

УДК 547.298.4

Ю.Г.Шермолович, Н.В.Пикун

## АМИДЫ ПОЛИФТОРАЛКАНТИОКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

Обобщены и систематизированы литературные и собственные данные авторов о химии амидов полифторалкантиокарбонных кислот. Наряду с рассмотрением новых методов синтеза этих соединений основное внимание в обзоре уделено возможностям использования фторсодержащих тиоамидов в органическом синтезе как “строительных блоков” для получения органических молекул более сложного строения.

Амиды тиокарбонных кислот интенсивно изучаются в последние десятилетия как реагенты органического синтеза [1—3]. Они являются перспективными билдинг-блоками для получения большого числа ациклических и гетероциклических соединений [4—8].

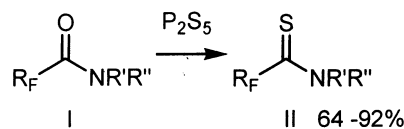
Среди разнообразных алифатических, ароматических и гетероциклических тиоамидов наименее изучены фторсодержащие производные. Только в последнее время в литературе появилось значительное количество публикаций о методах синтеза полифторалкантиоамидов с разными заместителями у атома азота и полифторалкильными заместителями разной длины. Наличие тиокарбонильной группы, полифторалкильного заместителя и аминофункции определяет разнообразие превращений этого класса соединений. Известно, например, что продукты этих превращений проявляют широкий спектр биологической активности [9—13].

Цель настоящего обзора — обобщение литературных данных о методах получения, химических свойствах и синтетическом применении амидов полифторалкантиокарбонных кислот.

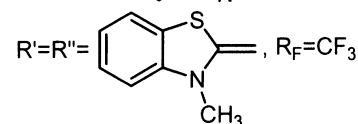
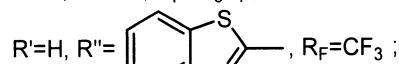
### 1. Методы синтеза амидов полифторалкантиокарбонных кислот

*1.1. Синтез полифторалкантиоамидов путем тионирования соответствующих амидов.* Одним из основных методов синтеза амидов полифторалкантиокарбонных кислот является тионирование соответствующих амидов с помощью сульфида фосфора (V). Так, при нагревании *N*-замещенных амидов перфторалканкарбонных кислот (I) с сульфидом фосфора (V) в

полярных растворителях (пиридин, диоксан) получают соответствующие тиоамиды (II) с хорошими выходами. Очистку перфторалкилтиоамидов проводят, как правило, хроматографированием [14, 15].

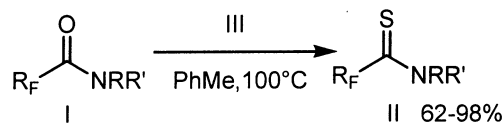


R' = R'' = Et, R<sub>F</sub> = CF<sub>3</sub>; R' = R'' = Et, R<sub>F</sub> = C<sub>3</sub>F<sub>7</sub>;  
R' = R'' = Et, R<sub>F</sub> = C<sub>6</sub>F<sub>13</sub>; R' = H, R'' = Ph, R<sub>F</sub> = CF<sub>3</sub>;  
R' = H, R'' = Ph, R<sub>F</sub> = C<sub>3</sub>F<sub>7</sub>;



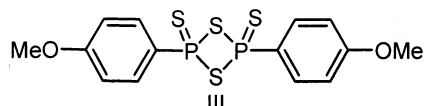
В последнее время для тионирования перфторалканамидов используют комбинацию таких реагентов как P<sub>4</sub>S<sub>10</sub> и гексаметилдисилоксан, одним из преимуществ которой является отсутствие сложноотделяемых побочных продуктов, для удаления которых необходимо применять хроматографию [16].

Амиды (I) превращаются в тиоамиды (II) под действием реагента Лоуссона (1.2 экв.) (III) при нагревании в толуоле в течение 12 ч при 100 °C [17]:

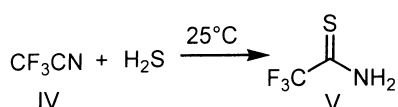


© Ю.Г.Шермолович, Н.В.Пикун, 2013

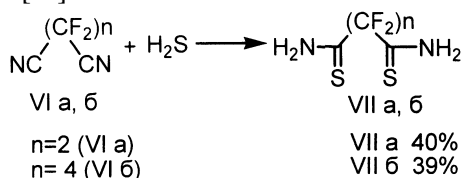
$R_F = CF_3, R = R' = Ph; R_F = CF_3, R = 1-Naph, R' = CH_2Ph;$   
 $R_F = CF_3, R = 4-NC-C_6H_4, R' = CH_2Ph;$   
 $R_F = CF_3, R = 4-Cl-C_6H_4, R' = CH_2Ph;$   
 $R_F = CF_3, R = 4-MeO-C_6H_4, R' = CH_2Ph; R_F = n-C_3F_7, R = R' = Ph;$   
 $R_F = n-C_3F_7, R = 4-Cl-C_6H_4, R' = CH_2Ph; R_F = n-C_8F_{17}, R = R' = Ph;$



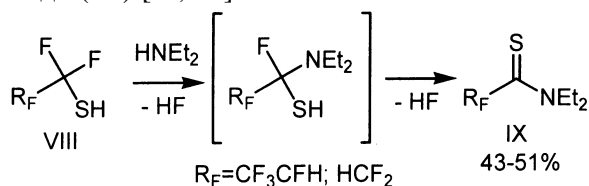
1.2. Синтез амидов полифторалкантиокарбонных кислот из нитрилов. При взаимодействии трифторацетонитрила (IV) с сероводородом образуется трифтортиоацетамид (V) [18]:



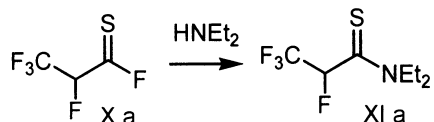
Перфторсукциниоамиды (VII а) и перфторадипотиоамиды (VII б) также получают в результате реакции нитрилов (VI а,б) с сероводородом [19]:



1.3. Синтезы полифторалкантиоамидов на основе тиолов. Действие диэтиламина на β-моногидроперфторалкилмеркаптан (VIII) приводит к замещению атома фтора у α-углеродного атома амином, с последующим отщеплением фтористого водорода и образованием тиоамида (IX) [20, 21]:

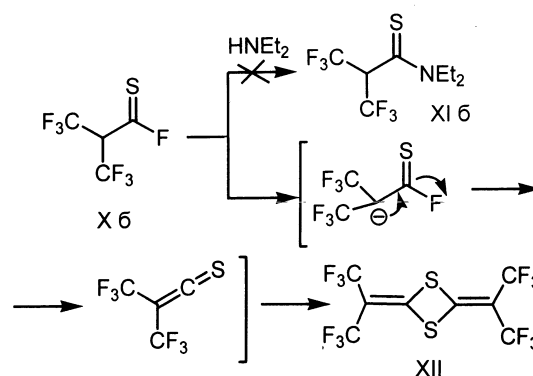


1.4. Синтезы на основе фторангидридов тиокарбонных кислот. При взаимодействии фторангидрида (X а) с диэтиламином образуется соответствующий тиоамид α-гидротетрафторпропионовой кислоты (XI а) [22, 23]:

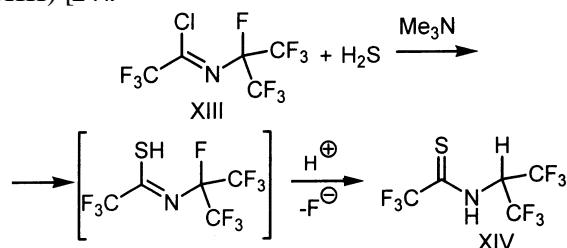


В отличие от X а, в случае фторангидрида X б ожидаемый тиоамид XI б не образуется, из реакционной смеси был выделен только димер бис(трифторметил)тиокетена (XII). Причиной такого различия в поведении фторангидридов X а и X б является повышенная СН-кислотность соединения X б, приводящая к его депротонированию под действием амина.

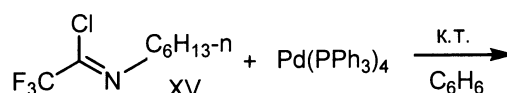
Превращение образующегося  $sp^3$ -гибридного аниона приводит к образованию димера (XII):

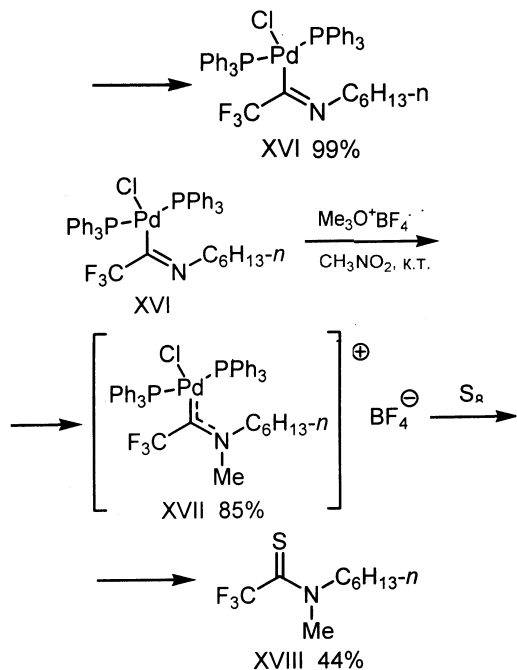


1.5. Синтезы полифторалкантиоамидов из имидоилхлоридов и α,α-дигалогенаминов. Тиоамид (XIV) был получен при взаимодействии сероводорода с F-N-изопропилацетимидоилхлоридом (XIII) [24]:

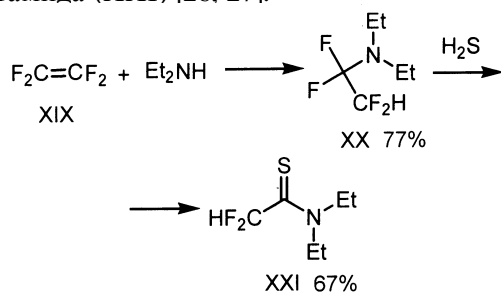


Окислительное присоединение трифторацетимидоилхлорида (XV) к  $Pd(PPh_3)_4$  приводит к образованию комплекса XVI. В результате электрофильного метилирования атома нитрогена комплекса XVI при обработке его триметилхлоридом  $Me_3O^+BF_4^-$  (реагент Мейервейна) получают комплекс XVII. При взаимодействии последнего с избытком элементарной серы  $S_8$  выделяют N-метил-N-гексилтиоамид (XVIII) [25]:

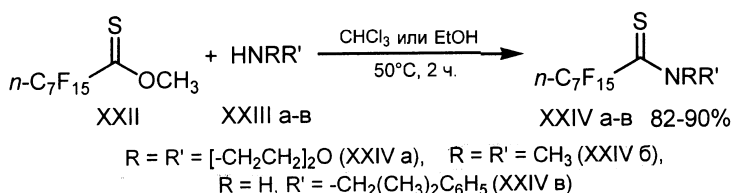




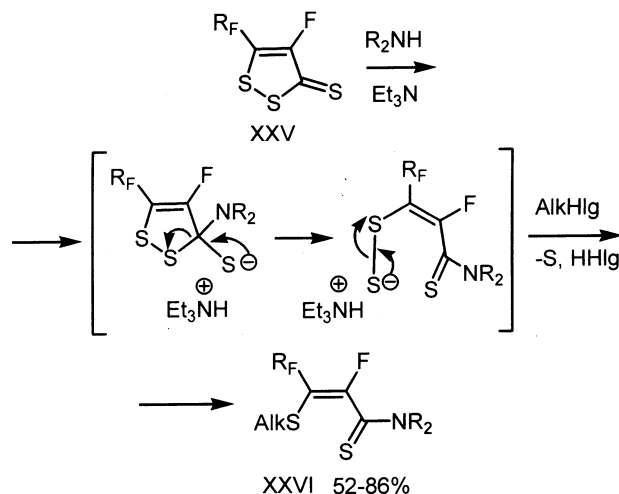
Тетрафторэтилдиэтиламин (XX), который получен при взаимодействии тетрафторэтилена (XIX) с диэтиламином, реагирует с сероводородом с образованием *N,N*-диэтил- $\alpha,\alpha$ -дифтортиоацетамида (XXI) [26, 27]:



**1.6. Синтез полифторалкантиоамидов из эфиров и дитиоэфиров полифторалкантиокарбоновых кислот.** Реакция метилперфторгептантионата (XXII) с вторичными или первичными алкиламинами (морфолин (XXIII а), диметиламин (XXIII б) и (+)-1-фенилэтиламин ((+)-XXIII в)) приводит к образованию тиоамидов (XXIV а), (XXIV б), ((+)-XXIV в) соответственно [28]:

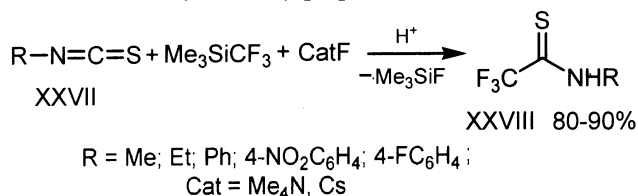


В работе [29] было показано, что реакция 4-фтор-5-полифторалкил-1,2-дитиол-3-тионов (XXV) с вторичными алифатическими аминами происходит с раскрытием гетероцикла. Затем в результате алкилирования промежуточного продукта алкилгалогенидами образуются  $\beta$ -алкилтио- $\alpha,\beta$ -ненасыщенные тиоамиды (XXVI):



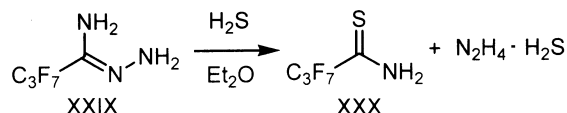
$\text{R}_\text{F} = \text{CF}_3$ ,  $\text{R}_2 = (\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}$ ,  $\text{Alk} = \text{CH}_3$ ;  
 $\text{R}_\text{F} = \text{H}(\text{CF}_2)_2$ ,  $\text{R}_2 = (\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}$ ,  $\text{Alk} = \text{CH}_3$ ;  
 $\text{R}_\text{F} = \text{CF}_3$ ,  $\text{R}_2 = (\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}$ ,  $\text{Alk} = \text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ;  
 $\text{R}_\text{F} = \text{H}(\text{CF}_2)_2$ ,  $\text{R}_2 = (\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}$ ,  $\text{Alk} = \text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ;  
 $\text{R}_\text{F} = \text{CF}_3$ ,  $\text{R}_2 = (\text{C}_2\text{H}_5)_2$ ,  $\text{Alk} = \text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ;  
 $\text{R}_\text{F} = \text{H}(\text{CF}_2)_2$ ,  $\text{R}_2 = (\text{C}_2\text{H}_5)_2$ ,  $\text{Alk} = \text{C}_2\text{H}_5$ ;  
 $\text{R}_\text{F} = \text{H}(\text{CF}_2)_2$ ,  $\text{R}_2 = (\text{CH}_3)_2$ ,  $\text{Alk} = \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{-Br-}\eta$ ;  
 $\eta\text{R}_\text{F} = \text{H}(\text{CF}_2)_2$ ,  $\text{R}_2 = (\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}$ ,  $\text{Alk} = \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{-Br-}\eta$

**1.7. Получение перфторалкантиоамидов из изотиоцианатов.** Изотиоцианаты (XXVII) реагируют с триметил(трифторметил)силаном в присутствии фторид-ионов (тетраметиламмонийфторид, фторид цезия) с образованием трифтортиоацетамидов (XXVIII) [30]:



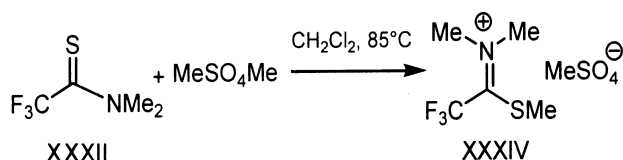
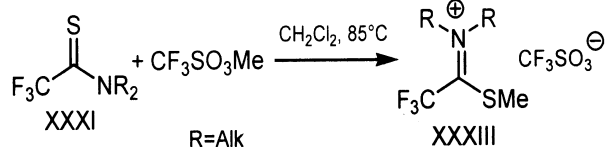
**1.8. Синтезы на основе перфторалкилгидразинов.** Фторированные тиоамиды получают также из перфторалкилгидразинов. Так, при взаимодействии гептафтортиобутиргидразида (XXIX) с серо-

водородом выделяют соответствующий перфтортиобутирамид (XXX) [31]:

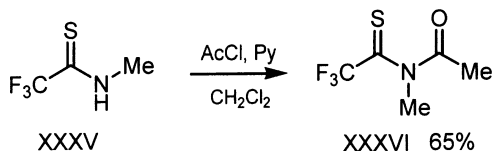


## 2. Химические свойства полифторалкантиоамидов

2.1. Реакции полифторалкантиоамидов с электрофильными реагентами. При действии на молекулу перфторалкантиоамида электрофильного реагента последний может атаковать тиоамид как по атому серы, так и по атому азота. Viehe и сотрудниками было показано, что при взаимодействии тиоамида (XXXI) с метилтрифлатом или *N,N*-диметил-2,2,2-трифтортиоацетамида (XXXII) с диметилсульфатом происходит алкилирование по атому серы, с образованием соответствующих солей (XXXIII и XXXIV) [32, 33]:

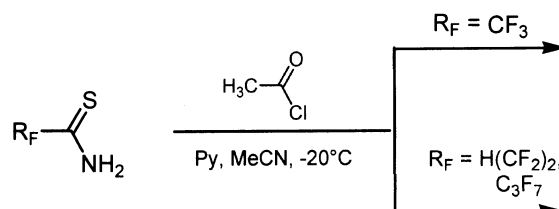


При взаимодействии *N*-монозамещенного трифтортиоацетамида (XXXV) с ацетилхлоридом ацилирование протекает по атому азота, с образованием тиоамида XXXVI [32]:



В работе [34] было показано, что в отличие от *N*-монозамещенных тиоамидов реакция трифтортиоацетамида (XXXVII а) с ацетилхлоридом в ацетонитриле при  $-20^\circ\text{C}$  в присутствии пиридина приводит к получению 1,3-дитиэтана (XXXIX) в виде смеси двух стереоизомеров. Очевидно, что к образованию 1,3-дитиэтана приво-

дит димеризация *NH*-ацетилтиоамида (XXXVIII а), который формируется в ходе реакции:

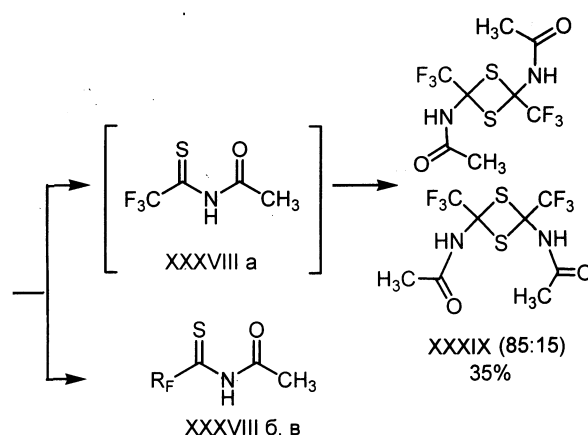


XXXVII а-в

R<sub>F</sub> = CF<sub>3</sub> (XXXVII а),

R<sub>F</sub> = H(CF<sub>2</sub>)<sub>2</sub> (XXXVII б),

R<sub>F</sub> = C<sub>3</sub>F<sub>7</sub> (XXXVII в)

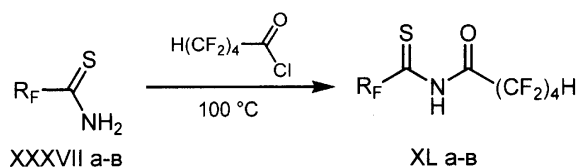


R<sub>F</sub> = H(CF<sub>2</sub>)<sub>2</sub> (XXXVIII б) 70%,

R<sub>F</sub> = C<sub>3</sub>F<sub>7</sub> (XXXVIII в) 65%

В отличие от соединения XXXVII а тиоамиды XXXVII б,в реагируют с ацетилхлоридом с образованием *NH*-ацильных производных (XXXVIII б,в) с хорошими выходами. Дальнейшая димеризация соединений XXXVIII б,в, как в случае тиоамида XXXVII а, не происходит, что объясняют влиянием пространственных затруднений, вызванных наличием более длинного полифторалкильного заместителя в XXXVIII б,в.

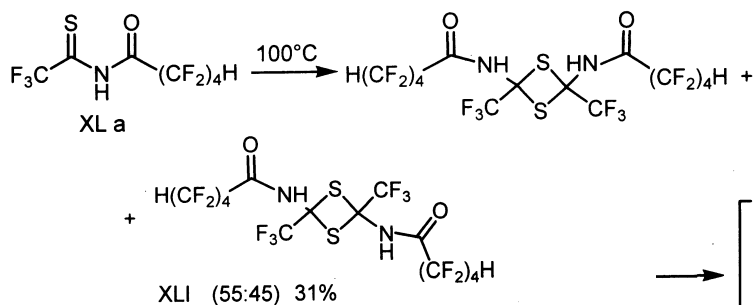
При обработке тиоамидов XXXVII а-в 5-гидроперфторпентаноилхлоридом образуются *NH*-ацилированные продукты (XL а-в) с высокими выходами:



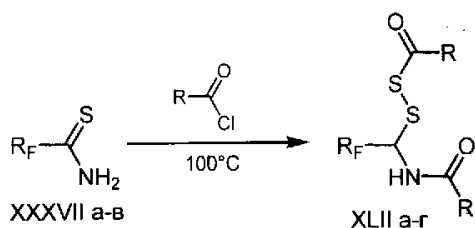
R<sub>F</sub> = CF<sub>3</sub> (XXXVII a),  
 R<sub>F</sub> = H(CF<sub>2</sub>)<sub>2</sub> (XXXVII б),  
 R<sub>F</sub> = C<sub>3</sub>F<sub>7</sub> (XXXVII в)

R<sub>F</sub> = CF<sub>3</sub> (XL a) 84%,  
 R<sub>F</sub> = H(CF<sub>2</sub>)<sub>2</sub> (XL б) 94%,  
 R<sub>F</sub> = C<sub>3</sub>F<sub>7</sub> (XL в) 95%

Трифторметильные производные *NH*-ацилтиоамидов XL а димеризуются при нагревании до 100 °С с образованием смеси стереоизомерных дитиэтанов (XLI):



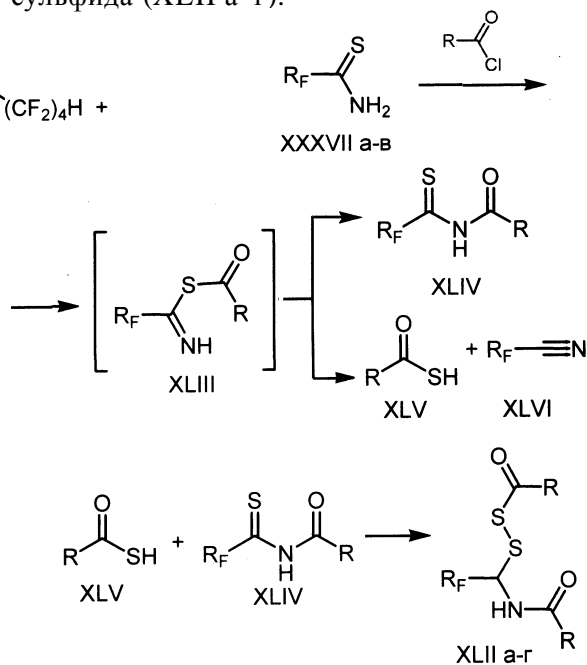
При нагревании незамещенного тиоамида XXXVII а–в с алифатическим или ароматическим хлорангидридом были получены новые соединения — диацелированные производные α-аминодисульфидов (XLII а–г) [34]:



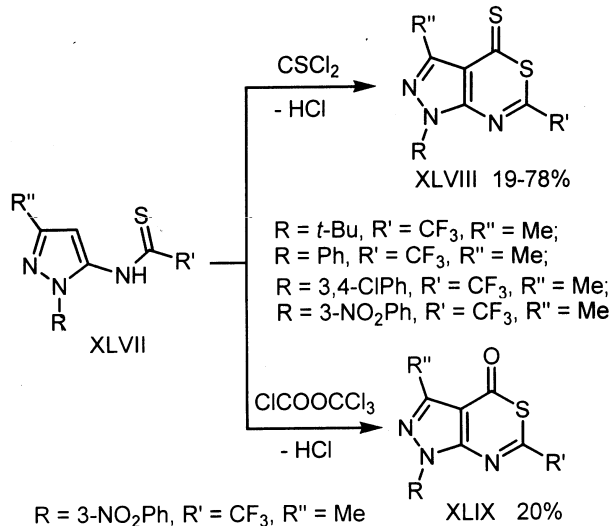
R<sub>F</sub> = CF<sub>3</sub> (XXXVII а), R<sub>F</sub> = CF<sub>3</sub>, R = Ph (XLII а) 50%,  
 R<sub>F</sub> = H(CF<sub>2</sub>)<sub>2</sub> (XXXVII б), R<sub>F</sub> = H(CF<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, R = Ph (XLII б) 34%,  
 R<sub>F</sub> = C<sub>3</sub>F<sub>7</sub> (XXXVII в), R<sub>F</sub> = C<sub>3</sub>F<sub>7</sub>, R = Ph (XLII в) 77%,  
 R<sub>F</sub> = C<sub>3</sub>F<sub>7</sub>, R = *o*-Pr (XLII г) 30%

Предложена следующая схема образования дисульфидов XLII а–г [34]. На первой стадии образуется *S*-ацилированный продукт (XLIII), который может претерпевать превращение по двум направлениям. Соединение XLIII может перегруппировываться в *NH*-ацилированный тиоамид (XLIV). Следует отметить, что образование *S*-ацилированных производных и их превращение в *NH*-ацилированные соединения в реакциях нефторированных тиоамидов с ацетилхлоридом ранее показаны в работе [35]. Второе направление включает в себя элиминирование нитрила (XLVI) и образование тиокарбоновой кислоты (XLV). Такое направление было предло-

жено Goerdeler и сотрудниками для реакции бензамида с хлорангидридами ароматических кислот [36]. В результате тиофильного присоединения тиокарбоновой кислоты XLV к *NH*-ацилированному продукту XLIV образуются диацелированные производные α-аминодисульфида (XLII а–г):

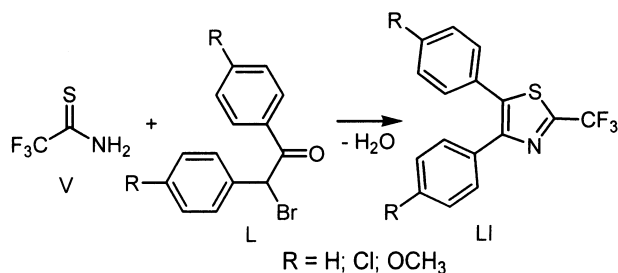


Кипячение эквимольных количеств соединения XLVII с тиофосгеном или трихлорметилхлорформиатом приводит к образованию 6-трифторметилпиразоло[3,4-*d*][1,3]тиазин-4-тионов (XLVIII) и -онов (XLIX) соответственно:



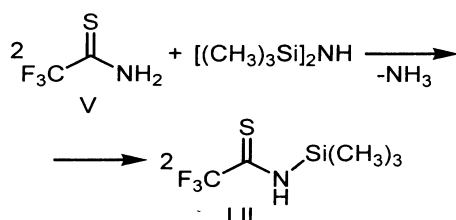
Известно, что соединения XLVIII и XLIX проявляют антифунгицидную активность [9].

Тиазолы (LI) могут быть получены в результате взаимодействия трифтортиоацетамида V с соединениями L соответственно [10]:

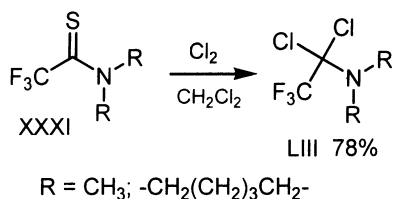


Полученные тиазолы LI проявляют активность против коллаген-индуцированной агрегации тромбоцитов.

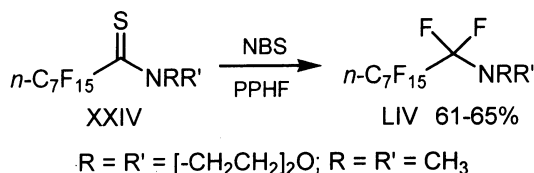
При обработке первичных тиоамидов V гексаметилдисилазаном получают соответствующие N-(триметилсилил)тиоамиды (LII) [38]:



Хлорирование тиоамидов XXXI приводит к образованию соответствующих 1,1-дихлор-2,2,2-трифторэтиламинов (LIII) с хорошими выходами [32, 37]:



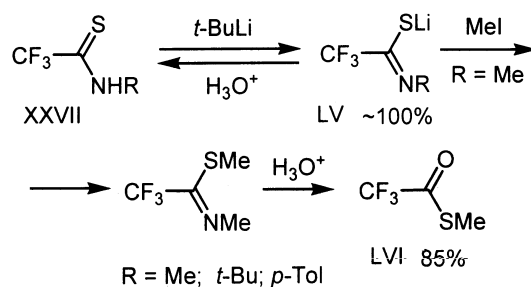
При обработке соединения XXIV N-бромсукцинимидом (NBS) в пиридиний поли(гидрогенфториде) (PPHF) образуются продукты *гем*-дифторирования — производные N-перфторалкиламина (LIV) [28]:



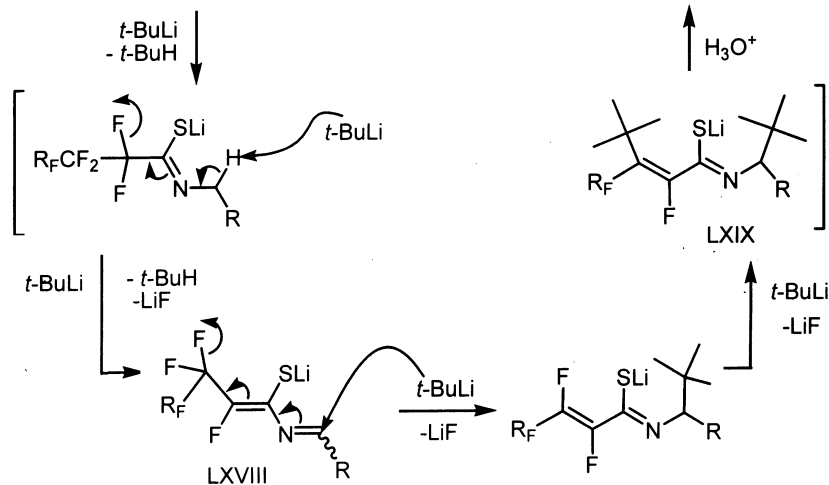
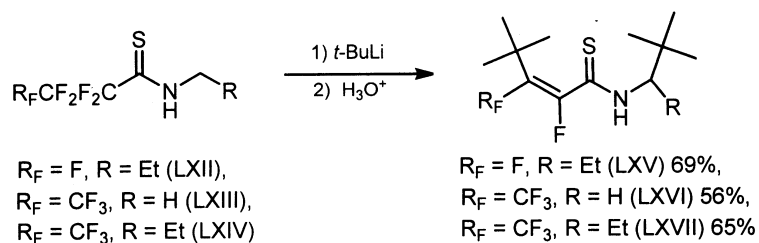
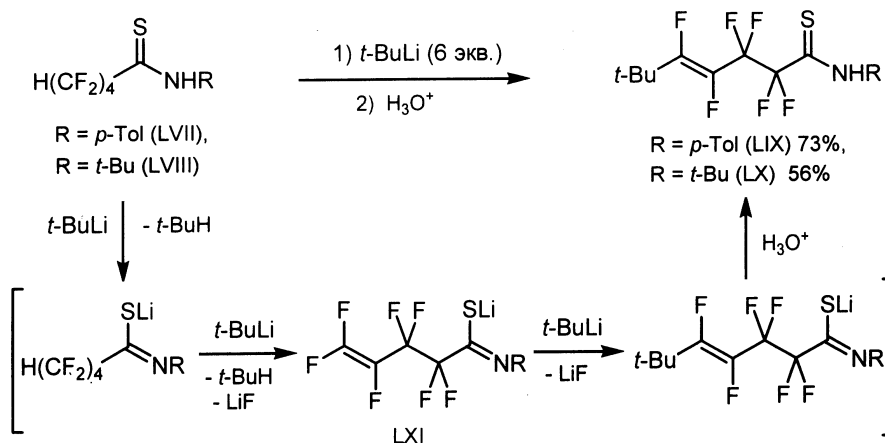
2.2. Реакции полифторалкантиоамидов с нуклеофильными реагентами.

2.2.1.а. Реакции с C-нуклеофилами. Наличие атомов фтора значительно влияет на реакционную способность амидов полифторалкантиокарбоновых кислот, делая возможным протекание как карбофильной, так и тиофильной атаки при реакции этих тиоамидов с нуклеофильными реагентами. В то время как металлоорганические соединения реагируют с нефторированными тиоамидами исключительно по атому углерода тиокарбонильной группы [39, 40, 41], аллилмагниевые реагенты взаимодействуют с N,N-диалкилперфторалкантиоамидами по атому серы с образованием перфторкетен-N,S-ацеталей [42].

2.2.1.б. Реакция трифтортиоацетамидов с алкиллитиевыми реагентами. Обработкой N-алкил (или арил) трифтортиоацетамида XXVII избытком *трет*-бутиллития получают соответствующую литиевую соль (LV). Исходный тиоамид LIV может быть выделен с количественными выходами после обработки реакционной смеси концентрированной соляной кислотой. В результате метилирования соли LV с последующим кислотным гидролизом промежуточного имидата образуется S-метил трифторэтантионат (LVI) [41]:



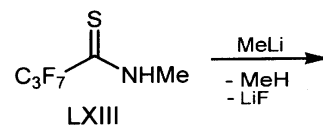
2.2.1.в. Реакция N-n-толил и N-трет-бутил тиоамидов (LVII, LVIII) с трет-бутиллитием. В отличие от трифтортиоацетамидов обработка избытком *трет*-бутиллития N-n-толил- и N-трет-бутил тиоамидов (LVII, LVIII) с более длинным перфторалкильным заместителем приводит к образованию α,β-ненасыщенных производных (LIX, LX) [41]. Депротонирование аминогруппы и последующее дегидрофторирование дают ненасыщенную соль (LXI), которая подвергается замещению винильного атома фтора *трет*-бутиль-



амида LXII с *tert*-бутиллитием приводит к образованию  $\alpha,\beta$ -ненасыщенного тиоамида (LXV) с хорошим выходом. Образование соединения LXV является результатом последовательности превращений первоначально образующейся литиевой соли, 1,4-дегидрофторирования которой приводит к 1,3-азадиену (LXVIII). Присоединение *tert*-бутиллития, сопровождаемое элиминированием фторид-иона и последующее замещение винильного атома фтора *tert*-бутильной группой приводит к литиевой соли (LXIX), которая превращается в соединение LXV при гидролизе.

Образование аналогичных ненасыщенных соединений LXVI, LXV происходит при обработке тиоамидов LXIII, LXIV избытком *tert*-бутиллития.

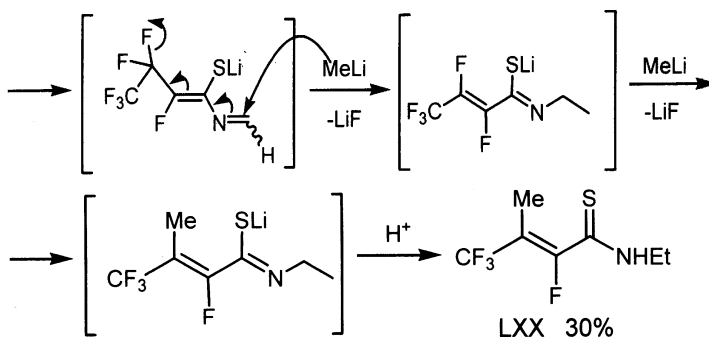
Тиоамид LXIII реагирует аналогичным образом с более нуклеофильным метиллитием с образованием тиоамида LXX, который был выделен из сложной смеси продуктов с 30 %-м выходом:



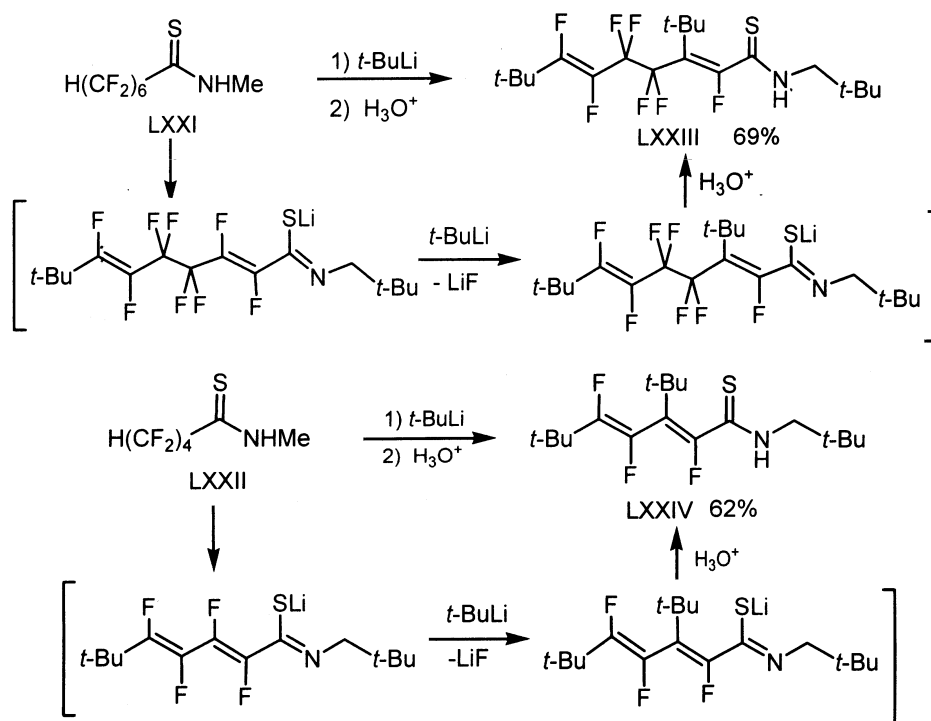
ной группой. Кислый гидролиз дает продукты LIX и LX.

2.2.1.2. Реакция пентафторэтил- и гептафторпропилтиоамидов (LXII–LXIII) с алкиллитиевыми реагентами. Реакции *tert*-бутиллития с пентафторэтил- и гептафторпропил *N*-этил и *N*-пропил тиоамидами протекают более сложным образом из-за наличия  $\alpha$ -протона в *N*-алкильном заместителе.

Реакция *N*-пропилпентафторпропантио-

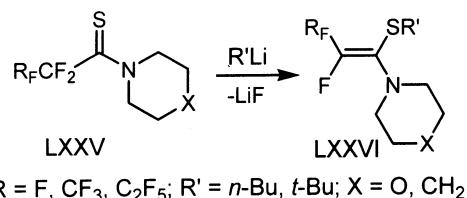


2.2.1.d. Реакция *N*-метилтиоамидов (LXXV, LXXVI) с *tert*-бутиллитием. *N*-Метил- $\alpha$ -*H*-перфторгептан- и пентантиоамиды (LXXI, LXXII) реагируют с избытком *tert*-бутиллития (25 экв. для LXXI и 9 экв. для LXXII с образованием тиоамидов LXXIII, LXXIV [43]. Уменьшение количества *tert*-бутиллития (3 или 6 экв. для соединения LXXI) приводит к образованию сложной смеси продуктов реакции:



Таким образом, направление реакции различных *N*-монозамещенных полифторалкантиоамидов с *tert*-бутиллитием и метиллитием зависит от природы полифторалкильного и *N*-алкильного заместителей. В случае трифтортиоацетамидов реакция останавливается на стадии образования литиевой соли. С другой стороны, реакции *tert*-бутиллития или метиллития с *N*-алкилтиоамидами, содержащими протон в  $\alpha$ -положении к аминогруппе и длинный полифторалкильный заместитель позволяют получать *N*-монозамещенные  $\alpha, \beta$ -ненасыщенные фторсодержащие тиоамиды путем ряда последовательных превращений.

2.2.1.e. Реакция *N,N*-дизамещенных полифторалкантиоамидов с литийорганическими реагентами. В работе [42] было показано, что ре-

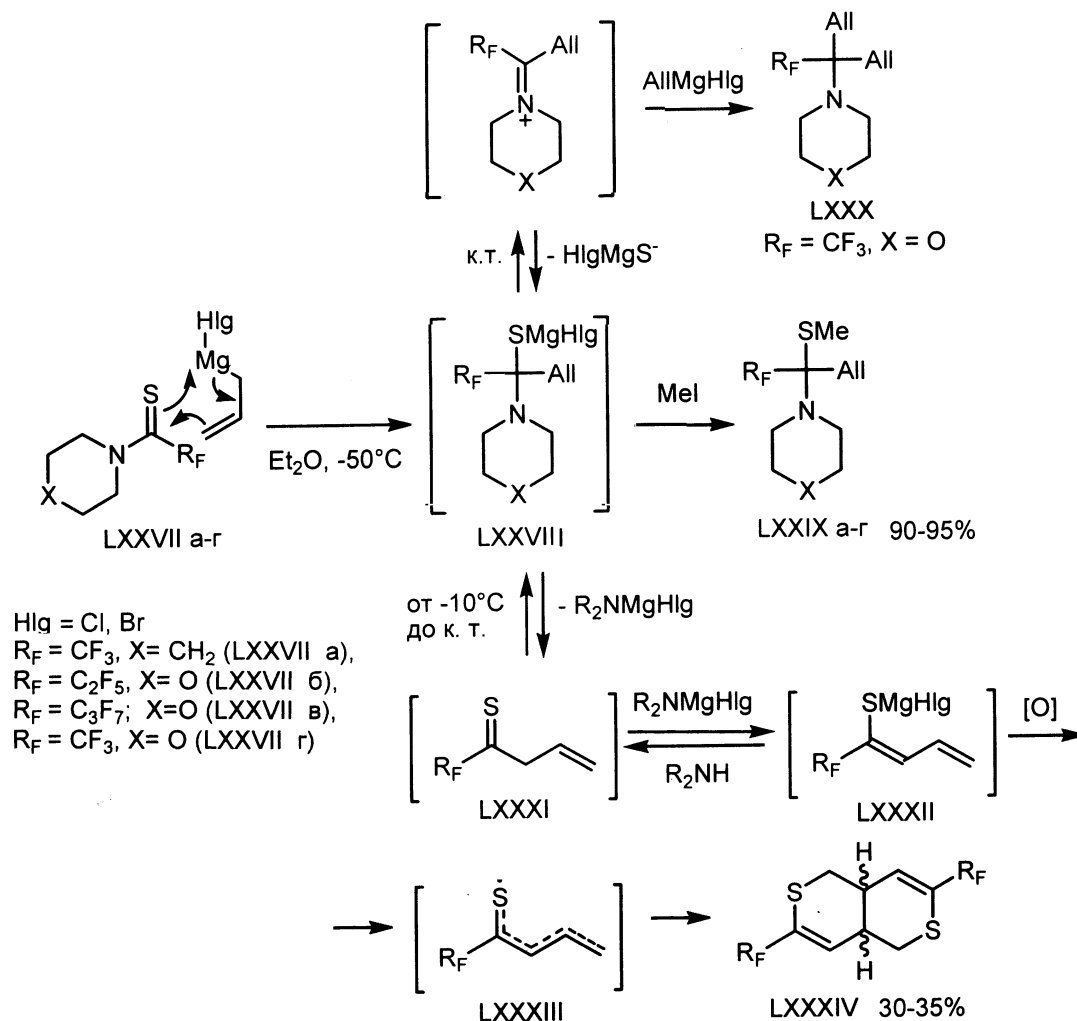


акции *N,N*-диалкиламидами перфторалкантиокарбоновых кислот (LXXV) с Li-органическими соединениями приводят к образованию перфторкетен-*N,S*-ацеталей (LXXVI). Происходит это в результате тиофильной атаки карбонильного атома, что объясняется электронакцепторным эффектом полифторалкильного заместителя, который увеличивает электрофильность серы.

2.2.1.ж. Реакция *N,N*-дизамещенных полифторалкантиоамидов с магнийорганическими реагентами. С насыщенными магнийорганическими реагентами перфторалкантиоамиды (LXXVII а-г) не реагируют, в то время как с аллилмагнигалогенидами реагируют по схеме карбофильной реакции. В результате реакции тиоамидов LXXVII а-г с аллилмагнигалогенидами образуются аддукты (LXXVIII а-г), которые превращаются в соответствующие *N,S*-ацетали (LXXIX а-г) при действии на них метилиодида [42]. При обработке соединений LXXVIII а-г водой выделяют конденсированные бис(дигидродитиопираны) (LXXXIV а-г). Взаимодействие тиоамида LXXVII г с избытком аллилмагнигалогенида (3 экв.) приводит к образованию аминов (LXXX).

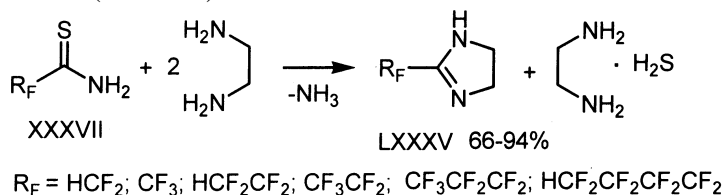
Авторами работы [43] была предложена следующая схема образования соединения LXXX IV. В результате реакции тиоамида LXXVII с аллилмагнигалогенидом получают тиокетон (LXXXI), депротонирование которого приводит к диентиолату магния (LXXXII). Это соединение окисля-



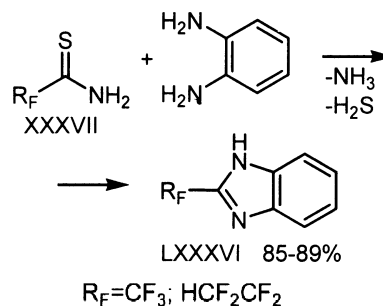


ется до диентильного радикала (LXXXIII). Последний димеризуется, образуя конденсированные бис(перфторалкил)-бис(дигидротиопираны) (LXXXIV) в виде смеси диастереомеров.

2.2.2. Реакции с *N*-нуклеофилами. В работе [11] был описан новый метод синтеза 2-(полифторалкил)имидазолинов и 2-(полифторалкил)бензимидазолов. Нагревание эквимолярной смеси этилендиамина и тиоамида XXXVII приводит к образованию 2-(полифторалкил)имидазолинов (LXXXV):

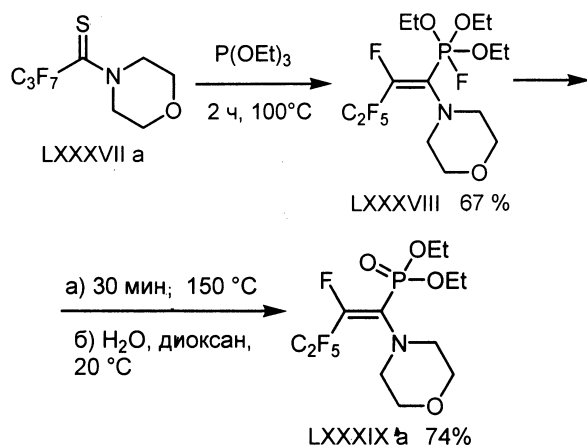


В отличие от этилендиамина реакция амидов полифторалкантиокарбоновых кислот с *o*-фенилендиамином требует гораздо более жестких условий. Образование 2-(полифторалкил)бензимидазолов (LXXXVI) протекает при многочасовом кипячении реагентов в толуоле. Такое отличие обусловлено, по-видимому, меньшей нук-

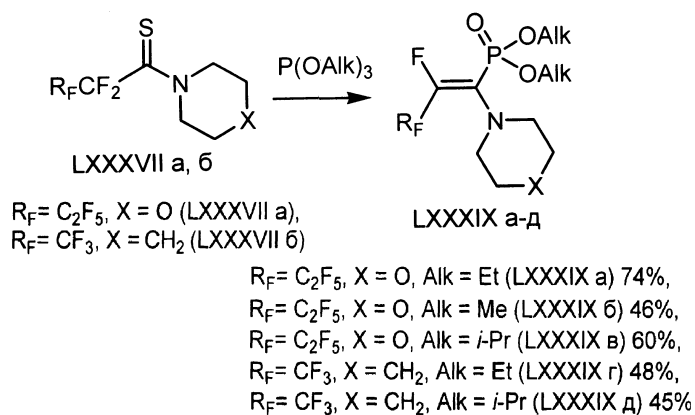


леофильностью ароматического диамина по сравнению с алифатическим:

2.2.3. Реакции полифторалкантиоамидов с *P*-нуклеофилами. Фторсодержащий тиоамид (LXXXVII а) реагирует с триэтилфосфитом с образованием фторфосфорана (LXXXVIII), который был выделен из реакционной смеси в виде одного геометрического изомера с выходом 67%. Фосфоран LXXXVIII нестабилен и полностью превращается в фосфонат LXXXIX а при хранении в течение нескольких дней при комнатной температуре, а также в результате термолиза или гидролиза [44]:

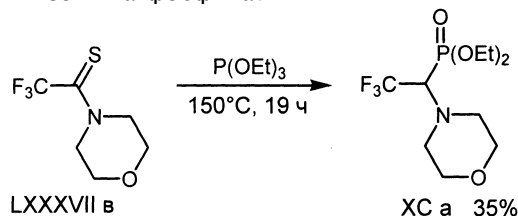


Фосфонат LXXXIX а–д был получен в результате обработки тиоамида LXXXVII а, б 3 экв. триалкилфосфита при 150 °С в течение 5–11 ч, без выделения фосфорана:

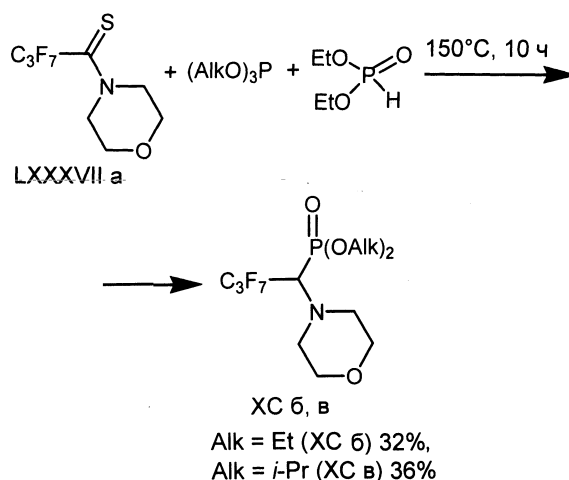


В отличие от тиоамидов LXXXVII а, б реакция триэтилфосфита и трифторметильного производного LXXXVII в протекает путем элиминирования фторид-аниона с образованием

насыщенного фосфоната (ХС а); эта реакция требует более длительного нагревания (19 ч при 150 °С) и избытка фосфита:



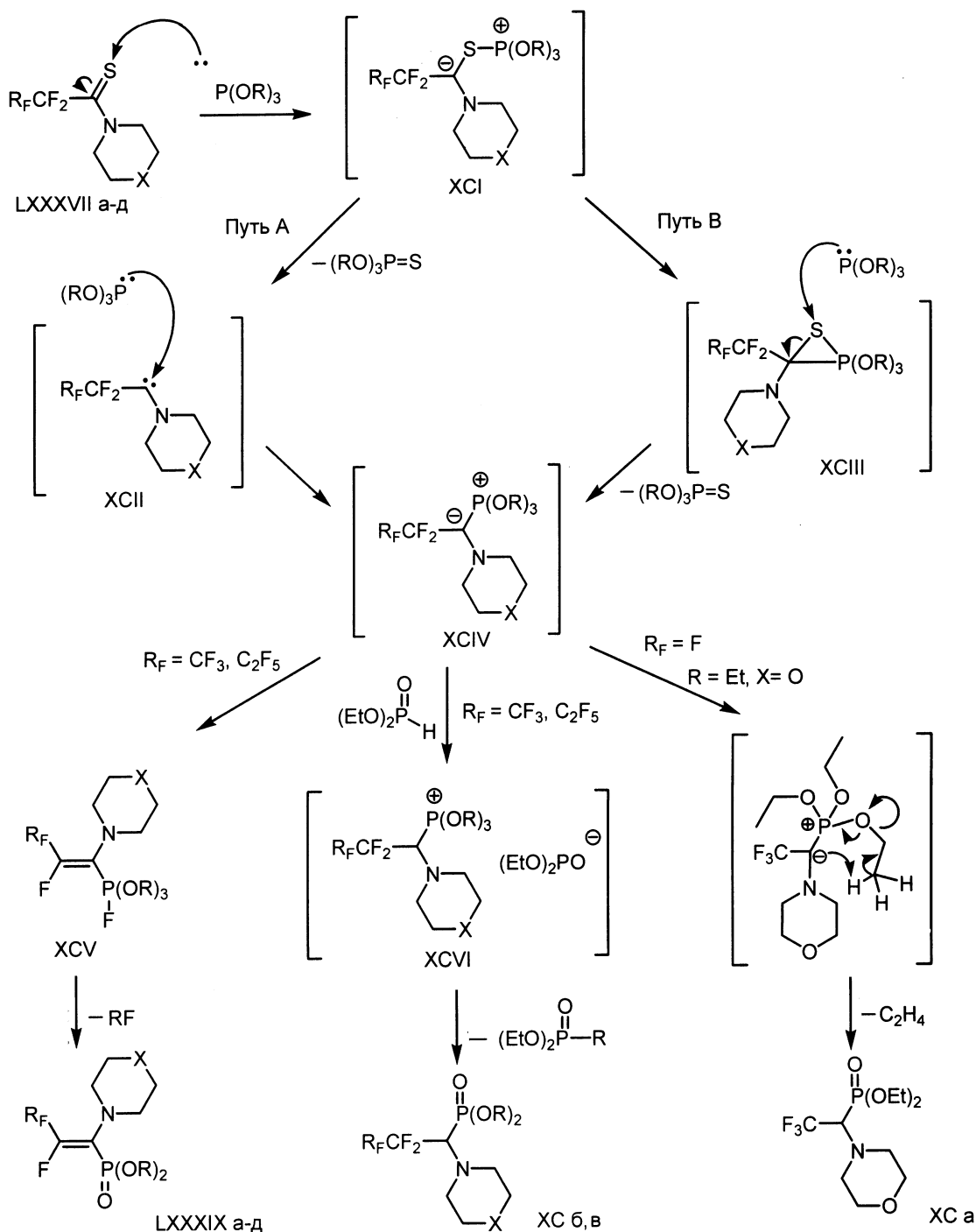
Получить насыщенный фосфонат с более длинным полифторалкильным заместителем можно путем добавления протондонорного диэтилфосфоната. Найдено, что нагревание смеси тиоамида LXXXVII а (1 моль) с 3 молями триэтилфосфита или триизопропилфосфита и 2 молями диэтилфосфоната при 150 °С в течение 10 ч приводит к образованию соответствующих фосфонатов (ХС б, в), которые могут быть выделены вакуумной перегонкой:



Авторами работы [44] была предложена следующая схема протекания реакции. В результате тиофильной атаки тиоамида LXXXVII а–в триалкилфосфитом образуется цвиттер-ион (ХС I), который может претерпевать превращения по двум возможным направлениям. В результате элиминирования триалкилтиофосфата от ХС I образуется карбен (ХС II) (путь А). Реакция ХС II с фосфитом приводит к образованию илида (ХС IV). Другим направлением протекания этой реакции является циклизация цвиттер-иона ХС I с образованием соединения ХС III (путь Б). Нуклеофильная атака интермедиата ХС III три-

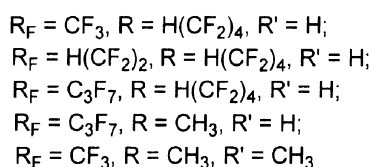
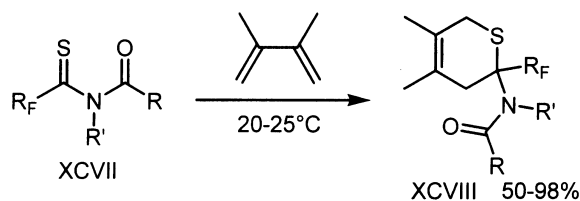
алкилфосфитом приводит к илиду XCIV, который является ключевым интермедиатом в этой реакции. Направление превращения илида XCIV зависит от природы полифторалкильного заместителя и присутствия протодонорного реагента. Илиды, содержащие  $C_3F_7$ - и  $C_2F_5$ -груп-

пы, перегруппировываются в винилфторфосфоран (XCV), с последующим отщеплением алкилфторида и образованием винилфосфонатов LXXXIX а-д. В присутствии протодонорного диэтилфосфита илид XCIV принимает протон с образованием фосфониевой соли (XCVI). Деал-

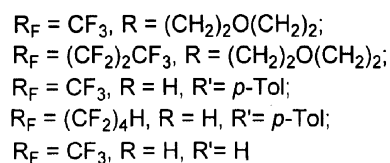
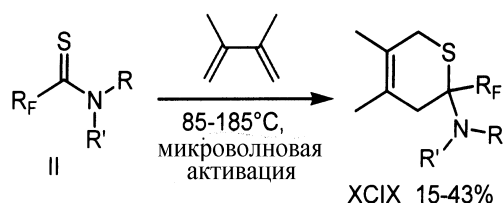


килирование соединения ХСVI приводит к фосфонатам ХС б,в. При взаимодействии трифторметилтиоацетамида LXXXVII в с триэтилфосфитом в результате внутримолекулярного переноса протона от этильной группы в илде ХСV образуется соединение ХС а.

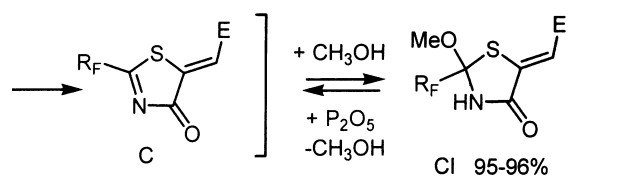
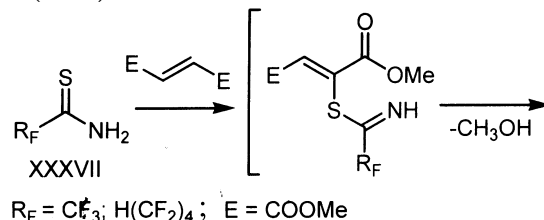
2.3. Реакции циклоприсоединения амидов полифторалкантиокарбонных кислот. Фторсодержащие тиокарбонильные соединения являются активными диенофилами в реакциях циклоприсоединения с 1,3-диенами, приводящими к образованию фторсодержащих производных тиопиранов [45—49]. Полифторированные тиоамиды — относительно слабые гетеродиенофилы из-за электронодонорного влияния амидного атома азота. Введение электроноакцепторного заместителя у атома азота увеличивает реакционную способность тиоамида по отношению к 1,3-диенам. Было показано, что при взаимодействии *NH*-ацилированных производных тиоамидов (ХСVII) с 2,3-диметилбут-1,3-диеном в мягких условиях образуются производные тиопиранов (ХСVIII) [32, 34, 37]:



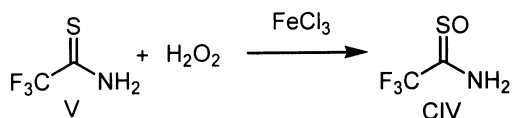
Циклоприсоединение для фторированных тиоамидов II, не имеющих электроноакцепторного заместителя у атома азота, протекает под влиянием микроволновой активации реакционной смеси в присутствии композиционного материала Weflon™ (Teflon™, наполненный графитом). При этом выделяют 3,6-дигидро-2*H*-тиопираны (XCIX) [50]:



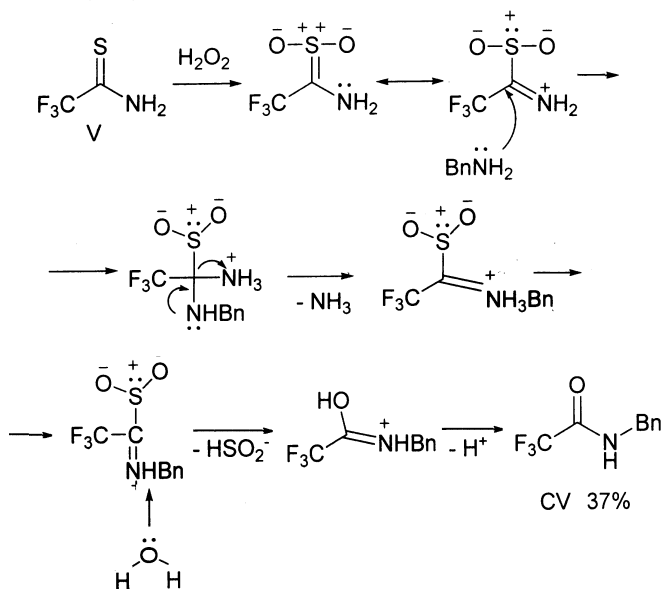
Амиды фторсодержащих тиокарбонных кислот (XXXVII) реагируют с диметилацетилендикарбоксилатом (ДМАД) без растворителя с образованием тиазолидинонов (СII). Это происходит в результате присоединения метанола по С=N-двойной связи интермедиата (С), который активирован электроноакцепторной полифторалкильной группой [51]. Подтверждением присоединения метанола к интермедиату С является тот факт, что соединения XXXVII после обработки оксидом фосфора(V) претерпевают деметоксилирование с образованием тиазолинов С, которые легко присоединяют метанол с образованием тиазолидинонов (СI). После обработки соединений СI хлоридом фосфора(V) были выделены тиазолины (СII), при взаимодействии которых с диэтиламинол получают производные 4-диэтиламинотиазолинов (СIII):



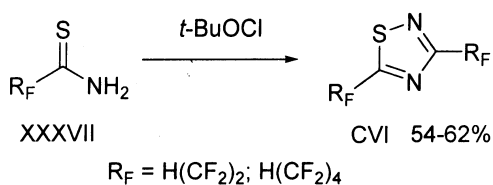
2.4. Окисление полифторалкантиоамидов. Трифтортиоацетамид (V) окисляется перекисью водорода до соответствующего трифтортиоацетамид-*S*-оксида (CIV) [52]:



При обработке трифтортиоацетамида V перекисью водорода в присутствии бензиламина в результате окислительной десульфуризации, включающей нуклеофильную атаку атома углерода *S,S*-диоксида, получают *N*-бензилтрифторацетамид (CV) [53]:

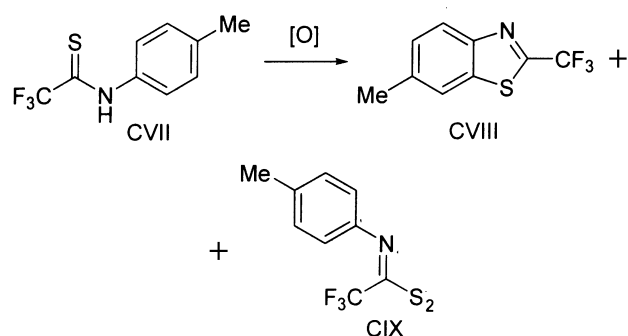


В результате окисления тиоамидов XXXVII с помощью *tert*-бутилгипохлорита получают тиадиазолы CVI с выходами 54–62 % [54]:



Окислительная циклизация тиобензанилидов используется в качестве удобного метода синтеза фторсодержащих бензотиазолов [12, 13]. Бензотиазолы проявляют противомикробную, противораковую, противовирусную и противопаразитарную активность. В качестве окислителей используют калий ферроцианид(III), церий (IV) аммоний нитрат (CAN), гипервалентные иодсодержащие реагенты (DMP, PIFA), 2,3-дихлор-5,6-дициан-1,4-бензохинон (DDQ). Так, например, при обработке 2,2,2-трифтор-*N*-*n*-толу-

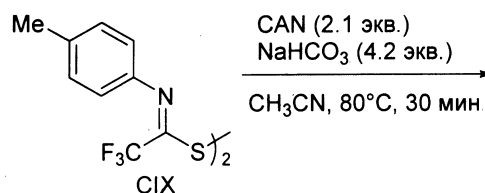
олтиоамида (CVII) 1.2 экв. CAN выделяют продукт (CVIII) с выходом 93 %. Однако при обработке CVII 1 экв. PIDA (иодбензол диацетат) в хлористом метиле в качестве основного продукта получают дисульфид (CIX), как и в случае обработки его 2 экв. PIDA в  $\text{CH}_3\text{CN}$  при 80 °C (таблица). Использование хлорида железа (III) в качестве окислителя дает с хорошими выходами продукт CVIII. С такими окислителями как DDQ и  $\text{I}_2$  тиоамиды CVII не реагируют.

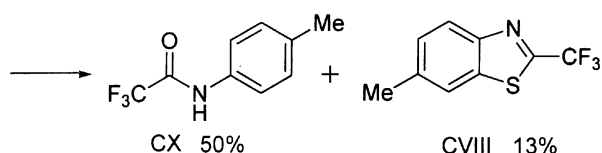


**Влияние природы окислителей и условий реакции на строение продуктов окисления 2,2,2-трифтор-*N*-*n*-толуолтиоамида (CVII)**

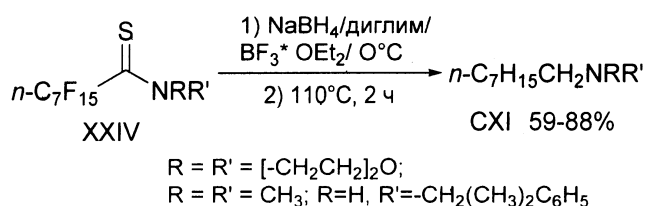
Окислитель (экв.)	Растворитель	<i>T</i> , °C	$\tau$ , мин	Выход, %
CAN/2	$\text{CH}_3\text{CN}$	80	10	CVIII / 93
CAN/1	$\text{CH}_3\text{CN}$	80	10	CVIII / 46
CAN/2	$\text{CH}_3\text{CN}$	25	420	CVIII / 78
PIDA/1	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	25	5	CIX / 86
PIDA/2	$\text{CH}_3\text{CN}$	80	30	CIX / 80
DDQ/1.25	$\text{CH}_3\text{CN}$	80	120	CVII
$\text{I}_2/2$	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	25	30	CVII

При обработке дисульфида CIX 2 экв. CAN при 80 °C в течение 30 мин в качестве основного продукта выделяют соответствующий бензамид (CX) с выходом 50 % и соединение CVIII с 13 %-м выходом:





2.5. Восстановление полифторалкантиоамидов. Диборан, генерированный *in situ*, восстанавливает тиоамид XXIV до амина (CXI) [28]:



Рассмотренные в настоящем обзоре данные свидетельствуют о том, что химия полифторалкантиоамидов интенсивно развивается. В последнее десятилетие, наряду с поиском новых и усовершенствованием известных методов синтеза этих соединений, наиболее интенсивно изучаются возможности их использования в органическом синтезе, вызванные, прежде всего, способностью связи C=S участвовать в реакциях присоединения и циклоприсоединения благодаря влиянию перфторалкильного заместителя. Последнее обстоятельство, безусловно, может привести к развитию новых методов синтеза фторированных биологически активных соединений, что является одной из актуальнейших задач в современной фторорганической химии.

**РЕЗЮМЕ.** Узагальнено і систематизовано літературні і власні дані авторів з хімії амідів поліфторалкантіокарбонових кислот. Разом з розглядом нових методів синтезу цих сполук основну увагу в огляді приділено можливостям використання фторовмісних тиоамідів в органічному синтезі як "будівельних блоків" для отримання молекул більш складної будови.

**SUMMARY.** Literary data and results of personal investigations of the authors on polyfluoroalkanthiocarboxylic acids amides have been generalized and systematized. Alongside with consideration of new synthesis methods for these compounds, the review mainly focuses on the possibilities to use fluorine-containing thioamides in organic synthesis as "building blocks" for more complex in structure organic molecules obtaining.

## ЛИТЕРАТУРА

- Zabirov N.G., Shamsevaleev F.M., Cherkasov R.A. // Russ. Chem. Rev. -1991. -**60**, № 10. -P. 1128—1145.
- Jagodzinski T.S. // Chem. Rev. -2003. -**103**, № 6. -P. 197—227.
- Britsun V.N., Esipenko A.N., Lozinskii M.O. // Chem. Heterocycl. Compd. -2008. -**44**, № 12. -P. 1429—1459.
- Брицун В.Н., Лозинский М.О. // Химия гетероцикл. соединений. -2007. -№ 9. -С. 1283—1313.
- Данилкина Н.А., Михайлов Л.Е., Ивин Б.А. // Журн. орган. химии. -2006. -**42**, № 6. -С. 807—838.
- Литвинов В.П. // Успехи химии. -2006. -**75**, № 7. -С. 645—665.
- Литвинов В.П., Кривоколыско С.Г., Дяченко В.Д. // Химия гетероцикл. соединений. -1999. -№ 5. -С. 579—609.
- Брицун В.Н. // Там же. -2008. -№ 12. -С. 1763—1800.
- Vicentini C.B., Forlani G., Manfrini M. et al. // J. Agric. and Food Chem. -2002. -**50**, № 17. -P. 4839—4845.
- Rynbrandt R.H., Nishizawa E.E., Balogoyen D.P. et al. // J. Med. Chem. -1981. -**24**, № 12. -P. 1507—1510.
- Рудниченко А.В., Каминская Е.И., Шермолович Ю.Г. // Журн. орган. та фарм. хімії. -2006. -**4**, № 1(3). -С. 38—40.
- Zhu J., Xie H., Li S. et al. // J. Fluor. Chem. -2011. -**132**, № 5. -P. 306—309.
- Zhu J., Chen Z., Xie H. et al. // Org. Lett. -2010. -**12**, № 10. -P. 2434—2436.
- Ягупольский Ю.Л., Кержнер Б.К., Ягупольский Л.М. // Журн. орган. химии. -1976. -**12**, № 10. -С. 2213—2217.
- Ягупольский Л.М., Кондратенко Н.В., Тимофеева Г.Н. // Там же. -1980. -**16**, № 10. -С. 2508—2513.
- Curphey T.J. // J. Org. Chem. -2002. -**67**, № 18. -P. 6461—6473.
- Kuroboshi M., Niyama T. // Tetrahedron Lett. -1994. -**35**, № 23. -P. 3983—3984.
- Lindner E., Kunze U. // Chem. Ber. -1969. -**102**, № 10. -P. 3347—3356.
- Stump K.E.C., Guy M.M., Sutton J., Westmoreland G. // J. Chem. and Eng. Data. -1964. -**9**, № 2. -P. 249.
- Фокин А.В., Складнев А.А. // Докл. АН СССР. -1962. -**142**, № 1. -С. 99—101.
- Фокин А.В., Складнев А.А. // Там же. -1961. -**138**, № 5. -С. 1132—1135.
- Беккер Р.А., Попкова В.Я. // Изв. АН СССР. Сер. хим. -1990. -**8**, № 7. -С. 1898—1901.
- Brasen W.R., Cripps H.N., Bottomley C.G. et al. // J. Org. Chem. -1965. -**30**, № 12. -P. 4188—4193.
- Peterman K.E., Shreeve J.M. // J. Fluorine Chem. -1975. -**6**, № 1. -P. 83—92.
- Hideki A., Katsuhiko K., Yosuke K. et al. // Organometallics. -2012. -**31**, № 4. -P. 1281—1286.
- England D.C., Melby L.R., Dietrich M.A., Lindsey R.V. // J. Amer. Chem. Soc. -1960. -**82**, № 19. -P. 5116—5122.

27. Яровенко Н.Н., Ракиш М.А. // Журн. орган. химии. -1959. -**29**, № 7. -С. 2159—2163.
28. Kiss L.E., Rabai J., Varga L., I. Kovesi I. // Synlett. -1998. -№ 11. -P. 1243—1245.
29. Фесун И.Н., Тимошенко В.М., Полторак Д.В. та ін. // Журн. орган. та фарм. хімії. - 2006. -**4**, № 3(15). -С. 50—57.
30. Kirij N.V., Yagupolskii Yu.L., Petukh L.V. et al. // Tetrahedron Lett. -2001. -**42**, № 46. -P. 8181—8183.
31. Brown H.C., Pater R. // J. Org. Chem. -1965. -**30**, № 11. -P. 3739—3746.
32. Laduron F., Nyns C., Janousek Z., Viehe H.G. // J. Prakt. Chem. -1997. -**339**, № 1. -P. 697—707.
33. Cheguillaume A., Gillart J., Labar D. et al. // Bioorg. Med. Chem. -2005. -**13**, № 4. -P. 1357—1367.
34. Mykhaylychenko S.S., Pikun N.V., Shermolovich Yu.G. // J. Fluorine Chem. -2012. -**140**, № 1. -P. 76—81.
35. Walter W., Saha C.R. // Phosphorus, Sulfur, Silicon. -1985. -**25**, № 1. -P. 63—77.
36. Goerdeler J., Horstmann H. // Chem. Ber. -1960. -**93**, № 3. -P. 663—670.
37. Siry S.A., Timoshenko V.M., Bouillon J.P. // J. Fluor. Chem. -2012. -**137**. -P. 6—21.
38. Walter W., Luke H.-W., Vob J. // Liebigs Ann. Chem. -1975. -№ 10. -P. 1808—1821.
39. Tamaru Y., Harada T., Iwamoto H. et al. // J. Amer. Chem. Soc. -1978. -**100**, № 16. -P. 5221—5223.
40. Tominaga Y., Kohra S., Hosomi A. // Tetrahedron Lett. -1987. -**28**, № 14. -P. 1529—1531.
41. Mikhaïlichenko S., Rudnichenko A., Timoshenko V. et al. // J. Fluor. Chem. -2007. -**128**, № 7. -P. 703—709.
42. Timoshenko V.M., Shermolovich Yu.G., Grellepois F. et al. // Ibid. -2006. -**127**, № 4-5. -P. 471—475.
43. Grellepois F., Timoshenko V. M., Rusanov E.B. et al. // Ibid. -2010. -**131**, № 9. -P. 937—941.
44. Mykhaylychenko S.S., Pikun N.V., Shermolovich Yu.G. // Tetrahedron Lett. -2011. -**52**, № 37. -P. 4788—4791.
45. Middleton W.J. // J. Org. Chem. -1965. -**30**, № 5. -P. 1390—1394.
46. Schuler B., Sundermeyer W. // Chem. Ber. -1990. -**123**, № 1. -P. 177—184.
47. Timoshenko V.M., Siry S., Rozhenko A., Shermolovich Yu.G. // J. Fluorine Chem. -2010. -**131**, № 2. -P. 172—183.
48. Portella C., Shermolovich Yu.G., Tschenn O. // Bull. Soc. Chim. Fr. -1997. -**134**, № 7. -P. 697—702.
49. Bouillon J.P., Shermolovich Yu.G., Portella C. // Tetrahedron Lett. -2001. -**42**, № 11. -P. 2133—2135.
50. Mykhaylychenko S.S., Bouillon J.-P., Besson T., Shermolovich Yu.G. // Ibid. -2010. -**51**, № 6. -P. 990—993.
51. Rudnichenko A.V., Timoshenko V.M., Shermolovich Yu.G. // J. Fluor. Chem. -2004. -**125**, № 3. -P. 439—444.
52. Walter W., Curtis J. // Chem. Ber. -1960. -**93**, № 7. -P. 1511—1517.
53. Hillhouse J.H., Blair I.B., Field L. // Phosphorus, Sulfur, Silicon. -1996. -**26**, № 2. -P. 169—184.
54. Timoshenko V.M., Rudnichenko A.V., Tkachenko A.V., Shermolovich Yu.G. // Russ. J. Org. Chem. -2005. -**41**, № 2. -P. 268—271.