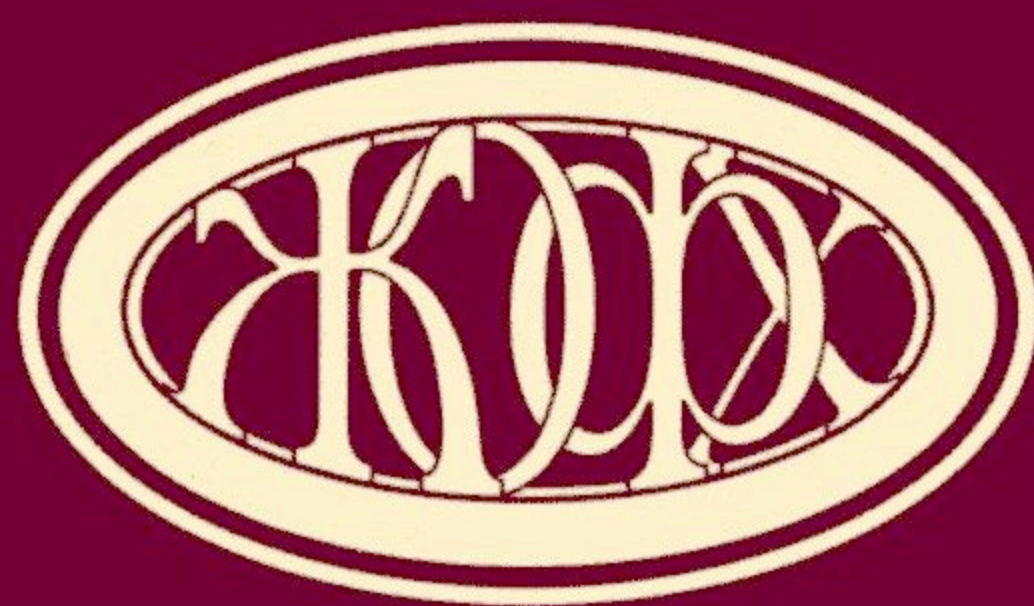




*70-річчю Інституту
органічної хімії НАН України
присвячується*



ЖУРНАЛ ОРГАНІЧНОЇ ТА ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ХІМІЇ

2009 ТОМ 7 ВИПУСК 2(26)

УДК 547,7

ХІМІЯ ГЕТЕРОЦИКЛІЧНИХ СПОЛУК В ІНСТИТУТІ ОРГАНІЧНОЇ ХІМІЇ НАН УКРАЇНИ

М.О.Лозинський, А.Я.Ільченко

Інститут органічної хімії НАН України
02660, м. Київ, вул. Мурманська, 5. E-mail: bvn11967@rambler.ru

Ключові слова: бензімідазол; бензотіазол; індоленін; піран; тіопіран; феназин;
хімія гетероциклічних сполук; ціаніновий барвник

Огляд досягнень в області хімії гетероциклічних сполук в Інституті органічної хімії НАН України, присвячений 70-річному ювілею Інституту, містить коротку історичну довідку та відомості про роботи колективу Інституту за останні роки.

CHEMISTRY OF HETEROCYCLIC COMPOUNDS AT INSTITUTE OF ORGANIC CHEMISTRY OF UKRAINIAN NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES

M. O. Lozinsky, A. Ya. Ilchenko

The review of achievements in the field of chemistry of heterocyclic compounds at Institute of Organic Chemistry of Ukrainian National Academy of Sciences dedicated to the 70-year anniversary of the Institute contains a brief history reference and information about the work of the Institute's scientists in recent years.

ХИМИЯ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ В ИНСТИТУТЕ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ НАН УКРАИНЫ

M. O. Lozinsky, A. Ya. Ilchenko

Обзор достижений в области химии гетероциклических соединений в Институте органической химии НАН Украины, посвященный 70-летнему юбилею Института, содержит краткую историческую справку и ведомости о работах коллектива Института за последние годы.

В Інституті органічної хімії АН УРСР з самого початку його створення проводяться систематичні дослідження різноманітних гетероциклічних систем, цікавих з теоретичної точки зору і перспективних для застосування в різноманітних галузях науки, медицини, промисловості, сільськогосподарського виробництва.

Хімія феназину

Тематика досліджень А.І.Кіпріанова і його співробітників охоплювала, крім ціанінових барвників, також ряд суміжних областей органічної хімії, таких як синтез і дослідження нових гетероциклічних сполук, особливо тих, які були проміжними продуктами при синтезі барвників. Одним із напрямків досліджень, які розвивав А.І.Кіпріанов у післявоєнний період, було встановлення зв'язку між будовою гетероциклічних сполук та їхньою фізіологічною активністю. Цей науковий напрямок охоплював широке коло питань хімії феназину, бензотіазолу і піридотіазолів. Суть роботи полягала у встановленні будови деяких природних антибіотиків, пошуку нових фізіологічно активних речовин, синтезі нових медичних препаратів. У 1947 р. під керівництвом А.І.Кіпріанова були початі дослідження з хімії феназину (С.Б.Серебряний, Ю.С.Розум, В.П.Чернецький) [1]. Для синтезу похідних феназину широко використовували

лазь лужна конденсація по Волю — Ауре ароматичних нітросполук з ароматичними амінами. Були синтезовані алкіл- і алкоксифеназини, галогено- і трифторметилфеназини та їх N-оксиди, а також ряд інших похідних феназину.

У результаті цих досліджень був розроблений метод синтезу саназину (10-етилфеназину-1) (1), гомолога природного антибіотика піоціаніну (10-метилфеназину-1). Саназин пройшов широкі клінічні випробування і знайшов застосування при лікуванні деяких форм туберкульозу.

Найважливішим досягненням у цій частині досліджень було встановлення будови і синтез N,N-діокси-1,5-діоксифеназину (2) — природного антибіотика йодиніну, здійснений С.Б.Серебряним, В.П.Чернецьким і А.І.Кіпріановим у 1950 р. [2]. Це був перший синтез антибіотика, виконаний в СРСР (схема 1).

Широко досліджувались також нуклеофільні реакції заміщення феназинієвих солей — аміну-

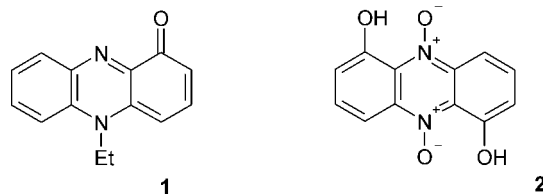


Схема 1

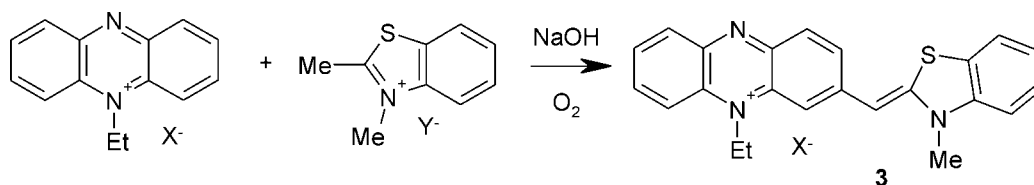


Схема 2

вання алкілфеназинієвих солей, їх реакцій з кето-метиленовими сполуками та четвертинними солями азотних гетероциклів. При цьому були одержані ціанінові барвники, похідні феназину, наприклад, барвник **3** [3] (схема 2).

Значна серія робіт проведена, виходячи з 9,10-діацетилдигідрофеназину. За своїми властивостями він являє собою типову ароматичну сполуку: легко нітрується, при хлоруванні дає моно- і дихлоропохідні, причому замісник направляє в β-положення. Таким чином, був розроблений метод препаративного одержання 2-нітро- і 2-амінофеназинів.

Синтез гетероциклічних сполук для одержання ціанінових барвників

Працями А.І.Кіпріанова і його співробітників, спрямованими на синтез ціанінових барвників, значною мірою розвивалась хімія необхідних для цього гетероциклічних сполук [4].

К.Д.Сич розробила оригінальні методи синтезу багатьох похідних тіазолу і його четвертинних солей [5]. Синтезовані 2-метилбензотіазоли з різноманітними замісниками в бензольному ядрі (К.Д.Сич, І.К.Ушенко) [5-8]. Одержані бензімідазоли з різноманітними замісниками, в тому числі й гетероциклічними, в ядрі (В.М.Зубаровський) [9-13]. Синтезовані піридини і хіноліни, що містять замісники з потрійними зв'язками в положеннях 2 і 4, і використані для одержання барвників (Г.Г.Дядюша) [14]. Синтезований 2-вінілбензотіазол і інші бензотіазоли, що мають замісники з подвійними зв'язками в положенні 2, і вивчені реакції приєднання до них нуклеофільних реагентів (А.Я.Льченко) [15].

О.І.Толмачовим із співробітниками внесений значний вклад в хімію пірилієвих солей, піронів і їх сірко- і селеновмісних аналогів [17-25] (схема 3).

Досліджені фізико-хімічні властивості цих сполук: визначена основність піронів, їх бензогомологів і гетероаналогів. Встановлена просторова будова фенілзаміщених солей пірилію. Вивчено

вплив структурних факторів, заміни атома кисню атомом сірки та селену на електронну та просторову будову сполук даного типу. На прикладі піронів і їх аналогів вперше проведена кількісна термодинамічна оцінка водневих зв'язків, що утворюються групами C=X (X=O,S). Систематично вивчена взаємодія похідних пірону і солей пірилію з нуклеофільними агентами, з яких особлива увага приділена СН-кислотам.

Синтезовані нові триядерні конденсовані гетероцикли: тiazолохіноксаліни, тiazоло-, піразоло- і імідазобензотіазоли (С.Г.Фрідман). Систематичні дослідження проведені в області конденсованих азотних гетероциклів — бензо-біс-тіазолів, бензо-біс-оксазолів, бензодипіроленінів. Одержані гетероциклічні аналоги п-диметиламінобензальдегіду фуранового, тіофенового і селенофенового рядів (Ф.А.Михайленко).

Розроблені методи синтезу двочетвертинних солей азотних гетероциклів з короткими поліметиленовими містками. Показано, що реакції деяких метилзаміщених азотних гетероциклів з дигалогеноалканами приводять до нових конденсованих гетероциклів: 2,3,3-триметил-3Н-індол з 1,2-дибромоетаном і 1,3-дибромопропаном утворює похідні діазепінодіндолу та піридоіндолю відповідно, а хінальдин з ди-п-толїлсульфонатом триметиленгліколю — похідну бензо[с]хінолізину (І.Л.Мушкало).

Вперше одержані деякі конденсовані гетероцикли, що містять ядро тiazола, наприклад тiazолопіридини, а також мезоїонні азотовмісні гетероцикли (Н.Н.Романов).

Показано, що при взаємодії α-аміноазолів, в яких відсутня таутомерія між ендо- і екзоциклічними атомами азоту, з ω-бромоацетофенонами утворюються мезоїонні конденсовані азотовмісні гетероцикли (А.Г.Майданник).

Хімія піримідинів і пуринів

Під керівництвом д.х.н. В.М.Черкасова виконаний цикл робіт з хімії піримідинових і пурино-

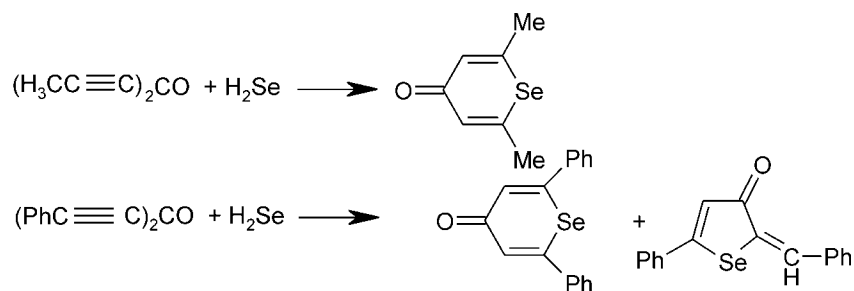


Схема 3

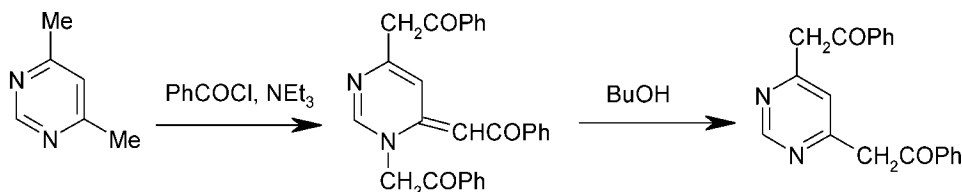


Схема 4

вих гетероциклів. Вперше досліджена взаємодія активних метильних груп метилпіримідинів з хлорангідрідами карбонових кислот. Одержаний новий тип кетонів піримідинового ряду і вивчена їх таутомерія. Показано, що для цих сполук характерна рівновага трьох таутомерних форм: кетонної, фенольної і піримідиніденової. Вивчене ацилювання та амідоалкілювання фенацилпіримідинів [27] (схема 4).

Активність метильних груп у метилпіримідинах досліджена також в реакції з диметилацеталем диметилформаміду. Синтезовані реакційноздатні енаміни піримідинового ряду (диметиламіновінілпіримідини) і на їх основі нові похідні піримідинів: кетони, тіоаміди і заміщені піримідинілоцтові кислоти.

Вперше в СРСР одержані еталони цитокінінової активності — кінетин (6-фурфуриламінопурин або 6-фурфуриладенін) і 6-бензиламінопурин і нові типи цитокінінів (фітогормонів). Серед останніх знайдені більш активні сполуки у порівнянні з еталонами (Г.С.Третьякова) [28]. У результаті вивчення циклізації амінопіримідинів встановлені фактори, які впливають на напрямок реакцій і виходи відповідних пуринів (Л.К.Кириленко).

Досліджена реакція амідинів карбонових кислот з альдегідами. Реакція перебігає з утворенням 1,2-дигідро-сим-триазинів за схемою дієнового синтезу. Цей метод вперше використаний для одержання піримідинових сполук. Знайдені реакції переамінування азометинів і кетімінів амідинами карбонових кислот, в результаті яких утворюються також 1,2-дигідро-сим-триазини [29] (схема 5).

Одержаний новий тип гетерилформазанів — несиметричні піримідинларилформазани і симетричні піримідиніл-2-формазани. Здійснений дієновий синтез з формазанами, які містять фрагмент 1,2,4-азадієну-1,3, який при взаємодії з ефіром ацетилендикарбонової кислоти в результаті 1,4-циклоприєднання приводить до похідних 1,4-дигідро-1,2,4-триазинів (І.О.Насир). Синтезовані тіациклофани піримідинового ряду (Т.А.Дашевська) і в якості лейкооснов вільних радикалів — аналоги дифенілпкірилгідразину, що містять піримідинові цикли N,N-дифенілгідразінопіримідини. При взаємодії оксалілхлориду з амінопіри-

мідинами одержані піримідинілізоціанати, хлорангідріди піримідинілоксаминових кислот і продукти їх перетворень (І.В.Болдирев).

Синтезовані стійкі аніонні σ -комплекси з 5-нітропіримідинів з аніонами ацетону та ацетофенону. Показано, що при рециклізації піримідинового циклу під впливом карбаніонів і сильних основ перетворюється на похідні піридину і бензолу. В результаті алкілювання аніонних σ -комплексів піримідинового ряду утворюється новий тип дигідропіримідинів, який містить нітро- і алкільні групи в положенні 5, які окиснюються у важкодоступні 5-алкілпіримідини (Г.Я.Ременніков).

Нові перетворення тіоамідів з активною метиловою групою в похідні азотовмісних гетероциклів

У 1960-х роках П.С.Пелькісом та його співробітниками (Р.Г.Дубенко, В.М.Неплюєвим, А.М.Борисевичем, О.Д.Грабенком) було показано, що тіокарбамойлювання арилтіоціанатами натрієвих похідних сполук, які містять активну метиленову групу (наприклад, ціаноцетового естеру [30], ацетилацетону [31], (арилсульфоніл)ацетил(ціан)метану [32, 33]), є загальним методом синтезу функціоналізованих тіоацетамідів різної будови. Було встановлено, що ці тіоаміди є поліфункціональними сполуками, які здатні вступати в реакції як з електрофілами, так і з нуклеофілами. Це обумовило широке застосування вказаних реагентів для синтезу різноманітних гетероциклів.

А.М.Борисевичем під керівництвом М.О.Лозинського вперше були отримані 2-феніламінометиліден-3-оксо(тіо)бутан-N-арилтіоаміди та вивчені їхні реакції конденсації і циклізації в похідні піразолу (з похідними гідразину), 1,2,4,5-сим-тетразину (з гідразин-гідратом), піримідину (з карбонатом гуанідину). Цим способом одержані заміщені нової конденсованої гетероциклічної системи — піразоло[3,4-с]піримідину. Досліджено реакції 3-оксобутан-N-арилтіоамідів з α -галогенкетонами та етилхлороацетатом, які приводять до утворення 2-ариламіно-3-ацетил-5-(алкоїл)ароїлтіофенів і похідних 2-ариламіно-3-ацетил-5-етоксикарбонілтіофенів.

З'ясовано, що при нітрузуванні N-арил-3-оксобутантіоамідів нітритом натрію в оцтовій кислоті

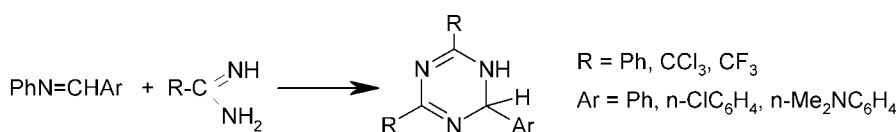


Схема 5

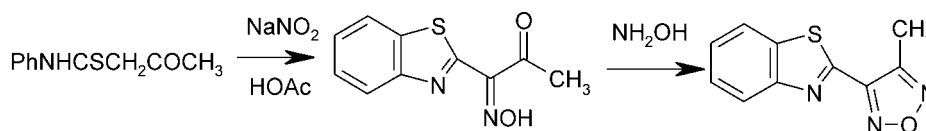


Схема 6

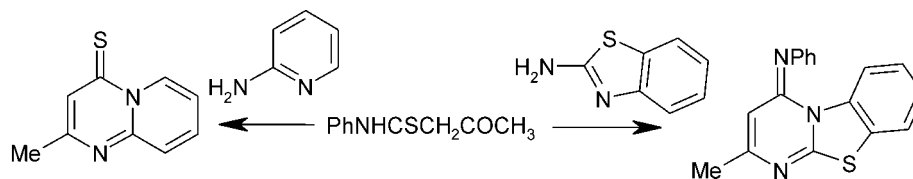


Схема 7

поряд з гідроксімінуванням активних метиленових груп цих сполук відбувається одночасна гетероциклізація тіоариламідних груп, продуктами якої є 1-(6-*R*-бензтіазол-2-іл)-1-гідроксіміно-2-пропаноїни — вихідні сполуки для синтезу маловивчених похідних 1,2,5-оксадіазолу [34] (схема 6).

В.М.Брицуном спільно з А.М.Борисевичем та М.О.Лозинським досліджувалась регіоселективність циклізацій *N*-арил-3-оксобутантіоамідів з гетероциклічними азотовмісними 1,3-динуклеофілами [34–38]. Показано, що ізомерні *N*-арил-3-оксобутантіоаміди, *N*-алкіл-3-арил-3-оксобутантіоаміди зазнають автоконденсації до 1-алкіл-5-(*N*-алкіламініотіокарбоніл)-4,6-діарил-1,2-дигідропіридин-2-тіонів [36, 39] (схема 7).

У зв'язку з неселективним перебігом більшості реакцій з метою знаходження закономірностей цих процесів, була проаналізована залежність регіоселективності процесу від основності (pK_a) 2-аміноазолу(азину), наявності протондонорного розчинника та природи замісника у фенільному кільці вихідних 3-оксобутантіоамідів. З'ясовано вплив цих факторів на співвідношення продуктів циклоконденсації, що дозволяє передбачувати домінуючий напрямок реакції.

Разом з хіміками-аналітиками хімічного факультету Національного університету ім. Т.Г.Шевченка під керівництвом д.х.н. В.М.Зайцева методом рН-метричного титрування було проведено вимірювання pK_a тіоамідів з активною метиленовою групою (3-оксо-*N*-*R*¹-*N*-*R*²-пропантіоамідів, 2-арилсульфонілтіоацетамідів, 2-ціантіоацетамідів) [40] і досліджено їх циклоацилювання 3-арил-2-пропеноніохлоридами [41, 42]. Знайдено, що продуктами реакції є похідні 6-тіоксопіперидин-2-ону, 2,3-дигідро-4*H*-тіопіран-4-ону та дигідро-4*H*-1,3-тіазин-4-ону. Закономірності цих циклоконденсацій проаналізовано і систематизовано в статті [43]. Встановлено, що є два фактори, які суттєво впливають на співвідношення продуктів циклоацилювання — це pK_a 3-оксопропантіоамідів і реакційна здатність 3-арил-2-пропеноніохлоридів (яку

можна оцінити у вигляді pK_a відповідних карбонових кислот). Таким чином, отримано кількісні дані, які дозволяють прогнозувати напрямки циклоацилювання тіоамідів з активною метиленовою групою похідними ненасичених карбонових кислот.

На основі попередніх досліджень була розроблена препаративна методика синтезу 5-бензоїл-3-етоксикарбоніл-6-метилтіодигідропіридин-2-онів з доступних вихідних сполук — 3-оксопропантіоамідів і діетилетоксиметиленмалонату [44] (схема 8).

Вперше показано, що 5-бензоїл-3-етоксикарбоніл-6-метилтіодигідропіридин-2-они селективно реагують з гетероциклічними азотовмісними 1,3-динуклеофілами, утворюючи при цьому ряд конденсованих поліциклічних гетеросистем, у тому числі і нових піридо[2,3-*d*][1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідинів, піразоло[1,5-*a*]піридо[2,3-*d*]піримідинів, піридо[2,3-*d*]піридо[2',3':3,4]піразоло[1,5-*a*]піримідинів, 5*H*-піридо[2,3-*d*]тіазоло[3,2-*a*]піримідинів та бензо[4,5]імідазо[1,2-*a*]піридо[2,3-*d*]піримідинів, будова яких доведена сучасними фізичними методами — спектроскопією ЯМР ¹H, ¹³C, ¹C та рентгеноструктурним аналізом.

З'ясувалось, що 5-бензоїл-3-етоксикарбоніл-6-метилтіодигідропіридин-2-они реагують і з азотовмісними 1,4-динуклеофілами — *орто*-фенілендіаміном, *орто*-амінотіофенолом і етилендіаміном. Передбачалось, що продуктами цієї взаємодії будуть похідні діазепіну та тіазепіну. Але виявилось, що реакція перебігає як рециклізація з утворенням похідних 3-(імідазол-2'-іл)-2-піранону. За цим же напрямком відбувається і взаємодія 5-бензоїл-3-етоксикарбоніл-6-метилтіодигідропіридин-2-онів з 1,5-динуклеофілом — 1,3-діамінопропаном. Таким чином, відкрита нова рециклізація, яка має загальний характер і може використовуватись як препаративний метод синтезу невідомих раніше похідних 2-піранону.

Синтези біологічно активних гетероциклів

Одним із способів синтезу вищевказаних сполук є циклоацилювання тіоамідів похідними не-

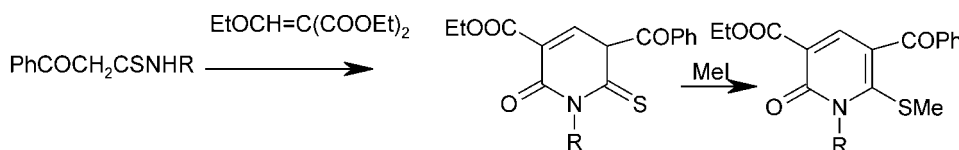


Схема 8

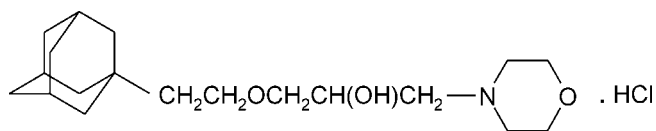


Схема 9

насичених карбонових кислот — ацетилендикарбоновим естером, малеїновим ангідридом, естерами пропіолової кислоти тощо [45]. В.М.Брицун, А.М.Єсипенко та М.О.Лозинським вперше показано, що для циклоацилювання тіоамідів можна використовувати 3-арил-2-пропеноїлхлориди [46–48]. Виявлено, що ця взаємодія має загальний характер і відбувається як з ациклічними, так і з циклічними похідними тіосечовини з утворенням N-ацилтіосечовин та похідних 2,3,5,6-тетрагідро-4H-1,3-тіазин-4-ону [49].

Перевагами розроблених методів синтезу похідних 4H-1,3-тіазин-4-ону є доступність вихідних речовин, одностадійність синтезу, технологічність проведення експерименту, високі виходи (67–82%) та можливість широкого варіювання замісників, які знаходяться в положенні 6 тіазинового кільця. Останній фактор має суттєве значення при пошуку біологічно активних речовин.

Так, тести на антимікробну активність, виконані в Інституті фармакології та токсикології АМН України проф. Ю.М.Максимовим із співробітниками, показали, що синтезовані 2-арил-2,3-дигідро-4H-[1,3]тіазино[3,2-a]бензімідазол-4-они є малотоксичними сполуками (в досліді на білих мишах LD₅₀ 3200–3890 мг/кг), які проявляють високу антибактеріальну дію (на рівні стандартів — цефтазидиму, цефоперазону та ампіциліну) по відношенню до стафілокока золотистого (*S.aureus*) і синьогнійної палички (*E.coli*) [50]. Сполуки цього ж класу показали значну гербіцидну активність на одностадійних рослинах [51].

Вперше одержана група раніше не досліджених біологічно активних похідних 1-алкокси-3-діалкіламіно-2-пропанолу, які виявляють значну утеростимулюючу дію (Ю.В.Короткий, М.О.Лозинський). Запропоновано новий метод одержання 1-алкокси-3-діалкіламіно-2-пропанолу взаємодією 1-діалкіламіно-2,3-епоксипропану з первинними та вторинними спиртами в присутності кислот Льюїса (SnCl₄, BF₃·Et₂O). У результаті модифікації структури β-адреноблокаторів знайдено ряд сполук, які мають виражену утеростимулюючу дію.

Вперше синтезовано новий оригінальний утеростимулюючий препарат “Адемо́л” (1-адамантилетокси-3-морфоліно-2-пропанолгідрохлорид) (4). Показано, що адемо́л виявляє також аналгетичний, транквілізуючий та ноотропний ефекти, що вигідно відрізняє його від інших утеротропних засобів. Встановлені елементи зв'язку “структура — дія”. Перспективним є застосування адемо́лу для підвищення відтворювальної функції корів. Адемо́л потенційно може бути використаним для лікування втрати пам'яті (хвороба Альцгеймера) (схема 9).

Адемо́л виявляє виражений конкурентний антагонізм по відношенню до β-адреноміметиків, що має принципове значення для комплексної терапії пологів. Незважаючи на те, що адемо́л є структурним аналогом анаприліну, який практично не впливає на серцево-судинну діяльність. Встановлено, що адемо́л виявляє β-адреноблокуючу активність та холіноміметичний ефект, тому що він потенціює дію анаприліну та ацетилхоліну.

Адемо́л зареєстровано в Україні і дозволено його застосування в якості родопомічного та рододієтичного засобу.

Синтезовані нові четвертинні солі адамантановмісних алкоксиамінопропанолів, які показали значну антимікробну дію і за показниками перевищують відомі препарати “Офлоксацін”, “Флуконазол”, “Амфотерицин” [52–55].

Синтези сульфоновмісних гетероциклів

Для синтезу сульфоновмісних гетероциклічних сполук використані різноманітні похідні метилен-біс(сульфонілоцтової) кислоти [56–57]. Так, динітрил метилен-біс(сульфонілоцтової) кислоти взаємодіє з етилформіатом з утворенням C¹, C³ або C⁵ продуктів заміщення.

Реакцією вищезазначених арилсульфонілацетонітрилів, динітрилів сульфонілоцтової та метиленбіс(сульфонілоцтової) кислот з 4-аміно-3-метилтіо-5-оксо-6-R-4,5-дигідро-1,2,4-триазинами синтезовано 7-аміно-3-R¹-8-(R²-сульфоніл)-1,4-дигідропіразоло[5,1-c][1,2,4]триазин-4-они — перші представники гемінальних сульфонів, в яких гетероциклічні ядра зв'язані безпосередньо з атомами сірки сульфонільних груп [58].

Арилгідразоноїлхлориди гліоксильової та щавлевої кислот і арилгідразони етилового ефіру бромацетилгліоксильової кислоти в синтезі гетероциклів

Названі типи сполук є важливими синтонами для одержання різноманітних класів заміщених гетероциклів, а саме: Δ-1,3,4-оксадіазолону, 1,2,4,5-тетразину, хіноліну, тетразолу, 4-тіазолідону, піразолону, імідазолу, 1,2,4-триазолу, 8-триазинону, азетидину, імідазо[1,2-a]піридину, імідазо[2,1-a]бензотіазолу, 2,3-дигідро-1,4-бензотіазинону-2, 2,3-дигідро-1,4-бензоселеназину, імідазо[2,1-b]бензотіазолу, тіазоло[3,2-a]бензімідазолу [59–61].

Отримані нові похідні оксадіазолу, тіазолідону, 8-триазинону, [3,2-a]-бензімідазотіазолу та [3,2-b]бензтіазолоімідазолу із залишками арилгідразонів етилового ефіру гліоксильової кислоти та арилгідразонохлороформілу. Запропоновані оригінальні малостадійні способи синтезу важкодоступних гетероциклічних систем тіопірано[2,3-d]піримідину, 2,2'-заміщених похідних 1,4-бензтіазинону-2, піридазолу[3,4-a]піримідину, 5-арил-5,6,7H-1,2,4-триазоло[1,3]тіазин-7-онів. Знайдені нові оригінальні напрями гетероциклізації арилгідразонів

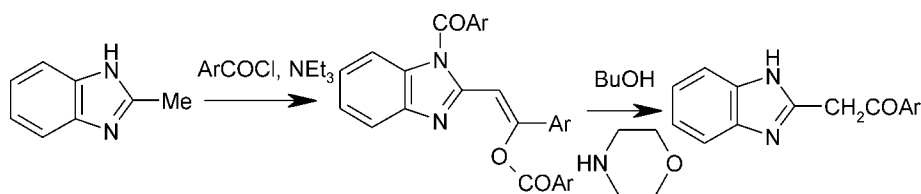


Схема 10

етилового ефіру бромоацетилглюксілової кислоти в конденсовані гетероциклічні системи тіазолобензімідазолу і нові заміщені похідні тіазолу та оксатіолану [59-61].

Хлороангідриди арилімінощавлевої і діарилімінодихлоромалонової кислот у синтезі гетероциклів

Названі речовини використані для синтезу низки O,S,N-вмісних гетероциклічних сполук. Синтезовані заміщені 1,3-діазетидиндіони, 2,4-похідні Δ^4 -тіазоліну, імідазо[1,2-*a*]бензімідазолу, імідазо[2,1-*b*]бензтіазолу і 1-тіазоло[3,2-*a*]бензімідазолу, тетразолу, 2,4,6-триоксогексагідро-1,3,5-*S*-триазину, 2-оксо-3-феніламіно-5,6-дигідро-1,4-оксазину [62-64].

Вперше синтезовано *bis*-ариліміноділхлориди дихлоромалонової кислоти [64]. Через наявність трьох реакційних центрів вони є зручними синтонами для одержання цілої низки хімічних сполук — заміщених фосфонових кислот хіноліну, 3,5-діариліміно-4-хлоропіразолу, *bis*-(1-арил-5-тетразоліл)дихлорометанів або їхніх імінопохідних, нових заміщених СН-кислот. З використанням 4-ариліміно-2,3-дихлорохіноліну — проміжного продукту реакції *bis*-ариліміноділхлориду дихлоромалонової кислоти синтезовано нову гетероциклічну систему — 9,14-дигідротетразоло[1',5':1,2]хіноліно[3,4-*b*]хіноксалін. Запропоновано метод отримання 7-заміщених 2-хлоро-2-етоксикарбоніл-2*H*-1,4-бензтіазин-3(4*H*)-онів і досліджено їх реакції з нуклеофільними агентами. Були вивчені хімічні перетворення цих сполук і отримані нові спіросполуки — 2,3-дигідро-7-заміщені-1,4-бензотіазин-3(ОН)-2-спіро-4-(2-оксо-1'-*R*-фенілімідазолідин-5-они).

Гетероциклізації на основі 2-фенациліден-2,3-дигідро-1*H*-бензімідазолів та їх структурних аналогів

Проведені різноманітні гетероциклізації та реакції на основі 2-фенациліден-2,3-дигідро-1*H*-бензімідазолу (ФДБІ) [65-68].

Розроблено новий двостадійний метод синтезу ФДБІ. На першій стадії проводиться ацилювання 2-метилбензімідазолу ароїлхлоридами з використанням у якості основи триетиламіну. На другій — отримані продукти N,C,O-триацилювання підда-

ють N,O-деацилюванню, яке при нагріванні з 1-бутанолом або морфоліном перебігає вибірково. Загальний вихід ФДБІ — 60-89% (схема 10).

Взаємодія ФДБІ з фенілгідазином при нагріванні у трифтороцтовій кислоті не зупиняється на утворенні фенілгідазону, а легко супроводжується індолізацією за схемою реакції Фішера з утворенням 2-(2-ариліндол-3-іл)-1*H*-бензімідазолів.

Взаємодія ФДБІ з ароїлгідазинами при 200°C перебігає через ароїлгідазони, які циклізуються з утворенням 2-(3,5-діарилпіразол-4-іл)-1*H*-бензімідазолів (схема 11).

Отримані з ФДБІ бензоїлгідазони 2-фенацил-1*H*-бензімідазолів ефективні в синтезі 2-(1,2,3-тіадіазол-5-іл)- та 2-(3-арилпіразол-4-іл)-1*H*-бензімідазолів. Перші утворюються при взаємодії з тіонілхлоридом, другі — з диметилацеталем диметилформаміду.

ФДБІ ефективно спрацьовують і в гетероциклізаціях інших типів. Трикомпонентна циклоконденсація ФДБІ з ароматичними альдегідами та сечовиною за схемою реакції Біджінеллі перебігає лише в солянокислому розчині і дає 6-заміщені 4-арил-5-(2-бензімідазоліл)-2-оксо-1,2,3,4-тетрагідропіримідини.

Окиснювальна циклоконденсація ФДБІ з *o*-аміногіофенолом може супроводжуватись ізомеризацією і дає 3-арил-2-(2-бензімідазоліл)-4*H*-1,4-бензотіазини та (або) ізомерні їм 2*H*-1,4-бензотіазини.

ФДБІ зручні для синтезу функціоналізованих піридо[1,2-*a*]бензімідазолів. Так, у реакціях циклоконденсації з малононітрилом, триетилортомурашиним естером, етоксиметиленмалононітрилом та азлактонами утворюються відповідно: 1-аміно-3-арил-2-ціано-, 1-арил-4-ароїл-2-(бензімідазол-2-іл)-, 1-аміно-4-ароїл-2-ціанопіридо[1,2-*a*]бензімідазоли та N-(3-арил-4-бензоїл-2-оксо-1,2,3,4-тетрагідропіридо[1,2-*a*]бензімідазол-2-іл)бензаміди.

С-Алкілювання ФДБІ фенацилбромідами ускладнюється N-алкілюванням, але при алкілюванні калієвих солей ФДБІ перебіг реакції стає суттєво селективнішим і приводить до 1,4-діарил-2-(2-бензімідазоліл)бутан-1,4-діонів. Ці продукти при нагріванні з соляною кислотою легко циклізуються з утворенням 2-(1,5-діарил-3-фурил)-1*H*-бенз-

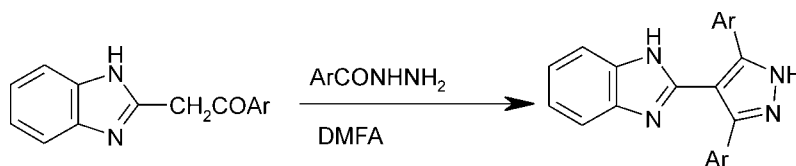


Схема 11

імідазолів, а з гідразингідратом дають 2-(3,6-діарил-2,5-дигідропіридазин-4-іл)-1*H*-бензімідазоли, які при дії нітритної кислоти легко окиснюються до 2-(3,6-діарилпіридазин-4-іл)-1*H*-бензімідазолів.

При дослідженні ФДБІ та отриманих із них сполук виявлено та детально вивчено декілька нових способів гетероциклізації, що не мають прямих аналогій у хімії гетероциклічних сполук. Так, запропоновано новий підхід до синтезу сполук з γ -незаміщеним піридиновим циклом. В його основі лежить відома реакція Ганча з утворенням 1,4-дигідропіридинів. Знайдено, що типова для неї трикомпонентна циклоконденсація перебігає нетипово, якщо у якості альдегідного компонента використовується 4-(диметиламіно)бензальдегід, а взаємодія відбувається в киплячій оцтовій кислоті. За таких умов утворення сполук із 4-(4-диметиламінофеніл)-1,4-дигідропіридиновим циклом супроводжується ароматизацією за рахунок відщеплення *N,N*-диметиланіліну, що приводить до сполук із γ -незаміщеним піридиновим циклом. У цій реакції у якості метиленкарбонільної компоненти можна використовувати ФДБІ, його структурні аналоги (в яких гетерокільце представлене бензотіазольним, хіноліновим, 1-метилбензімідазолним чи імідазолним циклом) і циклогексан-1,3-діони. В якості 1,3-*N,C*-динуклеофіла придатні 3,5-диметоксианілін, 6-аміно-1,3-диметилпіримідин-2,4-діон, 5-аміно-3-метил-1-фенілпіразол, метил- β -амінокротонат. Встановлені закономірності реакції і механізм ароматизації, що перебігає за рахунок дезарилування. В результаті розроблено препаративно зручний і загальний метод синтезу γ -незаміщених функціоналізованих сполук піридину, в тому числі конденсованого з іншими циклами (хінолінів, акридинів, піридо[2,3-*d*]піримідинів, піразоло[3,4-*b*]піридинів).

На основі взаємодії вихідних гідразонів із ароїлхлоридами, карбоновими кислотами та диметилформамідом при підвищених температурах (150-200°C) розроблено ефективний метод синтезу 1-(5-арилпіразол-3-іл)бензімідазолів, що мають у положенні 2 арилні чи алкільні замісники або не мають їх. Алкільні і ціаноетилгідразони 2-фенацил-1*H*-бензімідазолу при кип'ятінні в диметилформаміді аналогічно, хоча й менш ефективно, утворюють 1-(3-арилпіразол-5-іл)бензімідазоли.

Виявлено, що гідразинолізна рециклізація структурного аналога ФДБІ — 2-фенациліден-2,3-дигідробензотіазолу перебігає значно легше і без ацилюючих реагентів. Реакцію в залежності від будови вихідного гідразину та умов взаємодії можна зупинити на стадії утворення гідразону, енгідразину, відносно стійкого спірану — 2,3-дигідробензотіазол-2-спіро-3'-(2',3'-дигідро-5'-фенілпіразолу), ди[2-(фенілпіразол-5-іл)аміно]фенілдисульфіду та продукту його циклізації — 1,9-дигідропіразоло[4,3-*b*][1,4]бензотіазину.

Виявлено ініціювання рециклізації *N*-монозаміщених гідразонів 2-фенацил-1*H*-бензімідазо-

лів ацилюючими реагентами. Для таких сполук вищезгадані способи перебудови гетерокільця не спрацьовують через те, що нуклеофільність гідразонової аміногрупи недостатня для атаки бензімідазольного кільця по положенню 2. Але при дії ацилюючих реагентів рециклізація перебігає через відповідні *N*-ацилбензімідазолієві солі вихідних сполук, в яких різко зростає електрофільність атома вуглецю в положенні 2 гетерокільця. Реакція відбувається за м'яких умов (20-100°C) і легко зупиняється на утворенні 3-(*o*-ациламіноаніліно)-5-арилпіразолів. Вона складається з двох основних процесів: ацилювання і внутрішньомолекулярної перебудови гетерокільця. Першому сприяє знижена нуклеофільність гідразонової аміногрупи, а другому, навпаки, — підвищена. Саме тому найбільш ефективно рециклізуються відповідні ціаноетил- та арилгідразони, в яких нуклеофільність гідразонової аміногрупи займає проміжне положення в ряду отриманих гідразонів. Реакції сприяє підвищена електрофільність ацилюючого реагента і вона відбувається при дії хлорангідридів, ангідридів карбонових кислот та етилізотіоціанату. В останньому випадку процес перебігає при тривалому кип'ятінні в піридині, супроводжується циклізацією і дає 1-(5-піразоліл)бензотіазол-2-тіоні. Навпаки, рециклізація при ініціюванні трифторооцтовим ангідридом відбувається екзотермічно, вимагає зовнішнього охолодження і гладко приводить до 5-(*o*-трифтороацетаміноаніліно)піразолів. Ці сполуки легко дезацилюються, що було використано для подальших хімічних перетворень. Так, при їх гідразинолізі отримані 5-(*o*-аміноаніліно)-1-арил(чи β -ціаноетил)піразоли, які з високореакційноздатними ароматичними альдегідами легко зазнають циклоконденсації з утворенням 4-арил-1,4,5,10-тетрагідропіразоло[3,4-*b*][1,5]бензодіазепінів. Крім того, 5-(*o*-трифтороацетаміноаніліно)-1-(β -ціаноетил)піразоли при нагріванні з соляною кислотою зазнають циклоконденсації з утворенням сполук нової полігетероциклічної системи — піразоло[5',1':2,3]піримідо[1,6-*a*]бензімідазолу. За допомогою трифтороацетангідриду можна здійснити рециклізацію навіть ароїлгідразонів 2-фенацил-1*H*-бензімідазолів з утворенням 1-ароїл-5-(*o*-трифтороацетаміноаніліно)піразолів. Проте ця реакція одночасно перебігає і за іншим напрямком: з утворенням сполук нової полігетероциклічної системи — [1,3,4]оксазоло[2',3':2,3]піримідо[1,6-*a*]бензімідазолу. Перебіг процесу за цим напрямком збільшується з ростом електронодонорного характеру замісника біля азометинового зв'язку в гідразононому фрагменті і стає основним для ароїлгідразонів 2-ацетоніл-1*H*-бензімідазолу.

Знайдено новий тип рециклізації піридазинового циклу в піразольний, котрий відрізняється від відомих тим, що перебігає за рахунок перебудови не азот-вуглецевих, а вуглець-вуглецевих зв'язків. Він проявився на прикладах перетворення

2-(2,5-дигідропіридазин-4-іл)-1*H*-бензімідазолів на 2-(піразол-4-іл)метил-1*H*-бензімідазоли, яке легко і ефективно здійснюється в киплячій оцтовій кислоті.

Таким чином, знайдено, що ФДБІ — достатньо доступні і ефективні реагенти поліфункціонального характеру і багатоцільового призначення. Вони придатні і для синтезу нових гетероциклічних сполук багатьох типів.

Хімія частково гідрованих азинів

Досягнення в хімії 1-функціональнозаміщених гетерокумуленів використані для синтезу частково гідрованих похідних 1,3-азинів (піримідинів, 1,3-оксазинів та 1,3-тіазинів). Знайдені нові внутрішньомолекулярні циклізації 1-(імідоілтіо)алкілгетерокумуленів, які стали базою для створення методів синтезу раніше невідомих типів 6-алкіліден- або 6-імінофункціоналізованих 1,3,5-тіадіазинів, мезоіонних 1,3,5-тіадіазин-5-іо-4-олатів, перхлоратів 1,3,5-тіадіазиній[2,3-*b*]бензоксазолінію, а також першого представника *N,S*-вмісних чотиричленних гетерилізоціанатів — 2-ізоціанато-2-трифторометил-3-(1-адамантил)-1,3-тіазетидину [69, 70].

Створено оригінальний підхід до синтезу нових типів п'яти- та семичленних гетероциклів з екзоциклічною гетерокумуленовою групою — 2-ізоціанато-1,3-бенздитіо-(оксотіо)ланів та 2-ізоціанато-1,3-бенздитієпінів, що ґрунтується на раніше невідомому принципі внутрішньомолекулярного звуження семи- та дев'ятичленних гетероциклів внаслідок зсуву меркапто- або оксигруп в азалільному фрагменті гетероциклічної системи.

Вивчені внутрішньомолекулярні циклізації структурних ізомерів 1-функціоналізованих алкілгетерокумуленів — *N*-алкіліденкарбаматів та *N*-алкіліденсечовин, які здійснюються за рахунок взаємодії електрофільних азометинової або карбонільної груп з ароматичними гетероароматичними ядрами з утворенням нового вуглець-вуглецевого зв'язку [70].

Знайдено нову реакцію термічної циклізації *N*-алкіліден-*O*-арилкарбаматів та *N*-алкіліден-*N'*-арилсечовин, в якій ароматичне ядро виступає в функції *C*-нуклеофільної компоненти. Встановлено роль умов та структурних факторів, які контролюють її перебіг, з'ясовані межі синтетичного застосування, а також запропоновано найбільш ймовірні схеми циклізацій [71].

Розроблено методи одержання нових частково гідрованих трифторометилзаміщених бензо[1,3]оксазинонів, нафто[1,3]оксазинонів, хіназолінонів та бензохіназолінонів. Показано, що реакції 2-тригалогенометил-2*H*-1,3-бензоксазинон-2-онів з нуклеофільними реагентами є зручними реагентами синтезу їх нових похідних.

Для іміноаналогів інтермедіатів циклізації *N*-алкіліден-*O*-арилкарбаматів — *N*-(1-арокси-2,2,2-трифторетил)-*N'*-арилкарбодіімідів знайдена реакція некаталітичного внутрішньомолекулярного аци-

лювання бензолного ядра карбодіімідними групами. Виявлено, що фактором, який контролює здійснення атаки карбодіімідної групи на ароксильний фрагмент, є нуклеофільність останнього. Отримані експериментальні результати, які показують, що циклізуються тільки карбодіімідні, які містять у положенні 3 фенільного ядра електронодонорні замісники. На базі вказаної реакції розроблено метод синтезу нових типів 4-*N*-ариламіно-2-трифторометил-2,3-дигідро-4*H*-бензо[1,3]оксазинів.

Запропоновано метод синтезу *N*-арил(гетерил)-*N'*-метоксикарбонілтригалогеноацетамідинів, який ґрунтується на взаємодії арил(гетерил)амінів з *N*-(1-хлоро-2,2,2-тригалогено)етиліден-*O*-метилкарбаматами. Розроблено загальний препаративно зручний підхід до частково гідрованих тригалогенометиловмісних піримідинових систем, що базується на здатності *N*-арил(гетерил)-*N'*-метоксикарбонілтригалогеноацетамідинів до внутрішньомолекулярної взаємодії за рахунок електрофільної атаки метоксикарбонільної групи на арильний (гетерильний) замісник, який виступає в функції *C*-нуклеофільної складової. Циклізацією *N*-нафтил-*N'*-метоксикарбонілтригалогеноацетамідинів отримані тригалогенометилзаміщені бензо[*h*]- та бензо[*f*]хіназоліони. У свою чергу, на базі *N*-фуоро(тієно, піразоло, ізоксазоло)-*N'*-метоксикарбонілтригалогеноацетамідинів синтезовані відповідно нові похідні фуоро[2,3-*d*]піримідин-4-онів, тієно[2,3-*d*]піримідин-4-онів та ізоксазоло[5,4-*d*]піримідин-4-онів з тригалогенометильною групою в положенні 2 піримідинового ядра [72, 73].

Вперше досліджена взаємодія 1-хлороалкілгетерокумуленів і *N*-(1-хлороалкіліден)карбаматів з рядом похідних 2(3)-азагетерилоцтових [74]. Циклізацією 1-хлороалкілізоціанатів з естерами та нітрилами 2-піридил-(бензотіазоліл)оцтових кислот одержані ізомерні трифторометиловмісні піридо[1,2-*c*]піримідини та піримідо[6,1-*b*][1,3]бензотіазоли [75].

Встановлено, що регіоспрямованість циклоконденсації 1-хлороалкілізоціанатів та 1-хлороалкілкарбодіімідів з похідними 3-(1,2,4)-триазолілоцтової кислоти, незалежно від реакційних умов, контролюється структурою останніх і супроводжується утворенням ізомерних 1- або 3-оксо(ариліміно)тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-*c*]піримідинів. Показано, що 1,1-дихлороалкілізоціанати та *N*-(1-хлороалкіліден)карбамати є зручними електрофільними компонентами гетероциклізацій, які приводять до гетероконденсованих піримідин-1-онів, а 1-хлороалкілкарбодіімідів — до гетероконденсованих 1(3)-(N-ариламіно)дигідропіримідинів.

Знайдена нова в хімії гетерокумуленів реакція нетривіальної циклізації 1-хлороалкілкарбодіімідів з триетиламіном, результатом якої є утворення піримідоконденсованих цвіттеріонних структур — 4-арил-6-метил-4-трифторометил-2-триетиламіно-3,4-дигідрохіназолінідів [76].

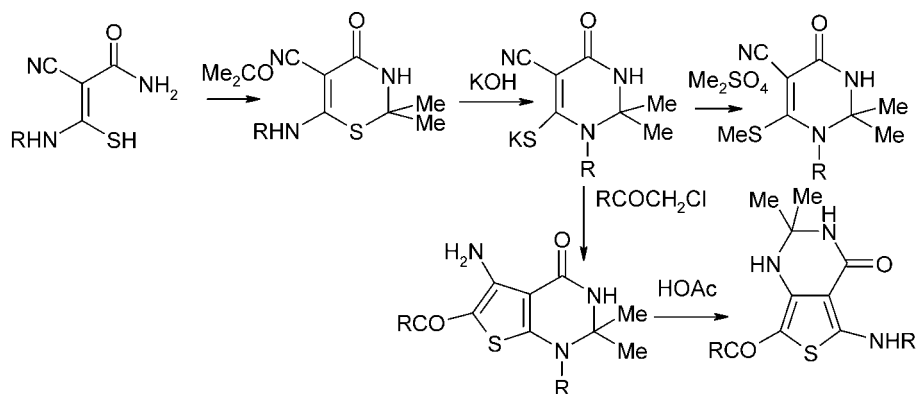


Схема 12

Вперше здійснена циклоконденсація 1-хлороалкілкарбодіамідів з похідними азаетерилоцтових кислот. Встановлено, що N-(1-арил-1-хлоро-2,2,2-трифтороетил)-N'-арилкарбодіаміди реагують з похідними 2-піридил-, 2-бензотіазоліл- та 2-бензімідазолілоцтових кислот і незалежно від умов перебігу реакції утворюють конденсовані 1-(N-ариліміно)-3-трифторометилдигідропіримідини. Циклізація вказаних 1-хлороалкілкарбодіамідів з нітрилами та естерами 3-(1,2,4)-триазолілоцтової кислоти приводить до 1-N-арилімінопохідних або регіоізомерних 3-N-арилімінопохідних у випадку естерів.

При дослідженні хімічних перетворень гетероконденсованих піримідинів виявлені невідомі раніше рециклізації: 2,3-дигідро-1H-піридо[1,2-с]піримідин-3-онів(тіонів) під дією α -бромокетонів та етилового естеру бромоцтової кислоти до похідних 1,3-оксазолідинів та 1,3-тіазолідинів; гетероконденсованих 1H-3-трихлорометило-4-ціанопіримідин-1-онів під дією гідразингідрату до 1,2,4-триазол-3-іл-2-гетериліденацетонітрилів.

В.А.Сукач, А.В.Больбут та М.В.Вовк запропонували два методологічних підходи до синтезу нових високофункціоналізованих похідних 2,3(3,4)-дигідро-1,3-азин-4(2)-онів та їх конденсованих аналогів. Перший з них є втіленням принципу будови 1,3-азинового циклу за схемою [5+1]-гетероциклізації і базується на реакції доступних 2-алкіл(арил)-аміно-2-меркапто-1-ціаноакриламідів з карбонільними сполуками. В основі другого лежить новий варіант формування гетероциклічного ядра за схемою [3+3]-циклоконденсації, який був вдало зреалізований на прикладах взаємодії 1-хлороалкілізоціанатів з 1,3-С,N-, С,O- та С,S-бінуклеофільними реагентами.

У результаті проведених експериментів спростовано літературні дані щодо структури продуктів конденсації 2-алкіл(арил)аміно-2-меркапто-1-ціаноакриламідів з альдегідами і кетонами і встановлено, що насправді вони є похідними 6-алкіл(арил)аміно-2,3-дигідро-1,3-тіазин-4(1H)-ону. Вперше показана можливість перетворення цих сполук під дією основ в тіюляти 6-меркапто-2,3-дигідропіримідин-4(1H)-ону. Останні дають S-алкіловані продукти при взаємодії з диметилсульфатом або бензилхлоридом, а при обробці розбавленою

хлоридною кислотою перетворюються на вихідні тіазинони. При алкілуванні 2,3-дигідро-1,3-тіазин-4(1H)-онів α -галогенкетонами в результаті рециклізації тіазинового циклу в піримідиновий і наступної внутрішньомолекулярної конденсації Торпа утворюються похідні 2,3-дигідротієно[2,3-d]піримідин-4(1H)-ону. При нагріванні в оцтовій кислоті була виявлена їх схильність до перетворення на ізомерну гетероциклічну систему 2,3-дигідротієно[3,4-d]піримідин-4(1H)-ону. Детально вивчено вплив температурних факторів і природи замісників на перебіг цього процесу [77, 78] (схема 12).

З метою синтезу важкодоступних функціонально заміщених 2,3-дигідро-1,3-тіазин-4(1H)-онів були досліджені реакції 1-хлоралкілізоціанатів з N,N-циклоалкіламіноціаноацетамідами. Показано, що в разі 1-хлоробензилізоціанатів утворюються відповідні 6-(N,N-циклоалкіламіно)похідні 2,3-дигідро-1,3-тіазин-4(1H)-ону. 1-Арил-2,2,2-трифторо-1-хлороетилізоціанати в залежності від своїх електрофільних властивостей можуть давати як аналогічні тіазинові гетероцикли з трифторометильною групою, так і продукти нециклічної будови — 2-арил-3,3,3-трифторо-1-ціанотіокротонаміди.

Встановлено, що регіоселективність циклоконденсації 1-хлороалкілізоціанатів з 1,3-дикетонами і похідними 4-гідроксипіран-2-ону залежить від будови ізоціанатної компоненти і приводить до 3,4-дигідро-1,3-оксазин-2-онів або структурно ізомерних 2,3-дигідро-1,3-оксазин-4-онів. Знайдені закономірності дозволили здійснити порівняльну характеристику реакційної здатності двох типів 1-хлоралкілізоціанатів і виявити найбільш ефективні умови перебігу реакцій за участю 1-хлоробензилізоціанатів.

На основі отриманих даних вперше запропонована і зреалізована схема синтезу 3,4-дигідропіримідин-2(1H)-онів (сполук Біджинеллі), яка базується на циклоконденсації 1-хлоробензилізоціанатів з дезактивованими енамінами — естерами β -амінокротонової кислоти та S,N(N,N)-нітрокетенацеталами. В результаті були отримані раніше важкодоступні 1-арилзаміщені і функціоналізовані по положенню 6 похідні цієї важливої гетероциклічної системи. Синтезовані 6-метилтіо-5-нітро-3,4-дигідропіримідин-2(1H)-они є зруч-

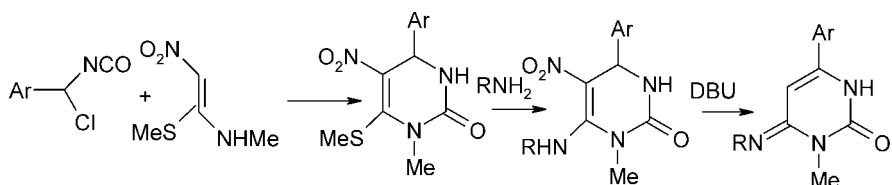


Схема 13

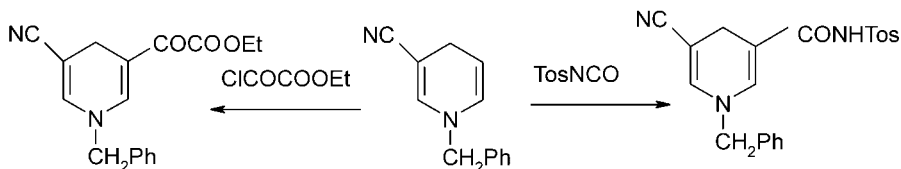


Схема 14

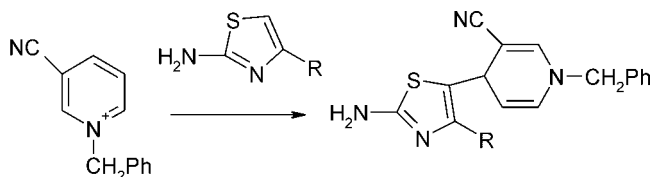


Схема 15

ними синтез-блоками для проведення реакцій з аліфатичними та ароматичними амінами, що дозволило отримати ряд різноманітних 6-амінопохідних 3,4-дигідропіримідин-2(1H)-ону, які при нагріванні в присутності сильної основи денитруються в похідні цитозину [79, 80] (схема 13).

Одержання дигідропіридинів

О.М.Костюк і Д.М.Волочнюк внесли вагомий вклад у методи функціоналізації цих сполук. Вони продемонстрували, що 5-незаміщені 1,4-дигідропіридини, які в положенні 3 мають π -електроноакцепторні групи, здатні до електрофільної функціоналізації. Ці системи є частковим випадком як "пуш-пульних", так і крос-спряжених енамінів, і можна було очікувати, що вони вступатимуть у реакції електрофільного заміщення. Модельним об'єктом досліджень по пошуку електрофільних агентів, здатних до селективного електрофільного заміщення у ядрі 1,4-дигідропіридинів, був вибраний легкодоступний і такий, що раніше використовувався для подібних цілей, *N*-бензил-3-ціано-1,4-дигідропіридин. Останній селективно ацилю-

ється такими високоактивними реагентами як етилоксалілхлорид та тозилізоціанат з утворенням відповідних похідних. Фосфорилування також перебігає селективно, що дало можливість отримати ряд фосфорильованих похідних [81] (схема 14).

Знайдено, що 5-амінопіразоли, 5-аміноізоксазол, 2-амінотіазоли та 6-аміноурацили регіо-селективно з високими виходами приєднуються до *N*-бензил-3-ціанопіридинійхлориду з утворенням відповідних *N*-бензил-3-ціано-4-гетарил-1,4-дигідропіридинів [82] (схема 15).

Показано, що α -хлоро- β,β,β -трифлуороетилоксиціанати реагують з α -трифлуорометил- α -хлороізоціанатами у присутності триетиламіну по β -положенню енаміну з утворенням відповідних карбамойльованих ациламінів, які в присутності вологи розкладаються з утворенням відповідних енамідів. Обробка вищезгаданих ацилімінів достатньо сильними основами, ДБУ або ДБН приводить до їх циклізації в похідні 5,6-дигідропіридинонів-2 [83] (схема 16).

Д.М.Волочнюк, Д.О.Сібгатулін та інші розробили зручний загальний метод синтезу трифлуорометилвмісних конденсованих гетероциклів, який полягає у взаємодії 4,4,4-трифлуоро-3-оксобутаноатів з рядом електронозбагачених аміногетероциклів. Реакція перебігає регіоселективно з високими виходами [84] (схема 17).

Розроблений новий підхід до синтезу 4-трифлуорометилпіридазин-3-онів, який базується на взаємодії енамінів з метиловим естером 1,1,1-трифлуо-

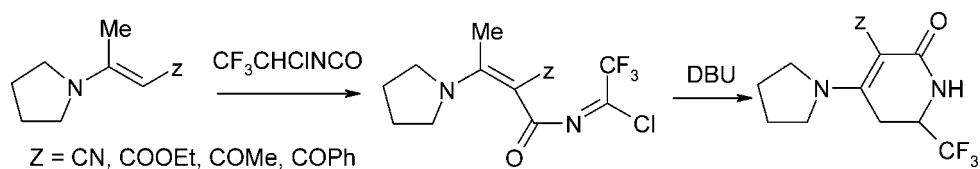


Схема 16

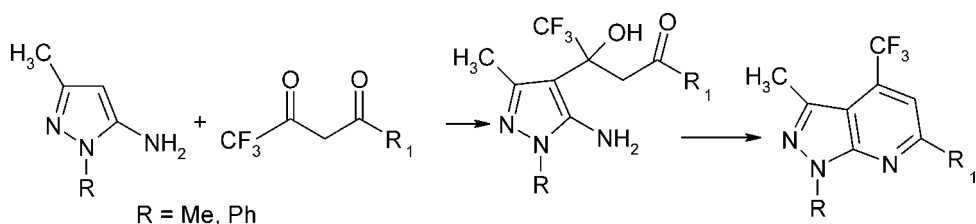


Схема 17

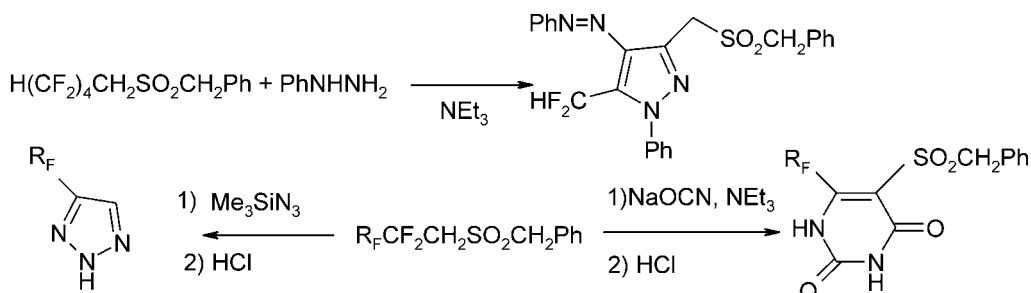


Схема 18

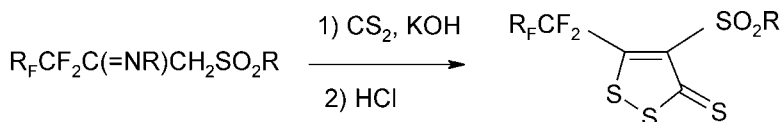


Схема 19

ропірвиноградної кислоти та наступній циклізації отриманих продуктів з гідразиним [85].

Хімія сірковмісних гетероциклів

Для синтезу різноманітних поліфлуороалкілзаміщених азотних гетероциклів (піролів, піразолів, триазолів, урацилів, піримідинів) широко використовувались 1,1-дигідрополіфлуороалкілсульфони (В.М.Тимошенко, Ю.Г.Шермолович) [87-88], приклад див. на схемі 18.

Поліфлуороалкандитіокарбоксилати в реакціях циклоприєднання з диметилацетилендикарбоксилатом дають похідні 1,3-дитіолів [89].

При проведенні реакції β-поліфлуороалкіл-β-іміносольфонів з сірковуглецем у лужному середовищі із наступним підкисненням хлоридною кислотою утворюється суміш заміщених 1,2-дитіол-3-тіонів. При нагріванні α,β-ненасичених β-бромодитіоестерів з елементарною сіркою утворюються 4-флуоро-5-поліфлуороалкіл-3Н-1,2-дитіол-3-тіони [90] (схема 19).

Дитіолтіони хлоруються в м'яких умовах з утворенням 3-хлоротіо-1,2-дитіолієвих солей, які легко гідролізуються з утворенням 1,2-дитіол-3-онів, а при реакції з алкіл- або ариламинами утворюють продукти заміщення екзо-циклічного атома сірки на іміногрупи — 3-іміно-1,2-дитіолени. Дитіолтіони легко окиснюються мета-хлорнадбензойною кислотою до сульфінів, а також окиснюються хлораминами до сульфінімідів [91, 92]. Дитіолтіони конденсуються з гідроксиламіном та гідразинами, утворюючи відповідні оксими та гідразони.

При реакції дитіолтіону з двома еквівалентами сульфиду натрію із наступним підкисненням реакційної суміші утворюється 2-меркаптопохідна тритіапенталену, а після додавання до реакційної суміші метилйодиду — 2-метилсульфанільна похідна. При взаємодії дитіолтіону з трьома еквівалентами сульфиду натрію після підкислення утворюється 4-меркаптопіран-2-тіон. Обробка реакційної суміші метилйодидом приводить до утворення суміші (1:1) двох ізомерних тіопірантіонів (І.Н.Фесун, В.М.Тимошенко, О.Б.Роженко) [93] (схема 20).

Таким чином, розроблені методи синтезу флуорополіфлуороалкілзаміщених 1,2-тіол-3-тіонів, які є зручними вихідними для синтезів нових флуоровмісних гетероциклів з атомом сірки (дитіол-3-онів, -імінів, -оксимів, -гідразонів, -ліденів, -сульфінімідів, -сульфінів, галогенозаміщених дитіоланів). Показано, що реакція 4-флуоро-5-тетрафлуороетил-1,2-дитіол-3-тіону з сульфідом натрію приводить до флуоровмісних похідних тіопірантіонів або тритіапенталену (В.М. Тимошенко, Ю.Г.Шермолович).

Азотні гетероцикли на основі фосфорильованих імінів та функціоналізованих гетеродієнів

Розроблені підходи до синтезу азотних гетероциклів на основі фосфорильованих азаалільних систем. Для конструювання гетероциклів можна використовувати азаалільний фрагмент, азометиновий зв'язок або 1,3-гетеродієнову систему. Наявність активуючої фосфорної групи в ариліден-

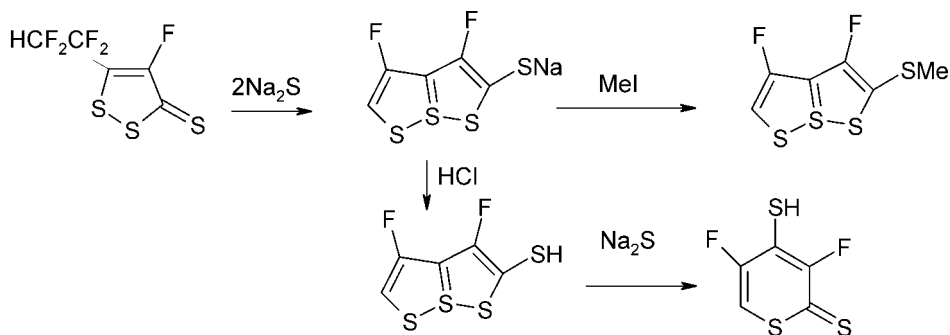


Схема 20

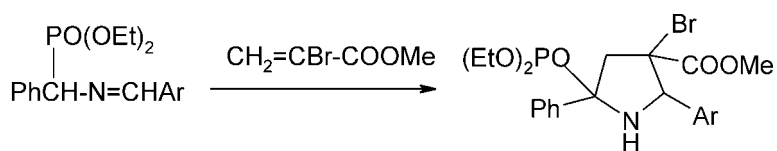


Схема 21

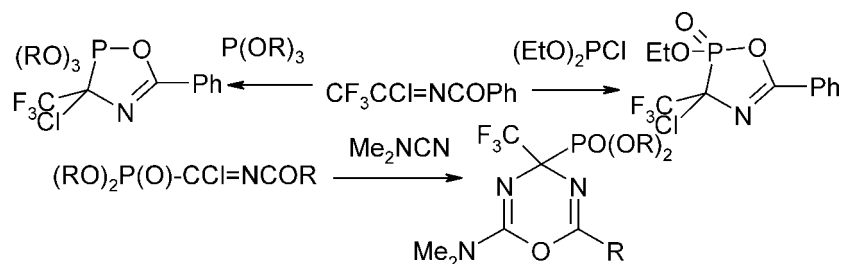


Схема 22

амінофосфонатах спричиняє можливість 1,2-Н-зсуву та генерування азометинілідів, що легко утворюють моно- та біциклічні похідні фосфорильованих піролідинів при взаємодії з диполарофілами (П.П.Онисько, Т.В.Кім, О.І.Кисельова, А.Д.Синиця) [94-96] (схема 21).

Розроблені синтети функціоналізованих гетеродієнів, які успішно використані в синтезі п'яти- та шестичленних гетероциклів за рахунок реакцій [4+1] та [4+2] циклоприєднання. Таким шляхом можна одержувати різноманітні функціоналізовані моно- та спіроциклічні оксазафосфоліни [97-98], фосфорильовані оксадіазини [99], дигідрооксазини та дигідрооксазоли [98-100] (схема 22).

Синтези гетероциклічних сполук за допомогою реакцій електрофільної внутрішньомолекулярної циклізації олефінів та ацетиленів

Встановлено, що реакції похідних 2-аліл-, 2-цинаміл-, 2-пропаргілтієнопіримідину, які відбуваються за участю електрофілів, можна спрямувати в бік утворення ангулярних (під дією йоду, бром, діоксиду селену і галогеноводневих кислот) або лінійних (під дією концентрованої сірчаної кислоти) похідних тіазоліно-, тригідротіазіно-, тіазоло-, дигідроселенотіазінотієнопіримідину.

Встановлені закономірності арилсульфенілхлорування для низки S-алкеніл- та S-алкінілзамішених ди-, три-, тетраазотовмісних гетероциклів. У неполярному середовищі проходять переважно A_E реакції з утворенням продуктів проти правила Марковнікова. В полярному середовищі утворюються переважно продукти внутрішньомолекуляр-

ної циклізації за правилом Марковнікова, причому з кількісними виходами, якщо в реакційне середовище вносити добавки перхлорату літію (В.І.Станінець, А.І.Васькевич, Р.І.Васькевич) [101-105], приклад див. на схемі 23.

Як один із перспективних методів синтезу тіазоло- та тіазінохіназолінонів запропоновано реакції електрофільної гетероциклізації 2-(2-пропенілтіо)- та 2-(2-пропінілтіо)-4(1H)хіназолінону. Залежно від природи циклізуючого реагента в цих реакціях можна отримувати трициклічні системи як лінійної, так і ангулярної будови.

Встановлено, що при взаємодії 2-пропаргілтієно[2,3-d]піридин-4-онів з фенілселентригалогенідами утворюються тієно[3'2':5,6]піримідо[2,1-b]тіаселеназінній галогеніди — нова гетероциклічна система, яка містить чотирикоординований атом селену в циклі. При взаємодії 2-алілтієно[3,4-d]піримідин-4-онів з фенілселентригалогенідами утворюються тієно[3',2':5,6]піримідо[2,1-b][1,4,3]тіаселеназінгалогеніди. Дифенілселендихлорид утворює комплекс складу 1:1.

При реакції похідних 2-пропаргілтієно-5-R-1,3,4-оксодіазолів з фенілселентригалогенідами утворюються 6-галогенметилден-2-R-1,3,4-оксодіазоло[3,2-b][1,4,2]тіаселеназіннійгалогеніди, а у випадку похідних 2-алілтієно-5-R-1,3,4-оксодіазолів з фенілселентригалогенідами утворюють аддукти складу 1:1 [106,107]. Знайдені нові варіанти реакцій електрофільної внутрішньомолекулярної циклізації, наприклад, тандем-реакцію гетероциклізації йодом 3-аліл-4-оксотієно[2,3-d]піримідин-2-іл)дисульфідів, гетероциклізацію гетарилтієсеми-

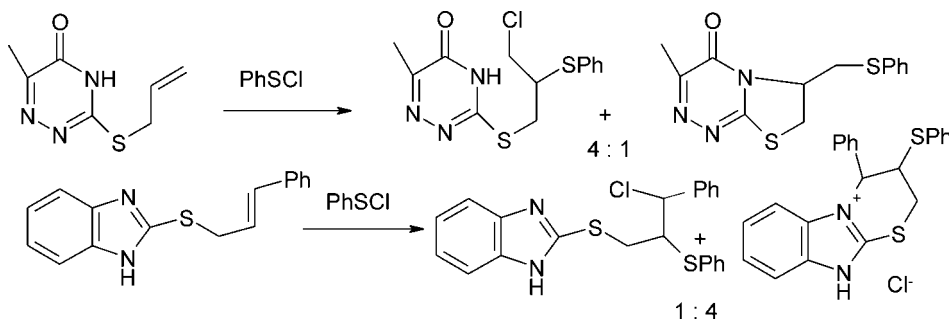


Схема 23

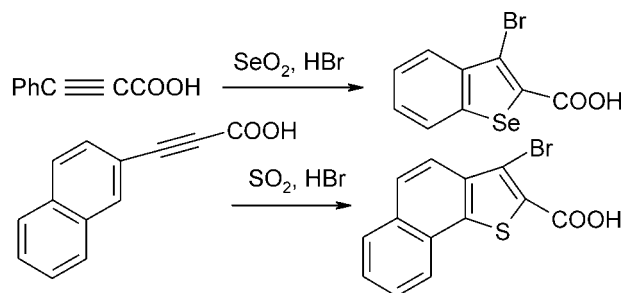


Схема 24

карбазидів при дії алкілгалогенідів, 2-алкенілзамішених сечовин і тіосечовин при дії тіонілхлориду тощо [108-110].

Відкрита нова реакція окисно-відновної галогеноциклізації електрондефіцитних ацетиленів

на основі взаємодії діоксидів халькогенів і галогеноводнів, яка приводить до утворення функціональнозаміщених сірко- і селеновмісних гетероциклічних сполук [11-114], приклад див. на схемі 24.

Література

1. Серебряный С.Б. // Успехи химии. — 1955. — Т. 24, №3. — С. 313-345.
2. Серебряный С.Б., Чернецкий В.П., Киприанов А.И. // Докл. АН СССР. — 1950. — Т. 70, №4. — С. 645-647.
3. Киприанов А.И., Пономарева Э.А. // Укр. хим. журн. — 1960. — Т. 26, №1. — С. 78.
4. Киприанов А.И. Цвет и строение цианиновых красителей. — К.: Наукова думка, 1979. — 666 с.
5. Сыч Е.Д. // Укр. хим. журн. — 1959. — Т. 25. — С. 344.
6. Сыч Е.Д. // Укр. хим. журн. — 1953. — Т. 19, №6. — С. 657-661.
7. Киприанов А.И., Ушенко И.К., Сыч Е.Д. // ЖОХ. — 1945. — Т. 15, №3. — С. 200-206.
8. Киприанов А.И., Ушенко И.К. // ЖОХ. — 1945. — Т. 15, №3. — С. 207-214.
9. Зубаровский В.М., Ходот Г.П. // ХГС. — 1970. — С. 1559-1561.
10. Зубаровский В.М., Москалева Р.Н., Бачурина М.П. // ЖОХ. — 1962. — Т. 32, вып. 5. — С. 1581-1586.
11. Зубаровский В.М., Москалева Р.Н., Бачурина М.П. // ЖОХ. — 1964. — Т. 34, №1. — С. 80-82.
12. Зубаровский В.М., Бачурина М.П. // ХГС. — 1967. — №2. — С. 209-214.
13. Зубаровский В.М. // ХГС. — 1973. — №11. — С. 1542-1544.
14. Киприанов А.И., Дядюша Г.Г. // Доп. АН УРСР. — 1959. — №10. — С. 1119-1125.
15. Киприанов А.И., Ильченко А.Я., Сыромолотова Л.М. // ЖОХ. — 1964. — Т. 34, №5. — С. 1926-1930.
16. Толмачев А.И., Деревянко Н.А., Кудинова М.А. // ХГС. — 1975. — Вып. 5. — С. 617-622.
17. Толмачев А.И., Кудинова М.А. // ХГС. — 1974. — №2. — С. 274-275.
18. Кудинова М.А., Кривун С.В., Толмачев А.И. // ХГС. — 1973. — №6. — С. 857-858.
19. Корнилов М.Ю., Туров А.В., Ищенко А.А., Толмачев А.И. // Теорет. эксперим. химия. — 1975. — Т. 11, №5. — С. 690-695.
20. Толмачев О.И., Шулежко Л.М., Корнилов М.Ю. // Укр. хим. журн. — 1974. — Т. 40, №8. — С. 286-287.
21. Толмачев А.И., Шулежко Л.М., Кисиленко А.А. // ЖОХ. — 1968. — Т. 38, №1. — С. 118-122.
22. Погорельый В.К., Кухтенко И.И., Толмачев А.И. // Теор. эксперим. химия. — 1975. — Т. 11, №5. — С. 619-624.
23. Толмачев А.И., Беляя Ж.Н., Сырова Г.П. и др. // ЖОХ. — 1973. — Т. 43, №3. — С. 636-641.
24. Толмачев А.И., Срибная В.П. // ЖОХ. — 1965. — Т. 35, №2. — С. 316-324.
25. Толмачев А.И. // ЖОХ. — 1962. — Т. 32, №11. — С. 3746-3752.
26. Толмачев А.И., Кудинова М.А., Шулежко Л.М. // ХГС. — 1977. — №2. — С. 178-181.
27. Черкасов В.М., Приказчикова Л.П., Хутова Л.М. и др. // ХГС. — 1974. — №8. — С. 1146-1147.
28. Кулаева Л.Н., Черкасов В.М., Третьякова Г.С. // Докл. АН СССР. — 1968. — Т. 166, №5. — С. 1204-1206.
29. Черкасов В.М., Капран Н.А. // ХГС. — 1973. — №2. — С. 281-283.
30. Грабенко А.Д., Пелькис П.С., Кулаева Л.Н. // ЖОХ. — 1962. — Т. 32. — С. 2248-2254.
31. Борисевич А.Н., Грабенко А.Д., Пелькис П.С. // ЖОХ. — 1963. — Т. 33. — С. 2223-2226.
32. Неплюев В.М., Усенко Ю.Н., Дубенко Р.Г., Пелькис П.С. // ЖОрХ. — 1970. — Т. 6, №1. — С. 164-166.
33. Неплюев В.М., Синенко Т.А., Дубенко Р.Г., Пелькис П.С. // ЖОрХ. — 1973. — Т. 9. — С. 347-350.
34. Брицун В.Н., Борисевич А.Н., Самойленко Л.С., Лозинский М.О. // ЖОрХ. — 2005. — Т. 41. — С. 759-761.
35. Брицун В.Н., Борисевич А.Н., Самойленко Л.С. и др. // ЖОрХ. — 2006. — Т. 42. — С. 1529-1532.
36. Брицун В.Н., Борисевич А.Н., Пироженко В.В., Лозинский М.О. // ЖОрХ. — 2007. — Т. 43. — С. 283-285.
37. Брицун В.Н., Борисевич А.Н., Есипенко А.Н., Лозинский М.О. // ЖОрХ. — 2007. — Т. 43. — С. 99-102.
38. Брицун В.Н., Борисевич А.Н., Лозинский М.О. // ЖОрХ. — 2007. — Т. 43. — С. 1552-1555.
39. Брицун В.М., Борисевич А.М., Лозинський М.О. // Укр. хим. журн. — 2007. — Т. 73, №6. — С. 119-122.
40. Дорошук В.О., Богдан Н.В., Зайцев В.М., Лозинський М.О. // Укр. хим. журн. — 2007. — Т. 73. — С. 40-43.

41. Брицун В.Н., Борисевич А.Н., Самойленко Л.С., Лозинский М.О. // *ЖОрХ*. — 2005. — Т. 41. — С. 292-296.
42. Брицун В.Н., Борисевич А.Н., Есипенко А.Н., Лозинский М.О. // *ХГС*. — 2006. — №4. — С. 623-628.
43. Брицун В.Н., Есипенко А.Н., Лозинський М.О // *ЖОФХ*. — 2007. — Т. 5 (19). — С. 46-51.
44. Брицун В.Н., Есипенко А.Н., Чернега А.Н. и др. // *ХГС*. — 2007. — №11. — С. 1660-1669.
45. Брицун В.Н., Лозинский М.О. // *ХГС*. — 2007. — № 9. — С. 1283-1313.
46. Брицун В.Н., Лозинский М.О., Пироженко В.В. // *ЖОрХ*. — 2001. — Т. 37. — С. 1102.
47. Брицун В.Н., Лозинский М.О. // *ХГС*. — 2003. — №7. — С. 1103-1108.
48. Брицун В.Н., Есипенко А.Н., Лозинский М.О. // *ЖОрХ*. — 2006. — Т. 42. — С. 1731-1735.
49. Брицун В.Н., Лозинський М.О. // *ЖОФХ*. — 2007. — Т. 5 (19). — С. 3-6.
50. Брицун В.Н., Денисюк Н.М., Вринчану Н.А. и др. // *ЖОФХ*. — 2006. — Т.4 (16). — С. 60-62.
51. Брицун В.Н., Швартау В.В., Петренко В.С., Лозинський М.О. // *ФАР*. — 2002. — №2 (34). — С. 30-32.
52. Короткий Ю.В., Красавцев Г.И., Зайцев Л.М. та ін. Пат. 3177, Україна, МКІ С 07 D 295/084, А 61 К 31/53. — 1-Адамантилетилокси-3-морфолино-2-пропанолгідрохлорид, який має утеростимулюючу дію. — №4946475; Заявл.: 17.06.1991. Опубл.: 26.12.1994. — Бюл. №5-1.
53. Зайцев Л.М., Короткий Ю.В., Красавцев Г.И. та ін. Пат. 23451, Україна, МКІ А 61 К 31/074, 31/535. — Засіб для лікування порушень пам'яті. — №94063487; Заявл.: 16.06.1994. Опубл.: 29.12.1999. — Бюл. №8.
54. Короткий Ю.В., Лозинський М.О., Степанюк Г.І. та ін. Пат. 58841 А, Україна, МКІ 7 А 61 К31/075, 31/535. — 1-Адамантилетилокси-3-діалкіламіно-2-пропанолгідрохлориди, які виявляють ноотропну дію. — №2002118876; Заявл.: 08.11.2002. Опубл.: 15.08.2003. — Бюл. №8.
55. Короткий Ю.В., Лозинський М.О., Ципкун Г.А., Загорій В.А. Пат. 53558 А, Україна, МКІ 7 А 61 К 9/08, А 61 К 31/535. Засіб для лікування слабкості пологової діяльності (Адемол). — №2002075956; Заявл.: 18.07.2002. Опубл.: 15.01.2003. — Бюл. №1.
56. Базавова И.М., Неплюев В.М., Лозинский М.О. // *ЖОрХ*. — 1982. — Т. 18. — С. 865-869.
57. Базавова И.М., Неплюев В.М., Лозинский М.О. // *ЖОрХ*. — 1983. — Т. 19. — С. 83-86.
58. Брицун В.Н., Базавова И.М., Есипенко А.Н., Лозинский М.О. // *ХГС*. — 2003. — №6. — С. 1844-1848.
59. Боднар В.Н., Лозинский М.О., Коновалихин С.В. и др. // *Изв. АН СССР. Сер. Хим.* — 1990. — №11. — С. 2635-2637.
60. Лозинский М.О., Пелькис П.С., Санова С.Н. // *Укр. хим. журн.* — 1964. — Т. 30. — С. 68-72.
61. Лозинский М.О., Пелькис П.С., Санова С.Н. // *ЖОрХ*. — 1965. — Т. 1. — С. 798-799.
62. Лозинський М.О., Шиванюк А.П., Пелькіс П.С. // *Доп. АН УРСР*. — 1969. — Т. 6. — С. 1096-1100.
63. Лозинський М.О., Шиванюк А.П., Пелькіс П.С. // *Доп. АН УРСР*. — 1968. — Т. 3. — С. 266-268.
64. Шиванюк А.Ф., Дашковская Е.В., Лозинский М.О. // *ЖОрХ*. — 1986. — Т. 22. — С. 200-205.
65. Дзвинчук И.Б., Выпирайленко А.В., Лозинский М.О., Ильченко А.Я. // *ЖОФХ*. — 2003. — Т. 1, №1-2. — С. 13-23.
66. Дзвинчук И.Б., Лозинский М.О. *Химия и биологическая активность синтетических и природных соединений. Азотсодержащие гетероциклы* / Под ред. В.Г.Карцева. — М.: ICSPF, 2006. — Т. 1. — С. 275-280.
67. Дзвинчук И.Б., Лозинский М.О. // *Химия и биологическая активность синтетических и природных соединений. Азотсодержащие гетероциклы* / Под ред. В.Г.Карцева. — М.: ICSPF, 2006. — Т. 1. — С. 281-287.
68. Дзвинчук И.Б., Лозинский М.О. *Избранные методы синтеза и модификации гетероциклов. Хинолины: Химия и биологическая активность* / Под ред. В.Г.Карцева. — М.: ICSPF, 2007. — Т. 6. — С. 64-78.
69. Вовк М.В. // *ЖОХ*. — 1994. — Т. 30, №11. — С. 1700-1701.
70. Вовк М.В., Ботьбут А.В. // *ЖОФХ*. — 2003. — Т. 1, №3-4. — С. 26-44.
71. Vovk M.V., Bol'but A.V., Chernega A.N. // *J. Fluor. Chem.* — 2002. — Vol. 116. — P. 97-101.
72. Vovk M.V., Bol'but A.V., Boyko V.I. et al. // *Mendeleev Commun.* — 2001. — №5. — P. 627-629.
73. Vovk M.V., Bol'but A.V., Dorokhov V.I., Pyrozhenko V.V. // *Synthetic Commun.* — 2002. — Vol. 32, №24. — P. 3449-3753.
74. Лебедь П.С., Вовк М.В. // *ЖОФХ*. — 2006. — Т. 4, №2 (14). — С. 3-23.
75. Вовк М.В., Лебедь П.С., Чернега А.Н. и др. // *ХГС*. — 2004. — №1. — С. 52-63.
76. Вовк М.В., Лебедь П.С., Чернега А.Н., Пироженко В.В. // *ЖОХ*. — 2004. — Т. 40, №2. — С. 222-225.
77. Vovk M.V., Sukach V.A., Chernega A.N. et al. // *Heteroatom Chem.* — 2005. — Vol. 16, №5. — P. 426-436.
78. Vovk M.V., Sukach V.A., Pyrozhenko V.V., Bol'but A.V. // *Heteroatom Chem.* — 2006. — Vol. 17, №2. — P. 104-111.
79. Sukach V.A., Bol'but A.V., Sinitsa A.D., Vovk M.V. // *Synlett.* — 2006. — №3. — P. 375-378.
80. Sukach V.A., Bol'but A.V., Petin A.Yu., Vovk M.V. // *Synthesis.* — 2007. — №6. — P. 835-844.
81. Kostyuk A.N., Volochnyuk D.M., Lupiha L.N. et al. // *Tetrahedron Lett.* — 2002. — Vol. 43. — P. 5423-5425.
82. Volochnyuk D.M., Kostyuk A.N., Pinchuk A.M., Tolmachev A.A. // *Tetrahedron Lett.* — 2003. — Vol. 44. — P. 391-394.
83. Volochnyuk D.M., Kostyuk A.N., Bol'but A.V. et al. // *Synthesis.* — 2004. — №13. — P. 2196-2204.
84. Volochnyuk D.M., Pushechnikov A.O., Krotko D.G. et al. // *Synthesis.* — 2003. — P. 1531-1540.
85. Sibgatulin D.A., Volochnyuk D.M., Kostyuk A.N. // *Synlett.* — 2005. — №15. — P. 1907-1911.
86. Тимошенко В.М., Николин Я.В., Колесник Н.П., Шермолович Ю.Г. // *ЖОрХ*. — 2001. — Т. 37, №5. — С. 666-673.
87. Тимошенко В.М., Николин Я.В., Чернега А.Н. и др. // *ХГС*. — 2001. — №4. — С. 518-524.
88. Timoshenko V.M., Nikolin Ya.V., Chernega A.N., Shermolovich Yu.G. // *Eur. J. Org. Chem.* — 2002. — №10. — P. 1619-1627.

89. Rudnichenko A.V., Timoshenko V.M., Shermolovich Yu.G. // *J. Fluorine Chem.* — 2004. — Vol. 125, №3. — P. 439-444.
90. Timoshenko V.M., Bouillon J.-P., Shermolovich Yu.G., Portella C. // *Tetrahedron Lett.* — 2002. — Vol. 43, №33. — P. 5809-5812.
91. Фесун И.Н., Тимошенко В.М., Чернега А.Н., Шермолович Ю.Г. // *ЖОрХ.* — 2006. — Т. 42, №1. — С. 130-136.
92. Фесун И.Н., Тимошенко В.М., Шермолович Ю.Г. // *ЖОрХ.* — 2006. — Т. 42, №2. — С. 277-280.
93. Fesun I.N., Timoshenko V.M., Rozhenko A.B. // *J. Fluorine Chem.* — 2006. — Vol. 127, №6. — P. 774-779.
94. Онысько П.П., Ким Т.В., Киселева Е.И., Туров А.В. // *ЖОХ.* — 1990. — Т.60, №6. — С. 1425-1426.
95. Онысько П.П., Ким Т.В., Киселева Е.И., Сеница А.Д. // *ЖОХ.* — 1993. — Т.63, №8. — С. 1906-1907.
96. Kim T.V., Kiseleva E.I., Onys'ko P.P., Sinitsa A.D. // *Phosphorus, Sulfur and Silicon.* — 1996. — Vol. 109-110. — P. 397-400.
97. Онысько П.П., Колодка Т.В., Кудрявцев А.А., Сеница А.Д. // *ЖОХ.* — 1993. — Т. 63, №7. — С. 1562-1566.
98. Onys'ko P.P., Rassukana Yu.V., Sinitsa A.D. // *Curr. Org. Chem.* — 2008. — Vol. 12, №1. — P. 2-24.
99. Onys'ko P.P., Sinitsa A.A., Pirozhenko V.V., Chernega A.N. // *Heteroatom Chem.* — 2002. — Vol. 13, №1. — P. 22-26.
100. Rassukana Yu.V., Khomenko E.A., Onys'ko P.P., Sinitsa A.D. // *Synthesis.* — 2006. — №19. — P. 3195-3198.
101. Васькевич А.И., Станинец В.И. // *Укр. хим. журн.* — 2006. — Т. 72, №3-4. — С. 44-49.
102. Васькевич А.И., Станинец В.И. // *Укр. хим. журн.* — 2006. — Т. 72, №11-12. — С. 37-43.
103. Васькевич А.И., Станинец В.И. // *Укр. хим. журн.* — 2007. — Т. 73, №1-2. — С. 51-56.
104. Васькевич А.И., Туров А.В., Станинец В.И. // *Укр. хим. журн.* — 2007. — Т. 73, №3-4. — С. 609-613.
105. Васькевич А.И., Васькевич Р.И., Станинец В.И. и др. // *ЖОХ.* — 2007. — Т. 43, №10. — С. 1530-1535.
106. Лендел В.Г., Кривовяз В.Г., Зборовский Ю.Л., Станинец В.И. // *Укр. хим. журн.* — 2002. — Т. 68, №4. — С. 111-114.
107. Лендел В.Г., Кривовяз А.А., Зборовский Ю.Л. и др. // *Укр. хим. журн.* — 2002. — Т. 68, №9. — С. 43-47.
108. Орысык В.В., Зборовский Ю.Л., Станинец В.И. и др. // *ХГС.* — 2003. — №5. — С. 739-744.
109. Васькевич Р.И., Хрипак С.М., Станинец В.И. и др. // *Укр. хим. журн.* — 2000. — Т. 66, №11. — С. 47-52.
110. Васькевич Р.И., Хрипак С.М., Станинец В.И. и др. // *ЖОХ.* — 2000. — Т. 36, №7. — С. 1091-1096.
111. Геваза Ю.И., Станинец В.И. // *ХГС.* — 1985. — №4. — С. 435-449.
112. Зборовский Ю.Л., Станинец В.И., Савченко В.И. // *ЖОрХ.* — 1992. — Т. 28, №4. — С. 760-763.
113. Зборовский Ю.Л., Левон Ю.Л., Станинец В.И. // *ЖОХ.* — 1994. — Т. 64, №9. — С. 1567.
114. Зборовский Ю.Л., Левон В.Ф., Станинец В.И. // *ЖОХ.* — 1996. — Т. 66, №11. — С. 1847-1850.

УДК 547.54

РОЗВИТОК ХІМІЇ ОРГАНІЧНИХ СПОЛУК СІРКИ В ІНСТИТУТІ ОРГАНІЧНОЇ ХІМІЇ НАН УКРАЇНИ

Ю.Г.Шермолевич, В.Ю.Пашинник

Інститут органічної хімії НАН України
02094, м. Київ, вул. Мурманська, 5. E-Mail: sherm@ioch.kiev.ua

Ключові слова: імідосірчисті кислоти; сульфінімідові кислоти; сульфонімідові кислоти; фторосульфурані; 1,1-дигідрополіфтороалкілсульфіди; поліфтороалкантіонкарбонові кислоти

Розглянуті основні напрямки досліджень органічних сполук сірки в Інституті органічної хімії НАН України за останні 50 років.

DEVELOPMENT OF THE SULPHURORGANIC CHEMISTRY AT THE INSTITUTE OF ORGANIC CHEMISTRY OF UKRAINIAN NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES

Yu.G.Shermolovich, V.Yu.Pashinnik

The main directions of the investigations of organic sulphur compounds at the Institute of Organic Chemistry of Ukrainian National Academy of Sciences have been described.

РАЗВИТИЕ ХИМИИ ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ СЕРЫ В ИНСТИТУТЕ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ НАН УКРАИНЫ

Ю.Г.Шермолевич, В.Ю.Пашинник

Рассмотрены основные направления исследований органических соединений серы в Институте органической химии НАН Украины.

У 1960 році під керівництвом академіка АН УРСР О.В.Кірсанова поряд з вивченням хімії фосфоразоторганічних сполук, молекули яких містять подвійні зв'язки фосфор — азот (фосфазосполуки), в Інституті розпочаті роботи по дослідженню сіркоорганічних сполук, які містять подвійні зв'язки сірка — азот. Деякі сполуки з подвійним зв'язком азот — сірка (тіоніламіни, іміноссульфоксиди та іміноссульфони, аміди імідосульфінних кислот) на той час вже були відомі, однак внаслідок низької реакційної здатності не привертала увагу широкого загалу хіміків. Були одержані також перші представники фтористого імінотіонілу, але їх властивості ще не були досліджені.

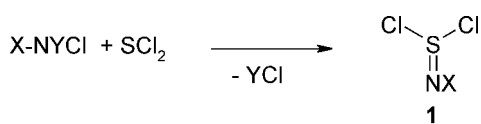
В Інституті було знайдено нові реакції окиснювального імінування сірки, її неорганічних та органічних сполук, розроблено прості та препаративні методи синтезу нових класів сіркоорганічних сполук з високореакційноздатними функціональними угрупованнями. Це відкрило шлях до систематичного дослідження хімії похідних імідосульфо-, імідосульфінних і імідосірчистих кислот, похідних іміноаналогів двооксиду сірки. Таким чином, було сформовано новий напрямок в органічній хімії — хімію азотистих аналогів кисневмісних сполук сірки.

У 1973 році на базі наукової групи співробітників, яка займалася цими питаннями, було створено відділ хімії сіркоорганічних сполук, завідувачем відділу призначено д.х.н. К.С.Левченко. Цю посаду вона обіймала до кінця березня 1986 року. З 1986 року відділ очолює д. х. н., проф. Ю.Г.Шермолевич.

Хімія імідокислот сірки

Перші представники імідосполук сірки були одержані у 1960 році О.В.Кірсановим та К.С.Левченко при дії PCl_5 на дихлороангідриди арилсульфонамідофосфорних кислот. Автори показали, що дихлороангідриди арилсульфонамідофосфорних кислот (N-дихлорофосфоніламіди аренсульфофосфорних кислот) реагують з п'ятихлористим фосфором у двох напрямках — з утворенням хлороангідридів арен-N-дихлорофосфонілімідосульфофосфорних кислот або трихлорофосфазосульфониларилів. Було також показано, що реакція перебігає шляхом утворення імідопохідних лише в тих випадках, коли арильне ядро не містить електроноакцепторні замісники [1]. З цього моменту хімія імідокислот сірки починає швидко розвиватись, і вже наступного року виходить стаття К.С.Левченко і О.В.Кірсанова під назвою "О номенклатуре соединений, содержащих двойную связь азот-сера", в якій автори започаткували основні підходи до назви таких сполук. В основу їх номенклатури було закладено принцип, за яким у випадку приєднання до молекули іміногрупи до назви речовини добавлялось закінчення "імін" [2].

У подальшому періоді з метою розробки нових методів синтезу такого типу сполук досліджено реакції елементної сірки та її органічних та неорганічних сполук низької валентності (сульфен- і сульфінхлоридів, дисульфідів, тіолів, одно- і дво-хлористої сірки, хлористого тіонілу) з N-галогенопохідними амідів, амінів, імідів. Як результат,



X = RCO, RSO₂, t-Alk

Y = Cl, Na

Схема 1

запропоновані прості препаративні методи синтезу основних класів імідокислот сірки та досліджені їх властивості [3-5].

Похідні N-заміщених імідосірчистих кислот

Дихлоро- і дифтороангідриди імідосірчистих кислот

О.В.Кірсановим, К.С.Левченко, Л.М.Марковським та їх учнями розроблені оригінальні методи одержання дихлороангідридів імідосірчистої кислоти **1** [4, 5] (схема 1).

Було показано, що N,N-дихлороаміди різноманітних кислот або N-натрій-N-хлороаренсульфонаміди при взаємодії з монохлористою та двохлористою сіркою утворюють N-ацилзаміщені хлористі імінотіоніли — дихлороангідриди імідосірчистої кислоти [4]. Винятком є лише взаємодія монохлористої сірки з N,N-дихлороаренсульфон-амідами, в результаті якої незалежно від умов утворюються тільки N,N'-біс(арилсульфоніл)дііміди сірки [4].

Було також показано, що в реакції окиснювального імінування може вступати і елементарна сірка, але в цьому випадку необхідно застосовувати каталізатори, такі як кислоти Льюїса або йод. Окиснювальне імінування двохлористої та монохлористої сірки N,N-дихлоросполуками утруднюється зі зростанням електронегативності замісника в імінного атома азоту. При окиснювальному імінуванні елементарної сірки, яке проходить у присутності каталізатора, замісники впливають у зворотній послідовності, що пояснюється пасивуючим впливом каталізатора на молекулу N,N-дихлоросполуки, що знижує основність азоту. Ймовірно, що така координація зменшується зі збільшенням електронегативності радикалу у імінного атома азоту. У подальшому було розширено межі застосування цих реакцій та показано, що замісником у імінного атома азоту може бути не тільки ацильна група, а також алкільна з третинним α-вуглецевим атомом.

К.С.Левченко та Л.М.Марковським зі співробітниками (Я.Г.Бальон, Г.С.Федюк, Т.Н.Дубініна) було встановлено, що для синтезу дихлороангідридів імідосірчистих кислот можуть бути використані також N-хлороаміди карбонових кислот, а також N-хлороіміни. Ці сполуки при взаємодії з елементарною, моно- та двохлористою сіркою утворюють відповідні N-заміщені дихлороангідриди імідосірчистих кислот [4, 5].

К.С.Левченко, О.В.Кірсановим та Л.М.Марковським зі співробітниками було знайдено, що первинні аміни і аміди кислот, радикали яких важко піддаються хлоруванню, легко реагують з двохлористою сіркою з утворенням N-алкіл- або

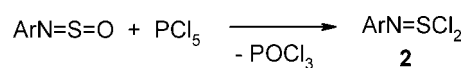


Схема 2

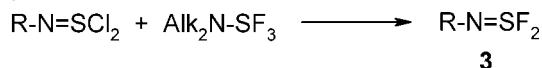


Схема 3

ацилзаміщених дихлороангідридів імідосірчистої кислоти [4].

Перші представники N-арилзаміщених дихлороангідридів імідосірчистих кислот **2** були одержані К.С.Левченко і Я.Г.Бальоном дією пентахлориду фосфору на N-сульфінілариламіни (схема 2).

Було показано, що в залежності від електрон-акцепторних властивостей замісників в арильному радикалі утворюються хлористі імінотіоніли або суміш хлористих імінотіонілів і димерів трихлорофосфазосполук, що обумовлено конкуруючими реакціями по атому азоту або кисню в сульфілімінному угрупованні. Для з'ясування закономірностей цієї взаємодії Л.М.Марковським зі співробітниками досліджено реакцію N-заміщених сульфініларамінів, які містять різноманітні замісники R (R = Alk, Ar, Ac) біля імінного атома азоту з пентахлоридом фосфору. Було встановлено, що напрямок атаки катіону PCl_4^+ по N=S=O угрупованню визначається відносною нуклеофільністю атомів азоту та кисню, а також просторовими факторами. При дії пентахлориду фосфору на N-сульфінілариламіни з електронегативними замісниками в арильному ядрі, які зменшують електронну густину на атомі азоту, катіон PCl_4^+ атакує більш нуклеофільний кисень і утворюються N-заміщені дихлороангідриди імідосірчистої кислоти. У випадках, коли арильні ядра містять електронодонорні замісники, утворюються димерні трихлорофосфазосполуки [5].

Успіхи в дослідженні дифтороангідридів імідосірчистої кислоти значно скромніші, але слід відзначити деякі роботи в цьому напрямку.

Л.М.Марковським та Є.А.Стукало було показано, що деякі сполуки зі зв'язком P=N , наприклад, трихлорофосфазо-1,1-дихлороалкани, вступають у взаємодію з чотирифтористою сіркою. Реакція супроводжується заміщенням атома хлору на фтор, в результаті чого утворюються дифтороангідриди N-1-хлоро-1-фтороалкілімідосірчистої кислоти і гексафторофосфат трихлоросульфонію [6].

Дифтороангідриди N-заміщених імідосірчистих кислот можуть бути отримані з відповідних дихлороангідридів. Л.М.Марковським та В.Ю.Пашинником було показано, що дихлороангідриди N-заміщених імідосірчистих кислот у м'яких умовах вступають у взаємодію з діалкіламінотрифторосульфуранами (ДАТС), при цьому атоми хлору замінюються на фтор і утворюються з N-заміщені дифтороангідриди імідосірчистих кислот **3** [7] (схема 3).

У подальшому В.Ю.Пашинником було показано, що N-фтороформіл- та N-додекафторогептил-

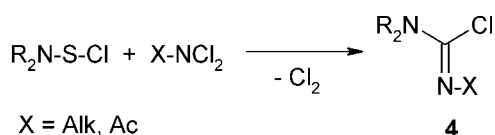


Схема 4

оксикарбоніламіни діфтороангідриди імідосірчистої кислоти утворюються при взаємодії додекафторогептилокситрифторосульфурани з N-триметилсилілізоціанатом [8].

Хлоро- та фтороангідриди N-заміщених імідосірчистих кислот

Подальшому розвитку цього напрямку досліджень сприяли роботи Л.М.Марковського, Г.С.Федюк і Я.Г.Бальона. Були запропоновані нові підходи до синтезу сполук цього типу та досліджені їх властивості.

Встановлено, що хлороангідриди N-заміщених N',N'-діалкіламідосірчистих кислот **4** можуть бути одержані при окиснювальному імінуванні хлороангідридів діалкіламідосульфоксилової кислоти або біс(діалкіламіно)дисульфідів N,N-дихлороамінами або N,N-дихлороамідами [9] (схема 4).

Л.Н.Марковським, В.І.Шевченком і Ю.Г.Шермоловичем показано, що взаємодія N-арилсульфоніламінів з діалкілціанамідами приводить до хлороангідридів діалкіламідосірчистих кислот [10]. Було показано, що реакція носить загальний характер. Діалкілціанаміди реагують з хлористим сульфуром, хлористим тіонілом і двохлористою сіркою з утворенням сіркоорганічних сполук нових типів.

Можливість одержувати фтороангідриди N-заміщених імідосірчистих кислот з'явилась після освоєння Л.М.Марковським і В.Ю.Пашинником доступних методів одержання діалкіламінотрифторосульфуранив (ДАТС) та α,α,ω -тригідрополіфтороалкокситрифторосульфуранив. Було показано, що ДАТС легко взаємодіють з аніліном або амідами діетилфосфорної і аренсульфофосфорної з утворенням фтороангідридів відповідно N-феніл-, N-діетоксифосфоніл- і N-арилсульфонілдіалкіламідоімідосірчистих кислот [7].

Фтороангідриди N-заміщених N',N'-діалкілімідосірчистих кислот утворюються також при взаємодії ДАТС з N-триметилсилілізоціанатом, однак у цьому випадку біля імінного атома азоту стоїть фтороформільне угруповання [7].

Як було показано Л.Н.Марковським і співробітниками (В.Ю.Пашинник, В.І.Товстенко, Л.С.Бобкова) взаємодія поліфтороалкокситрифторосульфуранив з первинними амінами або амідами кислот приводить до фтороангідридів N-заміщених поліфтороалкілімідосірчистих кислот [11].

Реакції галогенангідридів імідосірчистих кислот

Дослідження властивостей N-заміщених дихлоро- та дифтороангідридів, а також хлоро- та фтороангідридів імідосірчистої кислоти показало, що це гідролітично нестійкі, але досить реак-

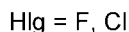
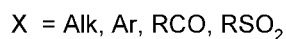
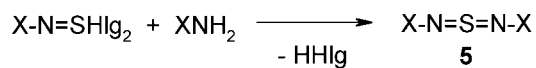


Схема 5

ційноздатні сполуки, які можуть бути використані для синтезу нових типів сіркоорганічних сполук.

Галогенангідриди імідосірчистих кислот схильні до термічних перетворень. Так, Л.М.Марковським, К.С.Левченко і Г.С.Федюк було показано, що при нагріванні дихлороангідриду N-(1-ціаноциклопентил)імідосірчистої кислоти проходить його ізомеризація в похідне 1,2,5-тіадіазолу [5].

Як було показано Л.Н.Марковським і співробітниками (В.І.Товстенко, В.Ю.Пашинник, Ю.Г.Шермолович), термічна стабільність фтороангідридів N-заміщених поліфтороалкілімідосірчистих кислот значною мірою залежить від природи замітника у імідного атома азоту і не залежить від довжини поліфтороалкільного радикалу. N-Арил(ацил)заміщені фтороангідриди цілком стабільні при 20°C, а N-алкілзаміщені сполуки стабільні лише до 0°C. Основними продуктами термічного розпаду N-заміщених поліфтороалкілімідосірчистих кислот є N-заміщені сульфініламіни і α,α,ω -поліфтороалкани [11].

Хлоро- і фтороангідриди імідосірчистих кислот легко гідролізуються водою, лугами і кислотами з утворенням продуктів заміщення атомів галогену біля атома сірки — N-сульфініламінів, які при подальшому гідролізі дають діоксид сірки, аміни або аміди і т.п. [5].

Як було показано К.С.Левченко та І.Е.Шейнманом, молекули дихлороангідридів імідосірчистих кислот розщеплюються по зв'язку N=S при реакції з фторо- та бромоводнем або при дії на них трихлористого або пентахлористого фосфору [5].

Дифторо- і дихлороангідриди імідосірчистих кислот реагують з первинними амінами та амідами або їх триметилсилільними похідними з утворенням похідних діміду сірки **5** [5]. Діміди сірки також утворюються при дії на дихлоро- або дифтороангідриди імідосірчистих кислот N,N-дихлоросульфонамідів, N,N-дихлороуретанів або N,N-дихлороамінів [5, 8] (схема 5).

Дигалогеноангідриди імідосірчистих кислот реагують з вторинними амінами або їх триметилсилільними похідними з утворенням в залежності від співвідношення реагентів моно- або діамідів N-заміщених імідосірчистих кислот [5]. Діаміди N-заміщених імідосірчистих кислот, як було встановлено Л.М.Марковським і В.Ю.Пашинником, також утворюються при взаємодії фтороангідридів N-заміщених амідоімідосірчистих кислот з N-триметилсилільними похідними вторинних амінів [7].

К.С.Левченко і Б.Н.Угаровим було показано, що хлороангідриди N-арилсульфонілімідосірчистих кислот реагують з ариламидами, які містять



X = Na, Cl

Схема 6

первинну аміногрупу з утворенням гетероциклічних сполук — 2H-1,2,4-бензотіадіазинів [5].

Л.М.Марковським, К.С.Левченко та Г.С.Федюк було встановлено, що при реакціях дихлороангідридів N-арил- і N-(арилсульфоніл)імідосірчистих кислот з амідами та альдегідами утворюються сполуки з азаметиновим фрагментом. Як припускають автори, утворення таких продуктів є результатом розпаду циклічного аддукту [2+2] приєднання N=S зв'язку дихлороангідриду імідосірчистої кислоти до подвійного зв'язку карбонільної групи [5].

Похідні сульфінімідових кислот

Хлоро- та фтороангідриди сульфінімідових кислот

Перші представники цього класу сполук хлороангідриди N-R-сульфінімідових кислот N-(арилсульфоніл)сульфінімідоїлхлориди **6** були синтезовані К.С.Левченко і Л.В.Селезненко реакцією аренсульфенілхлоридів з N-натрій-N-хлоро- або N,N-дихлороаренсульфонімідами [12] (схема 6).

Подальші дослідження реакції аренсульфенілхлоридів з різноманітними N,N-дихлороалкіламінами і N,N-дихлороациламідами дозволили К.С.Левченко і Л.М.Марковському зі співробітниками не тільки синтезувати нові хлороангідриди сульфінімідових кислот з різноманітними замісниками біля імінного атома азоту, але і розробити нові методи синтезу цих сполук і з'ясувати деякі питання, пов'язані з механізмом реакції окиснювального імінування сполук сірки N,N-дихлоросполуками. У роботах Л.М.Марковського, Ю.Г.Шермоловича і В.С.Таланова розроблені методи синтезу хлороангідридів ареніміносульфінових і імідосульфокислот, у яких біля імінного атома сірки стоїть N-α-хлорополіфтороалкільне угруповання [13]. Доведено, що хлороангідриди N-α-хлороалкіліміносульфінових кислот утворюються лише за присутності біля атома вуглецю електроноакцепторної малооб'ємної трифторометильної групи. Термічна стабільність хлороангідридів N-α-хлороалкіліміносульфінових кислот підвищується при збільшенні електроноакцепторних властивостей хлороалкільного замісника біля атома азоту. Визначена порівняльна швидкість заміщення атомів хлору біля атомів сірки та вуглецю в хлороангідридах N-α-хлороалкіліміносульфінових кислот при дії на них нуклеофілів. Встановлено, що в реакціях зі

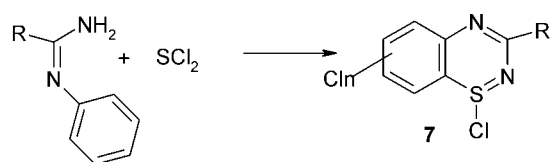
R = CF₃, CCl₃, Ar
n = 2-4

Схема 7

спиртами і вторинними амінами, у першу чергу, заміщується атом хлору, який знаходиться біля сірки.

У роботах К.С.Левченко, Л.М.Марковського зі співробітниками (Е.А.Дармохвал, Г.С.Боровикова, О.І.Боровик, В.М.Калінін) було показано, що взаємодія двохлористої сірки з N-феніламідинами трихлорооцтової та бензойних кислот приводить до утворення хлороангідридів іміносульфінової кислоти циклічної будови 1-хлоро-1,2,4-бензотіадіазинів **7**, які містять трихлорометильний або арильний замісник у 3-положенні гетероциклу [5]. Було також показано, що поряд з утворенням гетероциклу проходить хлорування бензольного кільця (схема 7).

В подальшому Ю.Г.Шермоловичем зі співробітниками (Г.С.Боровикова, О.І.Камінська) були розроблені методи синтезу похідних 1,2,4-бензотіадіазину з трифторометильним замісником у положенні 3 та без атомів хлору в бензольному кільці (Н.П.Колесник, В.Ю.Пашинник, Н.В.Брюховецька) [13].

Фтороангідриди N-заміщених сульфінімідових кислот до останнього часу залишаються практично невивченими сполуками, що в значній мірі пов'язано з відсутністю зручних методів їх отримання. Ю.Г.Шермоловичем, В.Ю.Пашинником та О.В.Боровиковим і було розроблено синтетично зручний метод одержання арил- та гетерилтрифторосульфуранив **8**, виходячи з відповідних дисульфідів, хлору та фториду калію, а це, в свою чергу, відкрило нові можливості для синтезу фтороангідридів N-заміщених сульфінімідових кислот. Виходячи з органілтрифторосульфуранив та амідів бензойних та аренсульфоокислот, одержані N-(аріл)- та N-(арилсульфоніл)-заміщені фтороангідриди арилсульфінімідових кислот **9**, а також перші представники гетерилсульфінімідових кислот — фтороангідриди (бензтіазоліл-2)-сульфінімідової кислоти [14] (схема 8).

Виявлено суттєву відмінність хімічних властивостей фтороангідридів сульфінімідових кислот від хлороангідридів сульфінімідових кислот у реакціях з S-триметилсилілтіофенолом та трифе-

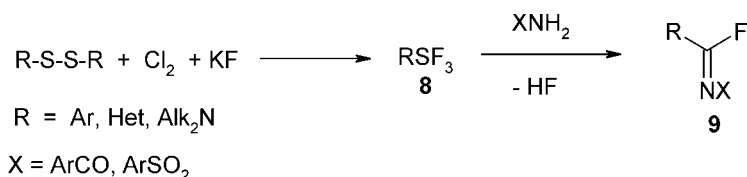


Схема 8

нілфосфіном, пов'язаних з позитивуючим характером атома хлору в хлороангідрідах сульфінімідових кислот [15].

Реакції хлоро- та фтороангідридів сульфінімідових кислот

Галогеноангідриди N-R-сульфінімідових кислот легко гідролізуються. Як було показано К.С.Левченко і Л.В.Селезненко, хлороангідриди N-(арилсульфоніл)-сульфінімідових кислот при дії лужного розчину перетворюються на солі N-(арилсульфоніл)сульфінімідів [12].

Атом хлору у хлороангідрідах може бути замінений на атом фтору. Л.Н.Марковський, Ю.Г.Шермолович і В.С.Таланов знайшли, що при дії фториду цезію на хлороангідриди N-R-сульфінімідових кислот утворюються відповідні фтороангідриди імідосульфінімідових кислот [16].

К.С.Левченко показав, що при дії на хлороангідриди імідосульфінімідових кислот сухого хлороводню відбувається відновлення останніх до сульфенілхлоридів [7].

Напрямок реакції хлороангідридів сульфінімідових кислот з СН-кислотами визначається природою радикалу R біля імінного атома азоту та умовами реакції. Як показали Л.М.Марковський, Ю.Г.Шермолович і В.В.Васильєв, при взаємодії хлороангідридів N-R-сульфінімідових кислот з СН-кислотами в присутності лугів як результат нуклеофільного заміщення атома хлору утворюються сульфідіміни, які легко перетворюються на аміноссульфініліди [17].

К.С.Левченко і Н.П.Пелькіс встановлено, що N-R-сульфінімідоїлхлориди при дії тіофенолів відновлюються до відповідних N-R-сульфінімідів. У той же час N-R-сульфінімідоїлхлориди з електронегативними замісниками в арильному ядрі при кімнатній температурі з тіофенолами не реагують [5].

При взаємодії N-(арилсульфоніл)сульфінімідоїлхлоридів з тіофенолами в присутності основ, як показали К.С.Левченко, Н.П.Пелькіс, Л.В.Буднік і В.М.Калінін, утворюються N-арилтіо-N,N'-біс(арилсульфоніл)сульфінамідини та діарилдисульфіді [5].

Загальним методом одержання алкілових естерів N-заміщених сульфінімідових кислот є реакція N-R-сульфінімідоїлхлоридів зі спиртами або алкоголями. Ці методи були започатковані К.С.Левченко та Л.В.Селезненко, а в подальшому одержали новий розвиток у роботах Л.М.Марковського, Ю.Г.Шермоловича і В.С.Таланова [5]. Як показали автори, естери N-заміщених сульфінімідових кислот утворюються також при окиснювальному імінуванні алкілових естерів сульфінімідових кислот N-натрій- N-хлораренсульфамідами [5].

Співробітниками відділу хімії органічних сполук сірки протягом багатьох років розроблені доступні методи одержання амідів сульфінімідових кислот — сульфінамідів. Було показано, що загальним методом одержання сульфінамідів з різноманітними радикалами у імінного атома азо-

ту є реакція N-(арилсульфоніл)сульфінімідоїлхлоридів з амоніаком, первинними та вторинними амінами [5].

Заслужують на увагу циклічні сульфінамідини, одержані та досліджені К.С.Левченко зі співробітниками [5]. Крім властивостей сульфінамідів, цим сполукам притаманні специфічні властивості, обумовлені присутністю подвійних зв'язків у циклі. Ці сульфінамідини — дуже реакційноздатні сполуки і можуть бути вихідними речовинами в синтезі деяких ациклічних та гетероциклічних сполук.

Ю.Г.Шермоловичем, Н.П.Колесник та Н.В.Брюховецькою розроблено методи синтезу хіральных похідних 1,2,4-бензотіадіазину. Вперше синтезовано оптично активні похідні 1,2,4-бензотіадіазину — (S)-(+)-7-хлоро-1-морфоліно-3-трифторометил-1,2,4-бензотіадіазин та (S)-(+)-1-трет-бутил-7-хлоро-3-трифторометил-1,2,4-бензотіадіазин [18].

Як було зазначено вище, хлороангідриди N-заміщених сульфінімідових кислот відновлюються при взаємодії із йодоводнем, тіофенолами, третинними спиртами до сполук двовалентної сірки. Автори пояснюють такий перебіг реакцій позитивованим характером атома хлору в сульфінімідоїлхлоридідах.

Останнім часом Ю.Г.Шермоловичем, О.В.Боровиковим і В.Ю.Пашинником розроблені методи синтезу та одержані фтороангідриди N-заміщених сульфінімідових кислот. У цих сполуках атом фтору не є позитивованим, тому авторами було досліджено деякі реакції фтороангідридів у порівнянні з аналогічними реакціями фтороангідридів N-заміщених сульфінімідових кислот. Так, досліджуючи і порівнюючи реакції хлороангідридів з аналогічними фтороангідрідами сульфінімідових кислот, було встановлено, що напрямок реакції фтороангідридів арил-(N-арилсульфоніл)-сульфінімідових кислот з трифенілфосфіном істотним чином залежить від порядку змішування реагентів. Результат реакції аналогічних хлороангідридів з трифенілфосфіном не залежить від порядку змішування реагентів. Автори пояснюють таку різницю в перебігах реакцій позитивованим характером атома хлору в хлороангідрідах сульфінімідових кислот [15].

Похідні сульфінімідових кислот

Хлороангідриди сульфінімідових кислот

Перші представники похідних іміноссульфокислот були одержані в 1959 році К.С.Левченко та О.В.Кірсановим при взаємодії N-дихлорофосфоніламідів аренсульфокислот з п'ятихлористим фосфором [5]. Було також показано, що аналогічно проходить реакція п'ятихлористого фосфору з дихлороангідрідами алкілсульфоніламідифосфорних кислот. У подальшому при дослідженні реакції різноманітних N-монозаміщених сульфонамідів з PCl_5 було показано, що у зв'язку з тим, що в молекулах N-монозаміщених сульфонамідів є декілька реакційних центрів, ця реакція має обме-

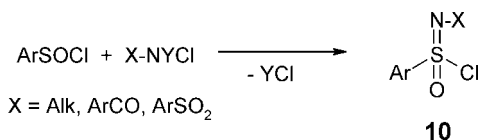


Схема 9

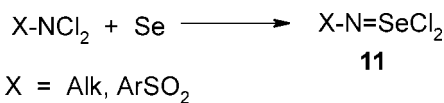


Схема 10

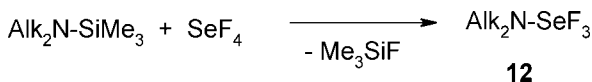


Схема 11

жене застосування в синтезі хлороангідридів N-R-сульфонімідових кислот.

К.С.Левченко і О.В.Кірсановим був розроблений більш універсальний метод отримання хлороангідридів N-R-сульфонімідових кислот реакцією окиснювального імінування сполук чотиривалентної сірки.

Хлороангідриди сульфінних кислот реагують з N-галогеноаминами, N-галогеноаминами або їх натровими солями за загальною схемою окиснювального імінування з утворенням хлороангідридів N-алкіл- та N-ациліміноссульфоциклів **10** [5] (схема 9).

Ю.Г.Шермоловичем та В.С.Талановим було знайдено, що хлороангідриди сульфінних кислот утворюються при хлоруванні N-арилсульфінілкетимінів [5].

Реакції хлороангідридів сульфінних кислот

К.С.Левченко, Л.М.Марковським та О.В.Кірсановим було встановлено, що взаємодія N-алкілсульфонімідоїлхлоридів з алкоголями або спиртами в присутності основ приводить до алкілових етерів N-алкілсульфонімідових кислот. Показано також, що ці етери — кристалічні речовини або рідини, стійкі до водного та лужного середовища, які легко гідролізуються в присутності кислот. Подібно до алкілових етерів сульфінних кислот вони є алкілюючими агентами [5].

Арилові етери N-R-сульфонімідових кислот, як було показано К.С.Левченко, Л.М.Марковським та співробітниками, одержуються при взаємодії сульфіннідоїлхлоридів з фенолятами натрію, фенолами в присутності основ або імінуванням етерів сульфінних кислот [5].

Загальним методом одержання амідів сульфінних кислот, як було показано К.С.Левченко, Л.М.Марковським зі співробітниками, є взаємодія сульфіннідоїлгалогенідів з амоніаком, первинними або вторинними амінами [5].

Л.М.Марковським, Н.Я.Деркач та співробітниками встановлено, що хлороангідриди сульфінних кислот приєднуються по подвійному та потрійному зв'язках у ненасичених сполуках. Встановлено, що при взаємодії N-(фенілсульфоніл)-

аренсульфонімідоїлхлоридів з фенілацетиленом та стирилом у присутності іонів одновалентної міді утворюються відповідні сульфоксіміни [5].

Сполуки селену з подвійним та простим зв'язками селен — азот

Перші представники імінопохідних селену N-заміщених хлористі іміноселеніли **11** були одержані К.С.Левченко і Я.Г.Бальюном реакцією елементарного селену з N,N-дихлороаминами або N,N-дихлороаминами [19] (схема 10).

Подальші успіхи в галузі сполук селену з простим та подвійним зв'язком селен — азот пов'язані з ім'ям к.х.н. Н.Я.Деркач — учениці О.В.Кірсанова та К.С.Левченко.

Н.Я.Деркач і К.С.Левченко разом зі співробітниками (Н.А. Пасмурцева, Т.В.Ляпіна Г.Г. Барашенков) було детально досліджено реакції окиснювального імінування елементарного селену та його сполук і вперше одержано нові типи селенорганічних сполук. При окиснювальному імінуванні N-дихлороаминами кислот диселенідів, селеносиланів, арилселенохлоридів синтезовано хлороангідриди N-заміщених імідоселенінових кислот (ArSe(Cl)(=NAc) [20]. Знайдено умови одержання N-заміщених діариліміноселеноксидів та діарилмоноіміноселенінових кислот [3]. При взаємодії елементарного селену або арилселенохлоридів з N-моноклорокарбамадами були одержані ариламідоселенодихлориди (AcNH)₂SeCl₂ та Ar(AcNH)SeCl₂ [22].

Знайдено, що сполуки селену, які містять угруповання Se=N-C=O, є новим типом гетеродієнів. Вони реагують зі стирилом за схемою 1,4-циклоприєднання з утворенням селеновмісних гетероциклічних сполук 5,6-дигідро-4-селено-1,3-оксазінів.

Розроблені препаративні методи одержання діамідів селену реакцією окиснювального імінування та взаємодією чотирифтористого селену з N,N-біс(діаліламидами) різноманітних кислот [23].

Разом з Г.Г.Барашенковим, Н.Я.Деркач було встановлено, що тетрафторид селену по аналогії до SF₄, в м'яких умовах взаємодіє з N-триметилсилілдіалкіламинами з утворенням діалкіламінозаміщених похідних тетравалентного селену — діалкіламінотрифтороселену **12** (схема 11).

Показано, що атоми фтору в цій сполуці рухливі і можуть заміщуватись далі на діалкіламіногрупу. Так, при взаємодії чотирифтористого селену з двома еквівалентами або при взаємодії діалкіламінотрифтороселену з одним еквівалентом N-триметилсилілдіалкіламіну утворюються біс(діалкіламіно)дифтороселенани [24].

У подальшому Ю.Г.Шермоловичем, В.Ю.Пашинником і Є.Г.Мартинюком було запропоновано метод одержання морфолінотрифтороселену, виходячи із морфолінотрифторосульфурану. Було встановлено, що реакція діоксиду селену або фтористого селенілу з морфолінотрифторосульфураном приводить саме до цього продукту. Було

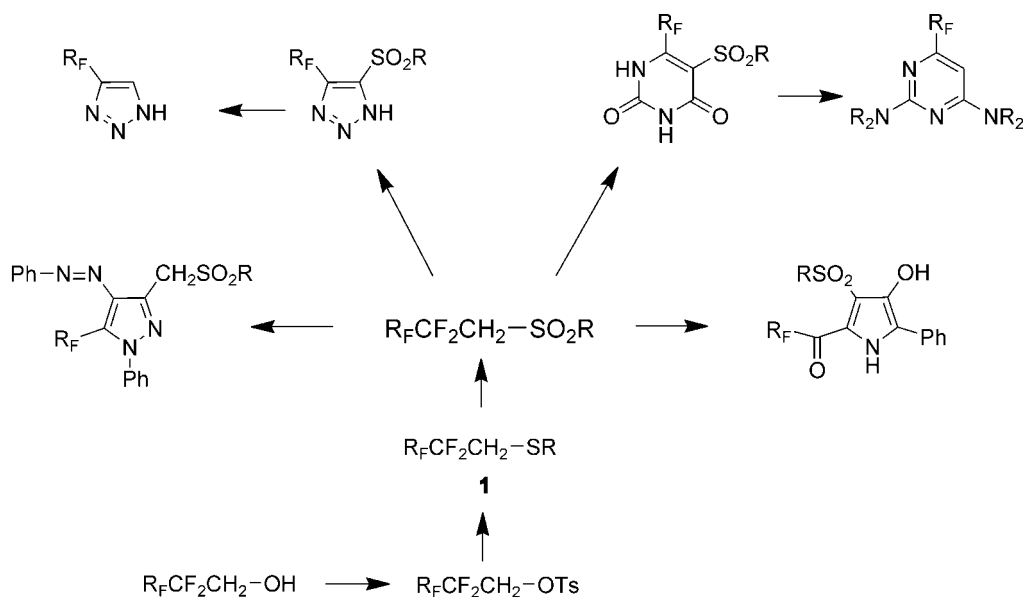


Схема 12

припущено, що на першій стадії цієї реакції проходить заміщення атома кисню в молекулі хлористого селеніду або двооксиду селену на атоми фтору з утворенням чотирифтористого селену та фторангідриду морфолідосірчистої кислоти. Останній взаємодіє з чотирифтористим селеном з розщепленням зв'язку S-N і утворенням морфолінотрифтороселенану та фтористого тіонілу, що було підтверджено експериментально [25].

Фторовмісні органічні сполуки на основі 1,1-дигідрополіфтороалкілсульфідів

Наприкінці минулого сторіччя Ю.Г.Шермоловичем зі співробітниками були розпочаті дослідження з вивчення синтетичних можливостей 1,1-дигідрополіфтороалкілсульфідів **1**; розробці методології їх використання в синтезі нових фторовмісних сполук. Вперше проведено систематичне вивчення хімічної поведінки 1,1-дигідрополіфтороалкілсульфідів, особливості якої пов'язані із взаємним впливом поліфтороалкільного та сіркового угруповань.

Розроблено стратегію синтетичного використання 1,1-дигідрополіфтороалкілсульфідів та їх похідних — послідовні процеси дегідрофторування — нуклеофільного заміщення; заміна атомів водню α -метиленової групи на хлор. Це дозволило створити зручні методи синтезу реакційнодатних фторосірковогомісних ациклічних сполук — олефінів, ацетиленів, амінів, імінів, енамінів, вінілазидів, вінілізотіоціанатів, похідних тіокарбонічних кислот та гетероциклів — піролів, піразолів, триазолів, урацилів, піримідинів (В.М.Тимошенко, Я.М.Ніколін, Ю.П.Бандера, Р.Я.Мусянович) [26, 27] (схема 12).

Було показано принципову можливість отримання оптичноактивних 1,1-дигідрополіфтороалкілсульфоксидів шляхом окиснення фтороалкіларилсульфідів хіральним окиснюючим реагентом (В.М.Тимошенко, В.М.Листван).

Досліджено хімічні властивості поліфтороалкідитіокарбоксилатів. Встановлено визначальний вплив фторовмісного алкільного замісника на перебіг реакцій [3+2]- і [2+4]-циклопрієднання цих сполук.

Вперше показано, що тіоестери поліфтороалкантиокарбонічних кислот реагують з алілмагнійгалогенідами за тіофільним механізмом з утворенням проміжних кетендітіоацеталів, що зазнають перегруповання тіо-Кляйзена (В.М.Тимошенко).

Знайдено тристадійний “доміно”-процес “тіофільне приєднання магнійорганічного реагенту — β -елімінування фторид-іону — перегруповання тіо-Кляйзена”, який є доступним та зручним методом синтезу моноалілзаміснених, а також бісалілзаміснених фторовмісних дитіоестерів [28].

Отримані нові типи фторовмісних тіокарбонільних сполук, що містять в α -положенні до тіокарбонільної функції карбонільну групу — дитіоестери дифторопіроиноградної кислоти та поліфтороалкіл-1-тіоксо-2-оксосульфони, використання яких в реакціях циклопрієднання дозволило отримати фторовмісні кетони з гетероциклічними замісниками і похідні оксатінів (В.М.Листван, Ю.П.Бандера).

Показано, що реакція β -бромоперфтородитіокротонату з диметилацетилен-дикарбоксилатом перебігає як послідовний процес циклопрієднання — міжмолекулярного нуклеофільного заміщення з утворенням фторовмісного вінілогу тетратіафульвалену, що є новим і оригінальним методом синтезу похідних цього типу сполук (В.М.Тимошенко) [4].

Вперше були досліджені реакції амідів поліфтороалкантиокарбонічних кислот з ацетилендітіокарбоксилатом (О.В.Рудніченко) [30].

Розроблено методи синтезу фторополіфтороалкіл-1,2-дитіол-3-тіонів, які виявились зручними вихідними речовинами для синтезу нових фто-

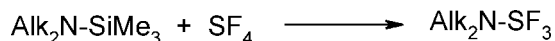
ровмісних гетероциклів з атомом сірки. Було показано, що реакція 4-фторо-5-поліфтороалкіл-1,2-дитіол-3-тіону з сульфідом натрію приводить до невідомих раніше фторовмісних похідних триптапенталенів або тіопірантіонів (І.М.Фесун) [31].

Органіфторосульфурани

Одним із важливих напрямків хімії сіркаорганічних сполук, які інтенсивно розвиваються в останні десятиріччя, є дослідження сполук чотиривалентної чотирикоординованої сірки, які містять один або декілька атомів фтору біля атома сірки — фторосульфурани. З одного боку, ці сполуки знайшли широке застосування в органічному синтезі як фторуєчі реагенти; з іншого боку, це вихідні речовини для синтезу різноманітних типів сіркаорганічних сполук. Роботи по дослідженню ДАТС, а пізніше органіфторосульфурани в загальному були розпочаті Л.М.Марковським і В.Ю.Пашинником у 1972 році.

Амінофторосульфурани

На початок 1972 року були відомі лише три представники ДАТС. Метод одержання цих сполук базувався на взаємодії N-триметилсилілдіалкіламінів з чотирифтористою сіркою в автоклаві. На початку досліджень ця реакція була використана для синтезу ДАТС, однак метод було суттєво спрощено і запропоновано одержувати ДАТС в ефірному розчині при низьких температурах. Саме з цим методом був одержаний один із найбільш термічно стабільних ДАТС — морфолінофторосульфурани [32]. Було показано також, що ДАТС у цих же умовах можуть бути одержані взаємодією звичайних вторинних амінів з чотирифтористою сіркою у присутності третинних амінів як акцепторів фтороводню [33].



У подальшому було знайдено ще декілька методів одержання ДАТС, усі вони базувались на використанні чотирифтористої сірки. Було показано, що тетраалкілдіаміди або етери діалкіламідо-сірчистої кислоти, діалкіламіди сульфінних кислот в автоклаві при кімнатній температурі утворюють з високими виходами ДАТС.

На прикладі взаємодії тетраалкілдіамідів сірчистої кислоти з SF_4 було доведено, що утворення ДАТС у цих реакціях є наслідком розщеплення зв'язку S-N, а не фторування S=O групи [33].

Подібним чином з розщепленням зв'язку C-N і утворенням ДАТС реагують з чотирифтористою сіркою і сполуки, які містять біля одного атома вуглецю дві аміногрупи — аміналі [33].

Останнім часом було знайдено синтетично простий, універсальний метод одержання як ДАТС, так і органіфторосульфурани в загальному, який базується на реакції діорганілдисульфідів з хлором у присутності надлишку дрібнодисперсного фториду калію (В.Ю.Пашинник, Ю.Г.Шермолович, Л.М.Ягупольський, Є.Г.Мартинюк). Відкриття цього

методу дало змогу одержувати з високими виходами органіфторосульфурани різних типів — ДАТС, арилфторосульфурани і перші представники гетерилфторосульфурани, в яких фторосульфуранове угруповання знаходиться біля вуглецевого атома гетероциклу [34].

В.Ю.Пашинником, Ю.Г.Шермоловичем і Л.М.Ягупольським зі співробітниками були одержані термічно стабільні ДАТС, в яких один або два замісники біля атома азоту діалкіламіногрупи є поліфтороалкільними. Показано, що введення до атома азоту алкільних радикалів з електроноакцепторними властивостями більшими, ніж у звичайних алкільних радикалів приводить до підвищення термічної стабільності таких фторосульфурани [35].

Л.М.Марковським і В.Ю.Пашинником було показано, що атоми фтору в органіфторосульфурани рухливі і можуть заміщуватися на діалкіламіногрупу з утворенням біс(діалкіламіно)дифторосульфурани. Ці сполуки, симетричної та несиметричної будови, були одержані з високими виходами при взаємодії ДАТС з діалкіламінотриметилсіланами або вторинними амінами в присутності третинних амінів [33].

Як було показано Л.М.Марковським, В.Ю.Пашинником і Н.О.Кірсановою, біс(діалкіламіно)дифторосульфурани також утворюються при реакції ДАТС з тетраалкілдіамідами сірчистої кислоти або діалкіламідами арилсульфінних кислот [33].

О.О.Радченком, А.Я.Ільченком і Л.М.Ягупольським встановлено, що ДАТС вступають у взаємодію з перфторолефінами, при цьому утворюються S-перфтороалкіл-S-(діалкіламіно)дифторосульфурани [33].

Дуже важливою властивістю ДАТС є їх фторуєча спроможність. Л.М.Марковським, В.Ю.Пашинником і О.В.Кірсановим вперше було показано, що ДАТС є ефективними фторуєчими реагентами і можуть з успіхом застосовуватись для синтезу різноманітних фтороорганічних сполук [32]. Встановлено, що ДАТС мають суттєві переваги в порівнянні з реагентом аналогічної дії — чотирифтористою сіркою. Реакційна спроможність ДАТС в порівнянні з SF_4 в багатьох випадках була вищою, з'явилася можливість для проведення реакцій при низькій температурі, точного дозування фторуєчого реагента та проведення реакції вибірково, що було особливо важливим при фторуванні складних фізіологічно активних сполук з декількома функціональними угрупованнями.

Були досліджені реакції ДАТС з аліфатичними і ароматичними альдегідами і кетонами, карбоновими кислотами, деякими органічними сполуками сірки та фосфору і показані їх переваги над препаратами аналогічної дії. Встановлено, що карбонільна група в альдегідах і кетонах при дії ДАТС перетворюється на дифторометиленову, а карбоксильна, як правило, — на фтороформільну, а в деяких випадках — на трифторометиленову.

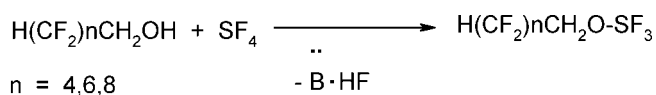


Схема 13

При взаємодії тетраалкілтіурамдисульфідів з ДАТС утворюються N-трифторометилдіалкіламіни, а тіосечовини з хорошими виходами перетворюються на біс(діалкіламіно)дифтороаметани. Реакція ДАТС з тіооксидом трифенілфосфіну та трифенілфосфіном приводить до трифенілдифторофосфоранів [36, 37].

Л.М.Марковським і В.Ю.Пашинником показано також, що ДАТС можна застосовувати для заміни рухливих атомів хлору в різноманітних сполуках на атоми фтору [33].

У співдружності з науковими організаціями НАН України, Росії та Білорусі (Інститут біохімії НАН України, Інститут біоорганічної хімії РАН, Інститут біоорганічної хімії АН Республіки Білорусь) ДАТС були з успіхом застосовані для синтезу фторовмісних фізіологічно активних речовин — 3β-фторопохідних вітамінів D₂ і D₅, фторопроптагландинів і фторонуклеозидів [38].

Окрім реакцій фторування, ДАТС застосовуються як зручні вихідні сполуки для синтезу різноманітних типів сіркоорганічних сполук — аміносульфонієвих солей, фтороангідридів амідосірчистої кислоти тощо, але ці їх властивості наведено у відповідних розділах.

Поліфтороалкоксифторосульфурани

У 1980 році Л.М.Марковським, В.Ю.Пашинником та Л.С.Бобковою розпочато роботи по синтезу стабільних алкоксифторосульфуранив та дослідженню їх хімічних властивостей, зокрема термічних перетворень. Ці дослідження відкрили шлях до більш детального вивчення процесів фторування за допомогою ДАТС і SF₄. Хіміками-фтороорганіками, які вивчали процеси фторування кисневмісних функціональних груп в органічних сполуках чотирифтористою сіркою та ДАТС, передбачалось, що в цих процесах як проміжні сполуки утворюються алкокситрифторо- та алкокси(діалкіламіно)-дифторосульфурани, які внаслідок низької термічної стабільності розпадаються з утворенням відповідних фторопохідних. У процесі досліджень виявлено, що α,α,ω-тригідрополіфтороалкільний радикал відносно добре стабілізує алкоксисульфуранову систему, а зміна довжини поліфтороалкільного ланцюга дає можливість досить тонко впливати на стабільність та хімічні перетворення сульфуранив, які містять цей радикал.

Зручними вихідними речовинами для синтезу поліфтороалкоксифторосульфуранив виявились α,α,ω-тригідрополіфтороалканолі. Було встанов-

лено, що вони в м'яких умовах реагують з чотирифтористою сіркою в присутності акцепторів фтороводню з утворенням α,α,ω-тригідрополіфтороалкокситрифторосульфуранив [39] (схема 13).

Наявність поліфтороалкоксильного радикалу біля атома сірки не приводить до суттєвого зниження реакційної здатності сульфуранив цього типу. В залежності від співвідношення реагентів [сульфуран : α,α,ω-тригідрополіфтороалканол] атоми фтору можуть далі заміщуватись на поліфтороалкоксильний радикал з утворенням нових представників поліфтороалкоксифторосульфуранив — біс(α,α,ω-тригідрополіфтороалкокси)дифторосульфуранив, трис(α,α,ω-тригідрополіфтороалкокси)монофторосульфуранив і тетракіс-(α,α,ω-тригідрополіфтороалкокси)сульфуранив [39].

Було встановлено, що ДАТС реагують з поліфторованими спиртами в більш м'яких умовах порівняно з чотирифтористою сіркою. У результаті цієї взаємодії були одержані відносно стабільні S-діалкіламіно-S-(α,α,ω-тригідрополіфтороалкокси)-дифторосульфурани, які, в свою чергу, можуть бути перетворені на S-діалкіламіно-S,S-біс(α,α,ω-тригідрополіфтороалкокси)фторо- і S-діалкіламіно-S-трис(α,α,ω-тригідрополіфтороалкокси)сульфурани [39].

Дослідження термічної стабільності поліфтороалкокситри- і діалкіламіно-(поліфтороалкокси)дифторосульфуранив показало, що основним напрямком перетворень є відщеплення фтористого тіонілу та утворення α,α,ω-тригідрополіфтороалканів, тобто реалізується схема розпаду фторосульфуранив через чотирицентровий перехідний стан з утворенням фтороалканів. Суттєвий вплив на термічну стабільність сульфуранив має довжина поліфтороалкільного ланцюга — зі збільшенням довжини ланцюга вона підвищується. Встановлено, що для поліфтороалкокси(діалкіламіно)дифторосульфуранив реалізується два напрямки термічного розпаду — утворення поліфтороалканів та фтористого тіонілу і диспропорціювання на ДАТС та біс(поліфтороалкокси)-діалкіламіномонофторосульфуранив. Зі збільшенням довжини поліфторованого ланцюга вихід поліфтороалкану зменшується.

При дослідженні хімічних властивостей поліфтороалкокситрифторосульфуранив було показано, що вони є досить реакційноздатними сполуками. Подібно до ДАТС вони обмінюють на фтор рухливі атоми хлору, але на відміну від ДАТС в реакціях зі спиртами вони виявляють себе як дегідратуючі реагенти, перетворюючи спирти на відповідні олефіни [39]. Вони в м'яких умовах вступають у взаємодію з кислотами Льюїса з утворенням поліфтороалкоксидифторосульфонієвих солей, з первинними амінами і амідами кислот вони дають відповідні фтороангідриди.

Література

1. Левченко Е.С., Кирсанов А.В. // ЖОХ. — 1960. — Т. 30. — С. 1553-1561.
2. Левченко Е.С., Кирсанов А.В. // ЖОХ. — 1961. — Т. 31. — С. 1040-1042.

3. Левченко Е.С., Кирсанов А.В. // Успехи химии фосфорорганических и сераорганических соединений / Под ред. А.В.Кирсанова. — 1970. — Вып. 1. — С. 175-262.
4. Левченко Е.С., Марковский Л.Н. // Успехи химии фосфорорганических и сераорганических соединений / Под ред. А.В.Кирсанова. — 1970. — Вып. 2. — С. 181-228.
5. Левченко Е.С., Марковский Л.Н., Шермолович Ю.Г. Химия производных сульфенимидовых, сульфенимидовых и имидосернистой кислот. В кн.: Получение и свойства органических соединений серы / Ред. Л.И.Беленький. — М.: Химия, 1988. — С. 398-445.
6. Марковский Л.Н., Стукало Е.А., Кирсанов А.В. // ЖОХ. — 1972. — Т. 42. — С. 2581-2582.
7. Markovsky L., Pashinnik V. // Rev. on Heteroatom Chemistry. — 1989. — Vol. 2. — P. 112-151.
8. Пащинник В.Е. // Укр. хим. журн. — 1999. — Т. 65. — С. 17-21.
9. Марковский Л.Н., Федюк Г.С., Бальон Я.Г. // ЖОрХ. — 1974. — Т. 10, вып. 7. — С. 1434-1438.
10. Марковский Л.Н., Шермолович Ю.Г., Нужида Ю.А., Шевченко В.И. // ЖОрХ. — 1974. — Т. 10. — С. 1000-1006.
11. Пащинник В.Е. // ЖОрХ. — 2000. — Т. 36. — С. 370-379.
12. Левченко Е.С., Селезненко Л.В. // ЖОрХ. — 1966. — Т. 2. — С. 92-95.
13. Колесник Н.П., Пащинник В.Е., Брюховецкая Н.В. и др. // Укр. хим. журн. — 2002. — Т. 68. — С. 44-47.
14. Pashinnik V.E., Guzyr A.I., Vorovikov A.V., Shermolovich Yu.G. // Heteroatom Chemistry. — 2005. — Vol. 16, №5. — P. 352-356.
15. Pashinnik V.E., Vorovikov A.V., Shermolovich Yu.G. // Heteroatom Chemistry. — 2008. — Vol. 19, №1. — P. 66-71.
16. Марковский Л.Н., Таланов В.С., Шермолович Ю.Г. // ЖОрХ. — 1984. — Т. 20. — С.353-362.
17. Марковский Л.Н., Шермолович Ю.Г., Васильев В.В. // ЖОрХ. — 1978. — Т. 14. — С. 1658-1664.
18. Vryukhovetska N., Kolesnik N., Chernega A. et al. // Tetrahedron Asymmetry. — 2007. — Vol. 18, №2. — P. 271-275.
19. Бальон Я.Г., Левченко Е.С. // ЖОрХ. — 1967. — Т. 3. — С. 177.
20. Деркач Н.Я., Пасмурцева Н.А., Левченко Е.С. // ЖОрХ. — 1971. — Т. 7. — С. 1543.
21. Деркач Н.Я., Пасмурцева Н.А., Ляпина Т.В. // ЖОрХ. — 1974. — Т. 10. — С. 807-811.
22. Деркач Н.Я., Ляпина Т.В., Левченко Е.С. // ЖОрХ. — 1974. — Т. 10. — С. 139-140.
23. Деркач Н.Я., Барашенков Г.Г. // ЖОрХ. — 1976. — Т. 12. — С. 2484-2486.
24. Деркач Н.Я., Барашенков Г.Г. // ЖОрХ. — 1974. — Т. 10. — С. 2619.
25. Пащинник В.Е., Мартынюк Е.Г., Шермолович Ю.Г. // Укр. хим. журн. — 2002. — Т. 68. — С. 83-87.
26. Shermolovich Yu.G., Timoshenko V.M. // J. Fluorine Chem. — 2002. — Vol. 114. — P. 157-161.
27. Шермолович Ю.Г., Тимошенко В.М., Портелла Ч. // Росс. хим. журн. — 2005. — Т. 49. — С. 109-117.
28. Grellepois F., Timoshenko V.M., Shermolovich Yu.G., Portella C. // Org. Lett. — 2006. — Vol. 8. — P. 4323-4326.
29. Timoshenko V.M., Bouillon J.P., Chernega A.N. et al. // Chemistry: A Eur. J. — 2003. — Vol. 9. — P. 4324-4329.
30. Rudnichenko A.V., Timoshenko V.M., Shermolovich Yu.G. // J. Fluorine. Chem. — 2004. — Vol. 125. — P. 439-444.
31. Фесун И.Н., Тимошенко В.М., Шермолович Ю.Г. // ЖОрХ. — 2006. — Т. 42. — С. 130-136.
32. Markovskij L.N., Pashinnik V.E., Kirsanov A.V. // Synthesis. — 1973. — №12. — P. 787-789.
33. Markovsky L., Pashinnik V. // Rev. on Heteroatom Chemistry. — 1989. — Vol. 2. — P. 112-151.
34. Pashinnik V.E., Martynuk E.G., Tabachuk M.R. et al. // Synthetic Commun. — 2003. — Vol. 33. — P. 2505-2509.
35. Пащинник В.Е., Ягупольский Л.М., Шермолович Ю.Г. и др. // Укр. хим. журн. — 2007. — Т. 73. — С. 45-50.
36. Марковский Л.Н., Пащинник В.Е. В кн.: Новые фторирующие реагенты в органическом синтезе / Под ред. Л.С.Германа, С.В.Земскова. — Новосибирск: Наука, 1987. — С. 121-139.
37. Markovsky L.N., Pashinnik V.E. Fluorination of Organic Compounds with Fluorosulfuranes. In book: New Fluorination Agents in Organic Synthesis / Eds L.S.German, S.V.Zemskov. — Berlin: Springer Verlag, 1989. — P. 254-271.
38. Pashinnik V.E. // J. Fluorine Chem. — 2002. — Vol. 117. — P. 85-98.
39. Пащинник В.Е. // ЖОрХ. — 2000. — Т. 36. — С. 370-379.

УДК 547.03+547.562

СУПРАМОЛЕКУЛЯРНА ХІМІЯ КАЛІКСАРЕНІВ

Л.І.Атамась, В.І.Бойко, А.Б.Драпайло, О.А.Єсипенко,
О.І.Кальченко, М.А.Клячина, Ю.І.Матвеев, С.І.Мірошніченко,
Р.В.Родік, С.О.Черенок, В.І.Кальченко

Інститут органічної хімії НАН України
02660, м. Київ-94, вул. Мурманська, 5. E-mail: vik@ioch.kiev.ua

Ключові слова: супрамолекулярна хімія; каліксарени; металокомплекси; ферменти; біологічна активність

В огляді наведені результати досліджень відділу хімії фосфоранів Інституту органічної хімії Національної академії наук України в галузі супрамолекулярної хімії каліксаренів. Обговорюються проблеми дизайну високоселективних каліксаренових рецепторів екологічно небезпечних та біологічно важливих катіонів, аніонів, нейтральних органічних молекул, у тому числі хіральных молекул та біомолекул.

SUPRAMOLECULAR CHEMISTRY OF CALIXARENES

L.I.Atamas, V.I.Boyko, A.B.Drapaylo, A.A.Yesypenko, O.I.Kalchenko, M.A.Klyachina, Yu.I.Matveev, S.I.Miroshnichenko, R.V.Rodik, S.A.Cherenok, V.I.Kalchenko

The research results of the Phosphoranes Chemistry Department at the Institute of Organic Chemistry of the Ukrainian National Academy of Sciences in the field of calixarenes supramolecular chemistry are presented. The design of highly selective calixarene based receptors towards pollutants, as well as biologically significant cations, anions and neutral organic molecules including chiral molecules and biomolecules is discussed.

СУПРАМОЛЕКУЛЯРНАЯ ХИМИЯ КАЛИКСАРЕНОВ

Л.И.Атамась, В.И.Бойко, А.Б.Драпайло, А.А.Есипенко, О.И.Кальченко, М.А.Клячина, Ю.И.Матвеев, С.И.Мирошніченко, Р.В.Родик, С.А.Черенок, В.И.Кальченко

В обзоре приведены результаты исследований отдела химии фосфоранов Института органической химии Национальной академии наук Украины в области супрамолекулярной химии каліксаренов. Обсуждаются проблемы дизайна высокоэффективных каліксареновых рецепторов экологически опасных и биологически важных катионов, анионов, нейтральных органических молекул, в том числе хиральных молекул и биомолекул.

Супрамолекулярна хімія вивчає молекулярні системи, організовані за рахунок селективних нековалентних взаємодій [1]. У той час, коли молекулярна хімія керує ковалентними зв'язками, супрамолекулярна хімія — “хімія за межами молекули”. Її мета — здобути контроль над міжмолекулярними нековалентними взаємодіями. Супрамолекулярна хімія має справу з більш складними утвореннями, ніж окремі молекули, а саме з супрамолекулярними ансамблями, що утримуються разом за рахунок міжмолекулярних невалентних взаємодій. Ця галузь хімії — міждисциплінарна область знання, що поєднує науку і технологію та перекидає мости від хімії до біології і фізики. Принципи супрамолекулярної хімії лежать в основі створення багатьох нанотехнологій. Супрамолекулярна хімія є ключем до вирішення одного з найважливіших питань, що стоять перед нанотехнологією — як змусити молекули групуватися заданим способом, самоорганізуватися, щоб у підсумку створити нові матеріали або технології.

Привабливими об'єктами супрамолекулярної хімії є каліксарени.

Каліксарени [2] — макроциклічні сполуки чащоподібної будови, що отримуються циклоконденсацією *para*-заміщених фенолів з формальдегідом, широко використовуються як молекулярні платформи для дизайну специфічних рецепторів, здатних з високою селективністю розпізнавати близькі за розміром та властивостями субстрати — різноманітні катіони, аніони та нейтральні молекули. Здатність до розпізнавання субстратів та утворення з ними супрамолекулярних комплексів є основою широкого застосування каліксаренів у хімії, фізиці, біології, органічному матеріалознавстві, нанотехнологіях [3, 4, 5, 6].

У даному огляді наведені результати досліджень відділу хімії фосфоранів ІОХ НАНУ в галузі молекулярного дизайну та комплексоутворення каліксаренових рецепторів з різноманітними за природою субстратами. Метою досліджень було створення високоселективних рецепторів еколо-

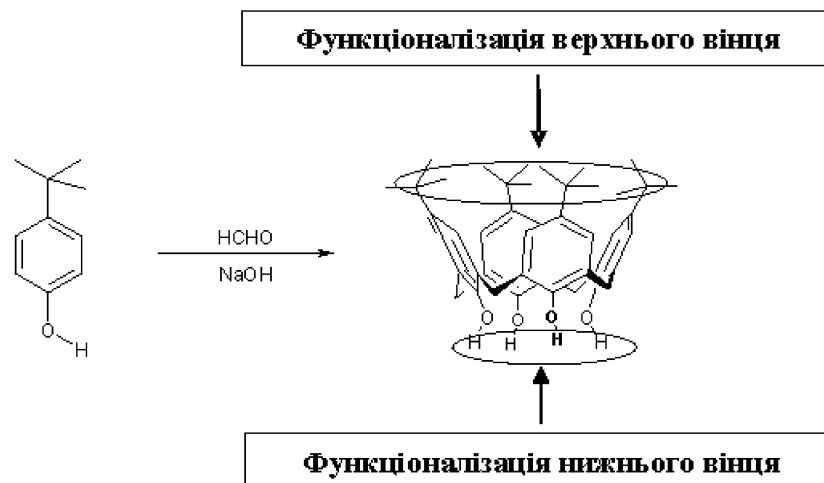


Рис. 1. Схема синтезу калікс[4]арену.

гічно небезпечних та біологічно значимих катіонів, аніонів, нейтральних органічних молекул з метою їх подальшого практичного використання.

Об'єктами досліджень були гомологічний ряд калікс[*n*]аренів (*n* = 4, 5, 6, 8), каліксрезорциноларени та тіакаліксарени. Стратегія дизайну каліксаренових рецепторів полягала в раціональному просторовому розміщенні різноманітних кисень-, азот-, сірко-, фосфоровмісних рецепторних груп на макроциклічній платформі, здатному забезпечити багатоцентрове зв'язування субстрату. Публікації відділу хімії фосфоранів, присвячені синтезу каліксаренових рецепторів та бібліотека синтезованих сполук, розміщені на сайті www.ioch.kiev.ua/calix.

Катіонні рецептори

Для дизайну катіонних рецепторів каліксарени функціоналізували різноманітними лігандними групами, перш за все фосфоровмісними. Наприклад, калікс[4]арен, який містить на нижньому в'язці макроциклу чотири фосфорильні групи, з високою ефективністю та селективністю зв'язує катіон

літію в присутності йонів натрію, калію, цезію та амонію (рис. 2) [7].

Як показують розрахунки, розмір молекулярної порожнини, утвореної електродонорними атомами кисню фосфорильних та фенольних груп, ідеально підходить для включення катіону літію, в той же час порожнина є замалою для ефективного зв'язування більших за розміром катіонів.

Для зв'язування багатозарядних катіонів металів конструювались каліксарени, що містять рецепторні фосфіноксидні, карбамоїлфосфіноксидні та дифосфіндіоксидні групи на широкому верхньому в'язці макроциклу [8, 9, 10]. Як показують результати молекулярного моделювання, всі атоми кисню фосфіноксидних, карбамоїлфосфіноксидних та дифосфіндіоксидних груп здатні кооперативно зв'язувати катіон металу.

Результати моделювання підтверджуються експериментально. Наприклад, каліксаренфосфіноксиди за рахунок кооперативного ефекту екстрагують європій на два-три порядки ефективніше, ніж традиційні промислові екстрагенти карбамоїлфос-

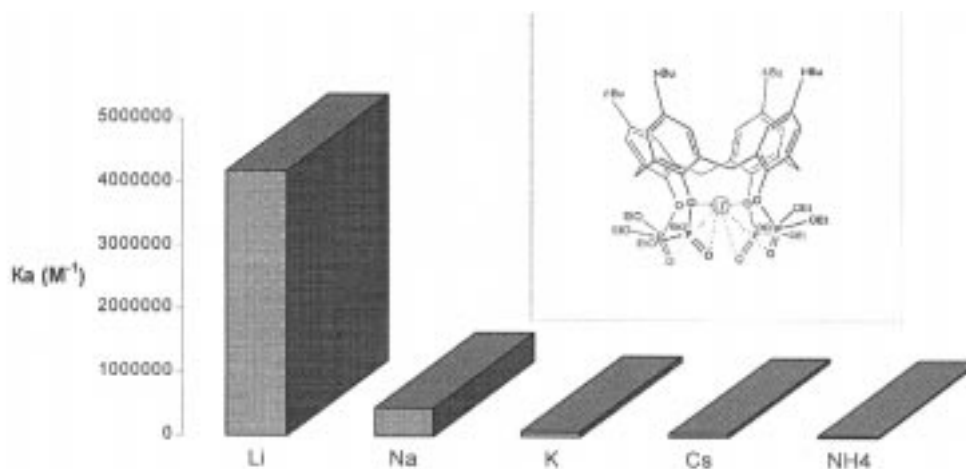


Рис. 2. Константи стійкості комплексів каліксарен-тетрафосфату з катіонами металів у $CDCl_3$.

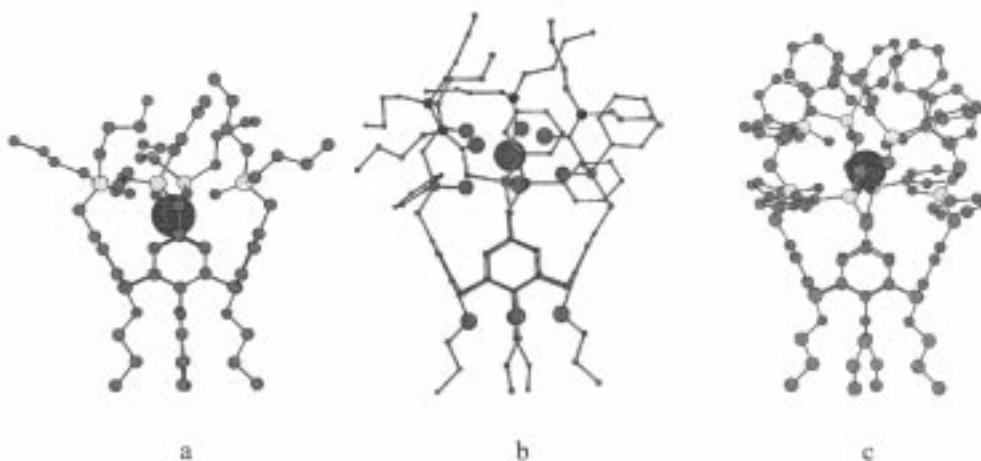


Рис. 3. Кооперативне зв'язування сферичного катіону кальцію каліксаренфосфіноксидом (а), каліксаренкарбамоїлфосфіноксидом (b), каліксарендифосфіндіоксидом (с) (MacroModel, Monte-Carlo).

фіноксид та триалкілфосфіноксид (рис. 4). Поряд з лантанідами каліксаренфосфіноксиди ефективно екстрагують актиніди (америчій, самарій, нептуній, плутоній, уран) [11, 12], платиніди [13, 14] та перехідні метали [15].

Більш ефективними, ніж каліксаренфосфіноксиди, є каліксарени, функціоналізовані бідентатними карбамоїлфосфіноксидними та дифосфіндіоксидними групами. При цьому каліксаренкарбамоїлфосфіноксиди селективно екстрагують америчій в присутності європію (рис. 5). Синтезовані каліксарени проходять випробування в якості комплексоутворювачів та екстрагентів токсичних ізотопів актинідів на радіохімічному заводі МАЯК (Росія), підприємствах ЕКОЦЕНТР та ТЕХНОЦЕНТР (Чорнобиль).

Перехідні метали, метали платинової групи, золото та срібло ефективно зв'язуються каліксаренами, функціоналізованими “м'якими” атомами сірки та азоту. Наприклад, завдяки утворенню хелатних комплексів каліксарентіоетери на два-три порядки перевищують монодентатні діалкілсульфіди в процесах екстракції паладію (рис. 6) [16, 17, 18].

З метою створення нанорозмірних гетерогенних каталізаторів супрамолекулярного типу моношари каліксаренів, функціоналізованих тількими угрупованнями на верхньому або нижньому вінці макроциклу, були нанесені на поверхню наночастинок золота розміром 4-6 нм [19].

Азотовмісні каліксарени є ефективними комплексоутворювачами платинідів. Наприклад, каліксарен, що містить на верхньому вінці макро-

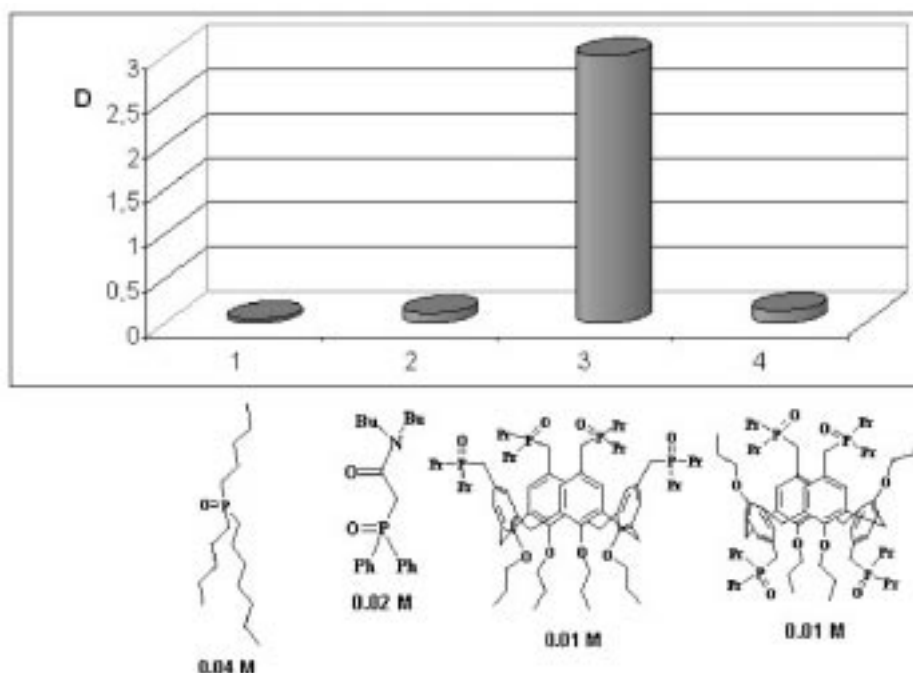


Рис. 4. Екстракція Eu із HNO_3 (0,01 M) екстрагентами в розчині $m\text{-CF}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2$.

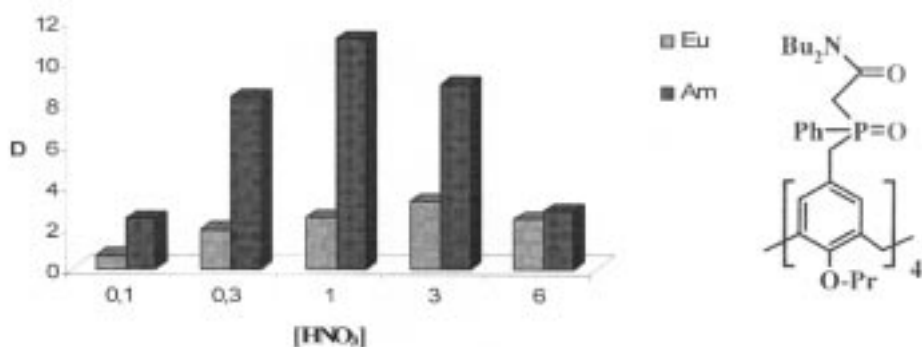


Рис. 5. Сепарація $\text{Am}^{3+}/\text{Eu}^{3+}$ каліксаренкарбамоїлфосфіноксидом (D - коефіцієнт розподілу між $m\text{-CF}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2$ та HNO_3).

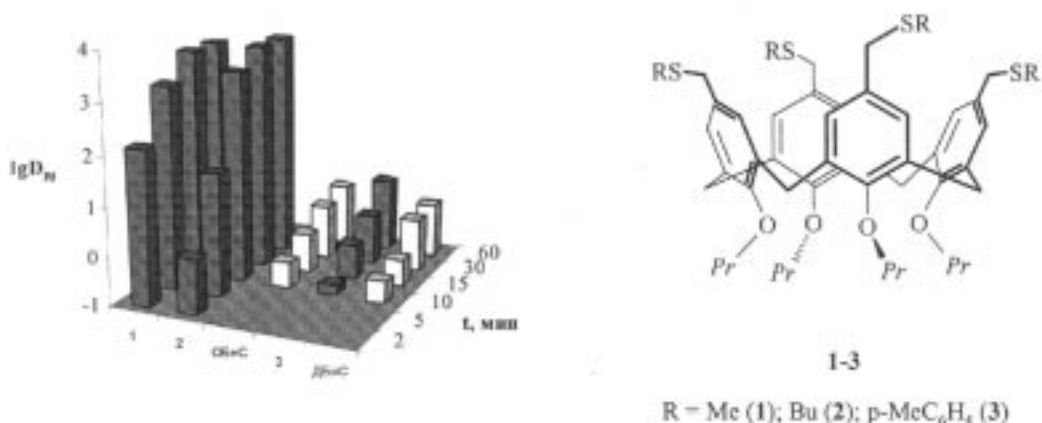


Рис. 6. Екстракція паладію калікс[4]арентіоетерами (1-3), октилбензилсульфідом (ОБНС) та дибензилсульфідом (ДБНС) з 1 М HCl в толуол.

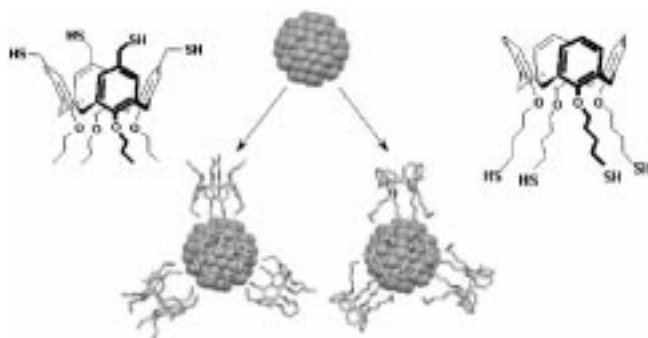


Рис. 7. Наночастинки золота вкриті моношарами каліксарентіолів.

циклу чотири тетразолні фрагменти, утворює з дихлоридом паладію комплекс капсулярного типу (рис. 8) [20]. У цьому комплексі два атоми паладію зв'язують дві молекули каліксарену через атоми азоту тетразолних фрагментів.

Аніонні рецептори

Молекулярне розпізнавання аніонів є важливим напрямком в супрамолекулярній хімії та сенсорній технології, оскільки аніони відіграють

ключову роль в багатьох біохімічних процесах та у хімічній технології. З метою дизайну аніонних рецепторів були синтезовані каліксарени, функціоналізовані карбамідними фрагментами на нижньому вінці макроциклу, які селективно зв'язують галогенід-аніони за рахунок водневих зв'язків з кислотними NH протонами (рис. 9) [21].

Рецептори органічних молекул та біомолекул

На основі каліксаренів розроблені рецептори, що зв'язують різноманітні органічні молекули в кристалічному стані, розчинах та газовій фазі. На рис. 10а показано, як каліксарен, функціоналізований двома хіназоліновими угрупованнями, зв'язує молекулу метанолу [22]. Метильна група метанолу входить у молекулярну порожнину каліксарену і утримується в ній за рахунок $\text{C}\cdots\text{H}\cdots\text{O}$ взаємодій. Утворений супрамолекулярний комплекс стабілізується водневим зв'язком між гідроксильною групою метанолу та карбонільною групою хіназолінового фрагменту. На рис. 10б показана упаковка молекул комплексу в кристалі.

Тіакаліксарени, функціоналізовані по широкому вінцю макроциклу *трет*-бутильними групами або аніліновими фрагментами, зв'язують фулере-

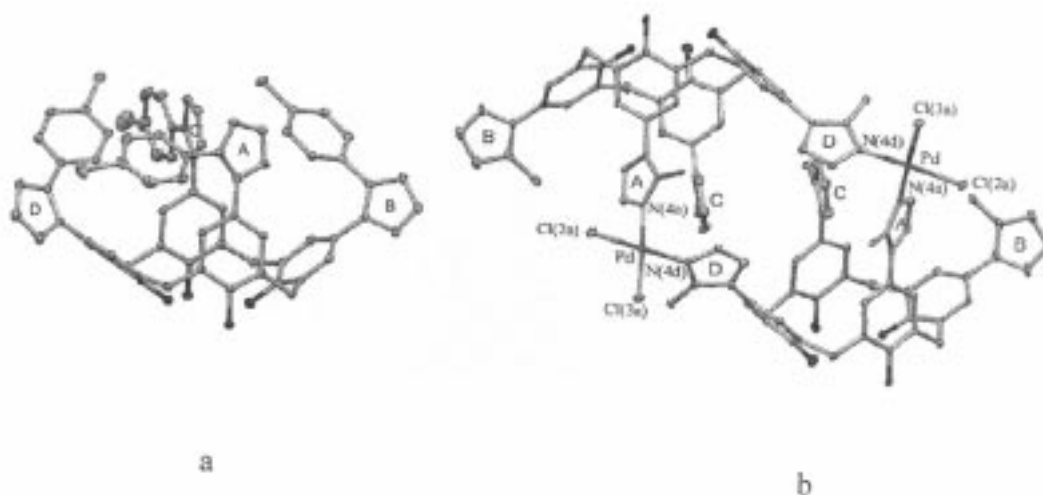
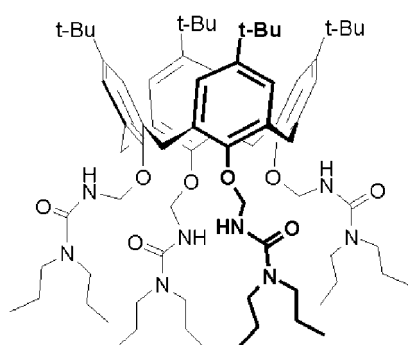


Рис. 8. Структура каліксарен-тетразолу (а) та його комплексу з PdCl₂ (b).



Аніон	Bu ₄ N ⁺ Γ	Bu ₄ N ⁺ Br ⁻	Me ₃ (C ₆ H ₅ CH ₂)N ⁺ Cl ⁻
K _a , M ⁻¹	23	220	230

Рис. 9. Константи стійкості комплексів каліксарентетракарбаміду з галогенід-аніонами в CDCl₃.

ни. При цьому має місце дискримінація фулеренів C₆₀ та C₇₀ за їх розміром (рис. 11) [23].

Перспективними рецепторами нового покоління є молекулярні нанокapsули. Дві молекули тіакаліксарену, функціоналізованого карбамойл-фосфіноксидними групами, за рахунок циркуляційної системи міжмолекулярних водневих зв'язків NH...O=P утворюють димерну капсулу. Внутрішній об'єм такої капсули становить 370 Å³

(рис. 12). Цей об'єм може заповнюватись молекулами розчинника або комплементарними катіонами [24].

Актуальною темою є розробка специфічних рецепторів біомолекул, оскільки це відкриває перспективні шляхи створення хемосенсорів, біологічно активних сполук та діагностичних систем біомедицинного призначення. На основі фосфорильованих каліксаренів нами розроблені рецепто-

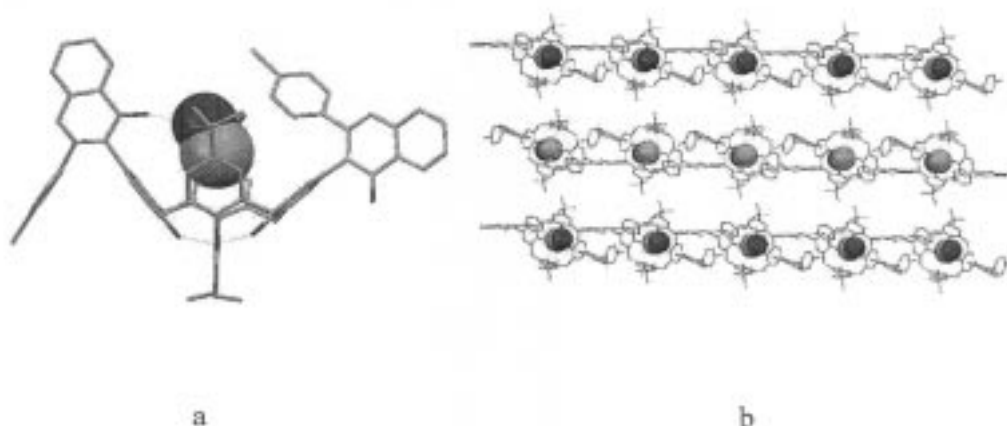


Рис. 10. Молекулярна (а) та кристалічна (b) структура комплексу каліксарен-біс-хіназолінону з метанолом.

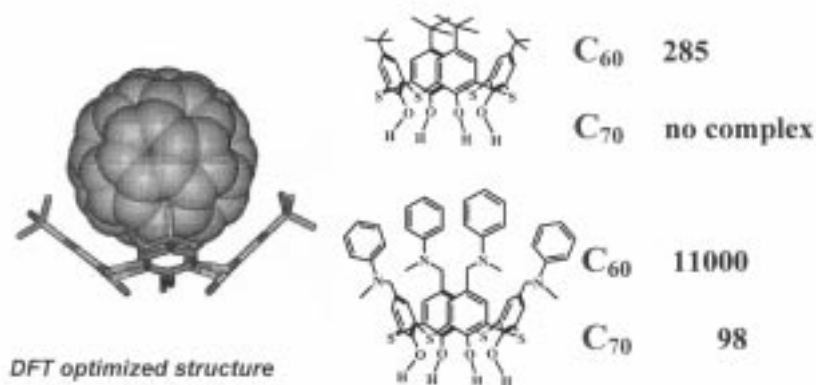


Рис. 11. Константи стійкості (M^{-1}) комплексів каліксарен - фулерен у толуолі.

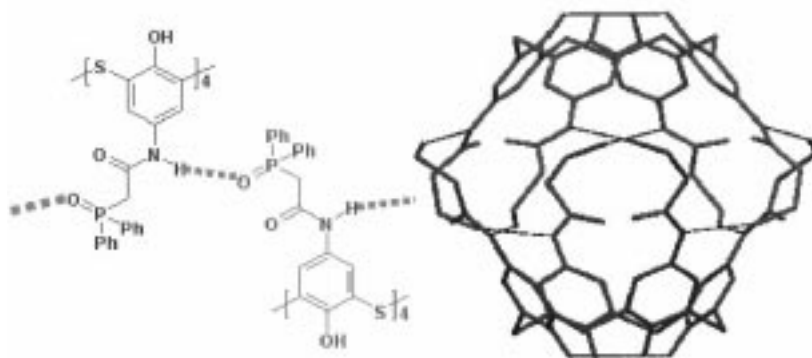


Рис. 12. Капсулярна структура тіакаліксаренкарбамоїлфосфіноксиду.

ри, здатні утворювати стійкі комплекси з гербіцидами [25], нуклеїновими основами [26], амінокислотами [27, 28], пептидами [29], АТФ [30].

Для визначення констант стійкості комплексів був розроблений хроматографічний метод (ВЕРХ), що ґрунтується на аналізі залежності часу утримання гербіциду в хроматографічній колонці від концентрації каліксарену в рухомій фазі [31, 32]. Константи стійкості комплексів залежать від конформації та стереохімічної мобільності каліксарену, кількості фосфорильних груп на його верхньо-

му вінці та кислотно-основних властивостей молекули гостя. У стабілізації комплексу беруть участь гідрофобні, електростатичні та π - π взаємодії між молекулами господаря та гостя.

На основі каліксаренів були розроблені рецептори похідних урацилу та аденіну, що входять до складу нуклеотидів та ДНК і відіграють важливу роль у різноманітних біохімічних процесах. На рис. 13 наведені константи стійкості комплексів дифосфорил-каліксарену з серією урацилів, визначені методом ВЕРХ у водно-ацетонітрильних розчинах.

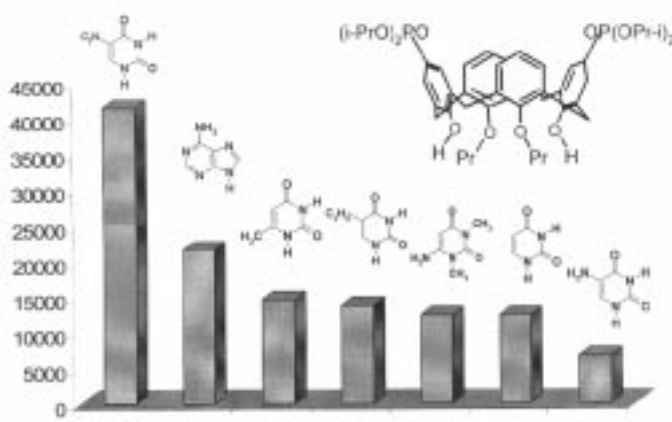


Рис. 13. Константи стійкості комплексів дифосфорилкаліксарену з похідними урацилу.

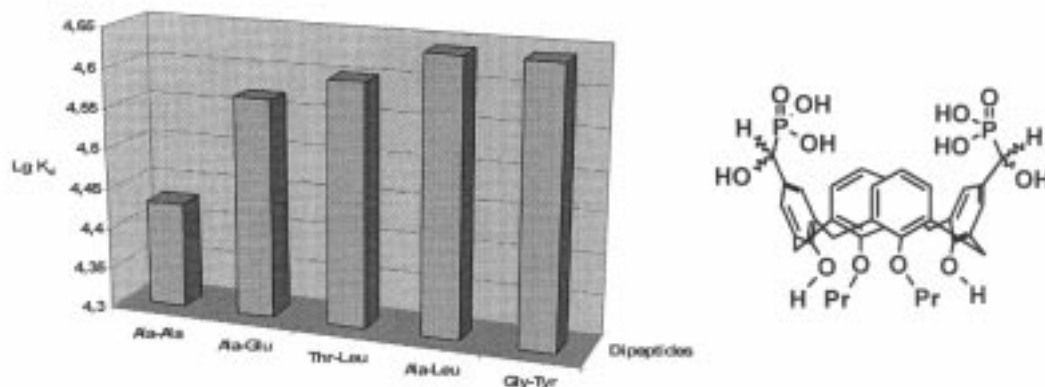


Рис. 14. Константи стійкості комплексів каліксарени-біс-гідроксифосфонової кислоти з дипептидами (мікрокалориметрія в метанолі).

Каліксарен-біс-гідроксиметилфосфонова кислота утворює стійкі комплекси з дипептидами, які входять до складу багатьох біологічно важливих сполук — гормонів, антибіотиків, токсинів, інгібіторів ферментів (рис. 14).

Хіральні рецептори для енантіодискримінування органічних молекул та біомолекул

Унікальна тривимірною будова та висока конформаційна стабільність калікс[4]арену відкриває широкі можливості для створення на його основі хіральних рецепторів, здатних з високою селективністю розпізнавати, зв'язувати та розділяти оптичні антиподи органічних молекул. Хіральні каліксарени відкривають широкі можливості для створення штучних ензимів, стереоселективних металокомплексних каталізаторів та органокаталізаторів, хіральних хроматографічних фаз, матеріалів для нелінійної оптики, біологічно активних сполук, хемосенсорів [33, 34].

Хіральні каліксарени можуть бути отримані шляхом введення оптично активних функціональних груп. Разом з тим, унікальна просторова будова калікс[4]арену дозволяє будувати так звані внутрішньохіральні сполуки, хіральність яких пов'язана з асиметричним розміщенням ахіральних замісників на каліксареновій платформі [35, 36, 37, 38, 39]. У результаті цього молекула втрачає всі елементи симетрії.

Хіральні каліксаренкарбаміди, що містять біля кінцевих атомів азоту фрагменти *l*-аланіну, енантіодискримінують аніонні форми *d,l*-амінокислот (рис. 15) *l*-Фенілаланін зв'язується каліксареном в чотири рази міцніше, ніж його оптичний *d*-антипод [40].

Рацемічна та мезоформа каліксарен-біс-гідроксифосфонової кислоти ефективно зв'язують аліфатичні амінокислоти. При цьому рацемічна форма утворює більш стійкі комплекси порівняно з мезоформою (рис. 16) [30].

Біологічно активні каліксарени

Показано, що синтезовані каліксарени, подібно до природних рецепторів, здатні розпізнавати та утворювати стійкі комплекси з біокатіонами, біоаніонами та такими важливими біомолекулами як амінокислоти, дипептиди, нуклеїнові основи, АТФ, які є структурними фрагментами протеїнів та ДНК. Такі властивості обумовлюють біологічну активність каліксаренів. У співпраці з профільними Інститутами НАНУ проведено дослідження біологічної активності синтезованих сполук.

В Інституті біоорганічної хімії та нафтохімії НАНУ академіком НАНУ В.П.Кухарем та членом-кореспондентом НАНУ А.І.Вовком показано, що каліксарени, модифіковані по верхньому вінцю макроциклу фрагментами метиленбісфос-

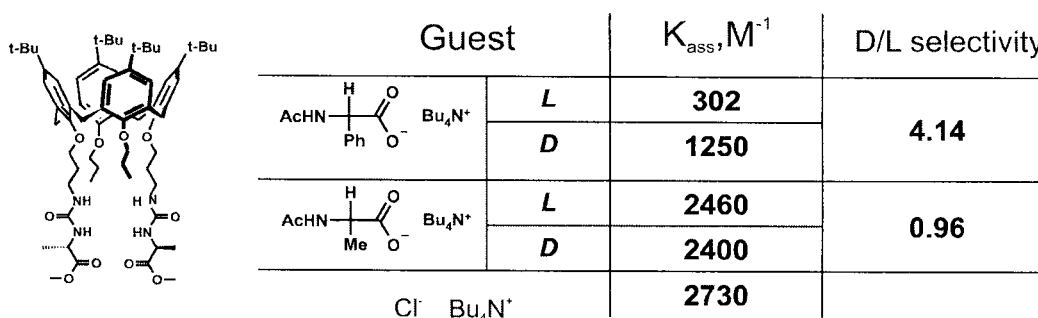


Рис. 15. *d,l*-Дискримінація аніонів амінокислот *l*-аланілкаліксаренсечовиною в CDCl_3 .

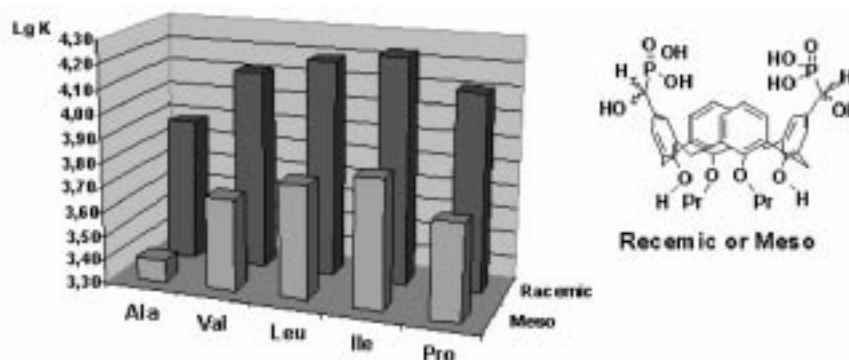


Рис. 16. Константи стійкості комплексів рацемічної форми та мезо форми каліксарен-біс-гідроксифосфонової кислоти з амінокислотами.

Інгібітор	Константи інгібування, μM	Селективність інгібування
	R	73
	S	32
	RR	1.7
	SS	86
		2.28
		50.5

Рис. 17. Стереоселективне інгібування лужної фосфатази з нирок свині каліксаренаміно-фосфоновими кислотами.

фосфонової, гідроксифосфонової та амінофосфонової кислоти, є інгібіторами лужних фосфатаз [41, 42] з константами інгібування 0.38 — 86 μM . При цьому для хіральної каліксаренамінофосфонової кислот спостерігається стереоселективність інгібування. Показано, що RR стереоізомер каліксарен-біс-амінофосфонової кислоти в 50 раз більш ефективний, ніж його оптичний антипод SS (рис. 17) [43].

В Інституті біохімії НАНУ членом-кореспондентом НАНУ С.О.Костеріним та к.б.н. Т.О.Веклич показано, що каліксарени здатні селективно і зворотно інгібувати кальцієві насоси гладеньком'язових клітин [44, 45, 46, 47]. Каліксарен-амінофосфонової кислоти каталізують гідроліз АТФ і розглядаються як приклад штучних ензимів [31].

Таким чином, наведені дані свідчать, що розміщення фармакофорних груп на каліксареновій

платформі є плідним напрямком дизайну біологічно активних сполук [48].

Висновки

На основі каліксаренів, модифікованих по верхньому або нижньому вінцю макроциклу катіоноакцепторними, протонакцепторними та протонодонорними угрупованнями, розроблені макроциклічні рецептори, здатні до селективного утворення супрамолекулярних комплексів з різноманітними катіонами, аніонами, органічними молекулами та біомолекулами в кристалічному стані, розчинах, а також у газовій фазі [49, 50, 51]. На основі розроблених каліксаренових рецепторів в Інституті фізики напівпровідників НАН України створений прилад "Хемосенсор ГАЗ" для визначення токсичних речовин у навколишньому середовищі, контролю якості продуктів харчування, напоїв та парфумів.

Література

1. Lehn J.-M. *Supramolecular Chemistry. Concepts and Perspectives.* — Weinheim: Wiley-VCH, 1995. — 271 p.
2. Gutsche C.D. *Calixarenes Revisited.* — Cambridge: The Royal Society of Chemistry, 1998. — 233 p.
3. Sansone F., Segura M., Ungaro R. *Calixarenes in Bioorganic and Biomimetic Chemistry.* In: *Calixarenes 2001* / Eds. M.-Z.Asfari, V.Bohmer, J.Harrowfield, J.Vicens. — Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 2001. — P. 496-512.
4. Diamond D., Nolan K. // *Analytical Chemistry.* — 2001. — Vol. 73. — P. 23-35.
5. *Calixarenes for Separations* / Eds. G.J.Lumetta, R.D.Rogers, A.S.Gopalan. — Washington: American Chemical Society, 2000. — 366 p.
6. Vicens J., Harrowfield J., Baklouti L. *Calixarenes in the Nanoworld.* — Dordrecht: Springer, 2007. — 395 p.
7. Lukin O.V., Vysotsky M.O., Kalchenko V.I. // *J. Phys. Org. Chem.* — 2001. — Vol. 14. — P. 468-473.
8. Atamas L., Klimchuk O., Rudzevich V. et al. // *Supramol. Chem.* — 2002. — Vol. 2. — P. 421-427.
9. Klimchuk O., Atamas L., Miroshnichenko V. et al. // *J. Inclusion Phenom.* — 2004. — Vol. 49. — P. 47-56.
10. Smirnov I., Karavan M., Babain V. et al. // *Radiochimica Acta.* — 2007. — Vol. 95. — P. 97-102.
11. Пат. 28405 (2007) Україна.
12. Пат. 2343164 (2007) Росія.
13. Torgov V.G., Us T.V., Korda T.M. et al. // *J. Inclusion Phenom.* — 2008. — Vol. 62. — P. 51-58.
14. Torgov V.G., Us T.V., Shul'man R.S. et al. // *Rus. J. of Inorganic Chemistry.* — 2008. — Vol. 53, №11. — P. 1816-1826.
15. Kostin G.A., Borodin A.O., Torgov V.G. et al. // *J. Inclusion Phenom.* — 2007. — Vol. 59. — P. 45-52.
16. Torgov V., Kostin G., Korda T. et al. // *Solv. Extr. Ion Exch.* — 2005. — Vol. 23, №6. — P. 781-801.
17. Костин Г.А., Машуков В.И., Корда Т.М. и др. // *ЖХХ.* — 2007. — Т. 52, №11. — С. 1806-1812.
18. Torgov V.G., Kostin G.A., Mashukov V.I. et al. // *Rus. J. of Inorganic Chemistry.* — 2008. — Vol. 53, №11. — P. 1809-1815.
19. Ha J.-M., Katz A., Drapailo A.B., Kalchenko V.I. // *J. Phys. Chem. C.* — 2009. — Vol. 113. — P. 1137-1142.
20. Boyko V., Rodik R., Danylyuk O. et al. // *Tetrahedron.* — 2005. — Vol. 61. — P. 12282-12287.
21. Boyko V.I., Yakovenko A.V., Tsybalyuk I.F., Kalchenko V.I. // *Mendeleev Commun.* — 2006. — P. 24-26.
22. Rodik R., Rozhenko A., Boyko V. et al. // *Tetrahedron.* — 2007. — Vol. 63. — P. 11451-11457.
23. Kasyan O., Mikhailenko O., Drapailo A. et al. *Ukrainian Symposium on Supramolecular Chemistry. Book of Abstracts.* — Chisinau: R. Moldova, 2005. — P. 17.
24. Kasyan O., Kalchenko V., Bolte V., Bohmer V. // *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* — 2006. — P. 1932-1934.
25. Kalchenko O.I., Solovyov A.V., Cherenok S.A. et al. // *J. Inclusion Phenom.* — 2003. — Vol. 46. — P. 19-25.
26. Kalchenko O., Marcinowicz A., Poznanski J. et al. // *J. Phys. Org. Chem.* — 2005. — Vol. 18. — P. 578-585.
27. Zielenkiewicz W., Marcinowicz A., Poznanski J. et al. // *J. Molecular Liquids.* — 2005. — Vol. 121. — P. 8-14.
28. Zielenkiewicz W., Marcinowicz A., Poznanski J. et al. // *J. Inclusion Phenom.* — 2006. — Vol. 55. — P. 11-19.
29. Zielenkiewicz W., Marcinowicz A., Cherenok S. et al. // *Supramol. Chem.* — 2006. — Vol. 18. — P. 167-176.
30. Шкрабак О.А., Кальченко О.І., Родік Р.В. та ін. // *Укр. біохім. журн.* — 2008. — Т. 80, №2. — С. 90-100.
31. Kalchenko O.I., Lipkowski J., Kalchenko V.I. et al. // *Chromatography Science.* — 1998. — Vol. 36. — P. 269-273.
32. Kalchenko O.I., Lipkowski J., Nowakowski R. et al. // *J. Inclusion Phenom.* — 1998. — Vol. 23. — P. 377.
33. Таїров М.А., Кальченко В.І. // *ЖОФХ.* — 2004. — Т. 2, №2. — С. 3-19.
34. Cherenok S., Dutasta J.-P., Kalchenko V. // *Current Org. Chem.* — 2006. — Vol. 10. — P. 2307-2331.
35. Markovsky L.N., Vysotsky M.A., Pirozhenko V.V. et al. // *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* — 1996. — P. 69-71.
36. Kalchenko O.I., Tairov M.O., Vysotsky M.O. et al. // *Enantiomer.* — 2000. — Vol. 5. — P. 385-388.
37. Tairov M.A., Vysotsky M.O., Kalchenko O.I. et al. // *J. Chem. Soc., Perkin Trans.1.* — 2002. — P. 1405-1411.
38. Yakovenko A.V., Boyko V.I., Kushnir O.V. et al. // *Org. Lett.* — 2004. — Vol. 6. — P. 2769-2772.
39. Yakovenko A.V., Boyko V.I., Danylyuk O. et al. // *Org. Lett.* — 2007. — Vol. 9. — P. 1183-1185.
40. Yakovenko A.V., Boyko V.I., Kalchenko V.I. et al. // *J. Org. Chem.* — 2007. — Vol. 72. — P. 3223-3231.
41. Vovk A.I., Kalchenko V.I., Cherenok S.O. et al. // *Org. Biomol. Chem.* — 2004. — Vol. 2. — P. 3162-3166.
42. Міщенко І.М., Черенок С.О., Музичка О.В. та ін. // *ЖОФХ.* — 2006. — Т. 4. — С. 31-34.
43. Cherenok S., Vovk A., Muravyova I. et al. // *Org. Lett.* — 2006. — Vol. 8. — P. 549-552.
44. Rodik R., Boiko V., Danylyuk O. et al. // *Tetrahedron Lett.* — 2005. — Vol. 46. — P. 7459-7462.
45. Веклич Т.О., Шкрабак О.А., Костерін С.О. та ін. // *Укр. біохім. журн.* — 2006. — Т. 78. — С. 53-63.
46. Веклич Т.О., Костерін С.О., Родік Р.В. та ін. // *Укр. біохім. журн.* — 2006. — Т. 78. — С. 70-86.
47. Klyachina M.A., Boyko V.I., Yakovenko A.V. et al. // *J. Inclusion Phenom.* — 2008. — Vol. 60. — P. 131-137.
48. Кальченко В.І., Родік Р.В., Бойко В.І. // *ЖОФХ.* — 2005. — Т. 3. — С. 13-29.
49. Shirshov Y., Snopok B., Rengevich O. et al. In: *Frontiers of Multifunctional Nanosystems* / Eds.: E.Buzaneva, P.Scarf. — Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 2002. — P. 347-368.
50. Kalchenko V.I., Koshets I.A., Matsas E.P. et al. // *Materials Sci.* — 2002. — Vol. 20. — P. 73-88.
51. Filenko D., Gotszalk T., Kazantseva Z. et al. // *Sensors and Actuators B.* — 2005. — Vol. 111-113. — P. 264-270.

УДК 547.241+547.484.8

ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ N-ФОСФОРИЛ- И N-СУЛЬФОНИЛТРИГАЛОГЕНАЦЕТИМИДОИЛХЛОРИДОВ

П.П.Онысько, Ю.В.Рассуканая, А.Д.Синица

Институт органической химии НАН Украины
02094, г. Киев, ул. Мурманская, 5. E-mail: onysko@rambler.ru*Ключевые слова: имидоилхлориды; фосфиты; трифенилфосфин; фосфорилирование; имидоилфосфонаты*

Обобщены данные о взаимодействиях N-фосфорил- и N-сульфонилтригалогенацетимидоилхлоридов с нуклеофильными производными трёхвалентного фосфора. Показано, что направление и строение конечных продуктов реакций определяется природой фосфорного агента, заместителя у атома азота в имидоилхлориде и атома галогена тригалогенметильной группы.

PHOSPHORYLATION OF N-PHOSPHORYL AND N-SULFONYLTRIHALOGENACETIMIDOYL CHLORIDES
P.P.Onysko, Yu.V.Rassukana, A.D.Sinitsa

The data about the reactions of N-phosphoryl- and N-sulfonyltrihalogenacetimidoyl chlorides with trivalent phosphorus nucleophilic derivatives have been summarized. The direction and structure of the reactions' final products are determined by the nature of the phosphorus reagent, the substituent at the nitrogen atom of imidoyl chloride and the halogen atom of trihalogenmethyl group.

ФОСФОРИЛЮВАННЯ N-ФОСФОРИЛ- ТА N-СУЛЬФОНИЛТРИГАЛОГЕНАЦЕТИМІДОІЛХЛОРИДІВ
П.П.Онысько, Ю.В.Рассукана, А.Д.Синица

Узагальнено дані по взаємодії N-фосфорил- та N-сульфонілтригалогенацетимідоїлхлоридів з нуклеофільними похідними тривалентного фосфору. Показано, що напрям і будова кінцевих продуктів реакцій визначаються природою фосфорилуючого агента, замісника біля атома азоту імідоїлхлориду та галогену тригалогенометильної групи.

N-Фосфорил- и N-сульфонилимины находят в последнее время все большее применение в синтетической практике для получения различных классов азотсодержащих соединений [1-7]. В отличие от N-ацилиминов они не являются гетеродиенами, что в значительной мере предопределяет различия как в реакционной способности, так и направлениях их реакций. Преимуществом этих иминов является также легкое снятие N-защитных групп, что особенно важно при асимметрическом синтезе. До наших работ были известны лишь единичные примеры имидоилхлоридов с фосфорильными или сульфонильными заместителями у атома азота, а соответствующие C-фосфорилированные имины оставались практически неизвестными.

Нуклеофильное фосфорилирование N-фосфорилтрифторацетимидоилхлоридов

Синтез N-фосфорилтрифторацетимидоилфосфоната. N-Фосфорилтрихлор-ацетимидоилхлорид взаимодействует с триалкилфосфитами с образованием продуктов N-фосфорилирования, а имидоильный атом хлора в реакции не затрагивается [8]. По существу иной схеме реагирует его трифторметильный аналог: независимо от соотношения реагентов в реакцию вовлекаются два моля фос-

фита с образованием ди- или трифосфорилированного продукта [9]. Предполагалось, что в этом случае вначале реагирует имидоильный атом хлора, а образующийся при этом имидоилфосфонат является более реакционноспособным, чем исходный имидоилхлорид, и поэтому быстро взаимодействует со второй молекулой фосфита. Выделить или зафиксировать спектрально постулируемый первичный продукт фосфорилирования — соответствующий имидоилфосфонат не удалось, а предложенная схема реакции не была очевидной.

Мы разработали независимый метод синтеза N-фосфорилтрифторацетимидоилфосфонатов, основанный на реакции N-фосфорилтрифторацетимидоилхлорида **1** с гидрофосфорильными соединениями [10]. Установлено, что при взаимодействии в мягких условиях (бензол, 25°C) происходит присоединение фосфита по связи C=N с образованием аддукта **2** [δ_r 10,1 м.д., δ (CP) 1,2 м.д., δ (NP), ³J_{Pr} 37,6 Гц]. Последний сравнительно устойчив при комнатной температуре, однако при перегонке в вакууме или при действии триэтиламина (-50°C) отщепляет хлористый водород с образованием имидоилфосфоната **3** — первого представителя нового типа C,N-бисфосфорилированных трифторэтаниминов.

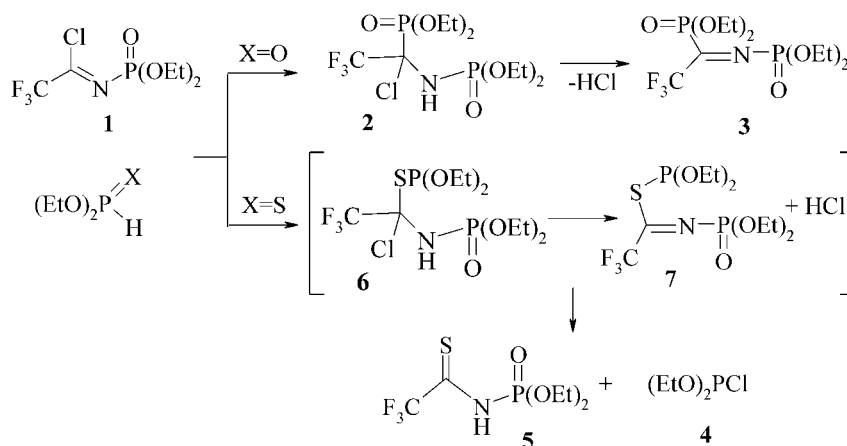


Схема 1

Превращение **1**→**2** является редким примером некатализируемой реакции Пудовика и первым примером присоединения гидрофосфорильных соединений по связи C=N имидоилхлоридов. Заметим, что имидоилфосфонат **3** не является инертным по отношению к диэтилфосфиту и реагирует с ним быстрее исходного имидоилхлорида **1**. Сравнительная устойчивость аддукта **2** и тот факт, что его образование и превращение **2**→**3** осуществляются в различных условиях, определяют возможность синтеза имидоилфосфонатов по предложенной схеме (схема 1).

Судя по данным спектров ЯМР ³¹P, частичный распад аддукта **2** происходит уже при комнатной температуре, причем наряду с отщеплением хлористого водорода (превращение **2**→**3**) обнаружено также элиминирование диэтилхлорфосфата.

Реакции с электрофильными реагентами диалкилфосфитов и диалкилтиофосфитов, являющихся амбидентными нуклеофилами, протекают в основном аналогично [11]. В то же время нами найдено, что взаимодействие имидоилхлорида **1** с диэтилфосфитом и диэтилтиофосфитом приводит к различным типам продуктов. При комнатной температуре диэтилтиофосфит малоактивен в реакции с имидоилхлоридом **1**. В заметной степени взаимодействие происходит только при нагревании до 80°C и приводит к диэтилхлорфосфиту **4** и тиоамиду **5**. Вероятные интермедиаты **6,7** в условиях реакции неустойчивы и легко расщепляются выделяющимся хлористым водородом до хлорфосфита **4** и тиоамида **5** (ср. [12]). Образование последних может происходить также в результате β-элиминирования в тиофосфите **6** (схема 1). При проведении реакции в присутствии триэтиламина в спектрах ЯМР ³¹P зафиксирован сигнал трехвалентного фосфора (δр 142 м.д.), который можно отнести либо к тиофосфиту **7**, либо к изомерному ему амидофосфиту CF₃C(S)NHP(OEt)₂ (ср. [13]).

Полученные результаты позволяют предположить, что в реакции имидоилхлорида **1** с (EtO)P(O)H и (EtO)P(S)H имидоильный атом углерода атакуется различными центрами — атомом фосфора или серы.

N-Фосфорилирование и *N*-алкилирование в реакции *N*-фосфорилтрифторацетимидоилфосфоната с фосфитами. Реакции трифторметилсодержащих иминов с триалкилфосфитами приводят в зависимости от природы заместителей у атома азота к продуктам [4+1]-циклоприсоединения [14] или *N*-алкилирования [15].

Нами найдено, что при взаимодействии *N*-фосфорилтрифторацетимидоилфосфоната **3** с триэтилфосфитом в мягких условиях в реакцию вовлекается атом фтора трифторметильной группы и образуются трис- (**8**) и бисфосфорилированный дифторвинилфосфамиды (**9a**), т.е. продукты *N*-фосфорилирования и *N*-алкилирования в соотношении ~1:1 [16] (схема 2).

Замена этильной группы в триэтилфосфите на сильную повышает селективность процесса. Так, при реакции диэтилтриметилсиллилфосфита с имидоилфосфонатом **3** в аналогичных условиях *N*-фосфорилирование становится основным процессом. Соотношение продуктов *N*-фосфорилирования (**8**) и *N*-алкилирования (**9 б**) составляет ~6:1.

Вероятная схема реакции включает нуклеофильную атаку фосфитом по атому углерода азометиновой группы с последующим 1,2-сдвигом фосфониевой группировки в биполярном ионе *A* и элиминированием фторид-иона в карбанионе *B*, приводящим к фторфосфору **10** (схема 3). Последний превращается в дифторвиниламида

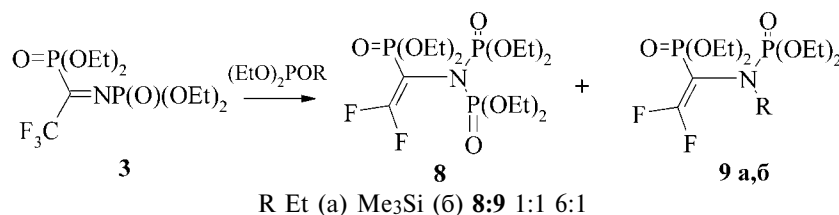


Схема 2

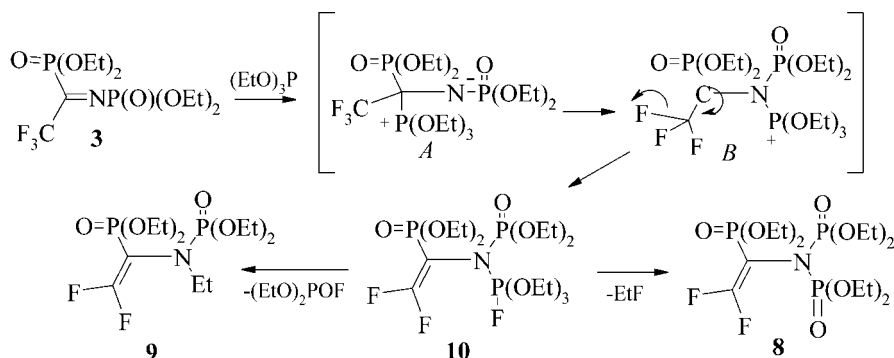


Схема 3

8,9 путем элиминирования фтористого этила или диэтилфторфосфата соответственно. В согласии со схемой в спектре ЯМР ^{31}P реакционной смеси зафиксирован дублетный сигнал в фосфорановой области ($\delta_{\text{P}} - 70$ м.д., $J_{\text{PF}} 780$ Гц), который можно отнести к фторфосфорану **10**. Зафиксированы также сигналы диэтилфторфосфата ($\delta_{\text{P}} - 7,8$ м.д., $J_{\text{PF}} 974$ Гц) и $(\text{EtO})_3\text{PF}_2$ ($\delta_{\text{P}} - 74,2$ м.д., $J_{\text{PF}} 720$ Гц), константы которых согласуются с литературными данными [17] для этих соединений. Дифторвиниламиды **8,9а** выделены разгонкой в вакууме и идентифицированы сравнением их спектров ЯМР с данными работы [9].

Полученные результаты подтверждают предложенную ранее [9] схему реакции N-диэтоксифосфорилтрифторацетимидоилхлорида с триэтилфосфитом, где соединение **3** предполагалось в качестве интермедиата.

Образование трифосфорилированного дифторвиниламида **8** при фосфорилировании соединений **3** является редким примером участия трифторметильной группы в реакции Перкова или ее азотном варианте.

Особенности реакций

N-фосфорилтрифторацетимидоилхлоридов с амидофосфитами

Выше отмечалось, что N-бензоил- и N-фосфорилтрифторацетимидоилхлориды реагируют с триалкилфосфитами по различным схемам. Так, при взаимодействии имидоилхлорида **1** с триэтилфосфитом, независимо от соотношения реагентов, в реакцию вовлекаются 2 моля фосфита, в результате чего образуются ди- и трифосфорилированные продукты **8,9**.

Предполагается, что вследствие высокой полярности связи C=N в первичном продукте фосфорилирования **10** он быстро реагирует со второй молекулой фосфита. Принимая во внимание, что

фосфониевая группировка является более сильным электроноакцептором, чем диалкоксифосфорильная, можно было ожидать реализации аналогичной схемы при взаимодействии соединений **1,11** с триаминами **12**. Оказалось, однако, что реакция этих имидоилхлоридов с соединениями **12** в мягких условиях (бензол, 5-10°C) приводит вначале к малоустойчивым фосфониевым солям **13а-г**, которые количественно превращаются в N-фосфорилированные амидины **14а-г** и диамидохлорфосфиты **15а,б** [18] (схема 4).

Соли **13а-г** представляют собой новый интересный тип активированных иминов с двумя различными фосфорсодержащими группировками у связи C=N, но низкая устойчивость этих соединений ограничивает возможность их синтетического использования. Строение фосфониевых солей подтверждается спектральными данными. В спектрах ЯМР ^{31}P соединений **13** содержатся характерные дублетные сигналы фосфониевой ($\delta_{\text{P}} 35-43$ м.д.) и N-фосфорильной (δ_{P} от -6 до -14 м.д.) группировок. Высокая константа спин-спинового расщепления двух ядер фосфора ($^3J_{\text{PP}} 73-134$ Гц) согласуется с наличием фрагмента P=C=N-P.

Интересно, что повышение устойчивости солей **13** при переходе от диэтоксифосфорильного к дихлорфосфорильному заместителю у атома азота находит свое отражение в существенном увеличении константы спин-спинового взаимодействия ядер фосфора: $^3J_{\text{PP}}$ в этом ряду изменяется от 73 до 122-134 Гц.

В зависимости от природы заместителей R устойчивость фосфониевых солей **13** изменяется в порядке: Et > Me; X: Cl > EtO. Большая стабильность фосфониевых солей в случае более электроотрицательной дихлорфосфорильной группы у атома азота является несколько неожиданной. Превращение **13**→**14**+**15** осуществляется по всей ви-

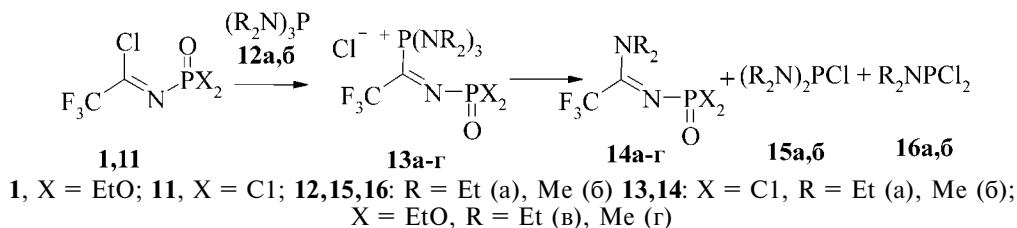


Схема 4

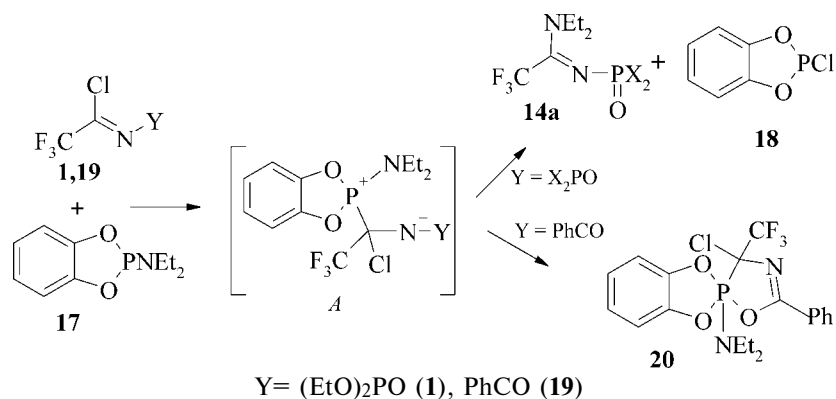


Схема 5

димости по той же схеме, что и для аналогичных солей с бензоильным заместителем у атома азота. Динамику этого процесса удобно исследовать методом спектроскопии ЯМР ³¹P. Так, через 15 мин после смешения бензоильных растворов реагентов **11** и **12a** спектры ЯМР ³¹P реакционной смеси содержат дублеты (δр 42.8 и -14 м.д., ³J_{PP} 134 Гц) фосфониевой соли **13a** и небольшие (<10%) синглетные сигналы амида **14a** (δр — 7.5 м.д.) и амидохлорфосфитов **15a** (δр 155 м.д.), **16a** (δр 163 м.д.). Через 1 ч интенсивность сигналов выравнивается, а через 2-3 ч сигналы фосфониевой соли исчезают полностью. При проведении этой реакции в пентане при пониженной температуре (-40° ÷ -50°С) соль **13a** удалось выделить в индивидуальном состоянии и охарактеризовать данными элементного анализа. В твердом состоянии без доступа влаги воздуха она сравнительно устойчива и может храниться несколько дней, однако при растворении в бензоле или ацетонитриле полностью превращается в амидин и амидохлорфосфит уже за 2-3 ч. Другие фосфониевые соли оказались еще менее устойчивыми, поэтому в индивидуальном состоянии они не выделялись.

Продукты распада фосфониевых солей **13в,г** — амидины **14в,г** представляют собой устойчивые, перегоняющиеся в вакууме вязкие жидкости.

Сравнение потенциалов ионизации амидоэфиров фосфористой кислоты указывает, что полные амиды и диамины являются N- и P-центрированными, а полные эфиры и диэфиры — только P-центрированными нуклеофилами [19]. Если рассматривать конечный результат реакций имидоилхлоридов **1,11** с триаминами (схема 4), то формально соединения **12** проявляются здесь как N-нуклеофилы, хотя первичным актом, как видно из схемы 4, является образование фосфониевых солей, т.е. атом фосфора является нуклеофильным центром.

Изучение реакции имидоилхлорида **1** с амидофосфитом **17** (схема 5) показывает, что формально амид **17** также является в этой реакции N-нуклеофилом. Судя по спектрам ЯМР ³¹P, эта реакция в мягких условиях (бензол, 20°С) количественно приводит к амидину **14** и хлорфосфиту **18**, которые также выделены препаративно.

Учитывая результаты, полученные при изучении реакции соединений **1,11** с триаминами **12** (схема 4), можно полагать, что в данном случае реакция также протекает через фосфониевую соль, т.е. в действительности соединение **17** является P-нуклеофилом. Определенным подтверждением этого является то, что при реакции амидофосфита **17** с имидоилхлоридом **19**, Y = PhCO, образуется устойчивый спирофосфоран **20** со связью фосфор-углерод.

В реакциях производных трехвалентного фосфора, в частности амидофосфитов, с соединениями с “позитивированным” атомом галогена возможна галогенофильная атака атомом фосфора. При исследовании взаимодействия имидоилхлоридов **1,11** с триаминами **12** мы не получили каких-либо данных в пользу такой схемы. Так, при взаимодействии имидоилхлорида **1** с системой (Et₂N)₃P/MesSiCl (известный тест на галогенофильную атаку [20, 21]) или (Et₂N)₃P/(EtO)₂PCl образования связей Si-C или P-C с имидоильным атомом углерода не происходит. Образуются те же продукты, что и в отсутствие MesSiCl или (EtO)₂PCl. В то же время при исследовании взаимодействия имидоилхлоридов **1,19** с трифенилфосфином получены данные, указывающие на протекание реакции (по крайней мере частично) по галогенофильному механизму. В продуктах этих реакций методом ЯМР ³¹P, ¹⁹F мы обнаружили трифенилдифторфосфоран и окись трифенилфосфина, образование которых можно представить схемой 6.

Отметим также, что доля Ph₃PF₂ в продуктах реакции больше при X = P(O)(OEt)₂. Это можно объяснить тем, что элиминирование иона F⁻ из аниона ионной пары A происходит в этом случае легче, чем при X = C(O)Ph, так как в последнем случае стабильность аниона повышается за счет сопряжения.

Рассмотренные реакции свидетельствуют, что триамиды фосфористой кислоты, в отличие от триалкилфосфитов, реагируют с N-ацил- и N-фосфорилзамещенными трифторацетимидоилхлоридами по одинаковой схеме. Различия наблюдаются лишь в устойчивости продуктов. Амидофосфиты являются в этих реакциях P-нуклеофилами, а образование амидинов, формально отражающее

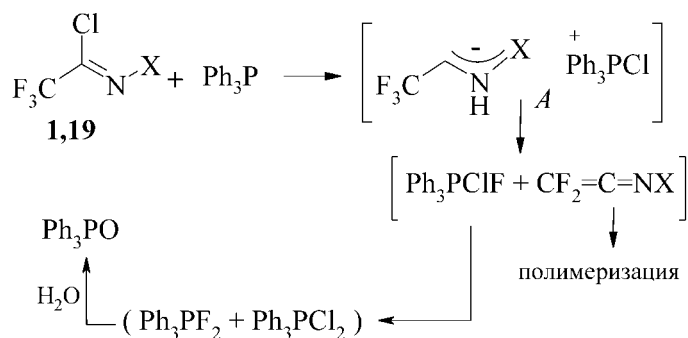


Схема 6

N-нуклеофильный характер амидофосфитов, является вторичным процессом.

N-Арилсульфонилтригалогенацетимидаилхлориды в реакциях с фосфитами

Применение имидоилхлоридов для синтеза имидоилфосфонатов, часто являющихся незаменимыми предшественниками биологически важных ациклических и гетероциклических производных аминокислот, является важной задачей. Имидоильный атом хлора в таких соединениях легко замещается функциональной группой X. Это открывает путь к целой серии высокореакционноспособных иминов $\text{CHg}_3\text{C}(\text{X})=\text{N}-\text{EWG}$. Особенно привлекательной является возможность синтеза функционально замещенных соединений, содержащих одновременно фрагменты аминокислотных кислот и фторсодержащие группы, поскольку последние, благодаря своим уникальным электронным, стерическим и липофильным характеристикам [22, 23], широко используются в дизайне новых медицинских препаратов.

Отличие от N-ацил- и N-фосфорилимидаилхлоридов тригалогенацетимидаилхлориды с N-сульфонильными группами оставались практически неизученными. Были известны только два примера N-(галогенсульфонил)трифторацетимидаилхлоридов $\text{CF}_3\text{C}(\text{Cl})=\text{NSO}_2\text{Hlg}$ ($\text{Hlg} = \text{F}, \text{Cl}$) [24, 25], а данные относительно N-сульфонилтрихлорацетимидаилхлоридов до наших работ в литературе отсутствовали. Свойства соединений такого типа также практически не изучены, хотя они, учитывая высокую электроноакцепторность сульфонильной группы, представляют безусловный интерес как перспективные строительные блоки в синтезе функционализированных азотсодержащих соединений, а также как удобные модели для определения специфического влияния N-сульфонильного заместителя на реакционную способность имидоилхлоридов. Найденный нами N-C-перенос сульфонильной группы в имидах трифторпи-

рувата [26], приводящий к биологически важным C-сульфонильным производным трифтораланина, является иллюстрацией специфичности химии N-сульфонилиминов и их синтетических возможностей. Таким образом, разработка синтетического подхода к ранее неизвестным N-арилсульфонилтригалогенацетимидаилхлоридам и исследование их реакций с фосфорными нуклеофилами является важным как в теоретическом, так и практическом отношении. Синтез N-сульфонилимидаилхлоридов осуществляли по схеме 7.

Установлено [27], что доступные тригалогенацетилсульфамиды **21** легко реагируют с пентахлоридом фосфора при нагревании в бензоле, образуя имидоилхлориды **22** почти с количественным выходом. Имидоилхлориды **22** — устойчивые в безводной атмосфере кристаллические вещества, легко гидролизующиеся даже влагой воздуха. Спектральные данные и элементный анализ подтверждают структуру имидоилхлоридов **22** и исключают принципиально возможное хлорирование атома серы с образованием изомерных соединений, содержащих фрагмент $\text{C}(\text{O})\text{N}=\text{S}(\text{Cl})$ [28, 29]. В частности, в ИК-спектрах присутствуют полосы поглощения $\text{C}=\text{N}$ ($1640\text{--}1670\text{ см}^{-1}$). Резонансное поглощение ядер фтора для соединений **22б,в** (-72.6 м.д.) является характерным для фрагмента $\text{CF}_3\text{C}=\text{N}$ [28]. В спектрах ЯМР ^{13}C наиболее важным в структурном отношении является наличие сигнала имидоилхлоридного атома углерода (152.7 и 144.5 м.д. для соединений **22а,б** соответственно), который к тому же для имидоилхлорида **22б** проявляется в виде квартета ($^2J_{\text{CF}} 46$ Гц).

Нами найдено, что трихлорацетимидаилхлорид **22а** в мягких условиях (эфир, 0°C) региоспецифично реагирует с триалкилфосфитами, образуя с высоким выходом N-фосфорилированные сульфамиды **23** [27] (схема 8).

Таким образом, взаимодействие осуществляется по схеме реакции типа “аза-Перкова” с учас-

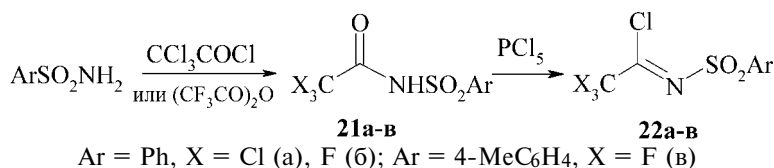


Схема 7

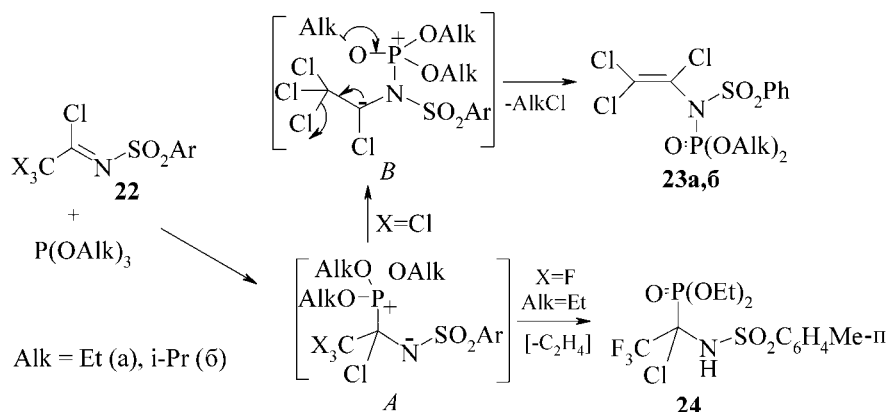


Схема 8

тием атома хлора трихлорметильной группы, а имидоильный атом хлора остаётся незадействованным. Исследование процесса методом ЯМР ^{31}P указывает на отсутствие каких-либо продуктов С-фосфорилирования. Наиболее вероятно, что реакция начинается с нуклеофильной атаки фосфитом по наиболее электрофильному центру — имидоильному атому углерода. Последующая С→N миграция фосфорной группировки приводит к генерированию карбаниона и вызывает элиминирование хлор-аниона в α-положении с отщеплением хлористого алкила. Спектры ЯМР ^{31}P , ^{13}C однозначно подтверждают структуру соединений **23**. В частности, сигнал ядер фосфора проявляется в типичной для N-фосфориламидов области (-5.1 м.д.). В спектрах ЯМР ^{13}C важным является наличие сигналов CCl (128.8 м.д.) и =CCl₂ (124.1 м.д.) атомов углерода винильного фрагмента и отсутствие сигнала углерода, непосредственно связанного с атомом фосфора. Виниламиды **23** в аналогичных условиях с фосфитами не реагируют. Такое химическое поведение является типичным для α-хлорвиниламидов [4] и также согласуется со строением соединений **23**.

Замена атомов хлора тригалогенметильной группы на фтор радикально меняет результат реакции трифторацетимидаилхлоридов **22б,в** с триэтилфосфитом: в этом случае образуется продукт С-, а не N-фосфорилирования, но без участия имидоильного атома хлора. По всей видимости, первичный этап реакции для имидоилхлоридов **22а-в** не отличается и приводит к интермедиату *A*. Учитывая близкие электронные характеристики CCl₃ и CF₃-групп (δ_r 0.46 и 0.54 соответственно [30]), можно полагать, что различные пути трансформации *A* обусловлены влиянием стерических факторов: объёмная трихлорметильная группа обуславливает быструю миграцию соседней фосфорильной группы к атому азота. В случае трифторметильной группы стабилизация биполярного иона осуществляется путём элиминирования этилена и протонирования атома азота. Отметим, что соединение **24** формально является продуктом присоединения диэтилфосфита к имидоилхлориду **22в**, однако, как установлено независимым экспериментом,

взаимодействие этих соединений в аналогичных условиях не приводит к образованию фосфоната **24**. Отметим также, что равновесное образование в растворах аддуктов имидоилхлоридов с гидрофосфорильными соединениями было рассмотрено выше (соединение **2**, схема 1), однако выделить их в индивидуальном состоянии не удавалось из-за склонности к элиминированию HCl или (EtO)₂P(O)H. Таким образом, фосфонат **24** является первым представителем такого типа соединений, выделенным в индивидуальном состоянии и полностью охарактеризованным элементным анализом и спектральными данными [27]. α-Хлорфосфонат **24** — бесцветное кристаллическое соединение, устойчивое при комнатной температуре в инертной безводной атмосфере. В спектре ПМР наряду с сигналами этокси- и тозилонных групп проявляется дублетный сигнал NH-протона с характерным расщеплением на фосфоре (δ 6.33 м.д., $^3J_{\text{NH}}$ 11 Гц). Химический сдвиг ядер фосфора (δ 8.7 м.д.) находится в фосфонатной области. Весомое подтверждение образования связи P-C получено с помощью спектров ЯМР ^{13}C , в которых содержится сигнал *sp*³ атома углерода (δ 75 м.д.) с высоким значением прямой КССВ на фосфоре ($^1J_{\text{CP}}$ 166.7 Гц) и характерным вицинальным расщеплением на соседней CF₃ группе ($^2J_{\text{CF}}$ 36.7 Гц).

Силилфосфиты в реакциях с электронодефицитными галоалканимидами часто дают лучшие синтетические результаты [31, 32]. Нами установлено, что при взаимодействии имидоилхлоридов **22** с диэтилтриметилсилилфосфитом реализуется новое направление, включающее участие двух эквивалентов фосфита и приводящее к C,N-дифосфорилированным соединениям **26** (схема 9) [27]. В отличие от триалкилфосфитов (схема 8) силилфосфит реагирует с трихлор- или трифторацетимидаилхлоридами по одинаковой схеме. В этом случае природа галогена в субстрате **22** не влияет на направление реакции.

Наиболее вероятно, что первая стадия этой реакции такая же, как и в схеме 8 и приводит к образованию биполярного иона *C*. Склонность Me₃Si-группы к миграции является причиной того, что стабилизация *C* осуществляется не за счёт

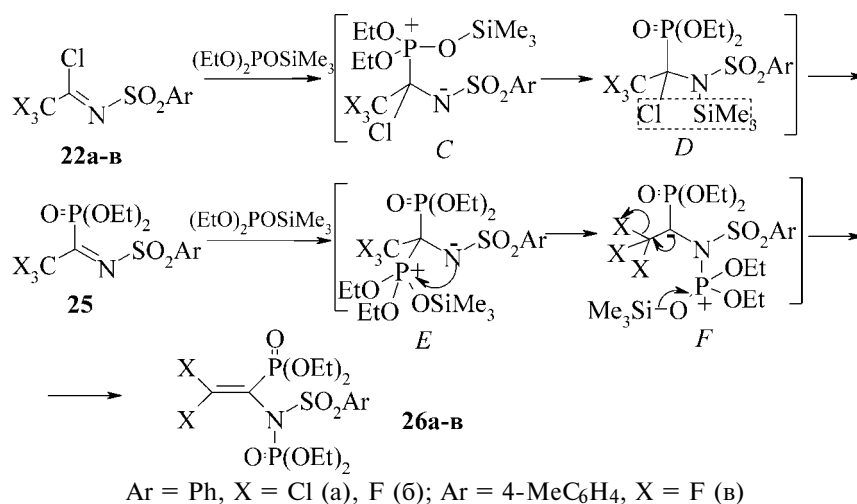


Схема 9

C-N переноса фосфорной группы, а путём быстрой O→N-миграции триметилсилильной группы с последующим элиминированием Me₃SiCl из аддукта D, или же отщеплением Me₃SiCl непосредственно из иона C с образованием имидоилфосфоната 25. Последний является более реакционноспособным, чем исходный имидоилхлорид 22, поэтому быстрее реагирует с другой молекулой силлфосфита с образованием биполярного иона E. C→N Миграция фосфорной группы сопровождается генерированием карбаниона F, что обуславливает последующее элиминирование галогенид-иона и образование дифосфорилированных продуктов 26. Таким образом, на втором этапе реализуется схема реакции аза-Перкова.

Легкая реализация этой схемы для трифтор- и трихлорацетимидоилфосфонатов 25 связана с umpolungом C-N реакционных центров при C→N сдвиге фосфорной группы.

Промежуточное образование имидоилфосфонатов 25 доказано экспериментально на примере 25a [27]. При проведении реакции хлорида 22a с силлфосфитом при температуре -70°C и соотношении реагентов (1:1) по данным ЯМР ³¹P образуется смесь (1:1) имидоилфосфоната 25 (δ — 3.7 м.д.) и бисфосфорилированного виниламида 26 (δр — 4.4 и 9.3 м.д.). Добавление к этой смеси 1 эквивалента триэтил- или диэтилтриметилсиллфосфита приводит к полному превращению 25→26, а при добавлении триизопропилфосфита образуется соединение 27 (δр — 6.0 и 9.5 м.д.) с различными фосфорными группировками возле C- и N-атомов (схема 10).

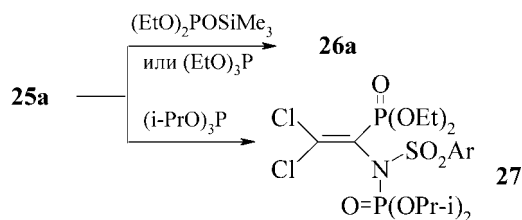


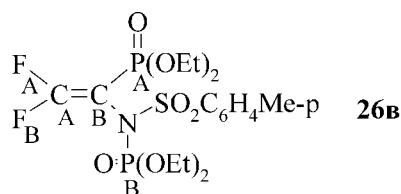
Схема 10

Следовательно, имидоилфосфонат 25a реагирует с триалкил- и диэтилсиллфосфитами по одинаковой схеме, а отличие в результате реакций имидоилхлоридов 22a,в с этими фосфитами обусловлено различными направлениями реакции на стадии монофосфорилирования.

Спектральные данные и элементный анализ находятся в полном соответствии со структурой дигалогенсульфамидов 26. Наиболее важным при структурном отнесении является наличие в спектрах ЯМР ¹³C сигнала =CР фрагмента (δ 126.4 и 89.3 м.д. для 26a,в соответственно) с прямым расщеплением на соседнем фосфоре (¹J_{CP} 220-230 Гц) и равноинтенсивных сигналов фосфонатной (δр 9.3-9.8 м.д.) и фосфатной групп (δр от -3.0 до -4.4 м.д.) в спектрах ЯМР ³¹P. Соединения 26 — первые представители фосфорилированных дифторвинилсульфамидов, содержат 4 магнитных ядра (¹H, ¹³C, ¹⁹F, ³¹P). Комплексное исследование ЯМР спектров соединения 26в позволило определить характеристические константы спин-спинового взаимодействия для разных ядер. Полученные данные являются достаточно важными, поскольку могут быть использованы в качестве базовых при структурных отнесениях в родственных системах (схема 11).

Схема 9, учитывая высокие выходы конечных продуктов, является препаративным подходом к малоизученным N-дихлорвинилсульфамидам и практически неизвестным N-дифторвинилсульфамидам. До наших исследований в литературе был известен лишь один пример фосфорилированного N-дифторвинилсульфамида [33]. Эти соединения могут быть удобными предшественниками для последующей функционализации [34].

Как видно из схем 8, 9, реакции имидоилхлоридов 22 со средними эфирами фосфористой кислоты протекают в основном с участием СНlgз-группы и сопровождаются трансформацией тригалогенметильного фрагмента в дигалогенметильный. Причиной этого является образование биполярных ионов типа A,E и последующий umpolung



	C_A	C_B	F_A	F_B	P_A	P_B
δ , м.д.	162.4	89.3	-69.4	-64.2	9.3	-3.0
J , Гц	$F_A F_B$	$F_A P_A$	$F_A P_B$	$F_B P_A$	$F_B P_B$	$P_A P_B$
	17.2	17.2	8	21.2	5	0.9
						$C_A P_A$
						35
						$C_A P_B$
						4
						$C_A P_A$
						230
						$C_A F$
						315
						$C_B F$
						41.5
						305
						7.7

Схема 11

люнг C,N-реакционных центров с генерированием карбанионов *B,F*. Можно было ожидать, что при использовании в качестве нуклеофилов гидрофосфорильных соединений образование биполярного иона будет маловероятным и их реакции с имидоилхлоридами **22** приведут к соединениям, в которых CHg_3 -фрагмент сохраняется. Это особенно важно при получении функционализированных производных с трифторметильной группой [23, 28, 31, 32, 35-37]. Действительно оказалось, что при взаимодействии трифторацетилимидоилхлорида **22в** с диэтилфосфитом реализуется новое направление, приводящее к образованию ранее неизвестных N-сульфонил- α -аминотрифторэтан-дифосфонатов **28** [27].

Независимо от соотношения реагентов реакцию не удаётся остановить на стадии монофосфорилирования. Вероятной причиной этого является то, что в условиях реакции аддукт **24**, образующийся на первом этапе, легко элиминирует HCl, превращаясь в имидоилфосфонат **25**. Последний, будучи более реакционноспособным, чем исходный имидоилхлорид, быстро реагирует со второй молекулой диалкилфосфита с образованием **28**. Полученные экспериментальные результаты свидетельствуют о том, что лимитирующая стадия процесса — присоединение фосфита по связи $C=N$ с образованием аддукта **24**. Подтверждением схемы (11) является то, что фосфонат, синтезированный независимо (по схеме 8), реагирует с диэтилфосфитом с образованием бисфосфоната **28б**.

Дифосфонаты **28а,б** — кристаллические вещества, устойчивые в обычных условиях. Наличие триплетных сигналов NH-протона (δ 5.7 м.д., $^3J_{NH}$ 14 Гц) и CF_3 -группы (δ между -64.2 и -64.3 м.д., $^3J_{PF}$ 8 Гц) в спектрах ЯМР 1H , ^{19}F подтверждают наличие двух эквивалентных фосфорных группировок у одного атома углерода, которые проявля-

ются в спектрах ЯМР ^{31}P в виде одного сигнала (δ 11.1-11.8 м.д.) в фосфонатной области.

Возможность простого синтеза дифосфонатов типа **28с** фторсодержащим заместителем на основе N-сульфоилимидоилхлоридов (схема 12) является особенно важным, учитывая широкий спектр фармакологической активности соединений со структурным фрагментом P-C-P в молекуле, в частности, аминометилен-*гем*-бисфосфонатов. Препараты на их основе широко используются для лечения болезней, связанных с нарушением кальциевого и фосфатного обмена (болезнь Педжета, метастазы костей, миелома, остеопороз, стероид-индуктивный остеогенез), противовоспалительных и других заболеваний, а их фармакологическое действие существенно зависит от липофильных и электронных характеристик заместителей у C- и N-атомов [23, 38-41].

Выше отмечалось, что $C \rightarrow N$ миграция фосфорных групп обусловлена лёгкой сменой полярности C- и N-реакционных центров. Наличие групп с высокой способностью к миграции, например, триметилсилильной, должно способствовать такому процессу. Так, дифосфонаты **28** являются стабильными в обычных условиях соединениями, однако при силилировании триметилхлорсиланом при комнатной температуре конечными продуктами являются не силиламиды **29**, а C,N-дифосфорилированные дифторвинилсульфамиды **26**. Такой неожиданный результат легко объясняется в рамках схемы 13. Дифосфонаты **29**, образуемые, вероятно, на первом этапе, претерпевают $N \rightarrow O$ миграцию силильной группы, а последующий $C \rightarrow N$ перенос фосфониевой группы в биполярном ионе *A* приводит к карбаниону *B*, стабилизирующемуся путём элиминирования триметилфторсилана. Рассматривая схему 13 в целом, можно сделать вывод, что формально сис-

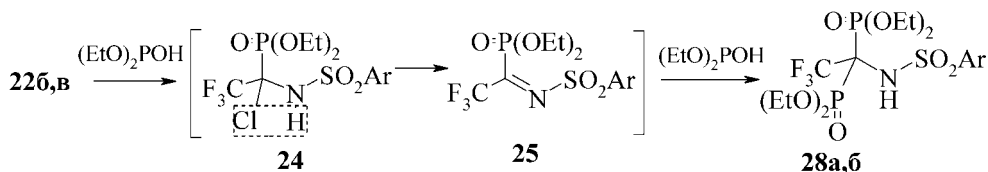


Схема 12

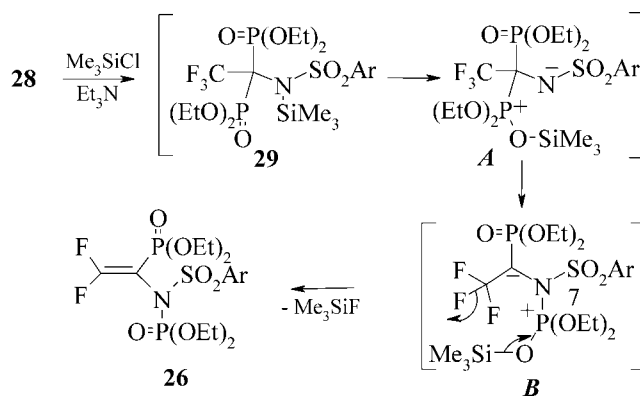


Схема 13

тема $\text{Me}_3\text{SiCl} + \text{Et}_3\text{N}$ является катализатором превращения **28** \rightarrow **26**, сопровождающегося переносом фосфорной группы от углерода к азоту.

ФОТОРОД = Таким образом, анализ реакций N-фосфорил- и N-сульфонилтригалогенацетимидоилхлоридов с фосфорными нуклеофилами позволил выявить закономерности и особенности их протекания, которые особенно ярко проявляются в процессах фосфорилирования, где выявлены такие направления:

а) реакции с участием атома галогена CHlg_3 -группы; имидоильный атом хлора остается незадействованным; б) замещение имидоильного атома хлора и последующие превращения генерированных при этом имидоилфосфонатов с участием CHlg_3 -группы; в) присоединение фосфита по связи $\text{C}=\text{N}$ и последующие превращения первичных аддуктов. Направление реакции определяется природой галогена CHlg_3 -группы и фосфорного реагента. Несмотря на сложность процессов, включающих, как правило, несколько стадий, исследо-

ванные реакции часто протекают с высокой хемоселективностью и являются препаративно приемлемыми. Высокая и разнообразная реакционная способность имидоилхлоридов, активированных тремя электроноакцепторными заместителями у $\text{C}=\text{N}$ связи, обуславливает их перспективность как удобных предшественников в синтезе биологически и синтетически важных N-фосфорилированных, C,N-ди- или трифосфорилированных дигалогенвиниламидов, моно- и гем-бисфосфонатов с трифторметильным фрагментом. Изменение полярности C- и N-реакционных центров (умполонг) при посредничестве фосфорного реагента позволяет реализовать необычные для органической химии превращения. Выявленные закономерности влияния заместителей в имидоилхлориде и фосфорном реагенте на протекание реакций позволяют целенаправленно осуществлять синтез важных функционализированных фосфорорганических соединений с фторсодержащими заместителями.

Литература

1. Фокин А.В., Коломиец А.Ф., Васильев Н.В. // Усп. химии. — 1984. — Т. 53, вып. 3. — С. 398-461.
2. Осипов С.Н., Коломиец А.Ф., Фокин А.В. // Усп. химии. — 1992. — Т. 61, вып. 8. — С. 1457-1490.
3. Левковская Г.Г., Дроздова Т.И., Розенцвейг И.Б., Мирскова А.Н. // Усп. химии. — 1999. — Т. 68, вып. 7. — С. 638-662.
4. Саниця О.А., Колотило М.В., Онисько П.П. // Укр. хим. журн. — 1998. — Т. 64, №5. — С. 47-66.
5. Weinreb S.M., Orr R.K. // Synthesis. — 2005. — №8. — P.1205-1227.
6. Кобелькова Н.М., Осипов С.Н., Коломиец А.Ф. // Изв. АН. Сер. хим. — 2001. — №6. — С. 997-999.
7. Кобелькова Н.М., Осипов С.Н., Коломиец А.Ф. // Изв. АН. Сер. хим. — 2002. — №7. — С. 1199-1203.
8. Саниця А.Д., Кришталь В.С., Кальченко В.И. // ЖОХ. — 1980. — Т. 50, №6. — С. 1288-1294.
9. Саниця А.Д., Кришталь В.С., Кальченко В.И., Марковский Л. Н. // ЖОХ. — 1980. — Т. 50, №2. — С. 465-466.
10. Колотило Н.В., Онисько П.П., Саниця А.Д. // ЖОХ. — 1994. — Т. 64, №8. — С. 1304-1305.
11. Черкасов Р.А., Галкин В.И., Зимин М.Г., Овчинников В.В. Химия и применение фосфорорганических соединений. — М.: Наука, 1987. — С. 138-146.
12. Pudovik A.N., Batyeva E.S., Alfonsov V.A. // Phosphorus, Sulfur, Silicon Relat. Elem. — 1990. — Vol. 49/50, №1-4. — P. 211-214.
13. Маленко Д.М., Саниця А.Д. // ЖОХ. — 1986. — Т. 56, №12. — С. 1654-1655.
14. Burger K., Fehn J., Moll E. // Chem. Ber. — 1971. — Vol. 104, №6. — P. 1826-1829.
15. Коренченко О.В., Аксиненко А.Ю., Соколов В.Б. и др. // Изв. АН СРСР. Сер. хим. — 1990. — №12. — С. 2879-2880.
16. Колотило Н.В., Онисько П.П., Саниця А.А. // ЖОХ. — 1995. — Т. 65, №7. — С. 1221-1222.
17. Лермонтов С.А., Раков И.М., Мартынов И.В. // Изв. АН СРСР. Сер. хим. — 1990. — №12. — С. 2848-2851.
18. Онисько П.П., Колодка Т.В., Колотило Н.В. и др. // ЖОХ. — 1994. — Т. 64, №3. — С. 396-402.
19. Тимохин Б.В., Казанцева М.В., Зинченко С.В. // ЖОХ. — 1992. — Т. 62, №3. — С. 601-605.
20. Марченко А.П., Мирошниченко В.В., Койдан Г.Н., Пинчук А.М. // ЖОХ. — 1980. — Т. 50, №8. — С. 1897.

21. Койдан Г.Н., Марченко А.П., Олейник В.А., Пинчук А.М. // *ЖОХ*. — 1988. — Т. 58, №7. — С. 1461-1468.
22. Xu Bin, Zhu Shizheng. // *Heteroatom Chem.* — 1997. — Vol. 8, №4. — P. 309-315.
23. *Organofluorine compounds in medicinal chemistry and biomedical applications* / Eds: R.Filler, Y.Kobayashi, L.M.Yagupolskii. — Amsterdam: Elsevier, 1993. — 385 p.
24. Roesky H.W., Giere H.H. // *Chem. Ber.* — 1969. — Vol. 102, №11. — P. 3707-3712.
25. Roesky H.W., Giere H.H., Babb D.P. // *Inorg. Chem.* — 1970. — №9. — P. 1076-1079.
26. Onys'ko P.P., Suvalova O.A., Rassukana Yu.V. et al. // *Tetrahedron Lett.* — 2003. — Vol. 44, №9. — P. 1855-1857.
27. Rassukana Yu.V., Onys'ko P.P., Grechukha A.G., Sinita A.D. // *Eur. J. Org. Chem.* — 2003. — №21. — P. 4181-4186.
28. Uneyama K. // *J. Fluor. Chem.* — 1999. — Vol. 97, №1. — P. 11-25.
29. Колотило Н.В., Синица А.А., Онысько П.П. // *ЖОХ*. — 1997. — Т. 67, №1. — С. 160-161.
30. Hansch C., Leo A., Taft R.W. // *Chem. Rev.* — 1991. — Vol. 91, №2. — P. 165-195.
31. Onys'ko P.P., Rassukana Yu.V., Sinita A.D. // *Curr. Org. Chem.* — 2008. — Vol. 12. — №1. — P. 2-24.
32. Рассукана Ю.В. Функціонально заміщені електронодефіцитні полігалоген-алканіміни в реакціях з фосфорними нуклеофілами: Автореф. дис. ... канд. хім. наук. — К., 2004. — 19 с.
33. Зейфман Ю.В. // *Изв. АН СРСР. Сер. хим.* — 1990. — №1. — С. 202-205.
34. Драч Б.С., Броварец В.С., Смолий О.Б. Синтезы азотсодержащих гетероциклических соединений на основе амидоалкилирующих агентов. — К.: Наукова думка, 1992. — 176 с.
35. Tamura K., Mizukami H., Maeda K. et al. // *J. Org. Chem.* — 1993. — Vol. 58, №1. — P. 32-35.
36. Rassukana Yu.V., Onys'ko P.P., Kolotylo M.V. et al. // *Tetrahedron Lett.* — 2009. — Vol. 50, №3. — P. 288-290.
37. Goulioukina N.S., Bondarenko G.N., Lyubimov S.E. et al. // *Adv. Synth. Catal.* — 2008. — Vol. 350. — P. 482-492.
38. Russel G. // *Phosphorus, Sulfur, Silicon.* — 1999. — Vol. 144-146. — P. 793-820.
39. Ebetino F.H. // *Phosphorus, Sulfur, Silicon.* — 1999. — Vol. 144-146. — P. 9-12.
40. Widler L., Makkonen N., Rogers M.J. et al. // *Phosphorus, Sulfur, Silicon.* — 1999. — Vol. 144-146. — P. 321-324.
41. Коренченко О.В., Иванов Ю.Я., Аксиненко А.Ю. и др. // *Хим.-фарм. журн.* — 1992. — Т. 26, №5. — С. 21-23.

УДК 547.52.59 + 547.7

ХІМІЯ ФТОРООРГАНІЧНИХ СПОЛУК

Л.М.Ягупольський, Ю.Л.Ягупольський, Г.І.Матюшечева

Інститут органічної хімії НАН України
02094, м. Київ, вул. Мурманська, 5. E-mail: yagupolskii@ioch.kiev.ua*Ключові слова: арилперфтороалкілодонієві солі; барвники; α,ω -діарилперфторополієни; електронна природа; лікарські препарати; надсильні електроноакцепторні замісники; тетрафторид сірки; фтороалкілування; фтороорганічні сполуки; фторуючі реагенти***Наведено історію створення української школи хімії з фтору та її досягнення.****CHEMISTRY OF FLUOROORGANIC COMPOUNDS****L.M.Yagupolsky, Yu.L.Yagupolsky, G.I.Matyushecheva****The history of creation of the fluorine chemistry Ukrainian school and its achievements are presented.****ХИМИЯ ФТОРООРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ****Л.М.Ягупольский, Ю.Л.Ягупольский, Г.И.Матюшечева****Показана история создания украинской школы по химии фтора и ее достижения.****Початок і становлення хімії фтороорганічних сполук в ІОХ НАН України**

Роботи з хімії фтороорганічних сполук в Україні розпочались у 1947 р. у Київському державному (тепер — національному) університеті ім. Тараса Шевченка. Цього року відразу ж після закінчення з відзнакою хімічного факультету університету до аспірантури за спеціальністю “Органічна хімія” поступив Лев Мусійович Ягупольський, який ще недавно брав участь у бойових діях під час Великої Вітчизняної війни 1941-1945 рр.

Науковий керівник академік А.І.Кіпріанов запропонував йому тему кандидатської дисертації з синтезу ціанінових барвників, які містять фтор. Рекомендуючи цю роботу, А.І.Кіпріанов зауважив: “Хімія фтороорганічних сполук, особливо гетероциклічних, дуже мало вивчена, в нашій країні опублікованих праць у цій області немає. Я сам зі сполуками фтору ніколи не працював. Спробуйте. Якщо у Вас нічого не вийде, тему замінімо”. Видатний вчений побачив новий, надто перспективний напрямок в органічній хімії і тим визначив творчий шлях свого учня. Таким чином, з робіт Ягупольського Льва Мусійовича почався відлік часу хімії фтороорганічних сполук в Україні.

Після захисту кандидатської дисертації на тему: “Фторопохідні бензотіазолу і фторовмісні ціанінові барвники” в 1951 р. Л.М.Ягупольський був направлений на роботу в Інститут органічної хімії Академії наук УРСР у відділ кольору та будови органічних сполук, який очолював академік А.І.Кіпріанов.

З цього часу завдяки зусиллям Л.М.Ягупольського зі співробітниками відбувається бурхливий розвиток нового наукового напрямку в галузі хімії елементоорганічних сполук — хімії ароматичних

та гетероциклічних сполук з фторовмісними замісниками. Інтенсивно проводяться дослідження з синтезу ціанінових барвників з фторовмісними замісниками в гетероциклічних ядрах і з атомами фтору та перфтороалкільними групами в поліметинному ланцюгу.

До 1965 р. роботи з хімії фтороорганічних сполук проводились у лабораторіях кольору та будови органічних сполук і фосфорорганічних сполук. За цей період були підготовлені і захищені вісім кандидатських дисертацій з хімії фтороорганічних сполук — М.С.Маренець, Ж.М.Іванова, Б.Ф.Маліченко, В.І.Троїцька, А.Г.Пантелеймонов, Р.В.Белінська, В.В.Орда, Ю.А.Фіалков, а сам Л.М.Ягупольський захистив докторську дисертацію на тему: “Ароматичні сполуки з фторовмісними замісниками” в 1965 р. Таким чином, були підготовлені кадри і всі умови для створення нового відділу в Інституті органічної хімії Академії наук УРСР. Згідно з Постановою Президії АН УРСР №153 від 16 червня 1965 р. з цієї дати була утворена лабораторія проміжних продуктів і барвників, що містять фтор, у складі 12 осіб під керівництвом Л.М.Ягупольського. Ця лабораторія розвивалася і згодом переросла у відділ хімії фтороорганічних сполук під керівництвом д.х.н. Л.М.Ягупольського, а в 1988 р. відділ очолив син Л.М.Ягупольського — д.х.н., проф. Юрій Львович Ягупольський.

Головним оригінальним напрямком робіт з хімії фтору, який знайшов схвалення Української і Союзної Академії наук, була хімія ароматичних та гетероциклічних сполук з фторовмісними замісниками. Науковими напрямками лабораторії хімії фтору Інституту елементоорганічних сполук АН СРСР (ІНЕОС, Москва, керівник академік І.Л.Кнунянц) була хімія фтороолефінів, а Ново-

сибірського Інституту органічної хімії СБ АН СРСР (керівник академік М.М.Ворожцов) — хімія поліфтороароматичних сполук.

Таким чином, кожна із існуючих лабораторій з хімії фтороорганічних сполук мала принципово відмінні наукові напрями, вони ніколи не конкурували і часто проводили спільні роботи, конференції, семінари за участю німецьких, англійських, японських учених.

У 1967 р. д.х.н. Л.М.Ягупольському було присвоєно звання професора, а в 1982 р. — Почесне звання “Заслужений діяч науки Української РСР”. У 1991 р. Ю.Л.Ягупольський захистив докторську дисертацію, а в 1995 р. йому було присвоєно звання професора.

Наукові дослідження цього відділу були спрямовані на пошук методів синтезу ароматичних і гетероциклічних сполук, в яких фторовані угруповання знаходяться безпосередньо біля ароматичного ядра або відокремлені від нього гетероатомами — киснем, сіркою, нітрогеном, фосфором, йодом, атомами металів, і досліджені їх властивості.

Визначена електронна природа понад 60 нових фторовмісних замісників, встановлено їх вплив на силу органічних кислот та основ, спрямовуючу дію в реакціях електрофільного та нуклеофільного заміщення в ароматичному ядрі.

У відділі були виконані фундаментальні дослідження в галузі хімії фторовмісних елементоорганічних сполук — телуру, бісмуту, кремнію, платини. Розроблені методи трифторометилування органічних сполук за допомогою системи $\text{CF}_3\text{SiMe}_3/\text{F}^-$.

Основними науковими досягненнями є відкриття нових реакцій введення фторованих угруповань в ароматичні системи: іон-радикальне фтороалкілювання перфтороалкілоїдами та електрофільне фтороалкілювання перфтороалкілоїдо-нієвими і -сульфонієвими солями.

До нових наукових напрямків відділу слід віднести розробку сформульованого проф. Л.М.Ягупольським принципу конструювання надсильних електроноакцепторних угруповань, які значно перевищують за своїм впливом усі раніше відомі. Синтезовані надсильні CN -, NH - та OH -кислоти.

Відкрита іменна реакція Бухвальда-Хартвіга-Ягупольського — пряме амінування галоїдаренів у присутності паладієвого каталізатора.

Поряд з роботами з хімії фтороорганічних сполук до створення відділу і пізніше проводились широкі роботи з синтезу лікарських препаратів. Разом із співробітниками Всесоюзного науково-дослідного хіміко-фармацевтичного інституту (м. Москва) була розроблена оригінальна технологія одержання антибіотика левоміцетину і рентгеноконтрастних препаратів — кардіотрасту, тріомбрину, білігносту, білоптину, дейодпіридон-N-оцтової кислоти для діагностики захворювань серця, печінки, мозку, легенів. Виробництво всіх цих препаратів було організовано на хіміко-фармацевтичному за-

воді ім. М.В.Ломоносова (м. Київ), що дало великий економічний ефект, визначило спрямованість його роботи і місце серед інших фармацевтичних заводів країни.

Прикладні роботи відділу пов'язані з синтезом фторовмісних лікарських препаратів: гіпотензивного препарату “Форидон”, активатора калієвих каналів, малотоксичного кардіопротектора флюкаліну та нестероїдного протизапального препарату для дерматології і отоларингології “Дифторант”.

Разом зі співробітниками Інституту фармакології і токсикології АМН України (м. Київ) створено протизапальний препарат “Мефенамінова кислота” та препарат “Мефенамінат натрію” для зняття зубного болю.

Науковцями відділу зроблено вагомий внесок у скарбницю світової науки. Роботи з хімії фтороорганічних сполук широко відомі світовій хімічній спільноті. Видатні іноземні вчені рекомендували знайдену нову реакцію електрофільного перфтороалкілювання для введення перфтороалкільних груп в органічні та неорганічні сполуки. Були синтезовані нові фторовмісні реагенти для здійснення таких реакцій та винайдений принцип побудови надсильних електроноакцепторних замісників, названий іменем автора — Л.М.Ягупольського.

Загальне визнання отримали дослідження співробітників відділу, які підтримали Лауреат Нобелівської премії з хімії Г.А.Ола (США), проф. Г.К.С.Пракаш (США), проф. Р.Д.Чемберс (Великобританія), проф. А.Хаас і проф. Д.Науман (Німеччина) та інші іноземні вчені.

У 1994 р. Л.М.Ягупольському була присуджена премія імені академіка АН УРСР А.І.Кіпріанова.

Л.М.Ягупольський протягом 40 років є членом редколегії і науковим редактором “Українського хімічного журналу”, а також членом редколегії “Журналу органічної та фармацевтичної хімії”, членом редколегії міжнародного журналу “Dyes and Pigments”, а проф. Ю.Л.Ягупольський є членом редколегії міжнародного журналу “Journal of Fluorine Chemistry”, членом експертної ради з хімічних наук ВАК України.

Співробітники відділу — учасники всіх двадцяти українських конференцій з органічної хімії (починаючи з першої в 1947 р.); Міжнародних конференцій з хімії фтороорганічних сполук: у Москві, Санкт-Петербурзі (Росія), Берліні, Бохумі, Бремені (Німеччина), Даремі (Великобританія), Санкт-Петербурзі (Флорида, США), Бледі (Словенія), Падуї (Італія), Бордо (Франція), Познані (Польща), Празі (Чехія); спільних конференцій з фтороорганіками Німеччини, Японії, Великобританії; конференцій з хімії барвників, люмінофорів, лікарських препаратів (Великобританія, Бельгія, Росія).

Успішно проводились синтетичні роботи в Німеччині спільно з професорами А.Хаасом (Рурсь-

кий університет, м. Бохум) та Д.Науманом (університет м. Кьольн). Прочитані лекції з хімії фтороорганічних сполук у німецьких університетах міст Берліна, Бохума, Кьольна, Мюнхена, Бремена, Геттінгена, Брауншвейга, Дармштадта, Дюссельдорфа, Росток та на фірмі “Мерк”, а також в Єрусалимському та Тель-Авівському університетах.

За час існування відділу захищено 86 кандидатських і 11 докторських дисертацій.

Опубліковано більше 1100 робіт, 10 монографій, 16 оглядів, у тому числі трьох оглядів у довідниковому виданні “Houben-Weyl”, отримано 225 авторських свідоцтв, 60 патентів.

Таким чином, в Україні створена і розвивається наукова школа з хімії фтороорганічних сполук.

Методи введення фторовмісних замісників в ароматичні та гетероциклічні сполуки

В галузі ароматичних сполук з фторовмісними замісниками головною метою відділу стала розробка методів їх синтезу, особливо з найпростішими фторованими угрупованнями.

Добре відома роль різних замісників в ароматичних і гетероциклічних сполуках. Від їх природи залежать хімічні та фізичні властивості цих сполук — основність, кислотність, забарвлення, ліпофільність. До початку робіт Л.М.Ягупольського із фторовмісних замісників використовувались атом фтору та трифторометильна група. Тільки виняткові, в основному, патентні дані були відомі про ароматичні сполуки з іншими фторовмісними замісниками.

Одним із головних напрямків досліджень д.х.н. Л.М.Ягупольського стала розробка методів введення фторовмісних замісників в ароматичні та гетероциклічні сполуки. Ще при виконанні його кандидатської дисертації необхідно було отримувати похідні бензотіазолу з атомами фтору в бензольному кільці. Застосуванню відомої реакції Шимана для синтезу фторопохідних нітрогенних гетероциклів заважала розчинність тетрафтороборатів діазонію, які одержували при діазотуванні в хлоридній кислоті або інших кислотах аміносполук внаслідок утворення солей по гетероатомах нітрогену. Випадання осаду тетрафтороборату діазонію з 2-метил-6-амінобензотіазолу вдалось досягти при діазотуванні безпосередньо в розчині тетрафтороборатної кислоти. Цей метод був широко використаний іншими авторами для заміни аміногрупи на атом фтору в інших нітрогенних гетероциклах.

У подальшому спільно з Н.В.Павленко [1] була знайдена модифікація реакції Шимана. Синтезовані трис(перфтороалкіл)трифторофосфати арилдіазонію, розкладання яких проходить м'яко та при більш низьких температурах, ніж тетрафтороборатів і гексафторофосфатів, а також з високими виходами заміщених фторобензолів і при повній регенерації вихідних трис(перфтороалкіл)трифторофосфоранів.

У бензотіазол були введені й інші замісники — трифторометильна та трифторометиліогрупа. Ці сполуки були синтезовані методом замикання циклу з відповідних ароматичних похідних, одержаних за реакцією Свартса, а саме заміщенням атомів хлору у трихлорометильних групах атомами фтору безпосередньо під дією трифториду стибію або в присутності каталізатора — п'ятихлористої сурми. Широке застосування реакції Свартса, розширення меж її використання дозволило одержати і вивчити властивості багатьох ароматичних і гетероциклічних сполук з трифторометильними групами, з фторовмісними ненасиченими замісниками, а також сполук, у яких трифторометильні групи відокремлені від ароматичного кільця гетероатомами кисню, сірки, нітрогену.

З відповідних хлоропохідних за допомогою трифтористого стибію або фтористого водню в органічні сполуки вперше були введені OCF_3 , $-\text{O}-\text{CF}_2-\text{O}-$ і $-\text{CF}_2-\text{O}-\text{CF}_2-$ угруповання [2-4]. Відповідно одержані арилтрифторометилі ефіри, 1,2-дифторометилендіоксibenзоли і 1,1,3,3-тетрафторо-1,3-дигідроізобензофурані, арилтрифторометилсульфіди, а також синтезовані N,N-біс(трифторометил)аніліни [5].

Перші органічні сполуки з OCF_3 групою були синтезовані Л.М.Ягупольським у 1955 р. [2]. Темпер таких сполук отримано понад тридцять тисяч, багато з них використовуються як лікарські препарати та пестициди.

Встановлено, що реакції обміну атомів хлору на фтор сприяє збільшення електронодонорної здатності радикалу, з яким зв'язана трихлорометильна група. Тому легкість заміщення хлору фтором при дії трифториду сурми зменшується в ряду $\text{ArN(R)CCl}_3 > \text{ArSCCl}_3 > \text{ArOCCl}_3$. Таким же чином впливають замісники в ароматичному ядрі: електронодонорні групи полегшують, а електроноакцепторні — утруднюють обмін.

Вихідні ароматичні сполуки, що містять ди- або трихлорометильні групи, були одержані не тільки прямим хлоруванням метильних груп, а й за допомогою винайденої Л.М.Ягупольським та Г.І.Матюшечевою [6] оригінальної реакції пентахлориду фосфору з гідразидами кислот. Цей метод дає можливість перетворювати карбонові кислоти на альдегіди.

Метод обміну атомів хлору на фтор у перхлороалкільних групах за допомогою вперше синтезованого нового фторуєчого агента тетрафториду фенілстибію дозволяє здійснювати повне заміщення атомів хлору в пентахлороетилбензолі і одержати пентафтороетилбензол, що не вдавалось зробити іншими агентами [7].

Для успішного розвитку хімії ароматичних сполук з фторовмісними замісниками потрібно було створення та використання нових фторуєчих реагентів, застосування останніх у нових методах синтезу і типах реакцій. Особливо великого значення в цьому напрямку набуло застосування

тетрафториду сірки як фторуєчого реагента, удосконалений метод одержання якого винайдено спільно зі співробітниками Одеського політехнічного інституту. Спільними зусиллями розроблений метод фторування тетрафторидом сірки в розчині безводного фтористого водню, що дозволяє заміщувати атоми кисню в різноманітних кисневмісних сполуках на атоми фтору, зокрема, карбоксильні групи перетворювати на трифторометильні. Застосування цього способу дозволяє одержувати практично будь-які похідні бензотрифториду з високими виходами, навіть 1,2,3-, 1,2,3,4- і 1,2,3,4,5-полі(трифторометил)бензолів (Л.А.Алексеева, А.І.Бурмаков, Б.В.Куншенко, В.Г.Лукманов).

Віцинальні ароматичні полікарбонові кислоти з тетрафторидом сірки внаслідок просторових перепон утворюють тетрафторофталанові структури, вперше одержані Л.М.Ягупольським і Р.В.Белінською [8] фторуванням 1,1,3,3-тетрахлоро-1,3-дигідроізбензофуранів трифторидом стибію або фтороводнем.

Нагріванням 2,5-фурандикарбонової кислоти в розчині безводного фтористого водню знайдена незвичайна властивість тетрафториду сірки приєднувати атоми фтору в 2,5-положенні дієнової системи фурану з переміщенням подвійного зв'язку в положенні 3,4. Таким чином, вдалося перетворити фуранкарбонові кислоти на трис- і тетракіс(трифторометил)фурани.

Застосування винайденого методу фторування тетрафторидом сірки в розчині безводного фтористого водню до полі(трифтороацетокси)бензолів привело до одержання три-, тетра-, пента- і гекса(пентафтороацетокси)заміщених бензолу.

Ю.М.Пустовіт [9, 10] та В.П.Назаретян [9] вивчили реакції карбонових кислот циклопропанового, циклобутанового, циклопентанового та тетрагідрофуранового рядів з тетрафторидом сірки. Це дає можливість проводити направлений синтез молекул з заданим просторовим розміщенням трифторометильних груп.

Л.М.Ягупольським з Б.В.Куншенком [11] розроблений метод фторування органічних сполук системою тетрафторид сірки — безводний фтористий водень — галогенуючий агент. В якості останнього використовують хлор, бром, дихлорид сірки. Використання такої системи фторування дає можливість здійснювати заміщення водню фтором біля sp^3 -гібридизованого атома вуглецю і отримувати різні фторовмісні алкани, сульфен- і тиосульфенхлориди, сульфіді і дисульфіді, а також фторовані лінійні та циклічні прості етери.

Дифторометильну групу вводили в ароматичне кільце дією доступного хладону-22 (хлородифторометану) в лужних умовах. За його допомогою були розроблені зручні способи дифторометилування фенолів і тіофенолів, які містять різні замісники, і синтезовані дифторометокси- і дифторометилмеркаптобензоли. С.В.Шеляженко, Ю.А.Фіалков, Л.М.Ягупольський [12] показали, що при

дифторометилуванні моно- і дигідроксіальдегідів, незважаючи на лужне середовище, при фреонуванні не утворюються продукти реакції Каннічарро. Такі реакції дифторометилування відбуваються з діокси-, ди- і тримеркаптопохідними бензолу, а також з дитіокарбаматами.

Ці роботи дали можливість розробити разом із Інститутом органічної хімії АН Латв. РСР (м. Рига, проф. Г.Я.Дубурс) новий лікарський препарат "Форидон", блокатор кальцієвих каналів — та втілити його в медичну практику як гіпотензивний препарат, який значно менш токсичний за широко використовуваний нефедіпін (коринфар).

При фреонуванні хладоном-22 азотовмісних гетероциклічних сполук з меркаптогрупою — похідних імідазолу, бензімідазолу, бензотіазолу в залежності від умов утворюються продукти дифторометилування за атомом сірки меркаптогрупи, атомами сірки і азоту або за двома атомами азоту. Вперше були одержані бензімідазоли з двома дифторометильними групами біля двох атомів азоту. Взаємодією сульфамідів з хладоном-22 і твердим ідким калі були отримані сполуки з дифторометильною групою біля атома азоту. К.І.Петком та Т.М.Соколенком [13, 14] були досліджені реакції дифторометилування гетероциклічних сполук, що містять амбідентні нуклеофільні центри: $-N=C=S$, $-N=C=N-$, $-N=C=C$.

Знайдено зручний метод введення тетрафторометильної групи до атома азоту гетероциклу, який полягає у взаємодії азолу з тетрафтороетиленом у присутності каталітичної кількості калію, завдяки чому стали доступними N-тетрафтороетильні похідні імідазолу, піролу, піразолу та інших азолів.

Взаємодією натрієвих або калієвих похідних азотовмісних гетероциклів з галоїдперфтороалканами, такими як дифтородибромометан, дибромотетрафтороетан та фреон-113 (трифторотрихлороетан), вперше отримані похідні азолів з повністю галогеновмісними замісниками у атома азоту, а саме з дифторобромометильною, бромотетрафтороетильною та дихлоротрифтороетильною групами відповідно. Таким методом К.І.Петком [15, 16] синтезовані похідні азолів — імідазолу, піразолу, піролу, індолу, бензімідазолу, карбазолу та 1,2,4-триазолу з вищезазначеними фторовмісними замісниками.

Велике значення для отримання ароматичних та гетероциклічних сполук з перфтороалкільними угрупованнями має пряме введення цих замісників в ядро реакціями радикального або катіонного перфтороалкілювання.

Джерелом дифторокарбену може бути натрієва сіль хлоридифторооцтової кислоти. Були знайдені умови її конденсації з фенолами і тіофенолами зі збереженням карбоксильної групи. Значно легше проходить реакція тіофенолів з естерами монохлорофторооцтової кислоти. Естери арилтіофторооцтової кислоти, які утворюються при цьому, були використані В.А.Коринько [17] для одержання арилмонофторометилсульфонів.

Розроблена В.М.Бойком та Г.М.Щупак [18] нова реакція іон-радикального перфтороалкілювання тіолів для одержання сполук з трифторометилтіогрупою, а потім з наступним методом окиснення — трифторометилсульфонільною групою.

Раніше вважалося, що перфтороалкілідиди, на відміну від алкілідидів, не виявляють алкілюючої дії. Це пояснюється протилежною природою поляризації їх молекул. Виявилось, що при УФ-опроміюванні у рідкому амоніаку перфтороалкілідиди м'яко алкілюють тіофеноли за механізмом $S_{RN}1$ з утворенням арилперфтороалкілсульфідів. У цю реакцію вступають тіофеноли, що містять як електронодонорні, так і електроноакцепторні замісники, а також сполуки з двома і трьома меркаптогрупами. Таким чином стали доступні полі(трифторометилтіо)- і трифторометилсульфонільні похідні бензолу, наприклад, трис(трифторометилсульфоніл)бензол.

Аналогічним чином реагують тіоли аліфатичного і гетероциклічного рядів. Наприклад, з тіоглікової кислоти, 2-меркаптобензотіазолу, моно- і диметилмеркаптопіримідинів отримані відповідні перфтороалкільні похідні, які легко окиснюються в сульфоксиди і сульфони [19]. Перфтороалкілювання тіолів можна проводити не тільки в рідкому амоніаку, але й у полярних розчинниках. Реакцію трифторометилування тіофенолів, а також аліфатичних тіолів, наприклад, етилового естеру тіоглікової кислоти можна провести в умовах міжфазного каталізу при УФ-опроміюванні в суміші вода — етер або бензол у присутності триетилбензиламонію хлориду. Для проведення реакції іон-радикального перфтороалкілювання тіолів можна використовувати не тільки трифторойодометан, а й значно дешевший, але менш реакційоздатний трифторобромометан. Реакцію проводять у розчині рідкого амоніаку або у диметилформаміді при УФ-опроміюванні.

Згодом були знайдені нові умови перфтороалкілювання тіолів і показано, що ця реакція відбувається і без ініціювання УФ-опроміненням перфтороалкілідидами в полярному розчиннику в присутності азотовмісної основи або луку, при цьому утворюються відповідні арилперфтороалкілсульфіди з високими виходами [20].

Таким чином, реакція іон-радикального перфтороалкілювання являє собою загальний метод одержання різноманітних, раніше важкодоступних, перфтороалкілсульфідів при використанні перфтороалкілідидів будь-якої довжини ланцюга нормальної або ізо-будови [21]. α,ω -Дийодоперфтороалкани при взаємодії з тіофенолами утворюють α,ω -біс(арилтіо)перфтороалкани [21]. Ця реакція поширена на селено- і телурофеноли В.Г.Волощук [22]. При цьому були одержані раніше невідомі перфтороалкілселеніди і -телуриди.

Іон-радикальному перфтороалкілюванню піддаються і С-нуклеофіли. На прикладі β -дикетонів показано, що в рідкому амоніаку при дії перфто-

роалкілідидів і опроміюванні утворюються β -перфтороалкіл- β -аміновінілкетони [23].

Реакція іон-радикального перфтороалкілювання дала можливість отримати різноманітні продукти окиснення перфтороалкілсульфідів — перфтороалкілсульфоксидів та -сульфонів. А.В.Мацнев [24] вперше синтезував фторовмісні оптично активні сульфоксиди з групами *SOCF_3 , *SOCF_2H та *SOCF_2I .

Л.М.Ягупольським зі співробітниками знайдена нова реакція електрофільного перфтороалкілювання [25]. Для цього треба було синтезувати нові типи сполук, в яких перфтороалкільні радикали знаходяться біля гетероатомів, що мають позитивний заряд. З цією метою вперше були синтезовані сполуки йоду — арилперфтороалкілідонієві солі з різними перфтороалкільними радикалами, крім першого члена ряду — трифторометильної групи, яка виявилась нестійкою при з'єднанні з системою ArI^+ . Але усі інші арилідонієві солі з радикалами, починаючи з C_2F_5 , стійкі.

Йодонієві солі синтезовані Л.М.Ягупольським, В.В.Лялінім та іншими [26] конденсацією вперше отриманих ди(трифтороацетокси)йодоперфтороалканів з толуолом у трифторооцтової кислоті з подальшим обміном трифтороацетоксигрупи на інші аніони.

У реакцію катіонного перфтороалкілювання вступають навіть неорганічні солі: нітрит натрію, ціаністий, роданістий і селеноціаністий калій. При цьому утворюються нітро-, ціано-, ціанотіо- і ціаноселеноперфтороалкани. Узагальнення досліджень з реакцій катіонного перфтороалкілювання наведено в огляді [27].

Встановлено, що за аналогією з йодонієвими солями перфтороалкілюючу дію виявляють також і вперше отримані Н.В.Кондратенко діарилтрифторометилсульфонієві солі [28].

Ці діарилтрифторометилсульфонієві солі синтезовані, виходячи із арилтрифторометилсульфоксидів, в яких атом кисню заміщувався за допомогою солі $^+SF_3 SbF_6^-$ та при цьому утворювались реакційоздатні сполуки $ArS^+(CF_3)SbF_6^-$. Конденсацією цих солей з ксилолом, анізолом були отримані діарилтрифторометилсульфонієві солі і показано, що вони є електрофільними агентами, які здатні, наприклад, перетворювати 4-нітротрифторометилтіофенолят натрію на 4-нітрофенілтрифторометилсульфід. Але ці нові реагенти не були дуже активними, тому що мали електронодонорні замісники, які зменшували позитивний заряд на атомі сірки. Потім був знайдений новий метод отримання цих солей шляхом фторування діарилсульфідів, які містили електроноакцепторні замісники, дифторидом ксенону. В цих дифтородіарилсульфідах атом фтору заміщувався трифторометильною групою за допомогою трифторометильного аніона CF_3^- .

Таким чином, нуклеофільний реагент CF_3^- був перетворений на електрофільний агент. За допо-

могою таких фторовмісних діарилсульфонієвих солей, які не мали в бензольних ядрах замісників або, що значно краще, містили нітрогрупи, вдалося провести трифторометилування не тільки тіофенолятів, але й тетраетилтіосечовини, тіокетону Міхлера, електронозбагачених ароматичних та гетероциклічних сполук [29].

Л.М.Ягупольський і А.В.Мацнев [29] трифторометилували навіть солі арилсульфінних, фосфінних сполук та неорганічні солі (наприклад, йодид натрію). Зараз ці реакції визнані світовою хімічною спільнотою, вони є здобутком учених ІОХ НАН України, які відкрили новий електрофільний метод введення перфтороалкільних груп в органічні та неорганічні сполуки. Багато іноземних учених [30] називають цю нову реакцію та ці нові реагенти ім'ям автора — Л.М.Ягупольського. Зараз ці роботи отримали широкий розвиток у різних країнах, особливо в США, Франції, Швейцарії.

Отже, виходячи із вищенаведеного, зрозуміло, якого великого значення набувають винайдені реакції електрофільного перфтороалкілювання за допомогою синтезованих арилперфтороалкілідонієвих та діарилперфтороалкілсульфонієвих солей.

Взаємодією арилйодидів або арильбромідів з трифторометилімідними сполуками можливе пряме введення трифторометильної групи.

Л.М.Ягупольський спільно з Н.В.Кондратенко і О.О.Коломейцевим знайдено метод безпосереднього введення трифторометилтіогрупи в ароматичні сполуки дією трифторометилсульфіду міді на їх йодо- та бромпохідні. Цей метод дозволив отримати гекса(трифторометилтіо)бензоли та їх селенопохідні [31]. Метод особливо зручний для синтезу арилтрифторометилтіосполук, що містять електроноакцепторні замісники, наприклад, нітрогрупу.

В активованих електроноакцепторними замісниками фторобензолах атом фтору заміщується перфторо-трет-бутильною групою. Перфторокарбаніони, що утворюються приєднанням фторидіона до фтороолефіну, легко заміщують атоми фтору або хлору в ароматичних чи гетероциклічних сполуках. Л.М.Ягупольський і Н.В.Кондратенко [32] нагріванням 3- або 4-фторофталонітрилу з перфтороізобутиленом і фторидом цезію в сульфолані отримали 3- або 4-перфторо-трет-бутилзаміщені фталонітрили відповідно. Арилперфторо-трет-бутилсульфіди та —селеніди були одержані взаємодією арилсульфеніл- і селенілхлоридів з 4-перфторо-трет-бутилцезієм в ацетонітрилі [33]. Окисненням одержаних сульфідів синтезовані відповідні сульфони.

Ароматичні сполуки з ненасиченими фторовмісними замісниками

1-Арил-2-перфтороалкілетилени вперше одержані Л.М.Ягупольським та Ю.А.Фіалковим [34] фторуванням 1-феніл-2-трихлорометилетилени три-

фторидом сурми. Синтезовані різні похідні вініленового гомолога бензотрифториду [34-36]. Були отримані похідні 1-феніл-2-трифторометилетилени з використанням реакції галогеноарилування Меєрвейна та взаємодією солі діазонію з доступним 3,3,3-трифторопропенем з подальшим відщепленням хлороводню від синтезованого продукту [37].

При нітруванні 1-феніл-2-трифторометилетилени утворюється суміш орто- і пара-ізомерів, отже група $\text{CH}=\text{CH}-\text{CF}_3$ — замісник першого роду; досліджено, що вона виявляє менший за CF_3 групу електроноакцепторний ефект, але може передавати ефект спряження фенолятного іона через вініленову ланку на трифторометильну групу [36].

Арилперфтороалкілацетилени вперше синтезовані Л.М.Ягупольським та Ю.А.Фіалковим [34].

Л.М.Ягупольським із А.Г.Галушко [38] та Н.А.Маліченко [39-41] синтезовані гетероциклічні сполуки, що містять трифторовінільну групу $\text{CF}=\text{CF}_2$, піролізом натрієвих солей β -гетарилперфторопріонових кислот. Так, одержані α -трифторовінілпіридин [38] і 2-трифторовінілбензотіазол [41]. Остання сполука та 2-трифторовінілхінолін були отримані Л.М.Ягупольським спільно з Н.В.Кондратенко і О.І.Чернегою за реакцією Штілле взаємодією 2-йодопохідних бензотіазолу та хіноліну з трибутилловотрифтороетиленом. Таким чином, ці гетероциклічні сполуки стали цілком доступними і з них були синтезовані ціанінові барвники з повністю фторованим поліметиновим ланцюгом [42].

Угрупування $\text{CF}=\text{CFCl}$ введено в бензотіазол Ю.Л.Ягупольським [43] дією трифторохлороетилену на літієве похідне бензотіазолу.

М.М.Кремльовим взаємодією α,β -дифторо- β -хлоростиролу з бутиллітієм отримано α,β -дифторостироллітію, який при дії двоокису вуглецю утворює α,β -дифторокоричні кислоти [44], а з N-формілпіперидином — транс- α,β -дифторокоричний альдегід та його похідні [45].

А.П.Севастьян показано, що α,β,β -трифторостирол реагує з ціаністим натрієм в ацетонітрилі в присутності каталітичних кількостей води з одержанням суміші цис- і транс-ізомерів нітрилу α,β -дифторокоричної кислоти у співвідношенні 1:3 [46].

Ненасичені фторовані кислоти синтезовані М.М.Кремльовим [44, 46-48]. Загальним методом синтезу α,β -дифторокоричних кислот є взаємодія з діоксидом вуглецю літієвих похідних, одержаних із доступних α,β -дифторо- β -хлоростиролів [44]. Угрупування $\text{CF}=\text{CF}-\text{COOH}$ є замісником першого роду. Із срібних солей транс- α,β -дифторокоричної кислоти та її похідних з йодом за реакцією Хундикера одержані арил- α,β -дифторовінілйодиди [49]. Отримані вінілйодиди зберігають транс-конфігурацію дифторовініленового фрагмента — $\text{CF}=\text{CF}-\text{I}$.

З метою вивчення передачі електронних впливів через перфторополієнову систему Л.М.Ягупольським та М.М.Кремльовим [47, 48] синтезо-

вана серія арилтетрафтородієнових кислот, які містять 1,2,3,4-тетрафторо-1,3-бутадієнову ланку $-CF=CF-CF=CF-$, виходячи з α -хлорперфторобутадієнів. Одержані фторовмісні бутадієнові кислоти є транс-транс-ізомерами, що знаходяться в цисоїдній конформації. Фенілперфторобутадієнова кислота та її похідні, незважаючи на неплоску будову, виявляють властивості нематичного рідкого кристалу.

Л.М.Ягупольським, Ю.А.Фіалковим та С.В.Шеляженко був виконаний великий цикл робіт, в яких показано, що введення фторованих груп дозволяє значною мірою і в корисному напрямку змінювати властивості рідкокристалічних речовин.

Спряжені α,ω -діарилперфторополієни

α,ω -Діарилполієни — тип спряжених полієнових систем, які є класичними об'єктами для встановлення важливих закономірностей теорії кольоровості. Л.М.Ягупольський з М.М.Кремльовим і співробітниками [25, 50-53] розробили методи одержання нових типів спряжених полієнових систем — α,ω -діарилперфторополієнів загальної формули $Ar(CF=CF)_nAr$, де $n = 2-6$. Загальний метод синтезу цього класу сполук був заснований на винайденій ними реакції. Виявилось, що малополяризовані ароматичні поліфторовініллітєві сполуки здатні реагувати з поліфторолефінами з утворенням спряжених перфторополієнових систем. Усі α,ω -діарилперфторополієни — тверді кристалічні сполуки. Встановлені особливості просторової будови цих сполук [54] і показано, що через перфторовані поліметинові ланцюги відбувається передача електронних ефектів [55, 56]. Знайдені сполуки цього типу з властивостями рідких кристалів [57].

σ -Комплекси ароматичних похідних з фторсульфонільними і трифторометилсульфонільними групами

Раніше вважалось, що σ -комплекси типу комплексів Мейзенгеймера здатні утворювати тільки нітропохідні. На підставі цього висувалися припущення, що при активації субстрату іншими електронноакцепторними групами реакції нуклеофільного заміщення перебігають не за класичним S_NAr механізмом, а за відмінними схемами.

Такі твердження було спростовано. Л.М.Ягупольський, В.М.Бойко, Г.М.Шупак та М.В.Ігнат'єв на прикладі взаємодії 1,3,5-трис(трифторометилсульфоніл)бензолу з рядом нуклеофільних агентів показали, що ця високоактивна сполука, хоча і не містить жодної нітрогрупи, утворює стійкі σ -комплекси [58-61].

Вивчені різноманітні аніонні σ -комплекси ароматичних сполук, що містять трифторометилсульфонільні групи з алкоголями, фенолями, тіофенолями, ціанідами, сульфитами.

Отримані результати знайшли підтвердження і на іншому об'єкті. Виявилось, що 1,3,5-трис(фто-

росульфоніл)бензол при взаємодії з морфоліном, сульфитом натрію, з карбаніонами малонового, ацетоцтового естерів, нітрометану та димедону здатний приєднувати нуклеофільні агенти до вільного положення ароматичного кільця з утворенням відповідних аніонних σ -комплексів [62].

Ароматичні сполуки з атомами фтору або з фторовмісними замісниками біля атома фосфору

У 1959 р. Л.М.Ягупольський і Ж.М.Іванова отримали першу органічну сполуку пентакоординованого фосфору — фенілтетрафторофосфоран [63]. При взаємодії фенілдихлорофосфіну з трифторидом сурми відбувається реакція окиснювального фторування з утворенням фенілтетрафторофосфорану, а не фенілдифторофосфіну, як того можна було очікувати. При цьому трифторид сурми кількісно відновлюється до металічної сурми. Такі ж сполуки фосфору одержують і при дії трифториду сурми на п-трифторометил- і фенілтетрахлорофосфор [64].

Обмін хлору на фтор проходить також у тих випадках, коли біля атома фосфору знаходяться атоми кисню або сірки. Дією фториду цинку на дихлороангідриди феніл- або арилтіофосфонових кислот утворюються їх дифтороангідриди [65].

Арил- або алкілперфтороалкілфторофосфорани синтезовані взаємодією трис(перфтороетил- або перфторопропіл)дифторофосфоранів з фенілчи п-толіллітєм. Цікаво, що при цьому відбувається заміщення перфтороалкільного радикалу, а не атома фтору як у випадку алкіллітєвих сполук [66].

Арилбіс(перфтороетил- та гептафторопропіл)фосфіноксиди одержані гідролізом відповідних фторовмісних дихлорофосфоранів [67].

Раніше вважалось, що фосфороорганічні сполуки не підлягають електрохімічному фторуванню, тому що фосфор отруює електроди. Однак Л.М.Ягупольським, В.Я.Семенієм, М.В.Ігнат'євим та В.М.Завацьким [68] встановлено, що триалкілфосфіноксиди перетворюються при електрохімічному фторуванні на трис(перфтороалкіл)дифторофосфорани. Гідролізом останніх легко утворюються трис(перфтороалкіл)фосфінові і фосфонові кислоти, що зробило доступним цей раніше екзотичний клас фосфороорганічних сполук з перфтороалкільними групами біля атома фосфору.

Фторовмісні сполуки полівалентного йоду

Л.М.Ягупольським разом із В.В.Ляліним, І.І.Малетіною, В.В.Ордою, А.А.Мироновою [25-27, 69-81] розроблені методи одержання фторовмісних похідних полівалентного йоду різних типів.

Синтезовані дифторойодоарени дією тетрафториду сірки на йодозилсполуки або ди(трифтороацетокси)йодопохідні [71], а також із арилйодидів і дифториду ксенону [72].

При нагріванні йодил- або дифторойодиларенів з тетрафторидом сірки вперше отримані органічні похідні пентакоординаційного йоду —

тетрафторойодоарени [73]. Тетрафторойодбензол менш реакційноздатний за пентафторид йоду. В залежності від взятих кількостей реагентів тетрафторойодбензолу та трифенілфосфіну відбувається окисне фторування останнього до трифенілдіфторфосфорану та дифторойодо- чи йодобензолу [73].

Аналогічно йодилбензолу реагують тетрафторойодобензоли з ангідридами перфторокарбонових кислот і утворюють новий тип сполук — тетракіс(перфтороацилокси)йодоарени [76].

У 1971 р. вперше були синтезовані арилперфтороалкілідонієві солі Л.М.Ягупольським, В.В.Лялінім зі співробітниками [26]. Найбільш важливою властивістю арилперфтороалкілідонієвих солей є їх спроможність передавати перфтороалкільний радикал різним нуклеофільним агентам. Вперше це було показано в 1978 р. Л.М.Ягупольським зі співробітниками [70] на прикладі *p*-толіл-*n*-перфтороалкілідоній хлоридів. Взаємодію борофторидів фенілперфтороалкілідонію з нуклеофільними агентами проводили в таких же умовах, як і при застосуванні відповідних хлоридів. Виявилось, що виходи продуктів перфтороалкілювання *p*-нітротіофеноляту натрію, моно- та диметиланіліну значно вищі, ніж при застосуванні хлоридів і по даних газорідинної хроматографії наближаються до кількісних [69].

Таким чином, вперше синтезовані арилперфтороалкілідонієві солі знайшли широке використання для введення перфтороалкільних радикалів у різні типи органічних сполук.

Вивчена алкілююча властивість йодонієвих солей, у яких перфтороалкільний радикал відокремлено від атома йоду метиленовою групою — борофториди арил-1,1-дигідрополіфтороалкілідонію, і показано, що ці солі є більш сильними алкілюючими агентами, ніж їх перфтороалкільні аналоги [79]. Відмінність реакційної дії йодонієвих солей з перфтороалкільним радикалом від таких же солей з 1,1-дигідрополіфтороалкільним радикалом виявляється при їх взаємодії з азотовмісними сполуками. Якщо арилперфтороалкілідонієві солі не алкілюють піридин, то арил-1,1-дигідрополіфтороалкілідонієві солі алкілюють третинні аміни, піридин і інші гетероциклічні азотовмісні основи. Анілін, *N*-етиланілін і фенілетиламін поліфтороалкілюються тільки по атому азоту, а у випадку *N,N*-диметиланіліну утворюється суміш продуктів поліфтороалкілювання атома азоту диметиламіногрупи — четвертинні солі і в параположення ароматичного ядра [79].

Ю.Л.Ягупольський зі співробітниками [80] взаємодією ди(ацетокси)йодоаренів з метандисульфотридом у розчині метиленхлориду при кімнатній температурі одержали арилідоніюди(фторсульфоніл)метиліди.

Л.М.Ягупольським та І.І.Малетиною [81] розроблений спосіб одержання йодонієвих ілідів з групою $I=NSO_2CF_3$ взаємодією дифторойодоаренів з *N,N*-біс(триметилсиліл)трифторометан-

сульфамідом. За цим методом із тетрафторойодоаренів одержані іліди нового типу — азотовмісні іліди п'ятивалентного йоду, а саме біс(трифторометилсульфоніліміно)йодоарени.

Електронна природа фторовмісних замісників

Л.М.Ягупольський завжди приділяв велику увагу досягненням і розвитку теоретичної органічної хімії. Тому він не обмежувався тільки розробкою синтетичних методів одержання фторовмісних сполук, а й постійно стимулював роботи з вивчення електронної і просторової будови одержаних речовин, їх спектральних даних, дипольних моментів. Особливо велика увага приділялась вивченню електронної природи фторовмісних замісників різноманітними методами, про що свідчать численні статті і опублікований в 1974 р. спільно з А.Я.Ільченко та Н.В.Кондратенко [82] огляд на цю тему. З'ясований вплив більш ніж 60 фторовмісних замісників на властивості ароматичних сполук.

Разом з Л.Н.Ягупольською [83] та В.Ф.Бистровим [25] (Інститут хімічної фізики АН СРСР, м. Москва) вперше визначені σ -константи фторовмісних замісників.

Електронна природа фторовмісних замісників проявляється в її спрямовуючій дії в реакціях електрофільного заміщення в ароматичних сполуках. Встановлено, що орто-, пара-орієнтуючий вплив гідроксильної або аміногруп зберігається при заміні атома водню навіть сильними електроноакцепторними угрупованнями — CF_3 , CF_3CO і SO_2CF_3 . Замісники OCF_3 , OSO_2CF_3 , $NHSO_2CF_3$ спрямовують нітрогрупу при нітруванні, головним чином в пара-положення. Змінити орієнтацію тривалентного атома азоту вдається тільки введенням до нього двох груп SO_2CF_3 [84]. При нітруванні *N,N*-біс(трифторометилсульфоніл)аніліну утворюється 80% *m*-ізомера і тільки 10% *p*-ізомера.

Використання сполук з більш електроноакцепторною трифторометилсульфонільною групою, ніж нітрогрупа дозволило В.М.Бойку [85] встановити нові закономірності реакцій нуклеофільного заміщення в ароматичному ядрі.

Л.М.Ягупольський [86] запропонував оригінальний принцип побудови ще більш сильних (надсильних) електроноакцепторних замісників, який полягає в заміні атома кисню у складі замісника, наприклад, SO_2CF_3 на трифторметилсульфонільну ($=NSO_2CF_3$) групу. Виходячи з цього принципу, який відомий американський вчений Р.Тафт [87] назвав принципом Ягупольського, група SO_2CF_3 була перетворена на групу $S(O)(=NSO_2CF_3)CF_3$, а група SO_2F — в $S(O)(NSO_2CF_3)F$ і $S(=NSO_2CF_3)_2F$, які виявились дійсно найсильнішими з цих відомих електроноакцепторних замісників [88]. Шкала Гамметта для стійких замісників мала значення σ_p -констант до 1.04 (SO_2CF_3), а для цих нових замісників σ_p складала 1.4-1.75, тобто відповідала впливу двох або трьох нітрогруп в одній молекулі.

Яскравий приклад зміни реакційної здатності сполук при заміні sp^2 атома кисню на більш електроноакцепторну групу $=NSO_2CF_3$ являє аза-перегрупування Курціуса. Л.М.Ягупольським, С.В.Шеляженко, І.І.Малетиною і В.М.Петриком [89] встановлено, що при взаємодії імідоїлхлоридів $RC(Cl)=NSO_2CF_3$ з азидом натрію з високими виходами утворюються карбодііміди $RN=C=NSO_2CF_3$. Заміна кисню на групу $=NSO_2CF_3$ в донорно-акцепторних системах, які містять карбонільну групу, особливо в кетоціанінових барвниках, дає глибокозабарвлені барвники, що поглинають у близькій інфрачервоній області. Максимуми поглинання одержаних сполук зсуваються в напрямку довгих хвиль у порівнянні з відповідними карбонільними сполуками до 150-200 нм.

Використовуючи принцип створення надсильних електроноакцепторних замісників при заміні карбонільного атома кисню на трифторометансульфоніліміногрупу, вдалося відкрити [89-91] не тільки аза-реакцію Курціуса, а також аза-реакції Лоссеня, Гофмана з утворенням замість ізоціанатів фторовмісних карбодіімідів.

Л.М.Ягупольським, С.В.Шеляженко, І.І.Малетиною та Л.В.Соколенко [90] встановлено, що азааналоги гідроксамових кислот з групою $=NSO_2CF_3$ замість карбонільного атома кисню вступають в перегрупування аза-Лоссеня. В залежності від умов реакції продуктами перегрупування є карбодііміди або N-трифторометилсульфоніл-N'-аренхлороформамідини, які є перспективними синтонами.

Синтезовано азааналоги амідів аренкарбонових кислот з групами $=NSO_2CF_3$ та $=NSO_2C_4F_9$ замість карбонільного атома кисню. Знайдено умови, в яких отримані сполуки вступають в окиснювальне перегрупування типу Гофмана [91] під дією діацилоксидоаренів з утворенням відповідних карбодіімідів, і показано, що донорні замісники в ароматичному ядрі полегшують, а акцепторні ускладнюють перебіг реакції.

Ю.Л.Ягупольський, Т.І.Савіна, Н.В.Павленко та Р.Ю.Гарляускайте [92-94] показали, що під впливом надсильних замісників кислотність зв'язків CH , NH , OH збільшується на десятки порядків. Так, спільно з проф. І.А.Коппелем (Естонія) [87] досліджено, що заміна атомів кисню в п-толуолсульфаміді на дві $=NSO_2CF_3$ групи збільшує кислотність на 25 порядків у газовій фазі, а у диметилсульфоксиді — на 13 одиниць pK_a . Трифторометансульфонова кислота CF_3SO_2OH належить до надсильних кислот. У відповідності зі згаданим принципом Р.Ю.Гарляускайте [95] синтезувала кислоту, в якій атоми кисню замінені на дві $=NSO_2CF_3$ групи, а саме: $CF_3S(=NSO_2CF_3)_2OH$, яка є найсильнішою з усіх відомих органічних кислот.

Фторовмісні барвники

Протягом усієї наукової діяльності Л.М.Ягупольський приділяв особливу увагу розробці ме-

тодів синтезу і вивченню спектральних властивостей барвників з фторовмісними замісниками.

Л.М.Ягупольським, Ю.Л.Ягупольським, А.Я.Ільченком, Н.В.Кондратенко, В.І.Троїцькою, С.В.Пазенком [25] детально вивчені ціанінові барвники з фторовмісними замісниками в гетероциклічних ядрах і з атомами фтору та перфторалкільними групами в поліметиновому ланцюгу.

Електроноакцепторні замісники, наприклад, трифторометилсульфонільна група в гетероциклічних ядрах тіа-, іміда-, хінокарбоціанінів, як правило, проявляють батохромний ефект, тобто зсувають смуги поглинання в довгохвильовому напрямку. Крім того, такі замісники закономірно знижують основність барвників. Виявилось, що основність імідакарбоціанінів суттєво впливає на сенсibiliзуючу дію цих барвників в галогеносрібних фотографічних емульсіях. Це дозволило Л.М.Ягупольському та В.І.Троїцькій [96] створити високоефективний сенсibiliзатор — 5,5¹-біс(трифторометилсульфоніл)імідакарбоціанін, який знайшов практичне застосування у виробництві кольорової позитивної кіноплівки на заводі "Свема" в м. Шостка.

Цікавими виявились результати введення атомів фтору та перфторалкільних груп у поліметиновий ланцюг ціанінових барвників. З цією метою Ю.Л.Ягупольським, М.М.Кульчицьким, С.В.Пазенком були розроблені оригінальні методи синтезу таких барвників [25]. Зокрема, в карбоціанінах електронодонорні за ефектом спряження замісники в α - і γ -положеннях триметинового ланцюга проявляють батохромний ефект, а в β -положенні, навпаки, гіпсохромний.

Встановлено, що переважний вплив на забарвлення виявляють ефекти спряження замісників, а не індуктивні ефекти. За ефектом спряження атом фтору є електронодонорним. Особливо чітко проявився цей ефект в поліметиновому ланцюгу ціанінових барвників. Несподівано виявилось, що атом фтору, цей найбільш електронегативний елемент впливає на колір барвників як електронодонорний замісник, тобто проявляє в α - і γ -положеннях ланцюга батохромний, а в β -положенні — гіпсохромний ефект.

М.М.Кульчицьким [97] синтезований тіакарбоціанін з повністю фторованим ланцюгом, причому він має інтенсивне забарвлення і поглинає світло в більш довгохвильовій області, ніж незаміщений в ланцюгу тіакарбоціанін. Це свідчить про принципову можливість існування нового типу поліметинових барвників з повністю фторованими ланцюгами.

Ю.Л.Ягупольський розробив метод синтезу α, β -дифторо- та α, β, γ -трифторокарбоціанінів [98].

С.В.Пазенком, Е.О.Чайкою [99] введені фтороалкільні групи в β -положення поліметинового ланцюга барвників. Для порівняння властивостей фторо- і хлоровмісних барвників О.О.Чайкою були розроблені оригінальні методи синтезу хлоровмісних ціанінів, у тому числі — карбоціанінів з повністю хлорованим поліметиновим ланцюгом [100].

Поступове заміщення атомів водню метильної групи в β -положенні поліметинового ланцюга атомами фтору зміщує смугу поглинання в довгохвильовий бік. Об'ємні перфторалкільні групи можуть переводити молекули барвника зі звичайної всюдитранс-конформації в моно-цис-конформацію. Л.І.Трушаніною одержані ціанінові барвники з фторованими циклами в хромофорі [101, 102]. У тіакарбоціанінах, що мають у ланцюгу одночасно електронодонорний і електроноакцепторний замісники, спостерігався спектральний ефект їх взаємодії: зсув смуги поглинання під дією двох замісників протилежної електронної природи перевищує суму зсувів, викликаних окремими замісниками у відповідних монозаміщених барвниках.

Квантово-хімічні розрахунки та пояснення впливу фтору і фторованих замісників на колір та властивості ціанінових барвників виконав д.х.н., проф. А.Я.Льченко [103].

Важливим типом фторовмісних барвників, одержаних Л.М.Ягупольським та Л.З.Гандельсман [104], є 4-заміщені диметиламіноазобарвники. Для азобарвників характерна галохромія, тобто поглинання забарвлення при дії кислот. Було знайдено кореляційну залежність зсуву максимуму поглинання при солеутворенні від електронної природи замісників у положенні 4 цих барвників. З цієї залежності видно, що введення сильних електроноакцепторних фторовмісних замісників приводить до того, що барвники не змінюють забарвлення при дії кислоти або навіть проявляють негативну галохромію, тобто смуга поглинання зсувається в короткохвильовий бік.

З метою отримання барвників з практично корисними властивостями Л.М.Ягупольським та його співробітниками були синтезовані люмінофори різних типів, фталоціанінові барвники, кумарини, похідні бензиліденаніліну. Спільно з проф. Б.М.Красовицьким (м. Харків) [105] встановлено, що в багатьох випадках, коли нітрогрупа гасить або зменшує ефективність люмінесценції, введення фторовмісних замісників збільшує її ефективність і світлостійкість барвників.

Фторовмісні лікарські препарати

Велику кількість робіт Л.М.Ягупольський і його співробітники [25] присвятили встановленню впливу фторовмісних замісників на властивості біологічно активних сполук. У результаті синтезу і детального вивчення похідних 1,4-дигідропіридину з фторовмісними замісниками у бензольному кільці, яке знаходиться в 4-положенні, Л.М.Ягупольським, Ю.А.Фіалковим, С.В.Шеляженко [106] спільно зі співробітниками Інституту органічної хімії АН Латв. РСР (м. Рига, проф. Г.Я.Дубурс) впроваджено в медичну практику оригінальний гіпотензивний препарат — блокатор кальцієвих каналів “Форидон”. Він містить в орто-положенні бензольного кільця дифторометоксильну (OCHF_2) групу. Широке застосування препарату показало

доцільність введення цього нового фармакофорного угруповання в інші лікарські препарати.

Роботи з впливу фторовмісних замісників на властивості сполук, які застосовуються для лікування серцево-судинних захворювань, узагальнені в монографії “Organofluorine compounds in medicinal chemistry and biomedical application”, виданій за редакцією американського вченого R.Filler, японського вченого Y.Kobayashi та проф. Л.М.Ягупольського видавництвом “Elsevier” у 1993 р.

Л.М.Ягупольський, І.І.Малетіна, К.І.Петко синтезували оригінальний малотоксичний препарат, активатор калієвих каналів “Флокалін”, який виявляє кардіотонічну та спазмолітичну дію і проходить доклінічні випробування [107].

На Борщагівському хіміко-фармацевтичному заводі (м. Київ) впроваджений у виробництво новий нестероїдний протизапальний препарат для дерматології і отоларингології “Дифторант”. Ця робота виконана Л.М.Ягупольським спільно з Ю.А.Фіалковим, М.М.Кремльовим і співробітниками Інституту фармакології і токсикології АМН України (м. Київ) В.С.Даниленком і К.А.Чорноштаном [108]. Дифторант рекомендовано для лікування псоріазу, екземи, червоного плескатого лишая і зовнішнього отиту.

Під керівництвом Л.М.Ягупольського Д.В.Федюком [109] отримані нові фторовмісні препарати — похідні бензімідазолу, які є блокаторами ангіотензину II, а Ю.А.Фіалковим — N-арилзаміщені 2-аміноімідазоліну — аналоги клофеліну.

Л.М.Ягупольський, І.І.Малетіна та К.І.Петко [110] здійснили синтез гібридної молекули, що містить одночасно фрагменти блокатора кальцієвих каналів (форидону) і активатора калієвих каналів (флокаліну). Ця сполука виявляє обидва ефекти і є першим представником нового класу фармакологічних гібридних молекул.

Роботами Л.М.Ягупольського зі співробітниками зроблено вагомий внесок у розвиток фторорганічної хімії, завдяки якому сполуки з фторовмісними замісниками стали доступними для органічної хімії.

Функціональнозаміщені дифторометан- та тетрафтороетансульфонілфториди

М.Д.Волковим, В.П.Назаретяном та Л.М.Ягупольським розроблені методи синтезу заміщених дифторометансульфонілфторидів, які містять атоми галогенів йод-, бром-, хлор-, фтор- та функціональні групи: ізоціанато-, ціано- та гетарилогрупи.

Знайдено, що галогеноформілдіфторометансульфонілфториди при дії УФ-опромінення фрагментуються з елімінуванням не двооксиду сірки, як при нагріванні, а оксиду вуглецю з утворенням невідомих раніше галогенодифторометансульфонілфторидів [111]. Один з них — йододифторометансульфонілфторид як похідне трифторойодометану, що містить замість атома фтору фторосуль-

фонільну групу, в реакції з вінілхлоридом легко перетворюється на теломерні поліфтороалкансульфонілфториди [112] — цінні продукти для створення нових електролітів та поверхнево-активних речовин.

Вивчена реакція Курціуса для фторосульфоніловмісних перфтороацилазидів та одержано високореакційний ізоціанатодифторометансульфонілфторид. Отриманий перший представник гетарилодифторометансульфонілфторидів — (бензотіазоло-2-іл)дифторометан-сульфонілфторид [113].

З'ясовано, що галогеноформілдифторометансульфонілфториди при дії на них фториду калію у диметилсульфаті утворюють 2-(метокси)тетрафтороетансульфонілфторид [114].

На основі заміщених дифторометан- та тетрафтороетансульфонілфторидів синтезовані сульфонілази, сульфінати, сульфонілхлориди, сульфокислоти, сульфоніламіди та арилові естери відповідних сульфокислот. Встановлено, що функціональнозаміщені дифторометансульфонілфториди в реакціях з нуклеофілами значно реакційноздатніші, ніж 2-функціональнозаміщені тетрафтороетансульфонілфториди.

Реакції Шмідта та Дікмана перфторокарбонових кислот

Вперше проведені реакції Шмідта та Дікмана в ряду перфторокарбонових кислот та їх естерів (Л.М.Ягупольський, А.М.Алексєєнко, А.Я.Ільченко) [115, 116]. Перфторокарбонові кислоти не реагують з азидною кислотою в присутності концентрованої сірчаної кислоти, а тільки з 20% олеумом вступають у реакцію Шмідта з утворенням амідів з меншим числом вуглецевих атомів. Отримання амідів в якості кінцевих продуктів реакції зв'язано з легким гідролізом проміжних амінів з перфторованим радикалом біля атома азоту. Таке скорочення вуглецевого ланцюга дає можливість отримувати важкодоступні перфторо- та поліфторокарбонові кислоти.

Було знайдено умови проведення реакції Дікмана з естерів перфтородикарбонових кислот у присутності добре диспергованого натрію. Це дало можливість отримувати раніше малодоступні перфтороциклоалканони з майже кількісним виходом.

Встановлено, що заміна атомів водню на атоми фтору в вуглецевому ланцюгу дикарбонової кислоти сприяє реакції Дікмана. Конденсація естерів перфторокарбонових кислот проходить при кімнатній температурі.

Хімія елементоорганічних сполук фтору

Хімія органічних сполук перехідних металів на теперішній період часу інтенсивно розвивається. Важливим завданням у цій галузі є застосування комплексів перехідних металів у синтезі органічних сполук, серед яких особливе місце займають карбоніли металів.

І.І.Герус та Ю.Л.Ягупольський [117] провели фундаментальні дослідження з хімії карбонільних комплексів металів (заліза, ренію, марганцю) з σ -зв'язаними фторовмісними угрупованнями, вивчили фізичні та хімічні властивості і показали можливість їх застосування для одержання фторовмісних сполук.

Знайдена та вивчена раніше невідома для карбонілів металів реакція симетризації — диспропорціювання перфтороалкілзалізотетракарбонілідидів під дією фториду срібла у біс(перфтороалкіл)залізотетракарбонілі [117]. Міграція перфтороалкільної групи має катіонний характер і може бути застосована для м'якого катіонного перфтороалкілювання активованих ароматичних субстратів [118].

У 1990 р. О.О.Коломейцев і Ю.Л.Ягупольський розпочали вивчення трифторометилтриметилсилану як реагента аніонного трифторометилування. Було знайдено, що в присутності джерел фторид-іона відбувається заміна атомів фтору перфтороароматичних сполук на трифторометильну групу [119]. О.О.Коломейцевим та В.М.Мовчун при взаємодії трифторометилтриметилсилану в присутності джерел фторид-іона з арилсульфонілфторидами синтезовані арилтрифторометилсульфони [120].

За допомогою аніонного трифторометилування 1,2,4,5-тетракіс(трифторометил)бензолу отримано стабільну карбаніонну циклогексадієнідну сіль, що містить п'ять трифторометильних груп [121]. Це є першим прикладом приєднання трифторометил-аніона до активованого подвійного вуглець-вуглецевого зв'язку.

Хімія фторовмісних сполук бісмуту була розвинена роботами Н.В.Кириї, С.В.Пазенка та Ю.Л.Ягупольського у співпраці з німецькими вченими університету м. Кьольн — проф. Д.Науманом та доктором В.Туррою. Вперше отримані фторовмісні іліди та іміни триарилбісмуту [122], трифторометильні похідні бісмуту (V) [123] та тетракіс(трифторометил)бісмутати [124]. Останні виявилися реагентами аніонного трифторометилування.

Ю.Л.Ягупольським, М.М.Кремльовим та Н.В.Кириї у співпраці з німецькими хіміками були виконані фундаментальні дослідження з вивчення властивостей трифторометилуючої системи кремнію: трифторометилтриметилсилан у присутності джерел фторид-іона. Показано, що при додаванні фторид-іона до трифторометилтриметилсилану утворюються проміжні біс(трифторометил)силікати, які здатні в подальшому передавати трифторометильні групи органічним сполукам. Утворення біс(трифторометил)силікатів зафіксовано методом спектроскопії низькотемпературного ЯМР на ядрах фтору, кремнію та вуглецю [125].

Трифторометильні похідні елементів головних груп періодичної системи, таких як цинк, кадмій, бісмут здатні у м'яких умовах та під дією каталіза-

тора генерувати дифторокарбен. Як приклад карбеноїдних реакцій трифторометильних похідних елементів слід навести метод дифтороциклопропанування олефінів та дієнів за допомогою системи трис(трифторометил)бісмут-трихлорид алюмінію [126].

У рамках тривалої співпраці з фахівцями кафедри неорганічної хімії університету м. Кьольн (Німеччина) в останнє десятиріччя проведено широке вивчення трифторометилуючої здатності трифторометилтриметилсилану в присутності фторид-іона. Було досліджено трифторометилування гетерокумуленів — ізоціанатів, ізотіаціанатів та сульфініламінів, що дає змогу легко синтезувати аміді трифторооцтової, трифторотіаоцтової та трифторометансульфінової кислот [127, 128].

Ю.Л.Ягупольський та Н.В.Кирий [129-131] при дослідженні трифторометилуючої системи — трифторометилтриметилсилан/фторид-іон показали, що елементарні сірка, селен та телур реагують з утворенням стабільних трифторометанпнікногенів — солей, які застосовуються для введення трифторометилтіо- та селеногруп до органічних молекул.

Л.А.Бабаджанова, Ю.Л.Ягупольський та Н.В.Кирий [132] знайшли, що трифторометилтриметилсилан є єдиним трифторометилуючим агентом (на відміну від літєвих чи магнієвих фторовмісних похідних), який здатен реагувати з сірковуглецем з утворенням солей трифтородитіаоцтової кислоти. Ті ж автори [133] розробили зручний метод одержання біс(трифторометил)метилгідроксипохідних, виходячи з ангідридів або активованих ефірів карбонових кислот аліфатичного, ароматичного та гетероциклічного рядів.

М.М.Кремльов та Ю.Л.Ягупольський [134, 135] застосували перфторалкіл- та арилсилани для син-

тезу срібних похідних з перфторалкільними та арильними угрупованнями, які реагують з галоїд-ангідрідами бензойних кислот з утворенням фторовмісних кетонів — трифтороацетофенонів.

Продовжуючи вивчення системи трифторометилтриметилсилану з фторид-іоном як джерела трифторометилування, Ю.Л.Ягупольський та Н.В.Кирий [136] з успіхом використали її при розробці зручного методу синтезу перших представників трифторометилвмісних паладатів (II) та платинатів (II). Отримані також комплекси міді та благородних металів (срібла, золота) з біс(трифторометил)телуратними лігандами [137].

В останні роки досвід роботи з трифторометилтриметилсиланом було поширено на трифторовінілтриметилсилан, одержання якого раніше було пов'язано з труднощами. Для синтезу цього реагента застосували метод, який використовує дешеву сировину, а саме — фреон останнього покоління речовин, що не руйнують озоновий шар атмосфери Землі.

Дослідженнями Ю.Л.Ягупольського, Н.В.Кирий та Д.О.Донцової [138] вперше показано, що трифторовінілтриметилсилан за своєю реакційною здатністю суттєво відрізняється від свого насиченого аналога, що було виявлено при взаємодії цього реагента з альдегідами ароматичного ряду. Принциповою відзнакою цих перетворень є утворення фтор-, трифторометилвмісних стиролів по аналогії з реакцією Петерсона.

Виконані співробітниками відділу фундаментальні дослідження в галузі хімії фторовмісних органічних сполук кремнію, телуру, бісму, платини отримали загальне визнання, а роботи з хімії елементоорганічних сполук фтору на базі уже отриманих результатів продовжують свою впевнену ходу.

Література

1. Павленко Н.В., Ягупольский Л.М. // *ЖОХ*. — 1989. — Т. 59, №3. — С. 528-534.
2. Ягупольский Л.М. // *Докл. АН СССР*. — 1955. — Т. 105, №1. — С. 100-102.
3. Ягупольский Л.М., Ключник Г.И., Троицкая В.И. // *ЖОХ*. — 1964. — Т. 34, №1. — С. 307-317.
4. Ягупольский Л.М. // *ЖОХ*. — 1960. — Т. 30, №10. — С. 3444-3448.
5. Ягупольский Л.М., Дронкина М.И // *ЖОХ*. — 1966. — Т. 36, №7. — С. 1343-1344.
6. Матюшечева Г.И., Нарбут А.В., Деркач Г.И., Ягупольский Л.М. // *ЖОрХ*. — 1967. — Т. 3, №12. — С. 2254-2255.
7. Ягупольский Л.М., Кондратенко Н.В., Попов В. // *ЖОрХ*. — 1977. — Т. 13, №3. — С. 613-616.
8. Белинская Р.В., Ягупольский Л.М. // *ЖОХ*. — 1968. — Т. 38, №8. — С. 1726-1732.
9. Pustovit Yu.M., Ogojko P.I., Nazaretian V.P // *J. Fluor. Chem.* — 1994. — Vol. 69, №3. — P. 237-240.
10. Hell Z., Finta Z., Dmowski W. et al. // *J. Fluor. Chem.* — 2000. — Vol. 104, №3. — P. 297-301.
11. Кунишенко Б.В., Моторная Л.В., Ягупольский Л.М. // *ЖОрХ*. — 2003. — Т. 39, №8. — С. 1135-1139.
12. Шеляженко С.В., Фиалков Ю.А., Ягупольский Л.М // *ЖОрХ*. — 1992. — Т. 28, №8. — С. 1652-1659.
13. Petko K.I., Yagupolskiy L.M. // *J. Fluor. Chem.* — 2001. — Vol. 106, №2. — P. 211-214.
14. Петко К.И., Соколенко Т.М., Ягупольский Л.М. // *ЖОрХ*. — 2005. — Т. 41, №3. — С. 437-440.
15. Petko K.I., Yagupolskiy L.M. // *Synthetic Commun.* — 2006. — Vol. 36, №14. — P. 1967-1972.
16. Petko K.I., Kot S.Y., Yagupolskiy L.M. // *J. Fluor. Chem.* — 2008. — Vol. 129, №4. — P. 301-306.
17. Ягупольский Л.М., Коринько В.А. // *ЖОХ*. — 1969. — Т. 39, №1. — С. 202-205.
18. Бойко В.Н., Шупак Г.М., Ягупольский Л.М. // *ЖОрХ*. — 1977. — Т. 13, №5. — С. 1057-1061.
19. Бойко В.Н., Дашевская Т.А., Шупак Г.М., Ягупольский Л.М. // *ЖОрХ*. — 1979. — Т. 15, №4. — С. 704-705.

20. *Boyko V.N., Shchupak G.M. // J. Fluor. Chem. — 1994. — Vol. 69, №3. — P. 207-212.*
21. *Попов В.И., Бойко В.Н., Кондратенко Н.В. и др. // ЖОрХ. — 1977. — Т. 13, №109. — С. 2135-2138.*
22. *Волощук В.Г., Бойко В.Н., Ягупольский Л.М. // ЖОрХ. — 1977. — Т. 13, №9. — С. 2008.*
23. *Ягупольский Л.М., Матюшечева Г.И., Павленко Н.В., Бойко В.Н. // ЖОрХ. — 1982. — Т. 18, №1. — С. 14-18.*
24. *Yagupolskiy L.M., Matsnev A.V. // Mendeleev Commun. — 2006. — Vol. 16, №3. — P. 132-134.*
25. *Ягупольский Л.М. Ароматические и гетероциклические соединения с фторсодержащими заместителями. — К.: Наукова думка, 1988. — 320 с.*
26. *Лялин В.В., Орда В.В., Алексеева Л.А., Ягупольский Л.М. // ЖОрХ. — 1971. — Т. 7, №7. — С. 1473-1478.*
27. *Maletina I.I., Mironova A.A., Orda V.V., Yagupolskiy L.M. // Rev. Heteroatom Chem. — 1993. — Vol. 8. — P. 232-255.*
28. *Ягупольский Л.М., Кондратенко Н.В., Тимофеева Г.Н. // ЖОрХ. — 1984. — Т. 20, №1. — С. 115-118.*
29. *Yagupolskiy L.M., Matsnev A.V., Orlova R.K. et al. // J. Fluor. Chem. — 2008. — Vol. 129, №2. — P. 131-136.*
30. *Kirsch P. Modern Fluoroorganic Chemistry. — Weinheim: Wiley- VCH, 2004. — P. 124-125.*
31. *Коломейцев А.А., Кондратенко Н.В., Попов В.И., Ягупольский Л.М. // ЖОрХ. — 1983. — Т. 19, №12. — С. 2631-2632.*
32. *Оксенгендлер И.Г., Кондратенко Н.В., Лукьянец Е.А., Ягупольский Л.М. // ЖОрХ. — 1977. — Т. 13, №10. — С. 2234.*
33. *Кондратенко Н.В., Попов В.И., Юрченко Л.Г. и др. // ЖОрХ. — 1978. — Т. 14, №9. — С. 1914-1917.*
34. *Ягупольский Л.М., Фиалков Ю.А. // ЖОХ. — 1960. — Т. 30, №4. — С. 1291-1294.*
35. *Ягупольский Л.М., Фиалков Ю.А. // ЖОХ. — 1961. — Т. 31, №11. — С. 3586-3593.*
36. *Фиалков Ю.А., Ягупольский Л.М. // Укр. хим. журн. — 1966. — Т. 32, №9. — С. 996-1002.*
37. *Фиалков Ю.А., Александров А.М., Ягупольский Л.М. // ЖОХ. — 1968. — Т. 38, №8. — С. 1741-1744.*
38. *Ягупольский Л.М., Галушко А.Г. // ЖОХ. — 1969. — Т. 39, №9. — С. 2087-2091.*
39. *Ягупольский Л.М., Маличенко Н.А. // ЖОХ. — 1966. — Т. 36, №11. — С. 1983-1987.*
40. *Ягупольский Л.М., Маличенко Н.А. // ЖОрХ. — 1970. — Т. 6, №10. — С. 2148-2149.*
41. *Ягупольский Л.М., Маличенко Н.А. // ЖОХ. — 1967. — Т. 37, №8. — С. 1798-1802.*
42. *Yagupolskiy L.M., Kondratenko N.V., Chernega O.I. et al. // Dyes and Pigments. — 2008. — Vol. 79, №3. — P. 242-246.*
43. *Ягупольский Л.М., Ягупольский Ю.Л. // ЖОрХ. — 1977. — Т. 13, №9. — С. 1996-2000.*
44. *Ягупольский Л.М., Кремлев М.М., Храновский В.А., Фиалков Ю.А. // ЖОрХ. — 1976. — Т. 12, №6. — С. 1372-1373.*
45. *Ягупольский Л.М., Чередниченко П.Г., Пазенок С.В., Кремлев М.М. // ЖОрХ. — 1988. — Т. 24, №3. — С. 612-61.*
46. *Севастьян А.П., Храновский В.А., Фиалков Ю.А., Ягупольский Л.М. // ЖОрХ. — 1974. — Т. 10, №2. — С. 413.*
47. *Кремлев М.М., Моклячук Л.И., Фиалков Ю.А., Ягупольский Л.М. // ЖОрХ. — 1984. — Т. 20, №6. — С. 1162-1167.*
48. *Кремлев М.М., Моклячук Л.И., Фиалков Ю.А. и др. // ЖОрХ. — 1985. — Т. 21, №4. — С. 769-774.*
49. *Севастьян А.П., Фиалков Ю.А., Храновский В.А., Ягупольский Л.М. // ЖОрХ. — 1978. — Т. 14, №1. — С. 204-205.*
50. *Ягупольский Л.М., Севастьян А.П. // ЖОХ. — 1968. — Т. 38, №3. — С. 1500-1503.*
51. *Ягупольский Л.М., Кремлев М.М., Фиалков Ю.А. и др. // ЖОрХ. — 1976. — Т. 12, №7. — С. 1589-1590.*
52. *Ягупольский Л.М., Кремлев М.М., Фиалков Ю.А. и др. // ЖОрХ. — 1977. — Т. 13, №7. — С. 1561.*
53. *Ягупольский Л.М., Кремлев М.М., Моклячук Л.И., Фиалков Ю.А. // ЖОрХ. — 1985. — Т. 21, №3. — С. 654-655.*
54. *Юрченко В.М., Егоров Ю.П., Храновский В.А. и др. // Укр. физ. журн. — 1978. — Т. 23, №2. — С. 337-340.*
55. *Ягупольский Л.М., Севастьян А.П., Кремлев М.М. и др. // ЖОрХ. — 1976. — Т. 12, №9. — С. 1967-1973.*
56. *Луцкий А.Е., Обухова Е.М., Волченко С.А. и др. // Теор. и эксперим. химия. — 1967. — Т. 3, №2. — С. 160-164.*
57. *Yagupolskiy L.M., Kremlev M.M. // J. Fluor. Chem. — 1994. — Vol. 67, №3. — P. 241-244.*
58. *Yagupolskiy L.M., Voiko V.N., Shchupak G.M. et al. // Tetrahedron Lett. — 1975. — №49. — P. 4413-4414.*
59. *Бойко В.Н., Игнатъев Н.В., Шупак Г.М., Ягупольский Л.М. // ЖОрХ. — 1979. — Т. 15, №4. — С. 806-816.*
60. *Игнатъев Н.В., Бойко В.Н. // ЖОрХ. — 1981. — Т. 17, №9. — С. 1948-1952.*
61. *Игнатъев Н.В., Бойко В.Н., Ягупольский Л.М. // ЖОрХ. — 1980. — Т. 16, №7. — С. 1501-1508.*
62. *Boyko V.N., Kamoshenkova O.M., Filatov A.A. // Tetrahedron Lett. — 2008. — Vol. 49, №17. — P. 2719-2721.*
63. *Ягупольский Л.М., Иванова Ж.М. // ЖОХ. — 1959. — Т. 29, №11. — С. 3766-3769.*
64. *Ягупольский Л.М., Иванова Ж.М. // ЖОХ. — 1960. — Т. 30, №12. — С. 4026-4030.*
65. *Ягупольский Л.М., Иванова Ж.М. // ЖОХ. — 1960. — Т. 30, №4. — С. 1284-1287.*
66. *Павленко Н.В., Семений В.Я., Матюшечева Г.И., Ягупольский Л.М. // Журн. общ. химии. — 1987. — Т. 57, №1. — С. 117-120.*
67. *Ягупольский Л.М., Павленко Н.В., Игнатъев Н.В. и др. // ЖОХ. — 1984. — Т. 54, №2. — С. 334-339.*
68. *Ягупольский Л.М., Семений В.Я., Завацкий В.Н. и др. // ЖОХ. — 1984. — Т. 54, №4. — С. 780-784.*
69. *Ягупольский Л.М., Миронова А.А., Малетина И.И., Орда В.В. // ЖОрХ. — 1980. — Т. 16, №1. — С. 232-233.*
70. *Yagupolskiy L.M., Maletina I.I., Kondratenko N.V., Orda V.V. // Synthesis. — 1978. — №11. — P. 835-837.*
71. *Лялин В.В., Орда В.В., Алексеева Л.А., Ягупольский Л.М. // ЖОрХ. — 1970. — Т. 6, №2. — С. 329-333.*
72. *Малетина И.И., Орда В.В., Алейников Н.Н. и др. // ЖОрХ. — 1976. — Т. 12, №6. — С. 1371-1372.*
73. *Ягупольский Л.М., Лялин В.В., Орда В.В., Алексеева Л.А. // ЖОХ. — 1968. — Т. 38, №12. — С. 2813-2814.*

74. Малетина И.И., Орда В.В., Ягупольский Л.М. // *ЖОрХ*. — 1974. — Т. 10, №2. — С. 294-296.
75. Малетина И.И., Кондратенко Н.В., Орда В.В., Ягупольский Л.М. // *ЖОрХ*. — 1978. — Т. 14, №4. — С. 873.
76. Yagupolskiy L.M., Maletina I.I., Kondratenko N.V., Orda V.V. // *Synthesis*. — 1977. — №8. — P. 574-575.
77. Миронова А.А., Малетина И.И., Орда В.В., Ягупольский Л.М. // *ЖОрХ*. — 1983. — Т. 19, №6. — С. 1213-1217.
78. Лялин В.В., Орда В.В., Алексеева Л.А., Ягупольский Л.М. // *ЖОрХ*. — 1983. — Т. 19, №5. — С. 1019-1023.
79. Миронова А.А., Солошонок И.В., Малетина И.И. и др. // *ЖОрХ*. — 1988. — Т. 24, №3. — С. 593-598.
80. Малетина И.И., Миронова А.А., Савина Т.И., Ягупольский Ю.Л. // *ЖОрХ*. — 1979. — Т. 15, №11. — С. 2416-2417.
81. Ягупольский Л.М., Попов В.И., Павленко Н.В. и др. // *ЖОрХ*. — 1986. — Т. 22, №10. — С. 2169-2173.
82. Ягупольский Л.М., Ильченко А.Я., Кондратенко Н.В. // *Успехи химии*. — 1974. — Т. 43, №1. — С. 64-94.
83. Ягупольский Л.М., Ягупольская Л.Н. // *Докл. АН СССР*. — 1960. — Т. 134, №6. — С. 1381-1383.
84. Гандельсман Л.З., Дронкина М.И., Назаретян В.П., Ягупольский Л.М. // *ЖОрХ*. — 1972. — Т. 8, №8. — С. 1659-1662.
85. Бойко В.Н. // *Изв. Сиб. отд. АН СССР. Сер. хим.* — 1990. — №4. — С. 126-136.
86. Ягупольский Л.М., Попов В.И., Павленко Н.В. и др. // *ЖОрХ*. — 1986. — Т. 22, №10. — С. 2169-2173.
87. Burk P., Koppel I.A., Koppel I. et al. // *J. Computational Chem.* — 1996. — Vol. 17, №1. — P. 30-41.
88. Yagupolskiy L.M., Garlyauskayte R.Yu., Kondratenko N.V. // *Synthesis*. — 1992. — №8. — P. 749-750.
89. Yagupolskiy L.M., Shelyazhenko S.V., Maletina I.I. et al. // *Eur. J. Org. Chem.* — 2001. — P. 1225-1233.
90. Yagupolskiy L.M., Shelyazhenko S.V., Maletina I.I. et al. // *J. Fluor. Chem.* — 2007. — Vol. 128, №5. — P. 515-523.
91. Yagupolskiy L.M., Maletina I.I., Sokolenko L.V. et al. // *J. Fluor. Chem.* — 2008. — Vol. 129, №6. — P. 486-492.
92. Ягупольский Ю.Л., Савина Т.И., Павленко Н.В. и др. // *ЖОХ*. — 1991. — Т. 61, №7. — С. 1512-1518.
93. Yagupolskiy Yu.L., Pavlenko N.V., Lork E. // *Heteroatom Chem.* — 1998. — Vol. 9, №6. — P.565-570.
94. Garlyauskayte R.Yu., Bezudny A.V., Michot Ch. et al. // *J. Chem. Soc., Perkin I.* — 2002. — №16. — P. 1887-1889.
95. Garlyauskayte R.Yu., Chernega A.N., Michot Ch. et al. // *Org. Biomol. Chem.* — 2005. — Vol. 3. — P. 2239-2243.
96. А.с. СССР 1116674. В.И.Троицкая, Л.М.Ягупольский, Н.В.Кудрявская и др. — *Опубл.* 01.06.84.
97. Ягупольский Л.М., Кульчицкий М.М., Ильченко А.Я. // *ЖОрХ*. — 1972. — Т. 8, №11. — С. 2447.
98. Ягупольский Л.М., Ягупольский Ю.Л. // *ЖОрХ*. — 1977. — Т. 13, №9. — С. 1996-2000.
99. Пазенок С.В., Чайка Е.А., Ягупольский Л.М. // *ЖОрХ*. — 1987. — Т. 23, №9. — С. 2021-2022.
100. Чайка Е.А., Матюшечева Г.И., Ягупольский Л.М. // *ЖОрХ*. — 1982. — Т. 18, №1. — С. 186-193.
101. Ильченко А.Я., Трушанина Л.И., Ягупольский Л.М. // *ЖОрХ*. — 1979. — Т. 15, №7. — С. 1532-1535.
102. Трушанина Л.И., Ильченко А.Я., Расторгуева Н.М., Ягупольский Л.М. // *ЖОрХ*. — 1981. — Т. 17, №5. — С. 1034-1039.
103. Ильченко А.Я., Ягупольский Л.М. // *Укр. хим. журн.* — 2006. — Т. 72, №2. — С. 114-116.
104. Ягупольский Л.М., Гандельсман Л.З. // *Укр. хим. журн.* — 1979. — Т. 45, №2. — С. 145-154.
105. Красовицкий Б.М., Шершуков В.М., Ягупольский Л.М. // *Химия гетероцикл. соед.* — 1982. — №8. — С. 1042-1046.
106. А.с. 706410 СССР. В.В.Кастрон, Р.О.Витолинь, Ю.А.Фиалков и др. — *Опубл.*: 30.12.79. — Б.И. №48. — С. 8.
107. Пат. України 17071 А. / Л.М.Ягупольський, І.І.Малетіна, К.І.Петко та ін. — *Опубл.*: *Офіц. бюл. "Промислова власність"*. — 1997, №5.
108. Пат. України 4369 / Л.І.Моклячук, Ю.А.Фіалков, Л.М.Ягупольський та ін. — *Опубл.*: *"Промислова власність"*. — 1994, №6-І. — С. 3.167.
109. Федюк Д.В., Малетина И.И., Ягупольский Л.М. // *Укр. хим. журн.* — 1999. — Т. 65, №12. — С. 81-86.
110. Yagupolskiy L.M., Anterohl W., Artunc F. et al. // *J. Med. Chem.* — 1999. — Vol. 42, №25. — P. 5266-5271.
111. Волков Н.Д., Назаретян В.П., Ягупольский Л.М. // *ЖОрХ*. — 1977. — Т. 13, №8. — С. 1788-1789.
112. Григорьев Н.А., Волков Н.Д., Герман Л.С. и др. // *Известия АН СССР. Сер. хим.* — 1981. — №5. — С. 1082-1085.
113. Volkov N.D., Nazaretian V.P., Yagupolskiy L.M. // *J. Fluor. Chem.* — 1997. — Vol. 84. — P. 135-139.
114. Волков Н.Д., Назаретян В.П., Ягупольский Л.М. // *ЖОрХ*. — 1982. — Т. 18, №3. — С. 519-525.
115. Ягупольский Л.М., Алексеенко А.Н., Ильченко А.Я. // *ЖОрХ*. — 1977. — Т. 13, №12. — С. 2621.
116. Алексеенко А.Н., Ильченко А.Я., Ключко А.М., Ягупольский Л.М. // *Укр. хим. журн.* — 1988. — Т. 54, №1. — С. 66-71.
117. Ягупольский Ю.Л., Герус И.И., Ягупольский Л.М. // *ЖОрХ*. — 1981. — Т. 17, №12. — С. 2512-2515.
118. Герус И.И., Ягупольский Ю.Л. // *ЖОрХ*. — 1985. — Т. 21, №9. — С. 1852-1857.
119. Бардин В.В., Коломейцев А.А., Фурин Г.Г., Ягупольский Ю.Л. // *Изв. АН СССР, сер. хим.* — 1990. — №7. — С. 1693-1694.
120. Kolomeytssev A.A., Movchun V.N., Kondratenko N.V., Yagupolskiy Yu.L. // *Synthesis*. — 1990. — №12. — P. 1151-1152.
121. Kolomentsev A.A., Movchun V.N., Yagupolskiy Yu.L. et al. // *Tetrahedron Lett.* — 1992. — Vol. 33, №41. — P. 6191-6192.
122. Pasenok S.V., Kiriy N.V., Yagupolskiy Yu.L. et al. // *J. Fluor. Chem.* — 1993. — Vol. 63, №1-2. — P. 179-183.
123. Kiriy N.V., Pasenok S.V., Yagupolskiy Yu.L. et al. // *J. Fluor. Chem.* — 1994. — Vol. 69, №3. — P. 219-223.
124. Tyrra W., Naumann D., Kiriy N.V. et al. // *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* — 1999. — P. 657-658.

125. Maggiorosa N., Tyrro W., Naumann D. et al. // *Angew. Chem. Int. Ed.* — 1999. — Vol. 38, №15. — P. 2252-2253.
126. Кирій Н.В., Ягупольский Ю.Л., Пазенок С.В. и др. // *ЖОрХ.* — 2001. — Т. 37, №2. — С. 220-222.
127. Kiriy N.V., Yagupolskiy Yu.L., Petukh N.V. et al. // *Tetrahedron Lett.* — 2001. — Vol. 42, №46. — P. 8181-8183.
128. Yagupolskiy Yu.L., Kiriy N.V., Shevchenko A.V. et al. // *Tetrahedron Lett.* — 2002. — Vol. 43, №48. — P. 3029-3031.
129. Tyrro W., Naumann D., Yagupolskiy Yu.L., Hoge B. // *J. Fl. Chem.* — 2003. — Vol. 119, №2. — P. 101-107.
130. Tyrro W., Naumann D., Yagupolskiy Yu.L. // *J. Fl. Chem.* — 2003. — Vol. 123, №2. — P. 183-187.
131. Tyrro W., Kiriy N.V., Naumann D., Yagupolskiy Yu.L. // *J. Fl. Chem.* — 2004. — Vol. 125, №10. — S. 1437-1440.
132. Babadzhanova L.A., Kiriy N.V., Yagupolskiy Yu.L. // *J. Fl. Chem.* — 2004. — Vol. 125, №7. — S. 1095-1098.
133. Babadzhanova L.A., Kiriy N.V., Yagupolskiy Yu.L. et al. // *Tetrahedronron.* — 2005. — Vol. 61, №7. — P. 1813-1819.
134. Kremlev M.M., Tyrro W., Naumann D., Yagupolskiy Yu.L. // *J. Fl. Chem.* — 2005. — Vol. 126, №9-10. — P. 1327-1331.
135. Kremlev M.M., Mushta A.I., Tyrro W. et al. // *J. Fluor. Chem.* — 2007. — Vol. 128, №11. — P. 1385-1389.
136. Naumann D., Kiriy N.V., Maggiorosa N. et al. // *Zeitschrift fur anorganische und Allgemeine Chemie ZAAC (J. Inorg. and General Chemistry).* — 2004. — Bd. 630. — S. 746-751.
137. Kiriy N.V., Tyrro W., Naumann D. et al. // *J. Fl. Chem.* — 2004. — Vol. 125, №12. — P. 1933-1938.
138. Kiriy N.V., Dontsova D.A., Pavlenko N.V. et al. // *Eur. J. Org. Chem.* — 2008. — P. 2267-2272.

УДК 544.43

ОСНОВНІ ДОСЯГНЕННЯ ВІДДІЛУ МЕХАНІЗМІВ ОРГАНІЧНИХ РЕАКЦІЙ

В.І.Станінець, Ю.О.Сергучов

Інститут органічної хімії НАН України
02094, м. Київ, вул. Мурманська, 5. E-mail: IOCH@bpci.kiev.ua

Ключові слова: принцип $D \rightarrow M \rightarrow A$; циклічні активні комплекси; реакції приєднання; реакції заміщення; електрофільна і радикальна гетероциклізація; кінетика і каталіз органічних реакцій; стабільні радикали; вільні радикали; концепція амбівалентності

Огляд присвячено найбільш важливим результатам досліджень відділу механізмів органічних реакцій.

THE MAIN ACHIEVEMENTS OF THE ORGANIC REACTION MECHANISMS DEPARTMENT

V.I.Staninets, Yu.O.Serguchov

The review is devoted to the most valuable results of investigations that were carried out at the Organic Reaction Mechanisms Department.

ОСНОВНЫЕ ДОСТИЖЕНИЯ ОТДЕЛА МЕХАНИЗМОВ ОРГАНИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ

В.И.Станинец, Ю.О.Сергучов

Обзор посвящён наиболее важным результатам исследований отдела механизмов органических реакций.

Відділ механізмів органічних реакцій засновано Є.О.Шиловим у 1947 р.

Основною тематикою відділу була розробка теорії галогенування ненасичених і ароматичних сполук, встановлення комплексів, проміжних частинок реагентів, інтермедіатів, визначення перехідних станів реакцій.

Запропонований Є.О.Шиловим принцип перебігу гетеролітичних реакцій шляхом утворення донорно-акцепторних комплексів, відомий в науковій літературі як принцип ДМА Є.О.Шилова, став теоретичним обґрунтуванням досліджень відділу. Сенс цього принципу полягає в наступному. При послідовній або одночасній дії на ненасичену молекулу (М) донора (D) та акцептора (A) електронів, яка супроводжується утворенням тримолекулярного перехідного комплексу ($D \rightarrow M \rightarrow A$), реакція перебігає більш легко з меншою енергією активації. Значну роль у розвитку вчення про механізми органічних реакцій відіграла запропонована Є.О.Шиловим у 1938 році концепція циклічних перехідних станів як найбільш енергетично вигідних у хімічних реакціях. Експериментальні докази цих теоретичних розробок одержані у відділі при вивченні механізмів основних типів органічних реакцій — приєднання, внутрішньомолекулярної циклізації, окиснення, ароматичного заміщення.

1. Кінетика і механізм реакцій приєднання

Для встановлення механізмів реакцій приєднання до ненасичених сполук широко застосовувались кінетичні методи досліджень, які вперше

пов'язувалися зі складом, виходом та стереохімією продуктів реакції. І.В.Смирновим-Замковим та Є.О.Шиловим було продемонстровано, що приєднання бромистого водню до диметилового естеру ацетилендикарбонової кислоти у розчині оцтової кислоти відбувається у вигляді тримолекулярної реакції як для *цис*-, так і для *транс*-приєднання, до того ж у перехідному стані беруть участь дві молекули бромистого водню [1] (схема 1).

Для *цис*-приєднання бромистого водню до ацетилендикарбонового естеру був запропонований перехідний комплекс циклічного типу, який відповідає дуже низьким значенням енергії активації і тому є характерним при понижених температурах реакції.

При вивченні продуктів радикального хлорування диметилацетилену хлористим сульфурілом І.В.Смирновим-Замковим була відкрита реакція утворення циклобутенового кільця, яка отримала ім'я автора — реакція Смирнова-Замкова [2] (схема 2).

При дослідженні кінетики приєднання хлорноватистої кислоти до ненасичених сполук у воді у присутності карбонових і сильних неорганічних кислот Є.О.Шилов встановив, що каталітичний ефект кислот пов'язаний з утворенням високоактивних ацилгіпохлоритів і оксиду хлору, а не з наявністю у розчинах хлор-катиону, як це припускали де ла Марс, Хьюз, Вернон [3, 4].

Вивчення приєднання йодоводню до ненасичених сполук показало, що реакція відбувається тільки в присутності йоду згідно з рівнянням третього порядку, що припускає тримолекуляр-

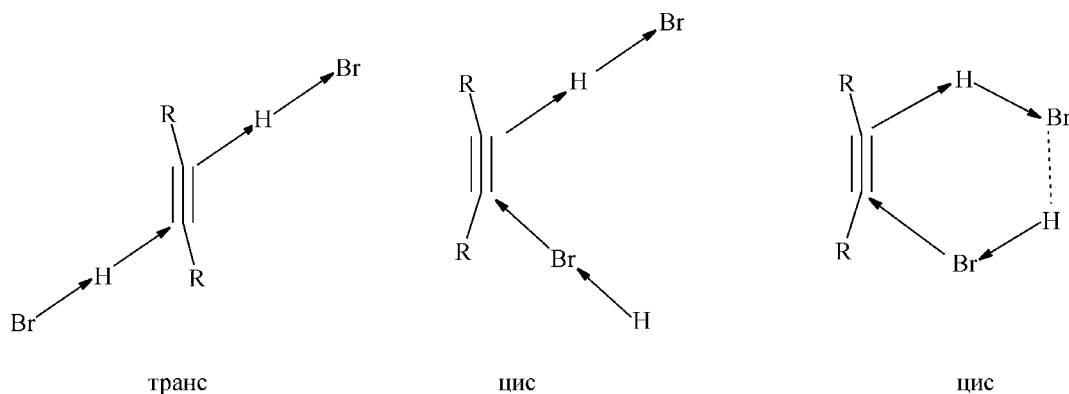


Схема 1

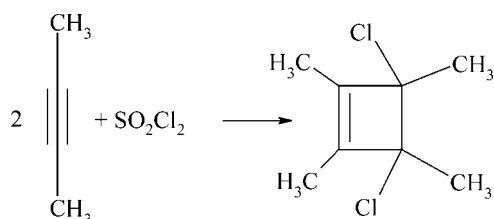


Схема 2

ний циклічний перехідний стан реакції (Є.О.Шилов, Д.Ф.Миронова) [5].

Є.О.Шиловим та О.Є.Шиловим були відкриті реакції нуклеофільного приєднання хлороводневої кислоти до ацетиленових сполук у розчинах хлористих солей в оцтовій кислоті. Встановлено, що процес починається не з електрофільної, а з нуклеофільної атаки, яка відбувається при наявності електронодефіцитного ненасиченого зв'язку [6] (схема 3).

У серії робіт В.Г.Островерхова і Є.О.Шилова [7] вивчена кінетика і механізм нуклеофільного приєднання галогеноводневих, ціановодневої, азотистоводневої та роданистоводневої кислот до ацетиленових сполук різноманітної будови у розчинах їх солей у присутності оцтової кислоти або інших слабких кислот. Знайдено, що швидкість нуклеофільного приєднання кислот до електронодефіцитного потрійного зв'язку зростає симбатно збільшенню нуклеофільності аніонів кислот. Встановлено ряд активності ацетиленових сполук, який в основному відповідає ряду електроноакцепторної здатності замісників біля потрійного зв'язку. Показана можливість нуклеофільного приєднання азотистоводневої (азид-аніона) і ціановодневої (ціанід-аніона) кислот до ряду етиленів з електроноакцепторними замісниками. На основі кінетич-

них досліджень запропонована циклічна будова перехідного комплексу, що відповідає великому значенню від'ємної величини ентропії активації реакцій.

Дослідження кінетики і механізму нуклеофільного приєднання галогеноводневих кислот до ацетиленів з електрофільним потрійним зв'язком у різних розчинниках було продовжено Г.Ф.Дворком. Отримані ним дані при вивченні нуклеофільних реакцій приєднання до ацетиленових сполук були використані як теоретична основа процесів аніоноїдної полімеризації і тримеризації ацетиленових сполук [8].

Важливі результати одержані при дослідженні спонтанного утворення радикалів у реакціях галогенування ненасичених сполук у темряві, які згодом одержали в науковій літературі назву олефін-індукованих реакцій.

При вивченні бромовання ацетилендикарбонного естеру І.В. Смирнов-Замков і Є.О.Шилов показали, що при взаємодії реагентів в оцтовій кислоті в темряві відбувається радикальна реакція, яка може ініціювати радикальне бромовання метильної групи толуолу [9]. Пізніше Ю.О.Сергучов і Є.О.Шилов з науковцями кафедри хімічної кінетики МДУ ім. М.В.Ломоносова (Росія) встановили, що спонтанне утворення радикалів притаманне також системам бром — олефін в апротонних розчинниках. Вивчення кінетики цих реакцій показало, що в кінетичні рівняння радикального бромовання концентрація олефіну входить у другому ступені. Це дало змогу пояснити перебіг радикальної реакції при підвищених концентраціях олефінів [10].

Кінетика і механізм олефін-індукованих радикальних реакцій хлорування вперше досліджені

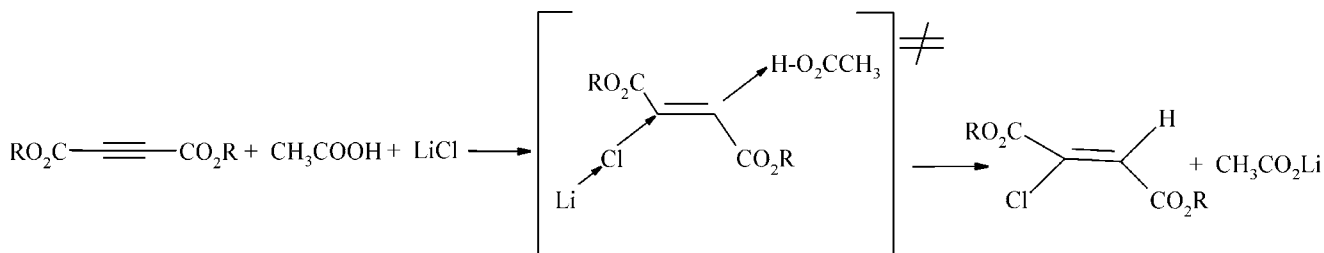
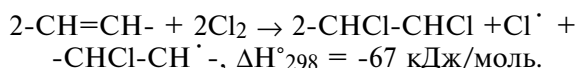
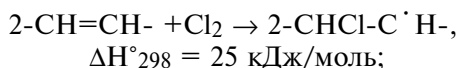


Схема 3

Ю.О.Сергучовим і Г.О.Стецюком [11]. Завдяки великій швидкості реакцій при високих концентраціях реагентів, при яких зароджується радикальний процес, швидкість вимірювалася за допомогою методу “зупиненого струменя”. Знайдено, що для таких реакцій характерні високі порядки кінетичних рівнянь, в які концентрація ненасиченої сполуки входить у другому ступені.

$$v = K_3[OI]^2[Cl_2] + K_4[OI]^2[Cl_2]^2.$$

Частка радикальної складової знижується зі збільшенням реакційної здатності подвійного або потрійного зв'язку. Вперше для радикального хлорування встановлено збільшення швидкості реакції при пониженні температури, що свідчило про роль молекулярних комплексів у механізмі ініціювання радикалів. Визначення теплових ефектів різних схем ініціювання показало, що найбільш енергетично вигідним є тримолекулярний і тетрамолекулярний механізми ініціювання радикалів, які відповідали знайденим кінетичним рівнянням:



Великий цикл робіт по з'ясуванню ролі та участі різних типів молекулярних комплексів у хімічних перетвореннях, вивченні механізму елементарних стадій, у встановленні структури проміжних продуктів та закономірностей у зміні механізму реакцій галогенування ненасичених сполук у залежності від розчинників, реагентів та каталізаторів був проведений Ю.О.Сергучовим зі співробітниками.

Встановлені термодинамічні і спектральні характеристики комплексів хлору і бромю з *n*-електронодонорними сполуками. З'ясовано, що ентальпії утворення комплексів понижуються симбатно зменшенню здатності до поляризації акцепторів у ряду йод > бром > хлор, а також зі збільшенням потенціалів іонізації донорних сполук. З'ясована роль молекулярних комплексів йоду, бромю і йодобромю з донорними розчинниками в реакціях з ненасиченими сполуками. Знайдено, що “слабкі” комплекси галоген-розчинник з ентальпіями утворення менше 14,6 кДж/моль прискорюють реакцію в порівнянні з галогеном, не зв'язаним в комплекс, а “сильні” — з ентальпіями утворення понад 14,6 кДж/моль, що сповільнює процес [12].

Вирішення важливого питання про участь π -комплексів як проміжних продуктів реакції галогенування, що раніше тільки постулювалося М.Дьюаром і Є.О.Шіловим, було досягнуто в результаті встановлення зв'язку між кінетичними параметрами реакції і фізико-хімічними властивостями молекулярних комплексів [13].

Вперше виміряні ентальпії утворення π -комплексів хлору з олефінами в реагуючих системах методом “зупиненого струменя” [14].

Аналіз як отриманих, так і літературних даних дозволив запропонувати молекулярний механізм хлорування ненасичених сполук в апротонних неполярних і малополярних середовищах, згідно з яким продукти утворюються шляхом синхронного перегрупування валентних зв'язків у перехідному стані. Встановлені критерії, які характеризують і обґрунтовують цей механізм. Для молекулярного механізму характерні невелика величина переносу заряду в перехідному стані реакції і низькі значення енергії активації перетворення π -комплексів на продукти реакції (E_{π}), які близькі за абсолютною величиною до ентальпій утворення π -комплексів ($\Delta H \approx E_{\pi}$). Протилежність знаків цих енергетичних параметрів дозволила пояснити наявність від'ємного температурного коефіцієнту для реакції хлору з олефінами в неполярних розчинниках ($-E_{\text{екс.}} = -\Delta H + E_{\pi}$) і переконливо довело, що хлорування олефінів у цих умовах проходить через стадію утворення молекулярних π -комплексів [15]. Великий каталітичний ефект хлорид-іонних добавок при хлоруванні ненасичених сполук в апротонних розчинниках, який згідно з принципом DMA Є.О.Шілова мав бути суттєвим при перетворенні малоіонізованого π -комплексу на цільові продукти, також свідчив про молекулярний механізм хлорування.

При хлоруванні олефінів в апротонних неполярних розчинниках відкрито явище гомогенного каталізу реакції карбоновими кислотами. Показано, що її швидкість збільшується з ростом сили кислоти в ряду:



Доведено, що каталітичну дію виявляє тільки мономерна форма кислоти. Каталізатор прискорює як утворення дихлориду, так і хлороестеру, вихід якого залежить від природи кислоти. Запропоновано біфункціональний механізм дії каталізатора [16].

Механізм і стереохімія гетеролітичного і радикального галогенування ацетиленових сполук, як правило, ототожнюється з аналогічними механізмами галогенування етиленів. Набагато складніше пояснити стереохімію приєднання хлору до потрійного зв'язку згідно з молекулярним механізмом в апротонних малополярних розчинниках. Оригінальний механізм молекулярного приєднання хлору до ацетилену запропоновано і обґрунтовано за допомогою неемпіричних квантовохімічних розрахунків [17]. Показано, що утворення *цис*- і *транс*-продуктів приєднання може бути обумовлено появою в реакційному середовищі карбену як проміжного продукту, який може утворитися в результаті приєднання молекули хлору до одного з вуглецевих атомів ацетилену. Знайдено, що цей карбен-інтермедіат може бути також джерелом радикалів у реакційному середовищі.

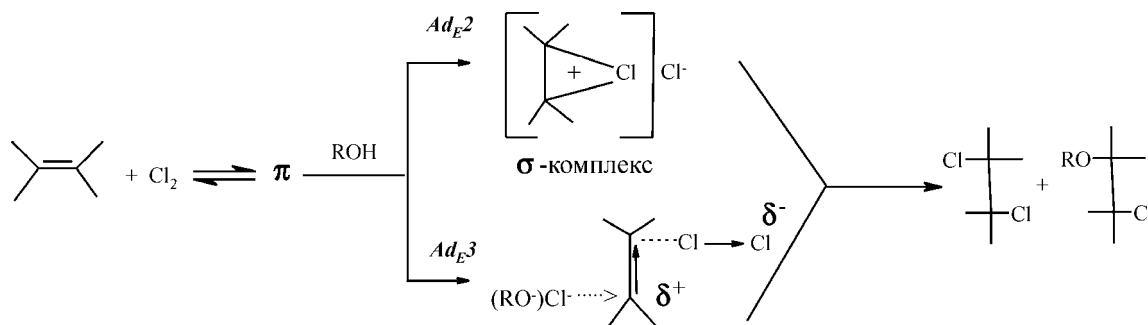


Схема 4

Використання методу “зупиненого струменя” для вимірювання кінетики надшвидких реакцій хлорування олефінів з часом напівперетворення менше 0,01 с дало змогу кількісно обґрунтувати принцип ДМА Є.О.Шилова і встановити критерії двох механізмів гетеролітичного хлорування ненасичених сполук у полярних протонних розчинниках — тримолекулярного і дисоціативного (AdE_2) [18] (схема 4).

Згідно з тримолекулярним механізмом AdE_3 іонізація π -комплексу не відбувається до іонної пари (σ -комплекс), і тому в лімітуючій стадії реакції беруть ефективну участь аніоноідні добавки. У цьому випадку концентрація добавки входить у кінетичне рівняння реакції, впливає як на її швидкість, так і на склад продуктів, що дозволяє спрямовувати реакцію в бажаному напрямку.

Навпаки, у відповідності з дисоціативним AdE_2 механізмом, який був передбачений Є.О.Шилловим, іонізація π -комплексу в σ -комплекс (іонна пара) перебігає без участі аніоноїдної добавки, яка майже не впливає на вихід продуктів і швидкість реакції. Оцінка ступеня іонізації перехідного стану реакції хлорування олефінів у полярних розчинниках за допомогою рівняння Кірквуда показало, що ступінь переносу заряду коливається в залежності від структури і реакційної здатності олефіну в межах від 0,65 до 0,9 одиниць заряду електрона. Реалізації цього механізму сприяє низький потенціал іонізації олефіну, високі полярність і дисоціюючі властивості протонних розчинників. Для механізму AdE_2 характерні високі значення ρ в залежності Гамета для галогенування заміщених ненасичених сполук, а також високі експериментальні значення енергій активації, які відповідають розрахованим на підставі врахування електростатичних взаємодій енергіям активації перетворення молекулярних комплексів на іонні пари (σ -комплекс) в розчинниках з різною діелектричною проникністю.

Механізм і селективність окиснювального приєднання аніонів до ненасичених сполук при дії

чотиривалентного свинцю вивчили Р.Б.Гуцуляк, В.С.Нікітченко і Ю.О.Сергучов. Методом потенціометричного титрування встановлено утворення різнолігандних комплексів чотиривалентного свинцю при взаємодії тетраацетату свинцю з трифтороцтовою і метансульфоновою кислотами і хлоридами металів [19].

Розроблені зручні методи селективного утворення з високими виходами β -хлороалкілових естерів органічних і неорганічних кислот при дії оксиду свинцю, модифікованого хлоридами металів і відповідними кислотами (схема 5).

Ефективність зв'язування аніонів кислот симбатна силі кислоти і антибатна нуклеофільності та основності аніонів. Обґрунтовано механізм окиснення алкенів при участі різнолігандних комплексів свинцю(IV) з внутрішньосферним переносом ліганду координативної сфери металу-окиснювача і утворенням іонних пар та моноалкілплумбатів як інтермедіатів, які забезпечують високу регіоселективність і *транс*-специфічність утворених естерів [20].

2. Кінетика і механізм реакцій заміщення в ароматичних сполуках

Подібність кінетичних характеристик реакцій ароматичного заміщення і приєднання до кратних зв'язків дозволила Є.О.Шилову зробити припущення, що перехідний стан обох типів реакцій також має значні аналогії. Це припущення виявилось плідним при вивченні механізмів реакцій ароматичних сполук з різними електрофільними і нуклеофільними реагентами.

Знайдено, що кінетика і механізм йодування ароматичних діалкіламіносурьфокислот описується тримолекулярним кінетичним рівнянням, з якого випливало, що в механізмі йодування брали участь молекули основи або другої молекули аміну. Дослідження кінетичного ізотопного ефекту в реакціях йодування ароматичних амінів дозволило запропонувати механізм, згідно з яким йодуючим агентом виступає комплекс йоду з молеку-

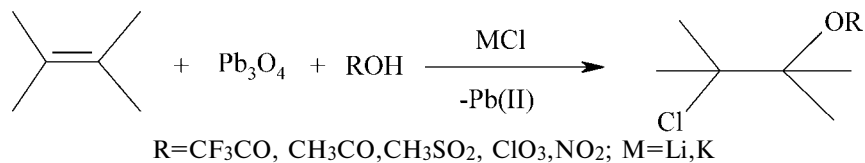
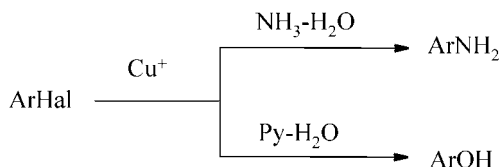


Схема 5



ArHal=йодо- і бромобензоли, 3-бromo- і 3-хлорпіридини, ізомерні галогенофталати, галогеноізофталати, галогенобензоати

Схема 6

лою аміну, а перехідний стан має хіноїдну структуру [21].

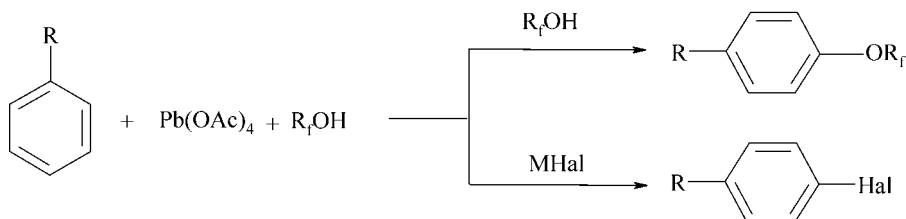
Важливі результати були одержані Є.О.Шиловим та Ф.М.Вайнштейн при вивченні сульфолізу сульфогруп ароматичних сульфокислот з використанням радіоактивного індикатора S^{35} [22]. Переконаливо доведено, що обмін сульфогрупи відбувається у дві стадії. На першій стадії має місце заміна сульфогрупи на протон (сульфоліз), а на другій стадії проходить сульфування продукту сульфолізу. Перша стадія сповільнюється, а друга прискорюється зі збільшенням концентрації сірчаного ангідриду у сірчаній кислоті. Акцептором сульфогрупи є сірчана кислота, яка при цьому утворює піросірчану кислоту. Запропоновано два механізми перегрупувань солей ароматичних аміно- і оксисульфосолей, зокрема нафтиламіносульфонатів і нафтолсульфонатів. Один з них включає кислий гідроліз, що супроводжується суттєвим обміном сульфогруп з сульфатами середовища. Другий шлях реакції не зв'язаний з обміном і середовищем, а відповідає прямому переходу сульфонатної групи з однієї молекули в іншу.

Кінетика і продукти нуклеофільного заміщення галогену в ароматичних галогенопохідних (ArHal) у присутності солей одновалентної міді в гомогенних водних розчинах амоніаку і піридину досліджена Є.І.Томіленко, Ф.М.Вайнштейн і Є.О.Шиловим [23] (схема 6).

Запропоновано кінетичне рівняння

$$v = k[\text{ArHal}][\text{Cu}^+][\text{NH}_3]^\alpha,$$

згідно з яким швидкість реакції обміну галогену на аміногрупу у присутності солей міді пропорційна концентрації органічного субстрату та іона одновалентної міді, але по-різному залежить від концентрації амоніаку. Для кінетичного рівняння показник ступеня залежності швидкості реакції від концентрації амоніаку α коливається в межах від нуля до одиниці.



MHal=LiCl, KBr, KI; R=H, CH₃, CF₃; R_f = CF₃CO, C₆F₁₃CO

Схема 7

Знайдено, що хлоропохідні реагують набагато повільніше, ніж відповідні бромопохідні і йодобензол. Найбільш активними є *орто*-галогенозаміщені бензолмоно- і дикарбонові кислоти, що пояснюється утворенням циклічного комплексу між нуклеофілом і карбоксилат-іоном. Запропоновано механізм каталітичної дії міді(I), який включає утворення комплексу міді з субстратом за участю π -електронів ароматичного ядра. В такому комплексі взаємодія ароматичного фрагмента з нуклеофілом полегшується завдяки збільшенню електрофільності атома вуглецю, зв'язаного з галогеном. Цей механізм узгоджується з даними квантово хімічних розрахунків [23].

Окиснювальне галогенування ароматичних сполук для селективного синтезу арилгалогенідів наведено на схемі 7 [24].

Встановлено, що окиснення ароматичних сполук тетраацетатом свинцю у присутності перфторокарбонових і метансульфонових кислот приводить до утворення, відповідно, арилперфторокарбоксилатів і арилсульфонатів. Основним напрямком реакції є електрофільне плюмбування ароматичного кільця до відповідних арилплюмбатів, при внутрішньомолекулярному розпаді яких утворюються арилові естери відповідних кислот. Знайдено умови кількісного хлорування, бромування і йодування ароматичних сполук з електроноакцепторними і електронодонорними замісниками в системі тетраацетат свинцю — галогенід-аніон — трифторооцтова кислота.

Явище спонтанного радикального хлорування алкілароматичних сполук і алканів, яке відбувається без спеціального ініціювання в темряві у відсутності кисню у розчиннику, відкрите і досліджене Ю.О.Сергучовим і Г.О.Стецюком. Вивчення кінетики спонтанного радикального хлорування толуолу показало, що утворення радикалів відбувається у відповідності до бімолекулярного механізму, а обрив ланцюга радикального процесу є перехресним. Детальне дослідження радикального хлорування алкілароматичних сполук показало важливість значень термодинамічних потенціалів реагентів на межі розділення фази газ-розчинник для ініціювання реакції. На основі термодинамічних розрахунків, дослідження складу флегми від швидкості барботування газу зроблено висновки, що радикали утворюються на поверхні бульбашки хлору перед розчиненням її в рідині і на поверхні крапель рідини в газовій фазі [25].

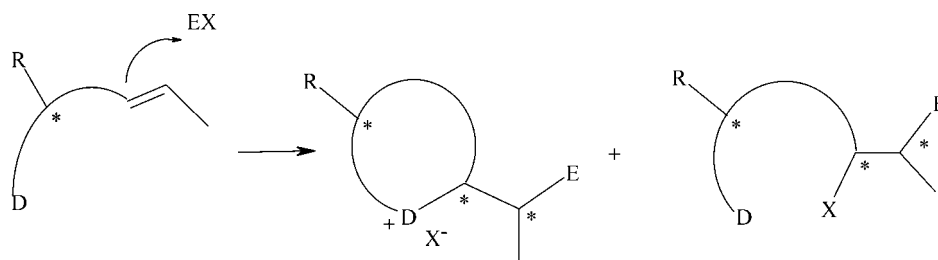


Схема 8

3. Механізми циклоутворення в реакціях приєднання до олефінів та ацетиленів

3.1 Реакції електрофільної внутрішньомолекулярної циклізації олефінів і ацетиленів

Серед чисельних реакцій, в результаті яких утворюються гідровані гетероцикли і гетероциклічні системи, особливо цікавими є реакції електрофільного приєднання до ненасичених поліфункціональних систем. Цей тип реакцій, з одного боку, є важливим для практичного використання при одержанні різноманітних типів гетероциклічних сполук та гетероциклічних систем, з іншого — ці реакції є прекрасними моделями для дослідження тонких механізмів реакцій електрофільного приєднання до кратних вуглець-вуглецевих зв'язків.

За допомогою реакцій електрофільної гетероциклізації можна одержувати гетероцикли не тільки з одним гетероатомом у молекулі (кисень, азот, сірка, фосфор та інші), але й гетероцикли з двома та більше гетероатомами в молекулах, а також анельовані системи.

Для ненасичених молекул ациклічної будови перетворення можна подати схемою 8.

При дослідженні цих реакцій основну увагу зосереджено на виявленні загальних закономірностей їх перебігу, встановленні залежності між будовою реагентів і їх реакційною здатністю, селективністю, кінетикою і механізмами перетворень.

У результаті досліджень реакцій йодування ненасичених аліфатичних, аліциклічних кислот, спиртів, кетонів і альдегідів були знайдені шляхи регіота стереоконтролю утворення йодолактонів, дигідро- і тетрагідофуранів та інших сполук. Висока стереоселективність йодоциклізації цих сполук зумовлена *транс*-приєднанням йоду до подвійних або потрійних зв'язків ненасичених субстратів. Виявлено вплив гідроксильної групи в алільному положенні пентен-4-олів-1 та алілоцтових кислот на переважне утворення *цис*-заміщених тетрагідруранів і *цис*-заміщених лактонів [26, 27].

Вивчено вплив на реакційну здатність замісників у алілоцтових кислотах, їх гемінальних алкільних і фенільних груп на перебіг реакцій циклоутворення. Встановлено, що стереохімія утворення чотири-, п'яти- та шестичленних лактонів і циклічних етерів у реакціях галогеноциклізації заміщених ненасичених кислот і спиртів визна-

чається співвідношенням швидкостей утворення інтермедіатів, стеричною і електронною природою замісників у ненасичених молекулах, які впливають на стан їх конформаційної рівноваги в розчинах.

Досліджено стеричний вплив замісників в алкільних та арильних групах, які знаходяться біля атома азоту, на швидкість йодування N-заміщених аліламінооцтових кислот.

Структурне закріплення реакційних центрів ненасичених молекул сприяє значному зростанню швидкості циклізації, наприклад, швидкість йодолактонізації аніонів *цис*-3,6-ендометилен- Δ^4 -циклогексен-1,2-дикарбонової кислоти на два порядки вища, ніж швидкість йодолактонізації аніона *цис*- Δ^4 -циклогексен-1,2-дикарбонової кислоти [27].

Вивчено вплив природи електрофільного реагенту на напрямок приєднання і співвідношення продуктів галогенування солей ненасичених карбонових кислот і ненасичених амінів. Встановлено, що співвідношення виходів продуктів циклізації до виходів продуктів ациклічного (змішаного) приєднання залежить від активності електрофільного агента, будови ненасиченої сполуки і нуклеофільності функціональної групи. Відносні виходи циклічних продуктів при дії на ненасичені сполуки слабких електрофілів зростають [27].

На відміну від реакції ациклічного "простого" або "змішаного" приєднання галогенів, відмінність у реакційній здатності подвійних і потрійних вуглець-вуглецевих зв'язків для реакцій внутрішньомолекулярного електрофільного приєднання нівелюється.

Кінетично і термодинамічно обґрунтовано, що реакції електрофільної внутрішньомолекулярної циклізації ненасичених поліфункціональних сполук, будова яких дозволяє утворення п'яти-, шести- і, рідше, семичленних гетероциклів, більш вигідні, ніж відповідні реакції ациклічного приєднання. З декількох наявних функціональних груп молекул ненасичених сполук у реакцію циклоутворення, в першу чергу, вступає найбільш нуклеофільна функціональна група.

Кінетика реакцій циклоутворення при йодуванні ненасичених поліфункціональних сполук описується рівнянням другого порядку. Швидкість циклізації ненасичених сполук під дією йоду для одного розміру кільця збільшується із збільшенням нуклеофільності функціональної групи. Для однотипних структур ненасичених сполук

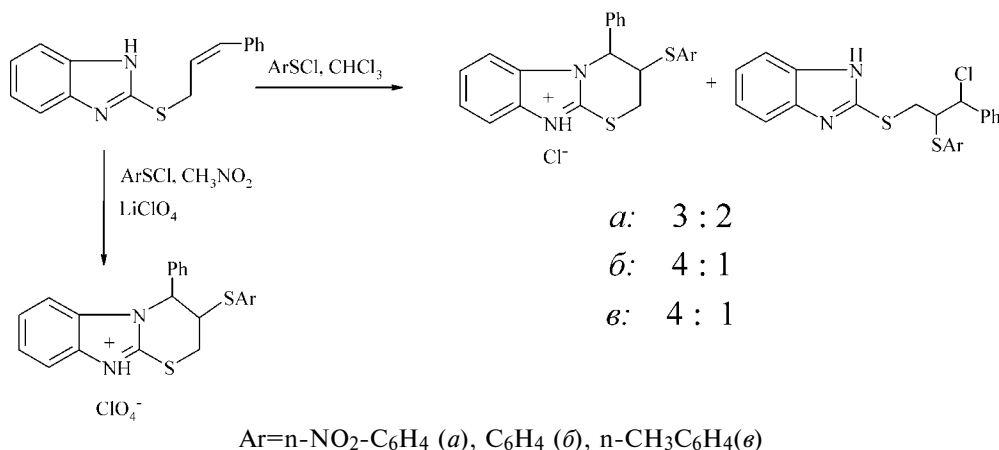


Схема 9

внесок замісників у реакційну здатність описується кореляційними рівняннями Гамета-Тафта.

Детально вивчена і реакційна здатність різних функціональних груп у реакції галогеноциклізації ненасичених сполук, що містять спиртові, карбонильні, амідні, амідинні, амініні, енамініні, оксимні, N-оксидні, епоксидні, сульфідні, дисульфідні, сульфогрупи тощо.

Знайдено, що при галогенуванні енамінів 2-алілциклопентанону(гексанону) дія галогену спрямовується на енаміній подвійний зв'язок, що приводить до утворення імінієвої солі. Завдяки рівноважному приєднанню йоду до енамінів 2-алілциклогексанону одержані продукти йодоциклізації — похідні гексагідроіндолу. Йодування 1-N,N-циклоалкіламіно-2-алкілциклоалканів приводить до утворення з кількісними виходами похідних октагідроіндолу.

Виявлено, що йодування N,N-діалкіламіно-3-метилбутенів-2 проходить через проміжне утворення азетидинового кільця [28].

Встановлені закономірності арилсульфенілхлорування для ряду S-алкеніл та S-алкінілзаміщених ди-, три, тетраазотовмісних гетероциклів. В неполярному середовищі переважають переважно *AdE* реакції з утворенням продуктів проти правила Марковнікова. В полярному середовищі утворюються переважно продукти внутрішньомолекулярної циклізації за правилом Марковнікова, причому з кількісними виходами при додаванні в реакційне середовище добавок перхлорату літію [29, 30] (схема 9).

Реакція ArSCL з S-цинамілзаміщеним 2-меркаптобензімідазолом у хлороформі перебігає з утворенням суміші продуктів циклізації та приєднання у співвідношенні, яке залежить від будови арильного фрагменту сульфенілхлориду. При взаємодії субстрату з n-NO₂C₆H₅SCL в нітротетані в присутності перхлорату літію отримується тільки перхлорат тригідротіазинобензімідазолію.

3.2. Кінетика, механізм і селективність трансанулярної циклізації дієнів біцикло-нонанового ряду

Дослідження кінетики і механізму реакцій трансанулярної циклізації неспряжених дієнів має зна-

чення як для загальної теорії процесів електрофільного приєднання, так і синтезу природних сполук.

Вперше за допомогою методу “зупиненого струменя” досліджена кінетика реакцій йоду і бромую з рядом дієнів біциклононанової структури та знайдено від’ємний температурний коефіцієнт швидкості реакції. На основі кінетичних досліджень і термохімічних даних запропонована схема молекулярно-іонного механізму трансанулярного приєднання галогенів до неспряжених біциклічних дієнів. Він включає стадії послідовного утворення комплексів дієну з галогеном складу 1:1 і 1:2, синхронне перегрупування молекулярного комплексу складу 1:2 в іонну пару без збільшення внутрішньої енергії і рекомбінацію останньої [31].

Знайдено селективний метод одержання біфункціональних похідних адамантану за допомогою реакції трансанулярного бромуювання неспряжених дієнів у присутності кисень- і азотовмісних нуклеофільних добавок.

Новий напрямок досліджень механізму і селективності реакцій трансанулярного приєднання фтору і перфтороалкільних реагентів до циклічних дієнів, ненасичених карбонових кислот і спиртів успішно почав розроблятися в останні роки. В результаті цих досліджень знайдено багато селективних синтетичних методів одержання похідних фторованих адамантанів, фторолактонів, норадамтанів.

Встановлено зв'язок між механізмом і регіоселективністю трансанулярної циклізації дієнів біциклононанового ряду (схема 10).

Показано, що дієни, в яких одна екзоциклічна метиленова група має CH₃- або C₆H₅-замісники, циклізується при дії галогенів з утворенням адамантанів з метильним або фенільним замісниками в каркасі адамантану (схема 10, шлях a) згідно з полярним *AdE* механізмом [31]. Навпаки, фтороциклізація цих дієнів при дії селектофтору і XeF₂ приводить до фторованих адамантанів з метильними і фенільними замісниками в ланцюгу, що обумовлюється перебігом реакції у відповідності з механізмом одноелектронного переносу

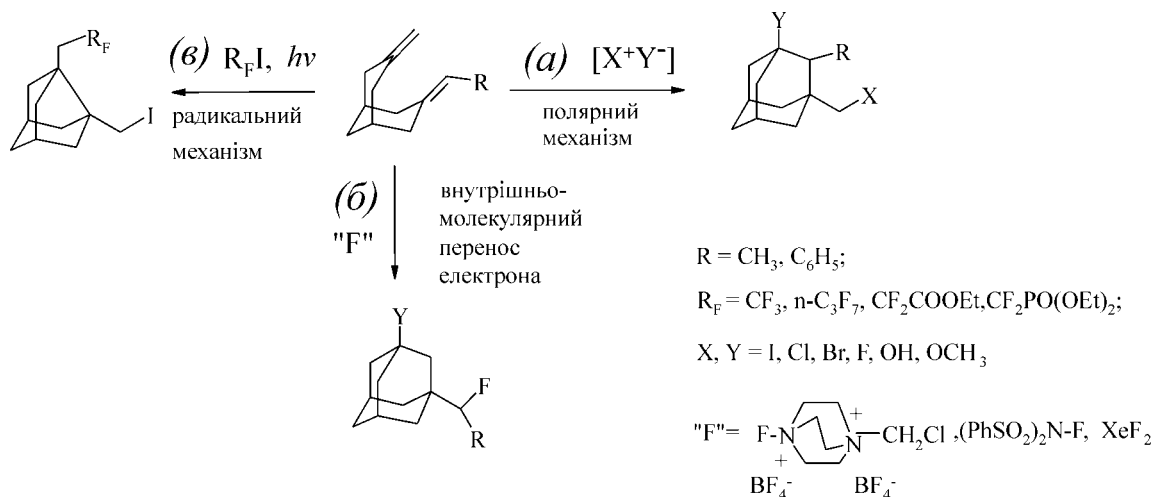


Схема 10

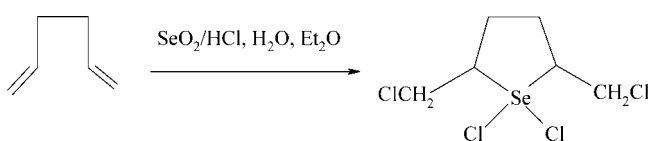


Схема 11

(схема 10, шлях б), який був встановлений за допомогою квантово-хімічних розрахунків [32].

Знайдено, що радикальна циклізація диметилбенбіклононану під дією електрофільних поліфтороалкільних радикалів селективно приводить до утворення похідних норадаммантану, а не адаммантану. Квантово-хімічні розрахунки “*ab initio*” показали, що хемоселективність радикальної циклізації завдячує електрофільним властивостям фторованих радикалів і ефективній взаємодії проміжного норадаммантанового радикалу з перфтороалкільним реагентом (схема 10, шлях в) [33].

3.3. Міжфазна гетероциклізація олефінів та ацетиленів тетрагалогенідами селену і телуру

Розвиваючи дослідження реакцій внутрішньомолекулярної циклізації, співробітники відділу разом з кафедрою органічної хімії Ужгородського національного університету розробили їх новий варіант. На прикладах селено- і телурогалогенування дієнів та функціональнозаміщених олефінів і ацетиленів запропоновано проведення цих реакцій у міжфазних умовах вода — діетиловий етер. Запропоновано отримувати тетрагалогеніди селену і телуру відповідних діоксидів їх розчиненням у галогеноводневих кислотах. Цей підхід до синтезу селено- і телуровмісних органічних сполук було відпрацьовано на значній кількості субстратів різної будови, зображених на схемі 11.

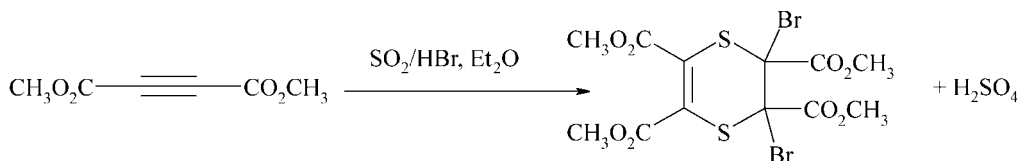


Схема 12

У результаті проведення реакцій в такій послідовності вдалося не тільки збільшити виходи гетероциклічних сполук у порівнянні з такими перетвореннями у гомогенних умовах, але й спростити їх виділення і очистку, а також поліпшити умови безпеки при роботі з ними [34].

Високу ефективність міжфазних реакцій електрофільної внутрішньомолекулярної циклізації ненасичених поліфункціональних сполук продемонстровано на прикладах одержання селено- і телуровмісних гетероциклів і гетероциклічних систем.

3.4. Окиснювальна гетероциклізація електронодефіцитних ацетиленів

Відкрита нова реакція окиснювально-відновної галогеноциклізації електронодефіцитних ацетиленів на основі взаємодії діоксидів халькогенів і галогеноводнів, яка приводить до утворення функціонально заміщених сірко- і селеновмісних гетероциклічних сполук. Знайдено її нові варіанти, встановлено закономірності впливу електронодефіцитної природи замісників біля потрібного зв'язку на конкурентний розвиток реакції циклізації та ациклічного приєднання галогенідів халькогенів (схема 12).

Досліджено вплив природи розчинників на хемоселективність реакції. Розчинники, молекули яких схильні до сильної сольватації тетраброміду селену, а також діоксиду сірки, знижують реакційну здатність цих реагентів і сприяють підвищенню селективності реакції приєднання. Розчинники, що мають основний характер, гальмують перебіг реакції [35, 36].

3.5. Реакції вердазильних радикалів

Досліджені механізми взаємодії стабільних вердазильних радикалів із широким спектром різних типів органічних сполук, особливо таких, які мі-

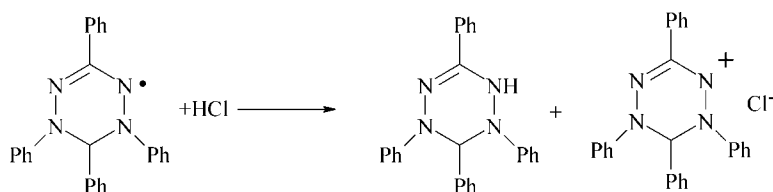


Схема 13

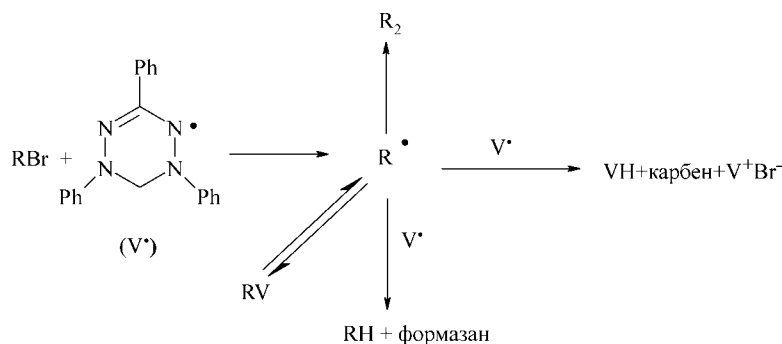


Схема 14

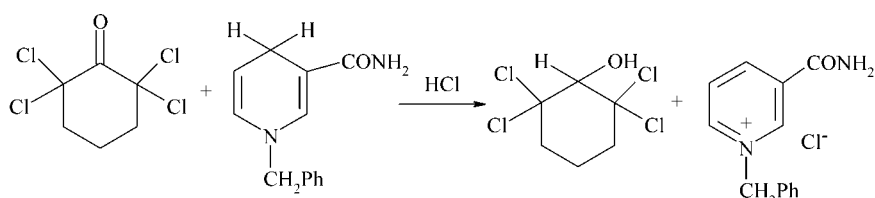


Схема 15

стять у молекулах “позитивовані” атоми галогенів. У результаті виконаних досліджень виявлена їх унікальна можливість реагувати з активними проміжними частинками різної хімічної природи: катіонами, аніонами, карбенами, нейтральними молекулами тощо. Ця властивість вердазильних радикалів дає можливість використання їх як “пастки” для ідентифікації активних проміжних частинок у хімічних реакціях [37].

Значна увага приділена вивченню реакцій диспропорціювання трифенілвердазильних радикалів у кислому середовищі, реакціям окиснення органічними окисниками та неорганічними солями [38].

Досліджено взаємодію вердазильних радикалів з алкіл-та арилгалогенідами [39] (схема 14).

3.6. Дослідження механізму SET

Виконано цикл досліджень, які стосуються реакцій тетрагалогенкетонів з одноелектронними відновниками різної природи — органічними сполуками та металами (Cu, Fe) в органічних розчинниках різної полярності. Встановлено іон-радикальний механізм цих процесів за участю та без участі кисню повітря. Знайдені умови розчинення металів платинової групи в неполярних розчинниках при перебігу цих реакцій та досліджено механізм їх фотохімічного ініціювання [40, 41] (схема 15).

Встановлено механізм димеризації та полімеризації йодидів тривалентного фосфору в умовах фотохімічних реакцій та під впливом органічних основ [42].

Для вивчення антиоксидантних властивостей хінонів та їх похідних застосовано метод циклічної

вольтамперометрії. Знайдено закономірності у реакційній здатності хінонів у реакціях з аніон-радикалом кисню, що дозволяє прогнозувати їх антиоксидантні властивості [43].

3.7. Концепція амбівалентності і амбіфільності — загальний підхід для теоретичного моделювання реакційної здатності органічних сполук

Значним внеском у теоретичні основи органічних реакцій є розроблений у відділі механізмів органічних реакцій загальний підхід до проявів амбівалентності сполук в органічних реакціях. Встановлені кількісні характеристики явища амбівалентності систем, що реагують, розроблені концепції міжмолекулярної та іманентної амбівалентності, на основі яких створені принципово нові теоретичні моделі хімічної реакційної здатності та селективності на рівні “конструювання” бар’єру, що дає змогу ефективно прогнозувати напрямки різних типів органічних реакцій, розроблено та запропоновано наближений і точний варіанти оцінки його величини. Теоретично та експериментально обґрунтовано явище амбіфільності вільних радикалів. У рамках теорії функціоналу густини дано нове обґрунтування і теоретичний доказ принципу ЖМКО [44].

Висновки

В узагальненому матеріалі висвітлені найважливіші результати досліджень відділу механізмів органічних реакцій ІОХ НАН України впродовж 1947-2009 рр.

Література

1. Смирнов-Замков И.В., Шилов Е.А. // ДАН СССР. — 1949. — Т. 67, №4. — С. 671-674.
2. Смирнов-Замков И.В. // ДАН СССР. — 1952. — Т. 53, №6. — С. 869-871.
3. Шилов Е.А., Купинская Г.В. // ДАН СССР. — 1951. — Т. 81, №4. — С. 621-625.
4. Шилов Е.А. // ДАН СССР. — 1952. — Т. 84, №5. — С. 1001-1003.
5. Шилов Е.А., Миронова Д.Ф. // ДАН СССР. — 1957. — Т. 115, №3. — С. 564-567.
6. Шилов Е.А., Шилов А.Е. // ДАН СССР. — 1953. — Т. 91, №4. — С. 873-876.
7. Островерхов В.Г., Шилов Е.А. // Укр. хим. журн. — 1956. — Т. 22, вып. 2. — С. 743-753.
8. Дворко Г.Ф., Карпенко Т.Ф., Миронова Д.Ф. // Укр. хим. журн. — 1965. — Т. 31, вып. 11. — С. 1177-1182.
9. Шилов Е.А., Смирнов-Замков И.В. // Изв. АН СССР. Сер. хим. — 1951. — №1. — С. 32-41.
10. Сергучев Ю.А., Сергеев Г.Б., Смирнов В.В., Шилов Е.А. // Укр. хим. журн. — 1972. — Т. 38, №11. — С. 1156-1160.
11. Стецюк Г.А., Сергучев Ю.А. // Укр. хим. журн. — 1975. — Т. 41, №4. — С. 400-405.
12. Шилов Е.А., Сергучев Ю.А., Сергеев Г.Б. и др. // ДАН СССР. — 1971. — Т. 197, №5. — С. 1096-1099.
13. Сергеев Г.Б., Сергучев Ю.А., Смирнов В.В. // Усп. химии. — 1973. — Т. 92, №9. — С. 1545-1573.
14. Сергеев Г.Б., Сергучев Ю.А. // ТЭХ. — 1968. — Т. 4, №3. — С. 406-407.
15. Конюшенко В.Г., Сергучев Ю.А. // ТЭХ. — 1973. — Т. 9, №3. — С. 343-349.
16. Сергучев Ю.А., Шилов Е.А. // ДАН СССР. — 1976. — Т. 155, №6. — С. 1383-1386.
17. Ильченко Н.Н., Сергучев Ю.А., Горб Л.Г., Гуцуляк Р.Б. // ТЭХ. — 1996. — Т. 32, №1. — С. 17-19.
18. Сергучев Ю.А., Конюшенко В.Г. // ЖОрХ. — 1975. — Т. 11, №3. — С. 465-471.
19. Гуцуляк Р.Б., Сергучев Ю.А. // ТЭХ. — 1985. — Т. 21, №5. — С. 567-572.
20. Сергучев Ю.А., Гуцуляк Р.Б. // Укр. хим. журн. — 1985. — Т. 51, №6. — С. 652-654.
21. Вайнштейн Ф.М., Шилов Е.А. // ДАН СССР. — 1958. — Т. 123, №1. — С. 93-96.
22. Вайнштейн Ф.М., Шилов Е.А. // ЖОХ. — 1958. — Т. 28. — С. 782-787.
23. Вайнштейн Ф.М., Каменичная Н.И., Томиленко Е.И., Шилов Е.А. // Кинетика и катализ. — 1971. — Т. 12, вып. 1. — С. 95-99.
24. Сергучёв Ю.А., Давыдова В.Г., Махоньков Д.И., Белецкая И.П. // ЖОрХ. — 1986. — Т. 22, №6. — С. 1121-1126.
25. Стецюк Г.А., Сергучёв Ю.А. // ЖОХ. — 1981. — Т. 51, вып. 11. — С. 2564-2570.
26. Станинец В.И., Шилов Е.А. // Усп. химии. — 1971. — Т. 40, №3. — С. 491-512.
27. Геваза Ю.И., Станинец В.И., Зефиоров Н.С. Электрофильная внутримолекулярная циклизация олефинов. — К.: Наукова думка, 1990. — 156 с.
28. А.с. СССР 788655 МКИ³ С. 07 С 47/21С 07 С 45/47 — №2827113/01. — Заявл.: 06.07.1979 / Станинец В.И., Геваза Ю.И., Дегурко Т.А.
29. Васькевич А.И., Станинец В.И. // Укр. хим. журн. — 2006. — Т. 72, №3-4. — С. 44-49.
30. Васькевич А.И., Васькевич Р.И., Станинец В.И. и др. // ЖОрХ. — 2007. — Т. 43, вып. 10. — С. 1530-1535.
31. Красуцкий П.А., Хоткевич А.Б., Сергучёв Ю.А., Юрченко А.Г. // ТЭХ. — 1985. — Т. 21, №1. — С. 52-56.
32. Нестеренко А.М., Пономаренко М.В., Лурье Л.Ф., Сергучёв Ю.А. // ТЭХ. — 2002. — Т. 38, №3. — С. 153-158.
33. Popotarenko M.V., Serguchev Yu.A., Popotarenko B.V. et al. // J. Fluorine Chem. — 2006. — Vol. 127. — P. 842-849.
34. Мигалина Ю.В., Станинец В.И., Лендел В.Г. и др. // ХГС. — 1977. — №2. — С. 38-62.
35. Зборовский Ю.Л., Левон В.Ф., Станинец В.И. // ЖОХ. — 1996. — Т. 66, вып. 11. — С. 1847-1850.
36. Левон В.Ф., Зборовский Ю.Л., Станинец В.И. // ЖОХ. — 1998. — Т. 68, вып. 2. — С. 288-291.
37. Томиленко Е.И., Станинец В.И. // ТЭХ. — 1985. — Т. 21, №5. — С. 613-615.
38. Полумбрик О.М. Химия вердазильных радикалов. — К.: Наукова думка, 1984. — 252 с.
39. Томиленко Е.И., Станинец В.И., Кухарь В.П., Белецкая И.П. // ДАН СССР. — 1980. — Т. 52, №1. — С. 129-131.
40. Ясникова Н.А., Кондратенко Н.А., Узиенко А.Б., Станинец В.И. // ТЭХ. — 1986. — Т. 22, №3. — С. 302-309.
41. Станинец В.И., Яшникова Н.А., Узиенко А.Б. // Доп. АН УРСР, сер. Б. — 1983. — №1. — С. 47-49.
42. Химия элементоорганических соединений (Элементы III-V групп) / И.П.Белецкая, Е.И.Томиленко, Н.И.Каменская и др. — Л.: Наука, 1976. — С. 170-172.
43. Даценко С.Д., Станинец В.И., Игнатъев Н.В. и др. // Электрохимия. — 1997. — Т. 33, №40. — С. 1248-1252.
44. Воловик С.В., Дядюша Г.Г., Станинец В.И. Региоселективность и реакционная способность свободных радикалов в процессах свободнорадикального присоединения и ароматического замещения. — К.: Наукова думка, 1988. — 112 с.

УДК 546.18+547.1-8

ДЕЯКІ АСПЕКТИ СТВОРЕННЯ ЗВ'ЯЗКУ ФОСФОР-ВУГЛЕЦЬ*

О.М.Костюк, Є.В.Зарудницький, А.С.Меркулов, О.М.Пінчук

Інститут органічної хімії НАН України
02094, м. Київ-94, вул. Мурманська, 5. E-mail: pinchuk@ioch.kiev.ua

Ключові слова: зв'язок С-Р; фосфорилування; галогеніди фосфору; енаміни; гідразони; амідини; гетероцикли

Узагальнені результати робіт відділу хімії фосфороорганічних сполук за останні 20 років спрямовані на створення С-Р зв'язку методом нуклеофільного полігалогеналкілування, каталітичного фосфорилування адамантанів, некаталітичного фосфорилування енамінів, гідразонів, амідинів та електронозбагачених гетероциклів галогенідами фосфору.

SOME ASPECTS OF CREATING PHOSPHORUS-CARBON BOND

A.N.Kostyuk, Ye.V.Zarudnitsky, A.S.Merkulov, A.M.Pinchuk

The results of work of the Organophosphorus Compounds Chemistry Department for the last twenty years have been reviewed. The work is directed to creation of C-P bond by the nucleophilic polyhalogenalkylation, catalytic phosphorylation of adamantanes, non-catalytic phosphorylation of enamines, hydrazones, amidines and electron-rich heterocycles with phosphorus halides.

НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ СОЗДАНИЯ СВЯЗИ ФОСФОР-УГЛЕРОД

А.Н.Костюк, Е.В.Зарудницкий, А.С.Меркулов, А.М.Пинчук

Обобщены результаты работ отдела химии фосфорорганических соединений за последние 20 лет, направленные на создание С-Р связи методом нуклеофильного полигалогеналкилирования, каталитического фосфорилирования адамантанов, некаталитического фосфорилирования енаминов, гидразонов, амидинов и электронообогатенных гетероциклов галогенидами фосфора.

Хімія фосфороорганічних сполук (ФОС) є одним з напрямків хімії елементоорганічних сполук, який найбільш широко і динамічно розвивається. По багатогранності структур, асортименту одержаних на сьогоднішній день ФОС, значенню їх у біохімічних процесах фосфор поступається лише вуглецю. Неослабний теоретичний інтерес до ФОС поєднується з розширенням спектра галузей їх практичного застосування.

Однією з фундаментальних проблем фосфороорганічної хімії є розробка препаративних методів синтезу сполук зі зв'язком фосфор-вуглець. Серед них особливе місце займають функціональнозаміщені фосфіни та їх похідні. Вирішенню цієї проблеми приділялась особлива увага у відділі хімії ФОС НАН України за весь час його існування. Варто згадати фундаментальні дослідження з хімії йодидів фосфору, проведені О.В.Кірсановим та Н.Г.Фещенко [1, 2], які лягли в основу створення технології алкілування червоного фосфору йодистими алкілами. В результаті стали промислово доступними будь-які триалкілфосфіноксиди — найбільш ефективні екстрагенти в гідрометалургії важких металів. Останні 20 років під керівництвом

проф. О.М.Пінчука продовжувався пошук як нових методів створення зв'язку фосфор-вуглець, так і розширення уже відомих методів на нові класи органічних сполук. В основу методу нуклеофільного полігалогеналкілування покладена розроблена у відділі хімії фосфороорганічних сполук реакція заміщення атома хлору на трихлорометильну групу в умовах трикомпонентної системи [3]. Найпростішим прикладом утворення зв'язку С-Р є каталітичне фосфорилування органічних сполук п'ятихлористим фосфором, в якому атакуючою частиною є досить сильний електрофільний катіон PCl_4^+ , що було використано для синтезу фосфорильованих адамантанів. Галогеніди тривалентного фосфору — менш активні електрофіли, однак у 80-ті роки було встановлено, що вінілові етери [4, 5] та енаміни [6] легко фосфорилуються галогенідами тривалентного фосфору в присутності органічних основ. У подальшому метод електрофільного фосфорилування був значно розповсюджений на нові типи ненасичених, ароматичних та гетероароматичних сполук. Це дозволило отримати ряд нових галогенофосфінів — ключових реагентів для синтезу фосфороорганіч-

* За матеріалами робіт відділу хімії ФОС ІОХ НАН України в період 1989-2009 рр.

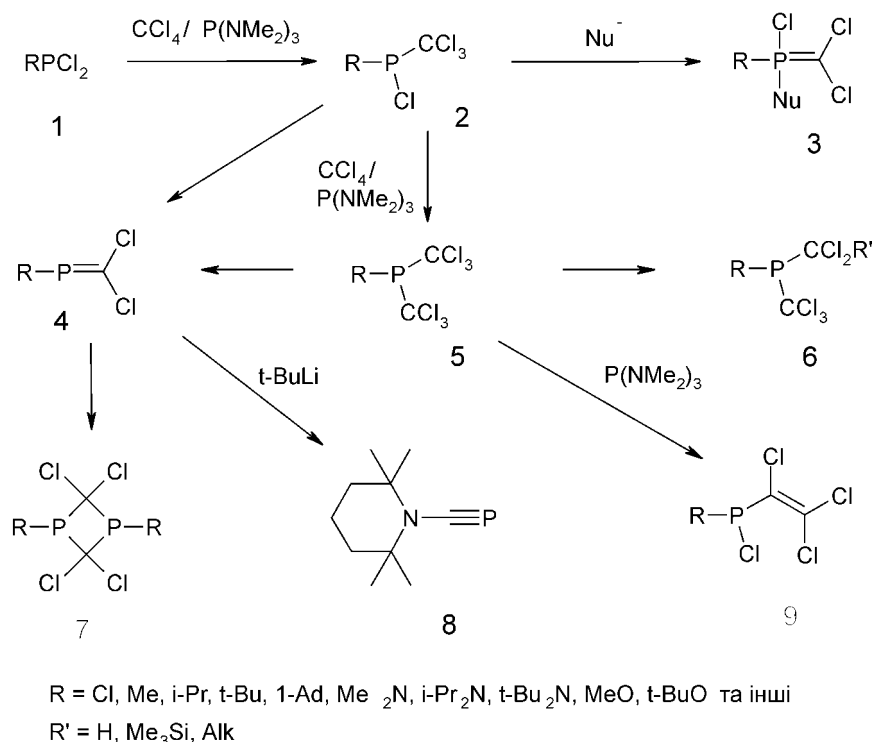


Схема 1

них сполук різної координації. Зайдені закономірності використані для синтезу нових типів фосфоромісних гетероциклів.

Нуклеофільне полігалогеналкілювання

Суть методу А.П.Марченка полягає у взаємодії монозаміщених похідних трихлористого фосфору з бінарною системою триамідофосфіт/чотирихлористий вуглець, що генерує трихлорометанід-іон та приводить до введення однієї [7, 8] чи двох [9-13] трихлорометильних груп до атома тривалентного фосфору. Для методу характерна простота, доступність реагентів, м'які умови реакції. Однією з цікавих властивостей одержаних α -галогеналкілфосфінів є перетворення їх на високореакційноздатні Р-галогеніліди **3**. Проведені детальні дослідження цієї реакції, встановлено вплив електронних і стеричних ефектів замісників, природи галогену на її напрямок і межі застосування [8]. Хлорангідриди трихлорометилфосфониної кислоти дехлоруються триамідом фосфору з утворенням сполук двокоординованого фосфору **4** [14], які в залежності від об'єму замісника можуть димеризуватися в дифосфетани **7** [15-17]. Також на основі хлорангідридів **2** одержано "стерично перевантажені" фосфіни з двома трихлорометильними групами **5** [9-13]. Ці сполуки, як і хлорангідриди **2**, легко реагують з еквімолярною кількістю трис(трет-бутил)фосфіну або гексаєтилтриамідофосфіту, утворюючи з високим виходом λ^3 -фосфаєтилені **4** [18-20]. Використовуючи доступність С,С-дигалогензаміщених амінофосфалкелнів **4**, було синтезовано перший стабільний представник діалкіламінофосфаєтинів **8** [21]. Реакція

біс-(трихлорометил)фосфінів **5** з триамідофосфітом супроводжується нарощуванням вуглецевого ланцюга з sp^2 -гібридизованим атомом вуглецю і утворенням перхлоровінілхлорофосфінів **9** [22, 23]. На першій стадії цієї реакції утворюється аніон $RP(CCl_3)CCl_2^-$, завдяки чому стає можливою модифікація CCl_3 -групи (сполуки **6**) [23] (схема 1).

Використання трикомпонентної системи внесло значний вклад не тільки в хімію ФОС, а й в органічну хімію, тому що дозволило ввести трихлорометильну групу до атомів вуглецю і кремнію [24-26].

Фосфорилування похідних адамантану

Перше систематичне дослідження в галузі фосфоромісних похідних адамантану проведено Р.І.Юрченко. Синтезовані симетричні та змішані естери фосфористої кислоти виявились цінними сполуками при вивченні механізму деяких добре відомих, але недостатньо вивчених реакцій, наприклад, реакції Арбузова змішаних фосфітів, реакції Штаудінгера, диспропорціонування змішаних фосфітів під впливом трихлористого фосфору [27].

За допомогою реакції Клея-Кіннера-Перрена [28], а також фосфорилуванням похідних адамантану хлорангідридами кислот тривалентного фосфору в середовищі сірчаної кислоти був синтезований ряд заміщених адамантилдихлорофосфонатів **11**, які було використано для синтезу функціонально заміщених адамантилфосфінів **12**, а також для вивчення електронного впливу дихлорофосфорильної групи на передачу індукційних ефектів у системі адамантану (схема 2).

Вперше для синтезу фосфорильованих похідних адамантану були використані реакції елек-

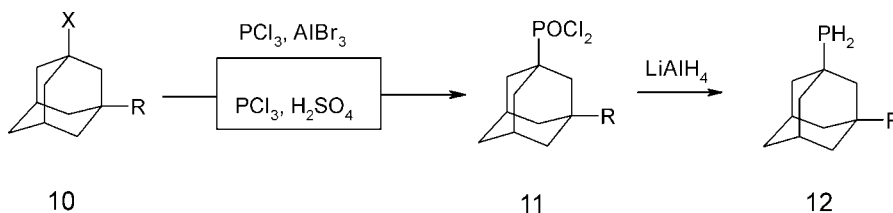


Схема 2

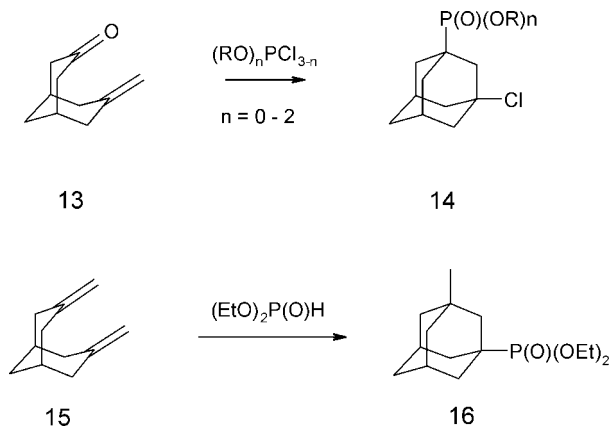


Схема 3

трофільної циклізації ненасичених похідних біцикло[3.3.1]нонану **13** під впливом фосфорних реагентів (схема 3).

Виявлені фактори, які регулюють процеси ізомеризації в реакціях фосфорилування алкіладамантанів. Розроблено зручний препаративний метод одержання первинних фосфінів, який можна застосовувати не лише для синтезу адамантилфосфінів, але і для одержання фосфінів з довгим ланцюгом алкільного радикалу лінійної будови [29].

Електрофільне фосфорилування галогенідами фосфору

Першим об'єктом для систематичного вивчення фосфорилування були вибрані енаміни, які широко використовуються в органічному синтезі як зручні С-нуклеофіли. В.П.Кухарем і співробітниками на прикладі 2-морфолінопроп-1-ену було показано, що фосфорилування відбувається досить легко, але фосфорильовані сполуки виявились нестійкими [6]. Пізніше продемонстрували, що менш активні енаміни можуть утворювати стабільні фосфорильовані похідні. Так, з'ясува-

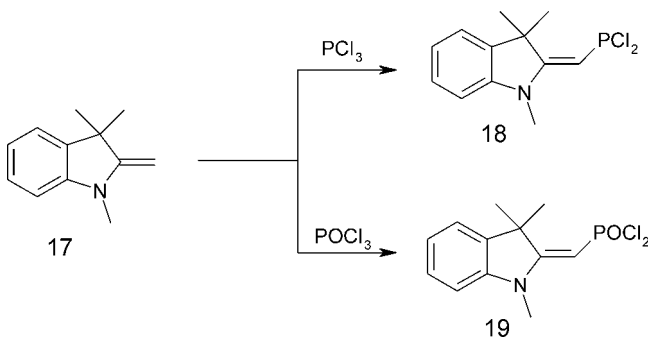


Схема 4

лось, що основа Фішера — 1,3,3-триметил-2-метилєнєндолін фосфорильовується галогенідами як три-, так і п'ятивалентного фосфору з утворенням стабільних похідних **18**, **19** [30-32] (схема 4).

Класичні енаміни — похідні циклопентанону та циклогексанону **20** [33-35], а також спряжені енаміни **23** [36,37] легко фосфорильовуються галогенідами тривалентного фосфору. Виявлена суттєва залежність стабільності фосфорильованих енамінів як від кетонної компоненти, так і від аміну. Показано, що фосфорильовані енаміни легко гідролізуються до фосфорильованих кетонів **22**, **25** з препаративними виходами [35, 38] (схема 5).

Порівняльний аналіз фосфорильованих похідних енамінів циклопентанону та циклогексанону, а також результати фосфорилування основи Фішера чітко вказували на зростання стабільності С-Р зв'язку при зниженні активності енаміну. Саме тому подальший пошук об'єктів для фосфорилування серед енамінів звужився до пуш-пульних енамінів **26**. Дійсно, вони виявились достатньо активними для фосфорилування та утворювали стабільні похідні. Діалкіламінокротонітрили та діалкіламінокротонати загалом фосфорильовуються по класичному β-положенню (схема 6).

Дифенілгалогенофосфіни, на відміну від інших вивчених галогенофосфінів, реагують по метильній групі енаміноєстерів з утворенням метилєнфосфорильованих енамінів **29**, для яких запропоновані методи синтезу γ-фосфорильованого ацетоцтового єстеру, нових типів фосфорильованих дієнамінів, ряду метилєнфосфорильованих азотистих гетероциклів та поліфункціональних фосфорильованих бензолів **31** [39]. На основі β-фосфорильованих діалкіламінокротонітрилів **30** розроблений метод синтезу λ⁵-фосфінінів **32** [40, 41] (схема 7).

N,N-Диметилгідрозони альдегідів все частіше в літературі порівнюють з енамінами та називають їх "азаєнамінами", що підтверджується їх схожою поведінкою в реакціях з електрофілами. Фосфорилування N,N-диметилгідрозонів форми **33** [42] та кротонових альдегідів **35** [43] є ще одним прикладом справедливості цього порівняння. В результаті одержано перші представники гідрозонів **34**, **36**, в яких атом тривалентного фосфору зв'язаний з азометиновим або вінїлогічним йому атомами вуглецю (схема 8).

Іншим структурним азааналогом енамінів є формамідини. На відміну від гідрозонів прикладів електрофільного заміщення біля азометинового атома вуглецю не було. Однак, N,N-диметил-N'-

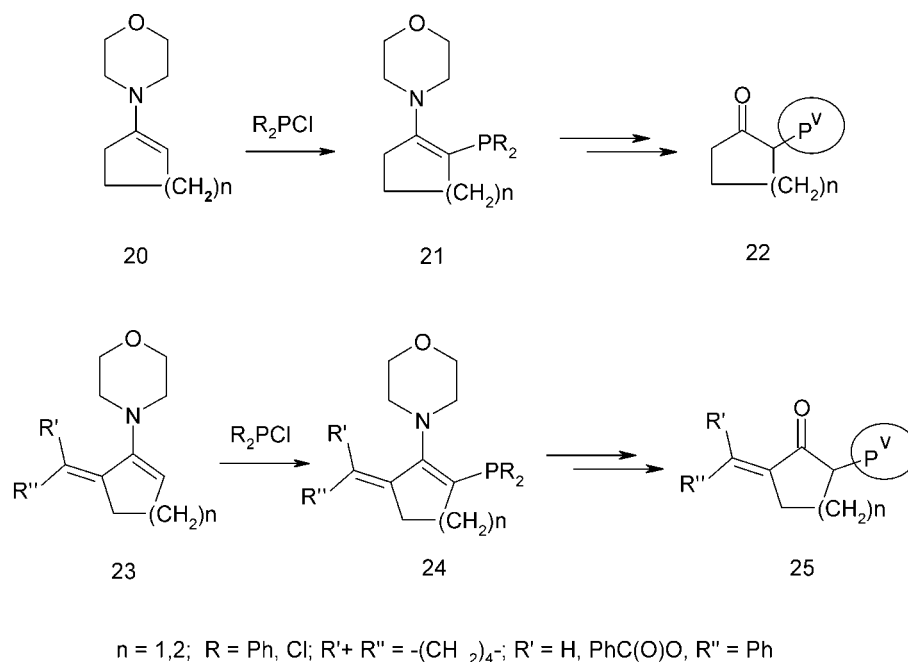


Схема 5

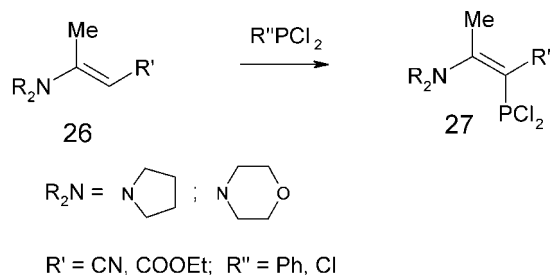


Схема 6

арилформамідини **37** реагують з трибромистим фосфором з утворенням дибромфосфінів **38** [44], однією з особливостей яких є циклізація в 3Н-1,3-бензазафосфоли **39** [45] (схема 9).

По азометиновому атому вуглецю фосфорилуються також N,N'-діарилформамідини **40**. Однак за наявності ще одного нуклеофільного центру відбувається циклізація [46] (схема 10).

Взаємодія N,N-діалкіланілінів з трихлоридом фосфору з утворенням 4-діалкіламінофенілдихло-

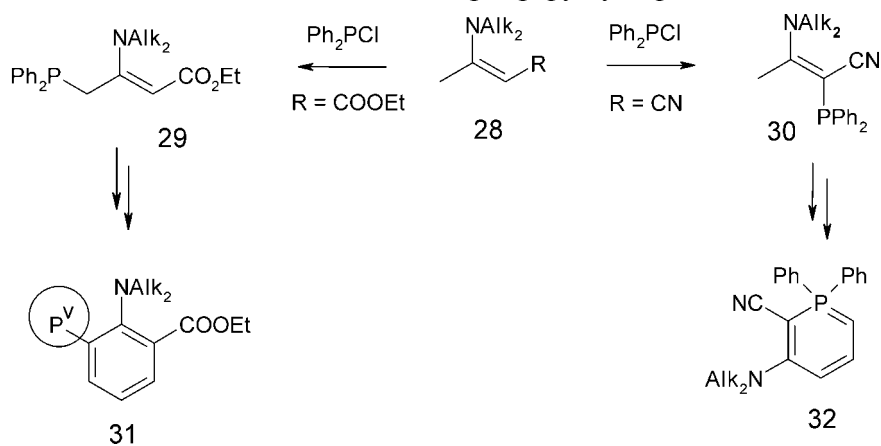
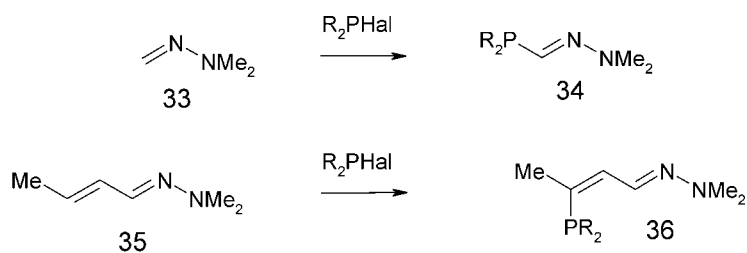


Схема 7



$R = Hal, Ph$

Схема 8

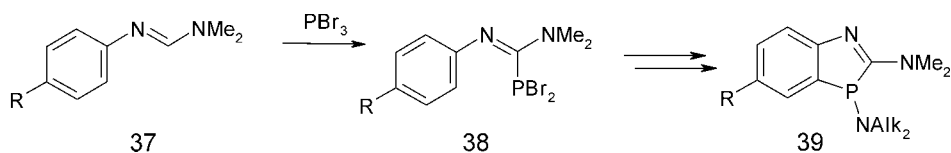


Схема 9

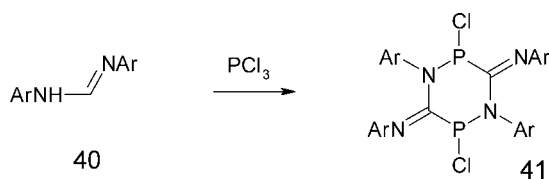
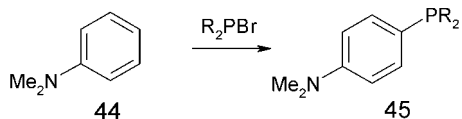
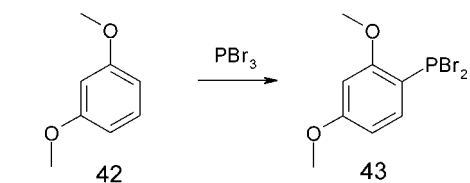
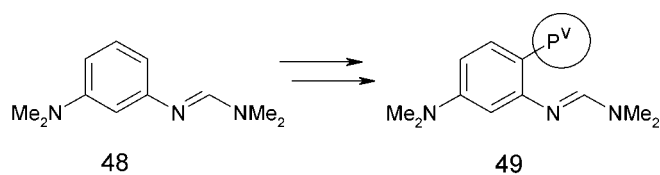
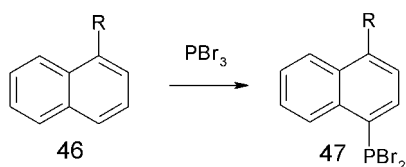


Схема 10



R = Br, C₆H₄(4-NMe₂)



R = EtO, Me₂N

Схема 11

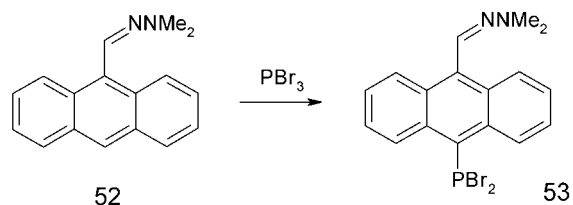
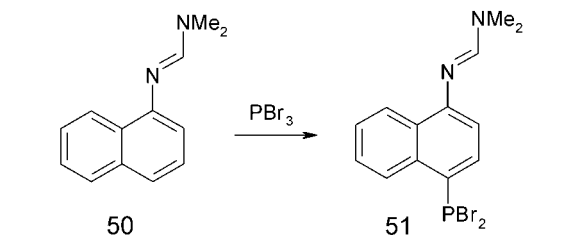


Схема 13

рофосфінів тривалий час була єдиним прикладом некаталітичного фосфорилування ароматичних сполук галогенідами фосфору (III). Застосування в цій реакції більш активного триброміду фосфору дозволило синтезувати широкий ряд фосфорильованих ароматичних сполук. Так взаємодіють диметилівий етер резорцину **42** [47], диметиланіліни **44** [48, 49], нафталіни з метоксильною та диметиламіногрупами **46** [50] (схема 11).

У гетероциклічних системах: феназин, фенксазин, фентіазин, дибензоазепін гетероатом виступає як електроннодонорний замісник і направляє фосфорилування до *para*-положення бензольного кільця. Але внаслідок меншого спряжен-

ня неподіленої електронної пари азоту з фенільними ядрами вони менш активні в реакції електрофільного фосфорилування, ніж дифеніламін [51] (схема 12).

Як електроннодонорні замісники можуть використовуватися також формамідинова та менш активна диметилгідрозонна групи [52]. Активності останньої вистачає лише у випадку антрацену, ароматичність якого менша, ніж бензолу та нафталіну. Важливо зауважити, що азотиний атом вуглецю в цих реакціях не зачіпається (схема 13).

У результаті систематичного вивчення реакції електрофільного фосфорилування в ряду π -електроннозбагачених гетероциклів **54**, **56** розроблені препаративні методи синтезу галогено-, дигалогено- та третинних фосфінів гетероциклічного ряду [53-55]. Вперше вивчено вплив електронної природи замісників у π -електроннозбагачених гетеро-

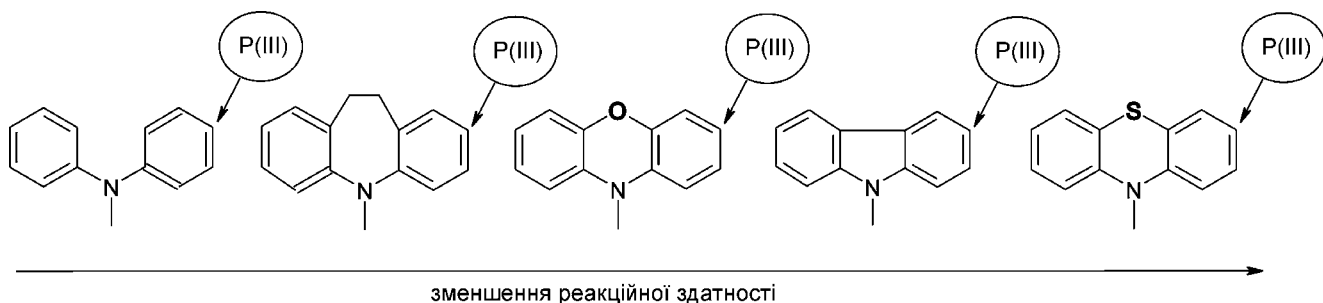


Схема 12

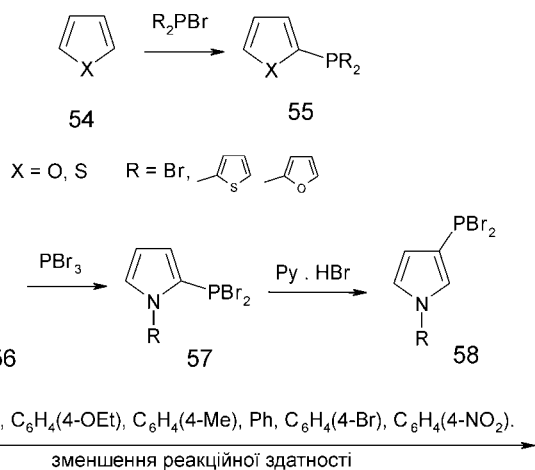


Схема 14

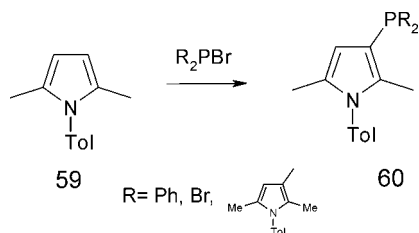


Схема 15

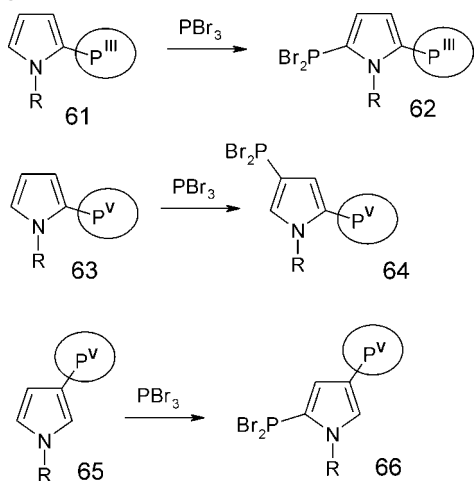


Схема 16

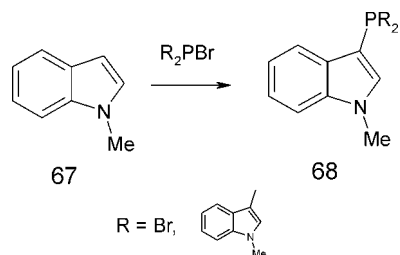


Схема 17

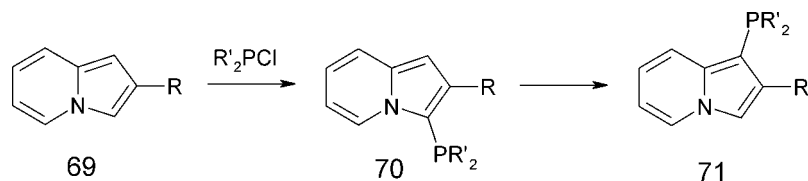


Схема 18

циклах на напрямок і регіоселективність реакції електрофільного фосфорилування [56]. Показано, що 4-диалкіламінопіридини є ефективними каталізаторами в реакції електрофільного фосфорилування. Відкрита кислотно-каталізована α,β -міграція дибромфосфіногрупи в N-алкіл-(арил)піроліл-2-дибромфосфінах [57] (схема 14).

По β -положенню відбувається фосфорилування в 2,5-диметилпіролах **59** [58] (схема 15).

Активність піролу дозволяє отримати дифосфорильовані похідні **62**, **64**, **66** [59], при цьому виявлено, що тривалентний атом фосфору не дезактивує інше α -положення. Група з п'ятивалентним атомом фосфору виступає в ролі *meta*-орієнтанту (схема 16).

Індол реагує з бромідами фосфору, утворюючи 3-фосфорильовані похідні **68** [60] (схема 17).

Інший бензогомолог піролу — індолізін **69** повністю подібний до піролу в реакції фосфорилування. Він спочатку утворює 1-фосфорильовані похідні **70** [61-64], які в умовах кислого каталізу зазнають 1,3-міграції [63] (схема 18).

Галогеніди тривалентного фосфору реагують з N-метил-, а також менш активним N-фенілпіразолом **72** з утворенням дигалогенофосфінів **73** [65]. Цікавою особливістю фосфорильованих 5-алкоксипіразолів **73** (R' = OEt) є легке перетворення їх на іліди фосфору **74** [66-68], завдяки чому був синтезований перший трихлорілід **74** [69]. Іліди типу **74** є зручними реагентами для синтезу нових фосфоровмісних гетероциклічних систем **75** [70] (схема 19).

Менш активний в реакціях електрофільного заміщення індазол **76** регіоселективно фосфорилується трибромідом фосфору та бромодифенілфосфіном у положення 3 гетероциклу [71] (схема 20).

Для всіх вищенаведених прикладів фосфорилування ароматичних та гетероароматичних сполук спостерігаються всі закономірності, характерні для електрофільного ароматичного заміщення. Відомо, що гетероцикли з 1,3-азольним фрагментом можуть реагувати з електрофілами за двома різними механізмами — класичною схемою S_EAr та так званим "ілідним" (карбеновим) по положенню 2 [72]. Дійсно, фосфорилування імідазолів, оксазолів, тіазолів, їх бензоаналогів, 1,3,4-окса- та тіадіазолів, 1,2,4-триазолів та тетразолу перебігає з утворенням фосфінів **80** [73-77]. Реакційна здатність 1,3-азолів насамперед залежить від природи гетероатома та зменшується в ряду: 1-метилімідазол \approx оксазол > тіазол. Вперше пока-

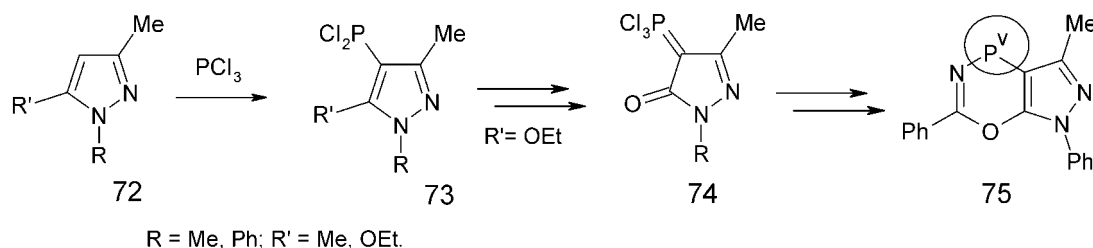


Схема 19

зано, що азолі з трьома гетероатомами більш активні по відношенню до галогенідів тривалентного фосфору, ніж азолі з двома та чотирма гетероатомами. Встановлено, що природа гетероатома в азолах з трьома гетероатомами мало впливає на їх реакційну здатність при фосфорилуванні (схема 21).

сим-Триазолі фосфорилуються двічі, утворюючи похідні **82** [78] (схема 22).

При наявності в положенні 2 азольного циклу електрондонорної групи фосфорилування відбувається в положенні 5 гетероциклу [79] (схема 23).

Конденсовані гетероцикли на основі 1,3-азолів: імідазо[2,1-*b*]тіазол **85** [79, 80], імідазо[1,2-*a*]піридин **87** [81] також фосфорилуються по положенню 5 імідазольного фрагменту (схема 24).

Результати проведених досліджень з фосфорилування галогенідами тривалентного фосфору бу-

ли використані для синтезу фосфоровмісних гетероциклічних систем. Так, взаємодія функціоналізованих ароматичних [82, 83] та п'ятичленних гетероциклів [84-88], які містять екзоциклічні С-, О- або N-центри, приводить до утворення невідомих раніше біциклічних гетероконденсованих систем **90, 93, 96, 98, 101, 103, 106, 108**. Такими центрами стали амідна, амідінова, уреїдна, сечова та гідразонна групи. Необхідно відмітити, що зв'язок Р-гетероатом в одержаних циклах — лабільний і під дією нуклеофільних реагентів розривається з відновленням функціонального замісника (схема 25, 26).

На прикладі N-(*o*-амінофеніл)-імідазолів та триазолів **109** показано, що циклоутворююча група може знаходитися не тільки в *орто*-положенні до місця фосфорилування, а навіть в іншому циклі. Синтезовані похідні чотирьох нових фос-

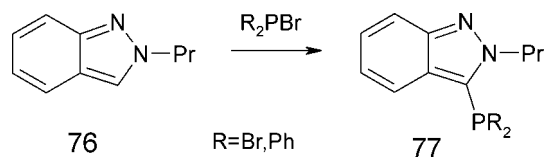
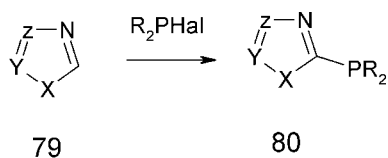
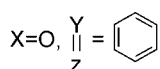


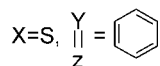
Схема 20



X= NMe, Y=Z=CH.



X=S, Y=CH, CCH₂CH₂OC(=O)CH₃, Z=CMe



X=O, Y=CPh, Z=N

X=S, Y=CPh, Z=N

X=NMe, Y=CPh, Z=N

X=NMe, Y=N, Z=CH

X=NMe, Y=Z=N

Схема 21

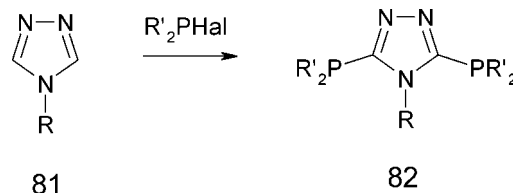


Схема 22

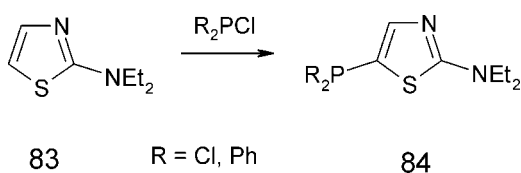


Схема 23

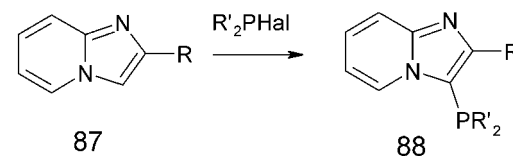
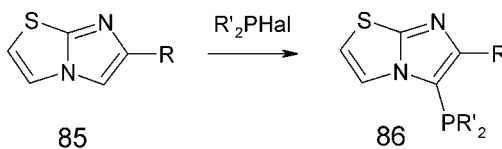


Схема 24

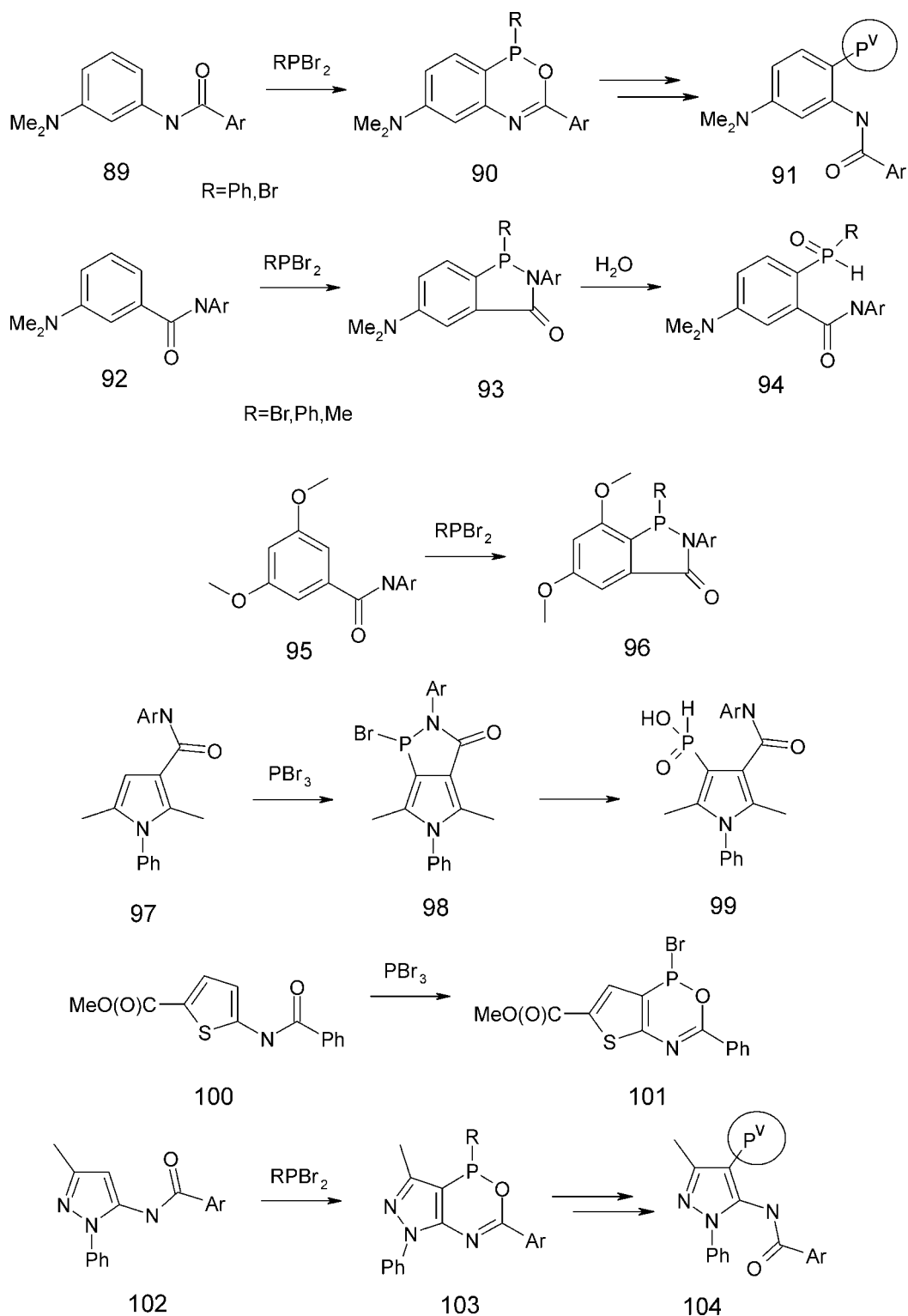


Схема 25

форовмісних конденсованих гетероциклічних систем, які мають імідазольний та 1,2,4-триазольний цикли, анельовані як з 1,4,2-діазафосфіновим циклом **110**, **113**, у тому числі і з вузловим атомом фосфору **113**, так і з 1,5,2-діазафосфепіновим циклом **115** [89] (схема 27).

Фосфорилуванням двох електронозбагачених азотовмісних п'ятичленних гетероциклів, з'єдна-

них одно- або двоатомним містком, синтезовані фосфоровмісні гетероциклічні системи, що містять два ендотрициклічні зв'язки вуглець-фосфор — дипіролофосфініни та піразолопіролоазафосфепіни **117** [90-92] (схема 28).

Інший підхід до реакції циклізації був реалізований у випадку гетериламідинів. У цих сполуках амідинова група виступає не тільки як електроно-

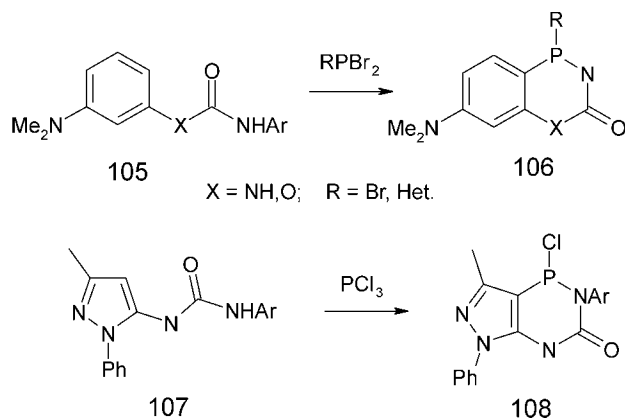


Схема 26

донорний замісник, але і як будівельний блок для синтезу гетероциклічного фрагменту в подальших перетвореннях [93-95] (схема 29).

З метою синтезу функціональнозаміщених похідних ФОС було досліджено можливість використання класичних захисних груп при фосфорилюванні галогенідами тривалентного фосфору. Так, N,N-диметилгідразонна [96-100], N,N-диметилформамідинова [101-103] та естерна групи [102,

103] залишаються незмінними в результаті реакції і успішно використовуються для синтезу ряду альдегідів, амінів та кислот як з три-, так і п'ятивалентним атомом фосфору (схема 30).

Таким чином, роботи виконані у відділі хімії ФОС за останні два десятиріччя внесли значний вклад у розвиток хімії низькокоординованого фосфору, хімії ілідів, хімії функціональнозаміщених фосфінів та хімії гетероциклічних сполук фосфо-

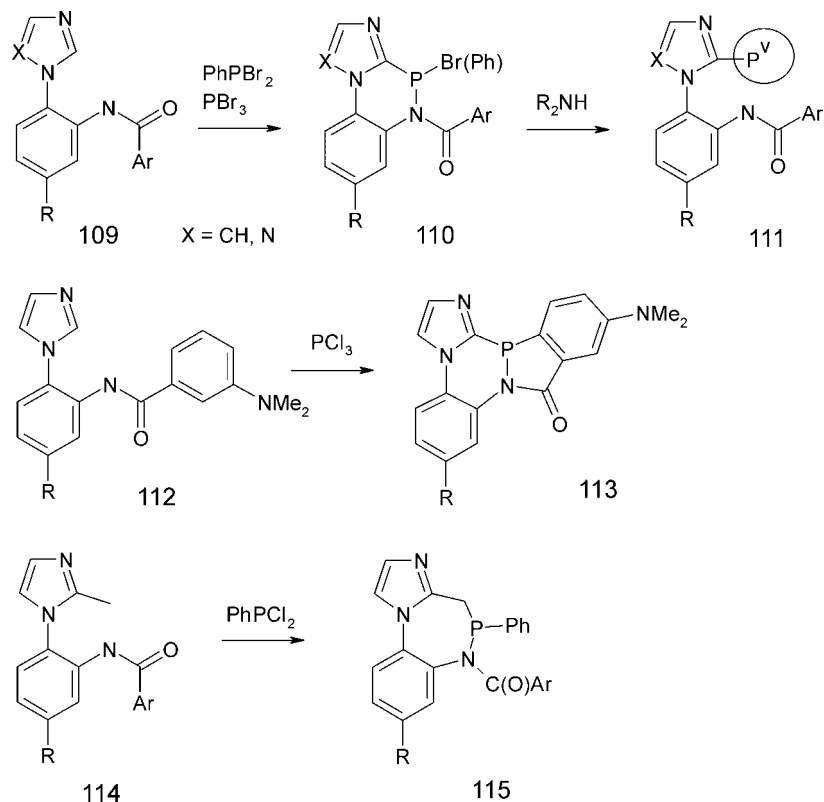


Схема 27

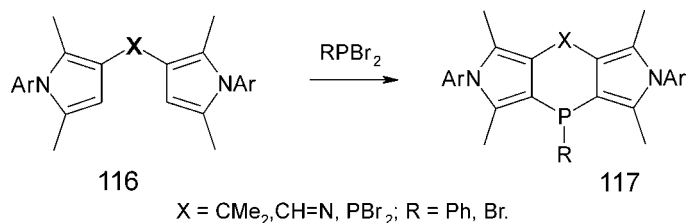


Схема 28

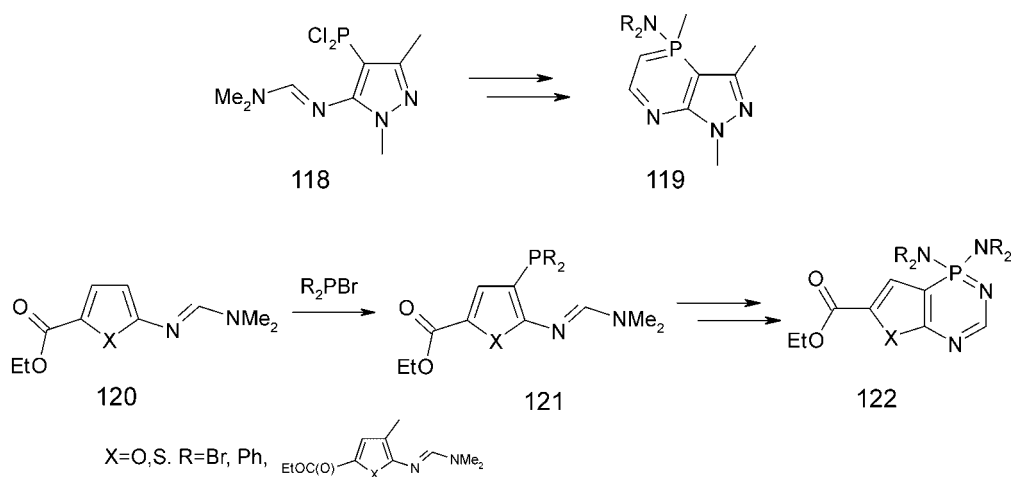


Схема 29

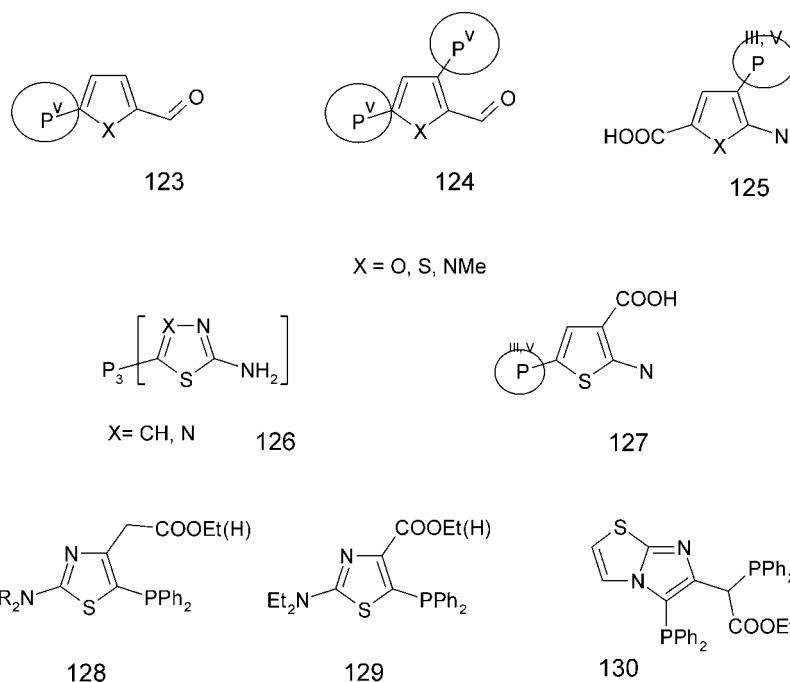


Схема 30

ру. Зокрема, синтезовані перші представники діалкіламінофосфаєтинів, трихлороїлідів та багатьох типів фосфоровмісних гетероциклів. Одержано ряд нових галогенофосфінів з перхлороалкільними,

адамантильними, гетероароматичними замісниками та безліч функціональнозаміщених фосфоорганічних сполук, які, безперечно, цікаві для синтетичної хімії та практичного застосування.

Література

1. Кирсанов А.В., Фещенко Н.Г. Химия и применение фосфорорганических соединений: Тр. 4-й конф. / Отв. ред. Н.П.Гречкин. — М.: Наука, 1972. — С. 140-151.
2. Кирсанов А.В., Фещенко Н.Г. Химия и применение фосфорорганических соединений: Тр. 5-й конф. / Отв. ред. М.И.Кабачник, Э.Е.Нифантьев. — М.: Наука, 1974. — С. 37-45.
3. Марченко А.П., Беспалько Г.К., Козлов Э.С., Пинчук А.М. // ЖОХ. — 1981. — Т. 51, вып. 7. — С. 1669-1670.
4. Казанкова М.А., Тростянская И.Г., Кудинов А.Р., Луценко И.Ф. // ЖОХ. — 1979. — Т. 49, вып. 2. — С. 469.
5. Тростянская И.Г., Ефимова И.В., Казанкова М.А., Луценко И.Ф. // ЖОХ. — 1983. — Т. 53, вып. 1. — С. 236-237.
6. Лазукина Л.А., Кухарь В.П., Песоцкая В.Г. // ЖОХ. — 1974. — Т. 44, вып. 10. — С. 2355-2356.
7. Олейник В.А., Койдан Г.Н., Марченко А.П., Пинчук А.М. // ЖОХ. — 1988. — Т. 58, вып. 2. — С. 482-483.
8. Марченко А.П., Койдан Г.Н., Олейник В.А., Пинчук А.М. // ЖОХ. — 1988. — Т. 58, вып. 7. — С. 1461-1468.
9. Марченко А.П., Койдан Г.Н., Барам Г.О. и др. // ЖОХ. — 1990. — Т. 60, вып. 4. — С. 961-963.
10. Койдан Г.Н., Барам Г.О., Романенко Е.А. и др. // ЖОХ. — 1990. — Т. 60, вып. 6. — С. 1423-1425.
11. Марченко А.П., Койдан Г.Н., Барам Г.О. и др. // ЖОХ. — 1992. — Т. 62, вып. 4. — С. 948-950.

12. Marchenko A.P., Koidan G.N., Baram G.O., Pinchuk A.M. // *Phosphorus, Sulfur and Silicon and Relat. Elem.* — 1993. — Vol. 77, №1-4. — P. 161.
13. Барам Г.О., Койдан Г.Н., Марченко А.П., Пинчук А.М. // *ЖОХ.* — 1993. — Т. 63, вып. 6. — С. 1240-1246.
14. Марченко А.П., Койдан Г.Н., Олейник В.А., Пинчук А.М. // *ЖОХ.* — 1988. — Т. 58, вып. 8. — С. 1923-1925.
15. Марченко А.П., Койдан Г.Н., Шевченко В.А. и др. // *ЖОХ.* — 2002. — Т. 72, вып. 1. — С. 160-161.
16. Чернега А.Н., Койдан Г.Н., Марченко А.П. // *Журн. структурной химии.* — 1992. — Т. 33, вып. 5. — С. 155-156.
17. Чернега А.Н., Койдан Г.Н., Шевченко В.А., Марченко А.П. // *Журн. структурной химии.* — 1992. — Т. 33, вып. 5. — С. 156-158.
18. Романенко Е.А., Марченко А.П., Койдан Г.Н., Пинчук А.М. // *ЖОХ.* — 1990. — Т. 60, вып. 10. — С. 2229-2934.
19. Литвинов И.А., Болдескул И.Е., Койдан Г.Н. и др. // *Журн. структурной химии.* — 1992. — Т. 33, вып. 2. — С. 174-177.
20. Пацановский И.И., Ишмаева Э.А., Койдан Г.Н., Марченко А.П. // *ЖОХ.* — 1994. — Т. 64, вып. 8. — С. 1372.
21. Марковский Л.Н., Койдан Г.Н., Марченко А.П. и др. // *ЖОХ.* — 1989. — Т. 59, вып. 9. — С. 2133.
22. Койдан Г.Н., Барам Г.О., Кудрявцев А.А. и др. // *ЖОХ.* — 1992. — Т. 62, вып. 2. — С. 282-288.
23. Марченко А.П., Койдан Г.Н., Барам Г.О. и др. // *ЖОХ.* — 1994. — Т. 64, вып. 6. — С. 913-925.
24. Марченко А.П., Мирошниченко В.В., Койдан Г.Н., Пинчук А.М. // *ЖОХ.* — 1980. — Т. 50, вып. 8. — С. 1897.
25. Койдан Г.Н., Марченко А.П., Пинчук А.М. // *ЖОХ.* — 1990. — Т. 60, вып. 3. — С. 709-710.
26. Марченко А.П., Шапошников С.И., Койдан Г.Н. и др. // *ЖОХ.* — 1988. — Т. 58, вып. 10. — С. 2230-2237.
27. Юрченко Р.И., Клепа Т.И., Мишак М.И., Тихонов В.П. // *ЖОХ.* — 1980. — Т. 50, вып. 11. — С. 2443-2447.
28. Юрченко Р.И., Войцеховская О.М., Пинчук А.М. и др. // *ЖОХ.* — 1982. — Т. 52, вып. 3. — С. 558-561.
29. Юрченко Р.И., Лаврова Е.Э., Лукьянова С.М., Верповский Н.С. // *ЖОХ.* — 1983. — Т. 53, вып. 1. — С. 242-243.
30. Толмачев А.А., Костюк А.Н., Козлов Э.С. // *ЖОХ.* — 1989. — Т. 59, вып. 3. — С. 719-720.
31. Толмачев А.А., Костюк А.Н., Козлов Э.С., Пинчук А.М. // *ЖОХ.* — 1990. — Т. 60, вып. 8. — С. 1752-1756.
32. Толмачев А.А., Костюк А.Н., Козлов Э.С. // *ЖОХ.* — 1991. — Т. 61, вып. 6. — С. 1333-1341.
33. Tolmachev A.A., Kostyuk A.N., Kozlov E.S. et al. // *Heteroatom. Chem.* — 1992. — Vol. 3, №2. — P. 163-176.
34. Толмачев А.А., Костюк А.Н., Козлов Э.С. // *ЖОХ.* — 1991. — Т. 61, вып. 8. — С. 1912-1913.
35. Tolmachev A.A., Kostyuk A.N., Kozlov E.S., Pinchuk A.M. // *Phosphorus, Sulfur and Silicon and Relat. Elem.* — 1993. — Vol. 77. — P. 158.
36. Tolmachov A.A., Kostyuk A.N., Dovgopoly S.I. et al. // *Phosphorus, Sulfur and Silicon and Relat. Elem.* — 1997. — Vol. 123. — P. 125-140.
37. Kostyuk A.N., Lysenko N.V., Marchenko A.P. et al. // *Phosphorus, Sulfur and Silicon and Relat. Elem.* — 1998. — Vol. 139. — P. 209-229.
38. Толмачев А.А., Костюк А.Н., Козлов Э.С. и др. // *ЖОХ.* — 1991. — Т. 61, вып. 7. — С. 1607-1617.
39. Kostyuk A.N., Svyaschenko Y.V., Volochnyuk D.M. et al. // *Tetrahedron Lett.* — 2003. — Vol. 44, №34. — P. 6487-6491.
40. Kostyuk A.N., Svyaschenko Y.V., Volochnyuk D.M. // *Tetrahedron.* — 2005. — Vol. 61, №39. — P. 9263-9272.
41. Svyaschenko Y.V., Kostyuk A.N., Varnych B.B., Volochnyuk D.M. // *Tetrahedron.* — 2007. — Vol. 63, №25. — P. 5656-5664.
42. Толмачев А.А., Потиха Л.М., Юрченко А.А. и др. // *ЖОХ.* — 1991. — Т. 61, вып. 10. — С. 2358-2360.
43. Ошовский Г.В., Толмачев А.А., Меркулов А.С., Пинчук А.М. // *Изв. РАН, серия хим.* — 1998. — №9. — С. 1797-1810.
44. Толмачев А.А., Меркулов А.С., Ошовский Г.В., Роженко А.Б. // *ЖОХ.* — 1996. — Т. 66, вып. 11. — С. 1930.
45. Толмачев А.А., Меркулов А.С., Ошовский Г.В. // *ХГС.* — 1997. — №7. — С. 1000-1001.
46. Oshovsky G.V., Pinchuk A.M., Chernega A.N. et al. // *Mendeleev Commun.* — 1999. — Vol. 9, №1. — P. 38-39.
47. Толмачев А.А., Ивонин С.П., Харченко А.В., Козлов Э.С. // *ЖОХ.* — 1989. — Т. 59, вып. 5. — С. 1193-1194.
48. Толмачев А.А., Ивонин С.П., Харченко А.В., Козлов Э.С. // *ЖОХ.* — 1991. — Т. 61, вып. 4. — С. 859-863.
49. Толмачев А.А., Ивонин С.П., Харченко А.В., Козлов Э.С. // *ЖОХ.* — 1992. — Т. 62, вып. 5. — С. 1060-1064.
50. Толмачев А.А., Ивонин С.П., Харченко А.В., Козлов Э.С. // *ЖОХ.* — 1990. — Т. 60, вып. 12. — С. 2674-2679.
51. Ivonin S.P., Kopteva S.D., Serdyuk V.N. et al. // *Heteroatom. Chem.* — 2001. — Vol. 12, №7. — P. 652-657.
52. Толмачев А.А., Меркулов А.С., Юрченко А.А., Пинчук А.М. // *ЖОХ.* — 1997. — Т. 67, вып. 6. — С. 1033-1034.
53. Толмачев А.А., Ивонин С.П., Харченко А.В., Козлов Э.С. // *ЖОХ.* — 1991. — Т. 61, вып. 4. — С. 863-867.
54. Tolmachev A.A., Ivonin S.P., Pinchuk A.M. // *Heteroatom. Chem.* — 1995. — Vol. 6, №5. — P. 407-413.
55. Tolmachev A.A., Chaikovskaya A.A., Kopteva S.D. et al. // *Phosphorus, Sulfur and Silicon and Relat. Elem.* — 1999. — Vol. 147. — P. 483-488.
56. Ivonin S.P., Tolmachev A.A., Pinchuk A.M. // *Heteroatom. Chem.* — 2002. — Vol. 13, №3. — P. 223-238.
57. Ivonin S.P., Terikovskaya T.E., Chaikovskaya A.A. et al. // *Heteroatom. Chem.* — 1999. — Vol. 10, №3. — P. 213-221.
58. Tolmachev A.A., Ivonin S.P., Terikovskaya T.E. et al. // *Heteroatom. Chem.* — 1999. — Vol. 10, №3. — P. 223-230.
59. Толмачев А.А., Ивонин С.П., Чайковская А.А., Териковская Т.Е. // *ЖОХ.* — 1995. — Т. 65, вып. 12. — С. 2059-2060.
60. Толмачев А.А., Ивонин С.П., Харченко А.В., Козлов Э.С. // *ЖОХ.* — 1990. — Т. 60, вып. 7. — С. 1668-1669.
61. Толмачев А.А., Юрченко А.А., Козлов Э.С. // *ЖОХ.* — 1991. — Т. 61, вып. 6. — С. 1480-1481.
62. Толмачев А.А., Юрченко А.А., Козлов Э.С. // *ЖОХ.* — 1992. — Т. 62, вып. 5. — С. 1188-1190.
63. Толмачев А.А., Юрченко А.А., Козлов Э.С. // *ЖОХ.* — 1992. — Т. 62, вып. 5. — С. 1190-1192.

64. Tolmachev A.A., Yurchenko A.A., Kozlov E.S., Shulezhko V.A. // *Heteroatom. Chem.* — 1993. — Vol. 4, №4. — P. 343-360.
65. Tolmachev A.A., Sviridon A.I., Kostyuk A.N. // *Heteroatom. Chem.* — 1995. — Vol. 6, №5. — P. 449-459.
66. Толмачев А.А., Свиридон А.И., Костюк А.Н. // *ЖОХ.* — 1993. — Т. 63, вып. 6. — С. 1437-1438.
67. Толмачев А.А., Свиридон А.И., Костюк А.Н. // *ЖОХ.* — 1993. — Т. 63, вып. 8. — С. 1904-1906.
68. Tolmachev A.A., Chernega A.N., Konovets A.I. // *Heteroatom. Chem.* — 1998. — Vol. 9, №1. — P. 41-49.
69. Marchenko A.P., Koidan G.N., Kostyuk A.N. et al. // *J. Org. Chem.* — 2006. — Vol. 71, №22. — P. 8633-8636.
70. Konovets A.I., Kostyuk A.N., Pinchuk A.M. et al. // *Heteroatom. Chem.* — 2003. — Vol. 14, №3. — P. 452-458.
71. Толмачев А.А., Семенова М.Г., Свиридон А.И. и др. // *ЖОХ.* — 1993. — Т. 63, вып. 6. — С. 1344-1349.
72. Беленький Л.И., Чувылкин Н.Д. // *ХГС.* — 1996. — №11/12. — С. 1535-1563.
73. Толмачев А.А., Юрченко А.А., Семенова М.Г., Фещенко Н.Г. // *ЖОХ.* — 1993. — Т. 63, вып. 3. — С. 714-716.
74. Tolmachev A.A., Yurchenko A.A., Merculov A.S. et al. // *Heteroatom. Chem.* — 1999. — Vol. 10, №7. — P. 585-597.
75. Толмачев А.А., Зарудницкий Е.В., Юрченко А.А., Пинчук А.М. // *ХГС.* — 1999. — №9. — С. 1261-1263.
76. Kotarov I.V., Strizhak A.V., Kornilov M.Yu. et al. // *Synthetic Commun.* — 2000. — Vol. 30, №2. — P. 243-252.
77. Pinchuk A.M., Yurchenko A.A., Oshovsky G.V. et al. // *Polish. J. Chem.* — 2001. — Vol. 75. — P. 1137-1146.
78. Толмачев А.А., Зарудницкий Е.В., Довгопольный С.И. и др. // *ХГС.* — 1999. — №10. — С. 1432-1433.
79. Зарудницкий Е.В., Первак И.И., Чеботило А.А. и др. // *Укр. хим. журн.* — 2002. — Т. 68, №11. — С. 38-42.
80. Zarudnitskii E.V., Yurchenko A.A., Merkulov A.S. et al. // *Heteroatom. Chem.* — 2005. — Vol. 16, №7. — P. 648-655.
81. Tolmachev A.A., Yurchenko A.A., Kozlov E.S. et al. // *Heteroatom. Chem.* — 1995. — Vol. 6, №5. — P. 419-432.
82. Pushchynikov A.O., Krotko D.G., Volochnyuk D.M., Tolmachov A.A. // *Synlett.* — 2001. — №6. — P. 860-862.
83. Чеботило А.А., Юрченко А.А., Толмачев А.А. // *ХГС.* — 2001. — №4. — С. 569.
84. Tolmachov A.A., Kostyuk A.N., Dovgopoly S.I. et al. // *Phosphorus, Sulfur and Silicon and Relat. Elem.* — 1997. — Vol. 123. — P. 125-140.
85. Ивонин С.П., Чайковская А.А., Кудря Т.Н. и др. // *ХГС.* — 1998. — №8. — С. 1275.
86. Ivonin S.P., Tolmachev A.A., Chaikovskaya A.A. et al. // *Heteroatom. Chem.* — 2001. — Vol. 12, №7. — P. 658-664.
87. Pinchuk A.M., Ivanov V.V., Zarudnitskii E.V. et al. // *Phosphorus, Sulfur and Silicon and Relat. Elem.* — 2002. — Vol. 177. — P. 1767-1769.
88. Chekotilo A.A., Kostyuk A.N., Pinchuk A.M., Tolmachev A.A. // *Heteroatom. Chem.* — 2003. — Vol. 14, №1. — P. 23-28.
89. Zarudnitskii E.V., Ivanov V.V., Yurchenko A.A. et al. // *Heteroatom. Chem.* — 2002. — Vol. 13, №2. — P. 146-152.
90. Толмачев А.А., Пушечников А.О., Кротко Д.Г. и др. // *ХГС.* — 1998. — №9. — С. 1275-1278.
91. Tolmachev A.A., Dovgopoly S.I., Kostyuk A.N. et al. // *Heteroatom. Chem.* — 1999. — Vol. 10, №1. — P. 1-8.
92. Ivonin S.P., Pushchynikov A.O., Tolmachev A.A. // *Heteroatom. Chem.* — 2002. — Vol. 13, №2. — P. 107-114.
93. Oshovsky G.V., Pinchuk A.M., Tolmachev A.A. // *Mendeleev Commun.* — 1999. — Vol. 9, №4. — P. 161-162.
94. Ковалева С.А., Чубарук Н.Г., Пинчук А.М., Толмачев А.А. // *ХГС.* — 2001. — №9. — С. 1287-1289.
95. Volochnyuk D.M., Kovaleva S.A., Chernega A.N. et al. // *Synthesis.* — 2006. — №10. — P. 1613-1624.
96. Толмачев А.А., Ивонин С.П., Харченко А.В., Козлов Э.С. // *ЖОХ.* — 1991. — Т. 61, вып. 12. — С. 2780-2781.
97. Толмачев А.А., Ивонин С.П., Козлов Э.С., Харченко А.В. // *ЖОХ.* — 1993. — Т. 63, вып. 1. — С. 222-224.
98. Tolmachev A.A., Ivonin S.P., Anishchenko A.A., Pinchuk A.M. // *Heteroatom. Chem.* — 1998. — Vol. 9, №5. — P. 1-10.
99. Ivonin S.P., Anishchenko A.A., Kurochkin A.F., Tolmachev A.A. // *Heteroatom. Chem.* — 1999. — Vol. 10, №6. — P. 559-563.
100. Ivonin S.P., Terikovskaya T.E., Tolmachev A.A. et al. // *Heteroatom. Chem.* — 2003. — Vol. 14, №3. — P. 258-261.
101. Ошовский Г.В., Толмачев А.А., Юрченко А.А. и др. // *Изв. РАН, серия хим.* — 1999. — №7. — С. 1353-1358.
102. Ковалева С.А., Ивонин С.П., Пинчук А.М., Толмачев А.А. // *ХГС.* — 2001. — №9. — С. 1285-1287.
103. Pinchuk A.M., Kovalyova S.A., Ivonin S.P. et al. // *Heteroatom. Chem.* — 2001. — Vol. 12, №7. — P. 641-651.

Журнал органічної та фармацевтичної хімії 2009 том 7 випуск 2(26)

ЗМІСТ	
ХІМІЯ ГЕТЕРОЦИКЛІЧНИХ СПОЛУК В ІНСТИТУТІ ОРГАНІЧНОЇ ХІМІЇ НАН УКРАЇНИ М.О.Лозинський, А.Я.Ільченко	3
РОЗВИТОК ХІМІЇ ОРГАНІЧНИХ СПОЛУК СІРКИ В ІНСТИТУТІ ОРГАНІЧНОЇ ХІМІЇ НАН УКРАЇНИ Ю.Г.Шермолівич, В.Ю.Пашинник	18
СУПРАМОЛЕКУЛЯРНА ХІМІЯ КАЛІКСАРЕНІВ Л.І.Атамась, В.І.Бойко, А.Б.Драпайло, О.А.Єсипенко, О.І.Кальченко, М.А.Клячина, Ю.І.Матвеев, С.І.Мірошніченко, Р.В.Родік, С.О.Черенок, В.І.Кальченко	28
ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ N-ФОСФОРИЛ- И N- СУЛЬФОНИЛТРИГАЛОГЕНАЦЕТИМИДОИЛХЛОРИДОВ П.П.Онысько, Ю.В.Рассуканая, А.Д.Синица	37
ХІМІЯ ФТОРООРГАНІЧНИХ СПОЛУК Л.М.Ягупольський, Ю.Л.Ягупольський, Г.І.Матюшечева	47
ОСНОВНІ ДОСЯГНЕННЯ ВІДДІЛУ МЕХАНІЗМІВ ОРГАНІЧНИХ РЕАКЦІЙ В.І.Станінець, Ю.О.Сергучов	62
<u>ДЕЯКІ АСПЕКТИ СТВОРЕННЯ ЗВ'ЯЗКУ ФОСФОР-ВУГЛЕЦЬ</u> О.М.Костюк, Є.В.Зарудницький, А.С.Меркулов, О.М.Пінчук	72