

УДК 547.327+547.221

¹Повідайчик М.В., асп.; ¹Кут М.М., к.х.н., асист.; ²Михайличенко С.С., к.х.н., ст.н.с.;
¹Онисько М.Ю., д.х.н., доц.; ²Шермолович Ю.Г., д.х.н., проф.;
¹Лендел В.Г., д.х.н., проф.

АРИТЕЛУРОХЛОРУВАННЯ N-АЛІЛТІОАМІДУ ТРИФТОРОЦТОВОЇ КИСЛОТИ

¹ДВНЗ «Ужгородський національний університет», 88000, м. Ужгород,
 вул. Підгірна, 46; e-mail: mariannapovidajchuk@gmail.com

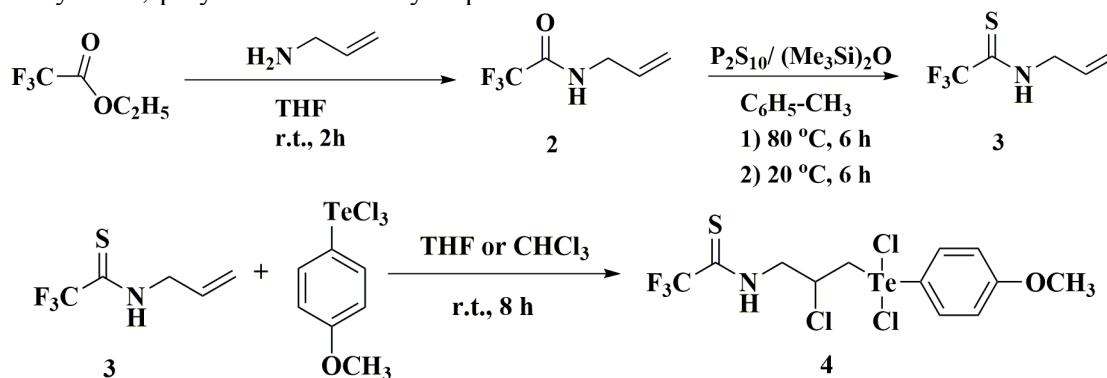
²Інститут органічної хімії НАН України, 02094, м. Київ, вул. Мурманська, 5,
 Україна

Телуорганічні сполуки володіють вираженою біологічною активністю, а саме проявляють протипухлинну, антиоксидантну, антипаразитарну активності [1-11]. Введення до таких сполук трифторометильної групи може суттєво підвищити активність. Тому метою даного дослідження є синтез телуорганічних сполук методом електрофільної дії арилтелуртрихлориду на N-алільний тіоамід трифтороцтової кислоти.

Об'єктом для дослідження процесу арилтелурогалогенування обрано N-алільний тіоамід трифтороцтової кислоти **3**, який містить декілька нуклеофільних центрів для можливої атаки електрофілів і може утворювати як продукти приєднання, так і циклізації [12, 13]. Синтез амідів **3** проводили виходячи з етилового естеру трифтороцтової кислоти **1** і аліламіну в середовищі тетрагідрофурану з наступною обробкою аліламіду **2** фосфор(V) сульфідом в присутності гексаметилдисилоксану в толуені.

Пропаргільний амід трифтороцтової кислоти був досліджений в реакції галогенування, результатом якої є утворення

продукту приєднання [13]. Важливо було визначити вплив природи ненасиченого алкільного замісника, додаткового нуклеофільного центру та електрофільного реагенту на перебіг реакції. Реакцію N-алілтрифтортіоацетаміду **3** з *n*-метоксифенілтелуртрихлоридом проводили в хлороформі чи тетрагідрофурані при кімнатній температурі в еквімолярних кількостях реагентів. Згідно спектральних даних утворюється продукт приєднання **4**. В спектрі ЯМР ¹H спостерігається сигнал протону тіоамідної групи при 9.81 м.ч, що разом з характером прояву сигналів аліфатичних протонів свідчить про приєднання *n*-метоксифенілтелуртрихлориду за правилом Марковникова з одержанням N-(2-хлоро-3-[(дихлоро(4-метоксифеніл)-λ⁴-теланіл)пропіл]-2,2,2-трифтороетантіоаміду **4**. Утворення подібних продуктів марковниковського приєднання було знайдено в реакціях N-алільних тіосечовин з арилтелуртригалогенідами [14], що підтверджено кореляційною спектроскопією.



Отже, електрофільна дія арилтелуртрихлориду на N-алільний тіоамід оцтової кислоти приводить до утворення N-арилтелуроалкілтіоаміду, який є перспективним для подальшої функціоналізації та дослідження його біологічної активності.

Експериментальна частина

Спектри ЯМР виміряно на спектрометрі Mercury-400 з робочою частотою для ^1H 400 МГц. Точки топлення вимірювали на приладі Stuart Melting Point 30. Елементний аналіз проводили на приладі Elementar Vario MICRO.

N-Алілтрифторацетамід 2. До 0,03 моль етилтрифторацетату **1**, розчиненого у 10 мл ТГФ і охолодженого до 0°C , додають 0,03 моль аліламіну, розчиненого у 5 мл ТГФ. Реакційну суміш перемішують 2 години при кімнатній температурі. Вихід 78%; світложовта рідина. ЯМР ^1H (CDCl_3): δ 3.99 (м, 2H, NCH_2), 5.25 (м, 2H, $=\text{CH}_2$), 5.85 (м, 1H, $=\text{CH}$), 7.27 (уш с, 1H, NH). ЯМР ^{19}F (C_6D_6): δ -75.7.

N-Алілтрифтортіоацетамід 3. До 0,01 моль N-алілтрифторацетаміду **2**, розчиненого у 10 мл толуену, додають 0,008 моль гексаметилендисилоксану, розчиненого та 0,005 моль фосфор(V) сульфіді. Реакційну суміш нагрівають при температурі 80°C 6 год і залишають на 16 год при кімнатній температурі. Осад фільтрують, фільтрат обробляють содою і розділяють. Органічний шар сушать натрій сульфатом, розчинник видаляють. Вихід 74%; темно-червона рідина. ЯМР ^1H (CDCl_3): δ 4.30 (м, 2H, NCH_2), 5.36 (м, 2H, $=\text{CH}_2$), 5.93 (м, 1H, $=\text{CH}$), 7.89 (уш с, 1H, NH). ЯМР ^{19}F (C_6D_6): δ -69.2.

N-(2-хлоро-3-[дихлоро(4-метоксифеніл)- λ^4 -теланіл]пропіл]-2,2,2-трифтороетантіоамід 4. До розчину N-алілтрифтортіоацетаміду **3** (2 ммоль) в 5 мл хлороформу, при постійному перемішуванні прикапують розчин *n*-метоксифенілтелуртрихлориду (2 ммоль) в 10 мл хлороформу. Суміш перемішують 8 годин при кімнатній температурі. Осад фільтрують, промивають хлороформом та сушать на повітрі. Вихід 66%; $T_{\text{топл}}$ $80\text{--}81^\circ\text{C}$. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ (м.ч.) 3.75 (м, 2H, CH_2); 3.90 (м, 2H, NCH_2), 3.95 (с, 3H, OCH_3), 4.20 (м, , 1H, CH), 7.23 (д, $J=7.6$ Гц, 2H), 8.05 (д, $J=7.2$ Гц, 2H), 9.81 (с, 1H, NH). Вирахувано для

$\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{Cl}_3\text{F}_3\text{NSTe}$, %: C, 29.24; H, 2.64; N, 2.84; S, 6.50. Знайдено, %: C, 28.94; H, 2.45; N, 2.73; S, 6.31.

Список використаних джерел

1. Maluf S.E., Melo P.M.S., Varotti F.P., Gazarini M.L., Cunha R L.O.R., Carmona A.K. Hypervalent organotellurium compounds as inhibitors of *P. falciparum* calcium-dependent cysteine proteases. *Parasitology International*. 2016, 65 (1), 20–22.
2. Grecco S., Reimão J.Q., Tempone A.G., Sartorelli P., Cunha R.L.O.R., Romoff P., Ferreira M.J.P., Fávero O.A., Lago J.H.G. In vitro antileishmanial and antitrypanosomal activities of flavanones from *Baccharis retusa* DC. (Asteraceae). *Experimental Parasitology*. 2012, 130(2), 141–145.
3. Pimentel I.A.S., Paladi C.de S., Katz S., Ju'dice W.A. de S., Cunha R.L.O.R., Barbieri C.L. In Vitro and In Vivo Activity of an Organic Tellurium Compound on *Leishmania* (*Leishmania*) chagasi. *PLoS ONE*. 2012, 7, 1–7.
4. Persike D.S., Cunha R.L.O.R., Juliano L., Silva I.R., Rosim F.E., Vignoli T., Dona F., Cavalheiro E.A., Fernandes M.J. da S. Protective effect of the organotelluroxetane RF-07 in pilocarpine-induced status epilepticus. *Neurobiology of Disease*. 2008, 31(1), 120–126.
5. Caracelli, I., Maganhi, S.H., Cardoso J. de O., Cunha R.L.O.R., Vega-Teijidoa M.A., Zukerman-Schpector J., Tiekink E.R.T. Crystallographic and docking (Cathepsins B, K, L and S) studies on bioactive halotelluroxetanes. *Z. Kristallogr.* 2017, 233, 113–124.
6. Abondanza T.S., Oliveira C.R., Barbosa C.M.V., Pereira F.E.G., Cunha R.L.O.R., Caires A.C.F., Comasseto J.V., Queiroz M.L.S., Valadares M.C., Bincoletto C. Bcl-2 expression and apoptosis induction in human HL60 leukaemic cells treated with a novel organotellurium(IV) compound RT-04. *Food Chem. Toxicol.* 2008, 46(7), 2540–2545.
7. Cunha R.L.O.R., Urano M.E., Chagas J.R., Almeida P.C., Bincoletto C., Tersariol I.L.S., Comasseto J.V. Tellurium-based cysteine protease inhibitors: evaluation of novel organotellurium(IV) compounds as inhibitors of human cathepsin B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2005, 15(3), 755–760.
8. Du P., Saidu N.E.B., Intemann J., Jacob C., Montenarh M. A new tellurium-containing amphiphilic molecule induces apoptosis in HCT116 colon cancer cells. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2014, 1840(6), 1808–1816.
9. Silberman A., Kalechman Y., Hirsch S., Erlich Z., Sredni B., Albeck A. The Anticancer Activity of Organotelluranes: Potential Role in Integrin Inactivation. *ChemBioChem*. 2016, 17(10), 918–927.

10. Revanna R.H., Panchangam R.K., Bhanu U., Doddavenkatanna S. Synthesis, Characterization and in vitro Antioxidant Activity of New Chiral N-boc Organotellurium Compounds, $(\text{CH}_3)_3\text{OC}(\text{O})\text{NHCH}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{-CH}_2\text{Te-C}_6\text{H}_4\text{-4-OCH}_3$, Containing Carbamate and Peptide Groups. *J. Braz. Chem. Soc.* 2016, 27(7), 1157–1164.

11. Halpert G., Sredni B. The effect of the novel tellurium compound AS101 on autoimmune diseases. *Autoimmunity Reviews.* 2014, 13(12), 1230–1235.

12. Litvinchuk M.B., Bentya A.V., Slyvka N.Yu., Vovk M.V. Halocyclization of Products of Allyl Isothiocyanate Addition to Acyclic Methylene Active

Compounds. *Russ. J. Org. Chem.* 2017, 53(5), 709–716.

13. Повідайчик М.В., Онисько М.Ю., Михайличенко С.С., Шермолович Ю.Г., Лендел В.Г. Синтез та бромвання пропаргільного аміду трифтороцтової кислоти. Науковий вісник Ужгородського університету. Серія «Хімія». 2020, 2(44), 58–61.

14. Kut M., Fizer M., Onysko M., Lendel V. Reactions of N-alkenyl Thioureas with p-alkoxyphenyltellurium Trichlorides. *J. Heterocycl. Chem.* 2018, 55(10), 2284–2290.

Стаття надійшла до редакції: 21.05.2021.

ARYLTELUROCHLORINATION OF N-ALLYLTHIOAMIDE OF TRIFLUOROACETIC ACID

¹Povidaichyk M., ¹Kut M., ²Mykhaylychenko S., ¹Onysko M.,
²Shermolovich Yu., ¹Lendel V.

¹*Uzhhorod National University, Pidhirna St., 46, 88000 Uzhhorod, Ukraine;*

e-mail: mariannapovidaichyk@gmail.com

²*Institute of Organic Chemistry NAS of Ukraine, 5, Murmanska Str., 02660 Kyiv, Ukraine*

Tellurogenic compounds have a pronounced biological activity, namely, show antitumor, antioxidant, antiparasitic activity. The introduction of a trifluoromethyl group to such compounds can significantly increase the activity. Therefore, the aim of this study is the synthesis of tellurium-containing compounds by the electrophilic action of aryltellurium trichloride on N-allylthioamide of trifluoroacetic acid.

As the object of the study of the aryltellurohalogenation process of N-allyl thioamide of trifluoroacetic acid was chosen. The selection is dictated by the presence of several nucleophilic centers suitable for the attack by electrophiles and can form both addition and cyclization products. The synthesis of the amide was performed through the interaction of ethyl ester of trifluoroacetic acid with allylamine in tetrahydrofuran followed by the treatment of the formed N-allylamide with phosphorus (V) sulfide in the presence of hexamethyldisiloxane in toluene.

Propargyl trifluoroacetic acid amide was investigated in the halogenation reaction, which resulted in the addition product. It was important to establish the effect of the nature of the unsaturated alkenyl/alkynyl substituent, the additional nucleophilic center and the electrophilic reagent on the reaction pathway. The reaction of N-allyltrifluorothioacetamide with p-methoxyphenyltellurium trichloride was performed in chloroform or tetrahydrofuran at room temperature in equimolar amounts of reagents. The addition product N-(2-chloro-3-(dichloro(4-methoxyphenyl)-)- λ^4 -tellanyl)propyl]-2,2,2-trifluoroethanethioamide was obtained. Similar addition products were formed in the reaction of N-allyl thioureas with aryltellurium trihalides.

Keywords: N-allyltrifluorothioacetamide; p-methoxyphenyltellurium trichloride; N-(2-chloro-3-(dichloro(4-methoxyphenyl)-)- λ^4 -tellanyl)propyl]-2,2,2-trifluoroethanethioamide.

References

1. Maluf S.E., Melo P.M.S., Varotti F.P., Gazarini M.L., Cunha R L.O.R., Carmona A.K. Hypervalent organotellurium compounds as inhibitors of *P. falciparum* calcium-dependent cysteine proteases. *Parasitology International*. 2016, 65 (1), 20–22.
2. Grecco S., Reimão J.Q., Tempone A.G., Sartorelli P., Cunha R.L.O.R., Romoff P., Ferreira M.J.P., Fávero O.A., Lago J.H.G. In vitro antileishmanial and antitrypanosomal activities of flavanones from *Baccharis retusa* DC. (Asteraceae). *Experimental Parasitology*. 2012, 130(2), 141–145.
3. Pimentel I.A.S., Paladi C.de S., Katz S., Ju'dice W.A. de S., Cunha R.L.O.R., Barbie'ri C.L. In Vitro and In Vivo Activity of an Organic Tellurium Compound on Leishmania (*Leishmania*) chagasi. *PLoS ONE*. 2012, 7, 1–7.
4. Persike D.S., Cunha R.L.O.R., Juliano L., Silva I.R., Rosim F.E., Vignoli T., Dona F., Cavalheiro E.A., Fernandes M.J. da S. Protective effect of the organotelluroxetane RF-07 in pilocarpine-induced status epilepticus. *Neurobiology of Disease*. 2008, 31(1), 120–126.
5. Caracelli, I., Maganhi, S.H., Cardoso J. de O., Cunha R.L.O.R., Vega-Tejjidoa M.A., Zukerman-Schpector J., Tiekink E.R.T. Crystallographic and docking (Cathepsins B, K, L and S) studies on bioactive halotelluroxetanes. *Z. Kristallogr.* 2017, 233, 113–124.
6. Abondanza T.S., Oliveira C.R., Barbosa C.M.V., Pereira F.E.G., Cunha R.L.O.R., Caires A.C.F., Comasseto J.V., Queiroz M.L.S., Valadares M.C., Bincoletto C. Bcl-2 expression and apoptosis induction in human HL60 leukaemic cells treated with a novel organotellurium(IV) compound RT-04. *Food Chem. Toxicol.* 2008, 46(7), 2540–2545.
7. Cunha R.L.O.R., Urano M.E., Chagas J.R., Almeida P.C., Bincoletto C., Tersariol I.L.S., Comasseto J.V. Tellurium-based cysteine protease inhibitors: evaluation of novel organotellurium(IV) compounds as inhibitors of human cathepsin B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2005, 15(3), 755–760.
8. Du P., Saidu N.E.B., Intemann J., Jacob C., Montenarh M. A new tellurium-containing amphiphilic molecule induces apoptosis in HCT116 colon cancer cells. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2014, 1840(6), 1808–1816.
9. Silberman A., Kalechman Y., Hirsch S., Erlich Z., Sredni B., Albeck A. The Anticancer Activity of Organotelluranes: Potential Role in Integrin Inactivation. *ChemBioChem*. 2016, 17(10), 918–927.
10. Revanna R.H., Panchangam R.K., Bhanu U., Doddavenkatanna S. Synthesis, Characterization and in vitro Antioxidant Activity of New Chiral N-boc Organotellurium Compounds, $(\text{CH}_3)_3\text{OC}(\text{O})\text{NHCH}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{-CH}_2\text{Te-C}_6\text{H}_4\text{-4-OCH}_3$, Containing Carbamate and Peptide Groups. *J. Braz. Chem. Soc.* 2016, 27(7), 1157–1164.
11. Halpert G., Sredni B. The effect of the novel tellurium compound AS101 on autoimmune diseases. *Autoimmunity Reviews*. 2014, 13(12), 1230–1235.
12. Litvinchuk M.B., Bentya A.V., Slyvka N.Yu., Vovk M.V. Halocyclization of Products of Allyl Isothiocyanate Addition to Acyclic Methylene Active Compounds. *Russ. J. Org. Chem.* 2017, 53(5), 709–716.
13. Повідайчик М.В., Онисько М.Ю., Михайличенко С.С., Шермолівч Ю.Г., Лендел В.Г. Синтез та бромовання пропаргільного аміду трифтороцтової кислоти. Науковий вісник Ужгородського університету. Серія «Хімія». 2020, 2(44), 58–61.
14. Kut M., Fizer M., Onysko M., Lendel V. Reactions of N-alkenyl Thioureas with p-alkoxyphenyltellurium Trichlorides. *J. Heterocycl. Chem.* 2018, 55(10), 2284–2290.