

На правах рукописи

ШАНТАЛИЙ Ольга Андреевна

СИНТЕЗ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ  
НА ОСНОВЕ КАРБОНИЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ  
ТИОЛАН-1, 1-ДИОКСИДОВ

02.00.13 — нефтехимия  
02.00.10 — биоорганическая химия, химия природных  
и физиологически активных веществ

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата химических наук



АКАДЕМИЯ НАУК УКРАИНЫ

ИНСТИТУТ БИООРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ И НЕФТЕХИМИИ

На правах рукописи

ШАНТАЛИЙ Ольга Андреевна

**СИНТЕЗ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ НА ОСНОВЕ  
КАРБОНИЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ТИОДАН-1,1-ДИОКСИДОВ**

02.00.13 - нефтехимия

02.00.10 - биорганическая химия,  
химия природных и  
физиологически активных  
веществ

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата химических наук

Киев-1993

Диссертация является рукописью.

Работа выполнена в Институте биоорганической химии и нефтехимии АН Украины.

Научные руководители:

доктор химических наук, профессор

ГРИГОРЬЕВ А.А.

кандидат химических наук

ГАЙДАКА С.Н.

Официальные оппоненты:

доктор химических наук,

ТАНЧУК Ю.В.

доктор химических наук,

ШЕРЛОЛОВИЧ Ю.Г.

Ведущая организация:

Киевский политехнический институт

Защита состоится 29 октября 1993 г. в "10" часов на заседании специализированного ученого совета Д 016.65.01 в Институте биоорганической химии и нефтехимии АН Украины (253094, Киев-94, ул.Мурманская, 1).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Института биоорганической химии и нефтехимии АН Украины (253160, Киев-160, Харьковское шоссе, 50).

Автореферат разослан "29" сентября 1993г.

Ученый секретарь

специализированного ученого совета

Д.Н.Федоряк

ЛННБ України ім.В.Стефаніка



00802407 (L)

### ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность и цель исследования. Интерес к изучению пятичленных циклических сульфонов обусловлен высокой реакционной способностью этого класса соединений, легкостью их получения из доступного нефтехимического сырья. Они могут служить объектами для решения общих вопросов органической химии, а также как удобные скелеты для конструирования веществ, обладающих практически полезными свойствами.

Среди пятичленных циклических сульфонов заметное место занимают карбонильные производные тиолан- и тиолан-1,1-диоксидов. Наличие карбонильной группы в диоксотиолановом цикле значительно расширяет их синтетические возможности. Они находят применение в синтезе пептидов, гормональных и противогипертонических препаратов, гетероциклических стероидов, инсектицидов, гербицидов. Между тем, имеющиеся в литературе сведения о способах получения таких циклических кетонов немногочисленны, а их химические возможности систематически не изучались.

Цель настоящей работы состояла в разработке доступных способов получения новых функциональнозамещенных карбонильных производных тиолан- и тиолан-1,1-диоксидов, изучении химических свойств и возможности синтеза на их основе новых высокоэффективных и в то же время безвредных для человека и животных биологически активных препаратов.

Выполненная работа является составной частью исследований по химии пятичленных циклических сульфонов, проводимых в ИБОНХ АН Украины и выполнялась по постановлению ЦК КПСС и СМ СССР N 771 от 19.07.84 и постановлениями Президиума АН Украины N 501 от 11.11.83, N 535 от 25.11.83.

Научная новизна работы. На примере 4-гидрокси-3-метилтиолан-1,1-диоксида впервые показана принципиальная возможность селективного окисления гидроксильной группы в карбонильную в присутствии сульфидной. С помощью окислительного хлорирования разработан способ получения 3-метилтио-4-оксотиолан-1,1-диоксида, изучены некоторые его химические свойства, выявлены особенности в реакциях нуклеофильного замещения. На его основе синтезированы ряд производных - алкилоксианов, а также карбазилоксианов с тиометильной группой в  $\alpha$ -положении к оксигруппе - диоксотиолановых

известного инсектицида альдикарб.

Впервые изучены свойства 3-оксо-2,2-дихлортриолан-1,1-диоксида -циклического  $\alpha$ -галоген- $\beta$ -оксосульфона. Показано, что жесткие нуклеофилы - амины и спирты - атакуют жесткий электрофильный центр - карбонильный атом углерода - с разрывом углерод-углеродной связи и образованием эфиров и амидов ациклического строения. Реакция с мягкими нуклеофилами - эфирами кислот трехвалентного фосфора - приводит к образованию гетероциклических винилфосфатов - продуктов реакции Перкова. Исследовано поведение эфров и амидов  $\beta$ -дихлорнэтилсульфонилпропионовой кислоты с основаниями в условиях реакции Рамберга-Беклуида и конденсации по Дарзану. Показано, что независимо от электронной природы заместителей в эфирной и амидной частях этих соединений образуются производные акриловой кислоты.

Практическая значимость. Разработаны доступные методы получения функциональнозамещенных карбонильных производных триолан-1,1-диоксида. Синтезировано около 70 новых веществ и исследовано их биологическое действие. Среди них обнаружены соединения с высокими инсектоакарицидными действиями, значительной фунгицидной и рострегулирующей активностью. Показана перспективность поиска новых биологически активных соединений среди карбонильных производных триолан и триолан-1,1-диоксида.

Апробация работы. Основные результаты работы докладывались на XV и XVI Украинских конференциях по органической химии (г.Ужгород, 1986г. и г.Тернополь 1992г.), XVII Всесоюзной конференции "Синтез и реакционная способность органических соединений серы" (г.Тбилиси, 1989г.), III городской конференции молодых ученых по проблемам нефтепереработки и нефтехимии (г.Киев, 1986г.) и VII конференции по биорганической химии и нефтехимии (г.Киев, 1992г.).

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 3 статьи, тезисы 4 докладов на конференциях и получено 1 авторское свидетельство.

Объем и содержание работы. Диссертационная работа изложена на 130 страницах машинописного текста и состоит из введения, четырех глав, выводов, списка литературы, включающего 141 наименование и приложения. В работе содержится 19 таблиц. Во введении обоснована актуальность проблемы, сформулирована цель работы, изложены научная новизна и практическая значимость. В первой главе приведен об-

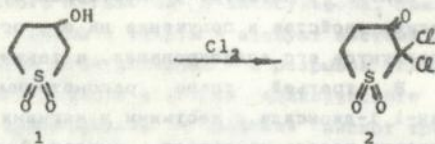
зор литературы, в котором рассмотрены способы получения и химические свойства галоген-, оксо- и  $\alpha$ -галоген- $\beta$ -оксосульфонов. Во второй главе описан синтез 3-метилтио-4-оксоттиолан-1,1-диоксида, некоторые химические свойства и получение на его основе ряда производных: оксима, продуктов его алкилирования, а также алкил- и арилкарбамилсульфонов. В третьей главе рассмотрены реакции 3-оксо-2,2-дихлортиолан-1,1-диоксида с жесткими и мягкими нуклеофилами. В ней также описано поведение эфиров и амидов  $\beta$ -дихлорметилсульфонилпропионовой кислоты в условиях реакции Райберга-Беклуанда и конденсации по Дарзану. В четвертой главе обсуждаются результаты биологических испытаний синтезированных соединений. В приложении приведено заключение ВНИИХСЭР о целесообразности поиска новых биологически активных веществ в ряду производных тиолан-1,1-диоксида.

#### ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

##### 1. Синтез и свойства 3-метилтио-4-оксоттиолан-1,1-диоксида

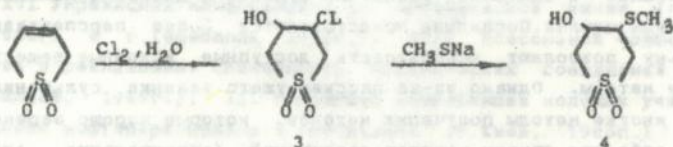
Известные способы получения карбонильных производных пятичленных циклических сульфонов, как правило, сложны и многостадийны. Для синтеза этих соединений используют, в основном, реакции гетероциклизации и окисления различных функций в диоксоттиолановом или тиолановом циклах. Последние представляются более перспективными, поскольку позволяют использовать доступные исходные вещества и простые методы. Однако из-за пассивирующего влияния сульфонильной группы многие методы получения кетонов, которые хорошо зарекомендовали себя для других классов соединений (ацилирование, окисление), применить к пятичленным циклическим сульфонам не всегда удается. Так, в опытах по ацилированию 3-тиолан-1,1-диоксида различными ацилирующими реагентами (уксусный ангидрид, хлористый ацетил) в присутствии кислот Льюиса ( $ZnCl_2$ ,  $SnCl_4$ ,  $AlCl_3$ ) ожидаемые продукты не обнаружены. Неудачными оказались и попытки окислить гидроксильную группу в 3-гидрокси-тиолан-1,1-диоксиде (1) перманганатом калия, хромовым ангидридом и диоксидом марганца. Тем не менее, как было показано ранее (Т.Э.Безменова, С.Н.Гайдамака, Т.Н.Варшавец. ЖОРХ, 1983, №5, с.1113-4), соединение (1) легко превращается в кетон (2) при действии элементарного хлора. При этом реакция не

останавливается на стадии окисления, а происходит замещение  $\alpha$ -водородных атомов кольца на хлор:



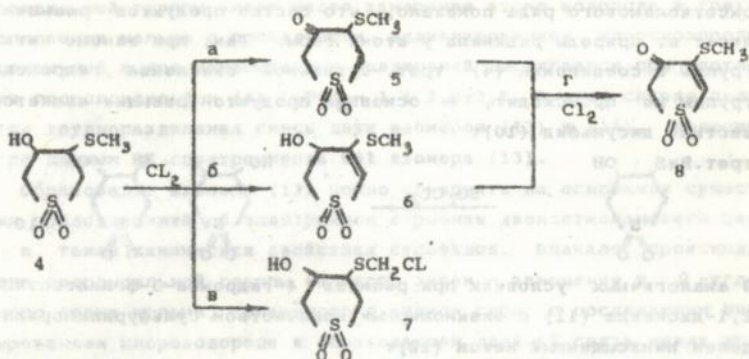
Попытки распространить реакцию окисления гидроксильной группы элементарным хлором на другие гидроксипроизводные, в частности, на 4-гидрокси-3-хлортиолан-1,1-диоксид (3) успеха не имели. Это соединение оказалось удивительно инертным. Оно не вступает в реакцию с хлором ни в условиях окисления гидроксисульфона (1), ни при кипячении в растворе хлороформа и даже не изменяется при длительном контакте с жидким хлором.

Легкость окисления гидроксильной группы в гидроксисульфоне (1) и ее инертность в соединении (3) позволили предположить, что замена атома хлора в последнем менее электроакцепторной группой будет способствовать окислению. В качестве такой группы была использована тиометильная. На выбор заместителя оказали влияние его электроакцепторные свойства, возможность замещения нуклеофилом, присутствие этой группы в структурах известных инсектицидов, а также легкость получения гидроксисульфона (4) из 3-тиолен-1,1-диоксида в две стадии:



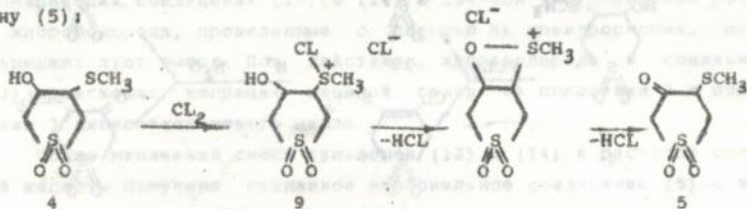
Вместе с тем выбор этой группы поставил проблему окисления гидроксильной группы в присутствии сульфидной, поскольку большинство окислителей гидроксильной группы, в первую очередь, окисляют сульфидную. В литературе отсутствуют сведения о подобном селективном окислении.

В молекуле гидроксисульфида (4) имеется несколько реакционных центров, что может оказать существенное влияние на состав продуктов реакции окислительного хлорирования. В зависимости от направления атаки хлорирующего агента вероятно образование продуктов (5-7); кроме того, если скорости реакций а, б и г близки, то возможно образование непредельного кетона (8):



Нами найдено, что при хлорировании гидроксисульфида (4) эквимолярным количеством хлора образуется сложная смесь веществ, содержащая заметное количество кетона (5). Методами НК и ЯМР <sup>13</sup>C спектроскопии обнаружены также соединения (6) и (8).

Более детальное изучение реакции позволило определить условия при которых основным продуктом реакции является 3-метилтио-4-оксо-тиолан-1,1-диоксид (5). Он получается при действии на соединении (4) эквимолярного количества хлора в безводном метиленхлориде при пониженной температуре (-10°С) с выходом 30%. На основании литературных данных можно предположить, что первоначально образуется сульфониевая соль (9), дальнейшие превращения которой приводит к кетону (5):

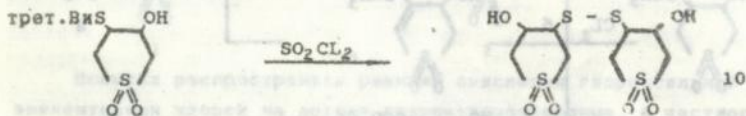


Косвенным свидетельством в пользу предложенной последовательности может служить тот факт, что в НК спектре неочищенного продукта, снятого сразу же после удаления растворителя и летучих соединений, отсутствует карбонильное поглощение.

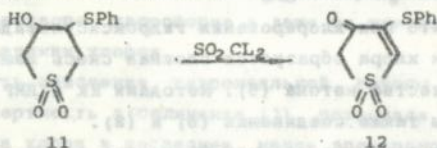
Замена элементарного хлора сульфурилхлоридом в опытах по окислению гидроксисоединения (4) повышает выход аналитически чистого продукта до 60-75%.

Распространение этой реакции на другие гидроксисульфиды ди-

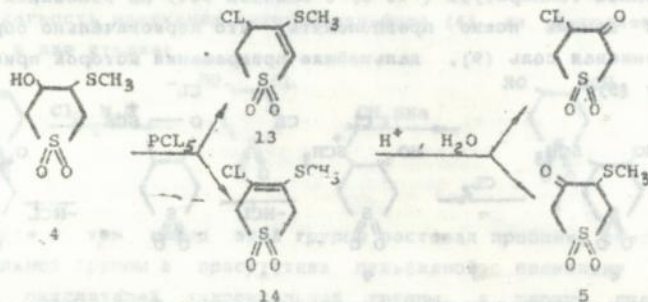
оксотетрагидрофуранового ряда показало, что состав продуктов реакции зависит от природы радикала у атома серы. Так, при замене метильной группы в соединении (4) трет.-бутильной окисления гидроксильной группы не происходит, а основным продуктом реакции является известный дисульфид (10):



В аналогичных условиях при реакции 4-гидрокси-3-фенилтиолан-1,1-диоксида (11) с эквимолярным количеством сульфурилхлорида выделен ненасыщенный кетон (12):



Другой путь синтеза карбонильных производных тиолан-1,1-диоксида на основе 4-гидрокси-3-метилтиолан-1,1-диоксида (4) мог заключаться в получении одного из непредельных сульфидов (13) или (14) с последующим их гидролизом:

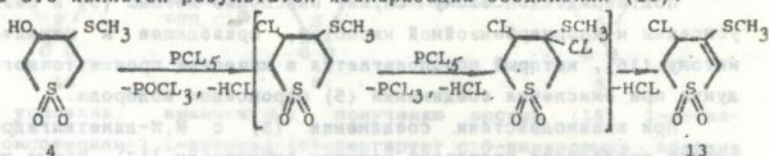


В этом случае в качестве хлорирующего агента использовался пентахлорид фосфора, поскольку он применяется для замены гидроксильной группы на хлор и может хлорировать  $\alpha$ -углеродный атом в алкилсульфидах.

Нами обнаружено, что при постепенном прибавлении пентахлорида фосфора к раствору гидроксисульфона (4) в метиленхлориде при 20° С образуется продукт замещения гидроксильной группы хлором. В то же время при обратном порядке смешения реагентов наряду с замещенным

гидроксильной группы имеет место замещение атома водорода в третьем положении кольца с последующим элиминированием хлороводорода. Максимальный выход ненасыщенных соединений достигается при соотношении гидроксисульфон (4) :  $\text{PCl}_5$  - 1 : 2,2:2,5. В этом случае получается трудноразделимая смесь двух изомеров (13) и (14), содержащая по данным ИК спектроскопии 89% изомера (13).

Образование изомера (13) можно объяснить на основании существующих представлений об электронном строении диоксотиаолонового цикла, а также химических свойствах сульфидов. Вначале происходит замена гидроксильной группы на хлор, затем - замещение у  $\beta$ -углеродного атома кольца, связанного с атомом серы, с последующим элиминированием хлороводорода и образованием двойной связи между вторым и третьим атомами углерода. Отщепление водорода обычно происходит у  $\alpha$ -углеродных атомов кольца, что обусловлено влиянием  $\text{SO}_2$  группы. По этой причине образование соединения (14) в результате элиминирования водорода из  $\beta$ -положения кольца маловероятно, скорее всего это является результатом изомеризации соединения (13).



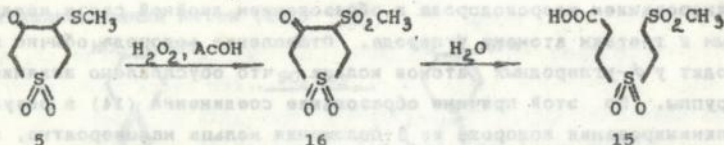
Специальные количественные опыты по исследованию возможности изомеризации соединения (13) в (14) в 10%-ном уксуснокислом растворе хлороводорода, проведенные с помощью ИК спектроскопии, подтверждают этот вывод. Под действием хлороводорода в соединении (13) происходит миграция двойной связи из положения 2 в положение 3 диоксотиаолонового цикла.

После кипячения смеси сульфонов (13) и (14) в растворе соляной кислоты получено ожидаемое карбонильное соединение (5) с выходом около 20%, что не позволяет рекомендовать этот метод в качестве препаративного.

3-Метилтио-4-оксотиаолан-1,1-диоксид (5) - бесцветное кристаллическое вещество с т.пл. 80-82°C, растворимое в полярных органических растворителях, нерастворимое в воде. Совокупность функциональных групп предполагает высокую реакционную способность этого соединения, заключающуюся в потенциальной возможности превращений по карбонильной, сульфидной и активным метиленовым группам. В рамках настоящей работы изучены некоторые реакции по первым двум

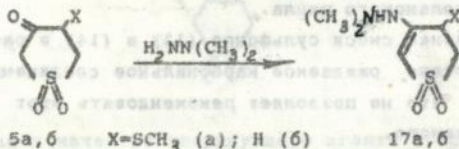
группам.

При окислении соединения (5) в обычных условиях (избыток 30% пероксида водорода в уксусной кислоте, 20°C) из сложной смеси продуктов реакции выделена 3,6-дисульфоногептановая кислота (15) с выходом 26%. Это необычное раскрытие диоксотилоанового цикла в кислой среде можно представить следующим образом. Первоначально происходит окисление атома серы и образуется дисульфон (16). Введение в молекулу дополнительной электроноакцепторной группы облегчает нуклеофильное замещение у карбонильного атома углерода с разрывом С-С связи.



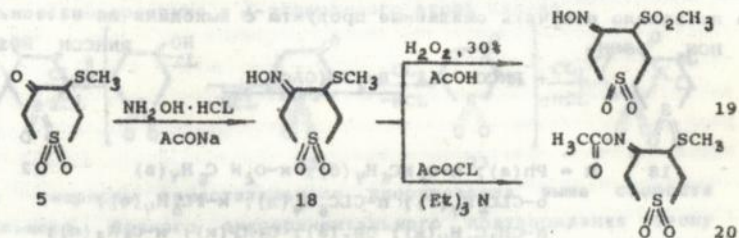
Подтверждением этому служит окисление кетона (5) в безводных условиях *n*-хлорпербензойной кислотой, приводящее к циклическому кетону (16), который предполагается в качестве промежуточного продукта при окислении соединения (5) пероксидом водорода.

При взаимодействии соединения (5) с *N,N*-диметилгидразином вместо ожидаемого гидразона получен энгидразин (17). Можно предположить, что первоначально образуется гидразон, который вследствие повышенной СН-кислотности у  $\alpha$ -углеродного атома цикла переходит в форму энгидразина. Аналогичное строение имеет продукт взаимодействия незамененного кетона (5б, X=H) с *N,N*-диметилгидразином (17б):

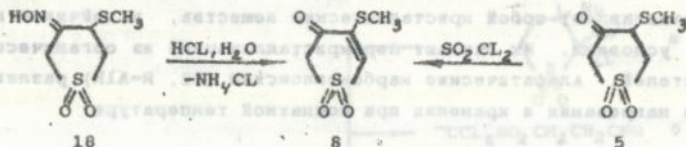


5а,б X=SCH<sub>3</sub> (а); H (б) 17а,б

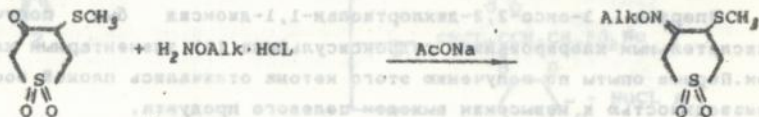
Кетон (5) образует оксим (18) при реакции с хлоргидратом гидроксиламина в присутствии ацетата натрия. Выход продукта составляет 65-67%. Состав и строение соединения (18) подтверждены данными элементного анализа и ИК и ЯИР <sup>13</sup>C спектроскопии, а также превращением в дисульфон (19) и ацетильное производное (20). Следует отметить, что при окислении оксима (18) раскрытия цикла не происходит, а только окисляется сульфидная группа.



Обратная реакция - кислый гидролиз оксима (18) - сопровождается дегидрированием с образованием ненасыщенного кетона (8), который также можно получить при действии на соединение (5) сульфурхлорида. Азотсодержащая часть идентифицирована в виде хлорида аммония.



В условиях, аналогичных получению оксима (18) 3-метилтио-4-оксотетралин-1,1-диоксид (5) реагирует с O-алкиловыми эфирами гидроксилamina:

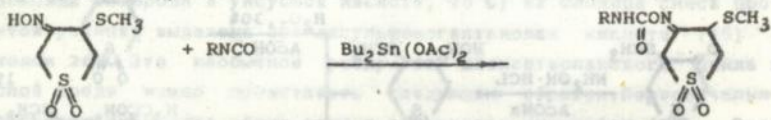


Alk =  $\text{CH}_3$  (а);  $\text{C}_2\text{H}_5$  (б);  $\text{n-C}_3\text{H}_7$  (в);  $\text{n-C}_4\text{H}_9$  (г);  $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$  (д);  $\text{CH}_2=\text{CHCH}_3$  (е)

Продукты (21a-e) получаются с выходами до 60% и представляют собой бесцветные кристаллические вещества, нерастворимые в воде, растворимые в полярных органических растворителях. Их строение подтверждается данными элементного анализа, ИК и ЯМР спектров.

Взаимодействие оксима (18) с изоцианатами в присутствии триэтиламина либо в диметилформамиде без катализатора приводит к образованию реакционной смеси, из которой выделить индивидуальные компоненты не представляется возможным. Не удалось осуществить карбамилрование оксима (18) путем превращения его в карбамилхлорид с последующим введением в реакцию с акином. В результате получено

смолообразное вещество, идентифицировать которое не удалось. И только использование дибутилдиацетата олова в качестве катализатора позволило получить ожидаемые продукты с выходами до 87%:



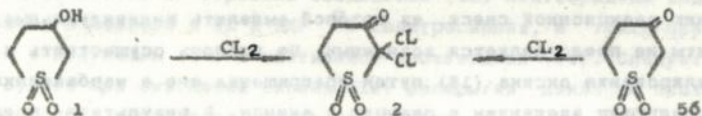
R = Ph (а); *p*-O<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (б); *m*-O<sub>2</sub>N C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (в);  
*o*-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (г); *p*-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (д); *m*-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (е);  
*p*-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (ж); CH<sub>3</sub> (з); C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> (к); *n*-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub> (л);  
 втор.-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub> (м); цикл.-C<sub>6</sub>H<sub>12</sub> (н); *i*-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub> (о);  
 C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub> (п).

В реакцию вступают как ароматические, так и алифатические изоцианаты (продукт реакции с трихлорметилизоцианатом и в этих условиях осмоляется). Производные ароматических изоцианатов (22, R=Ar) представляют собой кристаллические вещества, устойчивые при обычных условиях. Их очищают перекристаллизацией из органических растворителей. Алифатические карбамоилосы (22, R=Alk) разлагаются при нагревании и хранении при комнатной температуре.

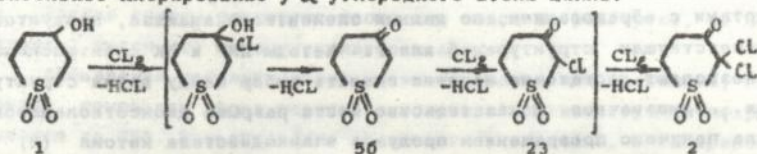
## 2. Синтезы на основе 2,2-дихлор-3-оксотиолан-1,1-диоксида

Впервые 3-оксо-2,2-дихлорттиолан-1,1-диоксид был получен окислительным хлорированием гидроксисульфона (1) элементарным хлором. Первые опыты по получению этого кетона отличались плохой воспроизводимостью и невысоким выходом целевого продукта.

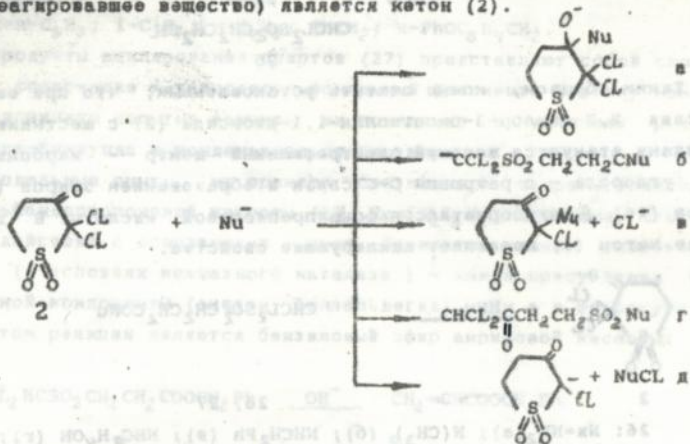
Детальное изучение этой реакции показало, что хлорирование гидроксисульфона (1) следует проводить в безводном и достаточно разбавленном растворе метилхлорида (не более 0,7 моль/л) при 20°С. При использовании концентрированных растворов вместо ожидаемого кетона (2) образуется смесь смолообразных продуктов неустановленного строения. Ультрафиолетовое облучение инициирует и заметно ускоряет процесс. Выход кетона (2) составляет 40-54%. Соединение (2) образуется также и при хлорировании кетона (56). Этот факт



дает основание предположить, что при действии хлора на соединение (1) вначале происходит окисление гидроксильной группы, а затем заместительное хлорирование у  $\alpha$ -углеродного атома цикла:



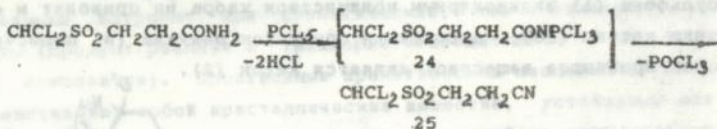
При этом скорость заместительного хлорирования выше скорости окислительного. Прямого экспериментального подтверждения этому нет, но в побочных продуктах реакции предполагаемые промежуточные соединения (56) и (23) не обнаружены. Кроме того, обработка гидроксисульфона (1) эквивалентным количеством хлора не приводит к образованию кетона (56), а основным продуктом реакции (в пересчете на прореагировавшее вещество) является кетон (2).



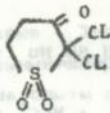
3-Оксо-2,2-дихлортололан-1,1-диоксид (2) представляет собой циклический  $\alpha$ -галоген- $\beta$ -оксосульфон. Свойства подобных систем в литературе не описаны. Имеются сведения о химическом поведении ациклических соединений этого ряда в реакциях с жесткими и мягкими нуклеофилами. Жесткие нуклеофилы атакуют карбонильный атом углерода, мягкие - преимущественно атом галогена. Применительно к кетону (2) можно ожидать нуклеофильной атаки на карбонильный атом углерода с образованием продуктов присоединения (а) или замещения (б), на  $\alpha$ -углеродный атом с сохранением или разрывом связи C-S

(в, г), а также на атом галогена (д).

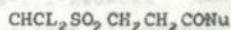
Нами найдено, что кетон (2) в мягких условиях реагирует с амином, алифатическими и ароматическими аминами, а также с водой и спиртами с образованием, по данным элементного анализа, продуктов, соответствующих структурам б или г. Методы ПМР и ИК спектроскопии не позволяют достаточно надежно сделать выбор между двумя структурами. Однозначное доказательство места разрыва диоксотиаолонового цикла получено превращением продукта взаимодействия кетона (2) с амином в нитрил при действии пентахлорида фосфора. При этом в начале образуется фосфокарбадил (24), термическое разложение которого приводит к нитрилу (25). Подобное превращение может осуществляться лишь для структуры (б):



Таким образом, можно считать установленным, что при взаимодействии 2,2-дихлор-3-оксотиаолан-1,1-диоксида (2) с жесткими нуклеофилами атакуется жесткий электрофильный центр - карбонильный атом углерода - с разрывом С-С связи и образованием эфиров (27) и анидов (26) β-дихлорметилсульфонилпропионовой кислоты. В данном случае кетон (2) проявляет ацилирующие свойства.



2



26, 27

26: Nu=NH<sub>2</sub>(а); N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(б); NHCH<sub>2</sub>Ph(в); NHC<sub>2</sub>H<sub>4</sub>OH(г);

C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>N(д); N<sub>2</sub>O(е); HNN(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(з); -NHPh(ж);

NHC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Br-п, м(к, л); NHC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>3</sub>-н(и);

NHC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>-н(и); NHC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NO<sub>2</sub>-н, о(о, п);

27: Nu=OH(а); OCH<sub>3</sub>(б); OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>(в); н-OC<sub>3</sub>H<sub>7</sub>(г); i-OC<sub>3</sub>H<sub>7</sub>(д);

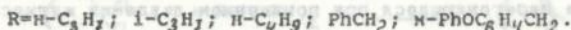
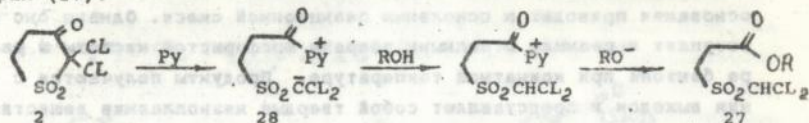
н-OC<sub>4</sub>H<sub>9</sub>(е); OCH<sub>2</sub>Ph(ж); OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>-Cl(з);

OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-н(к).

Скорость реакции в значительной мере зависит от природы нуклеофила. С алифатическими аминами соединение (2) реагирует практически мгновенно с разогреванием, для ароматических необходимо выдерживание при комнатной температуре в течение нескольких часов;

реакция с водой заканчивается после 2-3 минутного кипячения, с метанолом и этанолом - после 2-3 часового кипячения в избытке спирта. Другие спирты реагируют плохо или вообще не реагируют, из пропанола-2 кетон (2) перекристаллизовывают.

Добавление каталитических количеств основания (пиридин) позволяет сократить время реакции и получать соответствующие эфиры с выходом до 85%. Роль пиридина заключается, возможно, в генерировании алкокси-аниона, либо в образовании ацилирующего интермедиата (28), последующее взаимодействие которого со спиртом приводит к эфирам (27):



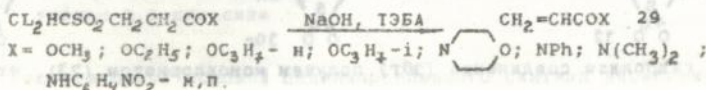
Продукты ацилирования спиртов (27) представляют собой сложные эфиры, содержащие  $\alpha$ -галогенсульфонильный фрагмент. Поэтому нами были предприняты попытки изучить их поведение в условиях реакции Рамберга-Беклунда и конденсации по Дарзану.

Модельные опыты на примере бензильного эфира  $\beta$ -дихлорметилсульфонилпропановой кислоты (27, Nu=CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>) показали, что при взаимодействии с основаниями - трет.-бутилатом калия, гидроксидом натрия (в условиях межфазного катализа) - как в присутствии карбонильной компоненты (ацетон, бензальдегид), так и в ее отсутствие продуктом реакции является бензильный эфир акриловой кислоты:

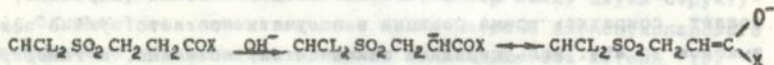


При использовании более слабых оснований (NaHCO<sub>3</sub>, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) выделен исходный эфир.

Варьирование заместителей у карбонильного атома углерода с различными электронодонорными свойствами также не привело к образованию эпоксидов (конденсация по Дарзану) или винилуксусных кислот (реакция Рамберга-Беклунда). Во всех случаях получены эфиры и амиды акриловой кислоты (29):

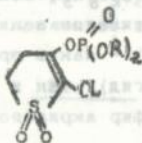


Такое направление реакции свидетельствует о том, что определяющей стадией при этом является образование карбаниона под действием основания у соседнего с карбонильной группой атома углерода. Его устойчивость можно отнести за счет резонансной стабилизации:

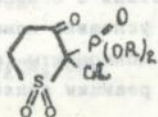


С классическими мягкими нуклеофилами, такими как тиолы и тиофенолы, соединение (2) не реагирует, а каталитическое количество основания приводит к осколению реакционной смеси. Однако оно легко вступает в реакцию с полными эфирами фосфористой кислоты в растворе бензола при комнатной температуре. Продукты получаются с высоким выходом и представляют собой твердые низкоплавкие вещества или маслянистые не перегоняющиеся при пониженном давлении жидкости.

Известно, что продуктами реакции  $\alpha$ -галогенкарбонильных соединений с эфирами кислот трехвалентного фосфора являются винилфосфаты (реакция Перкова). Но известны также случаи образования фосфонатов (реакция Арбузова) или их смесей с фосфатами. Применительно к кетону (2) ожидалось образование одного из двух соединений (30) или (31) либо их смеси:



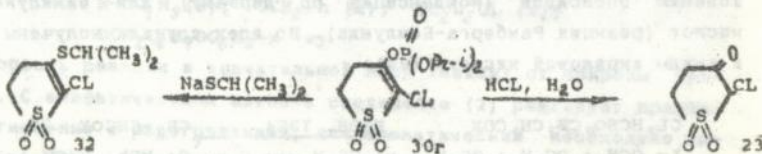
30



31

R = CH<sub>3</sub> (а); C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> (б); n-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub> (в); i-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub> (г); n-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub> (д); n-C<sub>6</sub>H<sub>13</sub> (е); n-C<sub>8</sub>H<sub>17</sub> (ж)

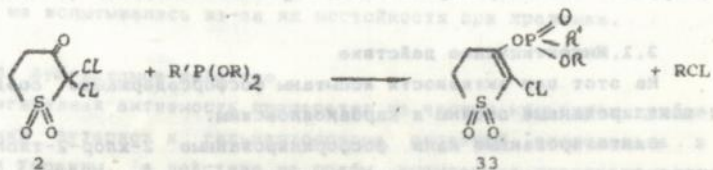
Методами ЯК и ЯМР<sup>13</sup>С спектроскопии однозначно определено, что единственными продуктами реакции являются винилфосфаты (30). Результаты спектральных исследований подтверждаются химическими превращениями:



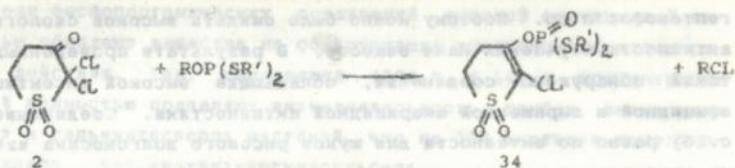
При гидролизе соединения (30г) получен монохлоркетон (23), что ма-

вероятно в случае продуктов реакции Арбузова, а при действии изопропилмеркаптида натрия на это соединение легко осуществляется замена фосфорильной группировки на сульфидную.

Аналогичные результаты получены при реакции кетона (2) с эфирами фосфонистой и некоторыми тиоэфирами фосфористой кислоты:



R, R' = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, CH<sub>3</sub> (а); C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> (б), i-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, CH<sub>3</sub> (в)



R, R' = CH<sub>3</sub>, n-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub> (а); C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> (б)

Таким образом, при взаимодействии кетона (2) с эфирами кислот трехвалентного фосфора образуются соответствующие винилфосфаты - продукты реакции Перкова.

В настоящее время существует несколько в равной степени обоснованных подходов к объяснению механизма реакции Перкова, включающих первоначальную атаку по карбонильному атому кислорода, α-углеродному атому, атому галогена. Учитывая литературные данные о том, что при реакции α-галогенсульфонов с мягкими нуклеофилами образование карбаниона происходит за счет элиминирования частично позитивированного атома галогена, есть основания полагать, что реакция соединения (2) с эфирами кислот трехвалентного фосфора начинается атакой на атом углерода дихлорметильной группы, т.е., в данном случае, мягкие нуклеофилы атакуют мягкий электрофильный центр с образованием продуктов реакции Перкова.

### 3. Биологическая активность карбонильных производных

тиолан-1,1-диоксида

Теоретической основой целенаправленного синтеза диоксотиаоло-

вых аналогов известных препаратов послужило предположение о том, что введение диоксотриолоанового кольца в молекулу биологически активного вещества снижает его токсичность для теплокровных.

Большинство синтезированных соединений испытано на инсектоакарицидном действии во ВНИИХСР (г.Москва), фунгицидное и рострегулирующее - в лабораториях ИБОНХ Украины и ВНИИХСР (г.Москва).

### 3.1. Инсектицидное действие

На этот вид активности испытаны фосфорсодержащие соединения, O-алкилированные оксимы и карбамилосимы.

Синтезированные нами фосфорилированные 2-хлор-2-тиолен-1,1-диоксиды являются гетероциклическими аналогами широко известных инсектицидов -  $\alpha$ -галогенвинилфосфатов, таких как ДДВФ, диброн, гептенофос и др. Поэтому можно было ожидать высокой биологической активности изучаемых нами веществ. В результате проведенных испытаний обнаружены соединения, обладающие высокой инсектицидной, афидицидной и выраженной акарицидной активностями. Соединение (30б, с.16) равно по активности для жуков рисового долгоносика известному инсектициду хлорофосу, на порядок превышает активность инсектицида карбофоса по отношению к гусеницам непарного шелкопряда, в три раза активнее по отношению к свекловичной тле. Акарицидная активность этого вещества равна активности карбофоса. Соединение (30д, с.16) обладает узко избирательным действием - активный афидицид, в 10 раз эффективнее карбофоса по отношению к свекловичной тле. Метилфосфонат (33а, с.17) в 6 раз активнее эталона карбофоса по отношению к гусеницам непарного шелкопряда и обладает выраженными акарицидными свойствами.

LD<sub>50</sub> этих соединений оказалась на уровне их структурных аналогов - ДДВФ и гептенофоса. Вероятно, это связано со слабой гидролитической устойчивостью фрагмента P-O-C-, что в процессе метаболизма может приводить к образованию высокотоксичных пирофосфатов.

Синтезированный с целью уменьшения токсичности дитиопропиловый эфир этого ряда (34а, с.17) при скрининге в лабораторных условиях проявил высокую активность при испытаниях на рисовом долгоносике, свекловичной тле, белокрылке и в качестве почвенного фунгицида.

После исследований по поиску препаративной формы фосфорилированные-2-хлор-2-тиолен-1,1-диоксиды могут найти применение в качестве добавок к инсектицидам другого механизма действия, напри-

мер, к пиретроидам.

Карбаноилоксиновые препараты (22а-ж, с.12) - продукты взаимодействия оксима (18, с.11) с ароматическими изоцианатами - и 0-алкилированные оксимы (21а-в, с.11) оказались неактивными при испытаниях на инсектокарицидную активность. Алифатические карбаноилоксины не испытывались из-за их нестойкости при хранении.

### 3.2. Фунгицидное действие

Фунгицидная активность препаратов на чистых культурах грибов, вызывающих фузариоз и гельминтоспороз растений исследована в ИБОНХ АН Украины, а действие на грибы, вызывающие мучнистую росу, фитофтороз томатов и серую гниль бобовых - во ВНИИХСЗР.

Среди фосфорорганических соединений высокой фунгицидной активностью обладают вещества не обнаружившие высокого инсектоакарицидного действия. Так, соединения (30а, г, с.16) в концентрации  $2 \cdot 10^{-3}$  % полностью подавляют жизнедеятельность грибов, вызывающих фузариоз и гельминтоспороз растений, что на 30% активнее известного фунгицида - тетраметилтиурандисульфида.

Антимикробная активность продуктов взаимодействия 2,2-дихлор-3-оксотетран-1,1-диоксида со спиртами и аминами - эфиров и амидов  $\beta$ -дихлорметилсульфонилпропионовой кислоты - изучалась на грибах и сульфовосстанавливающих бактериях. В отличие от производных  $\beta$ -сульфонилпропионовой кислоты с иным расположением атомов галогена ( $RSO_2CH_2CCL_2R'$ , R=Alk, Ar; R'=CN, CONH<sub>2</sub>), обладающих фунгицидным и бактерицидным действием, исследованные соединения фунгицидной активностью не обладают. Слабо также выражена и бактерицидная активность.

Выраженной фунгицидной активностью против фитофтороза томатов обладают оксосульфон (5, с.7), оксима (18, с.11), продукт его окисления (19, с.11) и ацилирования (20, с.11), а также 0-алкилированные оксимы (21а-в, с.11) (60-80% подавления). Эти же препараты обладают средней фунгицидной активностью в отношении мицелия фитопатогенного гриба, вызывающего белую гниль подсолнечника и моркови (52-60% подавления).

Фунгицидное действие ароматических карбаноилоксинов (22, R=Ar, с.12) несколько ниже, чем алкилоксинов (21а-в, с.11). Варьирование заместителей в бензольном кольце от электроноакцепторных до электронодонорных, в целом не влияет на биоактивность препаратов.

### 3.3. Рострегулирующее действие

Испытания фосфорилированных тиолен-1,1-диоксидов на рострегулирующее действие показали, что указанное действие зависит от тест-объекта, природы радикала у атома фосфора и концентрации. Большинство из них ингибирует рост стебля пшеницы и кресс-салата в широком диапазоне концентраций. Соединения (30г, ж и 33а, с.16) оказывают стимулирующее влияние на корень пшеницы. Отмечается также небольшое гиббереллиновое действие соединения (30е, с.16).

Изучение гербицидной активности фосфорилированных 2-тиолен-1,1-диоксидов на проростках овса, горчицы, редьки и сои не выявило значительного гербицидного действия рассматриваемых соединений.

Рострегулирующие свойства производных 3-метилтио-4-оксотиаола-1,1-диоксида изучались на культуре клеток высших растений, на проростках пшеницы и кресс-салата.

Опыты на культуре клеток высших растений показывают, что исследуемые соединения обладают рострегулирующей активностью. Так, соединения (5, с.7) и (20, с.11) в значительной мере стимулируют выделение углекислого газа (на 42 и 26% соответственно), что приводит к существенному увеличению удельной плотности культуры клеток. Алкилированные оксимы (21а-е, с.11), в зависимости от строения алкильного радикала, проявляют либо слабое стимулирующее действие (21а-в, с.11), либо ингибирующее (21д, е, с.11). Результаты опытов на проростках не подтверждают высокой стимулирующей активности соединений, обнаруженной в опытах на культуре клеток. Сильным ингибирующим действием, превышающим действие эталона (гидразид малеиновой кислоты), обладают карбамил-оксимы (22, R=Ar, с.12).

Производные N,N-диметилгидразина (17а,б, с.10) проявили ретардантное действие, не уступающее известному препарату алару.

### Выводы

1. Показано, что 3-метилтио-4-оксо- и 3-оксо-2,2-дихлортиола-1,1-диоксиды являются удобными синтонами для получения веществ, обладающих биологически активными свойствами.
2. Хлорированием 4-гидроксис-3-метилтиотиола-1,1-диоксида впе-

рвые показана возможность окисления гидроксильной группы до карбонильной в присутствии сульфидной.

3. Разработан препаративный метод получения 3-метилен-4-оксотетрагидро-1,1-диоксида. На его основе синтезированы алкил- и карбаноксиды - диоксотетрагидроаналоги известных инсектоакарицидов.

4. Установлено, что при взаимодействии 3-оксо-2,2-дихлортетрагидро-1,1-диоксида со спиртами и аминами атакуется жесткий электрофильный центр - карбонильный атом углерода - с разрывом С-С связи кольца и образованием эфиров и амидов  $\beta$ -дихлорметилсульфонилпропионовой кислоты. Мягкие нуклеофилы - эфиры кислот трехвалентного фосфора - реагируют с образованием винилфосфатов - продуктов реакции Перкова.

5. Обнаружено, что электроноакцепторные заместители у карбонильной группы диоксотетрагидроцикла облегчают нуклеофильное замещение с разрывом С-С связи.

6. Найдено, что эфиры и амиды  $\beta$ -дихлорметилсульфонилпропионовой кислоты в условиях реакции Рамберга-Беклуна и конденсации по Дарзану превращаются в производные акриловой кислоты.

7. Изучена биологическая активность полученных веществ. Выявлены соединения, обладающие высоким инсектоакарицидным, умеренным фунгицидным и заметным рострегулирующим действием.

Основное содержание диссертации изложено в следующих публикациях:

1. Синтез и взаимодействие 2,2-дихлор-3-оксотетрагидро-1,1-диоксида с некоторыми нуклеофилами/ С.Н.Гайданак, Т.Э.Безменова, О.А.Шанталый, Ю.Н.Усенко, Т.Н.Варшавец, А.Н.Розко// ЖОРХ.-1988.-т.24,№ 8.- С. 1726-1731

2. Элиминирование дихлорметилсульфонильной группы в бензильном эфире  $\beta$ -дихлорметилсульфонилпропионовой кислоты/ С.Н.Гайданак, О.А.Шанталый, А.Н.Розко, А.А.Григорьев// ЖОРХ.-1989.-т.25,№ 3.-С. 654-655

3. Гайданак С.Н., Шанталый О.А., Григорьев А.А.Селективное окисление гидроксильной группы в присутствии сульфидной// Докл.АН УССР. Сер.Б.-1991.-№3.-С. 110-112

4. Гайданак С.Н., Шанталый О.А., Борейко В.К., Павленко Н.И., Варшавец Т.Н., Хильчук С.П., Равлюк З.А.Синтез и исследова-

ние рострегулирующих и бактерицидных свойств производных  $\beta$ -дихлор-метилсульфонилпропионовой кислоты. Тезисы докл. ХУ Украинской конференции по органической химии. - Ужгород, 1986г. - С. 129

5. Гайданака С.Н., Шанталий О.А. Элиминирование дихлорметилсульфонильной группы в ряду эфиров и амидов  $\beta$ -дихлорметилсульфонилпропионовой кислоты. Тезисы докл. ХУ11 Всесоюзной конференции "Синтез и реакционная способность органических соединений серы". - Тбилиси, 1989г. - С. 209

6. Шанталий О.А. Реакции  $\alpha$ -галогенкарбонильных производных тиолан-1,1-диоксида с эфирами кислот трехвалентного фосфора. Тезисы докл. 111 городской конференции молодых ученых по проблемам нефтепереработки и нефтехимии. - Киев, 1986г.

7. Гайданака С.М., Шанталий О.А., Сидорова Н.К., Григор'ев А.О. Окислительное хлорирование  $\beta$ -гидроксисульфидов диоксотилоанового ряда. Тезисы доповідей ХУ1 Української конференції з органічної хімії. - Тернопіль, 1992р. - С. 102

8. А.с. 1616099. O-(2-хлор-2-тиолен-1,1-диоксид-3-ил)-дипиридинилфосфаты или -кетилфосфат, обладающие инсектицидной активностью/ Гайданака С.Н., Шанталий О.А., Соловьев А.В., Гусева Н.А., Журавлева В.М., Вербицкая В.Ф. 1988г. (без права публикации).

ТИТУГРАФИЯ КИЕВСКОГО ИНСТИТУТА ВВС 1,5 ПЕЧ.Л. ЗАК 593







AB 28.169

**AB 28.169**