На правах рукописи

БОЖЕНКОВ
ГЕОРГИЙ ВИКТОРОВИЧ

1,2- И 2,2-ДИГАЛОГЕНВИНИЛКЕТОНЫ. СИНТЕЗ, СТРОЕНИЕ И ХИМИЧЕСКИЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ

Специальность 02.00.03 - «Органическая химия»

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Иркутск – 2003

Работа выполнена в лаборатории химии серы
Иркутского института химии им. А. Е. Фаворского
Сибирского отделения Российской академии наук

Научный руководитель доктор химических наук, профессор
Мирскова Анна Николаевна

Официальные оппоненты: доктор химических наук, профессор
Розинов Владимир Григорьевич

доктор химических наук
Рулев Александр Юрьевич

Ведущая организация: Ярославский государственный университет

Защита состоится 16 сентября 2003 года в 9^{00} часов на заседании диссертационного совета Д 003.052.01 при Иркутском институте химии им. А. Е. Фаворского СО РАН по адресу: 664033, Иркутск, ул. Фаворского, 1.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке Иркутского института химии им. А. Е. Фаворского СО РАН.

Автореферат разослан «1» августа 2003 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета, к. х. н. И.И. Цыханская

2003-А
12626

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы. Винилгалогениды и их производные давно и заслуженно занимают прочные позиции в промышленности и органическом синтезе. Особое место в ряду активированных винилгалогенидов принадлежит 2-галоген- и 2,2-дигалогенвинилкетонам, которые по праву привлекают внимание исследователей благодаря их высокой реакционной способности и многообразию химических превращений.

Актуальной задачей является разработка препаративных методов синтеза алкил-1,2-дихлорвинилкетонов, перфторалкил-2,2-дигалогенвинилкетонов как основы для развития химии этих высокореакционных полифункциональных соединений.

Наиболее перспективным направлением при исследовании химических превращений галогененонов является использование их для создания гетероциклических систем ряда пиразола, оксазола, тиазина, имидазола и др. на основе реакций с бинуклеофилами и амбидентными реагентами.

Исследование электронного и пространственного строения активированных карбонильной группой винилгалогенидов является актуальным для формирования концепции нуклеофильного замещения при sp^2-гибридизованном атоме углерода в галогенэтенах.

Целью работы является развитие синтетических подходов к неизвестным ранее представителям галогенвинилкетонов - алкил-1,2- и перфторалкил-2,2-дихлор(дибром)винилкетонам, сравнительное исследование электронного и конформационного строения 1,2- и 2,2-дихлор(бром)винилалкил-(перфторалкил)кетонов, поиск новых реакций нуклеофильного замещения и гетероциклизации с их участием, направленный синтез полифункциональных непредельных и гетероциклических соединений на их основе, обладающих практически полезными свойствами.

Научная новизна и практическая ценность. Разработаны препаративные способы получения неизвестных ранее перфторалкил-2,2-дихлор-

РОС. НАЦИОНАЛЬНАЯ БИБЛИОТЕКА С.Петербург 09 306 акт 506

(бром)винилкетонов, алкил-1,2-дихлорвинилкетонов, основанные на реакциях полигалогенэтенов с ацилгалогенидами в присутствии галогенидов алюминия.

Изучено электронное и конформационное строение 1,2- и 2,2-дихлор-(дибром)винилалкил(перфторалкил)кетонов методами ЯМР ^{1}H, ^{13}C, ^{19}F, ИК спектроскопии и хромато-масс-спектрометрии, диэлькометрии, квантово-химическими расчетами. Выявлена реализация в молекуле 2,2-дибромвинилтрифторметилкетона двух конформеров - плоского *s-цис* и неплоского *s-транс*. Установлено, что алкил-1,2-дихлорвинилкетоны стабильны в *Z,s-цис* конфигурации.

Осуществлен качественный сравнительный анализ реакционной способности 2-хлор-, 2,2-дихлор-, 2,2-дибром- и 1,2-дихлорвинилкетонов.

Открыта новая реакция гетероциклизации при взаимодействии 1-хлор- и 2,2-дихлор(дибром)винилкетонов с несимметричным диметилгидразином, приводящая в одну стадию с высокими выходами к 1-метил-3-алкилпиразолам и 1-метил-3-алкил(хлоралкил)(перфторалкил)(арил)-5-Cl(Br)-пиразолам.

На основе реакций 1,2-, 2,2-дихлорвинилкетонов и трифторметил-2,2-дихлор(бром)винилкетонов с алкилгидразинами разработаны методы синтеза 1-алкил-3-алкил(хлоралкил)(перфторалкил)(арил)-5(4)-хлор(бром)пиразолов.

Разработан метод внутримолекулярной гетероциклизации 2,4-динитрофенилгидразонов 1-хлор-, 1,2- и 2,2-дихлорвинилкетонов в полифосфорной кислоте до 1-(2,4-динитрофенил)-3-пропилпиразола, 1-(2,4-динитрофенил)-3-алкил-4(5)-хлорпиразолов. Установлена определяющая роль геометрической *син-, анти*-изомерии 2,4-динитрофенилгидразонов на протекание реакций гетероциклизации в пиразолы.

Установлено, что взаимодействие перфторалкил-2,2-дихлор(бром)-винилкетонов с ароматическими диаминами и аминоспиртами приводит к образованию перфторацилзамещенных бензимидазолов и бензоксазолов.

На основе реакций перфторметил-2,2-дихлор(дибром)кетонов с тиоамидами впервые получены перфторалкилзамещенные тиазинтионы.

Изомерные им алкил-1,2-дихлорвинилкетоны в реакциях как с тиоамидами, так и с тиолят-анионами образуют только бис-(2-ацил-1-хлорвинил)сульфиды.

Первичными испытаниями среди синтезированных соединений выявлены вещества, обладающие антибактериальной и инсектоакарицидной активностью.

Апробация работы и публикации: по материалам диссертации получен 1 патент, опубликовано 5 статей, тезисы 6 докладов.

Результаты работы были представлены на следующих химических форумах: XIII Международная научно-техническая конференция (Тула, 2000), I Всероссийская конференция по химии гетероциклов, посвященная 85-летию со дня рождения А. Н. Коста (Суздаль 2000), Молодежная научная школа по органической химии Екатеринбург 2000 и 2002, Новосибирск 2001, Первая международная конференция "Химия и биологическая активность синтетических и природных соединений" Москва 2001. Отдельные разделы работы докладывались и были отмечены премиями на конкурсах молодых ученых ИрИХ СО РАН.

Объем и структура работы: Диссертация состоит из введения, обзора литературы, посвящённого методам синтеза, строению и реакционной способности галогенвинилкетонов, обсуждения результатов собственных исследований, экспериментальной части, выводов и списка литературы из 127 наименований.

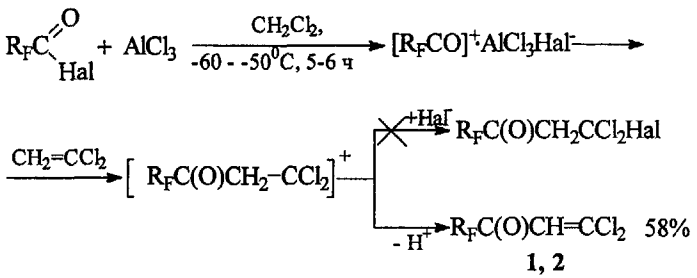
Диссертация включает 161 страниц основного текста, 23 таблиц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1.1. Синтез и строение перфторалкил-2,2-дихлор(бром)винилкетонов

Для получения 2,2-дихлорвинилкетонов с перфторалкильными заместителями нами использовалась известная реакция конденсации галогенангидридов карбоновых кислот с хлористым винилиденом. Исследовано влияние растворителя, катализатора, температуры и времени процесса на выход

перфторалкил-2,2-дихлорвинилкетонов **1, 2**. Оптимальный выход достигается при использовании эквимольного количества катализатора и реагентов.



R_F=CF_3 (**1**), C_3F_7 (**2**), Hal=Cl, Br.

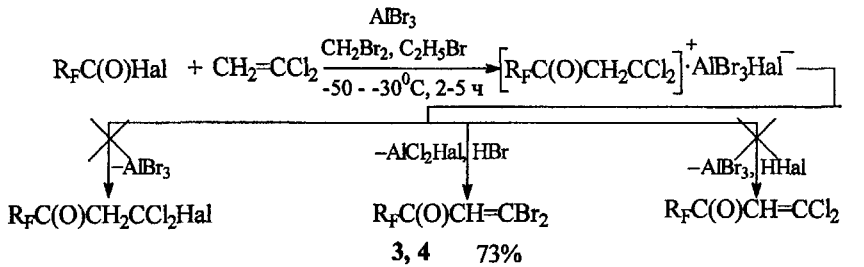
Отмечено, что в этих условиях образование насыщенных продуктов не наблюдается, в отличие от аналогичного взаимодействия хлорангидридов карбоновых кислот с хлористым винилиденом. По-видимому, при реакциях хлористого винилидена с галогенангидридами перфторалканкарбоновых кислот стабилизация образующегося карбокатиона происходит за счет элиминирования протона с выделением целевых продуктов - перфторалкил-2,2-дихлорвинилкетонов, а не за счет присоединения аниона хлора и образования трихлорэтилперфторалкилкетонов.

Поскольку бромистый винилиден недоступный продукт, то получить 2,2-дибромвинилкетоны аналогично 2,2-дихлорвинилкетонам взаимодействием 1,1-дибромэтена с ацилгалогенидами не представлялось возможным.

В то же время известно, что в присутствии бромистого алюминия протекают обменные реакции галогенов между хлор- и йод, хлор- и бромсодержашими алканами.

При изучении реакции перфторацилхлоридов и бромидов с хлористым винилиденом в присутствии 2 кратного количества катализатора образуются перфторалкил-2,2-дибромвинилкетоны.

Для выявления пути образования дибромвинилкетонов **3, 4** исследовалась возможность замещения атомов хлора на бром в хлористом винилидене и в фенил- и трифторметил-2,2-дихлорвинилкетонах. В условиях синтеза кетонов **3, 4** дибромэтен и соответствующие дибромвинилкетоны не были выделены.



R_F=CF_3 (**3**), C_3F_7 (**4**); Hal=Cl, Br.

Возможный путь к получению дибромвинилкетонов **3,4** заключается, по-видимому, в обмене атомов галогена в образующемся реакционном комплексе.

Строение, трифторметил-2,2-дихлорвинилкетона **1** и трифторметил-2,2-дибромвинилкетона **3** было изучено методами ИК и ЯМР спектроскопии, квантово-химическими расчетами методом DFT версии B3LYP/6-311 G (d, p) [1]. Полученные данные сопоставлены с результатами аналогичных расчетов для метил-2,2-дихлорвинилкетона **5**, метил-2,2-дибромвинилкетона **6**.

Согласно данным ЯМР ^{1}H, ^{13}C, ИК спектроскопии и проведенным расчетам трифторметил-2,2-дибромвинилкетон **3** и его дихлорвинильный аналог **1** представляют собой смесь конформеров: кетон **1** – плоских *s-цис-* и *s-транс* форм, кетон **3** - плоской *s-цис* и вышедшей из плоскости на угол 13^0 *s-транс* формы. Таким образом, наблюдаемое значительное увеличение химического сдвига олефинового протона в кетоне **3** (7.63 м.д.) по сравнению с кетоном **1** (7.00 м.д.) должно быть также связано с тем, что молекула дибромкетона **3** находится в неплоской *s-транс* конформационной форме и, вследствие этого, отсутствует сопряжение двойных C=O и C=C связей в его молекуле.

[1] Совместно с д.х.н. проф. Фроловым Ю.Л. и к.х.н. Торяшиновой Д.С-Д.

Полные заряды, длины связей, дипольные моменты и энергии в *s-цис* и *s-транс* конформациях дигалогенвинилкетонов **1, 3, 5, 6** и *E* и *Z* изомеров 1,2-дихлорвинилэтилкетона **8**

№ соед.	Конфигурация	μ, D	ΔE, ккал/моль	Заряды				Длины связей, пм			
				C_β	C_α	$C_{карб}$	O	C=O	C-C	C=C	$C_{C=O}$-C_R
1[а]	*S-цис*	2.3	-4.36	-0.19	-0.04	0.11	-0.25	120.5	147.2	134.1	155.6
	S-транс	2.2	0	-0.23	-0.01	0.08	-0.25	120.8	147.7	134.2	155.4
3[а]	*S-цис*	2.4	-5.07	-0.25	-0.07	0.11	-0.25	120.5	147.4	134.2	155.6
	S-транс	2.4	0	-0.26	-0.05	0.08	-0.25	120.8	148.1	134.2	155.5
5[а]	*S-цис*	2.7	0.32	-0.18	-0.07	0.19	-0.29	121.2	149.0	133.9	152.2
	S-транс	1.9	0	-0.24	-0.01	0.20	-0.29	121.5	149.3	133.6	151.2
6[а]	*S-цис*	2.6	-0.96	-0.23	-0.09	0.20	-0.29	121.1	149.5	133.8	151.8
	S-транс	2.1	0	-0.27	-0.06	0.20	-0.29	121.6	149.7	133.7	151.1
8[б]	*Z,S-цис*	1.34	-5,78	-1.025	0.913	-0.821	-0.258	123.7	148.7	134.7	150.0
	E,S-транс	2.65	0	-0.850	0.728	-0.528	-0.169	120.6	152.4	132.6	151.2
8[в]	*Z,S-цис*	1.47	-4,57	-0.981	1.103	-0.806	-0.333	121.4	151.2	133.7	151.5
	E,S-транс	2.96	0	-0.846	0.885	-0.393	-0.239	120.6	152.4	132.6	151.2

Примечание: [а] рассчитаны методом B3LYP/6-311 G(d,p); [б] рассчитаны методом B3LYP/6-311++ G(d,p); [в] рассчитаны методом RHF/6-311++ G(d,p).

Показано, что длины связей C=C, C_{α}-$C_{карб}$, C=O, C-$CF_3(CH_3)$ практически не зависят от конформационного строения кетонов **1**, **5**, **6**, наблюдается лишь незначительное увеличение длины связи $C_{карб}$–$C_{метил}$ для *s-цис* формы метилдихлорвинилкетона **5**. Для *s-цис*, *s-транс* конформеров кетона **3** различие в длинах связей C=C, C=O, C-$CF_3(CH_3)$ также незначительно, но в его *s-транс* неплоском конформере наблюдается заметное увеличение длины связи C_{α}-$C_{карб}$, что свидетельствует об уменьшении сопряжения двойной связи и карбонильной группы в этой конформации кетона **3**.

Рассчитанные для хлорвинилкетона **1** и кетонов **5**, **6** заряды на атомах для разных конформацонных форм этих молекул существенно различаются, в отличие от практически одинаковых длин связей.

Замена метильной группы на трифторметильную приводит к снижению отрицательного заряда на атоме кислорода карбонильной группы в кетонах **1**, **3** по сравнению с нефторированными аналогами **5**, **6**, что согласуется с большим электроотрицательным влиянием перфторметильной группы. Однако при этом снижается и положительный заряд на атоме углерода карбонильной группы.

Атомы C_{β} в соединениях **1**, **3**, **5**, **6** в обеих конформациях несут отрицательный заряд, абсолютное значение которого больше для дибромвинильных производных.

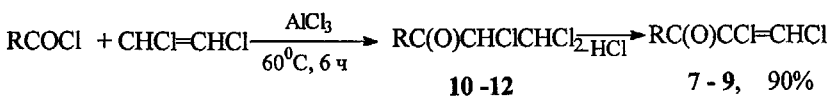
В обоих конформерах трифторметилкетона **3** заряды на атомах C_{β} и O практически одинаковы. В то же время в метил-2,2-дихлор(дибром)винилкетонах **5**, **6** и кетоне **1** наибольшая электронная плотность сосредоточена на атоме кислорода карбонильной группы. Заряды на атомах углерода двойной связи C_{α} и C_{β} для двух конформеров нефторированных метил-2,2-дихлорвинилкетона **5** и метил-2,2-дибромвинилкетона **6** существенно различаются, и лишь атомы кислорода карбонильной группы несут одинаковый отрицательный заряд.

Полученные результаты свидетельствует об одинаковом распределении зарядов и поляризации C=C и C=O связей в соединениях **1**, **3**, **5**, **6**, и, как

следствие, поведение дибромвинилкетонов **3, 6** в реакциях с нуклеофилами должно быть аналогично кетонам **1, 5**.

1.2. Синтез и строение 1,2-дихлорвинилкетонов

Нами разработан метод получения неизвестных ранее алкил-1,2-дихлорвинилкетонов **7-9** из ацилхлоридов и получаемой в промышленности смеси *цис-* и *транс*-изомеров 1,2-дихлорэтена в присутствии $AlCl_3$, в соотношении 1:6-10:1.



10 -12 **7 - 9**, 90%

R=CH_3 (**7, 10**), C_2H_5 (**8, 11**), C_3H_7 (**9, 12**)

При перегонке выделена и охарактеризована ХМС, ЯМР ^1H и ^{13}C и ИК спектрами смесь продуктов – соответствующие 1,2-дихлорвинилкетоны **7-9** и 1,2,2-трихлорэтилалкилкетоны **10-12**. Обработка реакционной смеси основаниями без нагревания либо перегонка с паром не приводят к полной конверсии трихлорэтилкетонов **10-12** в 1,2-дихлорвинилкетоны. Исчерпывающее дегидрохлорирование 1,2,2-трихлорэтилалкилкетонов **10-12** осуществили нагреванием (80-90^{0}C) реакционной массы с водным раствором карбоната натрия в течение 1 часа.

Такие жесткие условия не позволили получить арил-, хлорметил-, трихлорметил-1,2-дихлорвинилкетоны при взаимодействии соответствующих хлорангидридов с 1,2-дихлорэтеном. Полученные на первой стадии процесса трихлорэтилкетоны, при обработке основанием и нагревании подвергались гидролизу и выделялась смесь продуктов, содержащая, в том числе, целевые 1,2-дихлорвиниленоны, о чем свидетельствовало наличие сигналов при 7.6-8.0 м.д. в спектре ЯМР ^1H реакционной смеси.

Строение алкил-1,2-дихлорвинилкетонов **7-9** исследовалось методами ИК, ЯМР ^{1}H и ^{13}C, спектроскопии, диэлькометрии и квантово-химическими расчетами методами RHF и B3LYP в базисе 6-311++ G (d,p)[2].

Наличие в колебательных спектрах алкил-1,2-дихлорвинилкетонов **7-9** узких полос в области поглощения групп C=O и C=C, также как и синглет β-протона в спектрах ЯМР ^{1}H, свидетельствуют о геометрической и конформационной однородности соединений **7-9.** Наблюдаемые полосы валентных колебаний карбонильной группы (1690-1695 $см^{-1}$) в ИК спектрах кетонов **7-9** находятся в области отвечающей колебаниям карбонильной группы *s-цис* изомера алкил-2,2-дихлорвинилкетонов (1705),. Для циклических 1,2-дихлоренонов с закрепленной *Z,s-транс* формой полоса валентных колебаний $\nu_{C=O}$ сдвинута на ≈ 30-40 $см^{-1}$ в высокочастотную область по сравнению с аналогичной полосой в ИК спектрах кетонов **7-9**.

В спектрах ЯМР ^{1}H без развязки от протонов отсутствует заметное спин-спиновое взаимодействие атома углерода карбонильной группы и протона винильной группы ($^{3}J_{C\text{-}H}$≈0 Гц).

Согласно расчету плоская *Z,s-цис* структура 1,2-дихлорвинилкетона **8** выгоднее неплоской (φ $OCC_{\alpha}C_{\beta}$ ~ 90°) s-транс формы *E*-изомера этого соединения на 4.57 (RHF) и 5.78 (B3LYP) ккал/моль.

Для *Z,s-цис* структуры **8** можно предположить наличие внутримолекулярной водородной связи (C=O…H): расстояние между атомом кислорода и винильным протоном больше суммы их ковалентных радиусов, но меньше суммы их ван-дер-ваальсовых радиусов. Кроме того, связи C=O и C-H этого конформера несколько длиннее, чем таковые для *s-транс* конформера *E*-изомера. Отрицательный заряд на атоме кислорода больше в плоском *s-цис* конформере, чем в *s-транс*. Также изменяется и величина положительного заряда в конформерах на атоме водорода винильного фрагмента.

---

[2] Совместно к.х.н. Долгушиным Г.В. и Ушаковым П.Е.

Полученные результаты расчета свидетельствуют о значительной поляризации двойной связи в *E,Z*-изомерах 1,2-дихлорвинилкетонов в сторону C_β углеродного атома.

Интересно заметить, что зарядовое распределение в кетоне **8** практически не зависит от метода расчета.

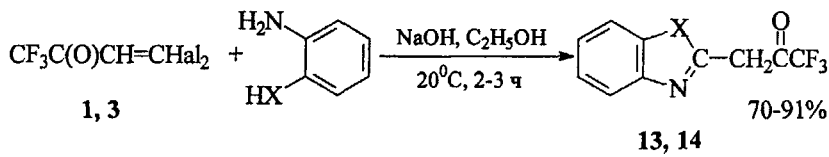
2. Химические превращения 2,2-дихлор(дибром)- и 1,2-дихлорвинилкетонов

Реакционная способность галогенвинилкетонов, проявляющаяся в высокой активности атомов галогена и карбонильной группы и способности порознь или совместно вступать в реакции с нуклеофилами, делает их весьма перспективными для синтеза соединений самых разнообразных классов соединений.

2.1. Взаимодействие галогенвинилкетонов с нуклеофилами и амбидентными реагентами

Развитие методов получения гетероциклических соединений на основе дигалогенвинилкетонов является перспективным направлением. Это особенно важно для синтеза гетероциклических продуктов с перфторалкильными группами.

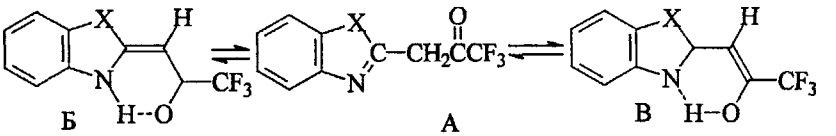
При взаимодействии кетонов **1** и **3** с *о*-фенилендиамином и *о*-аминофенолом образуются 2-(3,3,3-трифторметил-2-оксопропил)бензимидазол **13** и 2-(3,3,3-трифторметил-2-оксопропил)бензоксазол **14**.



X= NH (**13**), O (**14**); Hal=Cl, Br.

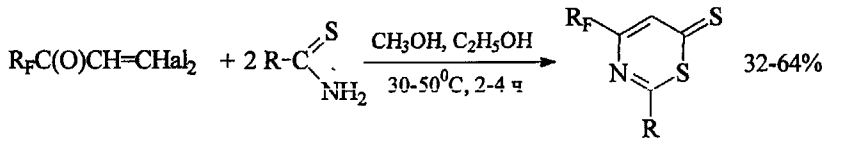
Для соединений **13, 14** возможно наличие трех таутомерных форм.

Отсутствие в спектрах ЯМР сигналов протонов и углерода фрагмента CH_2, свидетельствуют о том, что для соединений **13** и **14** бензимидазольная или оксазольная структуры не реализуются.



Выбор между кето-енольным (В) и енамино-иминным (Б) таутомерами затруднен, а наличие в спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C уширенных сигналов Н-4, Н-7 и С-4, С-7, скорее всего, свидетельствует о наличие в равновесии двух этих таутомеров, в которых осуществляется водородная связь.

В результате реакции перфторалкил-2,2-дигалогенвинилкетонов **1-4** с тиомочевиной и тиоацетамидом в спирте наблюдается замещение обоих атомов галогена с одновременной однонаправленной гетероциклизацией и выделением соответственно 2-амино-4-перфторалкил-1,3-тиазин-6-тионов **15, 16** и 2-метил-4-перфторалкил-1,3-тиазин-6-тионов **17, 18.**

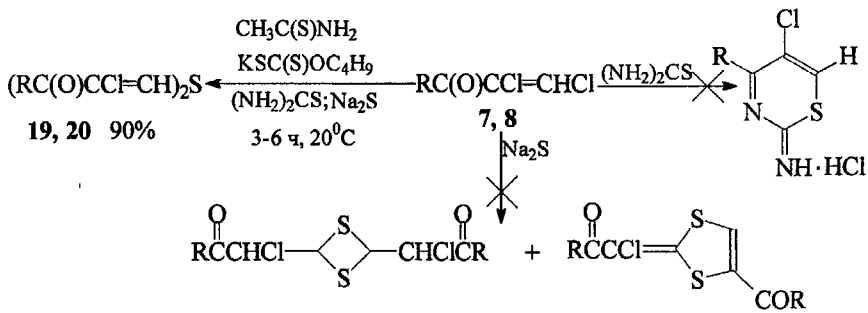


15-18

R_F= CF_3 (**15, 17**), R=NH_2; R_F=C_3F_7 (**16, 18**), R=CH_3; Hal=Cl, Br.

Известно, что алкил-, арил-2,2-дигалогенвинилкетоны реагируют с сульфидом натрия с образованием дитиолов и дитиетанов, а при взаимодействии с тиомочевиной и тиоацетамидом образуют соответствующие тиазинтионы.

Установлено, что в результате взаимодействия кетонов **7, 8** с тиомочевиной, тиоацетамидом, сульфидом натрия и бутилксантогенатом калия образуются сульфиды **19, 20.** Направление реакций не меняется при проведении ее как в протонодонорных, так и апротонных растворителях, при низких температурах либо при нагревании, а также при использовании большого избытка серосодержащего реагента, как в присутствии кислот, так и оснований.



R=CH_3 (**19**), C_2H_5 (**20**).

При взаимодействии алкил-1,2-дихлорвинилкетонов с алкил(арил)-аминами получены только продукты замещения атома хлора в β положении к карбонильной группе на аминогруппу - 2-аминовинилкетоны **21-25.**

21-25 70-90%

R=C_3H_7, R^2=H, R^1=C_6H_5 (**21**); R=CH_3, R^2=H, R^1=C_6H_5 (**22**), 4-$CH_3OC_6H_4$ (**23**), $CH_2CH{=}CH_2$ (**24**); R=C_2H_5, R^1=C_6H_5, R^2=CH_3 (**25**).

Направление процесса не меняется при изменении условий: при проведении реакции в различных растворителях (эфире, низших спиртах, ДМСО), при соотношении реагентов от эквимольного до шестикратного избытка амина, а также при двукратном избытке амина в присутствии триэтиламина, при температурах реакции от 0^0C до 70^0C.

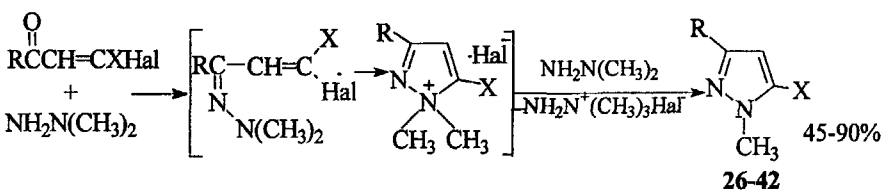
При всех исследуемых условиях не удалось осуществить замещения атома хлора в α-положении к карбонильной группе, а также получить соответствующие имины в реакциях кетонов в первичными аминами.

2.2. Пиразолы из хлор(бром)винилкетонов и гидразинов

Галогенпиразолы перспективные полупродукты для создания медицинских препаратов, красителей, флуоресцентов, инсектицидов, инсектоакарицидов и биологически активных соединений. Известные способы их получения сложны и многостадийны, а выходы низки. Таким образом, разработка препаративных методов синтеза пиразолов, а в особенности галогенпиразолов, из доступных продуктов, несомненно, является актуальной задачей, и в данной работе большое внимание уделено этой проблеме.

Реакции галогенвинилкетонов с 1,1-диметилгидразином и алкилгидразинами не были исследованы.

При проведении реакции 1,1-диметилгидразина с алкил-, арил-, хлоралкил-, перфторалкил-2-хлор- и 2,2-дихлор(бром)винилкетонами в соотношении 2:1, в среде органического растворителя образуются с хорошими выходами 1-метил-3-метил(хлорметил)пиразолы и 1-метил-3-алкил-, арил-, хлоралкил-, перфторалкил-5-хлор(бром)пиразолы.



X=Cl, R=CH_3 (**26**), C_2H_5 (**27**), C_3H_7 (**28**), *i*-C_3H_7 (**29**), CH_2Cl (**30**), CF_3 (**31**), C_6H_5 (**32**), 4-$CH_3C_6H_4$ (**33**), 4-$CH_3OC_6H_4$ (**34**), 4-BrC_6H_4 (**35**), 4-ClC_6H_4 (**36**), 4-$O_2NC_6H_4$ (**37**), 3-$O_2NC_6H_4$ (**38**). X=Br, R=CF_3 (**39**). X=H, R=CH_3 (**40**), CH_2Cl (**41**), C_3H_7 (**42**).

Механизм реакции заключается, по-видимому, в первоначальном образовании диметилгидразона хлорвинилкетона с последующей

внутримолекулярной атакой нуклеофильного диметиламинового фрагмента β-углеродного атома винильной группы. Образующийся при этом N,N-диметилпиразолиний хлорид декватернизуется с выделением целевого ароматического пиразола.

Альтернативный механизм реакции, включающий первоначальное образование четвертичных солей 1-[1-галоген-2-ацилвинил]-1-метилгидразиний галогенидов с последующей гетероциклизацией, маловероятен. Так, известно, что четвертичные соли диметилгидразина - 1-[1-бром-2-бензоил(2-тиеноил)-винил]-1,1-диметилгидразиний бромиды, полученные из соответствующих бромацетиленовых кетонов и 1,1-диметилгидразина, строение которых определено рентгено-структурным методом, не циклизуются в пиразолы.

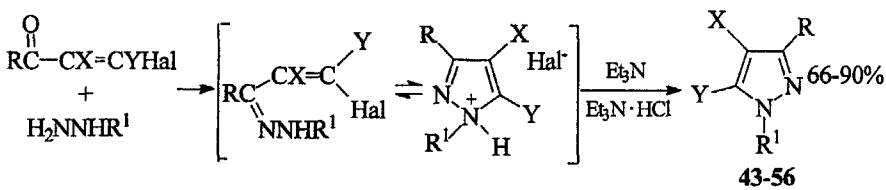
При взаимодействии моно- и дигалогенвинилкетонов с 1,1-диметилгидразином при эквимольном соотношении реагентов также образуются пиразолы и триметилгидразиний галогениды, но остается непрореагировавшим исходный кетон. Такое течение процесса может быть связано с одной стороны с дезактивацией части диметилгидразина выделяющимся хлористым метилом, с другой стороны декватернизация метилпиразолиний галогенида может происходить под действием диметилгидразина, который при этом превращается в неактивный в этой реакции триметилгидразиний галогенид.

К достоинствам этой реакции можно отнести полное использование сырья, так как наряду с пиразолами с количественным выходом образуются триметилгидразиний галогениды – препараты для сельского хозяйства и аминирующие реагенты. Использование 1,1-диметилгидразина для получения галогенпиразолов позволяет предложить это направление для создания новых технологий утилизации этого высокотоксичного компонента ракетного топлива.

При изучении реакционной способности 1,2-дихлор-, 2,2-дихлор(бром)винилкетонов с алкилгидразинами установлено, что конечными продуктами являются 1-алкил-3-алкил-, хлоралкил-, перфторалкил-, арил-4(5)-галогенпиразолы **43-56**.

Оптимальными условиями процесса являются: соотношение реагентов 1:1, присутствие эквимольного количества триэтиламина или использование двукратного избытка алкилгидразина.

Алкилгидразоны не были получены во всех изученных условиях: при проведении процесса в апротонных и протофильных растворителях, в углеводородах, в хлоруглеводородах, при мольном соотношении реагентов, при низких температурах (от -70^{0}C до 20^{0}C). При проведении процесса при соотношении реагентов 1:1 также образуются пиразолы, но остается непрореагировавший исходный кетон.

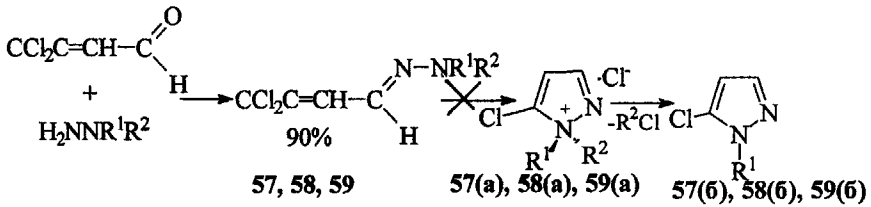


43-56

X=H, Y=Cl: R=CH_3, R^1=C_2H_5 (**43**); R=CH_3, R^1=C_7H_{15} (**44**); R=C_3H_7, R^1=C_7H_{15} (**45**); R=*i*-C_3H_7, R^1=CH_3 (**46**); R=CH_2Cl, R^1=C_2H_5 (**47**); R=CF_3, R^1=C_2H_5 (**48**), R=CF_3, R^1=C_7H_{15} (**49**); R=C_6H_5, R^1=C_7H_{15} (**50**); R=4-$NO_2C_6H_4$, R^1=C_2H_5 (**51**). Hal=Br: R=CF_3, R^1=C_2H_5 (**52**). X=Cl, Y=H: R=CH_3, R^1= C_7H_{15} (**53**); R=C_2H_5, R^1=C_2H_5 (**54**); R=C_2H_5, R^1=$CH_2C_6H_5$ (**55**); R= C_3H_7, R^1=C_2H_5 (**56**).

В то же время нам не удалось получить 1-метил(алкил)-5-хлорпиразолы реакцией 2,2-дихлоракролеина с 1,1-диметилгидразином и алкилгидразинами. Проведение реакции в условиях, аналогичных получению 1-метил - и 1-алкил-3-R-5-хлор(бром)пиразолов, а также варьирование температуры и времени процесса, соотношения реагентов не привели к образованию соответствующих пиразолов.

Во всех изученных условиях (при соотношении реагентов от эквимольного до двукратного избытка гидразина, температуры реакции от –70^{0}C до кипения реакционной смеси, в присутствии 1-2-кратного избытка триэтиламина) в реакции дихлоракролеина с диметилгидразином и алкилгидразинами получены соответствующие гидразоны дихлоракролеина.



$R^1=R^2=CH_3$ (**57**); $R^1=H$, $R^2=C_2H_5$ (**58**); C_7H_{15} (**59**).

Невозможность осуществления реакции гетероциклизации гидразонов дихлоракролеина **57, 58, 59**, вероятно, связана как с большим энергетическим барьером для протекания первой стадии процесса гетероциклизации - образования соответствующего пиразолиний хлорида, так и меньшей стабилизацией пиразолиниевых солей вследствие отсутствия заместителя в положении-3 пиразольного кольца.

[3]Ab initio расчеты *s-цис-* и *s-транс*-конфигураций 1,1-диметилгидразона дихлоракролеина **57**, а также продукта его внутримолекулярной циклизации показали энергетическое преимущество *s-транс* изомера, что, по-видимому, может быть обусловлено тем, что при такой геометрии молекулы валентные углы подвергаются минимальным деформациям и сохраняется плоская структура скелета, способствующая имеющемуся в молекуле сопряжению.

Промежуточное по энергии положение занимает s-цис изомер. Его энергия на 3,9 ккал/моль выше энергии s-транс изомера и на 6,44 ккал/моль ниже энергии 1,1-диметил-5-хлорпиразолий хлорида **57а**. По-видимому, общего выигрыша энергии при образовании 1-метил-5-хлорпиразола **57б** и хлористого метила недостаточно для перехода *s-транс* конформера 1,1-диметилгидразона дихлоракролеина в *s-цис* форму и последующей циклизации последнего. Самой невыгодной с энергетической точки зрения оказывается циклическая структура – диметилпиразолиний хлорид **57а**, его энергия на 10,3 ккал/моль выше энергии *s-транс* конформера **57**. Элиминирование хлористого метила из **57а** понижает энергию системы на 23.6 ккал/моль. Вероятно, такой выигрыш энергии не

[3] Совместно с к.х.н. Долгушиным Г.В. и Ушаковым П.Е.

обеспечивает процесса гетероциклизации и образования 1-метил-5-хлорпиразола **57б**

2.3. 1-(2,4-Динитрофенил)пиразолы -5(4)-хлорпиразолы из 2,4-динитрофенилгидразонов хлорвинилкетонов и акролеинов

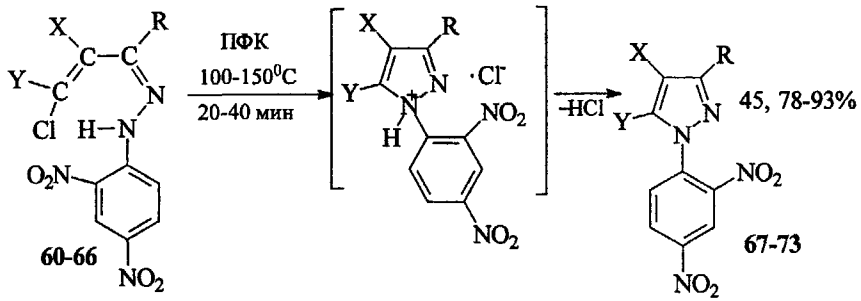
Для синтеза 1-(нитрофенил)замещенных пиразолов применяются сложные и имеющие ограничения в доступности исходных продуктов методы, не позволяющие осуществить варьирование строения целевых 1-(2,4-динитрофенил)пиразолов, в том числе получить пиразолы с атомом галогена в кольце и с различными заместителями в 3 положении пиразольного цикла.

Галогенвинилкетоны легко реагируют с 2,4-динитрофенилгидразином в кислых средах, образуя соответствующие 2,4-динитрофенилгидразоны (ДНФГ).

ДНФГ алкил-2,2- и -1,2-дихлорвинилкетонов при обработке основаниями, а также нагревании (70- 140^{0}С) в различных растворителях в течение 1-10 часов, не циклизуются в пиразолы. В то же время при обработке ДНФГ пропил-2,2-дихлорвинилкетона изомерного состава *син:анти* 2:3 избытком метилата натрия в ТГФ син-изомер ДНФГ превращается в 1-(2,4-динитрофенил-3-пропил-5-хлорпиразол, анти-форма ДНФГ остается не прореагировавшей.

Известен пример получения 1-(2,4-динитрофенил)-3-фенил-5-хлорпиразола термической циклизацией соответствующего 2,4-динитрофенилгидразона. ДНФГ алкил-2,2-дихлорвинилкетонов, имеющие предпочтительно *S-цис-анти*-конфигурацию, при термолизе не циклизуются в 5-хлорпиразолы, а ДНФГ ароматических кетонов существуют в *S-транс-син*-форме, способствующей гетероциклизации.

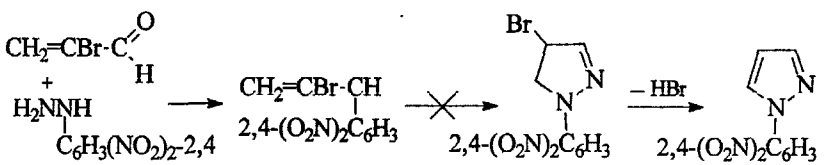
Учитывая, что процесс син-анти перехода геометрических изомеров ДНФГ катализируется кислотами, нами разработан удобный метод получения 1-(2,4-динитрофенил)пиразолов реакцией термической гетероциклизации соответствующих 2,4-динитрофенилгидразонов 2-хлор-, 1,2- и 2,2-дихлорвинилкетонов и 2,2-дихлоракролеина в кислой среде.



X=Y=H, R=C_3H_7 (**60, 67**); X=H, Y=Cl, R=H (**61, 68**), C_3H_7 (**62, 69**), C_6H_5 (**63, 70**); X=Cl, Y=H, R=CH_3 (**64, 71**), C_2H_5 (**65, 72**), C_3H_7 (**66, 73**).

Процесс циклизации протекает при нагревании ДНФГ в полифосфорной кислоте, при этом, вероятно, ДНФГ дихлорвинилкетонов претерпевают изомеризацию в *син*-изомер, который затем циклизуется в пиразол.

Механизм реакции заключается, по-видимому, во внутримолекулярной нуклеофильной атаке 2,4-динитрофениламиным фрагментом β-углеродного атома винильной группы. Образующийся при этом N-2,4-динитрофенилпиразолиний галогенид дегидрохлорируется при нагревании в ароматический пиразол.



Протекание реакции с первоначальным нуклеофильным присоединением 2,4-динитрофениламинового фрагмента к двойной связи с образованием соответствующих пиразолинов и последующее их дегидрогалогенирование с выделением соответствующих пиразолов, по-видимому, не реализуется. Так, при проведении реакции гетероциклизации 2,4-динитрофенилгидразона α-бромакролеина в ПФК, как 1-(2,4-динитрофенил)-4-бромпиразол-4,5-ин, так и 1-(2,4-динитрофенил)пиразол не образуются.

Разработанный метод получения 1-(2,4-динитрофенил)пиразолов, несомненно, делает эти соединения доступными и важными объектами для дальнейших исследований. Использование в синтезе пиразолов алкил(арил)-1-хлор-, 1,2-дихлор- и -2,2-дихлор(бром)винилкетонов с различными заместителями и 2-галогенакролеинов позволяет широко варьировать как строение радикалов в 3-положении гетероцикла, так и положение и природу атомов галогена в пиразолах.

Выводы

1. Разработан препаративный способ получения неизвестных перфторалкил-2,2-дихлорвинилкетонов реакцией хлористого винилидена с хлор(бром)ангидридами трифторуксусной и гептафтормасляной кислот в присутствии $AlCl_3$. Осуществлена реакция галогенного обмена при взаимодействии винилиденхлорида с перфторацилгалогенидами в присутствии $AlBr_3$, приводящая к 2,2-дибромвинилтрифторметил- и гептафторпропилкетонам, которая открывает пути конструирования недоступных дибромвинилкетонов.

2. Методом ИК спектроскопии и квантово-химическими расчетами установлено, что трифторметил-2,2-дибромвинилкетон представляет собой смесь s-цис плоского конформера и вышедшего из плоскости на $13{,}3^0$ s-транс конформера, а трифторметил- и метил-2,2-дихлорвинилкетоны устойчивы в плоской s-транс конформации.

3. Разработан эффективный препаративный метод получения алкил-1,2-дихлорвинилкетонов из ацилгалогенидов и 1,2-дихлорэтилена в присутствии галогенидов алюминия. Методами ЯМР ^1H, ^{13}C, ИК спектроскопии, диэлькометрии и квантово-химическими расчетами изучена конфигурация и электронное строение 1,2-дихлоренонов. Показано, что алкил-1,2-дихлорвинилкетоны стабильны в *s-цис* конформации *Z*-изомера.

4. Взаимодействие перфторалкил-2,2-дихлор(бром)винилкетонов с N,N-, N,O-бинуклеофилами и N,S-содержащими амбидентными реагентами приводит к получению гетероциклических производных ряда, имидазола, оксазола и 1,3-тиазина с перфторалкильными группами в боковой цепи.

5. Широко изучено взаимодействие галогенвинилкетонов с гидразинами: 2,4-динитрофенил- и алкилгидразинами, N,N-диметилгидразином и разработаны пути конструирования 4- и 5-галогенпиразолов на их основе:

а). Открыта новая одностадийная реакция однонаправленной гетероциклизации 2-хлор-, 2,2-дихлор(дибром)винилкетонов и несимметричного диметилгидразина в 1-метилпиразолы и 1-метил-5-Cl(Br)пиразолы. На ее основе разработан новый технологичный путь получения 3-алкил-, хлоралкил-, перфторалкил-, арил-1-метил- 5- Cl(Br)-пиразолов - полупродуктов для синтеза высокоэффективных инсектоакарицидов и строительных блоков для получения лекарственных препаратов, биологически активных веществ.

б). Разработан удобный способ получения 1-алкил-3-алкил(арил)-5-хлор-, 5-бром- и 4-хлорпиразолов взаимодействием 2,2-дихлор-, 2,2-дибром- и 1,2-дихлорвинилкетонов с алкилгидразинами. Установлено, что дихлоракролеин в реакциях с алкилгидразинами и диметилгидразином образует только соответствующие гидразоны.

в). Предложен метод получения 1-(2,4-динитрофенил)пиразолов, 1-(2,4-динитрофенил)-4(5)-хлорпиразолов из 2,4-динитрофенилгидразонов 2-хлор-, 1,2- и 2,2-дихлорвинилкетонов и 2,2-дихлоракролеина реакцией термической гетероциклизации соответствующих 2,4-динитрофенилгидразонов в полифосфорной кислоте. Использование в синтезе пиразолов алкил-1,2-дихлор- и алкил(арил)-2,2-дихлор(бром)винилкетонов с различными заместителями и галогенакролеинов позволяет широко варьировать строение радикалов в положении 3 гетероцикла, положение и природу атомов галогена в пиразолах.

6. Установлено, что в реакциях 1,2-дихлорвинилкетонов с алкил- и ариламинами замещается только атом хлора в β-положении к карбонильной

группе и образуются 1-хлор-2-органиламиновинилкетоны. При взаимодействии 1,2-дихлорвинилкетонов с сульфидом натрия, тиомочевиной и тиоацетамидом и бутилксантогенатом калия независимо от природы серосодержащего реагента образуются бис-(2-ацил-1-хлорвинил)сульфиды с выходами до 90%.

7. Определены некоторые направления практического использования результатов работы:

а). Среди синтезированных галогенпиразолов выявлены вещества, проявляющие инсектицидную и антибактериальную активность.

б). Новые одностадийные способы получения 4- и 5-хлорпиразолов могут быть использованы для разработки патентно чистой технологии производства эффективных противоклещевых препаратов – фенпироксимата, тебуфенпирада, ОМІ-88 и др.

Основное содержание работы изложено в следующих публикациях

1. Левковская Г.Г., Боженков Г.В., Ларина Л.А., Евстафьева И.Т., Мирскова А.Н. Синтез и свойства трифторметил-2,2-дихлорвинилкетона // ЖОрХ. 2001. Т. 37, Вып. 5. С. 684-688.
2. Левковская Г.Г., Боженков Г.В., Малюшенко Р.Н., Мирскова А.Н. Синтез производных пиразола из 1,1-диметилгидразина и хлорвинилкетонов // ЖОрХ. 2001. Т. 37, Вып. 12. С. 1876.
3. Боженков Г.В., Левковская Г.Г., Мирскова А.Н. Синтез трифторметил-2,2-дибромвинилкетона ацилированием 1,1-дихлорэтена в присутствии бромистого алюминия // ЖОрХ. 2002. Т.38, Вып. 1. С. 140-141.
4. Евстафьева И.Т., Боженков Г.В., Айзина Ю.А., Розенцвейг И.Б., Ермакова Т.Г., Левковская Г.Г., Мирскова А.Н. С- и N-Амидотрихлорэтилирование азолов // ЖОрХ. 2002. Т. 38, Вып. 8. С. 1230-1234.
5. Левковская Г.Г., Боженков Г.В., Ларина Л.И., Мирскова А.Н. Новый путь получения и свойства 3-алкил-, хлоралкил-, перфторалкил-, арил-1-метил-5-

H(Br)(Cl)-пиразолов из хлор(бром)винилкетонов и N,N-диметилгидразина. // ЖОрХ. 2002. Т. 38, Вып. 10. С. 1554-1559.

6. Патент РФ 2186772. Левковская Г.Г., Боженков Г.В., Мирскова А.Н., Танцырев А.П. приоритет по заявке 99123778/04(025140) от 11.11.1999. «Производные 1-метил-5-хлорпиразола и способ их получения», Бюл. изобретений. 2002. 22. С. 429.
7. Левковская Г.Г., Боженков Г.В., Ларина Л.И., Мирскова А.Н. Пиразолы из 1,1-диметилгидразина и хлорвинилкетонов // Тез. докл. I Всероссийской конференции по химии гетероциклов. Суздаль. 2000. С. 257.
8. Левковская Г.Г., Боженков Г.В., Мирскова А.Н. Гетероциклические соединения с перфторалкильными заместителями из перфторалкил-2,2-дихлор- и 2,2-дибромвинилкетонов. // Материалы первой международной конференции Химия и биологическая активность синтетических и природных соединений. Азотистые гетероциклы и алкалоиды. Москва. 2001. С. 184.
9. Боженков Г. В.,. Евстафьева И. Т, Левковская Г. Г., Ларина Л.И., Мирскова А.Н. Синтез и реакции 1-алкил-3-алкил(арил)-5-хлорпиразолов // В кн. Химические реактивы, реагенты и процессы малотоннажной химии. Тез. докл. XIII Международной научно-технической конференции. Тула. 2000. Издательство ТГПУ им. Л.Н. Толстого. С. 9.
10. Боженков Г.В. Синтез и свойства трифторметил-2,2-дихлорвинилкетона // Молодежная научная школа по органической химии. Сборник тезисов докладов.-Екатеринбург. 2000. С. 209.
11. Малюшенко Р.Н., Боженков Г.В. Синтез производных пиразола из 1,1-диметилгидразина и хлорвинилкетонов // Молодежная научная школа-конференция. Актуальные проблемы органической химии. Сборник тезисов докладов.-Новосибирск.-2001. С. 172.
12. Боженков Г.В. Алкил-1,2-дихлорвинилкетоны. Синтез и свойства // Молодежная научная школа-конференция по органической химии. Сборник тезисов докладов.-Екатеринбург. 2002. С. 96.

ЛР № 020262 от 10.11.96 г.
Объем 1,2 печ. листов.
Формат 60x84/16. Заказ 2920. Дата 14.07.2003. Тираж 100 экз.

Отпечатано в Глазковской типографии
664039, г.Иркутск, ул.Гоголя, 53

12626

2003-A
12626