

АНАЛІТИЧНА ХІМІЯ. ФІЗИЧНА ТА КОЛОЇДНА ХІМІЯ. НЕОРГАНІЧНА ХІМІЯ. ОРГАНІЧНА ХІМІЯ

УДК 547.53:311.37

В. М. Яцюк, Р. В. Симчак, Г. М. Тулайдан, В. С. Барановський, Б. Д. Грищук
Тернопільський національний педагогічний університет ім. В. Гнатюка,
кафедра хімії та методики її навчання

СИНТЕЗ АРИЛАЛКІЛЬНИХ АЗИДОАМІДІВ НА ОСНОВІ ПРОДУКТІВ БРОМАРИЛЮВАННЯ АКРИЛАМІДУ І МЕТАКРИЛАМІДУ

© Яцюк В. М., Симчак Р. В., Тулайдан Г. М., Барановський В. С., Грищук Б. Д., 2015

Запропоновано метод одержання арилзаміщених моно- та біс (2-азидо-(2-метил) пропанамідів) на основі продуктів бромарилювання амідів акрилової і метакрилової кислот. Показано, що нуклеофільне заміщення атомів бромю на азидогрупу відбувається при кімнатній температурі в середовищі диметилформаміду, а виходи цільових азидоамідів наближаються до кількісних. Використання 3-арил-(2-метил)-2-хлоропропанамідів у цих умовах є неефективним внаслідок більшої енергії зв'язку С-Сl, порівняно з С-Br, у молекулах галогенамідів.

Ключові слова: аніонарилювання, нуклеофільне заміщення, 2-азидо-3-арил-(2-метил) пропанаміди, 3,3'-[(3,3'-дихлоро)-4,4'-дифеніл (метан, сульфон) біс (2-азидо-(2-метил)-пропанаміди)].

A method for obtaining of arylsubstituted mono- and bis (2-azido-(2-methyl) propanamides based on the bromarylation products of amides of acrylic and methacrylic acids was proposed. It is shown, that nucleophilic substitution of bromine atoms on azido-group occurs at room temperature in dimethylformamide medium with quantitative yields of azydoamides. The usage of 3-aryl-(2-methyl)-2-chloropropanamides in these conditions is inefficient due to the greater energy of the C-Cl bond compared with C-Br in halogenamides molecules.

Key words: anionarylation, nucleophilic substitution, 2-azido-3-aryl-(2-methyl) propanamides, 3,3'- [(3,3'-dichloro)-4,4'-biphenyl (methane, sulfone) bis (2-azido-(2-methyl) propanamides)].

Вступ. Тривалий час азиди залишалися важкодоступним класом органічних сполук. За останні двадцять років ситуація кардинально змінилася в результаті впровадження в практику органічного синтезу біполярних апротонних розчинників і міжфазного каталізу.

Сьогодні первинні та вторинні азиди одержують за допомогою класичних реакцій бімолекулярного нуклеофільного заміщення за участю азид-йона [1–3]. Ароматичні азиди синтезують взаємодією солей діазонію з азидом натрію [4] або нітрузуванням арилгідрозинів [5].

Важливе місце з-поміж органічних азидів займають азидокарбонільні похідні, інтерес до яких останнім часом суттєво зріс. Зокрема, ацилазиди широко застосовуються для одержання ізоціанатів реакцією Курціуса, яка проходить у м'яких умовах без використання небезпечного фосгену [6].

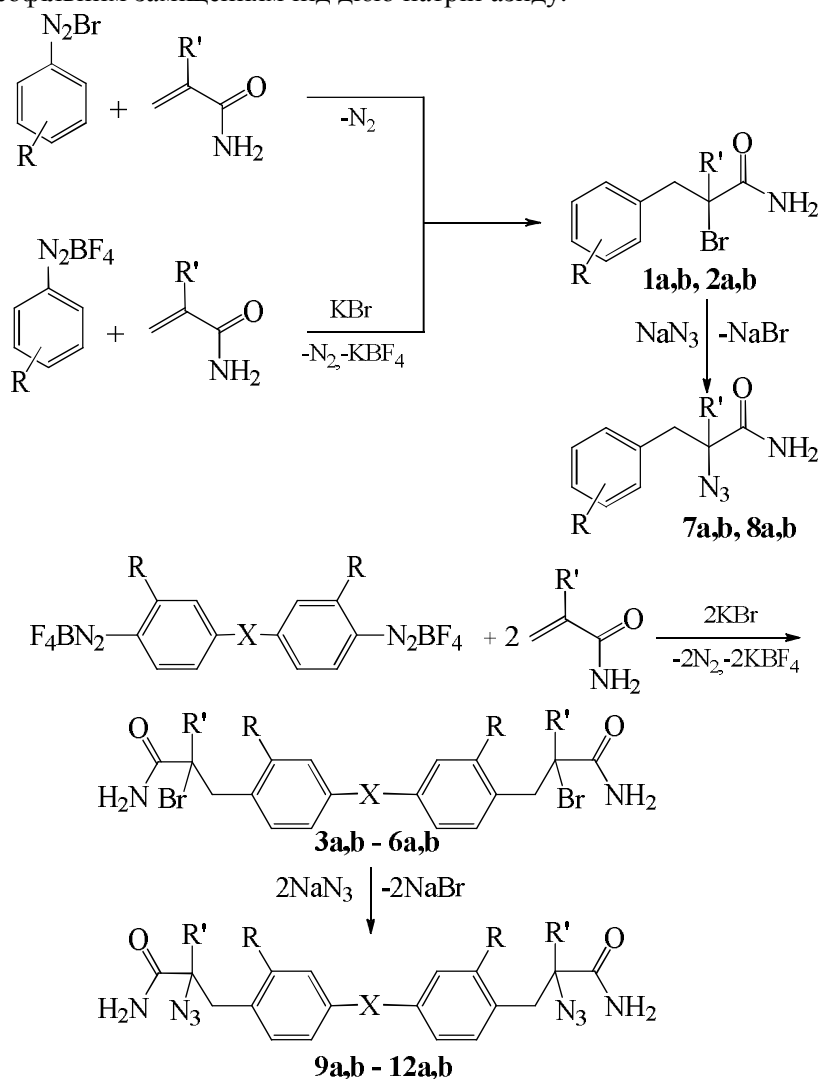
Нещодавно з'ясована можливість прямої лактимізації азидної та амідної груп в умовах відновної циклізації за типом реакції Штаудінгера, що дає змогу конструювати піролопіперазинові похідні, які використовуються для синтезу бромопірольних алкалоїдів [7]. Амідні в комбінації з азидами також було апробовано для синтезу циклічних іміносполук внутрішньомолекулярною реакцією аза-Віттіга [8]. Наведені приклади підтверджують перспективність використання азидоамідів як лабільних синтонів для одержання гетероциклічних сполук. Зважаючи на це, нами

розроблено двостадійний метод функціоналізації амідів ненасичених кислот шляхом введення за місцем розриву кратного карбон-карбонового зв'язку ароматичного фрагменту і азидогрупи.

Виклад і обговорення результатів. Враховуючи нуклеофільні властивості азид-йона, проведено безпосереднє азидоарилування акриламиду і метакриламиду в умовах реакції аніонарилування [9]. Проте, очікуваних цільових продуктів – 2-азидо-3-арил-(2-метил) пропанамідів у результаті взаємодії арилдіазоній тетрафлуороборатів з ненасиченими амідами в присутності натрій азиду не було зафіксовано. В цих умовах процес дедіазоніювання відбувався достатньо інтенсивно, про що свідчило енергійне виділення азоту, але конверсія солі діазонію проходила в напрямку нуклеофільного заміщення діазогрупи на азидну з подальшими трансформаціями утворених арилазидів. Це підтверджується ідентифікацією в продуктах реакції монозаміщених діазобензолів і фенолів. Крім того, спостерігалось утворення смолоподібних полімерних речовин невстановленої будови.

Оскільки прямий синтез 2-азидо-3-арил-(2-метил) пропанамідів нам реалізувати не вдалося, то перспективним напрямком їх одержання є двостадійний процес, який містить проміжну стадію галогенамідів.

На першій стадії було синтезовано продукти бромарилування акриламиду і метакриламиду – 3-арил-2-бромо-(2-метил) пропанаміди **1**, **2** [10, 11] та 3,3'-[(3,3'-дихлоро)-4,4'-дифеніл (метан, сульфон) біс (2-бромо-(2-метил) пропанаміди)] **3-6** [12, 13], які надалі перетворені в азидоаміди **7-12** типовим нуклеофільним заміщенням під дією натрій азиду.



R = 4-Me (**1**, **7**), 4-Br (**2**, **8**), H (**3-5**, **9-11**), Cl (**6**, **12**);
X = – (**3**, **9**), CH₂ (**4**, **6**, **10**, **12**), SO₂ (**5**, **11**); R' = H (**a**), CH₃ (**b**).

Виходи, температури плавлення, дані елементного аналізу і ЯМР ¹H спектрів 2-азидо-3-арил-(2-метил) пропанамідів 7a,b, 8a,b та 3,3'-[(3,3'-дихлоро)-4,4'-дифеніл (метан, сульфон) біс (2-азидо-(2-метил) пропанамідів)] 9a,b – 12a,b

№	Вихід, %	T.пл., °C*	Знайдено, %		Формула	Обчислено, %		Спектр ЯМР ¹ H, δ, м.ч.
			N	Br (S, Cl)		N	Br	
7a	89	102-103	27.31	–	C ₁₀ H ₁₂ N ₄ O	27.43	–	7.66 с, 7.34 с (2H, NH ₂); 7.14 дд (4H, C ₆ H ₄); 3.92 т (1H, CH); 3.06 дд, 2.87 дд (2H, CH ₂); 2.28 с (3H, n-CH ₃).
7b	93	123-124	25.78	–	C ₁₁ H ₁₄ N ₄ O	25.67	–	7.52 с, 7.37 с (2H, NH ₂); 7.17 дд (4H, C ₆ H ₄), 3.24 д, 3.10 д (2H, CH ₂); 2.27 с (3H, n-CH ₃); 1.58 с (3H, CH ₃).
8a	88	114-116	20.65	29.47	C ₉ H ₉ BrN ₄ O	20.82	29.69	7.65 с, 7.33 с (2H, NH ₂); 7.51 д, 7.22 д (4H, C ₆ H ₄); 3.99 т (1H, CH); 3.25 дд, 3.02 дд (2H, CH ₂).
8b	84	128-130	19.91	28.45	C ₁₀ H ₁₁ BrN ₄	19.79	28.22	7.56 с, 7.41 с (2H, NH ₂); 7.50 д, 7.21 д (4H, C ₆ H ₄); 3.30 д, 3.18 д (2H, CH ₂); 1.62 с (3H, CH ₃).
9a	90	148-150	29.81	–	C ₁₈ H ₁₈ N ₈ O ₂	29.61	–	7.95 с, 7.67 с (4H, NH ₂); 7.63 д, 7.36 д (8H, -C ₆ H ₄ -C ₆ H ₄ -); 4.02 т (2H, CHN ₃); 3.12 дд, 2.97 дд (4H, CH ₂)
9b	92	153-154	27.32	–	C ₂₀ H ₂₂ N ₈ O ₂	27.57	–	7.88 с, 7.64 с (4H, NH ₂); 7.60 д, 7.38 д (8H, -C ₆ H ₄ -C ₆ H ₄ -); 3.15 д, 3.02 д (4H, CH ₂); 1.66 с (6H, CH ₃)
10a	82	187-190	28.50	–	C ₁₉ H ₂₀ N ₈ O ₂	28.55	–	7.65 с, 7.34 с (4H, NH ₂); 7.18 с (8H, -C ₆ H ₄ -CH ₂ -C ₆ H ₄ -); 3.93 т (2H, CHN ₃); 3.89 с (2H, -C ₆ H ₄ -CH ₂ -C ₆ H ₄ -); 3.04 дд, 2.87 дд (4H, CH ₂)
10b	84	191-193	26.77	–	C ₂₁ H ₂₄ N ₈ O ₂	26.65	–	7.72 с, 7.40 с (4H, NH ₂); 7.15 с (8H, -C ₆ H ₄ -CH ₂ -C ₆ H ₄ -); 3.90 с (2H, -C ₆ H ₄ -CH ₂ -C ₆ H ₄ -); 3.18 д, 3.00 д (4H, CH ₂); 1.70 с (6H, CH ₃)
11a	89	200-202	25.41	7.30 (S)	C ₁₈ H ₁₈ N ₈ O ₄ S	25.33	7.25 (S)	7.82 с, 7.59 с (4H, NH ₂); 7.86 д, 7.53 д (8H, -C ₆ H ₄ -SO ₂ -C ₆ H ₄ -); 4.00 т (2H, CHN ₃); 3.22 дд, 3.10 дд (4H, CH ₂)
11b	90	205-208	23.71	7.00 (S)	C ₂₀ H ₂₂ N ₈ O ₄ S	23.80	6.82 (S)	7.89 с, 7.66 с (4H, NH ₂); 7.80 д, 7.48 д (8H, -C ₆ H ₄ -SO ₂ -C ₆ H ₄ -); 3.21 д, 3.04 д (4H, CH ₂); 1.72 с (6H, CH ₃)
12a	83	106-107	24.30	15.29 (Cl)	C ₁₉ H ₁₈ Cl ₂ N ₈ O ₂	24.29	15.37 (Cl)	7.68 с, 7.44 с (4H, NH ₂); 7.36 с, 7.29 д, 7.19 д (6H, -C ₆ H ₃ -CH ₂ -C ₆ H ₃ -); 3.99 т (2H, CHN ₃); 3.91 с (2H, -C ₆ H ₃ -CH ₂ -C ₆ H ₃ -); 3.13 дд, 3.03 дд (4H, CH ₂)
12b	80	118-120	22.99	14.50 (Cl)	C ₂₁ H ₂₂ Cl ₂ N ₈ O ₂	22.90	14.49 (Cl)	7.70 с, 7.53 с (4H, NH ₂); 7.41 с, 7.28 д, 7.21 д (6H, -C ₆ H ₃ -CH ₂ -C ₆ H ₃ -); 3.90 с (2H, -C ₆ H ₃ -CH ₂ -C ₆ H ₃ -); 3.26 д, 3.14 д (4H, CH ₂); 1.74 с (6H, CH ₃)

* Речовини перекристалізовані з метанолу.

Нуклеофільне заміщення атома бром у сполуках **1-6** на азидогрупу відбувається при 20 °С у диметилформаміді. Виходи 2-азидо-3-арил-(2-метил)-пропанамідів **7, 8** та 3,3'-[(3,3'-дихлоро)-4,4'-дифеніл (метан, сульфон) біс (2-азидо-(2-метил) пропанамідів)] **9-12** у вказаних умовах наближаються до кількісних і становлять 80–93 %.

Синтезовані азидоаміди **7-12** – безбарвні кристалічні речовини, які плавляться інконгруентно при 100–130 °С, добре розчинні в спиртах, ацетоні, хлороформі. Виходи, константи, дані елементного аналізу та ЯМР ¹Н спектрів синтезованих речовин **7a,b – 12a,b** наведено в таблиці.

Будова одержаних сполук узгоджується з даними ЯМР ¹Н спектроскопії. Спектри ЯМР ¹Н азидоамідів **7a,b – 12a,b** містять сигнали протонів ароматичних ядер: дублети дублетів, два дублети або синглети в ділянці 7.86-7.14 м.ч., та протонів амідної групи: два синглети в ділянках 7.95-7.52 і 7.67-7.33 м.ч. Протони СН₂-груп, зв'язані з ароматичними ядрами, проявляються двома дублетами дублетів (похідні акриламід) або двома дублетами (похідні метакриламід) відповідно при 3.30-3.04 і 3.18-2.87 м.ч. Протони метинових груп, зв'язаних з азидогрупою у випадку сполук **6-12a** характеризуються триплетами при 4.02-3.92 м.ч., а протони метильних груп метакриламідного фрагменту сполук **6-12b** – синглетами при 1.74-1.58 м.ч.

Також досліджено 3-арил-(2-метил)-2-хлоропропанамідів в умовах реакції нуклеофільного заміщення. Проте, як свідчать дані ЯМР ¹Н спектрів, цільові азидоаміди утворюються з низькими (до 20 %) виходами, що загалом зумовлене більшою енергією зв'язку С-Сl порівняно з С-Br в молекулах галогенамідів.

Експериментальна частина. Спектри ЯМР ¹Н зняті в ДМСО-d⁶ на приладах Varian Mercury, робоча частота 400 МГц, та Bruker Avance DRX-500 (500 МГц), зовнішній стандарт – ТМС. Індивідуальність синтезованих сполук здійснювали методом ТШХ на пластинках Silufol UV-254, елюенти: бензол-метанол, 3:1; метанол-бензол-ацетон, 1:2:1.

3-Арил-2-бромо-(2-метил) пропанаміди **1, 2** одержані за методиками [10, 11], а 3,3'-[(3,3'-дихлоро)-4,4'-дифеніл (метан, сульфон) біс (2-бромо-(2-метил) пропанамідів)] **3-6** – за методиками [12, 13].

2-Азидо-3-(4-метилфеніл) пропанамід (6a)

До розчину 0.6 г (2.5 ммоль) 2-бромо-3-(4-метилфеніл) пропанаміду (**1a**) в 20 мл сухого ДМФА додавали 0.49 г (7.5 ммоль) NaN₃ і перемішували при кімнатній температурі впродовж 12 год. Реакційну масу виливали в 50 мл води, осад, що утворився, відфільтровували, сушили, після перекристалізації з метанолу одержали 0.45 г (89 %) безбарвних кристалів сполуки (**6a**) з т.пл. 102-103 °С. Аналогічно одержані азидоаміди **6b, 7a,b**.

3,3'-[(4,4'-Дифенілбіс (2-азидо)пропанамід)] (9a)

До розчину 1.15 г (2.5 ммоль) 3,3'-[(4,4'-дифенілбіс (2-бромо)пропанамід)] (**3a**) в 75 мл сухого ДМФА додавали 1.0 г (15 ммоль) NaN₃ і перемішували при кімнатній температурі впродовж 16 год. Реакційну масу виливали в 50 мл води, осад, що утворився, відфільтровували, сушили, після перекристалізації з метанолу одержали 0.85 г (90 %) безбарвних кристалів сполуки (**9a**) з т.пл. 148-150 °С. Аналогічно одержані сполуки **9b, 10-12a,b**.

Висновки. Отже, реакції бромарилування амідів ненасичених кислот дають змогу одержувати арилалкільні бромаміди, які є зручними реагентами для синтезу інших функціалізованих похідних з високореакційнодатними групами, зокрема азидною.

Використання 3-арил-(2-метил)-2-хлоропропанамідів в умовах реакції нуклеофільного заміщення хлору на азид-йон є неефективним внаслідок більшої енергії зв'язку С-Сl, порівняно з С-Br, у молекулах галогенамідів.

1. Patai S. *The Chemistry of the azido group* / S/ Patai // N.-Y.: John Wiley & Sons, 1971. – 631 p.
2. Bräse S. *Organic Azides - Syntheses and Applications* / S. Bräse, K. Banert // Wiley, 2010. – 519 p.

3. Scriven E.F. V. Azides: Their preparation and synthetic uses / E.F. V. Scriven, K. Turnbull // *Chemical Reviews*. – 1988. – V. 88, №3. – P. 297–368. 4. Boyer J. H. Alkyl and Aryl Azides / J. H. Boyer, F. C. Canter // *Chemical Reviews*. – 1954. – V. 54, N. 1. – p. 1–57. 5. Clusius K. Reaktionen mit ¹⁵N.VI. Zur Struktur des Phenylazids / K. Clusius, H. R. Weisser // *Helvetica Chimica Acta*. – 1952. – V. 35, N. 5. – P. 1548–1559. 6. L'abbe G. Decomposition and addition reactions of organic azides / G. L'abbe // *Chemical Reviews*. – 1969. – V. 69, N. 3. – P. 345–363. 7. Heo I.-J. Direct Lactamization of Azido Amides via Staudinger-Type Reductive Cyclization / In-Jung Heo, Su-Jeong Lee, Chang-Woo Cho // *Bull. Korean Chem. Soc.* – 2012. – V. 33, N. 1. P. 333-336. 8. Vaultier M. Use of the Intramolecular Aza-Wittig Reaction for the Access to 2-Cyclopropyl Cyclic Imines Which are Key Intermediates in the Synthesis of Bicyclic Alcaloids / M. Vaultier, P. H. Lambert, R. Carrié // *Bull. Soc. Chim. Belg.* – 1985. – V. 94, N. 7. – P. 449-456. 9. Каталітичні і некаталітичні реакції ароматичних солей діазонію з алкенами у присутності нуклеofilів / Б. Д. Грищук, П. М. Горбовий, В. С. Барановський [та ін.] // *Журнал органічної та фармацевтичної хімії*. – 2008. – Т.6, Вип. 3(23). – С. 16–32. 10. Взаимодействие тетрафтороборатов арилдiazония с акриламидом в присутствии тиоцианатов, бромидов, хлоридов щелочных металлов и аммония / Б. Д. Грищук, П. М. Горбовой, Н. И. Ганущак [и др.] // *Журнал общей химии*. – 1993. – Т. 63, Вып. 10. – С. 2335–2341. 11. Synthesis and Antimicrobial Activity of 2-Chloro (bromo)-(2-methyl)-3-arylpropionamides / B. D. Grishchuk, R. V. Symchak, V. S. Baranovskii, S. I. Klimnyuk, E. V. Pokryshko // *Pharmaceutical Chemistry Journal*. – 2013. – Vol. 47, N. 6. – P. 307–309. 12. Baranovskii V. S. Bisdiazonium Tetrafluoroborates as Arylating Agents in Anionarylation of Acrylamides and Methacrylamides / V. S. Baranovskii, V. N. Yatsyuk, B. D. Grishchuk // *Russian Journal of General Chemistry*. – 2013. – V. 83, N. 11. – P. 2040-2043. 13. Синтез та протимікробна активність бісгалогено (тіоціанато) амідів на основі бензидину та його похідних / В. М. Яцюк, В. С. Барановський, Г. М. Тулайдан, О. В. Покришко, С. І. Климнюк, Б. Д. Грищук // *Вісник Національного університету “Львівська політехніка”*. Серія: “Хімія, технологія речовин та їх застосування”. – № 761, 2013. – С.87–91.