

УДК 547.759.32

РЕАКЦІЇ ЦИКЛІЗАЦІЇ ТА НУКЛЕОФІЛЬНОГО ЗАМІЩЕННЯ 1,4-ДИКАРБАЗОЛІЛ-2,3,5,6-ТЕТРАФТОРОБЕНЗЕНУ

І. Єфімов, С. Бутенко, М. Аксьонова, Х. Піткович, Р. Литвин*, М. Обушак

*Львівський національний університет імені Івана Франка,
вул. Кирила і Мефодія, 6, 79005 Львів, Україна
e-mail: roman.lytvyn@lnu.edu.ua

Розроблено практично зручний метод синтезу 2,3,5,6-тетрафторобензенів, заміщених у положеннях 1 та 4 фрагментами карбазолу. З'ясовано, що в результаті реакції 2-амінопіридину з цією сполукою відбувається реакція гетероциклізації і утворюються похідні 7,8-дифторопіридо[1,2-*a*]бензімідазолу. Досліджено деякі аспекти перебігу реакцій ароматичного нуклеофільного заміщення в 1,4-дикарбазоліл-2,3,5,6-тетрафторобензені.

Ключові слова: гексафторобензен, реакція нуклеофільного заміщення, піридо[1,2-*a*]бензімідазол, карбазол, тетрафторобензен.

DOI: <https://doi.org/10.30970/vch.6501.216>

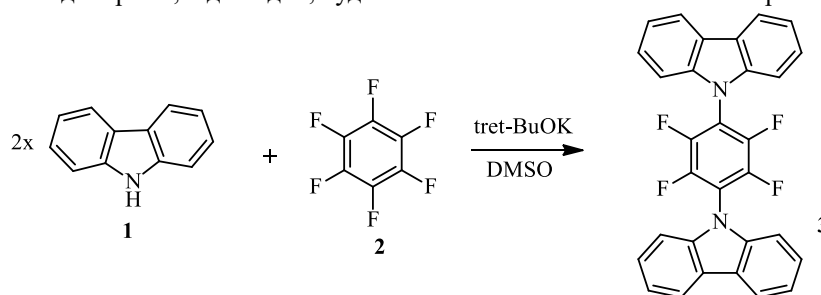
1. Вступ

Хімія поліфтораренів є важливим науковим напрямом, що стосується не лише фундаментальних досліджень, а й синтезу практично корисних матеріалів з неординарними властивостями. Інтересу до сполук цього типу сприяють досягнення у їхньому вивченні та виявлення унікальних властивостей поліфторорганічних сполук. Це стимулює розробку методів синтезу поліфтораренів/гетаренів та вивчення їхньої реакційної здатності. Такі сполуки були майже невідомі до 60-х років минулого століття, однак, тим не менш, сьогодні вони є затребуваними та мають перспективи практичного застосування. Зазначимо, що в наш час чимало поліфтораренів (гексафторобензен, декафторобіфеніл, октафторонафталін та ін.) є комерційно доступними, що дає змогу розширювати сфери застосування таких сполук. Найбільш характерними для перфтораренів є реакції нуклеофільного заміщення. Це дає можливість поетапно заміщати атоми фтору потрібними фрагментами і, отже, отримувати сполуки з бажаними практично корисними властивостями. Зокрема, заміна чотирьох атомів фтору в гексафторобензені на фрагменти 4,4'-диметоксидифеніламіну дала змогу отримати новий матеріал – DFТАВ, який використали як дірково транспортний матеріал для конструювання високоефективних перовскітних сонячних батарей [1]. Заміна кількох атомів фтору в декафторобіфенілі та октафторонафталіні донорними гетероциклічними фрагментами акридану, феноксазину, фенотіазину та інших дало змогу отримувати перспективні матеріали з ефектом термоактивованої уповільненої флуоресценції для конструювання OLED пристроїв та оптичних сенсорів кисню [2–4]. З літератури також відомо, що 1,4-дикарбазоліл-2,3,5,6-тетрафторобензен виявляє ефект фосфоресценції за кімнатної температури [5].

Усе це свідчить про те, що синтез та дослідження таких сполук є перспективним та актуальним завданням. У цій праці ми оптимізували метод синтезу 1,4-дикарбазоліл-2,3,5,6-тетрафторобензену з тим, щоб одержувати цю сполуку у мультиграмових кількостях, та дослідили деякі його реакції циклізації та нуклеофільного заміщення.

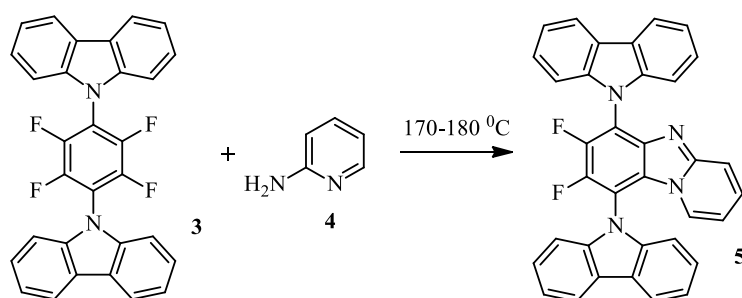
2. Результати досліджень та їх обговорення

Ми детально дослідили взаємодію гексафторобензену **2** з карбазолом **1** як донором, що є рутинно вживаним у конструюванні сучасних нових органічних люмінофорів, оскільки має потрібні для цього характеристики. Під час виконання нашої праці ми дослідили кілька варіантів проведення реакції ароматичного нуклеофільного заміщення атома фтору гетероциклічним фрагментом у сполуці **2**, застосовуючи для цього: а) карбонат калію в диметилформаміді або диметилсульфоксиді; б) подрібнений гідроксид калію в диметилсульфоксиді; в) *трет*-бутоксид калію в диметилсульфоксиді. Як з'ясували, у разі використання реакційних умов: а) продукт **3** утворюється з низьким виходом і, крім того, реакція триває надто довго (1–2 дні). Водночас, використовуючи умови: б) ми отримували сполуку **3** з непоганими виходами, але при цьому утворюється низка побічних продуктів і для очистки цільової сполуки **3** потрібно застосовувати колонкову хроматографію. Зважаючи на те, що ми планували застосовувати сполуку **3** як реагент у подальших перетвореннях, довелося розробити метод синтезу, який би дав можливість отримувати її у грамових кількостях, уникаючи при цьому тривалих та трудомістких способів очистки. Власне, використовуючи *трет*-бутилат калію як основу і проводячи реакцію в середовищі диметилсульфоксиду (умови в), нам вдалося досягнути бажаного – в цьому випадку продукт **3** очищали перекристалізацією з суміші спирт–ДМФА (1 : 2). Варто зазначити, що цю реакцію потрібно проводити в інертній атмосфері (або за відсутності кисню повітря), інакше, в разі наявності навіть слідових кількостей кисню, утворюються темнозбарвлені побічні продукти реакції, які важко потім відділити. Очевидно, це пов'язано з тим, що сполука **1** є сильним донором електронів, а генерований з неї аніон буде ще сильнішим донором і, відповідно, буде легко окиснюватися киснем повітря.



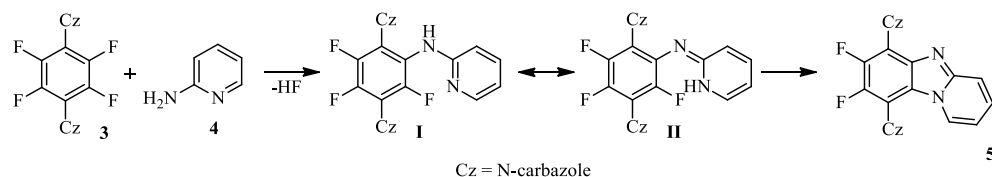
Маючи в активі розроблену зручну методику, придатну для синтезу сполуки **3** в грамових кількостях, ми досліджували реакції нуклеофільного заміщення атомів фтору у гексафторобензені. Спочатку дослідили сполуки **3** у реакціях з бінуCLEOфільним реагентом – 2-амінопіридином **4**. Як з'ясувалося, взаємодія між цими сполуками не відбувається в органічних розчинниках за кімнатної температури і за наявності різноманітних основ, а під час нагрівання утворюються

важкорозділювані суміші продуктів. Однак низька температура плавлення 2-амінопіридину **4** (59-60 °С) вкупі з його доброю розчинністю у воді підказала нам практичний спосіб успішного проведення цієї реакції. Отже, ми проводили цю реакцію в розплаві сполуки **4**, в якій 2-амінопіридин був мультифункціональним – висококиплячим розчинником, реагентом і основою одночасно. Також ми з'ясували, що оптимальна температура реакції – 170–180 °С, тривалість – 12 год і її треба проводити в інертній атмосфері (в іншому випадку вихід сполуки **5** різко знижується).



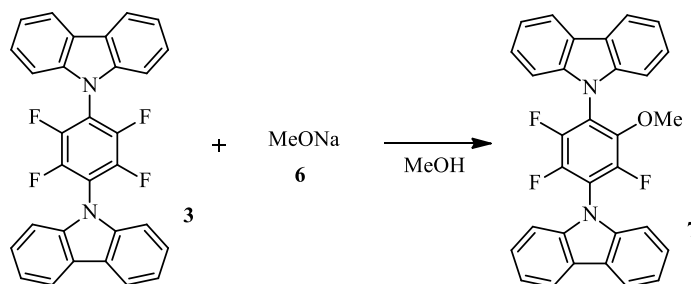
Після охолодження реакційної маси отриманий плав обробляли водою, надлишковий 2-амінопіридин і його гідрофторидна сіль розчинялися, в результаті чого отримували сирий продукт, який далі очищали колонковою хроматографією. Варто зазначити, що для з'ясування будови продукту **5** достатньо стандартного набору даних ЯМР спектроскопії. Зокрема, в ^{19}F ЯМР спектрі сполуки **5** простежуємо лише два сигнали (співвідношення 1:1) у вигляді дублетів з константою спінової взаємодії приблизно 21 Гц, що відповідає взаємодії атомів фтору в *орто*-положеннях бензенового кільця. З іншого боку, в результаті формування бензоімідазопіридинового циклу молекула втрачає симетрію і донорні фрагменти стають нееквівалентними. Це, своєю чергою, виливається у подвійний набір сигналів донорної системи і в появу чотирьох нових сигналів від утвореного бензоімідазопіридинового циклу (для деталей див. експериментальну частину).

Механістично утворення продукту **5** можна проілюструвати такою схемою:

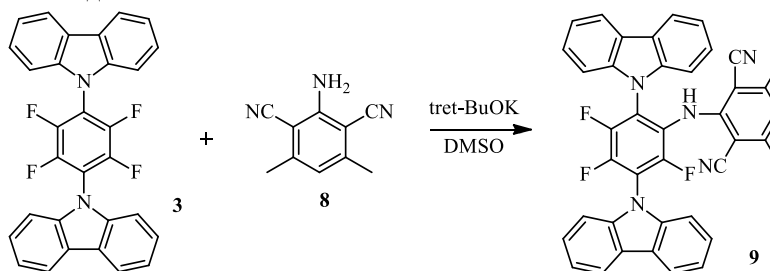


Унаслідок атаки нуклеофільного ексциклічного атома азоту 2-амінопіридину на сполуку **3** утворюється діариламін **I**, який зможе існувати у таутомерій формі **II**, а наступне відщеплення HF з замиканням імідазольного циклу завершує процес. Послідовність стадій циклізації може бути і зворотною: спочатку може відбуватися атака електрофільного центру тетрафторобензену ендциклічним атомом азоту 2-амінопіридину, а потім відбувається циклізація за участю аміногрупи.

Продовжуючи дослідження, ми з'ясували, що тетрафторобензен **3** гладко взаємодіє з метилатом натрію **6** в середовищі метилового спирту, причому сполука **7** утворюється у вигляді єдиного продукту реакції з високим виходом і очищена за допомогою перекристалізації. Більше того, нам не вдалося ввести сполуку **7** у подальші реакції нуклеофільного заміщення, ми незмінно отримували вихідний реагент.



Проводячи реакцію між сполукою **3** та стерично утрудненим і слабким нуклеофілом – 3,5-диметил-2,6-диціаноаніліном **8** – нам вдалося отримати продукт **9** з хорошим виходом.



3. Висновки

Розроблено практично зручний метод синтезу 1,4-карбазолдизаміщеного тетрафторобензену та досліджено деякі реакції ароматичного нуклеофільного заміщення атомів фтору за його участю та гетероциклізацію при взаємодії з 2-амінопіридином.

4. Експериментальна частина

Сpektри ^1H та ^{13}C ЯМР, що наведені у роботі, отримано на приладі Varian з робочою частотою 400 МГц, розчинник – CDCl_3 , внутрішній стандарт – тетраметилсилан. Тонкошарову хроматографію проводили на алюмінієвих пластинках, покритих силікагелем 60 (0,02 мм) Alugram[®]XtraSILG/UV₂₅₄, візуалізацію – УФ-лампю з робочими довжинами хвиль 254 та 365 нм. ІЧ-спектри синтезованих сполук отримано на приладі Shimadzu IRSpirit-T у діапазоні частот від 400 до 4 000 cm^{-1} .

9-(4-(9H-Карбазол-9-іл)-2,3,5,6-тетрафторофеніл)-9H-карбазол (3). У круглодонну колбу об'ємом 100 мл, оснащену магнітною мішалкою, поміщали 1,67 г (1 ммоль) карбазолу **1** та 1,12 г (1 ммоль) *tert*-бутилату калію. Колбу закривали

септою та продували помірним струменем азоту протягом 15 хв. Шприцом додавали 15 мл сухого деаерованого диметилсульфоксиду, отриману суміш перемішували при 30–40 °С протягом 0,5–1 год до повного розчинення реагентів. Упродовж цього часу розчин набуває світло-жовтого забарвлення. Відмітимо, що наявність навіть слідових кількостей кисню повітря на цій стадії призводить до утворення темно-червоних побічних продуктів, що згубно впливає на результат реакції і, зокрема, на подальший спосіб очистки. Окремо, в колбі на 20 мл, готували розчин 0,58 мл (0,5 ммоль) гексафторобензену в 5 мл сухого диметилсульфоксиду, який за допомогою шприца швидко додавали до реакційної суміші (попередньо охолодженої до кімнатної температури). Майже миттєво починає випадати осад калій фториду, а колір реакційної маси змінюється на білий. Для завершення реакції отриману суспензію перемішували додатково протягом 3–4 год. Після цього реакційну масу виливали у воду (100 мл), нейтралізували оцтовою кислотою до $\text{pH} \approx 8$ і після 20-тихвилинного відстоювання (для завершення коагуляції) утворений осад відфільтровували через фільтр Шотта. Осад на фільтрі ретельно промивали великою кількістю теплої води (30–50 °С) для видалення залишків неорганічної солі (KF). Отриманий продукт перекристалізували з суміші спирт–ДМФА (1:2). У випадку утворення забарвлених побічних продуктів (в результаті попадання кисню в реакційну масу) потрібно очищати продукт за допомогою колонкової хроматографії (елюент– CH_2Cl_2 –гексан (1:2), $R_f \approx 0,4$). 9-(4-(9H-Карбазол-9-іл)-2,3,5,6-тетрафторофеніл)-9H-карбазол (**3**) отримали у вигляді білих великих голок, вихід 68 %. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 7,35 (д, $J = 8,1$ Гц, 4H), 7,43 (т, $J = 7,5$ Гц, 4H), 7,56 (т, $J = 8,2$ Гц, 4H), 8,21 (д, $J = 7,7$ Гц, 4H). ^{19}F ЯМР (375 МГц, CDCl_3) δ , м.ч.: –141,19 (с, 4F). ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 109,91, 120,66, 121,47, 124,28, 126,62, 139,82. ІЧ-спектр (ATR), ν , cm^{-1} : 3049, 1626, 1603, 1582, 1520, 1497, 1474, 1443.

6,9-біс-(9H-Карбазол-9-іл)-7,8-дифторопіридо[1,2-а]бензімідазол (5). У круглодонну колбу об'ємом 10 мл, оснащену коротким зворотним повітряним холодильником, поміщали 1 г 2-амінопіридину **4** та 0,2 г тетрафторобензену **3**. Систему продували азотом протягом 15 хв. Реакцію проводили під невеликим надлишковим тиском азоту. Реакційну масу нагрівали за перемішування (температура масляної бані ≈ 170 – 180 °С) протягом 12 год. Після закінчення нагрівання одержану масу охолоджували до кімнатної температури, а до отриманого плаву додавали воду. Осад, що утворився, відфільтровували, промивали великим об'ємом теплої води (200 мл) та висушували. Отриманий таким способом сирий продукт очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, використовуючи метиленхлорид як елюент. Сполуку **5** отримали у вигляді білого аморфного порошку, вихід 64 %. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ , м.ч.: 6,67 (т, $J=7,0$ Гц, 1H), 7,04 (д, $J=6,8$ Гц, 1H), 7,33–7,57 (м, 13H), 7,64 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 8,32 (д, $J=7,5$ Гц, 2H), 8,41 (д, $J=7,4$ Гц, 2H). ^{19}F ЯМР (375 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ , м.ч.: –147,64 (д, $J=21,9$ Гц, 1F), –141,05 (д, $J=21,7$ Гц, 1F). ІЧ-спектр (ATR), ν , cm^{-1} : 3052, 1673, 1647, 1624, 1599, 1537, 1441.

1-Метокси-2,5-біс-(9H-карбазол-9-іл)-3,4,6-трифторобензен (7). Розчиняли 0,1 г (4,3 ммоль) металічного натрію в 30 мл абсолютного метилового спирту, охолоджуючи суміш. Після того, як увесь натрій розчинився, додавали 0,2 г (0,4 ммоль) сполуки **3**. Отриману суспензію кип'ятили з перемішуванням протягом 24 год. Далі реакційну масу охолоджували до кімнатної температури та виливали

в 100 мл води. Осад, що утворився, відфільтровували, промивали на фільтрі 100 мл води і перекристалізували з суміші спирт–ДМФА (1:1). Сполуку **7** отримали у вигляді білого дрібнокристалічного порошку, вихід 75 %. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6), δ , м.ч.: 3,54 (с, 3H, OCH₃), 7,34–7,40 (м, 4H), 7,47–7,58 (м, 8H), 8,28 (д, $J=7,7$ Гц, 4H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO- d_6), δ , м.ч.: –139,82 – –140,91 (м, 2F), –139,23 – –139,61 (м, 1F). ІЧ-спектр (ATR), ν , см⁻¹: 3052, 2951, 1624, 1601, 1471, 1052, 1025.

2-(2,5-біс-(9H-Карбазол-9-іл)-3,4,6-трифтороаніліно)-4,6-диметилізофталонітрил (9).

У сухому диметилсульфоксиді (7 мл) розчиняли 85,5 мг (0,5 ммоль) диціаноаніліну **8** та 56 мг (0,5 ммоль) *трет*-бутилату калію. Після того, як реагенти розчинилися (перемішування 5–10 хв), додавали 240 мг (0,5 ммоль) тетрафторобензену **3**. Отриману реакційну масу витримували при 60 °С та інтенсивному перемішуванні протягом 24 год. Додавали 25 мл крижаної води, а осад, що утворився, відфільтровували на фільтрі Шотта. Отриманий сирий продукт хроматографували на силікагелі, використовуючи як елюент суміш метиленхлорид–гексан (1:1). Сполуку **9** отримали у вигляді безбарвних дрібних голок, вихід 81 %. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6), δ , м.ч.: 1,88 (с, 6H, 2CH₃), 6,42 (с, 1H), 7,29 (т, $J=7,2$ Гц, 2H), 7,36–7,45 (м, 2H), 7,45–7,59 (м, 8H), 8,02 (д, $J=7,6$ Гц, 2H), 8,31 (д, $J=7,7$ Гц, 2H), 8,69 (ш. с, 1H, NH). ^{19}F ЯМР (375 МГц, DMSO- d_6), δ , м.ч.: –146,23 – –145,89 (м, 1F), –145,84 – –145,58 (м, 1F), –128,58 – –128,30 (м, 1F).

ІЧ-спектр (ATR), ν , см⁻¹: 3279, 3043, 2219, 1624, 1601, 1501, 1473, 1445.

5. Подяка

Роботу підтримано фінансово Міністерством освіти і науки України та фондом Simons Foundation (Award No. 1290588).

1. Chen H., Bryant D., Troughton J., Kirkus M., Neophytou M. et al. One-step facile synthesis of a simple hole transport material for efficient perovskite solar cells // Chem. Mater. 2016. Vol. 28, Iss. 8. P. 2515–2518.
DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.chemmater.6b00858>
2. Hladka I., Volyniuk D. Yu., Bezikonnyi O., Kinzhybalov V., Bednarchuk T. et al. Polymorphism of derivatives of tert-butyl substituted acridan and perfluorobiphenyl as sky-blue OLED emitters exhibiting aggregation induced-active thermally activated delayed fluorescence // J. Mater. Chem. C 2018. Vol. 6, Iss. 48. P. 13179–13189.
DOI: <https://doi.org/10.1039/C8TC04867C>
3. Funabiki K., Yamada K., Arisawa Y., Watanabe A., Agou T. et al. Design, regioselective synthesis, and photophysical properties of perfluoronaphthalene-based donor–acceptor–donor fluorescent dyes // J. Org. Chem. 2022. Vol. 87, Iss. 17. P. 11751–11765. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.joc.2c01446>
4. Danyliv I., Danyliv Y., Lytvyn R., Bezikonnyi O., Volyniuk D. et al. Multifunctional derivatives of donor-substituted perfluorobiphenyl for OLEDs and optical oxygen sensors // Dyes and Pigm. 2021. Vol. 193. 109493.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.dyepig.2021.109493>
5. Feng H.-T., Jiajie Z., Ping-An Y., Wang X.-D., Peng Q. Z., Zujin J., Wu T. B. Tuning molecular emission of organic emitters from fluorescence to phosphorescence through push-pull electronic effects // Nat. Comm. 2020. Vol. 11. 2617.
DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-020-16412-4>

**CYCLIZATION AND NUCLEOPHILIC SUBSTITUTION REACTIONS
OF 1,4-DICARBAZOLYL-2,3,5,6-TETRAFLUOROBENZENE****I. Yefimov, S. Butenko, M. Aksionova, Ch. Pitkovych,
R. Lytvyn*, M. Obushak***Ivan Franko National University of Lviv,
Kyryla i Mefodiya Str., 6, 79005 Lviv, Ukraine
e-mail: roman.lytvyn@lnu.edu.ua

The chemistry of polyfluoroarenes is an important scientific direction that concerns fundamental research and the synthesis of practically useful materials with extraordinary properties. Interest in compounds of this type was promoted by achievements in the study of their chemistry and the discovery of unique properties for polyfluoroorganic compounds. The most typical reactions of polyfluoroarenes are reactions of nucleophilic substitution. It allows substituting fluorine atoms gradually for the necessary units and thus obtaining compounds with the desired and practically useful properties. In this regard, the main aim of this work was to optimize the method of preparation of 1,4-dicarbazolyl-2,3,5,6-tetrafluorobenzene in order to obtain multigram scaled synthetic procedure and to study some of its reactions of cyclization and nucleophilic substitution.

Based on our experiments we found that the best results were achieved when the synthesis was carried out in deaerated dimethylsulphoxide in the presence of potassium tert-butoxide under inert atmosphere. In this case desired 1,4-dicarbazolyl-2,3,5,6-tetrafluorobenzene was obtained in 68 % yield and was purified by simple recrystallization from ethanol–DMF (1:2). With developed multigram scaled synthetic procedure in hand we began to study reaction of 1,4-dicarbazolyl-2,3,5,6-tetrafluorobenzene with nucleophilic reagents. Firstly, we began to examine reaction with 2-aminopyridine. It was found that this reaction does not proceed in common solvents. However, the reaction of heterocyclization occurs in solvent-free reaction conditions. In this case, the reaction was carried out in a large amount of 2-aminopyridine (10:1), that serves as high temperature boiling solvent, reactant and base. As a result, we obtained 6,9-bis-(9H-carbazol-9-yl)-pyrido[1,2-a]benzimidazole in 64 % yield. Further, we checked out reactions of 1,4-dicarbazolyl-2,3,5,6-tetrafluorobenzene with sodium methoxide and 3,5-dimethyl-2,6-dicyanoaniline. In both cases we obtained products of substitution of fluorine atom on titled nucleophiles in good yields without complications.

In conclusion, convenient method for the synthesis of 2,3,5,6-tetrafluorobenzenes substituted at positions 1 and 4 by carbazole units was developed. The reaction of 2-aminopyridine with this compound resulted in a heterocyclization reaction to form 7,8-difluoropyrido[1,2-a]benzimidazole derivatives. Some aspects of the course of aromatic nucleophilic substitution reactions in 1,4-donor substituted 2,3,5,6-tetrafluorobenzenes have been studied.

Keywords: hexafluorobenzene, nucleophilic substitution reaction, pyrido[1,2-a]benzimidazole, carbazole, tetrafluorobenzene.

Стаття надійшла до редколегії 31.10.2023
Прийнята до друку 09.09.2024