

~~КОНТРОЛЬНЫЙ~~

~~ОРДЕНА ЛЕНИНА И ОРДЕНА ДРУЖБЫ НАРОДОВ~~
~~АКАДЕМИЯ НАУК УКРАИНСКОЙ ССР~~

ИНСТИТУТ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ

На правах рукописи

Экз. №

УДК 547.461 + 547.796 + 547.831

ДАШКОВСКАЯ

Елена Владимировна

ЗАМЕЩЕННЫЕ БИСИМИДИОИЛХЛОРИДЫ НА ОСНОВЕ
ДИХЛОРМАЛОНОВОЙ КИСЛОТЫ

А в т о р е ф е р а т

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Киев - 1991

Работа выполнена в Институте органической химии
Академии наук Украинской ССР

Научные руководители : член-корреспондент АН УССР,
доктор химических наук, профессор
М.О.Лозинский
кандидат химических наук
А.Ф.Шиванюк

Официальные оппоненты: доктор химических наук, профессор
А.Л.Ильченко
кандидат химических наук, доцент
Ю.М.Воловенко

Ведущая организация: Физико-химический институт
им.А.В.Богатского АН УССР
(г.Одесса)

Защита диссертации состоится " ____ " _____ 1991г.
в ____ часов на заседании специализированного совета
Д.16.05.01 при Институте органической химии АН УССР по адресу:
253660, Киев-94, ул.Мурманская,5.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Института
органической химии АН УССР.

Автореферат разослан " ____ " _____ 1991 г.

Ученый секретарь
специализированного совета

доктор химических наук, профессор

Е.С. Левченко

Е.С.Левченко

ЛНБ ім. В. Стефаніка
АН України

ЛНБ України ім. В. Стефаніка



00777549 (\$)

Актуальность исследования. Имидоилхлориды занимают особое место в органической химии в связи с их высокой реакционной способностью и разнообразным практическим применением. Бисимидоилхлориды на основе дикарбоновых кислот и, в частности, малоновой кислоты, до настоящего времени изучены не были. В синтетическом аспекте несомненный интерес представляют замещенные бисимидоилхлориды на основе дихлормалоновой кислоты, как типичные представители полифункциональных реагентов. Поэтому изучение синтеза и превращений таких реагентов является актуальной задачей.

Цель настоящей работы состояла в разработке препаративного метода синтеза замещенных бисимидоилхлоридов на основе дихлормалоновой кислоты, изучения их реакционной способности, выяснении возможностей применения в качестве синтонов для получения новых типов ациклических и гетероциклических соединений и поиске среди них биологически активных веществ с полезными свойствами.

Научная новизна. Показано, что бисимидоилхлориды на основе дихлормалоновой кислоты, содержащие характерную группировку $\begin{array}{c} \text{N}=\text{C}-\text{CCl}_2-\text{C}=\text{N} \\ | \qquad \quad | \\ \text{Cl} \qquad \quad \text{Cl} \end{array}$, легко реагируют с целым рядом нуклеофильных агентов: гидразином, азидом натрия, медью, трифенилфосфином, триэтилфосфитом и др. При этом затрагиваются либо атомы хлора имидоилхлоридных групп, либо, наряду с ними, и атомы хлора дихлорметиленового остатка.

Обнаружено, что такие бисимидоилхлориды, в зависимости от условий, дают с избытком азида натрия неизвестные ранее бис(1-арил-5-тетразолил)дихлорметаны или их иминопроизводные.

Установлена зависимость направления протекания реакций ряда бис(1-арил-5-тетразолил)дихлорметанов с нуклеофильными агентами различной природы.

На основе бисимидоилхлоридов типа $(\text{Ar}-\text{N}=\text{CCl})_2\text{CCl}_2$ разработаны оригинальные препаративные методы получения новых производных этилена, пиразола, тетразола и хинолина.

Строение синтезированных соединений однозначно установлено комплексным физико-химическим исследованием с применением УФ, ИК, ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{31}P и ЯКР ^{35}Cl спектроскопии, а также при помощи рентгеноструктурного анализа и квантовохимических расчетов.

Практическая ценность. Важнейшим достижением работы является введение в практику органического синтеза новых реагентов -



бисарилмидоилхлоридов на основе дихлормалоновой кислоты, пригодных для получения многих, ранее неизвестных или труднодоступных, производных пиразола, тетразола и хинолина. Среди них найдены вещества, обладающие ярко выраженной анальгетической, релаксирующей и фунгицидной активностью.

Апробация работы. Основные результаты работы докладывались на XV Украинской республиканской конференции по органической химии (г.Ужгород, 1986г.), Всесоюзном совещании по дифракционным методам исследования (г.Суздаль, 1988г.), IX молодежной конференции по синтетическим и природным физиологически активным соединениям (г.Ереван, 1988г.), XXIV и XXV конференциях молодых ученых ИОХ АН УССР (г.Киев, 1988 г. и 1991 г.).

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 13 статей и тезисы 6 докладов.

Объем и структура работы. Диссертационная работа изложена на страницах и состоит из введения, четырех глав, приложения, выводов и списка литературы, включающего 216 наименований. В работе содержится 30 таблиц и 8 рисунков. В первой главе представлен обзор литературных данных о методах синтеза мидоилгалогенидов и их реакциях с нуклеофильными агентами. В последующих трех главах изложены и обсуждены собственные результаты исследований. В приложении представлены данные о физиологической активности новых соединений.

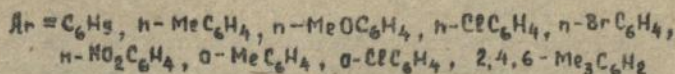
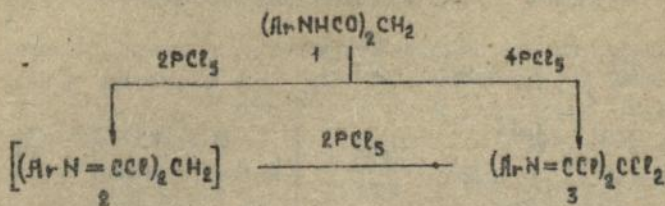
П. ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

П.1. Синтез и гидролиз замещенных бисмидоилхлоридов на основе дихлормалоновой кислоты

В отличие от обычных имидоилхлоридов, которые являются производными одноосновных карбоновых кислот и хорошо изучены, бисимидоилхлориды двухосновных карбоновых кислот исследованы в гораздо меньшей степени, а замещенные бисимидоилхлориды на основе малоновой кислоты до настоящего времени в литературе описаны не были.

При взаимодействии диангидридов малоновой кислоты (1) с 2 молями пентахлорида фосфора нам не удалось выделить соединения (2) в индивидуальном состоянии, поскольку легко идет хлорирование метиленов.л групп. В процессе реакции образуется смесь продуктов, в которой преобладают соединения (3). При про-

Ведении реакции с избытком пентахлорида фосфора удалось выделить соединения (3) с хорошими выходами.

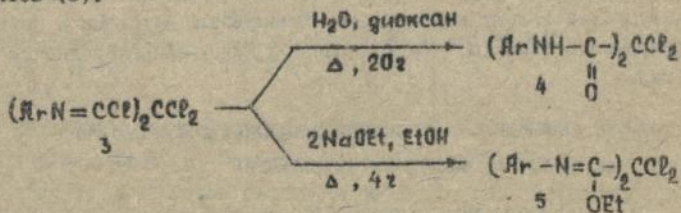


Бисимидаилхлориды (3) - бесцветные или бледно-желтые кристаллические вещества, сравнительно устойчивые к влаге воздуха. Строение их доказано при помощи УФ, ИК, ЯКР ^{35}Cl спектроскопии и химических превращений.

Наличие в этих соединениях трех активных реакционных центров в имидаилхлоридных группах и дихлорметиленовом остатке, а также доступность и относительная устойчивость делают их перспективными реагентами для получения различных типов ациклических и гетероциклических соединений.

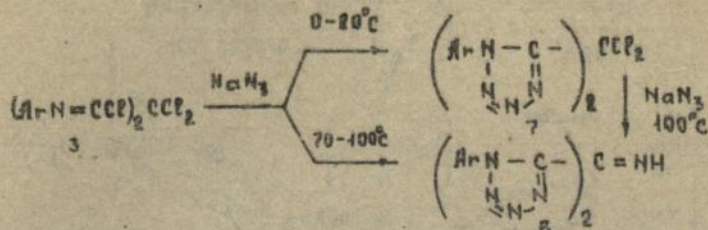
Наиболее характерными для реагентов типа $(\text{Ar-N}=\text{CCl})_2\text{CCl}_2$ являются реакции нуклеофильного замещения. Направление последних существенно зависит от природы нуклеофила и условий проведения реакции.

Простейшие реакции нуклеофильного замещения - гидролиз и алколиз, затрагивают лишь атомы хлора имидаилхлоридных групп реагентов (3).

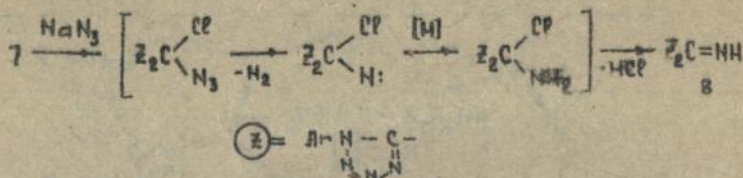


В результате с хорошими выходами образуется N,N'-диариламиды дихлормалоновой кислоты (4) и имидаты (5).

ра имидахлоридных групп, либо, наряду с ними, и атомы хлора дихлорметиленового остатка.

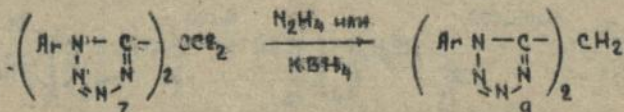


Соединения (7) действительно являются промежуточными в процессе образования продуктов (8), что подтверждено специальными опытами. Вероятный путь образования бис(1-арил-5-тетразолил)-иминометанов (8) можно представить схемой:



Строение конечных продуктов этого сложного процесса надежно подтверждено при помощи рентгеноструктурного анализа.

Реагенты (7) удалось использовать не только для превращений (7) → (8), но и для многих других синтезов. Так, атомы хлора в соединениях (7) легко восстанавливаются гидразином или боргидридом калия до бис(1-арил-5-тетразолил)метанов (9), представляющих собой новый тип СН-кислот.



При помощи электрохимического метода установлено, что значения рКа соединений (9) находятся в интервале 19-25 единиц рКа. Следовательно, они более слабые СН-кислоты, чем малоновый эфир. Тем не менее, соединения (9) легко образуют при действии гидрида натрия карбанионы (10) и поэтому их алкилирование и ацилирование протекает в мягких условиях (см. схему 1). При взаимодействии с иодистым метилом образуются ожидаемые продукты

СХЕМА 1

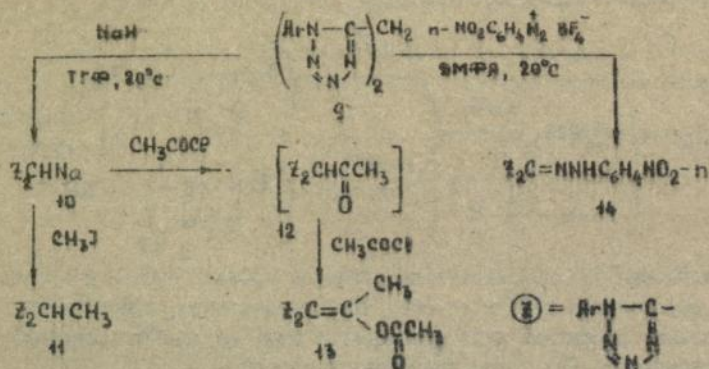
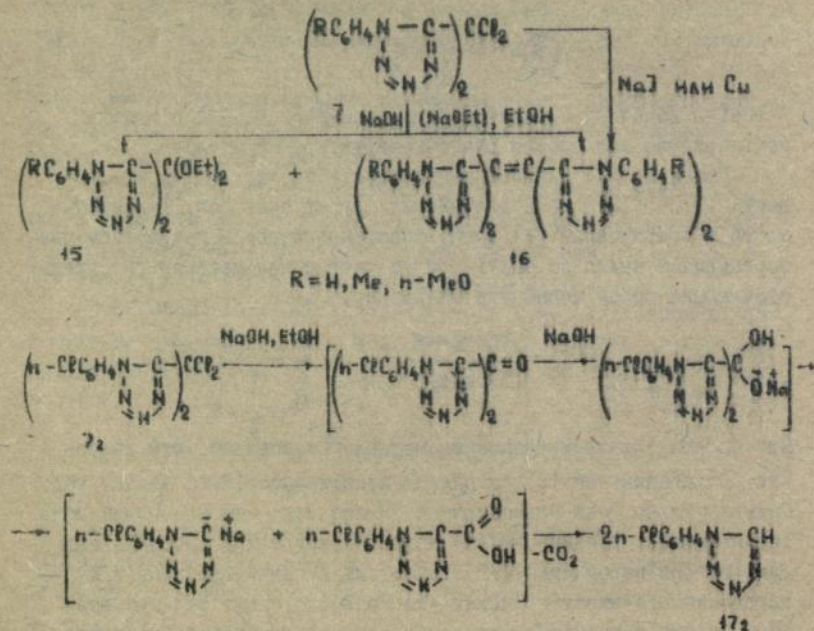


СХЕМА 2



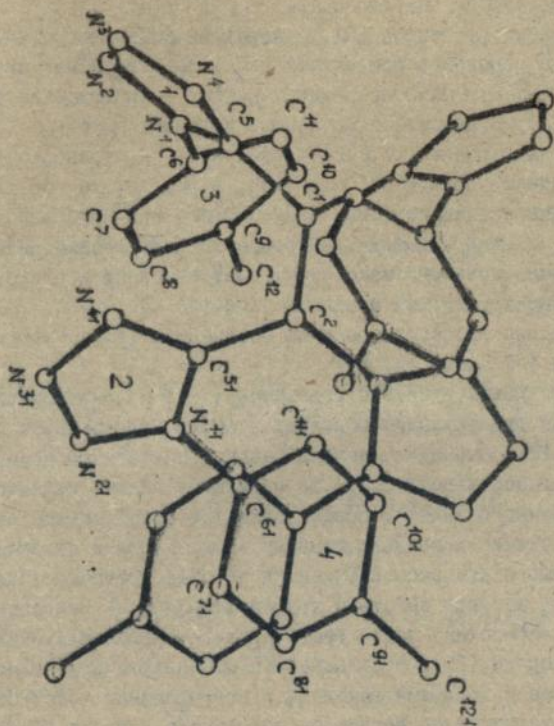
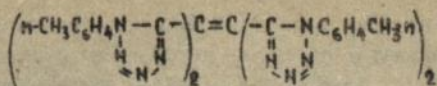


Рис.1. Общий вид молекулы 1,1,2,2-тетра[1-(*p*-толил)-5-тетразолил]этилена (I6) с нумерацией атомов независимой части.

метилирования (II), а при действии хлористого ацетила реакция не останавливается на стадии образования *o*-моноацильного производного (I2), поскольку дальнейшее ацилирование его приводит к получению замещенных винилацетатов (I3). При азосочетании соединений (9) с тетрафторборатом *p*-нитрофенилдиазония получены соответствующие гидразоны (I4).

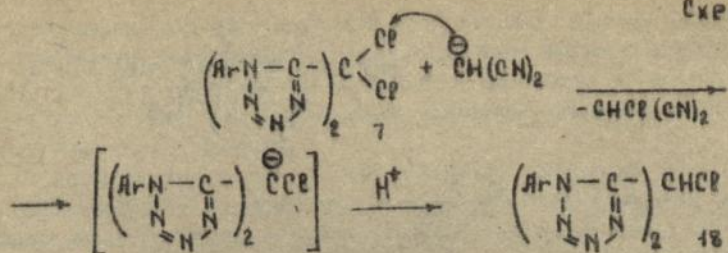
Производные реагентов (9), содержащие дихлорметиленовую группу, также оказались пригодными для ряда интересных превращений (см. схему 2). Наиболее важное из них — превращение типа (7) → (I6), приводящее к получению с хорошими выходами (55–99%) недоступных ранее 1,1,2,2-тетра(*i*-арил-5-тетразолил)этиленов. Последние образуются, вероятно, в результате восстановительной димеризации карбена, возникающего при действии иодистого натрия, щелочи или меди. Строение тетразамещенных этиленов (I6) однозначно доказано масс-спектрометрическими исследованиями и рентгеноструктурным анализом (см. рис. I).

Своеобразно протекают реакции соединений (7) с "мягкими" нуклеофилами (см. схему 3).

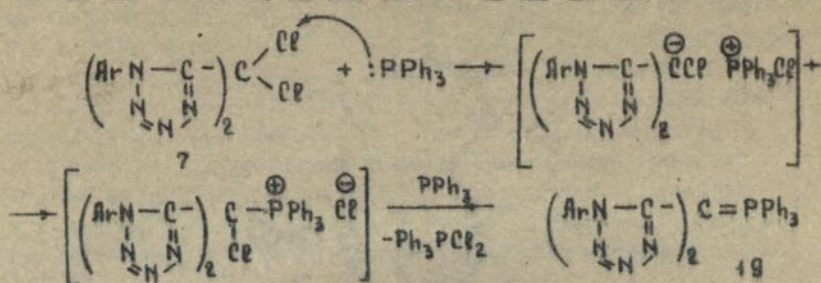
Так, при взаимодействии реагентов (7) с малонодинитралом в присутствии триэтиламина образуются бис(*i*-арил-5-тетразолил)хлорметаны (I8). Очевидно, данная реакция аналогична превращениям по галогенофильному типу. Ее движущими силами являются атака сопряженного аниона, представляющего собой "мягкое" основание, по частично позитивированному атому хлора и стабилизация возникающего при этом карбаниона за счет протонирования.

Найдено, что при действии трифенилфосфина на реагенты (7) образуются неизвестные ранее бис(*i*-арил-5-тетразолил)метилентрифенилфосфораны (I9), относящиеся к стабильным илидам. Последние образуются с хорошими выходами и представляют собой бесцветные кристаллические вещества, устойчивые к влаге воздуха и щелочному гидролизу. Нуклеофильность полученных илидов значительно понижена из-за наличия двух акцепторных заместителей, способных к делокализации отрицательного заряда, в результате чего они не взаимодействуют с карбонильными соединениями.

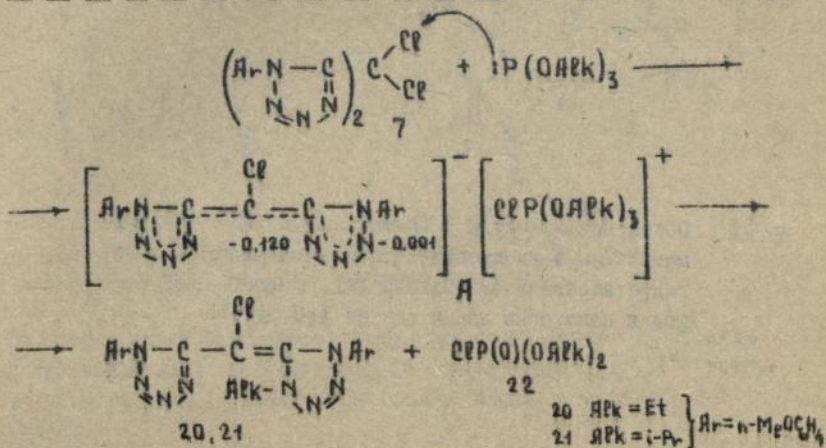
Необычно протекает взаимодействие соединений (7) с триалкилфосфитами. Установлено, что независимо от условий проведения реакции и соотношения реагентов образуются конечные продукты (20, 21). Вероятно, реакция и в этом случае протекает по галогенофильному типу. При этом важную роль, очевидно, играют промежу-



Ar = C₆H₅, n-MeC₆H₄



Ar = C₆H₅, n-MeC₆H₄



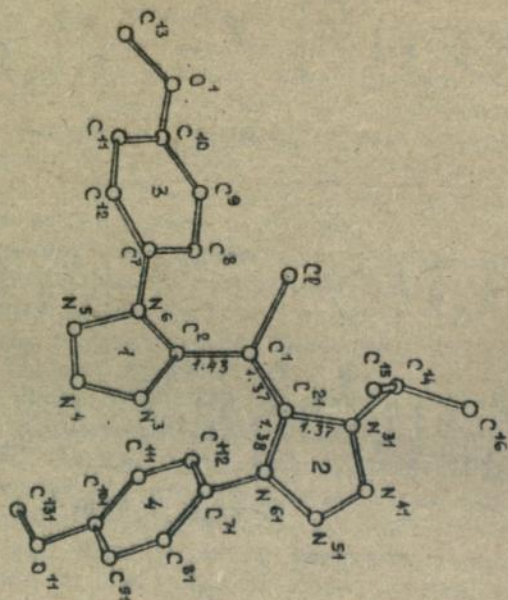
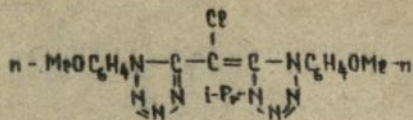


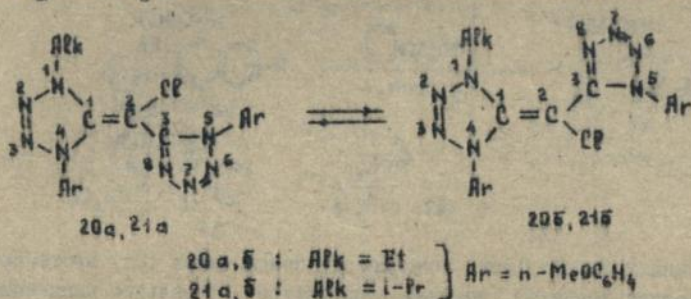
Рис. 2. Общий вид молекулы I-(*p*-метоксифенил)-5-[5'-хлорметилден-4'-изопропил-1'-(*p*-метоксифенил)-4',5'-дигидротетразолил]тетразола (2I) с нумерацией атомов и некоторыми длинами связей ($\pm 0,01 \text{ \AA}^0$).

точные высокополярные соединения (А), которые способны к регио-селективному алкилированию. Направление алкилирования обусловлено большим отрицательным зарядом на атоме азота N^4 по сравнению с N^2 , что было подтверждено квантовохимическими расчетами модельных соединений.

Рентгеноструктурный анализ соединения (2I) (см. рис. 2) свидетельствует, что особенностью молекулярной геометрии этих веществ являются удлинение связи C^1-C^{2I} и укорочение связи C^1-C^2 . Укорочены также связи $N^{3I}-C^{2I}$ и $N^{6I}-C^{2I}$ за счет $n-\pi$ взаимодействия неподеленных электронных пар атомов азота N^{3I} и N^{6I} со связью C^1-C^{2I} . Двугранные углы между тетразольным кольцом и центральной плоскостью, тетразолиновым кольцом и той же плоскостью составляют 40° ($C^2C^1C^{2I}/1$) и 19° ($C^2C^1C^{2I}/2$) соответственно.

Строение алкилированных тетразолов (20, 2I) исследовано также методом динамического ЯМР с привлечением квантовохимических расчетов в приближении МЦП. Установлено, что характерной особенностью этих соединений является существенное снижение энергии активации процесса вращения вокруг связи $C=C$ вследствие сильной ее поляризованности и уменьшения кратности. Последнее согласуется с данными рентгеноструктурного анализа и ЯМР ^{13}C .

Нами обнаружено, что в растворах соединений (20, 2I) в ацетоне- d_6 , ДМСО- d_6 реализуется быстрый динамический процесс типа:

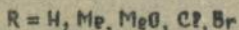
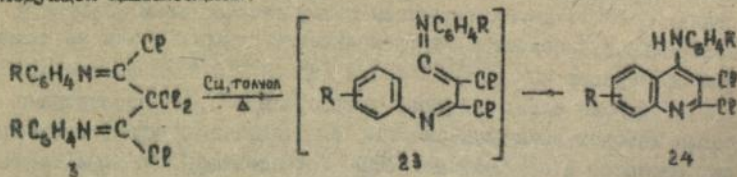


Основными факторами, вызывающими поляризацию связи C^1-C^2 , являются, вероятно, π -донорный эффект атомов азота (N^1, N^4) тетразолинового цикла и электростатическое влияние тетразольного кольца.

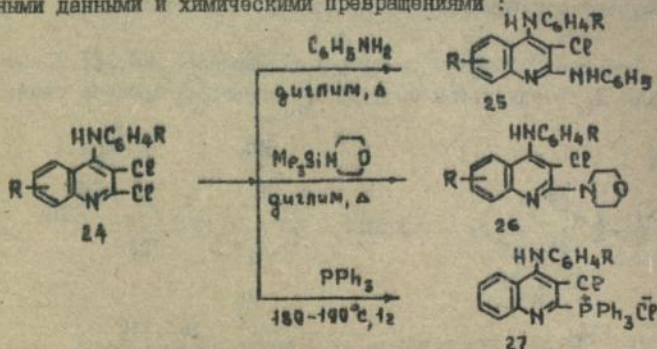
II.4. Синтез замещенных хинолинов на основе бисимидоил-хлоридов - производных дихлормалоновой кислоты

Показано, что реагенты (3) пригодны для получения новых производных хинолина.

Впервые обнаружено, что при кипячении соединений (3) с металлической медью в толуоле образуются ранее неописанные 4-арил-амино-2,3-дихлорхинолины (24). Получение последних протекает, вероятно, через промежуточное образование кетенимина (23) с его последующей циклизацией.



Строение соединений (24) надежно подтверждено спектральными данными и химическими превращениями:



Реакции нуклеофильного замещения в соединениях (24) протекают в жестких условиях (высокая температура, длительное кипячение, сплавление), что обусловлено малой подвижностью атома хлора в положении 2 хинолинового кольца. Последнее связано с пассивирующим влиянием ариламиногруппы в положении 4 и с пространственными препятствиями, создаваемыми объемным атомом хлора в положении 3 хинолинового цикла.

Впервые найдено, что реагенты (3) взаимодействуют с трифенилфосфином в исключительно мягких условиях с образованием

Схема 4

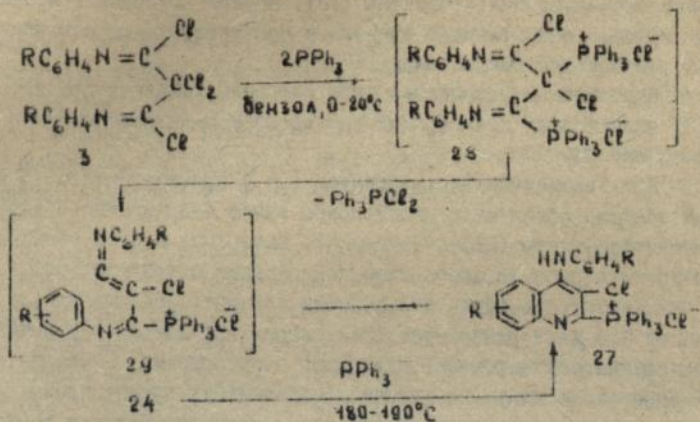
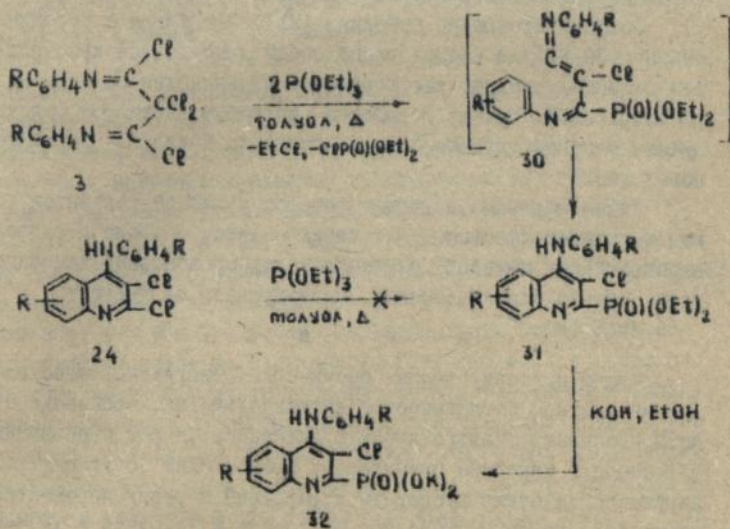


Схема 5



R = H, Me, MeO, Cl, Br

неизвестных ранее 2-хинолилтрифенилфосфониювых солей (27) (см. схему 4). Вероятная схема протекания реакции включает образование промежуточных продуктов (28), потеря которыми трифенилдихлорфосфорана приводит сначала к соответствующим кетениминам (29), а потом к соединениям (27).

Однозначным доказательством строения конечных продуктов (27) является их независимый синтез из 2,3-дихлорхинолинов (24) (см. схему 4).

При взаимодействии реагентов (3) с триэтилфосфитом в кипящем толуоле образуются неолисанные ранее 4-ариламино-3-хлор-2-хинолилфосфонаты (31) (см. схему 5). Вероятно, данная реакция аналогична рассмотренной выше конденсации с трифенилфосфином.

Следует отметить, что попытки получить соединения (31) реакцией 2,3-дихлорхинолинов (24) с триэтилфосфитом в условиях перегруппировки Арбузова оказались безуспешными. Очевидно, замещение атома хлора на диэтоксифосфонильную группу происходит только в ациклическом промежуточном продукте. Наличие диэтоксифосфонильной группы в положении 2 хинолинового цикла однозначно доказано рентгеноструктурным анализом соединения (31)(R-H).

Фосфорилированные хинолины (31) образуются с хорошими выходами (70-80%) и представляют собой ярко-желтые кристаллические вещества, хорошо растворимые в большинстве органических растворителей. При их обработке спиртовым раствором щелочи получены соответствующие соли 4-ариламино-3-хлор-2-хинолилфосфоновых кислот (32).

Таким образом, изучение гетероциклизаций реагентов (3) с медью, трифенилфосфином и триэтилфосфитом привело к разработке препаративных методов получения таких производных хинолина, которые трудно или невозможно синтезировать по другому.

Ж И Я

Среди синтезированных соединений обнаружены вещества, обладающие высокой биологической активностью. Так, производные пиразола проявляют анальгетическую активность, а ряд производных тетразола и хинолина значительно превосходит по уровню рострегулирующего действия препараты этрел, ивлин и ресия. Перспективными могут быть галоялпроизводные тетразола и хинолина в качестве компонентов при инкрустации семян. Изучена зависимость уровня и характера активности от строения испытанных соединений.

Ш. Выводы

1. Найдено, что при взаимодействии дианилидов малоновой кислоты с избытком пентахлорида фосфора легко получают бисимилоилхлориды типа $(Ar-N=CCl)_2CCl_2$ - новые полицентровые электрофильные реагенты, пригодные для многих синтезов.
2. Установлено, что эти реагенты легко взаимодействуют с гидразином с образованием новых производных 3,5-диамино-4-хлорпиразола.
3. Обнаружено, что бисимилоилхлориды на основе дихлормалоновой кислоты реагируют с избытком азидата натрия и образуют, в зависимости от условий, неизвестные ранее бис(1-арил-5-тетразолил)дихлорметаны или их иминопроизводные.
4. Показано, что активность атомов хлора в бистетразолилдихлорметанах обуславливает ряд своеобразных химических превращений. Так, при действии на эти реагенты "мягких" нуклеофилов (аниона малонодинитрила, трифенилфосфина или триэтилфосфитов) протекают сложные конденсации галогенофильного типа, приводящие к новым производным тетразола.
5. Найдено, что бис(1-арил-5-тетразолил)дихлорметаны легко восстанавливаются при помощи гидразина или боргидрида калия. Продукты такого восстановления - бис(1-арил-5-тетразолил)метаны - новый тип СН-кислот, которые легко алкилируются, ацилируются и вступают в реакцию азосочетания.
6. Изучены гетероциклизации бисимилоилхлоридов типа $(Ar-N=CCl)_2CCl_2$ с медью, трифенилфосфином и триэтилфосфитом. Все они приводят к новым производным хинолина, которые трудно или невозможно получить другими методами.
7. Показано, что ряд продуктов, полученных при гетероциклизациях бисимилоилхлоридов на основе дихлормалоновой кислоты, обладают высокой анальгетической, рострегулирующей и фунгицидной активностью. Особый интерес представляют производные пиразола, обладающие анальгетическим действием, и некоторые производные тетразола и хинолина, которые могут быть перспективными в качестве комбициентов при инкрустации семян.



IV. ПУБЛИКАЦИИ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ

1. Шиванюк А.Ф., Дашковская Е.В., Лозинский М.О. // ЖОРХ. 1986. Т.22. Вып.1. С.200-205.
2. Шиванюк А.Ф., Дашковская Е.В., Лозинский М.О., Калинин В.И. // ЖОРХ. 1986. Т.22. Вып.5. С.1084-1089.
3. Дашковская Е.В., Шиванюк А.Ф., Лозинский М.О., Соколова Ю.А., Дьяченко О.А., Атовмян Л.О. // Изв.АН СССР. Сер.хим. 1988. №10. С.2427.
4. Рейдалова Л.И., Шиванюк А.Ф., Дашковская Е.В., Стецура Г.С., Лозинский М.О. // ФАН. Киев. Наук.думка. 1988. Т.20.С.44-46.
5. Бжезовский В.М., Дашковская Е.В., Роженко А.Б., Иксанова С.В., Шиванюк А.Ф., Лозинский М.О. // ЖОРХ. 1989. Т.25. Вып. 9. С. 1852-1856.
6. Дашковская Е.В., Игнатьев Н.В., Шиванюк А.Ф., Лозинский М.О. // ЖОРХ. 1990. Т.26. Вып.1. С.205-209.
7. Шиванюк А.Ф., Дашковская Е.В., Роженко А.Б., Лозинский М.О., Онищук Н.П., Букреев А.И., Дьяченко О.А., Атовмян Л.О. // ЖОРХ. 1990. Т.26. Вып.8. С. 1629-1638.
8. Пензковский В.В., Ворна В.И., Дашковская Е.В., Охота Б.В., Лозинский М.О., Шиванюк А.Ф. // ЖОРХ. 1991. Т.27. Вып.1. С. 148-158.
9. Шиванюк А.Ф., Дашковская Е.В., Серета С.В., Роженко А.Б., Лозинский М.О., Шабельников В.П., Головатый В.Г. // ЖОРХ. 1991. Т.27. Вып.5. С. 1025-1030.
10. Шиванюк А.Ф., Дашковская Е.В., Роженко А.Б., Лозинский М.О. // ЖОРХ. 1991. Т.27. Вып.6. С.1334-1338.
11. Шиванюк А.Ф., Дашковская Е.В., Серета С.В., Роженко А.Б., Лозинский М.О. // ЖОРХ. 1991. Т.27. Вып.8. С.1610-1614.
12. Нетренко В.С., Шиванюк А.Ф., Дашковская Е.В., Стецура Г.С., Борисенко В.П., Самолук Л.И., Лозинский М.О., Муминов Т.Г. // ФАН. Киев. Наук.думка. 1991. Т.23. С.73-77.
13. Городенцова Н.Р., Шиванюк А.Ф., Дашковская Е.В., Клябанов Б.М., Лозинский М.О. // ФАН. Киев. Наук.думка. 1991. Т.23. С.25-27.

Евгений

Подл. в печ. 13.03.91. Формат 60x90/16. Бум. писч. № 1. Печ.
офс. Усл. печ. л. 1,0. Усл. кр.-отт. 1,0. Уч.-изд. л. 0,9.
Тираж 100 экз. Заказ № 941

Институт сверхтвёрдых материалов АН УССР им. В.Н.Бакуля
252153 Киев-153, ул. Автозаводская, 2

Ротапринт ИСМ АН УССР

115701

БЕСПЛАТНО

18 30.316
АВ 30.316

Иркутский ОГИБ