

УДК 547.321 + 547.415.3 + 547.390'52

К.И.Петко, В.Н.Воробей, Ю.Г.Власенко, Ю.Л.Ягупольский

НИТРИЛЫ α -АРИЛАМИНОПЕРФТОРИЗОМАСЛЯНЫХ КИСЛОТ

Взаимодействием N-арилиминов гексафторацетона с ацетонциангидрином в присутствии щелочи синтезированы нитрилы α -ариламиноперфторизомасляных кислот. Показано, что такие соединения нестабильны в щелочных средах, но устойчивы к действию кислот. Найдены условия получения соответствующих тетразолов. Проведена гетероциклизация с образованием 2,2-бис(трифторметил)-7-нитроиндол-3-она.

ВВЕДЕНИЕ. Производные N-арилиминов гексафторацетона впервые получены еще в 60-х годах прошлого века [1], однако до сих пор изучены недостаточно. Практически не исследовались возможности построения гетероциклов на их основе. Гетероциклизации на основе N-арилиминов гексафторацетона могут привести к азолам, содержащим узловой, бис(трифторметил)замещенный атом углерода во втором положении гетероцикла. Известны биологически активные вещества, которые являются производными азолов, содержащих в положении С(2) узловые дизамещенные атомы углерода. Так, антибиотик дуокармицин, обладающий высокой противораковой активностью [2–4], является производным 2,2-дизамещенного индол-3-она. Антимикробную активность проявляют некоторые соединения на основе 2,2-дизамещенных бензимидазолов [5, 6]. 2,3-Дигидробенздиазепины, обладающие противосудорожным действием, повышают устойчивость при введении в положение С(2) двух заместителей [7].

Недавно нами исходя из N-(*o*-нитрофенил)имина гексафторацетона были синтезированы 2,2-бис(трифторметил)-1,5-бенздиазепины [8]. Полученные вещества обладают умеренной противосудорожной активностью. Продолжая исследования в этой области, в настоящей работе мы изучили взаимодействие N-арилиминов гексафторацетона 1а–г с цианид-ионом, генерированным *in situ*, а также некоторые химические свойства полученных таким образом нитрилов α -ариламиноперфторизомасляной кислоты 2а–г.

ЭКСПЕРИМЕНТ И ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ. Описанный в литературе метод получе-

ния нитрила α -аминоперфторизомасляной кислоты [1] заключался во взаимодействии имина гексафторацетона с чрезвычайно токсичной синильной кислотой. N-Арилзамещенные нитрилы типа 2 ранее описаны не были.

N-Арилимины гексафторацетона 1а–г были получены из соответствующих сульфинилиминов по методу, приведенному в работе [9]. Нами разработан удобный препаративный метод синтеза арилзамещенных нитрилов α -аминоперфторизомасляной кислоты. Взаимодействием соединений 1а–г с малотоксичным ацетонциангидрином в присутствии 10 % мол. щелочи нами с высоким выходом (87–95 %) получены соединения 2а–г. Имины 1а,в,г, с незамещенным бензольным кольцом или кольцом с донорными либо слабоакцепторными заместителями, реагируют за 15–20 мин при 80–90 °С, тогда как имин 1б, содержащий нитрогруппу, — при комнатной температуре с экзотермическим эффектом за 1–2 мин:

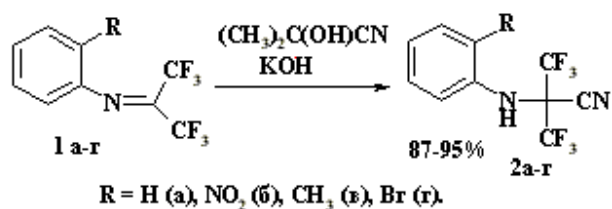
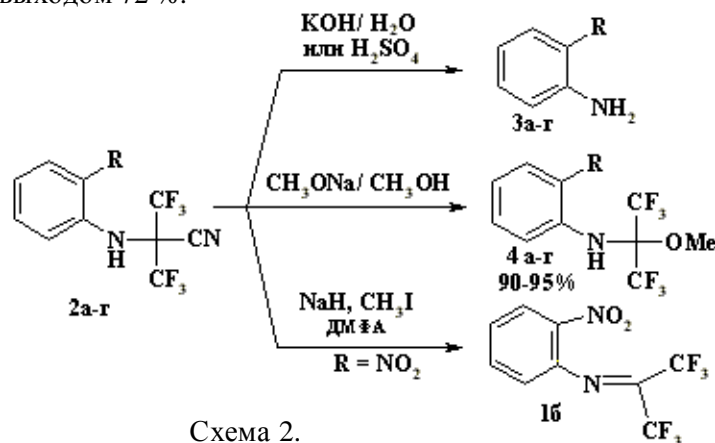


Схема 1.

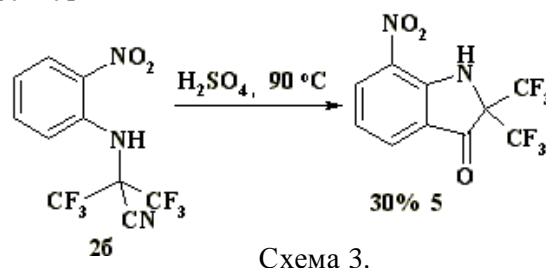
Нами изучались возможности щелочного и кислотного гидролиза цианогруппы с целью получения соответствующих нитрилов α -ариламиноперфторизомасляных кислот и их производных. Оказалось, что при действии водных растворов

щелочи и даже Na_2CO_3 соединения 2а–г расщепляются уже при комнатной температуре с элиминированием всего фторсодержащего фрагмента и образованием соответствующих анилинов 3а–г. При использовании раствора метилата натрия в метаноле замещается цианогруппа на метоксильную с образованием соединений 2-арил-амино-2-метоксиперфторпропанов (4а–г). Реакция проходит за 1–2 мин при комнатной температуре с почти количественным выходом. Соединения 4а,в были ранее получены кипячением соответствующих иминов гексафторацетона в безводном метаноле в условиях щелочного катализа. Выходы составляли 56 и 49 % соответственно [10]. При действии щелочного агента в первую очередь происходит элиминирование цианид-иона, что было подтверждено нами при попытке алкилировать натриевое производное соединения 2б по атому азота метилиодидом в безводных условиях. При действии гидрида натрия на соединение 2б образовывался исходный имин 1б, который и был выделен из реакционной смеси с выходом 72 %:



Устойчивость к кислотному гидролизу соединений 2а–г значительно выше. Так, нитрилы 2а–г можно длительное время кипятить с 20 %-м водным раствором соляной кислоты, и отгонять с водяным паром исходный продукт без какого-либо заметного гидролиза. Соединения 2а–г не изменяются при насыщении их метанольных растворов газообразным хлористым водородом. И только нагревание с 90 %-й серной кислотой в течение 1 ч при 100 °С приводит к разложению соединений 2а,в,г с образованием соответствующих анилинов 3а,в,г. Однако в случае соедине-

ния 2б основность атома азота возле бензольного ядра сильно понижена вследствие наличия в *орто*-положении нитрогруппы. Протонирование и, соответственно, дальнейшее расщепление с образованием анилина 3б осуществляется намного труднее. В этом случае в значительной степени происходит альтернативное протонирование атома азота цианогруппы с последующей электрофильной атакой бензольного кольца по реакции, аналогичной реакциям Фриделя–Крафтса, несмотря на наличие дезактивирующей нитрогруппы. В результате был получен с выходом около 30 % 2,2-бис(трифторметил)-7-нитроиндол-3-он (5), строение которого подтверждено спектрами ЯМР, элементным анализом, а также данными рентгеноструктурных исследований:



Молекула соединения 5 является практически плоской. Так, во фрагменте $\text{N}(1)\text{C}(1)\text{C}(6-8)$ максимальное отклонение от среднеквадратичной плоскости достигает 0.020 Å для атома С(7). Двугранный угол между группировками $\text{O}(2)\text{N}(2)\text{O}(3)$ и $\text{C}(1-6)$ равен 3.43°. Атомы N(1) и N(2) имеют плоско-тригональную конфигурацию, сумма валентных углов составляет 359.8(4) и 359.9(4)° соответственно (рис 1).

Исследуя далее возможности гетероциклизации на основе цианогруппы соединений 2а–г, мы обнаружили, что взаимодействие исходных нитрилов с азидом натрия в кипящем диметилформамиде в присутствии хлористого аммония, как и в случае обычных алифатических и ароматических нитрилов, приводит к превращению цианогруппы в тетразольное кольцо с образованием соответствующих арил-[2,2,2-трифтор-1-(2-Н-тетразол-5-ил)-1-трифторметил-этил]-аминов (6а–г). Реакция проходит в течение 1 ч, то есть быстрее, чем для большинства нитрилов, целевые продукты были выделены с выходами 50–70 % (схема 4).

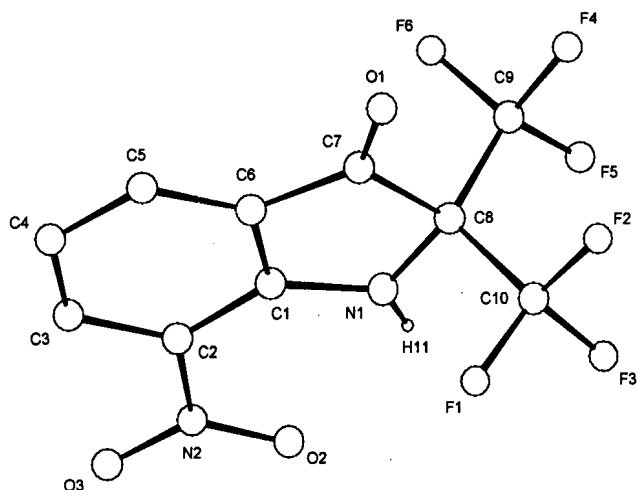


Рис. 1. Общий вид молекулы 5. Избранные длины связей, Å: N(1)–C(1) 1.364(2), N(1)–C(8) 1.440(2), N(2)–C(2) 1.451(2), C(7)–C(8) 1.574(2), O(1)–C(7) 1.202(2); валентные углы, град: C(1)N(1)C(8) 111.3(1), C(7)C(8)N(1) 103.5(1), O(1)C(7)C(8) 124.4(2).

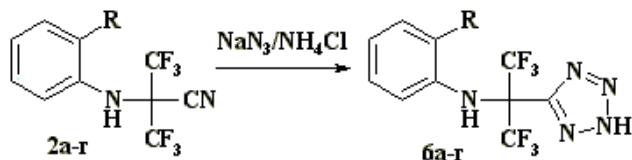


Схема 4.

Структура соединения бг окончательно подтверждена данными рентгеноструктурного анализа. Элементарная ячейка соединения бг содержит две независимые молекулы бг и бг'. В ячейке бг атом N(1) имеет уплощенную пирамидальную конфигурацию (рис. 2), а в бг' — плоско-тригональную (сумма валентных углов составляет 351.9 (17) и 356.9(17)° соответственно).

Особенностью данной структуры является образование сильной межмолекулярной водородной связи N(3)–H...N(5), формирующей бесконечные цепи N(3)–N(5) 2.81(3) Å, N(3)–H 0.85 Å, H–N(5) 1.96 Å, N(1)HN(5) 172.7(13)° в случае, если атом водорода принадлежит молекуле бг, и N(3)–N(5) 2.79(3) Å, N(3)–H 0.84 Å, H–N(5) 1.96 Å, N(1)HN(5) 168.7(14)°, если атом водорода принадлежит молекуле бг'.

Спектры ЯМР ^1H (300 МГц) и ^{19}F (282.2 МГц) регистрировали на приборе Varian VXR-300 в растворе CDCl_3 , используя TMS и CFCl_3 в ка-

честве внутренних стандартов. Рентгеноструктурное исследование монокристаллов соединений 5 и бг проведено при температуре 100 °С на дифрактометре Bruker Apex II (λMoK_α -излучение). Структура соединений расшифрована прямым методом и уточнена методом наименьших квадратов в полноматричном анизотропном приближении с помощью программ SHELXS97 и SHELXL97 [11,12] и пакета программ CRYSTALS [13]. Все атомы водорода выявлены объективно из разностного ряда Фурье и уточнены с фиксированными позиционными и температурными параметрами (только атом водорода Н(1), который участвует в водородных связях, уточнен изотропно). При этом была использована весовая схема Чебышева [14]. Данные рентгеноструктурных исследований собраны в табл. 1.

N-Арилимины гексафторацетона 1а [1], 1б [8], 1в [9] описаны ранее, *N*-2-бромфенилимин гексафторацетона 1 г получен аналогично по методике [8]. Выход 82 %. $T_{\text{кип}}$ 53–54 °С (1 мм рт.ст.). Спектр ЯМР ^1H (δ , м. д.) 6.99–7.08 (1H, м, H Ar), 7.31–7.35 (1H, м, H Ar), 7.67–7.78 (1H, м, H Ar), 8.05–8.12 (1H, м, H Ar). Спектр ЯМР ^{19}F (δ , м. д.) –71.8 (3F, с, CF_3), –65.7 (3F, с, CF_3).

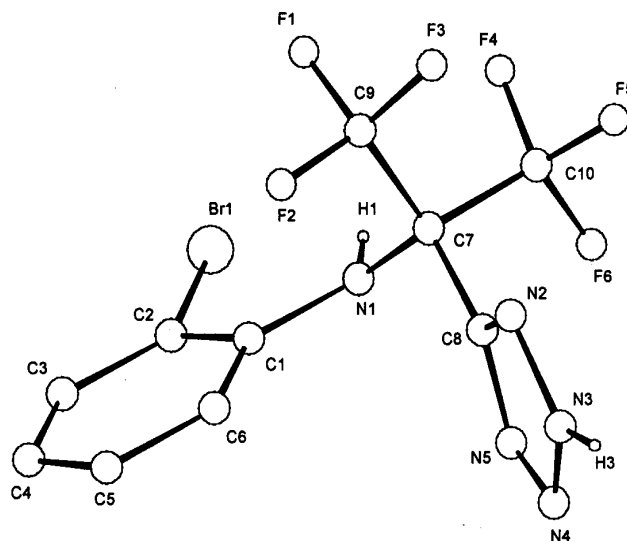


Рис. 2. Общий вид молекулы бг. Избранные длины связей, Å и валентные углы, град в молекуле соединения бг: N(1)–C(1) 1.40(3), N(1)–C(7) 1.43(2), N(2)–C(8) 1.32(2), N(2)–N(3) 1.33(2), N(3)–N(4) 1.32(2), N(4)–N(5) 1.26(2), N(5)–C(8) 1.34(3); C(1)N(1)C(7) 126.3(17). Длины связей в молекуле бг' близки к приведенным в молекуле бг, но валентный угол при N(1) несколько отличается.

Т а б л и ц а 1

Основные кристаллографические параметры соединений 5 и 6г и детали уточнения структур

Параметры	Соединение 5	Соединение 6г
Размер ячейки:	9.3597(3),	27.821(2),
<i>a</i> , <i>b</i> , <i>c</i> , Å	9.6680(3),	9.4360(6),
	12.7753(4)	22.703(2)
<i>V</i> , Å ³	1103.90(6)	5523.7(7)
α , β , γ , град	90, 107.272(2), 90	90, 112.059(3), 90
<i>Z</i>	4	16
<i>D</i> _{расч.} , г·см ⁻³	1.890	1.876
Сингония	Моноклинная	Моноклинная
Пространственная группа	<i>P</i> 2 ₁ / <i>c</i>	<i>C</i> 2/ <i>c</i>
μ , см ⁻¹	0.204	3.049
<i>F</i> (000)	624	3040
Размеры кристалла, мм	0.45×0.46×0.56	0.14×0.18×0.58
Индексы	11 ≥ <i>h</i> ≥ -11	34 ≥ <i>h</i> ≥ -34
	12 ≥ <i>k</i> ≥ -11	11 ≥ <i>k</i> ≥ -11
	15 ≥ <i>l</i> ≥ -15	28 ≥ <i>l</i> ≥ -28
θ _{max} , град	26.36	26.38
Количество отражений:		
всего собрано	9472	33299
независимых	2234	5660
В уточнении использовано (<i>I</i> ≥ 3 σ (<i>I</i>))	1715	2547
<i>R</i> _{<i>I</i>} (<i>F</i> ²), <i>R</i> _{<i>w</i>} (<i>F</i> ²)	0.029, 0.052	0.045, 0.087
GOF	0.943	1.020
Весовые коэффициенты	9.57, 12.4, 4.41	2.54, 3.03, 1.17, 0.0511
CCDC	997716	997715

Найдено, %: Br 25.17. C₉H₄BrF₆N. Вычислено, % : Br 24.97.

Нитрилы α -ариламиноперфторизомазляной кислоты (2а-г). Общая методика. К 20 мл ацетонциангидрина добавляли 0.3 г (0.005 моль) мелко растертого едкого кали и перемешивали реакционную смесь 10 мин. Добавляли 0.05 моль соответствующего N-арилимина гексафторацетона 1а-г. Реакционную смесь перемешивали 2 мин при комнатной температуре в случае 1б либо 20 мин при 80–90 °С в случаях 1а,в,г. Добавляли смесь 200 мл воды и 2 мл 35 %-й соляной кислоты, выпавший продукт кристаллизовали из гексана в случаях 1а,б, а в случаях 1в,г выпавшее масло экстрагировали гексаном (3×50 мл), промывали водой, гек-

сан упаривали, остаток перегоняли в вакууме.

Ариламино-2-метоксиерфторпропаны (4а-г). Общая методика. Растворяли 0.23 г (0.01 моль) натрия в 10 мл абсолютного метанола и прибавляли при комнатной температуре раствор 0.01 моль соединений 2а-г в 10 мл абсолютного метанола. Немедленно выпадал осадок цианида натрия. Метанол упаривали в вакууме, добавляли 50 мл воды, выпавший продукт кристаллизовали из гексана в случае 2б, а в случаях 2а,в,г выпавшее масло экстрагировали гексаном (3×50 мл), промывали водой, гексан упаривали, остаток перегоняли в вакууме. Соединения 4а,в описаны ранее [10]. Физические константы синтезированных нами соединений соответствуют литературным данным, за исключением того, что соединение 4в имеет температуру плавления 17–18 °С и было описано ранее как жидкость.

2,2-Бис(трифторметил)-4-нитроиндол-3-он (5). Раствор 3.13 (0.01 моль) соединения 2б в 10 мл 90 %-й серной кислоты перемешивали 45 мин при 80–90 °С. Выливали в 200 мл воды, выпавший осадок экстрагировали бензолом (2×40 мл), бензольный раствор фильтровали через слой силикагеля (MN-Kieselgel-60, 3–4 см), очищая продукт от примеси продуктов осмоления и *o*-нитроанилина. Растворитель упаривали, остаток кристаллизовали из смеси бензол–гексан 1:1.

Арил[2,2,2-трифтор-1-(2-Н-тетразол-5-ил)-1-трифторметил-этил]амины (6а-г). Смесь 0.01 моль соединений 2а-г, 0.9 г (0.012 моль) азиды натрия и 0.7 г (0.012 моль) хлористого аммония в 20 мл безводного диметил-

формамида кипятили при перемешивании 1 ч. Упаривали растворитель при пониженном давлении, добавляли к остатку 50 мл воды. Прозрачный раствор натриевой соли соответствующего тетразола подкисляли до рН 1–2. Целевой продукт выпадал первоначально в виде масла. После затирания стеклянной палочкой в течение нескольких часов продукт закристаллизовывался. Очищали его кристаллизацией из бензола.

Данные элементного анализа и ЯМР спектров синтезированных соединений собраны в табл. 2.

ВЫВОДЫ. Разработан удобный метод синтеза нитрилов α -ариламиноперфторизомазляной кислоты. Показано, что при действии щелочных

Т а б л и ц а 2

Характеристики синтезированных соединений по данным элементного анализа и ЯМР-спектров

Соединение	Выход, %	$T_{пл}$, °C	$T_{кип}$, °C (мм.рт.ст.)	Брутто-формула	Найдено / Вычислено, %				Спектр ЯМР 1H , δ , м.д. (J , Гц)	Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м.д. (J , Гц)
					C	H	N	Br		
2a	95	41–43	—	$C_{10}H_6F_6N_2$	$\frac{44.57}{44.79}$	$\frac{2.37}{2.26}$	$\frac{10.28}{10.46}$		4.00 (1H, с, NH), 7.13–7.23 (3H, м, $H_{аром}$), 7.33–7.38 (2H, м, $H_{аром}$)	–74.0 (6F, с, CF_3)
2б	94	70–71	—	$C_{10}H_5F_6N_3O_3$	$\frac{37.91}{38.35}$	$\frac{1.89}{1.61}$	$\frac{12.91}{13.42}$		7.13–7.18 (1H, м, $H_{аром}$), 7.46–7.49 (1H, м, $H_{аром}$), 7.64–7.69 (1H, т, $H_{аром}$), 8.27–8.29 (1H, м, $H_{аром}$), 8.75 (1H, с, NH)	–74.2 (6F, с, CF_3)
2в	89	7–9	42–44 (1)	$C_{11}H_8F_6N_2$	$\frac{46.54}{46.82}$	$\frac{2.77}{2.86}$	$\frac{9.51}{9.93}$		2.07 (3H, с, CH_3), 3.63 (1H, с, NH), 6.83–6.98 (1H, м, $H_{аром}$), 7.06–7.29 (3H, м, $H_{аром}$)	–74.1 (6F, с, CF_3)
2г	87	—	60–62 (1)	$C_{10}H_5BrF_6N_2$				$\frac{22.87}{23.02}$	4.89 (1H, с, NH), 6.96–7.02 (1H, м, $H_{аром}$), 7.33–7.53 (2H, м, $H_{аром}$), 7.55–7.58 (1H, м, $H_{аром}$)	–73.7 (6F, с, CF_3)
4б	97	74–76		$C_{10}H_8F_6N_2O_3$	$\frac{37.40}{37.75}$	$\frac{2.45}{2.53}$	$\frac{8.73}{8.80}$		3.61 (3H, с, CH_3), 7.03–7.08 (1H, м, $H_{аром}$), 7.45–7.56 (2H, м, $H_{аром}$), 8.22–8.25 (1H, т, $H_{аром}$), 8.89 (1H, с, NH)	–76.2 (6F, с, CF_3)
4г	95	49–51	57–59 (1)	$C_{10}H_8BrF_6NO$				$\frac{22.40}{22.70}$	3.60 (3H, с, CH_3), 5.15 (1H, с, NH), 6.82–6.98 (1H, м, $H_{аром}$), 7.21–7.26 (2H, м, $H_{аром}$), 7.47–7.51 (1H, т, $H_{аром}$)	–76.7 (6F, с, CF_3)
5	31	85–87	—	$C_{10}H_4F_6N_2O_3$	$\frac{37.95}{38.23}$	$\frac{1.39}{1.28}$	$\frac{8.88}{8.92}$		7.11–7.18 (1H, м, $H_{аром}$), 7.54 (1H, с, NH), 8.01–8.04 (1H, м, $H_{аром}$), 8.43–8.45 (1H, м, $H_{аром}$)	–73.8 (6F, с, CF_3)
6a	58	124–126		$C_9H_8F_6N_5$	$\frac{38.45}{38.60}$	$\frac{1.88}{2.27}$	$\frac{22.95}{22.50}$		5.24 (1H, с, NH), 6.83–6.88 (1H, м, $H_{аром}$), 7.14–7.18 (1H, м, $H_{аром}$), 7.64–7.69 (1H, м, $H_{аром}$), 7.70–7.89 (1H, уш.с NH), 8.17–8.19 (1H, м, $H_{аром}$)	–70.3 (6F, с, CF_3)
6б	70	89–91		$C_{10}H_6F_6N_6O_2$	$\frac{33.45}{33.72}$	$\frac{1.69}{1.70}$	$\frac{23.56}{23.59}$		6.33–6.58 (2H, м, $H_{аром}$), 6.94–7.08 (1H, м, $H_{аром}$), 7.29 (1H, с, NH), 7.34–7.39 (2H, м, $H_{аром}$), 7.75–7.92 (1H, уш.с NH)	–70.7 (6F, с, CF_3)
6в	49	137–139		$C_{11}H_9F_6N_5$	$\frac{40.91}{40.63}$	$\frac{2.59}{2.79}$	$\frac{21.26}{21.53}$		2.37 (3H, с, CH_3), 4.76 (1H, с, NH), 6.39–6.41 (1H, м, $H_{аром}$), 6.90–7.01 (1H, м, $H_{аром}$), 7.24–7.27 (2H, м, $H_{аром}$), 7.80–8.10 (1H, уш.с NH)	–69.9 (6F, с, CF_3)
7г	58	102–104		$C_{10}H_6BrF_6N_5$				$\frac{20.37}{20.48}$	5.45 (1H, с, NH), 6.31–6.34 (1H, м, $H_{аром}$), 6.95–7.03 (1H, м, $H_{аром}$), 7.24–7.27 (2H, м, $H_{аром}$), 7.95–8.15 (1H, уш.с NH)	–71.0 (6F, с, CF_3)

агентов на такие соединения происходит немедленное отщепление нитрильной группы в виде цианид-иона. Однако изученные нитрилы устойчивы в кислотных средах, и только в кислотных либо нейтральных средах можно проводить функционализации нитрильной группы, например синтез соответствующих тетразолов или гетероциклизации с участием бензольного кольца. Таким образом получен 2,2-бис(трифторметил)-7-нитроиндол-3-он.

РЕЗЮМЕ. Взаємодією N-арилімінів гексафтороацетону з ацетонціангідрином у присутності лужного каталізатора синтезовано нітрили α -ариламіноперфторізомаляної кислоти. Показано, що такі сполуки нестабільні в лужних умовах, але стійкі до дії кислот. Знайдено умови отримання відповідних тетразолів. Проведено гетероциклізацію з утворенням 2,2-бис(трифторметил)-7-нітроіндол-3-ону.

SUMMARY. The α -arylamino-perfluoroisobutanoic acid nitriles were obtained from the correspondent hexafluoroacetone N-arylimines by reaction with acetonecyanehydrine under alkali catalysis. It was shown that synthesized compounds are unstable in basic conditions but stable to acid action. The forming of the correspondent tetrazoles were investigated. The heterocyclization to obtain 2,2-bis(trifluoromethyl)-7-nitroindole-3-one was performed.

Институт органической химии
НАН Украины, Киев

ЛИТЕРАТУРА

1. Зейфман Ю.В., Гамбарян Н.П., Кнунянц И.Л. // Докл. АН СССР. -1963. -**153**, № 6. -С. 1334—1337.
2. Takahashi I., Takahashi M., Morimoto M. et al. // J. Antibiot. -1988. -**41**, № 7. - P. 1915—1925.
3. Yasuzama T., Iida T., Ioshimura M. et al. // Chem. Pharm. Bull. -1988. -**36**, № 11. -P. 3728—3735.
4. Yasuzama T., Ioshimura M., Ogawa T. et al. // Ibid. -1995. -**43**, № 1. -P. 378—385.
5. US Pat. 4708810 (1987). CA 110: 60529d. -Publ. 1987.
6. Park K.V., Kitteringham N.R., O'Neil P.M. // Annu. Rev. Pharm. & Toxicol. -2001. -**41**, № 2. -P. 433—460.
7. Орлов В.Д., Десенко Н.С., Пивненко Н.С. // Химия гетероцикл. соединений. -1987. -№ 7. -С. 1122—1126.
8. Петко К.И., Воробей В.Н., Гутов А.В., Чернега А.Н. // Там же. -2013. -№ 8. -С. 1259—1266.
9. Зейфман Ю.В., Тер-Гамбарян Е.Г., Дельцова Д.П. // Изв. АН СССР. Сер. хим. -1979. -№ 2. -С. 396—398.
10. Ishikawa N., Kitazume T. // Bull. Chem. Soc. Jpn. -1973. -**46**, № 10. -P. 3260—3263.
11. Sheldric G.M. // SHELXS97(1997). Program for the Solution of Crystal Structure. -University of Göttingen, Germany.
12. Sheldric G.M. // SHELXL97 (1997). Program for the Refinement of Crystal Structures. -University of Göttingen, Germany.
13. Watkin D.J., Prout C.K., Carruthers J.R., Betteridge P.W. // CRYSTALS Issue 10. Oxford: Chemical Crystallography Laboratory. -University of Oxford, 1996.
14. Carruthers J.R., Watkin D.J. // Acta Crystallogr., Sect. C. -1979. -**35**, №3. -P. 698—699.

Поступила 18.04.2014