

ДНЕПРОПЕТРОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ

На правах рукописи

РУДЕНКО Евгений Александрович

СИНТЕЗ И ПРЕВРАЩЕНИЯ
α-АРИЛСУЛЬФОНИЛЗАМЕЩЕННЫХ ЭНАМИДОВ

02.00.03 - органическая химия

А в т с р е ф е р а т
диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Лб 26.415

Работа выполнена на кафедре органической химии Днепропетровского химико-технологического института

Научный руководитель - кандидат химических наук,
доцент Харченко А.В.

Официальные оппоненты - доктор химических наук,
профессор Марков В.И.

кандидат химических наук,
доцент Чмиленко Т.С.

Ведущая организация - Киевский государственный университет

Защита состоится 24 февраля 1993 г. в 13.30 часов на заседании специализированного совета К 053.24.01 по присуждению ученой степени кандидата химических наук Днепропетровского государственного университета по адресу: 320625, ГСП, Днепропетровск-10, пр. Гагарина, 72, химический факультет, корпус 16, ауд. 204.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке Днепропетровского госуниверситета.

Автореферат разослан "16" января 1993 г.

ЛННБ України ім.В.Стефаника



00825684 (X)

Ученый секретарь
специализированного совета

МАЛАЯ Р.В.



1. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность и цель исследования. Интенсивное развитие химии серосодержащих органических соединений обусловлено тем, что некоторые из них - уникальные объекты для решения общих проблем органической химии, а другие - ценные препараты, которые широко применяются в медицине, сельском хозяйстве и промышленности. Для получения новых типов сероорганических соединений довольно часто используются различные полифункциональные реагенты со связью C-S, расположенной по соседству с различными реакционноспособными группами. Именно к таким реагентам следует отнести и мало изученные ранее серосодержащие енамиды с характерной группировкой $>C=C(SO_2Ar)NHCOR$. В структурном отношении они похожи, в частности, на Δ -фосфорилированные енамиды - важные синтоны тонкого органического синтеза. Можно было ожидать, что и серосодержащие енамиды окажутся незаменимыми для получения ряда интересных типов ациклических и особенно гетероциклических соединений.

Поэтому, основная задача настоящей работы состояла в разработке удобных способов получения Δ -арилсульфонилзамещенных енамидов, а также в изучении их превращений, приводящих к новым серосодержащим производным азотистых гетероциклов. Следовало также оценить преимущества этих реагентов по сравнению с теми, которые уже использовались для подобных гетероциклизаций.

Научная новизна работы. Систематически исследованы различные подходы к синтезу Δ -арилсульфонилзамещенных енамидов, енуретанов и енмочевин. Установлено, что при последовательной обработке N-1,2,2-трихлорэтиламидов карбоновых и алкилугольных кислот аренсульфинатами натрия и триэтиламинол получают с высоким выходом неизвестные ранее серосодержащие енамиды общей формулы $C_1CN=C(SO_2Ar)NHCOR$, которые при действии аммиака, аминов и тиолов превращаются в соответствующие β -функциональные производные. Впервые показано, что продукты хлорирования N-ацилдегидроаминокислот своеобразно взаимодействуют с аренсульфинатами натрия, протекает сульфонилирование, декарбоксилирование и образование связи C=C. В результате получен ряд простых Δ -арилсульфонилзамещенных енамидов без функциональных заместителей в β -положении алкенильного остатка и в том числе родоначальные реагенты типа $CH_2=C(SO_2Ar)NHCOR$. Все они оказались пригодными для синтеза по-

вах или трудно доступных ранее производных азотистых гетероциклов. Обнаружено, например, что продукты кислотного гидролиза 1-арилсульфонил-2-морфолиноэтилениамидов легко циклизуется при действии хлористого тионила и дают с хорошим выходом 2-алкил(арил)-4-арилсульфонилпиперазоль, которые трудно получить иначе.

Найдено, что последовательная обработка енамидов типа $\text{C}_6\text{H}_5\text{N}=\text{C}(\text{SO}_2\text{Ar})\text{NHSO}_2\text{R}$ сначала пентахлоридом фосфора, а потом гидросульфидом натрия приводит к 2-алкил(арил)-4-арилсульфонилпиперазолам.

Установлено, что конденсация ряда 1-арилсульфонилзамещенных енамидов с амидинами - удобный препаративный способ получения таких 2,4,6-тризамещенных 1,3,5-триазинов, которые не удавалось синтезировать по-другому.

Таким образом, систематическое исследование 1-арилсульфонилзамещенных енамидов показало, что они являются перспективными реагентами тонкого органического синтеза и представляют особый интерес для получения ряда производных азолов и азинов.

Практическая ценность. Важнейшим достижением работы является введение в препаративную химию доступных 1-арилсульфонилзамещенных енамидов - ценные реагенты для гетероциклизаций. Некоторые из них оказались перспективными для получения эффективных бактерицидов и ускорителей вулканизации резины.

Апробация работы. Основные результаты работы докладывались на двух конференциях молодых ученых-химиков (г. Донецк, 1990 г. и 1991 г.).

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 3 статьи и тезисы трех докладов.

Структура и объем работы. Диссертационная работа состоит из введения, трех глав, приложения, выводов и списка литературы. Первая глава - обзор литературы по методам синтеза 1-функциональнозамещенных енамидов, а две последующие главы посвящены изложению и обсуждению собственных исследований по разработке способов получения 1-арилсульфонилзамещенных енамидов и применению их для синтеза новых производных пяти- и шестичленных азотистых гетероциклов.

Работа изложена на _____ страницах, из которых 31 страницу занимают 22 таблицы, 10 рисунков, приложение и список литературы, включающий 130 наименований.

П. ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

П.1. Разработка способов получения 4-арилсульфонил-замещенных енамидов

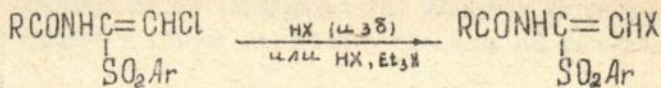
Нами впервые показано, что типичные амидоалкилирующие средства - продукты конденсации дихлорацетальдегида с амидами карбоновых кислот, уретанами и мочевинами при помощи последовательных реакций: (1)→(6)→(7)→(10), представленных на схеме I, превращаются в неизвестные ранее енамиды, енуретаны и емочевины, содержащие характерный фрагмент $\text{C}=\text{C}(\text{SO}_2\text{Ar})\text{NHCO}-$.

Для получения последних, кроме приведенной выше цепи превращений, использованы и другие подходы: (2)→(3)→(4)→(6)→(10) и (2)→(3)→(5)→(6)→(10), основанные на применении доступных продуктов конденсации хлораля с амидами кислот (см. схему I).

Конденсация амидоалкилирующих агентов (6) с аренсульфинатами натрия легко протекает при непродолжительном нагревании в ацетоне и приводит к сульфонам (7), а не к их изомерам (8), что согласуется с данными ИК спектров, а также доказано независимым синтезом представителей структуры (7) при помощи окисления N-I-арилтио-2,2-дихлорэтиламидов (9), которое было разработано недавно С.О. Сеферовым.

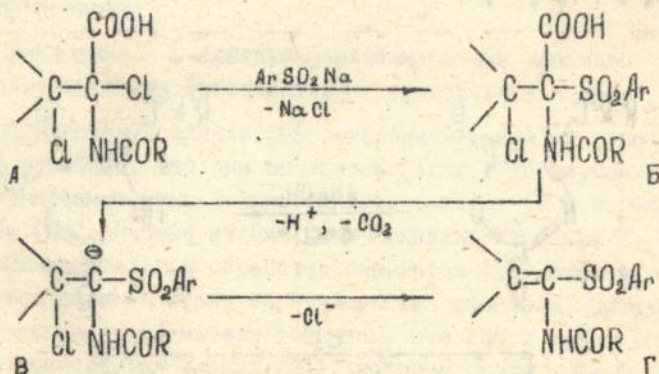
Стереохимические особенности дегидрохлорирования (7)→(10) подробно не изучались, но исследование ИК и ПМР спектров конечных продуктов этого процесса показало, что получается только один из пространственных изомеров структуры (10), т.е. процесс протекает стереоселективно. Хотя точное пространственное строение енамидов (10) установить не удалось, их можно отнести с большей долей вероятности к E-изомерам как и соответствующие фосфорсодержащие енамиды, полученные ранее (см. В.С. Броварец и др. ЖОХ, 1984, т. 54, с. 288).

Реагенты (10), как и следовало ожидать, проявляют высокую электрофильность и способны взаимодействовать в мягких условиях с аммиаком, первичными и вторичными аминами, а также с тиофенолами в присутствии триэтиламина, что использовано для синтеза ряда новых функциональнoзамещенных енамидов (II).



X = NH₂, NHAlk, NAlk₂, SAr и др.

Заметим, что некоторые из енамидов (II) оказались важными реагентами для гетероциклизаций (см. раздел П.3.), а продукты конденсации енамидов (IO) с тиомочевинной использованы для получения α-арилсульфонилзамещенных енамидов, не содержащих функциональных заместителей в β-положении алкенильного остатка. Последние, как видно из схемы 2, удалось синтезировать при помощи четырех способов: (I2) → (I3) → (I4) → (I5), (I0) → (I6) → (I5), (I0) → (I7) → (I5) и (I8) → (I9) → (20) → (21). В первом из них использована доступная пиридиноградная кислота, которая вводилась в найденную ранее цепь превращений: (I2) → (I3) → (I4). В дальнейшем 2-ацетиламино-2,3-дихлорпропионовые кислоты (I4) обрабатывались при 20-25°C аренсульфинатами натрия. Несмотря на мягкие условия конденсации, протекает не только замещение на арилсульфонильную группу подвижного атома хлора в группировке (A), но и последующее декарбоксилирование и образование связи C=C.



Движущие силы этого процесса очевидны, а предполагаемые стадии имеют множество аналогий. Так, превращение типа (A) → (B) характерно для ряда α-хлоралкиламинов, декарбоксилирование типа (B) → (B), которые облегчаются вследствие влияния электроноакцепторного арилсульфонильного остатка в α-положении к карбоксильной группе,

например, на образование нитрометана из нитроуксусной кислоты, а стабилизация промежуточного карбаниона (В) является частным случаем довольно общего и хорошо изученного процесса образования связи $C=C$.

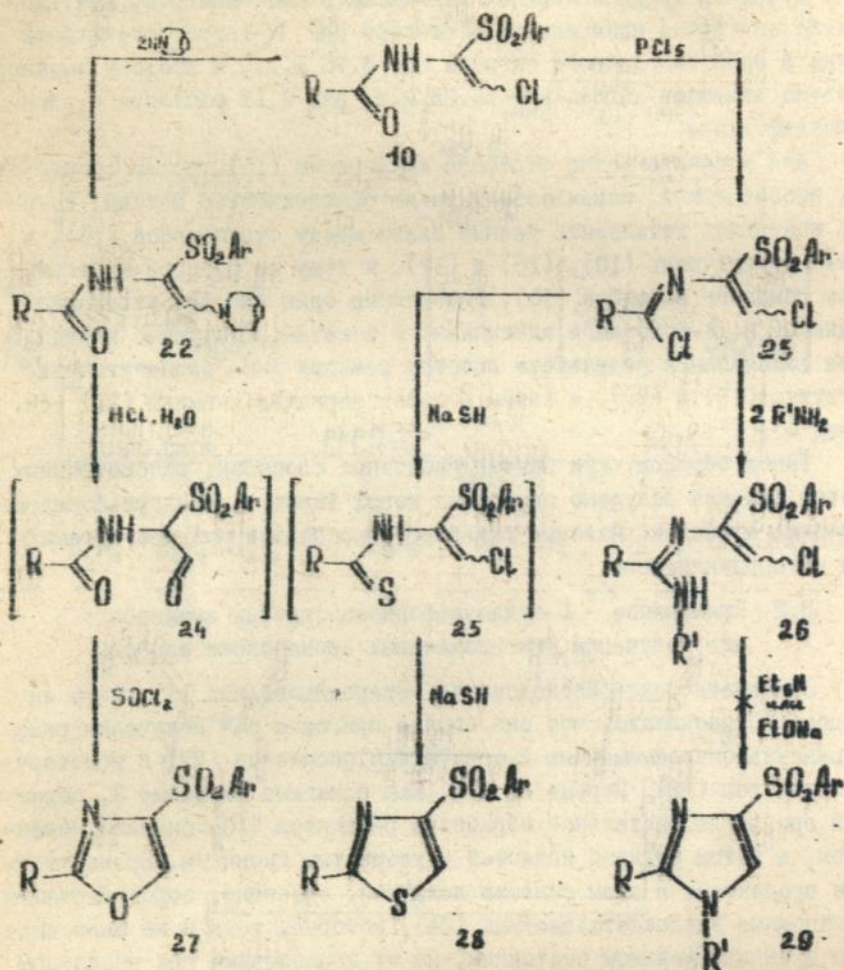
Наличие в соединениях (15) амидной и метиленовой групп следует отметить из рассмотрения данных ИК и ПМР спектров. Так, метиленовая группа проявляется в спектре ПМР N-I-тозилтетилбензамида в виде синглетного сигнала при 4.76 м.д., а протону амидного остатка отвечает сигнал при 11.22 м.д. для 0.1M раствора в диметилсульфоксиде.

Для доказательства строения соединений (15), кроме спектральных исследований, использованы также синтетические методы, которые позволили установить тесные связи между структурной (15), а также структурами (10), (16) и (17). К тому же удалось синтезировать гомологи энамидов (15), содержащие один или два углеродных радикала в β -положении алкенильного остатка. Доступные ненасыщенные азлактоны в результате простых реакций дают промежуточные продукты (19) и (20), а затем - серосодержащие энамиды (21) (см. схему 2).

Таким образом, при помощи несложных способов, рассмотренных в этом разделе получено несколько новых типов 4-арилсульфонилзамещенных энамидов, которые оказались перспективными реагентами для гетероциклизаций.

П.2. Применение 4-арилсульфонилзамещенных энамидов для получения функциональных производных азолов

Систематическое исследование гетероциклизаций на основе энамидов (10) показало, что они вполне пригодны для получения ряда 4-арилсульфонилзамещенных 2-арил(алкил)оксазолов (27) и родственных тиазолов (28). Первые из них, как показано на схеме 3, образуются при последовательной обработке реагентов (10) сначала морфолином, а потом соляной кислотой и хлористым тионилом. Промежуточными продуктами в этом синтезе являются, очевидно, серосодержащие производные аминоацетальдегида (24), которые, хотя и не были выделены в индивидуальном состоянии, но их образование при кислотном гидролизе замещенных энамидов (22) не вызывает особых сомнений. Циклоконденсация (24) \rightarrow (27) является, конечно, частным случаем хорошо известного синтеза Робинсона-Габриэля, который широко приме-



R = C₆H₅, n-CH₂C₆H₄, (CH₃)₃C;

R' = C₆H₅, C₆H₅CH₂;

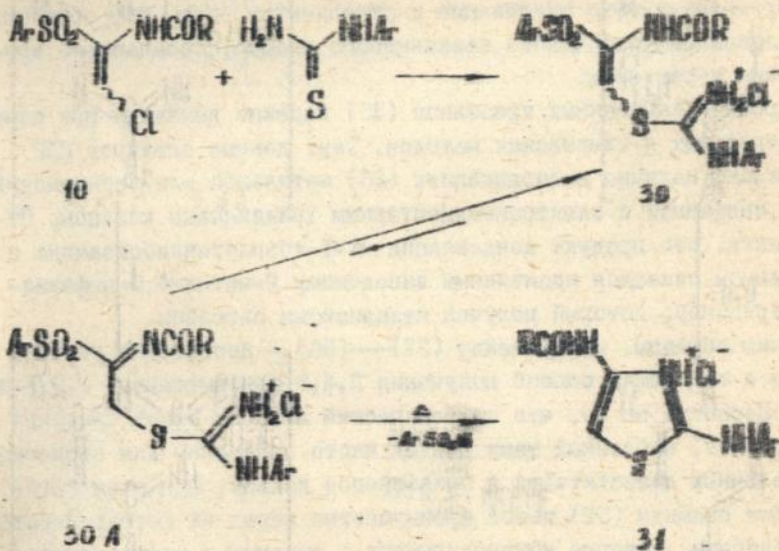
Ar = n-CH₂C₆H₄, n-ClC₆H₄.

няется для получения замещенных оксазолов.

В ИК спектрах продуктов циклизации (27) отсутствует полоса поглощения в области $1620-1750 \text{ см}^{-1}$ и $3100-3500 \text{ см}^{-1}$, что подтверждает участие группы $-\text{CONH}-$ в образовании оксазольного кольца. Кроме того, в спектрах ЯМР этих соединений в области 8.2-9.1 м.д. найден синглетный сигнал, который обусловлен, очевидно, протонами 5-Н оксазольного фрагмента.

По аналогии удалось разработать несложный подход к синтезу 4-арилсульфонил-2-В-тиазолов (28), но недавние попытки синтеза подобных производных имидазола (29) были безуспешны.

Интересно, что при взаимодействии реагентов (10) с *н*-арилтиомочевинами протекает элиминирование арилсульфонильной группы, вероятно в результате таких последовательных превращений:



Прототропия в этиликах играет важную роль и восточу возможность образования *н*-арилтиомочевинных таутомеров (30А) в качестве промежуточных продуктов, способных к внутримолекулярной циклизации, кажется весьма вероятной. Подобные таутомеры играют, очевидно, важную роль и при взаимодействии серосодержащих этиликов с алкилами (см. раздел II.3.).

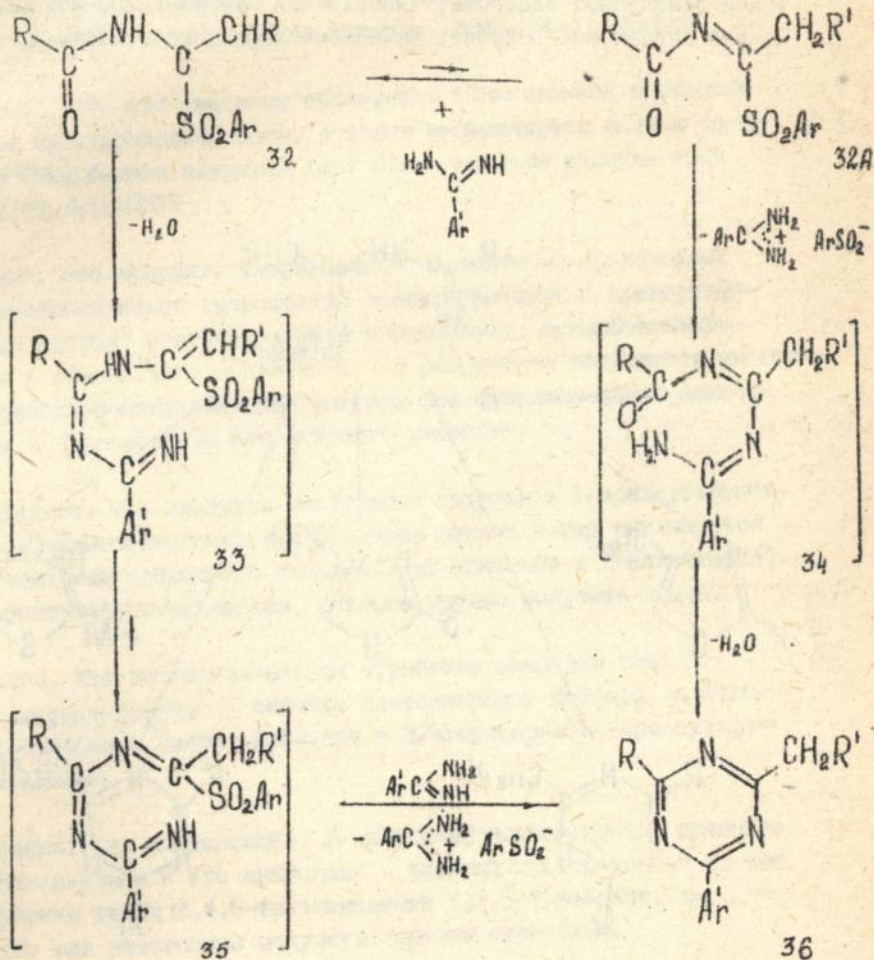
П.3. Применение 4-арилсульфонилзамещенных енамидов для получения производных 1,3,5-триазина

Нами впервые показано, что различные типы серосодержащих енамидов общей формулы (32) легко конденсируются с бензамидином и его аналогами с образованием 2,4,6-тризамещенных триазинов (36), представленных на схеме 4. Из двух возможных направлений конденсации: (32)→(33)→(35)→(36) и (32)→(32A)→(34)→(36) предпочтение следует отдать второму, так как реакционная способность карбонильной группы в амидном остатке структуры (32) невелика и вряд ли первая стадия конденсации (32)→(33) может осуществиться с достаточно высокой скоростью в обычных условиях. Напротив, N-ацилиминные таутомеры (32A), хотя и находятся в равновесной смеси только в небольшом количестве, вполне могут быстро взаимодействовать с амидинами, поскольку арилсульфонильная группа находится у связи C=N и поэтому играет роль псевдогалогена. В дальнейшем промежуточные ациклические соединения (34) претерпевают внутримолекулярную циклизацию с отщеплением воды, что обусловлено образованием устойчивого триазинового кольца, обладающего ароматическим характером.

Строение замещенных триазинов (36) надежно доказано при помощи спектральных и химических методов. Так, данные спектров ПМР подтверждают наличие в соединениях (36) метильной или этиленовой группы, связанной с электроноакцепторным триазиновым кольцом. Отметим также, что продукт конденсации N-1-тозилэтилбензамида с бензамидином оказался идентичным заведомому 2-метил-4,6-дифенил-1,3,5-триазину, который получен независимым способом.

Таким образом, превращение (32)→(36) - достаточно удобный и вместе с тем общий способ получения 2,4,6-тризамещенных 1,3,5-триазинов. Несмотря на то, что синтетический аппарат химии триазина хорошо развит, найденный нами подход часто незаменим для введения трех различных заместителей в триазиновое кольцо. При этом серосодержащие енамиды (32) имеют преимущества перед их фосфорилированными аналогами, которые конденсируются с амидинами менее гладко.

Схема 4

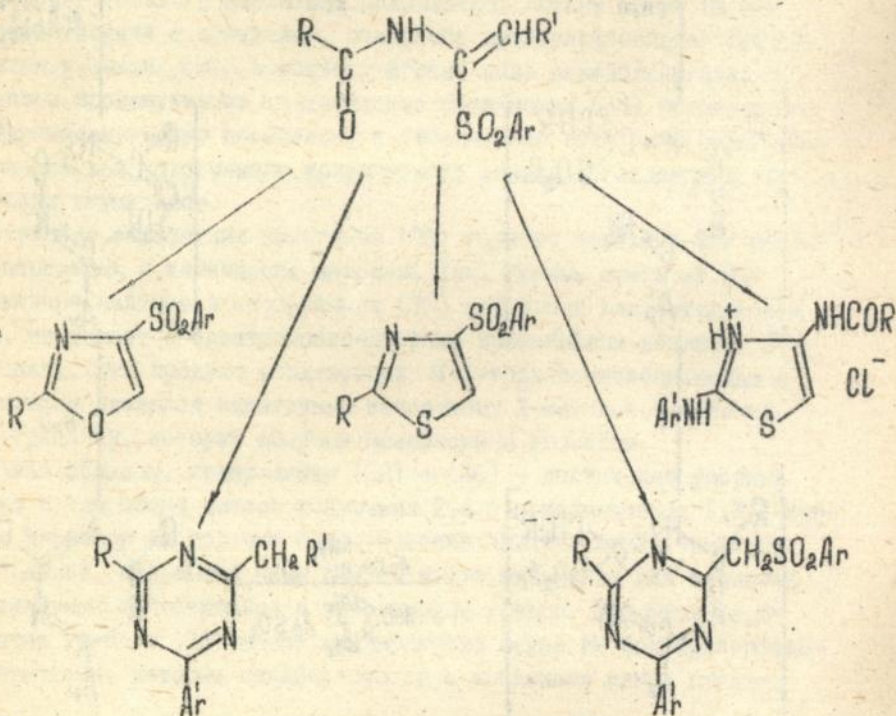


$\text{R} = \text{C}_6\text{H}_5, n\text{-ClC}_6\text{H}_4, (\text{CH}_3)_3\text{C}$; $\text{R}' = \text{H}, \text{Cl}, \text{C}_6\text{H}_5, n\text{-ClC}_6\text{H}_4\text{S}, n\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{S}$;

$\text{Ar} = \text{C}_6\text{H}_5, n\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$; $\text{Ar}' = \text{C}_6\text{H}_5, n\text{-ClC}_6\text{H}_4$.

В заключение обобщим ряд новых подходов к синтезу азолов и азинов, разработанных в настоящей работе. Все они, как видно из схемы 5, основаны на применении α -арилсульфонилзамещенных енамидов. В большинстве случаев из серосодержащих енамидов получают такие замещенные оксазолы, тиазолы или 5-триазины, которые трудно или невозможно получить на основе других реагентов.

Схема 5



ВЫВОДЫ

1. Установлено, что при последовательной обработке N-1,2,2-трихлорэтиламидов карбоновых кислот арилсульфинатами натрия и триэтиламинол получают с высоким выходом неизвестные ранее серосодержащие енамиды общей формулы $\text{Cl}_2\text{CH}=\text{C}(\text{SO}_2\text{Ar})\text{NHCOR}$.
2. Показано, что эти реагенты образует с тиоучевиной соответствующие изотиурониевые соли, которые расщепляются водным раствором бикарбоната натрия и дают более простые енамиды типа $\text{CH}_2=\text{C}(\text{SO}_2\text{Ar})\text{NHCOR}$.
3. Найдено, что продукты хлорирования N-арильных производных дегидроаминокислот своеобразно взаимодействуют с арилсульфинатами натрия: протекает сульфонилирование, декарбоксилирование и образование связи $\text{C}=\text{S}$. В результате получают многие α -арилсульфонилзамещенные енамиды без функциональных заместителей в β -положении алкенильного радикала.
4. Обнаружено, что продукты кислотного гидролиза 1-арилсульфонил-2-морфолиноэтиламинов карбоновых кислот легко циклизуются при действии хлористого тионила, что приводит к 2-алкил(арил)-4-арилсульфонилксазолам, которые трудно получить иначе.
5. Найдено, что последовательная обработка енамидов типа $\text{Cl}_2\text{CH}=\text{C}(\text{SO}_2\text{Ar})\text{NHCOR}$ сначала пентахлоридом фосфора, а потом гидросульфидом натрия приводит к 2-алкил(арил)-4-арилсульфонилксиазолам.
6. Доказано, что конденсация α -арилсульфонилзамещенных енамидов с бензамидином и его аналогами - удобный альтернативный способ получения таких 2,4,6-тризамещенных 1,3,5-триазинов, которые трудно или невозможно получить другими способами.
7. Показано, что среди синтезированных соединений перспективен поиск ускорителей вулканизации резины и эффективных бактерицидов.

Основное содержание диссертации опубликовано в работах:

1. N-(1-Арилсульфонил-2-хлорэтил)амиды карбоновых кислот - новые реагенты для синтеза 4-арилсульфонилзамещенных оксазолов и тиазолов / Руденко Е.А., Сеферов С.О., Червоний В.А., Харченко А.В., Драч Б.С. // Укр. хим. журн. - 1991. - Т. 54, № 5. - С. 530-533.

2. Новый подход к синтезу 1-функциональнозамещенных енамидов / Броварец В.С., Курт В.В., Руденко Е.А., Будник А.В., Харченко А.В., Драч Б.С. // Докл. АН Украины. - 1992. - Сер. В, № 3. - С. 89-91.

3. Руденко Е.А., Харченко А.В., Драч Б.С. Взаимодействие N-(1-тозил-2-хлорэтил)амидов карбоновых кислот с бензамидином // Укр. хим. журн. - 1992. - Т. 58, № 7. - С. 589-591.

4. Сеферов С.О., Руденко Е.А., Харченко А.В. N-1-Ациламино-алкилизотиурониевые соли // 2-я конференция молодых ученых-химиков. - Донецк, 28-31 мая 1990 г.: Тез. докл. - Донецк. - 1990 г. - С. 174.

5. Руденко Е.А., Сеферов С.О., Харченко А.В. Конденсация ди-хлорацетальдегида с мочевиной и формамидом // 2-я конференция молодых ученых-химиков. - Донецк, 28-31 мая 1990 г.: Тез. докл. - Донецк. - 1990. - С. 169.

6. Киселев В.В., Сеферов С.О., Руденко Е.А., Харченко А.В. Взаимодействие продуктов осернения полихлорэтиламинов с электрофильными реагентами // 3-я конференция молодых ученых-химиков. - Донецк, 25-29 мая 1991 мая 1991 г.: Тез. докл. - Донецк. - 1991. - С. 86.

ЛИБ. ИМ. В. СТЕФАНОВА
АН УРСР

MS. A. 1. 1.

469746

AB 26.419