

СИНТЕЗ СОЛЕЙ N-АЛІЛТРИХЛОРОАЦЕТАМІДИНІЙ ГЕКСАГАЛОГЕНОТЕЛУРАТУ

М. В. Повідайчик¹, О. О. Шалімов², М. Ю. Онисько¹, П. П. Онисько²

¹ Ужгородський національний університет, Ужгород, пл. Народна, 3;

² Інститут органічної хімії НАН України, Київ, вул. Мурманська, 5.
e-mail: tuonyusko@gmail.com

N-аліл-N-метил-N'-(триметилсіліл)-2,2,2-трихлороетанідамід синтезовано з N-аліл-N-метил-2,2,2-трихлороетанідаміду дією триметилсіліл хлориду в присутності основи триетиламіну. Для дослідження регіохімії електрофільної циклізації алільного ацетамідину було обрано електрофіл у вигляді рівноважної системи тетрагалогенід телуру – гексагалогенотелуратна кислота з використанням у ролі розчинника як оцтової кислоти, так і хлороформу. Встановлено, що за взаємодії N-аліл-N-метил-N'-(триметилсіліл)-2,2,2-трихлороетанідаміду з діоксидом телуру в галогеноводневій кислоті протоно- чи телуро-індукована циклізація не відбувається, а утворюються солі гексагалогенотелурату N-аліл-N-метил-2,2,2-трихлороетанідамідинію незалежно від полярності розчинника.

Ключові слова: алілтрихлороетанідамід, гексагалогенотелуратна кислота, N-аліл-N-метилтрихлороетанідамідиній, гексагалогенотелурат.

ВСТУП. Амідини з трихлорометильною групою проявляють властивості інотропних агентів [1]. Функціоналізовані амідини проявляють протиракову [2–4] та антидіабетичну [5] активність, їх досліджено як антигіпертензивні [6], протипаразитарні [7, 8] засоби, використовують як скафолди в синтезі аза-гетероциклів та ліганди для комплексоутворення [9, 10]. Тому синтез нових функціональних похідних таких амідинів є, безумовно, актуальним завданням. Вихідні амідини є синтетично доступними, причому можна варіювати замісники біля амідного чи імідного нітрогену та зміню-

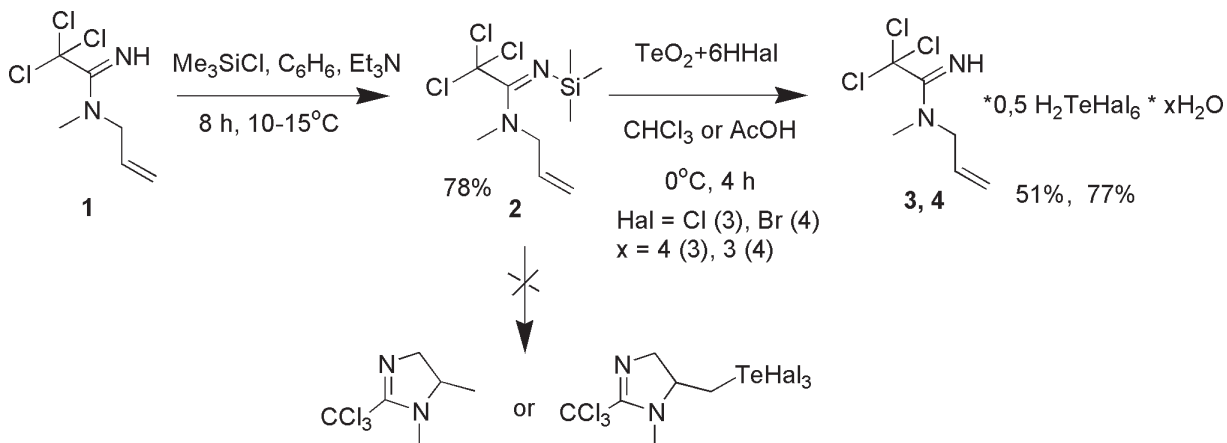
вати трихлорометильну групу на трифторометильну, що може впливати на їхню реакційну здатність та біологічну активність. Введення алкенільного замісника та наявність кількох нуклеофільних центрів в амідині створює передумови для проходження електрофільної циклізації. В літературі зустрічаються одиничні дані з галогенування таких амідинів [11]. Дані про використання як електрофільних агентів халькогенгалогенідів у реакціях з алкенільними амідинами відсутні. Натомість відомо, що алкенільні аміни та тіоетери гетероциклів зазнають телуроіндукованої циклізації [12–14].

Метою цієї роботи є дослідження реакцій *N*-аліл-*N*-метил-*N'*-(триметилсіліл)-2,2,2-трихлороетанімідаміду з телургалогенідами.

ЕКСПЕРИМЕНТ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ. Вихідний *N*-аліл-*N*-метил-*N'*-(триметилсіліл)-2,2,2-трихлороетанімідамід **2** синтезовано з *N*-аліл-*N*-метил-2,2,2-трихлороетанімідаміду **1** дією триметилсіліл хлориду в присутності основи триетиламіну. *N*-аліл-*N*-метил-*N'*-(триметилсіліл)-2,2,2-трихлороетанімідамід **2** містить декілька нуклеофільних центрів для реакції з електрофільними реагентами: алільний замісник, імідний та амідний атоми нітрогену. Це створює передумови для проходження електрофільної внутрішньомолекулярної циклізації (ЕВЦ) під дією тетрагалогенідів телуру. З літератури відомо про використання в таких реакціях індивідуальних тетрагалогенідів телуру та тетрагалогенідів телуру у сильнокислому середовищі, які отримували *in situ* з діоксиду телуру та шестикратного надлишку галогеноводневої кислоти. В іншому випадку утворюється гексагалогенотелуратна кислота H_2TeHal_6 , яка знаходиться в рівновазі тетрагалогенідом телуру. При використанні такого електрофільного реа-

гента в реакціях ЕВЦ може відбуватися як телуро-індукована, так і протонно-індукована циклізація. Іншим фактором, що впливає на природу електрофільного реагента, що безпосередньо бере участь у електрофільній атаці, є вибір розчинника. Так, при використанні оцтової кислоти очікуваною є протонноіндукована, а в хлороформі чи діетиловому етері – телуроіндукована циклізація. Для дослідження виду та регіохімії ЕВЦ алільного ацетамідину ми обрали електрофіл у вигляді рівноважної системи з використанням в ролі розчинника як оцтової кислоти, так і хлороформу.

Реакцію *N*-аліл-*N*-метил-*N'*-(триметилсіліл)-2,2,2-трихлороетанімідаміду **2** з діоксидом телуру в галогенідній кислоті проводили при охолодженні до 0°C в оцтовій кислоті чи хлороформі. Після 4-годинного перемішування (контроль ТШХ) виділено термічно стабільні аквакомплекси гексагалогенотелурату *N*-аліл-*N*-метил-2,2,2-трихлороетанімідамінію **3, 4**. Слід зазначити, що, незалежно від полярності використаного розчинника, не вдалося виділити очікувані продукти протонно- чи телуро-індукованої циклізації, ймовірно, внаслідок протонування імідного нітрогену.



Елементний аналіз підтверджує, що у складі комплексів електрофільний реагент перебуває у своїй кислотній формі, а саме гексагалогенотелуратної кислоти. Спектри ЯМР ^1H отриманих комплексів вказують на відсутність ЕВЦ – зберігається спінова картина сигналів протонів алільного замісника, характерна для вихідних сполук, але сигнали зміщені на 0.3–0.6 м. ч. Також слід відмітити відсутність сигналів протонів триметилсільного замісника, що свідчить про зняття ТМС групи в зазначених умовах. Наявність розширеного синглету при 9.90–10.02 м. ч. вказує на наявність протонів кислотного характеру. Вочевидь, відбувається протонування не за кратним алкелільним зв'язком, а, ймовірно, за імідним атомом нітрогену. На основі елементного аналізу визначено склад утвореного комплексу: N-аліл-N-метил-2,2,2-трихлороетанімідамін: гексагалогенотелуратна кислота як 1:0.5, який містить 4 чи 3 молекули води. В літературі відомо, що солі гексагалогенотелурату утворювалися при взаємодії аліламініотриазолтіону з гексагалогенотелуратними кислотами, де підтверджено протонування триазольного нітрогену методом РСД [15].

Спектр ЯМР ^1H та ^{13}C виміряно на спектрометрі Mercury-400 з робочою частотою 400 МГц та 100 МГц. Точки топлення вимірювали на приладі Stuart Melting Point 30. Елементний аналіз проводили на приладі Elementar Vario MICRO. Амідин **1** синтезовано за методикою [16].

N-аліл-N-метил-N'-(триметилсіліл)-2,2,2-трихлороетанімідамін 2. До розчину триметилсіліл хлориду (0.2 моль) у безводному бензені (50 мл) за 10–15 °С додають частинами розчин N-аліл-N-метил-

2,2,2-трихлороетанімідамін (0.1 моль) і триетиламіну (0.2 моль) у безводному бензені (600 мл). Реакційну суміш нагрівають 8 годин. Осад відфільтровували, розчинник видаляли перегонкою за атмосферного тиску, а залишок переганяли під вакуумом. Вихід 78%, ткип 82–85 °С (0.1 мм. рт. ст.). ^1H ЯМР (400 Гц, $\text{C}_6\text{H}_6\text{-d}_6$): δ (м. ч.) 0.31 (с, 9H), 2.74 (с, 3H), 3.72 (д, 2H), 4.92 (д, 2H), 5.54 (м, 1H). ^{13}C ЯМР (100 Гц, $\text{C}_6\text{H}_6\text{-d}_6$): δ (м. ч.) 2.85, 38.9; 55.8; 96.5; 117.0; 133.3; 143.4.

Синтез аквакомплексів гексагалогенотелурату N-аліл-N-метил-2,2,2-трихлороетанімідамінію **3, 4** (загальна методика)

До розчину N-аліл-N-метил-N'-(триметилсіліл)-2,2,2-трихлороетанімідаміну (0,0018 моль) у хлороформі чи оцтовій кислоті (10 мл) за 0 °С додають частинами розчин телур (IV) оксиду (0,0018 моль) у концентрованій галогеноводневій кислоті. Реакційну суміш перемішують 4 год за 0 °С. Осад відфільтровували, промивали хлороформом чи оцтовою кислотою, а потім діетиловим етером.

Гексахлоротелурат N-аліл-N-метил-2,2,2-трихлороетанімідамінію тетрагідрат 3. Вихід 51%. $T_{\text{топл}}$ 117–118 °С. ^1H ЯМР (400 Гц, ДМСО- d_6): δ (м. ч.) 3,34 (с, 3H), 4,64 (д, 2H), 5,37 (д, 2H), 5,89 (м, 1H), 10,02 (с, 1H). ^{13}C ЯМР (100 Гц, ДМСО- d_6): δ (м. ч.) 39.5; 58.4; 99.8; 120.3; 134.5; 146.7. Знайдено для $\text{C}_6\text{H}_{18}\text{Cl}_6\text{N}_2\text{O}_4\text{Te}_{0.5}$: % С, 14.98; Н 3.75; N 5.88. Вираховано, %: С 15.69; Н 3.92; N 6.10.

Гексабромотелурат N-аліл-N-метил-2,2,2-трихлороетанімідамінію тригідрат 4. Вихід 77%. $T_{\text{топл}}$ 153–155 °С. ^1H ЯМР (400 Гц, ДМСО- d_6): δ (м. ч.) 3,33 (с, 3H), 4,45 (д, 2H), 5,37 (д, 2H), 5,88 (м, 1H), 9,90

(с, 1H). ^{13}C ЯМР (100 Гц, ДМСО- d_6): δ (м. ч.) 37.8; 57.9; 98.4; 119.5; 136.4; 145.3. Знайдено для $\text{C}_6\text{H}_{16}\text{Br}_3\text{Cl}_3\text{N}_2\text{O}_3\text{Te}_{0.5}$: % С 12.31; Н 2.71; N 4.79. Вирахувано, %: С, 12.53; Н, 2.79; N, 4.87.

ВИСНОВОК. У результаті взаємодії N-аліл-N-метил-N'-(триметилсіліл)-2,2,2-трихлороетанідамід у сильноокислому середовищі телуро- чи протоніндукована циклізація не відбувається, а утворюються аквакомплекси гексагалогенотелурату N-аліл-N-метил-2,2,2-трихлороетанідамідінію незалежно від полярності розчинника.



Дослідження виконано в рамках проекту ДБ-915П «Функціональні та конденсовані азолі і азини як нові високоефективні бактерицидні й фунгіцидні засоби»

SYNTHESIS OF SALTS OF N-ALLYLTRICHLOROACETAMIDINIUM HEXAHALOGENOTELLURATE

*M. V. Povidaichik¹, O. O. Shalimov²,
M. Yu. Onysko¹, P. P. Onysko²*

¹ *Uzhgorod National University,
Uzhgorod, 3 ave. Narodna;*

² *Institute of Organic Chemistry NAS of Ukraine,
Kyiv, 5 Str. Murmanska.
e-mail: muonysko@gmail.com*

Amidines with a trichloromethyl group exhibit the properties of inotropic agents, which are used as scaffolds in synthesizing aza-heterocycles and ligands for complex formation.

Functionalized amidines show anticancer, and antidiabetic activity, and are antihypertensive and antiparasitic agents. The synthesis of new functional derivatives of such amidines is definitely an urgent task. The introduction of an alkenyl substituent and several nucleophilic centers in the amidine creates prerequisites for electrophilic cyclization. This work aims to study the reactions of N-allyl-N-methyl-N'-(trimethylsilyl)-2,2,2-trichloroethanimidamide with tellurium halides.

The starting N-allyl-N-methyl-N'-(trimethylsilyl)-2,2,2-trichloroethanimidamide was synthesized from N-allyl-N-methyl-2,2,2-trichloroethanimidamide by the action of trimethylsilyl chloride in the presence of triethylamine base. The reaction of N-allyl-N-methyl-N'-(trimethylsilyl)-2,2,2-trichloroethanimidamide with tellurium dioxide in hydrohalic acid was carried out while cooling to 0°C. Elemental analysis confirms that the electrophilic reagent is in its acidic form in the complex. The ^1H NMR spectra of the obtained complexes indicate the absence of EVC - the spin pattern of the proton signals of the allylic substituent, characteristic of the starting compounds, is preserved, but the signals are shifted by 0.3–0.6 ppm. The absence of proton signals of the trimethyl salt substituent indicates the removal of imide protection under these conditions. The presence of a broadened singlet in a weak field indicates the presence of acidic protons. Apparently, protonation does not take place on the alkenyl multiple bonds, but, presumably, on the imide nitrogen atom. Based on elemental analysis, the composition of the formed complex was determined: N-allyl-N-methyl-2,2,2-trichloroethanimidamide: hexahalogenotelluric acid as 1:0.5, which contains 4 or 3 water molecules. So

the interaction of N-allyl-N-methyl-N'-(trimethylsilyl)-2,2,2-trichloroethanimidamide with tellurium tetrahalides in a strongly acidic environment, tellurium- or proton-induced cyclization does not occur, but hexahalogenotellurate N-allyl-N-methyl-2,2,2-trichloroethanimidamidinium regardless of the polarity of the solvent.

Key words: allyltrichloroethanimidamide, hexahalogenotelluric acid, N-allyl-N-methyltrichloroethanimidamidinium, hexahalogenotellurate.

ЛІТЕРАТУРА

- Saari W.S., Freedman M.B., Huff J.R., King S.W., Raab A.W., Bergstrand S.J., Engelhardt E.L. Trichloroacetamidines, a new class of positive inotropic agents. *J. Med. Chem.* 1978; 12: P. 1283–1290. doi: 10.1021/jm00210a021.
- Arias F., Franco-Montalban F., Romero M., Carrión M. D., Camacho M. E. Synthesis, bioevaluation and docking studies of new imidamide derivatives as nitric oxide synthase inhibitors. *Bioorg. Med. Chem.* 2021; 44: P. 116294. doi: 10.1016/j.bmc.2021.116294.
- Nafie M.S., Arafa K., Sedky N.K., Alakhdar A.A., Arafa R.K. Triaryl dicationic DNA minor-groove binders with antioxidant activity display cytotoxicity and induce apoptosis in breast cancer. *Chem. Biol. Interact.* 2020; 324: P. 109087. doi: 10.1016/j.cbi.2020.109087.
- Papastergiou A., Perontsis S., Gritzapis P., Koumbis A.E., Koffa M., Psomas G., Fylaktakidou, K.C. Evaluation of O-alkyl and aryl sulfonyl aromatic and heteroaromatic amidoximes as novel potent DNA photo-cleavers. *Photochem. Photobiol. Sci.* 2016; 15: P. 351–360. doi: 10.1039/c5pp00439j.
- Dastjerdi H.F., Naderi N., Nematpour M., Rezaee E., Mahboubi-Rabbani M., Ebrahimi M., Hosseinipoor S., Hosseini O., Tabatabai S.A. Design, synthesis and anti-diabetic activity of novel 1,2,3-triazole-5-carboximidamide derivatives as dipeptidyl peptidase-4 inhibitors, *J. Mol. Struct.* 2020; 1221: P. 128745. doi: 10.1016/j.molstruc.2020.128745.
- Aksamitowski P., Wieszczycka K., Wojciechowska A., Wojciechowska I., Framski G. Efficient synthesis of long-chain N'-hydroxy-N-alkyl-and-N, N-dialkylpyridinecarboximidamides. *Mod. Org. Chem. Res.* 2017; 2: P. 17–24. doi: 10.22606/mocr.2017.21004.
- Keurulainen L., Heiskari M., Nenonen S., Nasereddin A., Kopelyanskiy D., Leino T.O., Kiuru P. Synthesis of carboxyimidamide-substituted benzo [c][1, 2, 5] oxadiazoles and their analogs, and evaluation of biological activity against *Leishmania donovani*. *Med. Chem. Comm.* 2015; 6: P. 1673–1678. doi: 10.1039/c5md00119f.
- Bobba V., Li Y., Afrin M., Dano R., Zhang W., Li B., Su B. Synthesis and biological evaluation of imidamide analogs as selective anti-trypanosomal agents. *J. Med. Chem.* 2022; 61: P. 116740. doi: 10.1016/j.bmc.2022.116740.
- Suvankar Debbarma, Sourav Sekhar Bera, Modhu Sudan Maji. Cp*Rh(III)-Catalyzed Low Temperature C–H Allylation of N-Aryltrichloro Acetimidamide. *J. Org. Chem.* 2016; 81: P. 11716–11725. doi: 10.1021/acs.joc.6b02150.
- Shikhaliyev N.G., Maharramov A.M., Muzalevskiy V.M., Nenajdenko V.G., Khrustalev V.N. [N-(1-Azanidyl-2,2,2-trichloroethylidene)-2,2,2-trichloroethanimidamide]-copper(II). *Acta Cryst.* 2012; 68: P. 1220–1221. doi:10.1107/S1600536812036124.
- Hunt P.A., May C., Moody C.J. Iodocyclisations of allyl- amidines and -ureas. *Tetrahedron Lett.* 1988; 29(24): P. 3001–3002. doi: 10.1016/0040-4039(88)85071-8.

12. Fizer M., Slivka M., Baumer V. Efficient synthesis of substituted [1,3]thiazolo[3,2-b][1,2,4]triazolo-7-ium hexabromotellurates. *J. Organomet. Chem.* 2021; 952: P. 122044. doi: 10.1016/j.jorganchem.2021.122044.
13. Kut D.Zh., Kut M.M., Onysko M.Yu., Balog I.M., Lendel V.G. Chalcogenation of N-alkenyl derivatives of 2-thioxo-2,3-dihydro quinalzoline-4(1H)-one. *Sci. Bull. Uzhh. Univ. Ser. Chem.* 2021; 45: P. 90–94. (In Ukrainian). doi: 10.24144/2414-0260.2021.1.90-94.
14. Kut M.M., Onysko M.Y., Lendel V.G. Tellurocyclisation of condensed N-alkenyl derivative 4-oxopyrimidine-2-tion. *Sci. Bull. Uzhh. Univ. Ser. Chem.* 2018; 40: P. 46–48. (In Ukrainian). doi: 10.24144/2414-0260.2018.2.46-48.
15. Fizer M., Slivka M., Sidey V., Baumer V., Fizer O. On the protonation of a polysubstituted 1,2,4-triazole: A structural study of a hexabromotellurate salt. *J. Mol. Struct.* 2021; 1241: P. 130632. doi: 10.1016/j.molstruc.2021.130632
16. Dunsford J.J., Camp J.E. Platinum-catalysed synthesis of trichloroamidines. *Tetrahedron Lett.* 2013; 54: P. 4522–4523. doi: 10.1016/j.tetlet.2013.06.062.
1. Saari W.S., Freedman M.B., Huff J.R., King S.W., Raab A.W., Bergstrand S.J., Engelhardt E.L. Trichloroacetamidines, a new class of positive inotropic agents. *J. Med. Chem.* 1978. 12: 1283–1290. doi: 10.1021/jm00210a021.
2. Arias F., Franco-Montalban, F., Romero, M., Carrión, M. D., Camacho, M. E. Synthesis, bioevaluation and docking studies of new imidamide derivatives as nitric oxide synthase inhibitors. *Bioorg. Med. Chem.* 2021. 44: 116294. doi: 10.1016/j.bmc.2021.116294.
3. Nafie M. S., Arafa K., Sedky N. K., Alakhdar A. A., & Arafa R. K. Triaryl dicationic DNA minor-groove binders with antioxidant activity display cytotoxicity and induce apoptosis in breast cancer. *Chem. Biol. Interact.* 2020. 324. 109087. doi: 10.1016/j.cbi.2020.109087.
4. Papastergiou A., Perontsis S., Gritzapis P., Koumbis A. E., Koffa M., Psomas G., & Fylaktakidou K. C. Evaluation of O-alkyl and aryl sulfonyl aromatic and heteroaromatic amidoximes as novel potent DNA photo-cleavers. *Photochem. Photobiol. Sci.* 2016. 15(3): 351–360. doi: 10.1039/c5pp00439j.
5. Dastjerdi H.F., Naderi N., Nematpour M., Rezaee E., Mahboubi-Rabbani M., Ebrahimi M., Hosseinipoor S., Hosseini O., Tabatabai S.A. Design, synthesis and anti-diabetic activity of novel 1, 2, 3-triazole-5-carboximidamide derivatives as dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *J. Mol. Struct.* 2020. 1221. 128745. doi: 10.1016/j.molstruc.2020.128745.
6. Aksamitowski P., Wieszczycka K., Wojciechowska A., Wojciechowska I., & Framski G. Efficient synthesis of long-chain N'-hydroxy-N-alkyl-and-N, N-dialkylpyridinecarboximidamides. *Mod. Org. Chem. Res.* 2017. 2 (1): 17. doi: 10.22606/mocr.2017.21004.
7. Keurulainen L., Heiskari M., Nenonen S., Nasereddin A., Kopelyanskiy D., Leino T. O., ... & Kiuru P. Synthesis of carboxyimidamide-substituted benzo [c][1, 2, 5] oxadiazoles and their analogs, and evaluation of biological activity against *Leishmania donovani*. *Med. Chem. Comm.* 2015. 6(9): 1673–1678. doi: 10.1039/c5md00119f.
8. Bobba V., Li, Y., Afrin M., Dano R., Zhang W., Li B., & Su B. Synthesis and biological evaluation of imidamide analogs as selective anti-trypanosomal agents. *J. Med. Chem.* 2022. 61: 116–740. doi: 10.1016/j.bmc.2022.116740.
9. Suvankar Debbarma, Sourav Sekhar Bera, Modhu Sudan Maji. Cp*Rh(III)-Catalyzed Low Temperature C–H Allylation of N-Aryltrichloro Acetimidamide. *J. Org. Chem.* 2016. 81: 11716–11725.

REFERENCES

- doi: 10.1021/acs.joc.6b02150.
- Shikhaliyev N.G., Maharramov A.M., Muza-levskiy V.M., Nenajdenko V.G., Khrustalev V.N. [N-(1-Azanidyl-2,2,2-trichloroethylidene)-2,2,2-trichloroethanimidamide]-copper(II). *Acta Cryst.* 2012. E68. 1220–1221. doi: 10.1107/S1600536812036124.
 - Peter A. Hunt, Christopher May, Christopher J. Moody. Iodocyclisations of allyl- amidines and -ureas. *Tetrahedron Lett.* 1988. 29 (24): 3001–3002. doi: 10.1016/0040-4039(88)85071-8.
 - Fizer M., Slivka M., Baumer V. Efficient synthesis of substituted [1,3]thiazolo[3,2-b][1,2,4]triazol-7-ium hexabromotellurates. *J. Organomet. Chem.* 2021. 952. 122044. doi: 10.1016/j.jorganchem.2021.122044.
 - Kut D.Zh., Kut M.M., Onysko M.Yu., Balog I.M., Lendel V.G. Chalcogenation of N-alkenyl derivatives of 2-thioxo-2,3-dihydro quina-zoline-4(1H)-one. *Sci. Bull. Uzhh. Univ. Ser. Chem.* 2021. 45(1): 90–94. doi: 10.24144/2414-0260.2021.1.90-94.
 - Kut M.M., Onysko M.Y., Lendel V.G. Telluro-cyclisation of condensed N-alkenyl derivative 4-oxopyrimidine-2-tion. *Sci. Bull. Uzhh. Univ. Ser. Chem.* 2018. 40 (2): 46–48. doi: 10.24144/2414-0260.2018.2.46-48.
 - Fizer M., Slivka M., Sidey V., Baumer V., Fizer O. On the protonation of a polysubstituted 1,2,4-triazole: A structural study of a hexabromotellurate salt. *J. Mol. Struct.* 2021. 1241. 130632. doi: 10.1016/j.molstruc.2021.130632
 - Dunsford J. J., Camp J. E. Platinum-catalysed synthesis of trichloroamidines. *Tetrahedron Lett.* 2013. 54 (34): 4522–4523. doi:10.1016/j.tetlet.2013.06.062.

Стаття надійшла 07.10.2022.