

На правах рукописи

КОНДРАШОВ
Евгений Владимирович

ПОЛИГАЛОГЕНЭТИЛИДЕН- И ПОЛИГАЛОГЕНЭТИЛАМИДЫ
ТРИФТОРМЕТАНСУЛЬФОКИСЛОТЫ

Специальность 02.00.03 - органическая химия

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Кондрашов

Иркутск – 2005

Работа выполнена в Иркутском институте химии им. А. Е. Фаворского
Сибирского отделения Российской академии наук

Научный руководитель доктор химических наук
Левковская Галина Григорьевна

Официальные оппоненты: доктор химических наук
Шаинян Баграт Арменович

 доктор химических наук
Дьячкова Светлана Георгиевна

Ведущая организация Иркутский государственный университет

Защита состоится 22 декабря 2005 года в 9 часов на заседании диссертационного совета Д 003.052.01 по защите диссертаций на соискание ученой степени доктора химических наук 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 21 ноября 2005 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета д.х.н.



Тимохина Л. В.

2006-4
18546

2193208

3

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы

N-Функциональнозамещенные имины полигалогенальдегидов являются удобными строительными блоками при получении рядов полигалогенэтил-амидов, N-защищенных α -аминокислот, аминокальдегидов, гетероциклических соединений и др. Широкие синтетические возможности галогенсодержащих альдиминов реализуются благодаря наличию в их структуре высокоэлектрофильной C=N связи, активированной электроноакцепторными группами, что позволяет вовлекать эти соединения во взаимодействие с нуклеофилами, в процессы амидоалкилирования ароматических и гетероароматических соединений, в реакции циклоприсоединения.

До настоящей работы в литературе отсутствовали сведения о синтезе трифторметилсульфонилиминов полигалогенальдегидов. В литературе имеются лишь две работы о синтезе и свойствах перфторалкилсульфонилиминов хлораля, хотя от таких соединений следует ожидать уникальных физико-химических и биологических свойств, изучение которых на сегодняшний день также находится только на начальном этапе. В то же время известно значительное число биологически активных веществ, в том числе лекарственных препаратов, гербицидов, регуляторов роста растений, содержащих в своей структуре трифторметилсульфонильный и трифторметилсульфонамидный фрагменты.

Поэтому разработка методов синтеза трифторметилсульфонилиминов полигалогенальдегидов, функционализация различных соединений с их участием и поиск среди полученных полигалогенэтиламидов трифторметансульфокислоты новых практически ценных продуктов является актуальной задачей.

Цель работы: на основе взаимодействия N,N-дихлорамида трифторметансульфокислоты с полигалогенэтенами разработать синтетические подходы к N-полигалогенэтилиден- и N-полигалогенэтиламидам трифторметансульфокислоты, изучить их химические свойства, строение, выявить возможные перспективы использования. Определить влияние трифторметилсульфонильной группы на свойства N,N-дихлорамида и иминов по сравнению с соответствующими производными аренсульфонамидов.

Исследования выполнены в соответствии с планом НИР Иркутского института химии им. А. Е. Фаворского СО РАН по теме: «Направленный синтез и развитие синтетического потенциала галогенорганических соединений: получение функциональных гетероатомных соединений, новых синтонов и катализаторов, исследование их молекулярного и надмолекулярного строения в различных фазах» номер государственной регистрации 0120.0406376, при финансовой поддержке РФФИ (грант 05-03-97202), Программы Президиума РАН "Фундаментальные науки - медицине", междисциплинарный интеграционный проект № 146 «Разработка лекарственных и профилактических препаратов для медицины. Фундаментальные основы и реализация».

РОС. НАЦИОНАЛЬНАЯ
БИБЛИОТЕКА
С.Петербург
09 100 100

Научная новизна и практическая ценность

Реакцией N,N-дихлорамида трифторметансульфокислоты с 1,2-дихлорэтиленом, трихлорэтиленом, трибромэтиленом и хлористым винилиденом получены неизвестные ранее трифторметилсульфонилимины дихлоруксусного альдегида, хлораля, дибромхлоруксусного альдегида и N-(2,2,2-трихлорэтил)-амид трифторметансульфокислоты соответственно. Показано сильное активирующее влияние трифторметилсульфонильной группы на реакционную способность дихлорамида трифторметансульфокислоты с полигалогенэтенами по сравнению с аренсульфонильной.

Получены новые данные о пути реакций N,N-дигалогенамидов сульфокислот с полигалогенэтенами, приводящих к соединениям с азометиновой связью. Впервые установлено, что взаимодействие дихлорамида трифторметан-сульфокислоты, бензол- и хлорбензолсульфокислот с полихлорэтенами протекает через образование неустойчивых насыщенных аддуктов – N-хлор-(1-хлор-2-полихлорэтил)амидов сульфокислот.

Используя высокие электрофильные свойства азометиновой связи трифторметилсульфонилиминов, разработаны удобные методы трифторметилсульфонамидоалкилирования амидов, спиртов, ароматических и гетероароматических соединений.

Введение трифторметилсульфонильной группы в структуру иминов полигалогенальдегидов позволило значительно расширить их синтетические возможности по сравнению с аренсульфонилиминами. Так, полученные имины вступают в реакцию с такими слабыми нуклеофилами как *para*-нитрофенол и трифторметансульфонамид, амидоалкилируют 1,3-диалкил-5-хлорпиразолы и тиофены без использования катализаторов.

При изучении строения полихлорэтиламидов трифторметансульфокислоты методами ИК-спектроскопии и квантовохимических расчетов обнаружена их способность к образованию прочных внутримолекулярных и межмолекулярных водородных связей с участием группы $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{NH}$.

Первичные исследования показали высокую акарицидную активность N-[1-(5-хлортиенил-2)-2,2,2-трихлорэтил]амида трифторметансульфокислоты по отношению к переносчикам энцефалита - самкам клещей *Ixodes persulcatus*.

Апробация работы и публикации

По материалам диссертации опубликовано 8 статей, 9 тезисов докладов.

Результаты работы были представлены на студенческой научной конференции, г. Иркутск (2000), серии молодежных научных школ-конференций «Актуальные проблемы органической химии» в городах Екатеринбург (2000, 2002), Новосибирск (2001, 2003), II интеграционной междисциплинарной конференции молодых ученых СО РАН и высшей школы «Научные школы Сибири: взгляд в будущее», г. Иркутск (2003), XVII Международной научно-технической конференции «Реактив-2004», г. Уфа, VIII Молодежной научной школе-конференции по органической химии г. Казань (2005).

Объем и структура работы

Диссертация состоит из введения, литературного обзора, посвящённого синтезу и свойствам фторсодержащих N-ацил-, сульфонил-, фосфонилиминов,

обсуждения результатов собственных исследований, экспериментальной части, выводов и списка литературы из 165 наименований.

Диссертация включает 155 страниц основного текста, 2 таблицы и 5 рисунков.

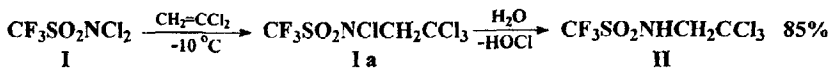
СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1. N,N-Дихлорамид трифторметансульфо­кислоты в реакциях с полигалогенэтенами

До настоящей работы в литературе отсутствовали сведения о реакции N,N-дихлорамида трифторметансульфо­кислоты с полигалогенэтенами или ацетиленами, которые могли бы привести к имидам полигалогенальдегидов.

1.1. Взаимодействие N,N-дихлорамида трифторметансульфо­кислоты с 1,1-дихлорэтиленом

Взаимодействие N,N-дихлорамида трифторметансульфо­кислоты (I) с 1,1-дихлорэтиленом протекает с сильным экзотермическим эффектом и сопровождается полимеризацией 1,1-дихлорэтилена. Удалось подобрать условия, при которых процесс полимеризации сведен к минимуму: к охлажденному до -10°C раствору дихлорамида (I) в CCl_4 приливали разбавленный раствор 1,1-дихлорэтилена в CCl_4 .

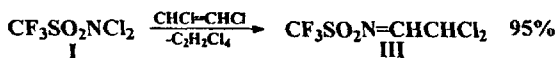


Аналогично N,N-дихлорамидам аренсульфо­кислот, реакция 1,1-дихлорэтилена с дихлорамидом (I) протекает через стадию образования N-хлор-N-(2,2,2-трихлорэтил)амида трифторметансульфо­кислоты (I a). Промежуточно образующийся амид (I a) зафиксированный и охарактеризованный методом ЯМР ^1H спектроскопии в реакционной смеси, является неустойчивым и легко обменивает атом хлора на атом водорода в условиях выделения.

1.2. Взаимодействие дихлорамида трифторметансульфо­кислоты с 1,2-дихлорэтиленом

Взаимодействие дихлорамида (I) с 1,2-дихлорэтиленом осуществляли в 6-10 кратном мольном избытке 1,2-дихлорэтилена, который одновременно является реагентом и растворителем.

Реакция протекает при комнатной температуре на солнечном свету с заметным экзотермическим эффектом, не требует катализаторов и приводит к N-(2,2-дихлорэтилен)амиду трифторметансульфо­кислоты (III).



В дальнейших превращениях имин (III) использовался без выделения из реакционной смеси.

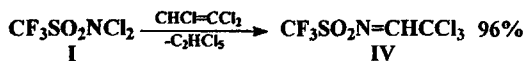
Реакция дихлорамида (I) с 1,2-дихлорэтиленом приводит исключительно к имину (III). Изученные ранее реакции N,N-дихлорамидов аренсульфоокислот с 1,2-дихлорэтиленом протекают только при длительном кипячении реакционной смеси и приводят к трудноразделимой смеси иминов дихлоруксусного альдегида и хлораля и их производным, вероятно, вследствие протекания побочной реакции хлорирования 1,2-дихлорэтилена до трихлорэтилена.

При реакции дихлорамида (I) с 1,2-дихлорэтиленом побочная реакция, по-видимому, не идет, поскольку дихлорамида (I) быстро и в мягких условиях присоединяется к 1,2-дихлорэтилену.

Таким образом, вышеизложенное демонстрирует активирующее влияние трифторметилсульфонильного заместителя на реакционную способность дихлорамидной группы, приводящее к более высокой хемоселективности процесса по сравнению с аналогичными реакциями дихлорамидов аренсульфоокислот.

1.3. Взаимодействие дихлорамида трифторметансульфоокислоты с трихлорэтиленом

Взаимодействие N,N-дихлорамида (I) с трихлорэтиленом осуществляли в 4-х - 8-ми кратном мольном избытке трихлорэтилена. Реакция протекает за 24 ч с заметным экзотермическим эффектом при комнатной температуре на солнечном свете без катализаторов, значительно ускоряется УФ-облучением.



Трифторметилсульфонилимин хлораля (IV) использовался в дальнейших синтезах без выделения из реакционной смеси. При выделении имина (IV) в чистом виде, из-за повышенной чувствительности к влаге воздуха и малой устойчивости к перегреву в процессе перегонки, выход снижался до 35%.

Описанное ранее взаимодействие N,N-дихлорамидов аренсульфоокислот с трихлорэтиленом идет только при длительном кипячении реакционной смеси.

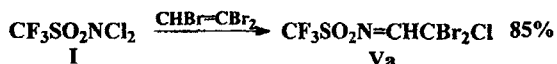
Одностадийность реакции и отсутствие побочных процессов подчеркивают достоинства метода синтеза перфторалкилсульфонилиминов полихлоральдегидов на основе реакции N,N-дихлорамидов перфторалкансульфоокислот с полихлорэтенами.

1.4. Взаимодействие N,N-дихлорамида трифторметансульфоокислоты с трибромэтиленом

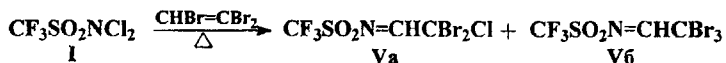
Анализ литературы свидетельствует, что N,N-дихлорамиды аренсульфоокислот реагируют с трибромэтиленом при длительном кипячении

реакционной смеси и дают только аренсульфонилимины дибромхлоруксусного альдегида, которые, по литературным данным, существуют в виде смеси *E*- и *Z*-изомеров в соотношении 4:3 соответственно.

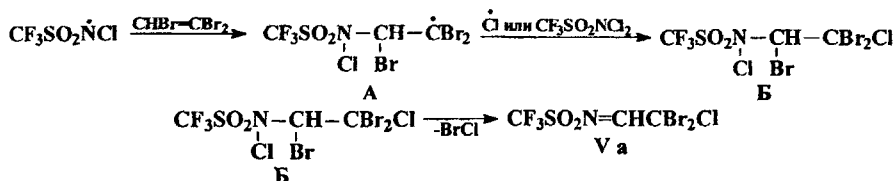
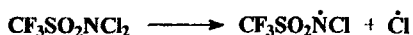
В отличие от этого взаимодействие дихлорамида (I) с трибромэтиленом идет при комнатной температуре на солнечном свете с сильным экзотермическим эффектом. Если не допускать перегрева реакционной смеси выше 40 °С, то происходит образование исключительно имина дибромхлоруксусного альдегида (V a).



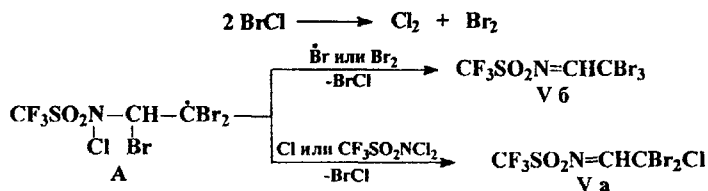
При температуре 100 °С и более реакция неожиданно приводит к смеси иминов дибромхлоруксусного и трибромуксусного альдегидов (V a) и (V б) в соотношении ~1:1.



По-видимому, вначале происходит гомолитический разрыв связи N-Cl с образованием амидильного радикала. Далее амидильный радикал присоединяется к трибромэтилену с образованием радикал-аддукта (A), который, присоединяя атом хлора, дает насыщенный амид с дибромхлорметильной группой (Б) Аддукт (Б) в условиях реакции является неустойчивым, отщепляет молекулу хлорида брома, образуя имин (V a).



По-видимому, при повышенной температуре радикал (A) может конкурентно присоединять либо атом брома, либо атом хлора.

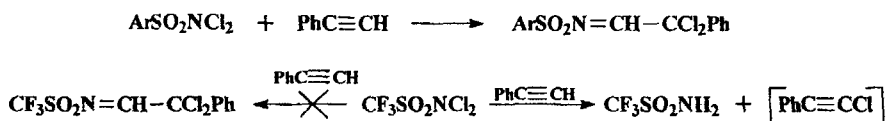


Таким образом, впервые обнаружено, что взаимодействие дихлорамида трифторметансульфокислоты с трибромэтиленом выходит за рамки общего правила взаимодействия *N,N*-дихлорамидов кислот с полигалогенэтенами и приводит к смеси иминов дибромхлор- и трибромуксусного альдегидов.

1.5. Взаимодействие *N,N*-дихлорамида трифторметансульфокислоты с фенилацетиленом и тетрахлорэтиленом

Нам не удалось распространить на дихлорамид (I) известный метод получения сульфонилиминов дихлорфенилуксусного альдегида, основанный на взаимодействии *N,N*-дихлорамидов сульфокислот с фенилацетиленом, которое достаточно хорошо осуществляется в случае *N,N*-дихлорамидов аренсульфокислот.

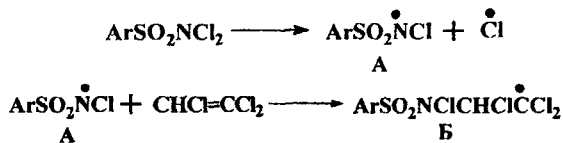
По-видимому, преобладающей является реакция хлорирования фенилацетилена с образованием трифторметансульфонамида и фенилхлор-ацетилена, деструкция которого в условиях процесса приводит к осмолению реакционной смеси.

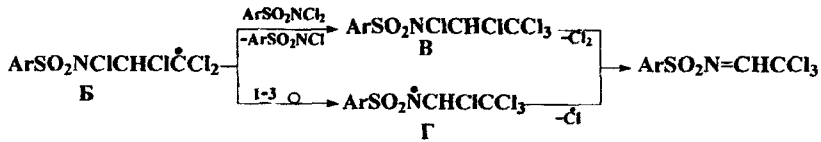


Нам не удалось даже в жестких условиях присоединить дихлорамид (I) к тетрахлорэтилену, что можно объяснить существенной инертностью этого этена. *N,N*-Дихлорамиды аренсульфокислот также не присоединяются к тетрахлорэтилену.

2. Новые данные о механизме реакций *N,N*-дихлорамидов сульфокислот с галогенэтенами

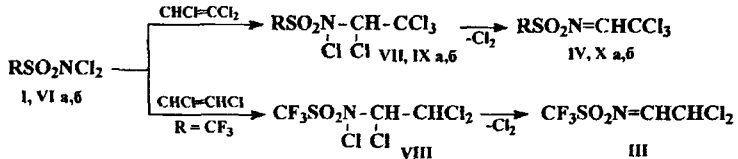
Ранее методами ХПЯ и ЭПР был установлен свободнорадикальный механизм реакций *N,N*-дихлорсульфонамидов с полигалогенэтенами. Процесс начинается при нагревании или УФ-облучении реакционной смеси. Вначале происходит гомолитический разрыв связи N-Cl с образованием амидильного радикала (A). Далее амидильный радикал (A) присоединяется по двойной связи полигалогенэтена, давая радикал-аддукт (Б), который может стабилизироваться двумя различными путями: либо присоединив атом хлора с образованием насыщенного аддукта (В), либо претерпев 1,3-хлоротропную перегруппировку с образованием радикала (Г), приводя в конечном счете к имину, как показано на схеме.





Ни один из возможных путей однозначно доказан не был, поскольку авторы не смогли выделить или обнаружить насыщенный продукт присоединения (В), и физико-химическими методами подтвердить наличие в реакционной смеси радикала (Г).

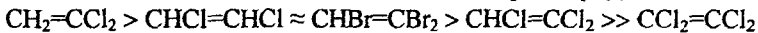
Нами впервые обнаружено, что реакция дихлорамида (I) с 1,2-дихлор- и трихлорэтиленами при температуре не выше 25°C и дихлорамидов бензол- и хлорбензолсульфокислот (VI а, б) с трихлорэтиленом при температуре не выше 15°C протекают через образование насыщенных продуктов присоединения (VII, VIII, IX), которые легко дехлорируются в имины. Такое протекание процесса было установлено с помощью ЯМР-мониторинга, кроме того амид (IX б) выделен в индивидуальном виде.



R = CF_3 (I, IV, VII), Ph (VI а, IX а, X а), 4-Cl-C₆H₄ (VI б, IX б, X б)

Таким образом, однозначно доказано, что взаимодействие дихлорамида трифторметансульфокислоты с полихлорэтенами идет через стадию образования неустойчивых насыщенных интермедиатов.

Учитывая на качественном уровне экзотермический эффект (температура реакционной смеси) и скорость протекания реакций дихлорамида трифторметансульфокислоты с полигалогенэтенами (время достижения максимального выхода), последние могут быть расположены в следующий ряд реакционной способности по отношению к дихлорамиду (I):



Полученные данные подтверждают, что в реакции присоединения к галогенэтенам принимает участие высокоэлектрофильный амидильный радикал $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{N}^{\cdot}\text{Cl}$. Такой радикал, как следует из экспериментов, очень чувствителен к распределению π -электронной плотности в галогенэтенах.

3. Реакционная способность трифторметилсульфонилиминов полигалогенальдегидов

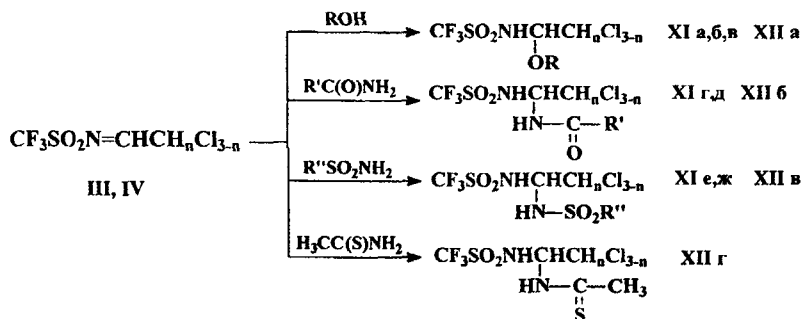
Мы изучили взаимодействие трифторметилсульфонилиминов с О- и N-центрированными нуклеофилами, и поведение в реакциях C-амидоалкилирования ароматических и гетероароматических соединений.

3.1. Взаимодействие трифторметилсульфонилиминов полигалогенальдегидов с нуклеофилами

Как и следовало ожидать, наличие трифторметилсульфонильной группы в структуре полученных иминов значительно увеличивает их реакционную способность по сравнению с аренсульфонильной в реакциях с нуклеофилами.

Синтезированные трифторметилсульфонилимины (III, IV, V) с электродефицитной азометиновой связью чрезвычайно легко вступают в реакции с O- и N-нуклеофилами, образуя продукты присоединения по $\text{C}=\text{N}$ -связи.

Присоединение воды, спиртов, амидов карбоновых и тиокарбоновых кислот сопровождается сильным экзотермическим эффектом с образованием амидов (XI а-ж, XII а-г) с выходом 38-95%. Выходы продуктов присоединения возрастают, если имины (III, IV) не выделять в чистом виде из реакционной смеси, в которой они образуются.



(IV, XI) $n = 0$; R = H (а), OCH_3 (б), $\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{NO}_2-4$ (в), $\text{R}' = \text{CH}_2\text{Cl}$ (г), $\text{CH}=\text{CH}_2$ (д), $\text{R}'' = \text{Ph}$ (е), CF_3 (ж);

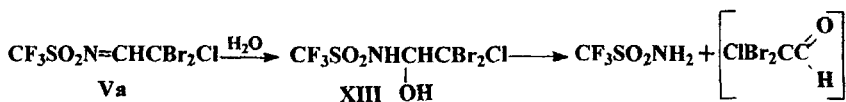
(III, XII) $n = 1$; R = H (а), $\text{R}' = \text{PhNH}$ (б), $\text{R}'' = \text{Ph}$ (в).

При комнатной температуре в течение суток в реакцию присоединения к имиnam (III, IV) можно вовлечь сульфонамиды и хлорацетамид. При нагревании имин (IV) взаимодействует даже с такими слабыми нуклеофилами как *para*-нитрофенол и трифторметансульфонамид. Описанные в литературе аренсульфонилимины полигалогенальдегидов с трифторметансульфонамидом и нитрофенолом не реагируют.

Как показано в работах Л. М. Ягупольского, заместитель $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{N}=\text{C}$ обладает большими электроноакцепторными свойствами, чем атом кислорода. Отсюда следует, что положительный заряд на карбонильном атоме углерода хлораля меньше, чем на азометиновом атоме углерода имиnam (IV). Этим можно объяснить тот факт, что нам не удалось осуществить конденсацию трифторметансульфонамида с хлоралем, тогда как реакция этого амида с альдимином (IV), содержащим более электрофильный C_{sp^2} -атом идет с образованием 1,1-бис(трифторметилсульфонамидо)-2,2,2-трихлорэтана (XI д).

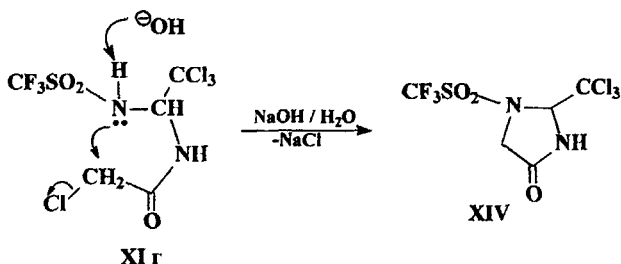
Поведение трифторметилсульфонилимина дибромхлоруксусного альдегида (V а) в реакциях с нуклеофилами аналогично поведению иминов (III)

и (IV). Так, имин (V a) экзотермически взаимодействует с водой с образованием соответствующего гидроксипроизводного (XIII).



Однако, при хранении более отчетливо проявляется побочная реакция деструкции гидроксиамида (XIII) до трифторметансульфонамида и производных дибромхлоруксусного альдегида.

Некоторые продукты присоединения нуклеофилов являются перспективными синтонами при получении гетероциклов. Так, из N-(1-трифторметилсульфонамидо-2,2,2-трихлорэтил)хлорацетамида (XI г) был получен продукт его циклизации – имидазолидин-4-он (XIV):

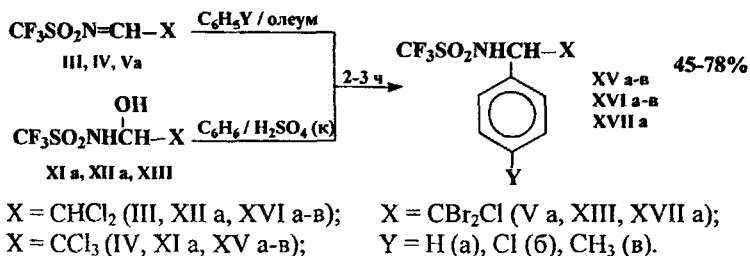


Таким образом, на основе высокореакционноспособных трифторметилсульфонилиминов (III–V) стали легко доступными широкие ряды неизвестных ранее смешанных аминалей, геминальных амидозфиров, содержащих одновременно трифторметилсульфонамидный и полигалоген-метильный фрагмент и способных к дальнейшей функционализации.

3.2. С-Амидоалкилирование ароматических соединений

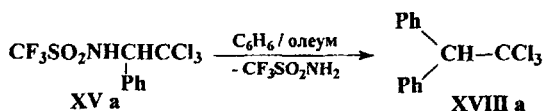
Для получения соединений, содержащих в своей структуре трифторметилсульфонамидный, полигалогенметильный и ароматические фрагменты, и чтобы оценить влияние трифторметилсульфонильной группы на реакционную способность C=N-связи в реакциях амидоалкилирования по сравнению с аренсульфонильной, мы изучили трифторметилсульфонилимины (III–V) в реакциях амидоалкилирования аренов и гетаренов.

В соответствии с поставленными целями мы исследовали полученные трифторметилсульфонилимины (III, IV, Va) в реакциях с бензолом, хлорбензолом и толуолом. Взаимодействие осуществляли при использовании олеума (5-20% SO₃) в качестве катализатора.



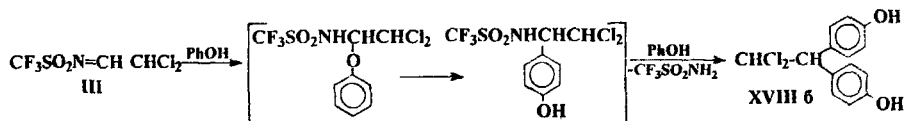
В качестве реагентов в реакциях С-амидоалкилирования можно использовать не только имины (III, IV, Va), но и продукты присоединения к ним нуклеофилов, например, воды, применяя при этом в качестве катализатора концентрированную серную кислоту.

Увеличение времени взаимодействия приводит к образованию 1,1-диарил-2-полихлорэтанов. Это свидетельствует о том, что амидополихлорэтилзамещенные арены (XV a-в, XVI a-в) также являются С-алкилирующими агентами.



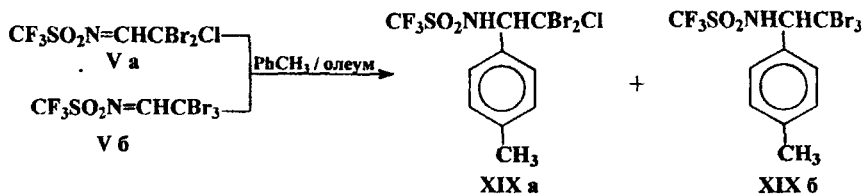
В литературе нет примеров образования соединений типа (XVIII a) в реакциях С-амидоалкилирования ароматических соединений ацил- и аренсульфонилиминами полигалогенальдегидов.

Взаимодействие ими́на (III) с фенолом при длительном выдерживании реакционной смеси при комнатной температуре без катализаторов приводит к 1,1-дихлор-2,2-бис-(4-гидроксифенил)этану (XVIII б).



Известно, что фенол реагирует аренсульфонилиминами полигалогенальдегидов как О-нуклеофил, присоединяясь по азометиновой связи, а в присутствии кислотных катализаторов идет реакция амидоалкилирования фенола. В данном случае образование (XVIII б) идет и в отсутствие катализатора.

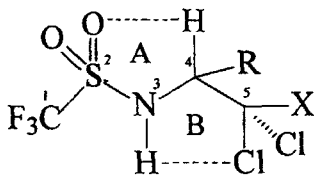
Смесь ими́нов дибромхлоруксусного и трибромуксусных альдегидов в присутствии олеума легко амидоалкилирует толуол. Реакция была проведена с целью выяснения образуется ли в реакции дихлорамида (I) с трибромэтиленом смесь двух ими́нов (Va и Vб), или двух E- и Z- изомеров ими́на (Va), аналогично аренсульфонилиминам дибромхлоруксусного альдегида, поскольку полученные продукты, в отличие от ими́нов (Va, Vб), являются химически устойчивыми, могут быть легко выделены из реакционной смеси.



Образование смеси амидов (XIX а и XIX б) подтверждается данными ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{15}N и ^{19}F -спектроскопии. Так, в спектре ЯМР ^{13}C смеси амидов (XIX а) и (XIX б) присутствуют сигналы дибромхлорметильной и трибромметильной групп.

Строение трифторметилсульфонамидополигалогенэтилзамещенных аренов* (XV б, XVI а, в, XXI б) и трихлорэтилтрифторметансульфонамида (II) было изучено методами ИКС и АМ1, определены преимущественные конформации. Показано, что наличие сильных электроноакцепторных групп в исследуемых молекулах вызывает значительное перераспределение зарядов и, как следствие, повышает кислотность С(Н)- и, особенно, N(Н)- протонов. Это обуславливает термодинамическую устойчивость внутримолекулярных водородных связей (ВВС).

По данным расчета АМ1 определены преимущественные конформеры, общие для ряда (II, XV б, XVI а, в, XXI б).



Расстояния O...H и Cl...N по данным расчета составляют в среднем 2.42 и 2.75 Å соответственно. Энергия ВВС, составляет 2.7 - 3.0 (А) и 4.7 - 4.8 ккал/моль (В) соответственно.

При оценке кислотных свойств трифторметилсульфонамидов при взаимодействии с пиридином зарегистрированы интенсивные широкие полосы, которые позволяют говорить об образовании ионного комплекса, а изученные соединения отнести к разряду сильных NH-кислот.

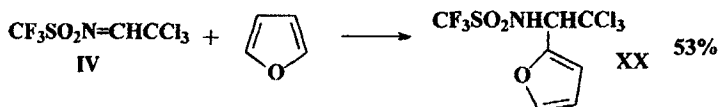
Важно отметить, что трихлорметильная группа амидов (XV а-в) оказалась очень стабильной по сравнению с таковой в трихлорэтиламидах аренсульфокислот. Так, нам не удалось подобрать условия для ее гидролитической трансформации до карбоксильной группы в амидах (XV а-в) и получить соответствующие N-трифторметилсульфонилзамещенные арилглицины, в то время как эта реакция довольно легко протекает для описанных в литературе трихлорэтиламидов аренсульфокислот. Реакцию гидролиза не удалось осуществить даже в таких жестких условиях, как кипячение в водных или водно-спиртовых растворах щелочей (NaOH, KOH).

* Работа выполнена совместно с д.х.и., профессором Сарапуловой Г.И.

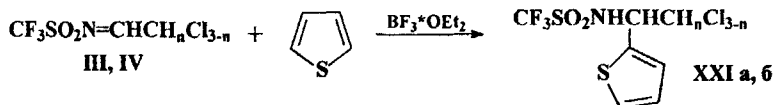
3.3. С-амидоалкилирование гетероароматических соединений

Изучена амидоалкилирующая активность трифторметилсульфонилиминов (III, IV) в реакциях с фураном, тиофенами и N-замещенными 5-хлорпиразолами.

Реакция имина (IV) с фураном протекает при комнатной температуре без катализаторов с экзотермическим эффектом и приводит к 2-амидоалкилированному производному фурана (XX).

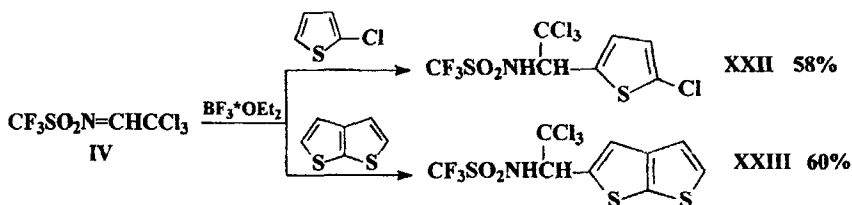


Взаимодействие иминов (III) и (IV) с менее нуклеофильным тиофеном идет при комнатной температуре в присутствии катализатора – кислоты Льюиса ($\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$) в течение 24 - 48 часов с образованием целевых продуктов с выходом до 65%.



$n = 0$ (XXI a); $n = 1$ (XXI б).

Аналогично, в присутствии катализатора при комнатной температуре по свободному α -положению тиофенового кольца идет реакция трифторметилсульфонилимина хлорала (IV) с 2-хлортиофеном и тиенотиофеном.

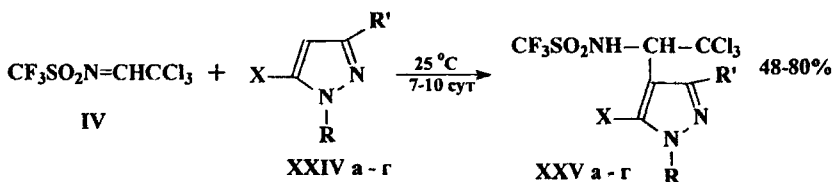


Установлено, что имин (IV) вступает в реакцию С-амидоалкилирования тиофена и тиенотиофена и в отсутствие катализатора, но в таком случае для получения целевых продуктов с хорошим выходом требуется гораздо больше времени (до 30 дней). Изученные ранее аренсульфонилимины полигалогенальдегидов взаимодействуют с тиофеном только в присутствии катализаторов.

В литературе отсутствуют сведения об амидоалкилировании галогенпиразолов имидами полигалогенальдегидов, в то время как данные процессы позволяют получить соединения, сочетающие в своей структуре целый набор фармакофорных групп.

Трифторметилсульфонилимин (IV) в отсутствие катализаторов вступает в реакцию с 1,3-диалкил-5-хлорпиразолами (XXIV а-в) и 1-фенил-3-метил-

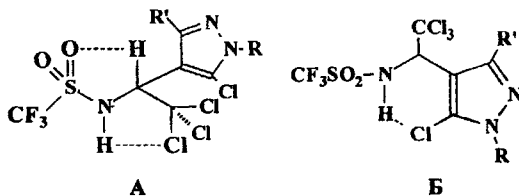
пиразолом (XXIV г), давая соответствующие 4-амидотрихлорэтилзамещенные производные азолов (XXV а-г).



X = Cl, R = R' = CH₃ (а); R = C₂H₅, R' = CH₃ (б); R = CH₃, R' = *i*-C₃H₇ (в);
X = H, R = Ph, R' = CH₃ (г).

Нам не удалось подобрать условия для вовлечения арилсульфонилимина (X б) в реакции с 5-хлорпиразолами (XXIV а-г). Вероятно это вызвано менее сильным электроноакцепторным характером и большим размером аренсульфонильного заместителя по сравнению с трифторметилсульфонильным, что снижает электрофильность азометиновой группы и уменьшает стерическую доступность реакционных центров.

Обнаружено, что 4-амидотрихлорэтилзамещенные пиразолы (XXV а-г) способны к образованию в растворах хлоруглеводородов прочных межмолекулярных и внутримолекулярных водородных связей (структуры А, Б), что приводит к усложнению их ИК и ЯМР спектров, однако преимущественная конформация определена не была.



Таким образом, на основе высокорекционноспособных иминов (III, IV) разработаны способы получения неизвестных ранее трифторметилсульфон-амидозамещенных гетероциклов, которые потенциально могут являться биологически активными соединениями. Показана повышенная активность трифторметилсульфонилимина хлорала (IV) в реакциях с гетероароматическими соединениями, по сравнению с аренсульфонилиминами хлорала.

5. Испытания инсектоакарицидной активности некоторых сульфонамидных производных

В научно-исследовательском противочумном институте Сибири и Дальнего Востока проведены первичные лабораторные исследования инсектоакарицидной активности некоторых синтезированных соединений.

Испытания проводили по общепринятым стандартизованным методикам на биологических объектах: рыжий таракан (*Blattella germanica*) и блохи грызунов (*Citellophilus tesquorum*, *Xenopsylla cheopis*) – амиды (XXV а-в), самки

клещей-переносчиков энцефалита (*Ixodes persulcatus*) – амиды (XI д), (XXII) и (XXV в). В качестве контрольных пестицидов использованы коммерческие препараты Сипаз (25% эмульсия циперметрина) и Адонис (4% фипронила).

Установлено, что наибольшей инсектицидной эффективностью во всех экспериментах обладал пестицид Адонис, а между исследованными соединениями (XXV а-в) имагоцидная эффективность по отношению к (*Citellophilus tesquorum*, *Xenopsylla cheopis*) наилучшей была у (XXV б).

Наивысшую акарицидную активность проявил амид (XXII): его действие на *Ixodes persulcatus* в концентрации 1% вызвало 100%-ную гибель клещей за 48 часов. Широко используемый в настоящее время для целей дезинсекции пестицид – фипронил, с концентрацией действующего вещества 4% вызывал 100%-ную гибель клещей за 24 часа.

Анализ данных тестов на ткани показал, что исследуемые вещества не вызывают нокдаун эффекта через 3-5 минут после контакта с обработанной препаратами поверхностью ткани. Подобным действием не обладает и фипронил.

ВЫВОДЫ

1. Впервые изучено взаимодействие N,N-дихлорамида трифторметансульфокислоты с полихлорэтенами. Установлено, что реакция N,N-дихлортрифторметансульфонамида с 1,1-дихлор-, 1,2-дихлорэтиленом и трихлорэтиленом приводит к образованию неизвестных ранее N-2,2,2-трихлорэтиламида трифторметансульфокислоты, трифторметилсульфонилиминов дихлоруксусного альдегида и хлораля соответственно.
2. Показано, что в реакции N,N-дихлорамида трифторметансульфокислоты с трибромэтиленом в зависимости от условий образуются либо N-(дибромхлорэтилиден)трифторметансульфонамид, либо смесь дибромхлорэтилиденамида и трибромэтилиденамида трифторметансульфокислоты.
3. Исследован путь образования галогенсодержащих азометинов в реакциях N,N-дигалогенамидов кислот с 1,2-полигалогенэтенами. Впервые показано, что взаимодействие дихлорамидов трифторметансульфокислоты или аренсульфокислот с 1,2-дихлорэтиленом или трихлорэтиленом приводит к насыщенным аддуктам – N-хлор-1,2,2-трихлор- или N-хлор-1,2,2,2-тетрахлорэтиламидам сульфокислот, которые являются неустойчивыми и в ходе реакции легко элиминируют молекулу галогена с образованием соответствующих иминов полигалогенальдегидов.
4. Продемонстрировано более сильное активирующее влияние трифторметилсульфонильной группы по сравнению с аренсульфонильной на реакционную способность сульфонилиминов полигалогенальдегидов. Высокая электрофильность трифторметилсульфонилиминов полигалогенальдегидов позволила осуществить реакции с разнообразными O-, N-нуклеофилами и получить ряды геминальных аминалсй и смешанных диамидов, содержащих трифторметилсульфонильный и полигалогенметильный фрагменты.

5. Разработаны методы С-амидоалкилирования ароматических и гетероароматических соединений трифторметилсульфолиминами полигалогенальдегидов и осуществлен синтез неизвестных ранее N-[1-арил(гетарил)дихлор-, -трихлор-, -дибромхлорэтил]амидов трифторметансульфокислоты. Продемонстрирована более высокая амидоалкилирующая активность трифторметилсульфолиминов полигалогенальдегидов по сравнению с аренсульфонильными аналогами. Установлено, что амидоалкилирование протекает региоспецифично в положение 4 бензольного кольца, в положении 2 или 5 фуранового и тиофенового кольца, в положение 4 пиразольного кольца.
6. Методами ЯМР ^1H , ^{13}C , ИК спектроскопии и квантовохимических расчетов установлено, что синтезированные полигалогенэтиламиды трифторметансульфокислоты образуют прочные межмолекулярные и внутримолекулярные водородные связи с участием фрагментов SO_2 , NH , C-Cl .
7. Выявлена инсектоакарицидная активность ряда трихлорэтиламидов трифторметансульфокислоты по отношению к клещам *Ixodes persulcatus*. Определена 75 – 100% -ная гибель клещей в течение 48 ч при топикальном нанесении 1%-ного раствора в ацетоне N-[1-(5-хлортиенил-2)-2,2,2-трихлорэтил]амида трифторметансульфокислоты.

Основное содержание работы изложено в следующих публикациях:

1. Розенцвейг И.Б., Кондрашов Е.В., Левковская Г.Г., Мирскова А.Н. Синтез N-(2,2-дихлорэтилиден)трифторметилсульфонамида // ЖОрХ. - 2001. - Т. 37. - Вып. 5. - С. 775.
2. Розенцвейг И.Б., Левковская Г.Г., Кондрашов Е.В., Евстафьева И.Т., Мирскова А.Н. Синтез и свойства N-(2,2,2-трихлорэтилиден)трифторметилсульфонамида и его производных // ЖОрХ. - 2001. Т. - 37. Вып. - 11. - С. 1635-1639.
3. Сарапулова Г.И., Розенцвейг И.Б., Левковская Г.Г., Кондрашов Е.В., Мирскова А.Н., Воронков М.Г. Строение новых N-[арил(полихлорметил)-метил]трифторметилсульфонамидов по данным ИК спектроскопии и АМ1 // ДАН. - 2002. - Т. 387. - №1. - С. 76-79.
4. Kondrashov E.V., Rozentsveig I.B., Levkovskaya G.G., Mirskova A.N. Polychloroethyltrifluoromethyl-sulfonamides from N,N-dichlorotrifluoromethylsulfonamide and dichloroethenes // Mendeleev Communications. - 2003. - V. 13. - №1. - P. 25-27.
5. Кондрашов Е.В., Розенцвейг И.Б., Левковская Г.Г., Каницкая Л.В. N-хлор-(1,2,2,2-тетрахлор- и 1,2,2-трихлорэтил)амиды сульфокислот из N,N-дихлораминов сульфокислот и 1,2-полихлорэтенев // ЖОрХ. - 2003. - Т. 39. - Вып. 10. - С. 1490-1492.
6. Кондрашов Е.В., Розенцвейг И.Б., Сарапулова Г.И., Ларина Л.И., Левковская Г.Г., Савосик В.А., Боженков Г.В., Мирскова А.Н. Синтез и строение 4-трифторметилсульфонамидотрихлорэтил-5-хлорпиразолов // ЖОрХ. - 2005. - Т. 41. - Вып. 5. - С. 749-752.

7. Розенцвейг И.Б., Ушакова И.В., Кондрашов Е.В., Розенцвейг Г.Н., Левковская Г. Г., Мирскова А.Н. Синтез N-(1-сульфонамидо-2-полихлорэтил)акриламидов // ЖОрХ. - 2005. - Т. 41. - Вып. 10. - С. 1588-1590.
8. Никитин А.Я., Дроздова Т.И., Мирскова А.Н., Нечаева Л.К., Козлова Ю.И., Айзина Ю.А., Савосик В.А., Кондрашов Е.В., Левковская Г.Г. Оценка инсектицидной эффективности пестицидов новых химических классов // Сибирь-Восток. - 2005. - № 3. - С. 13-16.
9. Розенцвейг И.Б., Кондрашов Е.В., Евстафьева И.Т. Трихлорэтилиден- и трихлорэтиламиды трифторметилсульфокислоты. Тез. докл. III Молодежной научной школы-конференции по органической химии. - Екатеринбург, 2000. - С. 211.
10. Кондрашов Е.В., Розенцвейг И.Б., Евстафьева И.Т. Трифторметилсульфонилимин хлораля и его производные. Тез. докл. В кн. Вестник Иркутского Университета. - Иркутск, 2000. - С. 218-220.
11. Розенцвейг И.Б., Кондрашов Е.В. Синтез N-(2,2-дихлорэтилиден)-трифторметилсульфонамида. Тез. докл. Молодежной научной школы-конференции «Актуальные проблемы органической химии». - Новосибирск, 2001. - С. 223.
12. Кондрашов Е.В., Розенцвейг И.Б. Синтез и свойства полихлорэтиламидов трифторметансульфокислоты. Тез. докл. V Молодежной научной школы-конференции по органической химии. - Екатеринбург, 2002. - С. 248.
13. Кондрашов Е.В., Розенцвейг И.Б., Левковская Г.Г., Мирскова А.Н. N,N-дихлорамиды сульфоновых кислот в реакции с трихлорэтиленом. Тез. докл. Молодежной научной школы-конференции «Актуальные проблемы органической химии». - Новосибирск, 2003. - С. Д72. www.nioch.nsc.ru/school/index.htm.
14. Розенцвейг И.Б., Левковская Г.Г., Рудякова Е.В., Айзина Ю.А., Кондрашов Е.В., Ступина А.Г., Мирскова А.Н., Никитин А.Я. Новые биологически активные производные сульфонамидов на основе промышленного хлорорганического сырья. Тез. докл. II интеграционной междисциплинарной конференции молодых ученых СО РАН и высшей школы «Научные школы Сибири: взгляд в будущее». - Иркутск, 2003. - С. 135-138.
15. Кондрашов Е.В., Розенцвейг И.Б., Левковская Г.Г., Мирскова А.Н. Полихлорэтилиден- и полихлорэтиламиды трифторметансульфокислоты. Материалы XVII Международной научно-технической конференции «Реактив-2004». - Уфа, 2005. - С. 89-91.
16. Айзина Ю.А., Кондрашов Е.В., Паперная Л.К., Розенцвейг И.Б. Трифторметансульфонамидотрихлорэтилирование производных тиофена. Тез. докл. VIII Молодежной научной школы-конференции по органической химии. - Казань 2005. - С. 291.
17. Розенцвейг И. Б., Ушакова И. В., Кондрашов Е. В., Розенцвейг Г. Н.. Синтез N-(1-сульфонамидо-2-полихлорэтил)акриламидов. Тез. докл. VIII Молодежной научной школы-конференции по органической химии. - Казань 2005. - С. 63.

Подписано к печати 15.11.2005 г. Формат 60x84 1/16
Бумага офсетная. Печать RISO. Уч.-изд. л. 16
Отпечатано в типографии Института земной коры СО РАН.
Тираж 100. Заказ 292.

05 - 21183

РНБ Русский фонд

2006-4

18546