

УДК 547.541.1+547.412.12

## ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ *N*-ФЕНИЛТРИФЛАМИДА С КАРБОДИИМИДАМИ

© 2019 г. Л. Л. Толстикова, Ю. С. Данилевич, Б. А. Шаинян\*

ФГБУН «Иркутский институт химии имени А.Е. Фаворского» СО РАН, 664033, Россия, г. Иркутск, ул. Фаворского 1  
\*e-mail: bagrat@irioch.irk.ru

Поступила в редакцию 13 июня 2018 г.  
После доработки 15 июня 2018 г.  
Принята к публикации 2 августа 2018 г.

*N*-Фенилтрифламид TfNPh взаимодействует с *N,N'*-дициклогексилкарбодиимидом в хлористом метиле с образованием продуктов обмена – *N*-циклогексилтрифламида и *N*-фенил-*N'*-циклогексилкарбодиимида. Последний реагирует с трифламидом, давая *N*-трифлил-*N'*-фенил-*N'*-циклогексилгуанидин. При проведении реакции в ацетонитриле обмен заместителями идет как минорный процесс, а основной реакцией является димеризация карбодиимида под действием NH-кислоты TfNPh.

**Ключевые слова:** *N*-фенилтрифламид, карбодиимиды, реакция обмена заместителей, димеризация.

**DOI:** 10.1134/S0514749219030236

Гуанидиновый фрагмент является важным структурным элементом многих биологически активных соединений. В последние пятнадцать лет активно исследуются *N*-трифлилгуанидины, нашедшие широкое применение в медицинской химии [1–5].

Недавно мы разработали новые методы синтеза *N*-трифлилгуанидинов практически с количественным выходом по реакции *N*-сульфинилтрифламида с мочевины или присоединения трифламида к системе кумулированных связей N=C=N в карбодиимидах [3, 4] (схема 1). Позднее был разработан механохимический вариант присоединения первичных аренсульфонамидов к карбодиимидам также с почти количественным выходом соответствующих сульфонилагуанидинов [5]. Факторами, обеспечивающими успех метода, авторы считают механохимическую активацию и использование катализатора (CuCl). Остается неизученным влияние структуры *N*-сульфонамида на ход реакции. Недавно открытая новая реакция введ-

дения молекулы карбодиимида в молекулы *N*-замещенных сульфонамидов на примере сахарина и 4-метил-*N*-тозилбензамида [6] продемонстрировала возможное принципиально различное поведение первичных и вторичных сульфонамидов в реакции с карбодиимидами. Отметим, что необычное поведение было обнаружено и для *N*-фенилзамещенного трифламида, TfNPh **1**, на примере его реакций с α-галогенкетонами [7], дибромэтаном [8] и алкенами [9], в том числе с разрывом связи S–NPh [7–9].

В настоящей работе мы изучили взаимодействие амида **1** с *N,N'*-дициклогексилкарбодиимидом **2** и *N,N'*-дифенилкарбодиимидом **3**. Мы полагали, что по аналогии с реакцией трифламида с карбодиимидами [3], продукт реакции будет иметь структуру *N*-(*N,N'*-дициклогексилкарбамидоил)-*N*-фенилтрифламида (схема 2).

Гуанидины подобной структуры были получены при взаимодействии 4-метокси-2,3,6-триметилфе-

Схема 1.

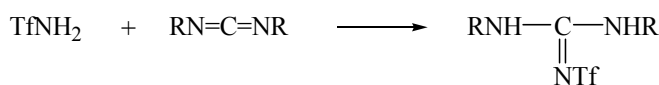
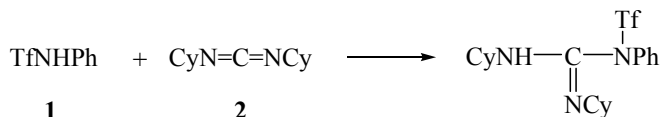
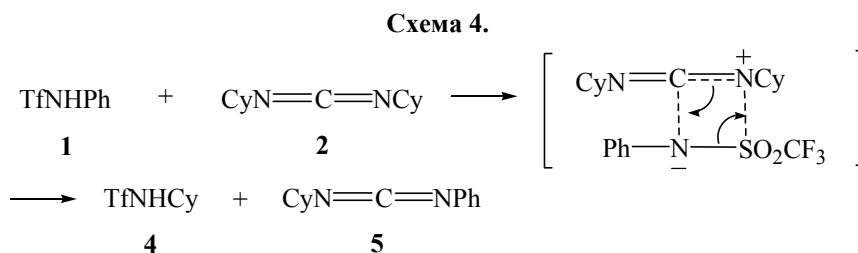
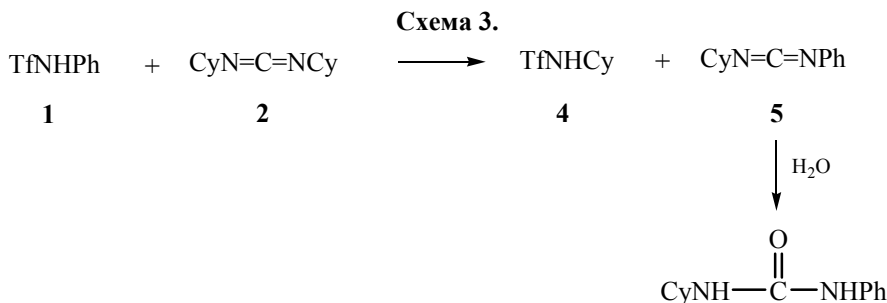


Схема 2.





нилсульфонил-*S*-метилизотиомочевины с пиперидином или анилином в присутствии триэтиламина и Hg(ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub> в кипящем ТГФ или толуоле с умеренным и хорошим выходом [2]. Вопреки ожиданиям, оказалось, что взаимодействие соединения **1** с *N,N'*-дициклогексилкарбодиимидом **2** в присутствии 5–10% моль CuCl в хлористом метиле при комнатной температуре протекает как реакция обмена (схема 3).

При соотношении реагентов 1:1 конверсия исходного трифламида **1** составляет 50% через 5 сут и 77% через 8 сут. При соотношении реагентов 2:1 полная конверсия карбодиимида **2** наблюдается через 7 сут. Микроволновое облучение реакционной смеси (в отсутствие катализатора CuCl сокращает время реакции до 6 мин, однако приводит к осмолению реакционной смеси. При выделении продуктов методом колоночной хроматографии происходит гидролиз соединения **5** до *N*-циклогексил-*N'*-фенилмочевины. Вакуумной возгонкой был количественно выделен и идентифицирован по совпадению сигналов в спектрах ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C ранее описанный *N*-циклогексилтрифламид **4** [10]. Оставшееся в кубе вещество с т.пл. 49–50°C представляет собой *N*-циклогексил-*N'*-фенилкарбодиимид **5**, спектральные характеристики которого полностью совпадают слитературными [11].

Предполагаемый механизм реакции обмена *N*-фенилтрифламида **1** с *N,N'*-дициклогексилкарбодиимидом **2**, представленный на схеме 4, включает протонирование карбодиимида под действием NH-кислоты **1** с образованием 4-членного циклического

интермедиата и последующую перегруппировку связей в нем, приводящую к образованию *N*-циклогексилтрифламида **4** и несимметричного карбодиимида **5** (схема 4).

Соединение **5**, без выделения из реакционной смеси, реагирует с трифламидом аналогично симметричным карбодиимидам [3], давая гуанидин **6** с умеренным выходом (схема 5). Структура продукта доказана методами ИК и ЯМР спектроскопии и элементного анализа. Интересно отметить, что трифламид реагирует с дициклогексилкарбодиимидом **2** с количественным выходом и не реагирует с дифенилкарбодиимидом **3**; причины этого обсуждались нами ранее [3]. При наличии в молекуле одновременно циклогексильного и фенильного заместителей реакция идет, но выход снижается.

Переход от умеренно полярного растворителя CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> к апротонному диполярному ацетонитрилу неожиданно существенно меняет направление реакции амида **1** с карбодиимидом **2**. Как и в растворе CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, внедрение карбодиимида по связи N–Ph сульфонида не происходит. Реакция обмена заместителями с образованием продуктов **4** и **5** идет в течение 1 сут в ацетонитриле наряду с реакцией димеризациисоединения **2**, очевидно протекающей под действием сильной NH-кислоты **1**

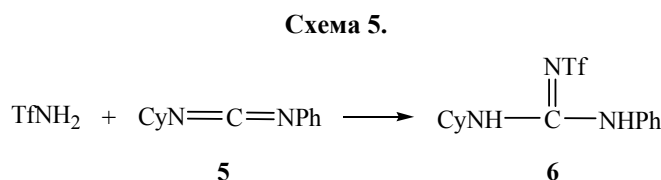
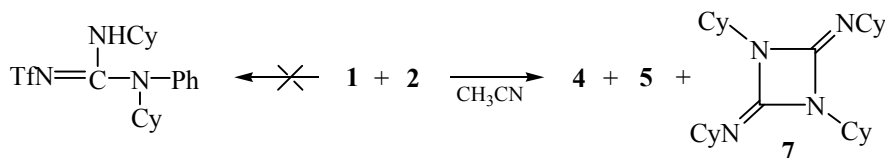


Схема 6.



(схема 6). Наличие катализатора CuCl не влияет на выход и соотношение продуктов **4**, **5**, **7**. При взаимодействии амида **1** с карбодиимидом **2** в соотношении 1:1 димер **7** выделен с выходом 22%. Его образование подтверждается совпадением т.пл. и ИК и ЯМР спектров с описанными ранее [12]. При соотношении реагентов 1:3 реакция димеризации является основным процессом (выход циклоаддукта **7** составляет 77%).

Димер **7** нерастворим в ацетонитриле и выпадает в осадок через ~2 ч после смешения реагентов. Продукт димеризации смешанного карбодиимида **5** в смеси не обнаружен, возможно, из-за слишком низкого содержания и отсутствия характеристичных сигналов, отличных от сигналов имеющихся в спектре ароматических и циклогексильных протонов.

*N*-Фенилтрифламид **1** не вступает в реакцию с *N,N*-дифенилкарбодиимидом **3** ни в ацетонитриле, ни в хлористом метиле. Из раствора в ацетонитриле был выделен продукт гидролиза соединения **3**, *N,N*-дифенилмочевина, а из раствора в хлористом метиле после добавления трифламида был получен *N*-трифлил-*N',N'*-дифенилгуанидин. Примечательно, что отдельно взятые *N,N*-дифенилкарбодиимид и трифламид не дают *N*-трифлил-*N',N'*-дифенилгуанидин [1].

Таким образом, обнаружена реакция обмена заместителей между *N,N*-дициклогексилкарбодиимидом и *N*-фенилтрифламидом в хлористом метиле с образованием *N*-циклогексилтрифламида и *N*-циклогексил-*N'*-фенилкарбодиимида. Последний присоединяет трифламид, давая несимметричный *N*-трифлил-*N'*-циклогексил-*N''*-фенилгуанидин. В ацетонитриле, наряду с обменом заместителей, основным процессом является димеризация *N,N*-дициклогексилкарбодиимида.

**Взаимодействие *N*-фенилтрифламида (1) с *N,N*-дициклогексилкарбодиимидом (2) в хлористом метиле.** Смесь 0.45 г (2 ммоль) *N*-фенилтрифламида **1**, 0.41 г (2 ммоль) *N,N*-дициклогексилкарбодиимида **2** и 5–10% мольн. CuCl в 2 мл

хлористого метилена перемешивали при комнатной температуре в течение 5 сут. Осадок CuCl отделяли, фильтрат упаривали. Согласно ЯМР  $^{19}\text{F}$  выход продукта **4** составил 77%. MW облучение в течение 3 мин реакционной смеси повышает выход *N*-циклогексилтрифламида **4** до 86%. Далее возгонкой при 100°C/0.08 мм рт.ст. было выделено 0.46 г смеси соединений **4** и **1** в соотношении 8:1. Кубовый остаток, содержащий соединение **5** (0.31 г) использовали для получения гуанидина **6** *in situ*.

***N*-Циклогексилтрифламид (4).** Выход 100%, бесцветные кристаллы, т.пл. 49–50°C. Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  совпадают с литературными [10]. Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$ ,  $\delta$ , м.д.: –77.94.

***N*-Циклогексил-*N'*-фенилкарбодиимид (5).** Выход 95%, бесцветная вязкая масса. Спектры ИК и ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  совпадают с литературными [11].

***N*-Трифлил-*N'*-фенил-*N''*-циклогексилгуанидин (6).** Смесь 0.45 г (2 ммоль) *N*-фенилтрифламида **1**, 0.41 г (2 ммоль) *N,N*-дициклогексилкарбодиимида **2** и 5–10% мольн. CuCl в 2 мл хлористого метилена перемешивали при комнатной температуре в течение 5 сут. К полученному раствору прибавляли 0.30 г (2 ммоль) трифламида, перемешивали еще 6 сут., растворитель упаривали в вакууме. Из полученной массы (1.15 г) возгонкой на кипящей водяной бане (0.08 мм рт.ст.) выделили смесь 0.26 г *N*-циклогексилтрифламида **4** и *N*-фенилтрифламида **1** в соотношении 1.3:1 (по данным ЯМР  $^{19}\text{F}$ ). Из оставшейся части колоночной хроматографией с элюентом гексан–этилацетат, 5:1 выделено 0.50 г (72%) *N*-трифлил-*N'*-фенил-*N''*-циклогексилгуанидина **6** в виде белого порошка, т.пл. 96°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3333, 3251, 2934, 2858, 1594, 1572, 1364, 1312, 1206, 1112, 1065, 603. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 8.81 уш.с (1H, NHPh), 7.55–7.46 м (3H, Ph), 7.27–7.25 м (2H, Ph), 5.01 уш.с (1H, NHCy), 3.95 уш.с (1H, NCH), 1.97–1.95 м (2H, CH<sub>2</sub>), 1.67–1.63 м (3H, CH<sub>2</sub>), 1.42–1.39 м (3H, CH<sub>2</sub>), 1.18–1.13 м (2H, CH<sub>2</sub>). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.д.: 154.87 (C=NTf), 133.82, 130.52, 128.69, 126.21, 120.16 к (CF<sub>3</sub>,  $J$  322.5 Гц), 50.78, 32.43, 24.97, 24.32. Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$ ,  $\delta$ , м.д.: –78.53. Найдено, %: C

48.85; H 5.47; F 15.84; N 12.07; S 10.03. C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S.  
Вычислено, %: C 48.13; H 5.19; F 16.31; N 12.03; S 9.18.

**Взаимодействие *N*-фенилтрифламида (1) с *N,N'*-дициклогексилкарбодиимидом (2) в ацетонитриле.** а. Смесь 0.45 г (2 ммоль) *N*-фенилтрифламида **1**, 0.40 г (2 ммоль) *N,N'*-дициклогексилкарбодиимида **2** и 5–10% мольн. CuCl в 4 мл MeCN перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и оставляли на ночь. Выпавший осадок димера **7** (0.22 г, 25%) отфильтровывали. После упаривания фильтрата на водоструйном насосе получено 0.56 г смеси соединений **1**, **4**, **5**. В отсутствие катализатора выход димера **7** практически не меняется (22%). При соотношении реагентов **1:2** = 1:3 [0.1 г (0.5 ммоль) *N*-фенилтрифламида **1** и 0.30 г (1.5 ммоль) карбодиимида **2** в 2 мл MeCN] выход димера **7** составил 0.23 г (77%). Бесцветные кристаллы, т.пл. 115–120°C (т.пл. 115–118°C [13]).

ИК спектры регистрировали на приборе Bruker Vertex 70. Спектры ЯМР снимали на спектрометре Bruker DPX-400 [рабочая частота 400 (<sup>1</sup>H), 100 (<sup>13</sup>C), 376 (<sup>19</sup>F) МГц] в CDCl<sub>3</sub>, в качестве внутреннего стандарта использовали сигналы остаточных протонов (<sup>1</sup>H) или атомов углерода растворителя, химические сдвиги приведены относительно ТМС (<sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C), CCl<sub>3</sub>F (<sup>19</sup>F). Контроль реакций осуществляли методом ТСХ на пластинах Silufol UV 254.

#### БЛАГОДАРНОСТИ

Работа выполнена с использованием оборудования Байкальского аналитического центра коллективного пользования СО РАН.

#### ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 17-03-00213).

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Thai K., Clement C.W., Gravel M. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 6540. doi 10.1016/j.tetlet.2009.09.040
2. Katritzky A.R., Rogovoy B.V. *Arkivoc.* **2005**, *iv*, 49. doi 10.3998/ark.5550190.0006.406
3. Shainyan B.A., Tolstikova L.L., Schilde U. *J. Fluorine Chem.* **2012**, *135*, 261. doi 10.1016/j.tetlet.2009.09.040
4. Толстикова Л.Л., Чипанина Н.Н., Ознобихина Л.П., Шаинян Б.А. *ЖопХ.* **2011**, *47*, 1261. [Tolstikova L.L., Chipanina N.N., Oznobikhina L.P., Shainyan B.A. *Russ. J. Org. Chem.* **2011**, *47*, 1278.] doi 10.1134/S1070428011090028
5. Tan D., Mottillo C., Katsenis A.D., Štrukil V., Friščić T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 9321. doi 10.1002/anie.201404120
6. Tan D., Friščić T. *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 901. doi 10.1039/c6cc07331j
7. Bergeron R.J., Hoffman P.G., *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 161. doi 10.1021/jo01289a032
8. Шаинян Б.А., Данилевич Ю.С. *ЖопХ.* **2016**, *52*, 1122. [Shainyan B.A., Danilevich Yu.S. *Russ. J. Org. Chem.* **2016**, *52*, 1112.] doi 10.1134/S1070428016080030
9. Astakhova V.V., Moskalik M.Yu., Ganin A.S., Sterkhova I.V., Shainyan B.A. *Chemistry Select.* **2018**, *3*, 5960. doi 10.1002/slct.201801379
10. Miyamoto K., Ota T., Hoque Md. M., Ochiai M. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 2129. doi 10.1039/C4OB02160F
11. Ali A.R., Ghosh H., Patel Bh.K. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 1019. doi 10.1016/j.tetlet.2009.12.017
12. Kaupp G., Luebben D., Sauerland O. *Phosph. Sulfur Silicon Relat. Elem.* **1990**, *53*, 109. doi 10.1080/10426509008038018

## Reaction of *N*-Phenyltriflamide with Carbodiimides

L. L. Tolstikova, **Yu. S. Danilevich**, and B. A. Shainyan\*

*Favorskii Irkutsk Institute of Chemistry SB of RAS, 664033, Russia, Irkutsk, ul. Favorskogo 1*

*\*e-mail: bagrat@irioch.irk.ru*

Received June 13, 2018

Revised June 15, 2018

Accepted August 2, 2018

*N*-Phenyltriflamide TfNHPH reacts with *N,N'*-dicyclohexylcarbodiimide in methylene chloride to afford the products of exchange – *N*-cyclohexyltriflamide and *N*-phenyl-*N'*-cyclohexylcarbodiimide. The latter reacts with triflamide to give *N*-triflyl-*N'*-phenyl-*N''*-cyclohexylguanidine. In acetonitrile, the reaction of substituents exchange proceeds as the minor process, whereas the major reaction is the dimerization of carbodiimide induced by NH-acid TfNHPH.

**Keywords:** *N*-phenyltriflamide, carbodiimides, substituents exchange reaction, dimerization