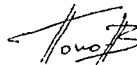


На правах рукописи



**ПОПОВ**

**Александр Витальевич**

**ПОЛИХЛОРЕТИЛАМИДЫ СУЛЬФОНОВЫХ КИСЛОТ  
В РЕАКЦИЯХ С N-, O-, S-НУКЛЕОФИЛАМИ И  
БИНУКЛЕОФИЛАМИ**

Специальность 02.00.03 - органическая химия

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата химических наук



Иркутск – 2010

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

Научный руководитель                    доктор химических наук, доцент  
    Розенцвейг Игорь Борисович

Официальные оппоненты:                доктор химических наук  
    Руссавская Наталья Владимировна

    кандидат химических наук  
    Шемякина Олеся Александровна

Ведущая организация                    Ярославский государственный  
    технический университет

Защита состоится 19 января 2010 года в 9 часов на заседании совета по защите докторских и кандидатских диссертаций 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 библиотеке Иркутского института химии им. А.Е. Фаворского СО РАН.

Автореферат разослан 17 декабря 2009 г.

Ученый секретарь совета  
д.х.н.



Тимохина Л. В.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы.** Широкие ряды полигалогенэтиламидов общей формулы  $RSO_2NHCH(R')CNlg_2X$  стали доступными для использования в органическом синтезе благодаря удобным методам их получения из активированных высокоэлектрофильных иминов полигалогенальдегидов.

В ряду полихлорэтиламидов особое значение приобретают арил- или гетарилзамещенные производные, для которых  $R' = Ar$  или  $Het$ . Их можно рассматривать как структурные аналоги ДДГ, в которых одно ароматическое кольцо замещено амидным фрагментом. В связи с этим от соединений такого типа следует ожидать соответствующей биологической активности. Действительно, в ряду трихлорэтиламидов сульфокислот были обнаружены представители, обладающие инсектоакарицидными свойствами по отношению к переносчикам опасных инфекционных заболеваний.

Синтетическая важность полихлорэтиламидов, обусловленная наличием в структуре защищенной аминогруппы и полигалогенметильного фрагмента, продемонстрирована при получении биологически активных производных аминокислот. Кроме того, в ряду N-(1-арил(гетарил)-2-полигалогенэтил)амидов сульфокислот были обнаружены каскадные превращения, включающие циклизацию исходных соединений до азиридиновых интермедиатов, которые в условиях реакции рециклизуются, изомеризуются и взаимодействуют с нуклеофилами с образованием функционализированных производных сульфонамидного ряда.

Однако эти важные превращения исследованы ограниченно. Они продемонстрированы лишь в ряду трихлорэтиламидов и только под действием N-нуклеофилов. Важно, что такие реакции открывают подходы к разнообразным производным сульфонамидов в том числе мало доступных. Поэтому дальнейшее изучение многопозиционных каскадных превращений галогенсодержащих алкиламидов сульфокислот под действием различных нуклеофилов является важной задачей, актуальность которой не вызывает сомнений.

Исследования, проведенные в рамках настоящей диссертационной работы, выполнены в соответствии с планами НИР Иркутского института химии имени 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. Работа проводилась при финансовой поддержке РФФИ (грант 05-03-97202).

**Цель работы** заключалась в изучении каскадных превращений N-(1-арил-2-полихлорэтил)амидов сульфокислот под действием N-, O-, S-нуклеофилов, бинуклеофилов и амбидентных нуклеофильных систем и формировании новых методов синтеза функционализированных производных сульфонамидного ряда.

В рамках поставленной цели было запланировано решение следующих задач:

- усовершенствование методов получения N-(1-арил-2-полихлорэтил)амидов аренсульфокислот на основе сульфонилиминов полихлоруксусных альдегидов;

- изучение превращений N-(1-арил-2-полихлорэтил)амидов сульфокислот в апротонных высокополярных средах в присутствии неорганических оснований и нуклеофильных реагентов: N-, S-нуклеофилов, амбидентных N, S-нуклеофилов и N, N-, S, O-бинуклеофилов;

- формирование и развитие новых подходов к ациклическим и гетероциклическим производным сульфонамидного ряда на основе каскадных превращений полихлорэтиламидов.

**Научная новизна и практическая значимость.** Установлено, что смесь концентрированной серной кислоты и оксида фосфора (V) является эффективным активатором реакций C-амидоалкилирования ароматических соединений сульфонилиминами полихлоральдегидов. Это позволило существенным образом усовершенствовать ранее разработанные методы C-амидополихлорэтилирования аренов.

Впервые исследовано превращение N-(1-арил-2-полихлорэтил)амидов сульфокислот в апротонных высокополярных средах под действием неорганических оснований и N-, O-, S-нуклеофилов, бинуклеофилов, амбидентных нуклеофильных реагентов. Обнаружены новые многопозиционные каскадные реакции, включающие циклизацию исходных полихлорэтиламидов до азиридиновых интермедиатов, которые далее рециклизуются, изомеризуются и претерпевают дальнейшие превращения в зависимости от строения исходных реагентов и природы нуклеофилов. Полученные экспериментальные данные являются основой для формирования новых методов получения малодоступных и неизвестных функционализированных производных сульфонамидного ряда.

Открыты подходы к полимакрогетероциклическим производным сульфонамидов на основе реакций N-(1-арил-2,2,2-трихлорэтил)амидов аренсульфокислот с эфиром диаза-18-краун-6.

Обнаружены многопозиционные превращения трихлорэтиламидов под действием тиолов, приводящие к N-сульфониламидам арилуксусных кислот. Показано, что осуществление подобных реакций в присутствии амбидентных N,S-нуклеофилов, таких как тиоамиды, открывает пути получения 5-сульфонамидозамещенных тиазольных производных.

На основе превращений N-(1-арил-2,2-дихлорэтил)сульфонамидов в присутствии различных нуклеофилов – диэтиламина, меркаптоэтанола, тиоацетамида, сформированы экспериментально простые подходы к N-защищенным аминокарбонильным соединениям, сульфониламинозамещенным оксатиановым системам и дигидротиазолам.

Исследована внутримолекулярная циклизация N-(1-арил-2-фенил-2,2-дихлорэтил)аренсульфонамидов, приводящая к образованию новых представителей хлоразиридинов – 1-арилсульфонил-2,3-диарил-2-

хлоразиридинов, которые могут быть превращены в енамиды и (арилметил)фенилкетоны – реагенты, перспективные для дальнейшего синтетического использования.

**Апробация работы и публикации.** По материалам диссертационной работы опубликовано 7 статей в журналах ЖОрХ, ХГС и тезисы 7 докладов. Работа была представлена на Всероссийской научной конференции "Современные проблемы органической химии", Новосибирск, 2007, 23-d International Symposium on Organic Chemistry of Sulfur, Москва, 2008, на XI Молодежной конференции по органической химии, посвященной 110-летию со дня рождения И.Я. Постовского, Екатеринбург, 2008, IV International Conference "Multi-Component Reactions and Related Chemistry", Екатеринбург, 2009, на конференции «Новые направления в химии гетероциклических производных», Кисловодск, 2009.

**Объём и структура работы.** Диссертация состоит из введения, литературного обзора, посвящённого методам синтеза и реакционной способности галогеназиридинов, обсуждения результатов собственных исследований, экспериментальной части, выводов и списка литературы из 146 наименований.

Диссертационная работа включает 150 страниц текста, 2 таблицы.

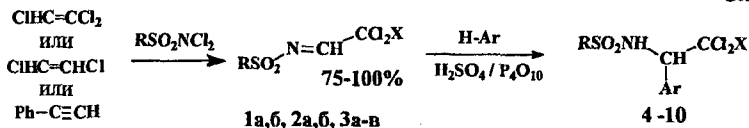
## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### 1. Синтез N-(1-арил-2-полихлорэтил)амидов сульфокислот – объектов для дальнейших исследований

При выполнении настоящей работы найдена новая активирующая система для эффективной реализации процессов С-амидоалкилирования ароматических соединений имидами полихлоруксусных альдегидов.

Впервые показано, что С-амидоалкилирование аренов имидами (1а,б, 2а,б, 3а-в) эффективно реализуется при добавлении в реакционную массу  $H_2SO_4$  (90-94%) и оксида фосфора  $P_4O_{10}$  (Схема 1). Использование этой новой активирующей системы вместо олеума, который ранее был предложен в качестве кислотного катализатора, позволило впервые осуществить С-амидоалкилирование хлорбензола имином дихлорфенилуксусного альдегида. Также наблюдается тенденция к увеличению выходов амидоалкилированных производных (4-10) (см. Табл. 1).

Схема 1



1: X = Cl, R = Ph (а), 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (б),

2: X = H, R = Ph (а), 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (б),

3: X = Ph, R = Ph (а), 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (б), 4-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (в).

Таблица 1.

Сравнительное С-амидоалкилирование ароматических соединений иминами (1-3) в присутствии H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, олеума и смеси H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>/P<sub>4</sub>O<sub>10</sub>.

№ продукта С-алкилирования	R	X	Ar	Выход % <sup>a</sup>		
				H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> <sup>б</sup>	олеум <sup>в</sup>	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> /P <sub>4</sub> O <sub>10</sub> <sup>г</sup>
4а	Ph	Cl	Ph	-	64	63
4б	Ph	Cl	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	-	64	67
4в	Ph	Cl	4-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	65	73	77
5а	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Cl	Ph	-	70	72
5б	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Cl	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	-	90	95
5в	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Cl	4-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	53	71	73
5г	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Cl	4-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	62	85	90
6а	Ph	H	Ph	-	56	57
6б	Ph	H	4-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	-	72	80
7а	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	Ph	-	53	53
7б	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	4-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	71	87	90
7в	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	4-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	-	71	78
8а	Ph	Ph	Ph	-	28	40
8б	Ph	Ph	4-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	-	91	95
8в	Ph	Ph	4-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	91	91	94
9а	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	Ph	-	32	45
9б	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	4-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	93	95	97
9в	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	4-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	89	95	96
9г	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	-	-	15
10	4-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	4-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	75	88	90

<sup>a</sup>Условия реакции: 0,01 моль имина (1-3), 0,10 моль ароматического соединения, перемешивание при комнатной температуре 3-5 ч.

<sup>б</sup> 2 г 100%-ной H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>.

<sup>в</sup> 2 г олеума (содержание свободного SO<sub>3</sub> 10%).

<sup>г</sup> 1 г 90-94%-ной H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 1 г P<sub>4</sub>O<sub>10</sub>.

Имины полихлоруксусных альдегидов (1а,б, 2а,б, 3а-в), использованные для С-амидоалкилирования ароматических соединений, были получены известными методами, основанными на взаимодействии N,N-дихлорамидов аренсульфокислот с 1,2-полихлорэтенами или фенилацетиленом.

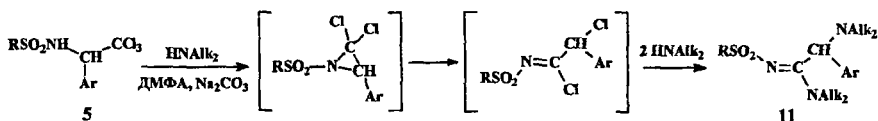
Таким образом, осуществлен синтез ряда N-(1-арил-2-полихлорэтил)амидов аренсульфокислот для проведения дальнейших исследований и показано, что одновременное добавление в реакционные смеси  $H_2SO_4$  и  $P_4O_{10}$  позволяет эффективно реализовать C-амидоалкилирование. Следует добавить, что использование смеси  $H_2SO_4$  и  $P_4O_{10}$  вместо олеума является более предпочтительным в лабораторной практике.

## 2. Превращения N-(1-арил-2,2,2-трихлорэтил)аренсульфонамидов под действием N-, O-, S-нуклеофилов

### 2.1. Взаимодействие N-[1-(4-метилфенил)-2,2,2-трихлорэтил]амида 4-хлорбензолсульфокислоты с эфиром диаза-18-краун-6

Ранее было показано, что N-(1-арил-2,2,2-трихлорэтил)амиды аренсульфокислот (5) под действием вторичных аминов в присутствии неорганических оснований в апротонных биполярных средах образуют амидиновые производные арилглицинов (11) (Схема 2).

Схема 2

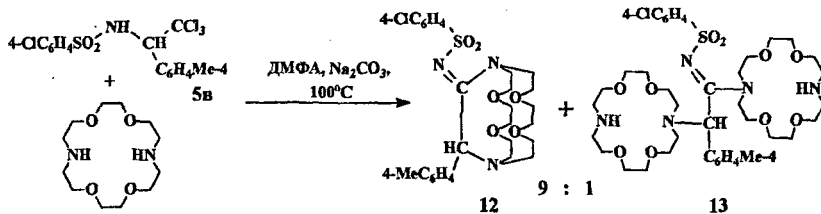


Мы впервые изучили взаимодействие N-[1-(4-метилфенил)-2,2,2-трихлорэтил]-4-хлорбензолсульфонамида (5в) с эфиром диаза-18-краун-6, который является N,N-динуклеофилом.

Установлено, что взаимодействие амида (5в) с диазакраунэфиром приводит к смеси соединений (12) и (13) в соотношении 9 : 1 соответственно (Схема 3).

Образование соединений (12) и (13) в смеси достоверно доказано с помощью спектроскопии ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C. Основному продукту реакции (12) соответствуют сигналы атомов водорода и углерода ароматических колец, азометиновой группы, фрагмента -CH-N. При этом отсутствуют сигналы групп NH, а относительные интегральные интенсивности сигналов протонов соответствуют предложенной структуре (12).

Схема 3



общий выход 67%

Характер сигналов в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  минорного продукта (13) подтверждает аналогию его структуры ранее полученным амидиновым производным (11). В частности, химические сдвиги метинового протона и углерода азометиновой группы находятся в тех же областях (6.2 и 169 м.д.), присутствуют сигналы двух неэквивалентных фрагментов диазакраунэфира. Кроме того, в ЯМР  $^1\text{H}$  спектрах присутствуют сигналы, которые соответствуют протонам групп NH диазакраунэфира.

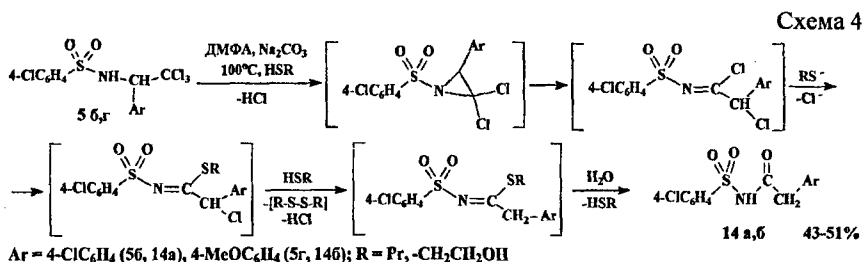
Таким образом, продемонстрированы новые подходы к получению труднодоступных макрогетерополициклических производных сульфонамидного ряда.

Важно, что развитие методов синтеза замещенных краун-соединений является актуальной задачей, поскольку они используются при селективном выделении ионов металлов, для разделения энантимеров, для создания ион-селективных мембран, в качестве биологически активных соединений и др.

## 2.2. Взаимодействие N-(1-арил-2,2,2-трихлорэтил)амидов аренсульфокислот с тиолами

Впервые исследовано взаимодействие трихлорэтиламидов (5) с тиолами. Установлено, что в ДМФА в присутствии карбоната натрия и пропантиола или меркаптоэтанола соединения (5б,г) образуют N-аренсульфониламиды арилсульфусных кислот (14а,б) (Схема 4).

По-видимому, азиридиновые интермедиаы претерпевают рециклизацию, последующие замещение атомов хлора в имидоилхлоридном фрагменте, восстановление хлорметиленовой группы и гидролитические превращения.



Гидролиз может происходить либо при обработке синтеза, либо за счет воды, образующейся при нейтрализации карбоната натрия исходными сульфонамидами (5), которые являются сильными N-H кислотами. Восстановителем в данном процессе выступают меркаптаны, окисляясь при этом в соответствующие дисульфиды.

Изучая влияние природы тиолов на особенности этих превращений, мы обнаружили, что реакция трихлорэтиламида (5б) с бензилмеркаптаном неожиданно завершилась образованием N-[1-бензилсульфанил-2-(4-



метилфенил)этилиден]амида (15) (Схема 5, рис. 1). Ожидаемый амид типа (14) при этом не был получен.

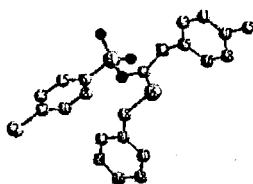
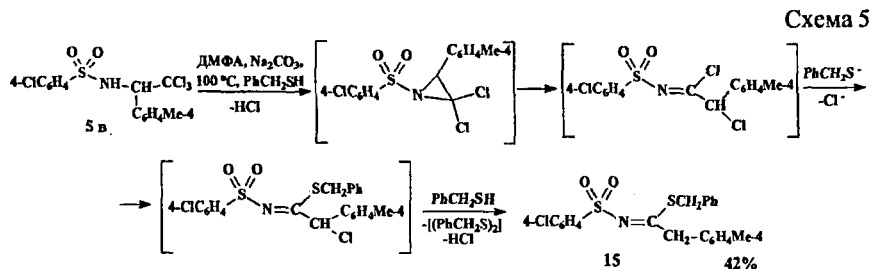
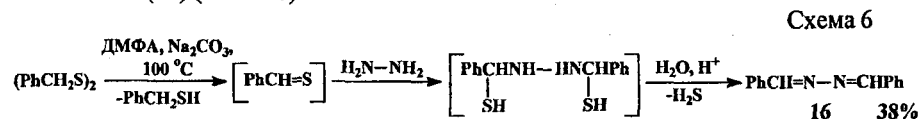


Рисунок 1. Строение соединения (15) по данным РСА

Известно, что взаимодействие гидразина с дихалькогенидами в водной щелочной среде приводит к восстановительному расщеплению дихалькогенидов с образованием тиолов. Мы изучили взаимодействие трихлорэтиламидов (5) с бензилдисульфидом в присутствии гидразина и неорганического основания, полагая, что дисульфид будет генерировать тиол *in situ* и, таким образом, можно будет заменить тиолы на дисульфиды, что упростило бы эксперимент. Однако в таких условиях синтезировать соединения типа (15) не удалось, исходные сульфонамиды (5) были выделены без изменения, а в качестве продукта реакции образовывался бензальазин (16) (Схема 6).



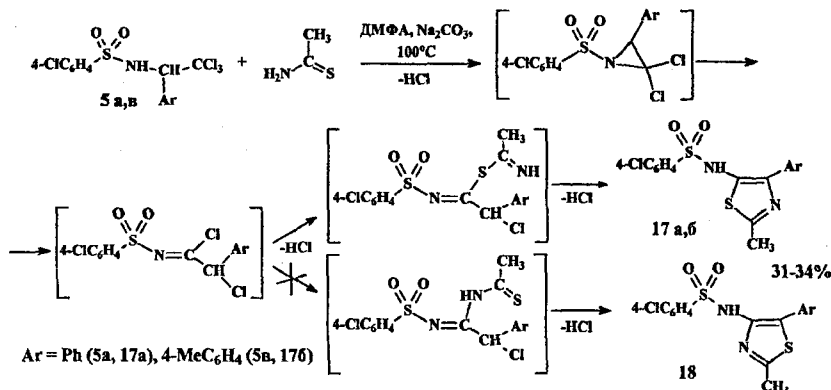
По-видимому, дибензилдисульфид под действием основания при нагревании подвергается диспропорционированию с образованием бензилтиола и тиобензальдегида, который конденсируется с гидразином.

### 2.3. Взаимодействие N-(1-арил-2,2,2-трихлорэтил)амидов аренсульфонокислот с тиацетамидом

На примере превращений соединений (5а,в) показано, что трихлорэтиламиды реагируют с тиацетамидом, образуя 5-аренсульфонамидо-4-арил-2-алкил-1,3-тиазолы (17а,б). Достоверно установлено, что изомерные тиазолы типа (18) при этом не образуются. Предполагаемый путь образования гетероциклов (17а,б) включает циклизацию до азиридиновых интермедиатов, которые в условиях реакции претерпевают рециклизацию и изомеризацию, а

также дальнейшую гетероциклизацию при взаимодействии с тиамином и прототропные превращения (Схема 7).

Схема 7



Строение производных тиазола (17а,б) было установлено с помощью ИК и ЯМР спектроскопии, состав подтвержден элементным анализом. Для отнесения сигналов в спектрах ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C использовались двумерные гомо- и гетероядерные корреляционные методики 2D-NOESY, HSQC, HMBC.

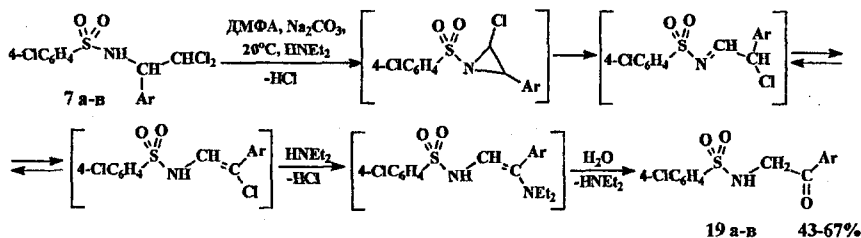
Таким образом, найден путь синтеза ранее неизвестных 5-аренсульфиламинотиазолов, значительно менее доступных и изученных, чем 2-аминотиазолы.

### 3. Превращения N-(1-арил-2,2-дихлорэтил)амидов аренысульфокислот под действием нуклеофилов

#### 3.1. Образование N-сульфиламидов арилуксусных кислот

В отличие от схожих по структуре трихлорэтиламидов (5) N-(1-арил-2,2-дихлорэтил)амиды (7а-в) в присутствии вторичных аминов и карбоната натрия в ДМФА даже без нагревания в течение 1-1.5 ч образуют N-(2-оксо-2-арилэтил)амиды 4-хлорбензолсульфокислоты (19а-в).

Схема 8



Вероятный путь образования соединений (19а-в) включает стадию циклизации до N-сульфонил-3-арилазиридинов, которые в условиях реакции способны претерпевать раскрытие цикла, миграцию атома хлора и замещение его на диэтиламиногруппу, гидролиз и таутомерные превращения (схема 8).

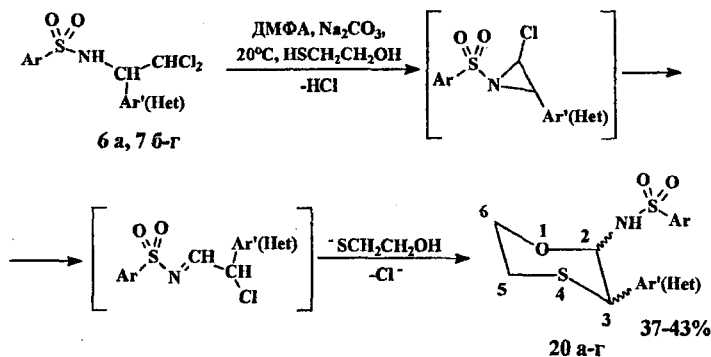
Гидролитические превращения могут реализоваться как при обработке синтеза, так и под действием воды, образующейся в результате реакции.

$\alpha$ -Аминотетиларилкетоны являются важными представителями аминокарбонильных соединений, нашедших применение в органическом синтезе, а также в медицинской химии. В литературе отмечено лишь несколько методов получения аминокетонов типа (19), которые основаны на малодоступных реагентах. При этом синтез осуществляется за более длительное время и требует строгого выдерживания температуры. В связи с этим разработка нового подхода к аминокетонам (19), приводящего к целевым соединениям без нагревания за короткое время, является несомненно значимым для развития их химии.

### 3.2. Взаимодействие N-(1-арил-2,2-дихлорэтил)амидов аренсульфонокислот с меркаптоэтанолам

Дихлорэтиламиды (6а, 7б-г) в полярных апротонных средах в присутствии неорганических оснований без нагревания взаимодействуют с меркаптоэтанолам, образуя 2-аренсульфонамидо-3-арил(гетарил)-1,4-оксатианы (20а-г) (Схема 9).

Схема 9



Сравнивая значения  $^3J(C^2H-C^3H)$  и  $^1J(C^2-H)$  (табл. 2) для соединений (20а-г) в сопоставлении с литературными данными, можно сделать вывод о конфигурации этих соединений. При диаксиальном расположении вицинальных атомов водорода константы  $^3J(CH_{ax}-CH_{ax})$  составляют 7.4 – 12.4 Гц, что в 4-6 раз больше констант при иной конфигурации. Значение  $^1J(C-H_{eq})$  приблизительно на 6 – 10 Гц выше, чем  $^1J(C-H_{ax})$ , что объясняют аномерным эффектом вследствие гиперконъюгационного взаимодействия  $p_O \rightarrow \sigma^*(C-H_{ax})$ .

Таблица 2.

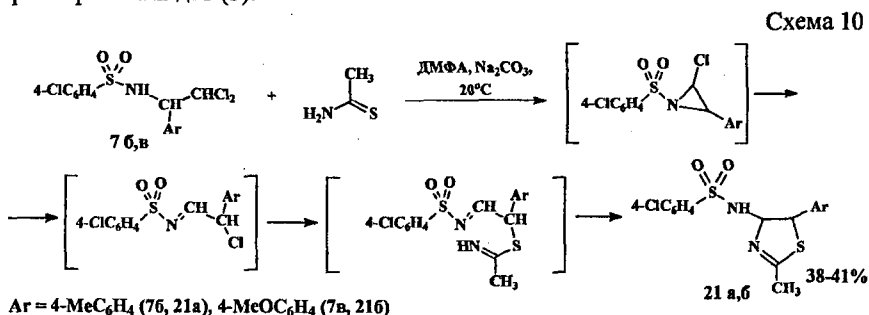
Экспериментальные значения констант спин-спинового взаимодействия  $^3J(^1\text{H}-^1\text{H})$  и  $^1J(^{13}\text{C}-^1\text{H})$  соединений 20а-г (10% раствор в  $\text{CDCl}_3$ )

№ Соединения	Ar	Ar'(Het)	$^1J(\text{C}^2-\text{H})$ , Гц		$^3J(\text{H}^2-\text{H}^3)$ , Гц		Содержание изомера, мольные %	Выход, %
20а	Ph	Ph	161.4	акс	7.6	акс-акс	100	37
20б	4- $\text{ClC}_6\text{H}_4$	4- $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$	159.9	акс	8.2	акс-акс	66	
20б	4- $\text{ClC}_6\text{H}_4$	4- $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$	167.3	экв	2.9	экв-акс	34	43
20в	4- $\text{ClC}_6\text{H}_4$	4- $\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$	159.9	акс	8.3	акс-акс	100	41
20г	4- $\text{ClC}_6\text{H}_4$	5-Cl-тиенил-2	159.7	акс	6.4	акс-акс	38	39
20г	4- $\text{ClC}_6\text{H}_4$	5-Cl-тиенил-2	163.9	экв	2.7	экв-акс	62	

Таким образом, найдены подходы к аминоксатиановым системам, содержащим защищенную аминогруппу, и изучено их строение.

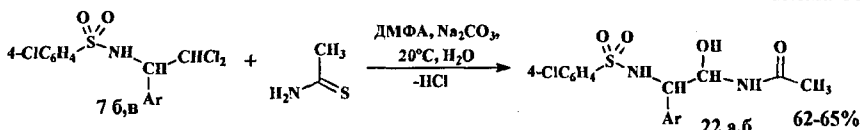
### 3.3. Превращения N-(1-арил-2,2-дихлорэтил)аренсульфонамидов в присутствии тиоацетамида

Установлено, что в реакции с тиоацетамидом каскад превращений дихлорэтиламидов (7) приводит к дигидротиазолам (21а,б) (Схема 10). Реакция происходит без нагревания в отличие от аналогичных превращений трихлорэтиламидов (5).



При использовании неабсолютированного ДМФА, содержащего существенное количество воды, образование дигидротиазолов (21) не происходит, а реализуется гидролиз тиоацетамида до ацетамида, который действует как N-нуклеофил, замещая атом хлора в дихлорэтиламидах (7б,в). Второй атом хлора дихлорметильной группы подвергается гидролизу, и конечными продуктами в этом случае являются N-{1-гидрокси-2-(арил)-2-[(4-хлорфенилсульфонил)амино]этил}ацетамида (22а,б) (Схема 11).

Схема 11



Ar = 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (7б, 22а), 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (7в, 22б)

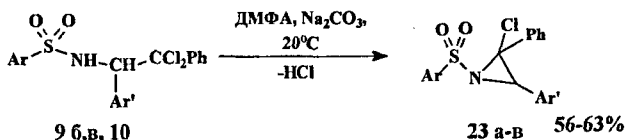
Таким образом, при выполнении работы найдены подходы к дигидротиазольным и функционализированным полиамидным системам.

#### 4. Превращения N-(1-арил-2-фенил-2,2-дихлорэтил)амидов аренсульфокислот

Систематически исследуя превращения N-(1-арил-2-полихлорэтил)амидов аренсульфокислот в присутствии нуклеофилов и неорганических оснований, мы изучили реакции N-(1-арил-2-фенил-2,2-дихлорэтил)амидов с N- и S-нуклефилами.

Установлено, что фенилдихлорэтиламиды (9б,в, 10) под действием карбоната натрия в ДМФА без нагревания даже в присутствии избытка нуклеофилов – диэтиламина, пропантиола, меркаптоэтанола, тиоацетамида, циклизируются в соответствующие хлоразиридины (23а-в) (Схема 12). Наличие в реакционных смесях нуклеофилов в таких условиях не влияет на процесс циклизации и не приводит к получению замещенных азиридинов. Это свидетельствует о том, что хлоразиридины (23а-в) без нагревания устойчивы к действию нуклеофилов.

Схема 12

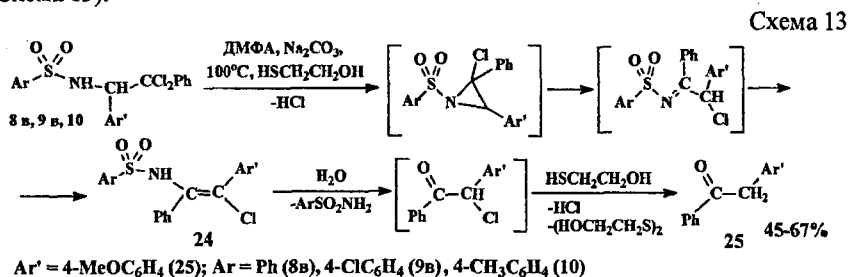


Ar = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; Ar' = 4-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (9б, 23а), 4-CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (9в, 23б);  
Ar = 4-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, Ar' = 4-CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (10, 23в)

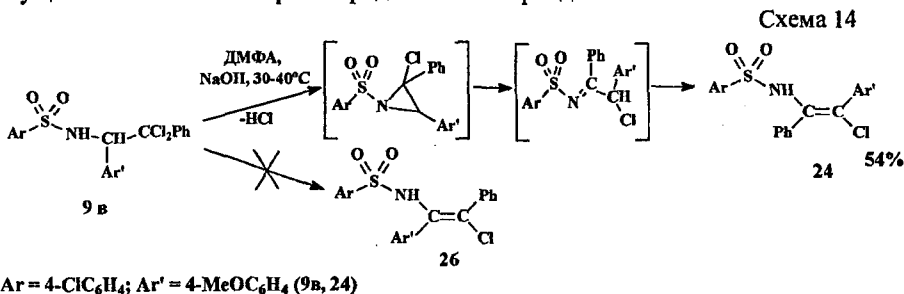
Хлоразиридин (23а) был синтезирован ранее. Соединения (23б,в) получены в настоящей работе впервые.

Показано, что нагревание фенилдихлорэтиламидов (9) с пропантиолом, меркаптоэтанолам или в присутствии вторичных аминов привело к осмолению реакционной смеси и выделить индивидуальные продукты не удалось. В то же время производные анизолы (8в, 9в, 10) в присутствии меркаптоэтанола дают 2-(4-метоксифенил)-1-фенилэтан-1-он (25). Можно предположить, что при нагревании образующиеся хлоразиридины претерпевают рециклизацию, изомеризацию в хлоренамиды (24) и дальнейший гидролиз с выделением

аренсульфонамидов и хлоркетона, который восстанавливается тиолом (Схема 13).



Возможность образования хлоренамидов типа (24) была продемонстрирована на примере соединения (9в), которое превращалось в 1-сульфонамидо-1-фенил-2-(4-метоксифенил)-2-хлорэтен (24) при действии гидроксида натрия в ДМФА при температуре 30–40°C (Схема 14). Образование изомерного енамида типа (26) не наблюдалось, что служит подтверждением осуществления синтеза через азиридиновые интермедиаты.



Для установления строения енамида (24) использовался метод НМВС  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ , что позволило установить расположение ароматических заместителей в этиленовой цепи. По данным NOSY отсутствует диполь-дипольное взаимодействие между протонами анизоляного и бензоляного колец, что может свидетельствовать об их *транс*-расположении.

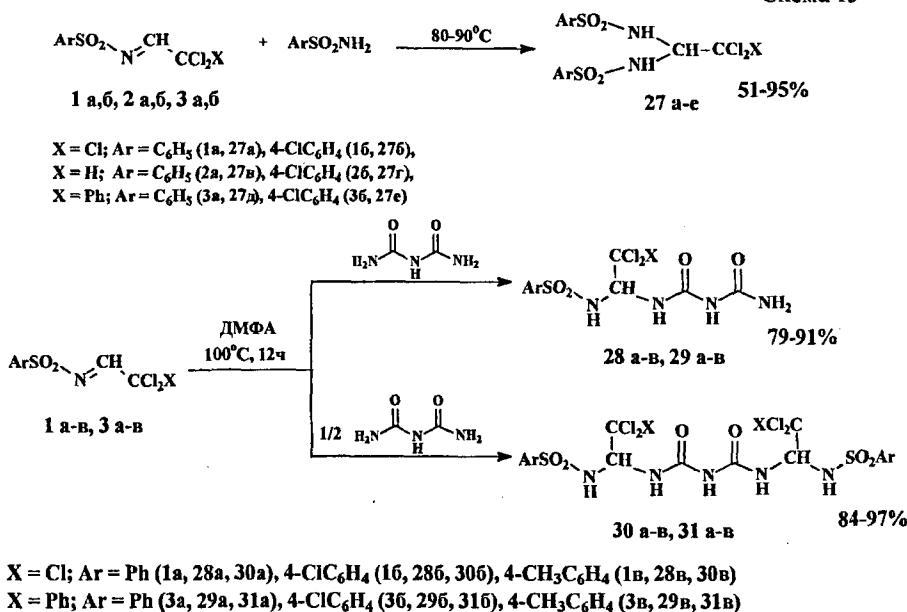
Таким образом, превращения фенилдихлорэтиламидов типа (8-10) принципиальным образом зависят от условий, природы нуклеофилов и характера ароматических заместителей в структуре.

## 5. Синтез и превращения 1,1-диамидо-2-полихлорэтанов

Для вовлечения в каскадные превращения бисамидных систем мы осуществили синтез ряда 1,1-бисамидо-2-полихлорэтанов, предполагая, что наличие в структуре нескольких NH групп будет увеличивать вероятность внутримолекулярной гетероциклизации. N-(1-Аренсульфонамидо-2-полихлорэтил)аренсульфонамиды (27) известны и были синтезированы по

ранее разработанным методам. Диамиды (28-31), образующиеся в результате присоединения биурета к арилсульфолиминам (1,3), синтезированы впервые (Схема 15).

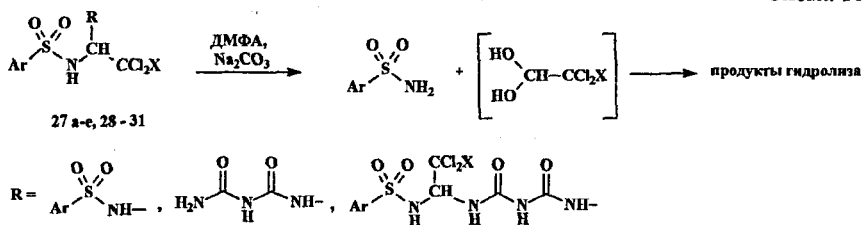
Схема 15



Взаимодействие биурета с имидами (1а-в) и (3а-в) эффективно реализуется при нагревании реагентов. Проведение реакции в ДМФА позволяет осуществлять реакцию гомогенно и увеличивает выходы полиамидов (28-31). Использование двух эквивалентов иминов (1,3) позволяет вовлечь в процесс обе NH<sub>2</sub>-группы биурета.

Имины хлораля (1) более активны при взаимодействии с биуретом, чем имины фенолдихлоруксусного альдегида (3), что обусловлено большим электроноакцепторным характером трихлорметильной группы по сравнению с дихлорфенилметильной. По этой причине оптимальное время реакции с биуретом в случае трихлорэтилиденамидов (1) приблизительно в два раза короче (12 ч) по сравнению со временем аналогичных превращений фенолдихлорэтилиденамидов (3).

Установлено, что в условиях, при которых амидополихлорэтилированные арены (4-10) вступают в каскадные процессы, диамиды (27-31) претерпевают гидролитические превращения с образованием аренсульфонамидов и водорастворимых производных полихлоруксусных альдегидов (Схема 16).



Гидролитические превращения могут протекать за счет воды, образующейся при нейтрализации неорганических оснований кислыми NH группами диамидов (27-31).

Таким образом, вовлечь N-(1-амидо-2-полихлорэтил)амиды сульфокислот (27-31) в процессы внутримолекулярной циклизации не удалось.

Полиамидные системы типа (28-31), содержащие сульфонамидные фрагменты или фрагменты мочевины, представляют интерес в качестве потенциальных биологически активных соединений, лигандов, сильных NH-кислот, реагентов для асимметрического синтеза, многокомпонентных реакций и супрамолекулярной химии.

## ВЫВОДЫ

1. Усовершенствованы методы C-амидоалкилирования ароматических соединений N-(2-полихлорэтилиден)амидами аренсульфокислот. Впервые показано, что использование в качестве активатора процесса смеси концентрированной серной кислоты и P<sub>4</sub>O<sub>10</sub> позволяет эффективно реализовать C-амидоалкилирование, приводит к оптимизации методики получения N-(1-арил-2-полихлорэтил)амидов аренсульфокислот и для лабораторных целей является более предпочтительным, чем ранее использованные кислотные катализаторы.

2. N-(1-Арил-2-полихлорэтил)амиды аренсульфокислот в полярных апротонных средах под действием неорганических оснований и N-, O-, S-нуклеофилов, ди- или амбидентных нуклеофилов претерпевают многопозиционные превращения, включающие образование хлоразиридиновых интермедиатов, которые рециклизуются и вступают в дальнейшие реакции с образованием функционализированных производных сульфонамидов. Продемонстрирована синтетическая значимость новых каскадных процессов при получении ранее неизвестных труднодоступных производных сульфонамидного ряда в зависимости от природы реагентов и условий.

3. Каскад реакций N-(1-арил-2,2,2-трихлорэтил)аренсульфонамидов при взаимодействии с эфиром диаза-18-краун-6, выступающего в роли N,N-динуклеофила, позволяет осуществить синтез новых труднодоступных полимакрогетероциклических сульфонамидных ансамблей.



4. Превращения N-(1-арил-2,2,2-трихлорэтил)аренсульфонамидов в присутствии алкантиолов или меркаптоэтанола приводят к N-сульфониламидам арилуксусных кислот. В присутствии бензилмеркаптана реакция останавливается на стадии образования N-(1-бензилсульфанил-2-арилэтилен)аренсульфонамидов.
5. Реакции N-(1-арил-2,2,2-трихлорэтил)- или N-(1-арил-2,2-дихлорэтил)аренсульфонамидов с тиоацетамидом в качестве N,S-амбидентного нуклеофила приводят к образованию арилзамещенных сульфониамидотиазолов и дигидротиазолов и могут использоваться для создания новых подходов к синтезу малодоступных производных тиазольного ряда.
6. Экспериментально простые превращения N-(1-арил-2,2-дихлорэтил)аренсульфонамидов в присутствии неорганических оснований и вторичных аминов завершаются образованием 1-арилсульфонил-2-арилэтан-2-онов. Найденная реакция открывает привлекательные подходы к новым представителям аминокарбонильных соединений с защищенной аминогруппой.
7. Каскад превращений N-(1-арил-2,2-дихлорэтил)аренсульфонамидов под действием меркаптоэтанола в качестве O,S-динуклеофила приводит к образованию 2-аренсульфониамидо-3-арил(гетерил)-1,4-оксатианам, строение которых было изучено методами ЯМР спектроскопии.
8. N-(1-Арил-2-фенил-2,2-дихлорэтил)аренсульфонамиды под действием неорганических оснований легко циклизуются в 1-арилсульфонил-2-хлор-2-фенил-3-арилазиридины, которые при нагревании взаимодействуют с тиолами, превращаясь в ароматические кетоны – 1-фенил-2-арилэтан-1-оны, через стадию образования 1-аренсульфониамидо-1-фенил-2-арил-2-хлорэтанов.

**Основные результаты работы изложены в следующих публикациях**

1. Розенцвейг И.Б., Попов А.В., Бриков А.В., Чернышев К.А., Мирскова А.Н., Левковская Г.Г. N-(1-(4-Метилфенил)-2,2,2-трихлорэтил)амид 4-хлорбензолсульфокислоты в реакции с диаза-18-крауном-6 // ЖОрХ. – 2007. – Т. 43, вып. 6. – С. 927 – 928.
2. Розенцвейг И.Б., Попов А.В., Бриков А.В., Мирскова А.Н., Левковская Г.Г. Необычные превращения N-(1-арил-2,2-дихлорэтил)амидов аренсульфокислот под действием вторичных аминов // ЖОрХ. – 2007. – Т. 43, вып. 5. – С. 781-782.
3. Розенцвейг И.Б., Попов А.В., Мирскова А.Н., Левковская Г.Г. Неожиданные превращения N-(1-арил-2,2,2-трихлорэтил)амидов арилсульфокислот в присутствии алкантиолов // ЖОрХ. – 2007. – Т. 43, вып. 10. – С. 1562-1563.

4. Розенцвейг И.Б., Попов А.В., Левковская Г.Г. Особенности взаимодействия N-(1-арил-2,2,2-трихлорэтил)амида 4-хлорфенилсульфокислоты с бензилмеркаптаном // ЖОрХ. – 2008. – Т. 44, вып. 5. – С. 769-770.
5. Розенцвейг Г.Н., Попов А.В., Розенцвейг И.Б., Левковская Г.Г. Аренсульфонилимины полихлоральдегидов в реакции с биуретом // ЖОрХ. – 2008. – Т. 44, вып. 10. – С. 1509-1513.
6. Розенцвейг И.Б., Попов А.В., Розенцвейг Г.Н., Чернышев К.А., Левковская Г.Г. Реакция N-(1-арил-2,2,2-трихлорэтил)аренсульфонамидов с тиамидами – путь к 5-аренсульфонамидо-4-арил-1,3-тиазолам // ХГС. – 2008. – № 10. – С. 1587-1590.
7. Розенцвейг И.Б., Попов А.В., Кондрашов Е.В., Левковская Г.Г. Неожиданное взаимодействие дибензилдисульфида с гидразином // ЖОрХ. – 2009. – Т. 45, вып. 5. – С. 906.
8. Розенцвейг Г.Н., Попов А.В., Розенцвейг И.Б. Превращения N-(2,2-ди- и 2,2,2-трихлор-1-арилэтил)аренсульфонамидов в сверхсложных условиях, включающие циклизацию до хлоразиридинов, рециклизацию, хлоротропный сдвиг и нуклеофильное замещение // Тез. докладов. Всероссийская научная конференция "Современные проблемы органической химии". – Новосибирск. – 2007. – С. 214.
9. Rozentsveig I.B., Popov A.V., Rozentsveig G.N., Levkovskaya G.G. Unexpected transformations of N-(1-aryl-2,2,2-trichloroethyl)amides of arenesulfonic acids in the presence of alkylthiols and thioamides // 23 International Symposium on Organic Chemistry of Sulfur. – Moscow. – 2008. – P. 58-59.
10. Розенцвейг Г.Н., Розенцвейг И.Б., Попов А.В., Левковская Г.Г. Неожиданная трансформация N-(1-арил-2-полихлорэтил)аренсульфонамидов в сверхсложных условиях // XI Молодежная конференция по органической химии, посвященная 110-летию со дня рождения И.Я. Постовского. – Екатеринбург. – 2008. – У28.
11. Розенцвейг И.Б., Попов А.В., Левковская Г.Г. Неожиданное взаимодействие дибензилдисульфида с гидразином // XI Молодежная конференция по органической химии, посвященная 110-летию со дня рождения И.Я. Постовского. – Екатеринбург. – 2008. – С-092.
12. Rosentsveig I.B., Rosentsveig G.N., Popov A.V., Serykh V.Ju., Levkovskaya G.G. Cascade Transformations of N-(1-Aryl-2-polychloroethyl)sulfonamides // IV International Conference "Multi-Component Reactions and Related Chemistry". – Ekaterinburg. – 2009. – S 17.
13. Розенцвейг И.Б., Попов А.В., Розенцвейг Г.Н., Серых В.Ю., Левковская Г.Г. Дизайн N,S-гетероциклических соединений на основе полихлорэтилен- и полихлорэтиламидов сульфокислот // В сб. «Новые направления в химии гетероциклических производных». Материалы Международной конференции. – Кисловодск. – 2009. – С. 146.

Подписано в печать 14.12.09. Формат 210x147 1/16.  
Бумага писчая белая. Печать RIZO. Усл.печ.л.1.6.  
Отпечатано в типографии ИП Овсянников А.А.  
Тираж 110 экз.  
Заказ № 75