

ХИМИЯ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

1983 • 9

1153—1296

Сентябрь

Журнал основан в 1965 г. Выходит 12 раз в год

РИГА



«ЗИНАТНЕ»

Главный редактор *Я. П. Страдынь*
Ответственный секретарь *И. Н. Гончарова*

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

*Л. И. Беленький, М. Г. Воронков, Я. Л. Гольдфарб, Г. Я. Дубур,
К. М. Дюмаев, Н. С. Зефилов, Б. В. Иоффе, Н. К. Кочетков, М. Ю. Лидак,
Э. Я. Лукевиц, В. П. Мамаев, В. И. Минкин, А. Ф. Пожарский,
А. А. Потехин, А. М. Симонов, Л. Н. Яхонтов*

Адрес редакции: 226006 Рига, ул. Айзкраук-
лес, 21, Институт органического синтеза
АН Латвийской ССР, тел. 55-59-18

Издательство «Зинатне»: 226530. Рига,
ул. Тургенева, 19, комн. 1107, тел. 22-51-64
Редакция всесоюзных журналов

Заведующий редакцией *А. В. Венгранович*
Редакторы *О. Т. Дымарская, Т. Р. Даркшевич*, Технический редактор *Е. К. Пиладзе*
Корректоры *О. И. Гронда, Л. А. Дмитриева, И. В. Калинин*

Сдано в набор 03.06.83. Подписано в печать 07.09.83. ЯТ 12275. Формат бумаги 70×106²/₁₆.
Высокая печать. 12,6 усл. печ. л., 14,72 уч.-изд. л. Тираж 1025 экз. Заказ 1071-4. Отпечатано в
типографии «Циня» Государственного комитета Латвийской ССР по делам издательства, полигра-
фии и книжной торговли, 226424. ГСП Рига, ул. Блаумана, 38/40.

УДК 541.49(547.7+547.8)

7

Г. М. Богданов, Ю. Г. Бундель

π-КОМПЛЕКСЫ ГЕТЕРОЦИКЛОВ: ПОЛУЧЕНИЕ, РЕАКЦИОННАЯ СПОСОБНОСТЬ, ИСПОЛЬЗОВАНИЕ В ОРГАНИЧЕСКОМ СИНТЕЗЕ

(ОБЗОР)

Обзор посвящен достижениям молодой и бурно развивающейся области, возникшей на основе металлоорганической химии и химии гетероциклических соединений, — π-комплексам переходных металлов с гетероциклами. Рассмотрены методы синтеза, закономерности координации, механизмы образования, реакции и синтетические возможности применения π-комплексов пяти-, шести- и семичленных гетероциклов, содержащих атомы элементов V и VI групп (азот, серу, кислород, фосфор, мышьяк, сурьму, селен, теллур).

В металлоорганической химии переходных металлов в 60—70-е годы значительное развитие получили исследования π-комплексов олефинов, диенов, аренов и других непредельных соединений, которые нашли применение в качестве реагентов и катализаторов в различных процессах органического синтеза.

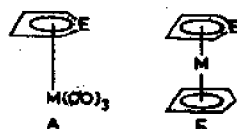
В последнее время большое внимание привлекают π-комплексы переходных металлов с ненасыщенными гетероциклическими соединениями. Активация молекулы гетероцикла представляет несомненный интерес для органического синтеза и катализа. В двух обзорах [1, 2], опубликованных в 1976—1978 гг., рассмотрены методы синтеза и строение π-комплексов гетероциклов. Систематизированные данные по реакционной способности, закономерностям координации и использованию π-гетероциклических комплексов в органическом синтезе отсутствуют.

Целью настоящего обзора являлся анализ методов синтеза π-комплексов переходных металлов с гетероциклами, рассмотрение механизмов их образования, закономерностей координации гетероциклов различных типов, реакций π-связанного гетероциклического лиганда и использования π-комплексов в органическом синтезе. Основное внимание уделено работам последних пяти лет. В обзоре рассмотрены моноядерные π-комплексы пяти-, шести- и семичленных гетероциклов, содержащих атомы элементов V и VI групп Периодической системы: азот, серу, кислород, фосфор, мышьяк, сурьму, селен и теллур*.

МЕТОДЫ СИНТЕЗА

Первые π-гетероциклические комплексы тиюфена [4], пиррола [5] и фосфола [6] были получены в 1958—1962 гг. В настоящее время получены π-комплексы более 40 гетероциклов различных типов с двенадцатью переходными металлами. Для двенадцати переходных металлов: I, IV и V групп, а также осмия, технеция и палладия, — π-комплексы гетероциклов не получены.

Гетероциклы образуют два основных типа π-комплексов с атомами переходных металлов — металлкарбонильные (А) и «сэндвичевого» типа (Б):

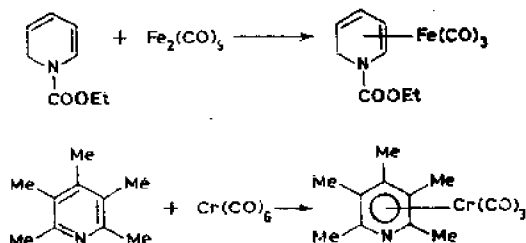


* По π-комплексам борсодержащих гетероциклов недавно опубликован обзор Зиберга [3].

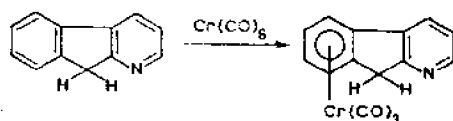
Получение большинства π -комплексов основано на реакциях замещения лигандов в карбонилах, карбонилгалогенидах, π -комплексах переходных металлов. Такими лигандами могут быть молекулы CO, CH_3CN , Py, растворителя (σ -лиганды) и $\pi\text{-C}_5\text{H}_5$, $\pi\text{-C}_2\text{H}_4$ (π -лиганды).

Энергия разрыва трех связей M—CO в карбонилах составляет 80—100 ккал/моль [7]. Синтез π -комплексов гетероциклов осуществляют обычно при длительном кипячении в высококипящем растворителе (диглим, дибутиловый эфир) либо в присутствии катализаторов (Al , AlCl_3), иногда при УФ облучении. Часто вместо карбониллов используют замещенные карбонилы типа $\text{L}_3\text{Cr(CO)}_3$, содержащие более легко вытесняемые лиганды ($\text{L} = \text{CH}_3\text{CN}$, Py) [8], или сольватные комплексы переходных металлов $\pi\text{-C}_5\text{Me}_5\text{M(solv)}_3$ со слабо координированными молекулами растворителя ($\text{solv} = \text{ацетон}$, CF_3COOH) (метод Мейтлisa) [9].

При синтезе π -гетероциклического комплекса сохраняется возможность координации переходного металла по гетероатому, в особенности по атому азота, с образованием комплекса с σ -связью металл—гетероатом (σ -комплекс). В связи с этим необходимым условием π -комплексобразования часто является экранирование электронной пары гетероатома. Это оказывается возможным либо при наличии заместителя у гетероатома, например в N-карбэтоксидигидропиридине [10], либо при наличии заместителей в соседних положениях кольца, например в алкилпиридинах [11, 12]:

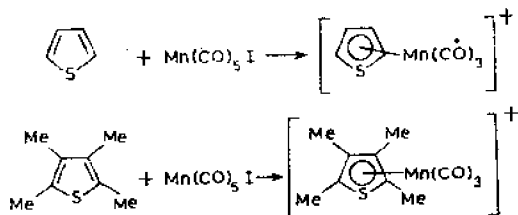


В конденсированных гетероциклах экранирование электронной пары гетероатома может создаваться протоном соседнего кольца, например в 1-азафлуорене [13, 14]:



2-Азафлуорен, в котором электронная пара атома азота не экранирована, образует только σ -комплекс.

Электронодонорные (алкильные) заместители в гетероциклическом кольце значительно увеличивают донорную способность кольца [15, 16]. Это приводит к более высоким выходам π -комплексов, а в некоторых случаях является необходимым условием их образования. Так, при синтезе π -комплексов Mn с тиофеном выход π -тиофенового комплекса составляет 3%, а π -тетраметилтиофенового — 33% [17]:

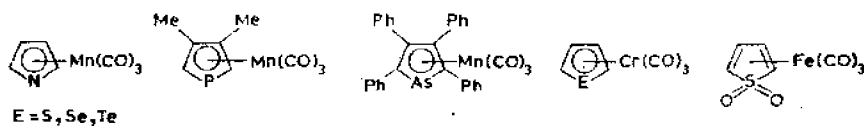


Основные методы синтеза π -комплексов гетероциклов приведены в табл. 1. Важнейшим методом получения является метод 1 — взаимо-

Основные методы синтеза π -комплексов гетероциклов

Метод синтеза	Условия реакции	Тип полученного π -комплекса
1. Гетероцикл+карбонил переходного металла [18—60]	1. Температура 140—180° (высококипящий растворитель) 2. УФ облучение	А
2. Калиевая соль гетероцикла+карбонилгалогенид переходного металла [18, 62—64]	Высококипящий растворитель	А, Б
3. Гетероцикл+ π -комплекс переходного металла [65—72]	1. Катализатор (Al, AlCl ₃) 2. Без катализатора (метод Мэйтлса)	Б
4. Гетероцикл+металл (в парах) [74, 75]	Температура 1000°, вакуум 10 ⁻⁴ мм рт. ст.	Б

действие гетероцикла с карбонилем переходного металла. Этим способом синтезировано свыше 60% всех π -комплексов. π -Комплексы пятичленных гетероциклов получены для пиррола [5, 18], фосфола [6, 19—26], арсола [27, 28], тиофена [4, 29—32], селено- и теллурифена [33, 34], конденсированных гетероциклов:



Гетероциклы, содержащие атомы элементов V группы, образуют два вида комплексов: а) π -комплексы, образующиеся с отщеплением заместителя при гетероатоме (π -пирролильные, π -фосфолильные, π -арсолильные) [18, 20, 28]

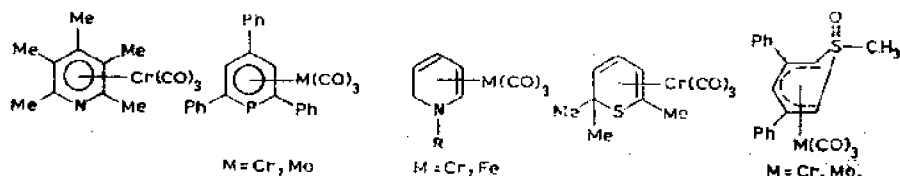


б) π -комплексы, в которых заместитель при гетероатоме сохраняется (π -пиррольные, π -фосфольные) [6, 8, 19]



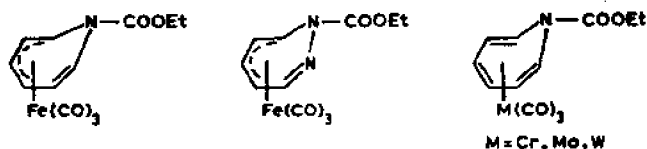
π -Комплексы первой группы обычно получают при взаимодействии гетероциклов с биядерными карбонилами $Mn_2(CO)_{10}$, $[C_5H_5Fe(CO)_2]_2$, а второй группы — с мооядерными карбонилами переходных металлов $Cr(CO)_6$, $Fe(CO)_5$. Особенностью π -пирролильных и π -пиррольных комплексов является слабая прочность связи металл— π -гетероциклический лиганд [8, 35, 36].

π -Комплексы шестичленных гетероциклов получены для алкилпиридинов [11, 12], N-замещенных дигидропиридинов [10, 37—45], фосфабензола [46—48], арса- и стибанзола [48], 2Н-тиапирана [49] и тиабензолоксида [50—53]:



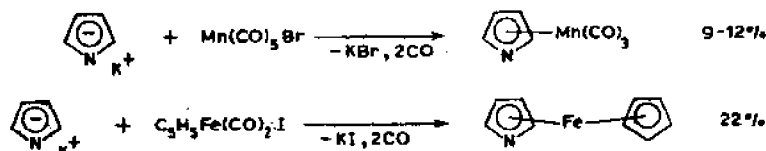
π -Комплекс пиридина методом 1 не получен, реакция протекает только с алкилзамещенными пиридинами: 2,6-лутидином, 2,4,6-коллидином, пентаметилпиридином [11, 12]. Неароматические гетероциклы — дигидропиридины, 2Н-тиапиран — образуют комплексы π -диенового типа (координация по двум двойным связям лиганда), в π -комплексах хрома атом металла связан также с гетероатомом [54]. 3,5-Дифенилтиабензол-оксид образует π -циклогексадиенильные комплексы: по рентгеноструктурным данным лиганд не планарен, атом металла связан с пятью углеродными атомами, взаимодействие с атомом серы отсутствует [50].

π -Комплексы семичленных гетероциклов получены для N-замещенных азепинов [55—57], 1,2-дiazепинов [57, 58], а также оксепинов [59, 60].

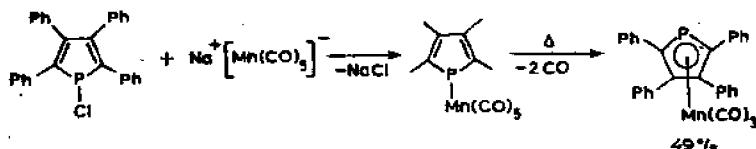


Характерным для них является образование комплексов железа π -диенового типа. В одном случае (π -комплексы металлов подгруппы хрома с N-замещенным азепином) координация осуществляется по триеновому фрагменту молекулы. Согласно данным рентгеноструктурного анализа, координированный семичленный гетероцикл не планарен, взаимодействие атома переходного металла с гетероатомом отсутствует [61].

Другим методом получения π -комплексов пятичленных азот-, фосфор-, мышьяк- и сурьмосодержащих гетероциклов является взаимодействие K(Li)-солей гетероциклов с карбонилгалогенидом переходного металла (метод 2). Этим способом синтезированы π -пирролильные [18], π -индолильные [62] комплексы, π -комплексы тетрафенилфосфора [63], тетрафениларсола [63] и 2,5-диметилстибола [64]. В качестве карбонилгалогенида обычно применяют $Mn(CO)_5Br$, $C_5H_5Fe(CO)_2I$.

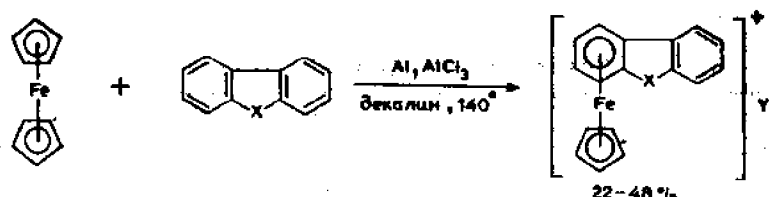


π -Комплексы тетрафенилфосфора и тетрафениларсола могут быть получены также при взаимодействии 1-галогензамещенного гетероцикла с карбонилат-анионом переходного металла (Mn, Re) [63]:



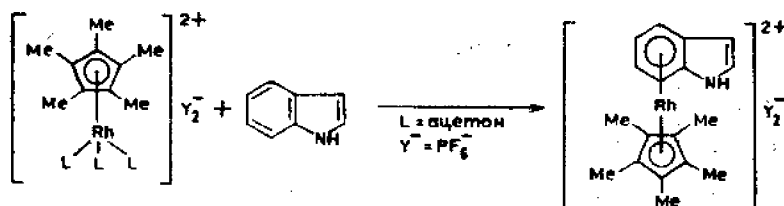
Выходы π -комплексов в этом случае выше, чем при использовании калиевых солей гетероциклов.

Метод 3 использован для получения π -комплексов гетероциклов на основе ферроцена [65—67], сольватных π -комплексов переходных металлов типа $C_5Me_5M(solvent)_3$ (метод Мэйтлisa) [9, 68—71], а также π -олефиновых комплексов родия [72]. Первый способ, являющийся развитием метода Несмеянова и сотр. (обмен циклопентадиенильного лиганда в ферроцене на арен) [73], использован для синтеза большого количества π -комплексов конденсированных гетероциклов: карбазола [65], бензимидазола [65], дибензофурана, дибензотиофена, ксантена, тиоксантена, фенотиазина [66, 67]:



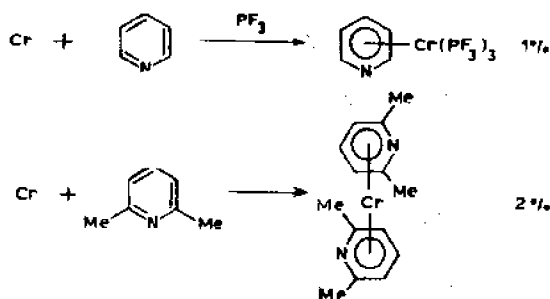
Получают катионные π -комплексы, которые осаждают в виде соли с анионом $\text{Y}^- = \text{PF}_6^-, \text{BF}_4^-$. При большом избытке ферроцена и AlCl_3 (5—10:1) по отношению к гетероциклу могут быть получены биядерные π -гетероциклические комплексы [66]. Пиридин, индол, хинолин и изохинолин в эти реакции не вступают.

Методом Мэйтлisa получены первые π -комплексы платиновых металлов (Rh, Ir) и кобальта с гетероциклами: пирролом, индолом, тетраметилтиофеном [9, 68—71]:



Реакции протекают в мягких условиях ($30\text{--}40^\circ$). Выходы π -комплексов достаточно высоки ($\sim 90\%$).

Методом 4 — низкотемпературная конденсация реагентов из паровой фазы — получены π -комплексы пиридина [74] и 2,6-диметилпиридина [75].

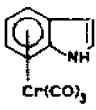
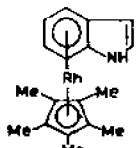
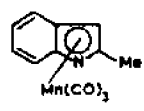
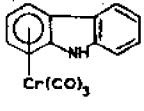
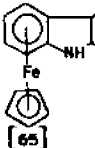
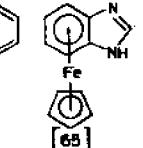
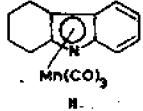
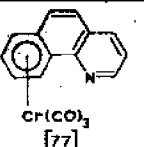
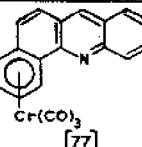
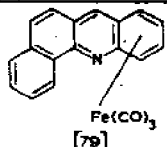
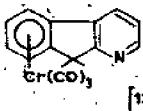
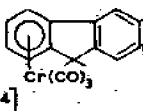
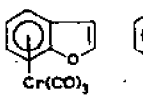
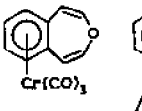
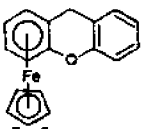
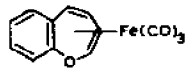
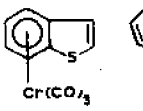
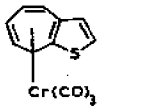
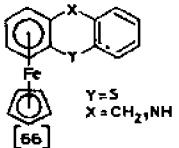
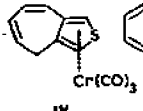
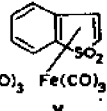


В случае 2,6-диметилпиридина синтезирован первый «сэндвичевый» π -пиридиновый комплекс, строение которого доказано методом рентгеноструктурного анализа [76]. Выходы π -комплексов низки, основным продуктом реакции являются σ -комплексы. N-Метилпиррол и тиофен в реакцию не вступают.

π -КОМПЛЕКСЫ КОНДЕНСИРОВАННЫХ ГЕТЕРОЦИКЛОВ

π -Координация конденсированных гетероциклов может осуществляться либо по гетероциклическому, либо по карбоциклическому кольцу. Анализ методов синтеза и строения π -комплексов конденсированных гетероциклов (табл. 2) позволяет выявить следующие закономерности их координации.

л-Комплексы конденсированных гетероциклов

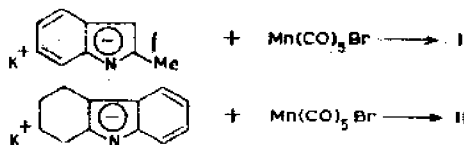
Гетероцикл	Типы л-комплексов	
	координация по карбоциклическому кольцу	координация по гетероциклическому кольцу
Индол	 [77]  [70,71]	 I [62]
Карбазол, бензимидазол	 [77]  [65]  [65]	 II [62]
Бензо[h]хинолин, бензо[f]хинолин, акридин, феназин, бензо[c]акридин, бензо[a]феназин	 [77]  [77]  [79]	—
Азафлуорены (1-азафлуорен, 4-азафлуорен, 3-метил-2-аза- флуорен)	 [13,14]  [13,14]	—
Бензофуран, дибензофуран, ксантен, бензоазепины	 [77]  [56]  [66]	 III [59]
Бензотиофен, дибензотиофен, циклопентадиен- тиофен, тioxан- тен, фенотиазин	 [77]  [29]  [56]	 IV [29]  V [78]

1. При наличии карбоциклического (бензольного) и гетероциклического колец координация переходного металла обычно происходит по бензольному кольцу.

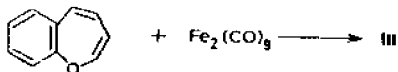
2. При наличии нескольких бензольных колец, конденсированных с гетероциклом, координирует бензольное кольцо, наиболее удаленное от гетероцикла. Исключением являются комплексы железа л-деневого типа с бензо[c]акридином, бензо[a]феназином, в которых координация осуществляется по соседнему с гетероциклом бензольному кольцу [79].

3. Координация переходного металла по гетероциклическому кольцу происходит в следующих случаях:

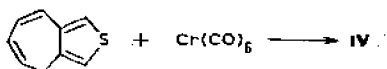
а) при взаимодействии К-соли гетероцикла с карбонилгалогенидом переходного металла (в случае л-индолильного комплекса — при наличии электронодонорного заместителя в кольце) [62]



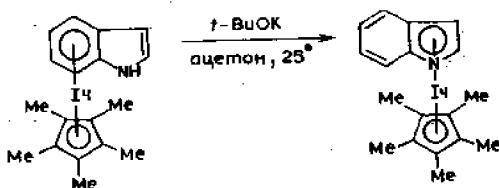
б) при возможности образования комплексов железа л-диенового типа (III, V)



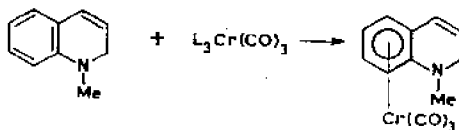
в) в случае нарушения ароматичности карбоциклического кольца [29]



г) в реакции депротонирования л-индольного комплекса Ir [70] — единственный пример миграции атома металла из аренового кольца конденсированной системы в гетероциклическое:



К факторам, затрудняющим образование л-комплексов конденсированных гетероциклов, относится [77] наличие линейно аннелированных колец и присутствие соседнего пиридинового кольца. Этим объясняется сложность синтеза л-комплексов хиннолина и изохинолина. Реакцией с карбонилем хрома удалось получить только л-комплексы N-метилдигидрохинолина (изохинолина) с координацией хрома по бензольному кольцу [80]:



Причина преимущественной координации конденсированных гетероциклов по бензольному кольцу заключается, по-видимому, в большей прочности связи металл—арен по сравнению со связью металл—гетероцикл. В настоящее время прочность связи переходный металл—л-гетероциклический лиганд оценена с помощью масс-спектрометрии только в л-пиррольном комплексе железа (азаферроцене) и составляет 65 ккал/моль [2, 81], что на 6 ккал меньше, чем в л-циклопентадиенильном аналоге (ферроцене).

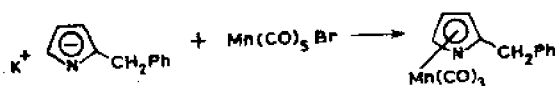
л-КОМПЛЕКСЫ ГЕТЕРОЦИКЛОВ С АРИЛЬНЫМИ (АРАЛКИЛЬНЫМИ) ЗАМЕСТИТЕЛЯМИ

Закономерности координации гетероциклов, содержащих арильные и аралкильные заместители, имеют много общих черт с л-координацией конденсированных гетероциклов.

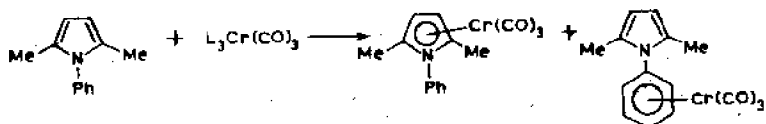
1. 2-Бензилпиррол [82], N-фенилпиррол [8], 2- и 3-фенилтиофен [29], 2-фенилндолизин в реакциях с $\text{Cr}(\text{CO})_6$ образуют π -комплексы с координацией атома металла по ареновому кольцу [83].

2. При наличии нескольких арильных заместителей атом металла может координировать по всем ареновым кольцам (2,6-дифенилпиридин, 2,4,6-трифенилпиридин) [84].

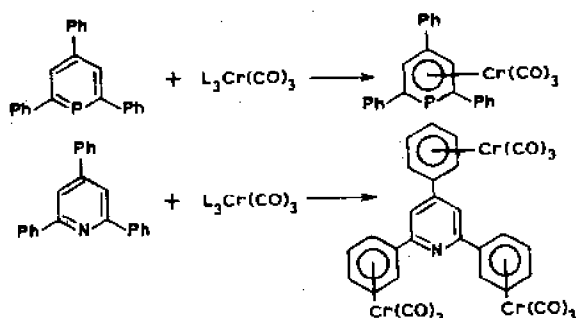
3. Координация переходного металла по гетероциклическому кольцу осуществляется в двух случаях: а) при взаимодействии К-соли гетероцикла с карбонилгалогенидом переходного металла (2-бензилпиррол) [82]:



б) при наличии электронодонорных заместителей в гетероциклическом кольце (1-фенил-2,5-диметилпиррол) [8]:



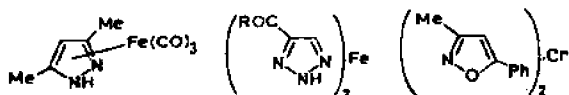
Для фосфор- и мышьяксодержащих гетероциклов координация атома переходного металла всегда происходит по гетероциклическому кольцу [27, 46, 47, 63]. Так, 2,4,6-трифенилфосфабензол образует π -комплекс хрома с координацией по гетероциклу [46, 47], а 2,4,6-трифенилпиридин — только по бензольным кольцам [84]:



Это связано, по-видимому, с участием в π -комплексобразовании низкоэнергетических 3d-орбиталей атомов фосфора и мышьяка. Использование 3d-орбиталей атома азота затруднительно в связи с их высокой энергией.

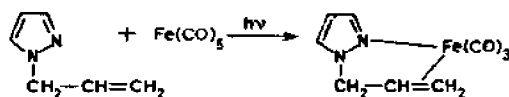
π -КОМПЛЕКСЫ ГЕТЕРОЦИКЛОВ, СОДЕРЖАЩИХ БОЛЕЕ ОДНОГО ГЕТЕРОАТОМА (АЗОЛЫ, АЗИНЫ)

Вопрос о возможности образования π -комплексов азолов является дискуссионным. В литературе имеется несколько примеров синтеза комплексов переходных металлов с азолами, которым приписывается структура π -типа. Это комплексы 3,5-диметилпиразола [85, 86], 4-ацил-1,2,3-триазола [86], 3-метил-5-фенилизooksазола [87]:

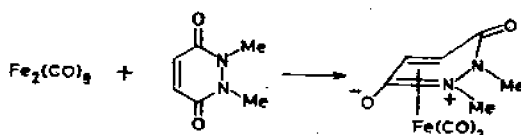


Однако отсутствие данных рентгеноструктурного анализа для π -комплексов этого класса не позволяет считать координацию азолов по гетероциклическому кольцу окончательно доказанной.

В случае 1-аллилпиразола получены π -комплексы (Fe, Cr, Mo) с координацией по двойной связи заместителя и гетероатому [88, 89]:



Для азинов имеется единственный пример образования π -комплекса с координацией по гетероциклическому кольцу. В реакции неароматического азина — N-метил-1,2-дигидропиридазиндиона-3,6 (L)' — с $\text{Fe}_2(\text{CO})_9$ образуется π -азабутадиеновый комплекс, которому приписано цвиттер-ионное строение [90]:

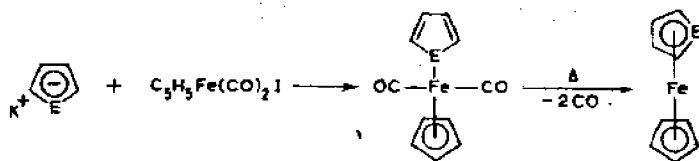


Структура комплекса доказана методом рентгеноструктурного анализа. Реакция протекает через промежуточное образование π -комплекса LFe(CO)_4 .

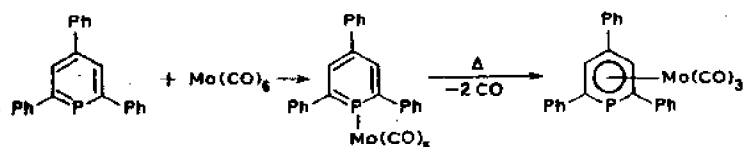
Конденсированные гетероциклы, содержащие два гетероатома (бензимидазол, ксантен, тioxантен, феназин, фенотиазин, бензо[а]феназин, дибензофеназин), координируют во всех случаях по бензольному кольцу (см. табл. 2).

МЕХАНИЗМЫ ОБРАЗОВАНИЯ π -КОМПЛЕКСОВ ГЕТЕРОЦИКЛОВ

В литературе имеется мало данных о механизмах образования π -комплексов гетероциклов. При изучении синтеза π -пиррольных комплексов железа Посоном были выделены комплексы с σ -связью металл—гетероатом, которые при последующем нагревании с отщеплением двух групп CO превращались в π -пиррольные [91]:



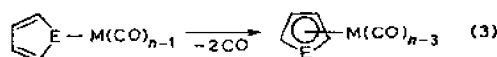
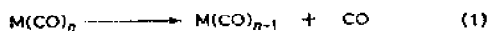
Впоследствии аналогичные σ -комплексы были получены в синтезах π -комплексов тетрафенилфосфола и тетрафениларсола ($\text{E}=\text{P}, \text{As}$) [63]. При синтезах π -фосфабензольного [47] и π -арсабензольного [48] комплексов молибдена также были получены комплексы с σ -связью металл—гетероатом, которые при последующем нагревании превращались в π -комплексы:



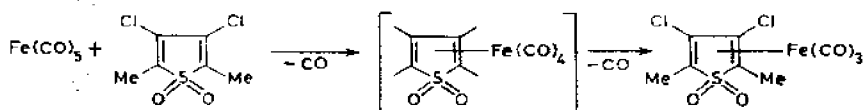
Как было показано [92], реакции замещения групп CO в карбонилах переходных металлов [Cr(CO)_6 , Fe(CO)_5 , $\text{Mn(CO)}_5\text{X}$ и др.] протекают

по S_N1 механизму с образованием 16-электронных интермедиатов. Ассоциативный (S_N2) механизм реализуется только в тех случаях, когда атом металла может передать пару электронов на один из лигандов.

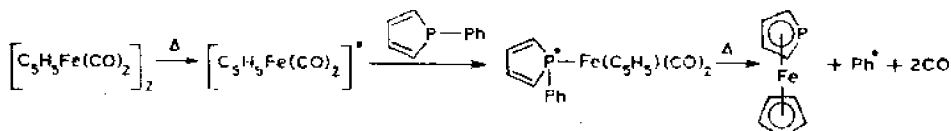
Совокупность приведенных данных позволяет предположить, что образование π -комплексов гетероциклов из карбонил (карбонилгалогенидов) переходных металлов протекает в большинстве случаев по диссоциативному механизму. Основными стадиями являются отщепление лиганда (CO , Hal , CH_3CN , Py) от карбонила или карбонилгалогенида переходного металла, промежуточное образование комплекса с σ -связью металл-гетероатом и последующее отщепление групп CO с образованием π -комплекса:



Интермедиатами в этих реакциях могут быть как комплексы с σ -связью металл-гетероатом, так и π -комплексы. Так, по данным работы [93], синтез π -комплекса железа с тиюфен-1,1-диоксидом включает промежуточное образование π -комплекса с одной двойной связью тиюфенового лиганда:

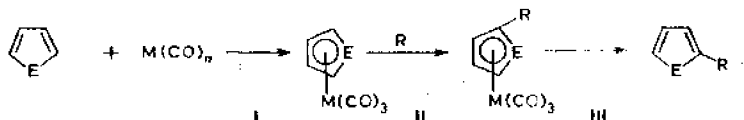


Образование π -гетероциклических комплексов с отщеплением заместителя при гетероатоме протекает, по-видимому, по радикальному механизму. Такой механизм предлагается, например, для реакции образования π -фосфолильных комплексов железа из 1-фенилфосфола [22]:



π -КОМПЛЕКСЫ ГЕТЕРОЦИКЛОВ В ОРГАНИЧЕСКОМ СИНТЕЗЕ

Использование π -комплексов гетероциклов в органическом синтезе, в первую очередь в реакциях замещения, включает: синтез π -комплекса (I), реакции координированного π -гетероциклического лиганда (II), выделение органического субстрата из комплекса (III):



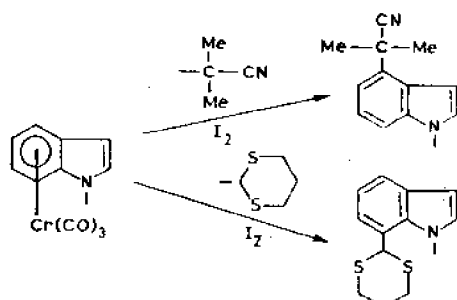
Методы синтеза π -комплексов гетероциклов обсуждены выше. Рассмотрим реакции координированного π -гетероциклического лиганда и синтетические возможности их использования.

π -Комплексы индола и бензофурана в реакциях нуклеофильного замещения

Координация гетарена в π -комплексе с такими электроноакцепторными группами, как $\text{Cr}(\text{CO})_3$, $\pi\text{-C}_5\text{H}_5\text{Fe}^+$, приводит к существенной электронодефицитности гетероароматического кольца. Так же, как в π -ареио-

вых комплексах [94], этот эффект должен способствовать повышению кислотности атомов водорода гетаренового кольца, возможности стабилизации отрицательного заряда на π -лиганде, более легкому протеканию реакций нуклеофильного замещения.

Недавно π -комплексы индола и бензофурана изучены в реакциях нуклеофильного замещения [94, 95]. При взаимодействии π -индолхромтрикарбонила с такими реагентами, как 2-литий-2-метилпропионитрил, литийацетонитрил (ТГФ, -78°), с высоким выходом (82%) получен 4-замещенный индол.

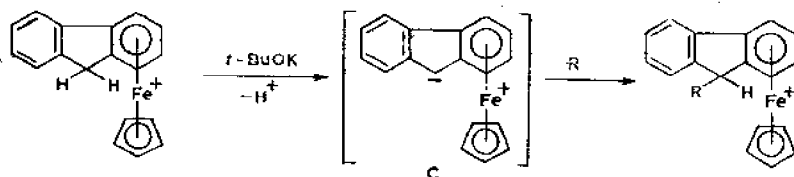


При использовании в качестве реагента 2-литий-1,3-дитиана атака нуклеофила направляется в положение 7, также с высоким выходом образуется 7-замещенный индол. Действие указанных нуклеофилов на π -комплекс бензофурана приводит к получению 4- и 7-замещенных бензофуранов (5:1). Выделение органических субстратов из π -комплексов хрома осуществляется окислительным разложением йодом [94].

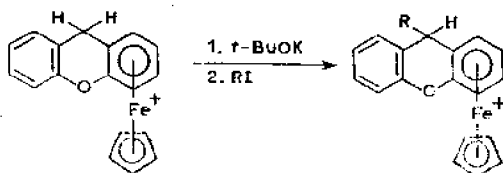
Как показано Катни [41], π -дигидропиридиновые комплексы хрома вступают в аналогичные реакции нуклеофильного замещения с образованием 2-замещенного тетрагидропиридина, 3-замещенного пиридина. Таким образом, реакция нуклеофильного замещения в π -комплексах гетероциклов может служить эффективным способом получения замещенных гетаренов.

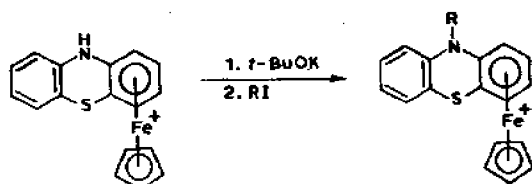
π -Комплексы гетероаналогов флуорена и антрацена как нуклеофилы

Одним из эффектов координации арена в π -комплексе является стабилизация отрицательного заряда на π -лиганде. Известно, что при депротонировании π -комплексов флуорена (*t*-BuOK, ТГФ, -40° — -70°) происходит образование комплексов (С) цвиттер-ионного типа, которые могут участвовать в реакциях с различными субстратами в качестве нуклеофильных агентов [96]:

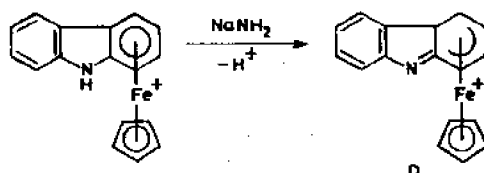


π -Комплексы гетероциклов: ксантена [67], фенотиазина [67], азафлуоренов [13, 14], — также могут играть роль нуклеофилов в реакциях алкилирования ($R=CH_3$):





Полученные 9-метилксантен и 10-метилфенотиазин выделяют из π -комплексов железа вакуумной сублимацией при 200° или фотолизом [67]. Интермедиатами в этих реакциях, по-видимому, являются либо комплексы (C), аналогичные флуореновому, либо комплекс (D) с экзациклической связью $C=N$. Последний был получен, например, при депротонировании π -комплекса карбазола $NaNH_2$ в жидком аммиаке [65]:

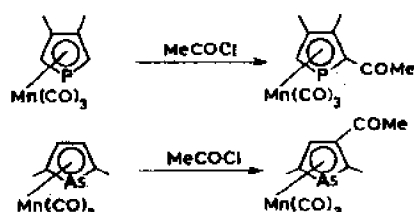


Использование депротонированных π -комплексов гетероциклов в качестве нуклеофильных агентов открывает широкие возможности в синтезе производных гетаренов (алкилирование, введение функциональных групп)

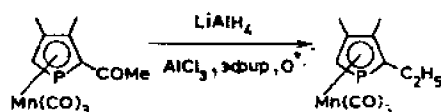
π -Комплексы фосфола, арсола, тиофена. Специфика π -пиррольного лиганда

Из π -комплексов пятичленных гетероциклов наиболее изученными являются π -фосфолильные комплексы [20—26].

π -Комплексы фосфола [20—24] и арсола [28] в присутствии катализатора ($AlCl_3$) могут вступать в реакции электрофильного замещения. Ацилирование π -фосфолильного и π -арсолильного лигандов протекает без разрушения π -связи металл—гетероцикл, атака электрофильного реагента происходит по углеродному скелету (положения 2 и 3). Выход ацетилфосфолильного комплекса составляет 80%, ацетиларсолильного — 40%.

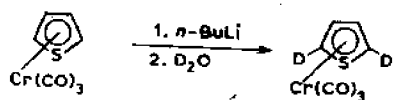


Этими реакциями доказана ароматичность фосфола и арсола в π -комплексах переходных металлов. Алкилирование и металлирование π -фосфолильного комплекса осуществить не удалось [23], однако алкилфосфол может быть получен восстановлением ацетильного производного:



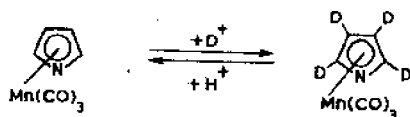
Следует отметить, что реакции некоординированного фосфола с электрофильными и нуклеофильными реагентами приводят только к Р-производным фосфола [23].

π -Комплексы тиофена изучены в реакциях дейтеро-водородного обмена [97] и металлирования [98]. При избытке металлирующего агента ($n\text{-BuLi}$, ТГФ, -50°) замещаются оба α -водородных атома. Действие на реакционную смесь D_2O приводит к образованию дидейтеропроизводного:



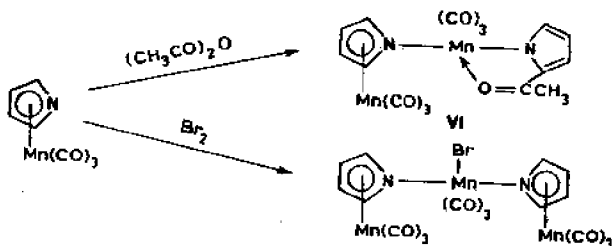
При металлировании тиофена легко замещается только один α -водородный атом, что указывает на увеличение кислотности α -атомов водорода при координации.

В отличие от π -комплексов фосфола, арсола и тиофена реакции электрофильного и нуклеофильного замещения для π -пирролильных комплексов не характерны, что обусловлено слабой прочностью связи переходный металл — π -пирролильный лиганд [35, 36]. Легко протекает только простейшая реакция электрофильного замещения — дейтеро-водородный обмен в π -пирролилмарганецтрикарбониле (CF_3COOD , 25°) [99, 100]:

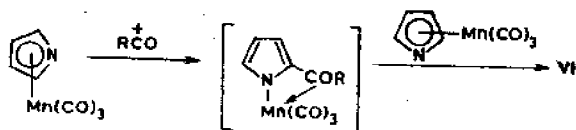


Содержание дейтерия одинаково в α - и β -положениях кольца.

При ацилировании, галогенировании и металлировании происходит образование би- и трехядерных комплексов, строение которых доказано методом рентгеноструктурного анализа [101—103]:



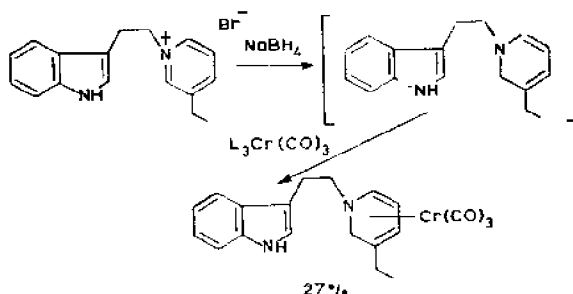
Особенностью этих комплексов является двойственная координация пирролильного лиганда по σ - и π -типу (π, σ -координация) [102]. Предполагается, что их образование связано с расщеплением π -связи металл—гетероцикл в результате электрофильной или нуклеофильной атаки и с присоединением второй молекулы π -комплекса.



Явление π, σ -координации с переходными металлами является характерным для π -гетероциклических комплексов. Оно обнаружено также для фосфола [104, 105], арсола [106] и фосфабензола [107, 108].

π-Комплексы дигидропиридина в биосинтезе

Важная роль дигидропиридинов в различных биологических системах хорошо известна [109]. 1,2- и 1,6-Дигидропиридины являются потенциальными интермедиатами в синтезе алкалоидов индольного ряда, однако стабилизировать дигидропиридиновое ядро биологической молекулы не удавалось. Опыты, проведенные с использованием секондина, являющегося основой алкалоидов *Uinca minor*, *s. roseus* и др., показали возможность стабилизации дигидропиридинового фрагмента [43]. Последовательное действие NaBH_4 и карбомила хрома $\text{L}_3\text{Cr}(\text{CO})_3$ ($\text{L}=\text{CH}_3\text{CN}$) на молекулу секондина (двухфазная система эфир— NaOH/MeOH , 0° , 20 ч) привело к получению двух π-комплексов хрома с 1,2- и 1,6-дигидропиридином (выходы 27 и 7% соответственно), причем индольная часть молекулы не была затронута:

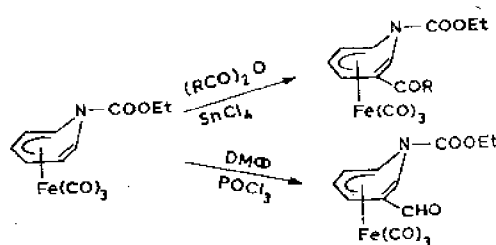


Образование π-комплексов дигидропиридинового ядра с атомом переходного металла позволяет использовать их в синтезах природных соединений [43, 44].

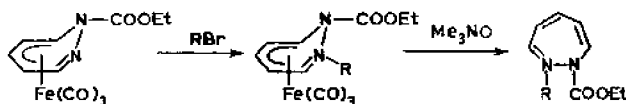
π-Комплексы семичленных гетероциклов в реакциях электрофильного замещения и присоединения

Под действием катализаторов (кислот Льюиса) π-комплексы семичленных гетероциклов, так же как π-комплексы фосфола и арсола, могут вступать в реакции электрофильного замещения.

Ацилирование и формилирование π-азелинового лиганда протекает по некоординированной двойной связи (положение 3) [110]:

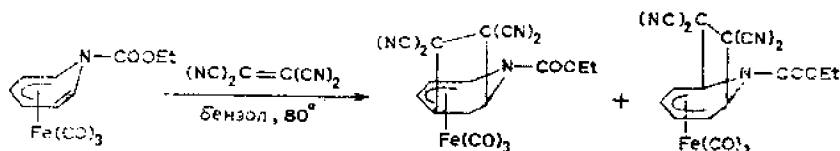


При алкилировании и ацилировании π-дiazеинового лиганда электрофильная атака происходит исключительно по атому азота [57, 58].



Эти реакции приводят к образованию новых производных 1,2-дiazепинов, которые не были получены традиционными путями. Diazепиновый лиганд может быть легко выделен из π-комплексов железа действием N-окиси триметиламина [57].

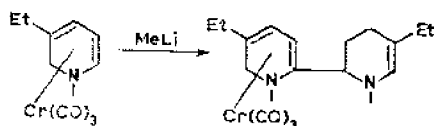
π -Азепиновый лиганд вступает также в реакции электрофильного присоединения с ненасыщенными органическими системами (тетрацианэтилен, гексафторацетон и др.) [111]:



Во всех случаях электрофильная атака протекает на некоординированную двойную связь азепинового лиганда с образованием продуктов 1,3- и 1,6-циклоприсоединения. Предлагается согласованный механизм реакции циклоприсоединения.

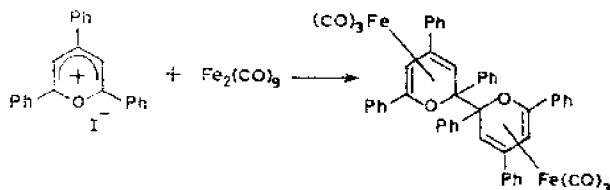
Реакции димеризации с участием π -комплексов гетероциклов

С участием π -комплексов переходных металлов протекают два новых процесса димеризации гетероциклического лиганда. При взаимодействии π -дигидропиридиновых комплексов хрома с метиллитием (ТГФ, -78°) происходит образование димерных π -дигидропиридиновых комплексов, строение которых доказано методом рентгеноструктурного анализа [45]:



При последующем окислении селеном (запаянная ампула, 350° , 15 ч) получен α, α' -дипиридил. Механизм реакции не изучался.

При взаимодействии 2,4,6-трифенилпирилиййодида с $\text{Fe}_2(\text{CO})_9$ протекает реакция восстановительной димеризации пирилевых катионов с образованием димерного биметаллического π -комплекса [112]:



Авторы полагают, что механизм реакции включает промежуточное

образование π -аллильных комплексов железа типа



Этот процесс ранее не был известен в химии пирилевых соединений.

В 1982 году появилось сообщение о проведении селективных реакций электрофильного замещения в π -комплексах индола [113—115]. При металлизации ($n\text{-BuLi}$) π -комплекса хрома с N -триизопропилсилилиндолом и последующем действии электрофильного реагента получен 4-замещенный индол (выход 70%) [113].

Данный обзор посвящен достижениям молодой и бурно развивающейся области металлоорганической химии — π -комплексам гетероциклов.

Дальнейшее изучение реакционной способности π -связанного гетероциклического лиганда, синтез новых π -комплексов и исследование механизмов их превращений составят важную главу химии гетероциклических соединений.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Волькенгау Н. А. В кн.: Методы элементоорганической химии. /Под А. Н. Несмеевой, К. А. Кочешкова. М.: Наука, 1976, с. 150.
2. Pannell K. H., Kalsotra B. L., Parkanyi C. J. *Heterocycl. Chem.*, 1978, **vi** p. 1057.
3. Siebert W. *Adv. Organomet. Chem.*, 1980, **vol. 18**, p. 301.
4. Fischer E. O., Ofele K. *Chem. Ber.*, 1958, **Bd 91**, S. 2395.
5. Joshi K. K., Pauson P. L. *Proc. Chem. Soc.*, 1962, **N 10**, p. 326.
6. Braye E., Hubel W., Caplier E. J. *Amer. Chem. Soc.*, 1961, **vol. 83**, p. 4406.
7. Kochi J. K. *Organometallic Mechanisms and Catalysis*. New York: Acad. Press, 1978, p. 243.
8. Ofele K., Dotzauer E. J. *Organomet. Chem.*, 1971, **vol. 30**, p. 211.
9. Russel M. J. H., White C., Yates A., Maitlis P. M. J. *Chem. Soc., Dalton*, 1978, **N 7**, p. 857.
10. Alper H. J. *Organomet. Chem.*, 1975, **vol. 96**, p. 95.
11. Biedermann H. G., Ofele K., Tajfelbaum J. Z. *Naturf.*, 1976, **Bd 31b**, S. 321.
12. Biedermann H. G., Ofele K., Schuhbauer N., Tajfelbaum J. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 1975, **vol. 14**, p. 639.
13. Thoma T., Pleshakov V. G., Proslakov N. S., Ustynyuk Yu. A., Nesmeyanov A. N., Ustynyuk N. A. J. *Organomet. Chem.*, 1980, **vol. 192**, p. 359.
14. Nesmeyanov A. N., Ustynyuk N. A., Thoma T., Proslakov N. S., Soldatenkov A. T., Pleshakov V. G., Urga K., Ustynyuk Yu. A., Trifonova O. I., Oprunenko Yu. T. J. *Organomet. Chem.*, 1982, **vol. 231**, p. 5.
15. Clark D. W., Warren K. D. *Inorg. Chim. Acta*, 1979, **vol. 33**, p. 35.
16. Гарновский А. Д., Садиленко А. И., Осипов О. А., Шейнкер В. Н., Ураев А. И. *Коорд. химия*, 1981, **т. 7**, с. 18.
17. Singer H. J. *Organomet. Chem.*, 1967, **vol. 9**, p. 135.
18. Joshi K. K., Pauson P. L., Qazi A. R., Stubbs W. H. J. *Organomet. Chem.*, 1964, **vol. 1**, p. 471.
19. Cookson R. S., Fowles G. W., Jenkins D. K. J. *Chem. Soc.*, 1965, **N 11**, p. 6406.
20. Mathey F. *Tetrah. Lett.*, 1976, **N 46**, p. 4155.
21. Mathey F., Mitschler A., Weiss R. J. *Amer. Chem. Soc.*, 1977, **vol. 99**, p. 3537.
22. Mathey F. J. *Organomet. Chem.*, 1977, **vol. 139**, p. 77.
23. Mathey F., Mitschler A., Weiss R. J. *Amer. Chem. Soc.*, 1978, **vol. 100**, p. 5748.
24. Breque A., Mathey F., Santini C. J. *Organomet. Chem.*, 1979, **vol. 165**, p. 129.
25. Mathey F., Thavard D. *Canad. J. Chem.*, 1978, **vol. 56**, p. 1952.
26. Wiest R., Rees B., Mitschler A., Mathey F. *Inorg. Chem.*, 1981, **vol. 20**, p. 2966.
27. Abel E. W., Nowell I. W., Modinos A. G. J., Towers C. J. *Chem. Soc., Chem. Comm.*, 1973, **N 7**, p. 258.
28. Thiollet G., Poitblanc R., Voigt D., Mathey F. *Inorg. Chim. Acta*, 1978, **vol. 30**, p. L294.
29. Guillard R., Tirouflet J., Fournari P. J. *Organomet. Chem.*, 1971, **vol. 33**, p. 195.
30. Segard C., Pommier C., Roques B., Guiochon G. J. *Organomet. Chem.*, 1974, **vol. 77**, p. 49.
31. Novi M., Guanti G., dell'Erba C. J. *Heterocycl. Chem.*, 1975, **vol. 12**, p. 1055.
32. Chow I. L., Fossey J., Perry R. A. J. *Chem. Soc., Chem. Comm.*, 1972, **N 9**, p. 501.
33. Ofele K. *Chem. Ber.*, 1966, **Bd 99**, S. 1732.
34. Ofele K., Dotzauer E. J. *Organomet. Chem.*, 1972, **vol. 42**, p. C87.
35. Efraty A., Jubran N. *Inorg. Chim. Acta*, 1980, **vol. 44**, p. L191.
36. Efraty A., Jubran N., Goldman A. *Inorg. Chem.*, 1982, **vol. 21**, p. 868.
37. Fischer E. O., Ofele K. J. *Organomet. Chem.*, 1967, **vol. 9**, p. P5.
38. Bear C. A., Cullen W. R., Kutney J. P., Ridaura V. E. J. *Amer. Chem. Soc.*, 1973, **vol. 95**, p. 3058.
39. Kutney J. P., Greenhouse R., Ridaura V. E. J. *Amer. Chem. Soc.*, 1974, **vol. 96**, p. 7364.
40. Kutney J. P. *Heterocycles*, 1977, **vol. 7**, p. 593.
41. Kutney J. P., Noda M., Worth B. R. *Heterocycles*, 1979, **vol. 12**, p. 1269.
42. Kutney J. P., Mak T. C. W., Mostowicz D., Trotter J., Worth B. R. *Heterocycles*, 1979, **vol. 12**, p. 1517.
43. Kutney J. P., Badger R. A., Cullen W. R., Greenhouse R., Noda M., Ridaura Sanz, Hung So Y., Zanarotti A., Worth B. R. *Canad. J. Chem.*, 1979, **vol. 57**, p. 300.
44. Kutney J. P., Noda M., Lewis N. G., Monteiro B., Mostowicz D., Worth B. R. *Heterocycles*, 1981, **vol. 16**, p. 1469.
45. Kutney J. P., Kaczmarek L., Mostowicz D., Worth B. R. *Canad. J. Chem.*, 1982, **vol. 60**, p. 323.

46. Deberitz J., Noth H. Chem. Ber., 1970, Bd 103, S. 2541.
47. Deberitz J., Noth H. Chem. Ber., 1973, Bd 106, S. 2222.
48. Ashe A. J., Colburn J. C. J. Amer. Chem. Soc., 1977, vol. 99, p. 8099.
49. Ofele K., Wurzing A., Kolbfus W. J. Organomet. Chem., 1974, vol. 69, p. 279.
50. Weber L., Kruger C., Tsay Y.-H. Chem. Ber., 1978, Bd 111, S. 1709.
51. Weber L. Chem. Ber., 1979, Bd 112, S. 99.
52. Weber L. Chem. Ber., 1979, Bd 112, S. 3828.
53. Weber L. Chem. Ber., 1981, Bd 114, S. 1.
54. Huttner G., Mills O. S. Chem. Ber., 1972, Bd 105, S. 3924.
55. Fischer E. O., Ruhle H. Z. anorg. Chem., 1965, Bd 341, S. 137.
56. Kreiter C. G., Ozkar S. Z. Naturf., 1977, Bd 32b, S. 408.
57. Snieckus V., Streith J. Accounts Chem. Res., 1981, vol. 14, p. 348.
58. Harris D. I., Snieckus V. J. Chem. Soc., Chem. Comm., 1976, N 21, p. 844.
59. Fischer E. O., Kreiter C. G., Ruhle H., Schwarzthans K. E. Chem. Ber., 1967, Bd 100, S. 1905.
60. Aumann R., Auerbeck H., Kruger C. Chem. Ber., 1975, Bd 108, S. 3336.
61. Paul I. C., Johnson S. M., Paquette L. A., Barrett J. H., Haluska R. J. J. Amer. Chem. Soc., 1968, vol. 90, p. 5023.
62. Pauson P. L., Qazi A. R., Rockett B. W. J. Organomet. Chem., 1967, vol. 7, p. 325.
63. Abel E. W., Towers C. J. Chem. Soc., Dalton, 1979, N 5, p. 814.
64. Thiollet G., Mathey F., Poilblanc R. Inorg. Chim. Acta, 1979, vol. 32, p. L67.
65. Helling J. F., Hendrickson W. A. J. Organomet. Chem., 1977, vol. 141, p. 99.
66. Lee C. C., Steele B. R., Sutherland R. G. J. Organomet. Chem., 1980, vol. 186, p. 265.
67. Sutherland R. G., Steele B. R., Demchuk K. J., Lee C. C. J. Organomet. Chem., 1979, vol. 181, p. 411.
68. Maitlis P. M. Chem. Soc. Rev., 1981, vol. 10, p. 1.
69. White C., Maitlis P. M. J. Chem. Soc., A, 1971, N 21, p. 3322.
70. White C., Thompson C. J., Maitlis P. M. J. Chem. Soc., Dalton, 1977, N 17, p. 1654.
71. Fairhurst G., White C. J. Chem. Soc., Dalton, 1979, N 10, p. 1531.
72. Christofides A., Howard J. A. K., Rattue J. A., Spencer J. L., Stone F. G. A. J. Chem. Soc., Dalton, 1980, N 11, p. 2095.
73. Несмелнов А. Н., Волькенгау Н. А., Болесова Н. Н. ДАН, 1966, т. 166, с. 607.
74. Timms P. L. Angew. Chem., 1975, Bd 87, S. 295.
75. Simons L. H., Riley P. E., Davis R. E., Lagowski J. J. J. Amer. Chem. Soc., 1976, vol. 98, p. 1044.
76. Riley P. E., Davis R. E. Inorg. Chem., 1976, vol. 15, p. 2735.
77. Fischer E. O., Goodwin H. A., Kreiter C. G., Simmons H. D., Sonogashira K., Wild S. B. J. Organomet. Chem., 1968, vol. 14, p. 359.
78. Guillard R., Dusauroy Y. J. Organomet. Chem., 1974, vol. 77, p. 393.
79. Bauer R. A., Fischer E. O., Kreiter C. G. J. Organomet. Chem., 1970, vol. 24, p. 737.
80. Ofele K. Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 1967, vol. 6, p. 988.
81. Seel F., Sperber V. J. Organomet. Chem., 1968, vol. 14, p. 405.
82. Coleman K. J., Davies C. S., Gogan N. J. J. Chem. Soc., Chem. Comm., 1970, N 21, p. 1414.
83. Богданов Г. М., Пасешиченко К. А., Бундель Ю. Г., Громов С. П., Торочешников В. Н. ХТС, 1983, № 7, с. 949.
84. Deberitz J., Noth H. J. Organomet. Chem., 1973, vol. 61, p. 271.
85. Бабин В. Н., Федоров Л. А., Кочеткова Н. С., Белоусов Ю. А. В кн.: Тезисы докладов V Международного конгресса по металлоорганической химии. М., 1971, т. 2, с. 429.
86. Несмелнов А. Н., Рыбинская М. Н., Кочеткова Н. С., Бабин В. Н., Шульпин Г. Б. ДАН, 1968, т. 181, с. 1397.
87. Гарновский А. Д., Грибов В. Г., Соколов С. Д. ЖОХ, 1978, т. 48, с. 418.
88. Fukushima K., Miyamoto T., Sasaki Y. J. Organomet. Chem., 1976, vol. 107, p. 265.
89. Fukushima K., Miyamoto T., Sasaki Y. Bull. Chem. Soc. Japan, 1978, vol. 51, p. 499.
90. Nesmeyanov A. N., Rybinskaya M. I., Rybin L. V., Arutyunyan A. V., Kuzmina L. G., Struchkov Yu. T. J. Organomet. Chem., 1974, vol. 73, p. 365.
91. Pauson P. L., Qazi A. R. J. Organomet. Chem., 1967, vol. 7, p. 321.
92. Basolo F. Inorg. Chim. Acta, 1981, vol. 50, p. 65.
93. Usieli V., Gronowitz S., Andersson I. J. Organomet. Chem., 1979, vol. 165, p. 357.
94. Semmelhack M. F. In: Organic Synthesis Today and Tomorrow. / Ed. B. M. Trost, C. R. Hutchinson. Oxford: Pergamon Press, 1981, p. 63.
95. Kosikowski A. P., Isobe K. J. Chem. Soc., Chem. Comm., 1978, N 23, p. 1076.
96. Johnson I. M., Treichel P. M. J. Amer. Chem. Soc., 1977, vol. 99, p. 1427.
97. Курсанов Д. Н., Сеткина В. Н., Коновалов Ю. Д., Нефедова М. Н., Баранецкая Н. К., Паноян Г. А., Адырхаева Ф. И. ДАН, 1976, т. 227, с. 1365.

98. *Пышнограева Н. И., Нефедова М. Н., Сеткина В. Н., Курсанов Д. Н.* В кн.: Тезисы докладов II Всесоюзной конференции по металлоорганической химии. Горький, 1982, с. 230.

99. *Кислякова Н. В., Пышнограева Н. И., Сизой В. Ф., Колобова Н. Е., Сеткина В. Н., Курсанов Д. Н.* ДАН, 1973, т. 212, с. 367.

100. *Сеткина В. Н., Пышнограева Н. И., Петровский П. В., Колобова Н. Е., Курсанов Д. Н.* ДАН, 1975, т. 220, с. 123.

101. *Pyshnograeva N. I., Setkina V. N., Andrianov V. G., Struchkov Yu. T., Kursanov D. N.* J. Organomet. Chem., 1977, vol. 128, p. 381.

102. *Pyshnograeva N. I., Setkina V. N., Andrianov V. G., Struchkov Yu. T., Kursanov D. N.* J. Organomet. Chem., 1978, vol. 157, p. 431.

103. *Pyshnograeva N. I., Setkina V. N., Andrianov V. G., Struchkov Yu. T., Kursanov D. N.* J. Organomet. Chem., 1980, vol. 186, p. 331.

104. *Rosalky J. M., Metz B., Mathey F., Weiss R.* Inorg. Chem., 1977, vol. 16, p. 3307.

105. *Santini C., Fischer J., Mathey F., Mitschler A.* Inorg. Chem., 1981, vol. 20, p. 2848.

106. *Thiollet G., Mathey F.* Inorg. Chim. Acta, 1979, vol. 35, p. L331.

107. *Nainan K. C., Sears C. T.* J. Organomet. Chem., 1978, vol. 148, p. C31.

108. *Nief F., Charrier C., Mathey F., Simatti M. J.* Organomet. Chem., 1980, vol. 187, p. 277.

109. *Stout D. M., Meyers A. I.* Chem. Rev., 1982, vol. 82, p. 223.

110. *Gill G. B., Gourlay N., Johnson A. W., Mahendran M. J.* Chem. Soc., Chem. Comm., 1969, N 12, p. 631.

111. *Green M., Heathcock S. M., Turney T. W., Mingos D. M. P.* J. Chem. Soc., Dalton, 1977, N 2, p. 204.

112. *Hughes R. P.* J. Organomet. Chem., 1977, vol. 141, p. C29.

113. *Nechvatal G., Widdowson D. A.* J. Chem. Soc., Chem. Comm., 1982, N 8, p. 467.

114. *Nechvatal G., Widdowson D. A., Williams D. J.* J. Chem. Soc., Chem. Comm., 1981, N 24, p. 1260.

115. *Fukui M., Yamada Y., Asakura A., Oishi T.* Heterocycles, 1981, vol. 15, p. 415.

Московский государственный университет
им. М. В. Ломоносова, Москва 117234

Поступило 2 XII 1982

N°DK 547.717'233.2.07:541.621.2:543.422.25

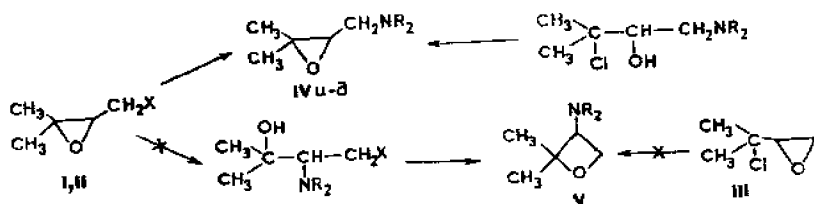
А. А. Геворкян, П. И. Казарян, С. В. Авакян

РЕАКЦИЯ 1-ГАЛОГЕН-3-МЕТИЛ-2,3-ЭПОКСИБУТАНОВ
СО ВТОРИЧНЫМИ АМИНАМИ

1-Хлор(бром)-2,3-эпоксибутаны взаимодействуют со вторичными аминами по связи С—галоген, образуя аминопроизводные с высокими выходами. Установлено, что под действием $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ происходит изомеризация последних в аминокетоны, синтезированные также из 1-бром-3-метил-2-бутанола

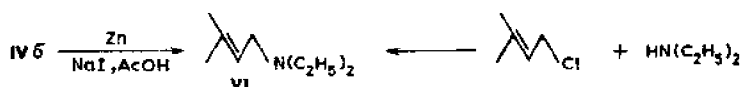
Благодаря освоению нового удобного метода синтеза диметилвинилкарбинола [1] его производные стали доступными полупродуктами в органическом синтезе. К последним относятся и 1-хлор- и 1-бром-3-метил-2,3-эпоксибутаны, а также 2-метил-2-хлор-3,4-эпоксибутан (I—III), эффективные методы получения которых из диметилвинилкарбинола общеизвестны [2]. Однако круг реагентов, введенных во взаимодействие с этими галогенидами, довольно ограничен: это реакции с участием метанола [3], алколюлятов спиртов [4], ацетоуксусного эфира и ряда других соединений с активными метиленовыми группами [5]. При этом было замечено, что они с указанными реагентами взаимодействуют далеко не тривиально. Так, 1-бром-3-метил-2,3-эпоксибутан в присутствии щелочных агентов со спиртами реагирует с образованием эпоксиэфиров без затрагивания эпоксидного цикла [4], а в отсутствие оснований этот эпоксид, например, с метанолом дает продукт присоединения по эпоксидному циклу, как и обычные эпоксигалогениды [3]. По-видимому, по связи С—Br начинается также реакция с ацетоуксусным эфиром [5].

В свете изложенных данных стало интересным проведение систематических исследований региохимии реакций этих эпоксидов с различными реагентами. В настоящем сообщении мы приводим данные по реакции с аминами. Исследования показали, что галогениды I и II при взаимодействии со вторичными аминами дают продукты замещения атома галогена с высокими выходами. Ход реакции можно выразить двумя схемами, включающими первоначальную атаку амина на атом углерода связи С—Br с непосредственным образованием эпоксиаминов IV или на эпоксигруппу с ее раскрытием и последующим замыканием кислородсодержащего гетероцикла V. Полученные аминooksиды не дают положительной реакции с концентрированным раствором хлористого натрия [6]; кипячение с избытком аминов, а также с алюминогидридом лития и эфире не приводит к раскрытию кислородного цикла. Все это, казалось, говорило о наличии оксетановой структуры. Ввиду того, что достоверную информацию о структуре полученных аминов не дали и их спектры ПМР, мы изучили также реакцию аминов с эпоксихлоридом III, так как последний мог реагировать либо по связи С—Cl, либо с раскрытием оксидного цикла по правилу Красуского с последующим его замыканием и образованием оксирана IV, но не оксетана V. Выяснилось, что эпоксихлорид III образует смесь изомерных аминов, содержащую 60% амина IV (ГЖХ), идентичного образцу, полученному из окиси I. Эти данные позволяют исключить образование оксетанового амина. Следовательно, образование эпоксиаминов IV происходит в результате прямого замещения атомов галогенов в эпоксигалогенидах I и II без затрагивания эпоксидного цикла, в отличие от известной схемы, включающей его раскрытие и последующее замыкание [6].

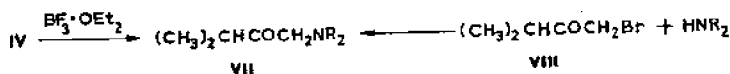


X=Cl, Br; IV а R=CH₃; б R=C₂H₅; в R=C₄H₉; г R-R=-(CH₂)₈-; R-R=-(CH₂)₂O(CH₂)₂-

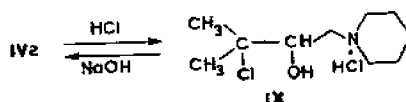
Дополнительным подтверждением сделанных предположений явилось превращение аминоэпоксида IVб в аллиламин VI под влиянием цинка в присутствии йодистого натрия и уксусной кислоты [7], идентичный (ГЖХ, ПМР) образцу, полученному из хлористого пренила и диэтиламина [8].



Кроме того, было показано, что аминоэпоксида IV при взаимодействии с эфиром трехфтористого бора частично превращаются в 1-диалкиламино-3-метил-2-бутаноны (VII). Строение последних было доказано встречным синтезом на основе 1-бром-3-метил-2-бутанола [9].



В отличие от нуклеофильных агентов раскрытие эпоксидного цикла соединения IVг хлористым водородом идет исключительно легко; при обработке полученных хлоргидринов основанием оксидный цикл вновь восстанавливается.



ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ПМР снимали на приборе Perkin—Elmer R-12B в CCl₄ (внутренний стандарт — ТМС). Чистоту и идентичность синтезированных соединений определяли методом ГЖХ на хроматографе ЛХМ-8МД с катарометром на 2-м колонке, с 5% SE-30, на хроматоне N-AW-HMDS, скорость газа-носителя (гелий) 40—60 мл/мин; температура 120—170°.

1-Амино-3-метил-2,3-эпоксибутаны (IVа—д, таблица). К 100 ммоль амина в 20 мл бензола или эфира добавляли по каплям 50 ммоль галогенида I или II при комнатной температуре. Реакционную массу нагревали 4 ч при 50—60°. Выпавшую соль отфильтровывали, промывали тщательно эфиром и фильтрат перегоняли.

При получении диметиламинопроизводного высушенный диметиламин пропускали в эфирный раствор галогенида.

Аминоэпоксиды IV и аминокетоны VII

Соединение	Т. кип., °С (давление, мм)	n_D^{20}	d_4^{20}	Найдено, %			Брутто-формула	Вычислено, %			Выход, % ^a
				C	H	N		C	H	N	
IVa	143—144 (650)	1,4200	0,8721	65,4	11,4	10,8	C ₇ H ₁₅ NO	65,1	11,6	10,8	90
IVб	69—70 (14)	1,4295	0,8627	68,7	12,2	9,0	C ₉ H ₁₉ NO	68,8	12,1	8,9	82
IVв	121—122 (14)	1,4390	0,8583	73,4	12,5	6,6	C ₁₃ H ₂₇ NO	73,2	12,7	6,5	83
IVг	99—100 (14)	1,4609	0,9286	70,0	11,5	8,1	C ₁₀ H ₁₉ NO	71,0	11,2	8,3	82 (78) ^б
IVд	108 (13)	1,4620	1,0039	63,5	9,9	8,2	C ₉ H ₁₇ NO ₂	63,2	9,9	8,2	91 (83) ^б
VIIa	149—150 (650)	1,4230	0,8649	65,4	11,4	10,6	C ₇ H ₁₅ NO	65,1	11,6	10,8	80
VIIб	69—71 (12)	1,4320	0,8623	68,6	12,4	9,1	C ₉ H ₁₉ NO	68,8	12,1	8,9	78
VIIв	115—117 (12)	1,4400	0,8517	73,6	12,8	6,2	C ₁₃ H ₂₇ NO	73,2	12,2	6,6	82
VIIг	94—96 (13)	1,4570	0,9258	70,9	11,3	8,4	C ₁₀ H ₁₉ NO	71,0	11,2	8,3	81
VIIд	108—111 (12)	1,4610	1,0004	63,3	10,2	8,5	C ₉ H ₁₇ NO ₂	63,2	9,9	8,2	85

^a На вступивший в реакцию галогенид (возврат 10—15%). ^б В скобках указан выход из эпоксиоксида I.

Спектры ПМР: IVa 1,20 (д, CH₃), 2,18 [с, (CH₂)₂N], 3,38 (м, CH₂), 2,66 м. д. (м, CH); IVг 1,16 (д, CH₃), 1,45 и 2,32 [м, (CH₂)₃N], 2,19—2,73 м. д. (м, CH, CH₂); IVд 1,16 (д, CH₃), 2,62 (м, CH), 3,53 [т, (CH₂)₂O], 2,21—2,62 м. д. [м, (CH₂)₃N].

1-Амино-3-метил-2-бутаноны (VIIa—д, таблица). А. Получают аналогично соединениям IV из аминов и бромкетона VIII.

Б. К 3,38 г (20 ммоль) аминоэпоксида IVг в 10 мл бензола при перемешивании медленно прикапывали 2 мл BF₃·OEt₂. После завершения экзотермической реакции смесь кипятили еще 2 ч. Затем охладили, обрабатывали раствором соды, эфиром. Перегонкой выделили 1,2 г (35%) аминокетона VIIг. Соединение IVг обратно выделено не было, при обработке наблюдалось осмоление.

Спектры ПМР: VIIa 0,98 (д, CH₃), 3,05 (с, CH₂), 2,20 [с, (CH₂)₂N], 2,73 м. д. (м, CH); VIIб 1,02 (д, 3-CH₃), 3,13 (с, CH₂), 2,54 [кв, (CH₂)₂N], 0,96 (т, β-CH₃), 2,73 м. д. (м, CH); VIIг 0,98 (д, CH₃), 3,00 (с, CH₂), 1,45 и 2,31 [м, (CH₂)₃N], 2,73 м. д. (м, CH); VIIд 0,98 (д, CH₃), 3,08 (с, CH₂), 2,39 [м, (CH₂)₂N], 3,58 [м, (CH₂)₂O], 2,73 м. д. (м, CH).

Гидрохлорид 3-метил-1-пиперидино-3-хлор-2-бутанола (IX). Насыщали 20 мл сухого эфира при охлаждении газообразным HCl, затем при комнатной температуре приливали 8,5 г (50 ммоль) аминоэпоксида IVг и пропускали умеренный ток HCl в течение 2 ч. Образовавшуюся соль отфильтровывали, высушивали на воздухе. Получено 11,7 г (97%) соли IX с т. пл. 152°. ИК спектр: 3330 см⁻¹ (ОН). Найдено: С 49,9; Н 8,6; Cl 29,1; N 5,7%. C₁₀H₂₀ClNO·HCl. Вычислено: С 49,6; Н 8,7; Cl 29,6; N 5,8%. При обработке соли IX 50% раствором NaOH регенерируется аминоэпоксид IVг.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Огородников С. К., Блажия Ю. М. Хим. пром., 1974, № 2, с. 87.
- Петров А. А. ЖОХ, 1945, т. 15, с. 931.
- Winsten W., Goodman L. J. Amer. Chem. Soc., 1954, vol. 76, p. 4373.
- Геворкян А. А., Казарян П. И., Авакян С. В., Паносян Г. А. ХГС, 1981, № 7, с. 878.
- Ершов Б. А. В сб.: Реакционная способность и механизмы реакций органических соединений. Л.: изд. Ленингр. ун-та, 1971, с. 70.
- Пакен А. М. Эпоксидные соединения и эпоксидные смолы. Л.: Госхимиздат, 1962.
- Cornforth J. W., Cornforth R. H., Mathew K. K. J. Chem. Soc., 1959, N 1, p. 112.
- Назаров И. Н., Ракчеева В. Н., Шмюнина Л. И. ЖОХ, 1952, т. 22, с. 611.
- Казарян П. И., Авакян С. В., Геворкян А. А. Арм. хим. журн., 1982, т. 35, с. 811.

Институт органической химии
АН Армянской ССР, Ереван 375052

Поступило 22 XI 1982
После переработки 8 II 1983

УДК 547.723'725.26:542.92:543.422.25'51'544

Д. О. Лоля, М. П. Гаварс, Э. Э. Лиепиньш, Я. Ф. Фрейманис,
Р. П. Бокалдере, А. Я. Лиепиня, О. В. СахартоваТЕРМИЧЕСКИЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ МЕТИЛОВОГО ЭФИРА
3-(2,5-ДИМЕТОКСИ-2,5-ДИГИДРО-2-ФУРИЛ)ПРОПИОНОВОЙ
КИСЛОТЫ

Первичными продуктами пиролиза диастереомеров метилового эфира 3-(2,5-диметокси-2,5-дигидро-2-фурил)пропионовой кислоты являются метиловые эфиры 3-(5-метокси-2-фурил)- и 3-(5-метокси-2,5-дигидро-2-фурил)-пропионовых кислот. Продукты пиролиза содержат также метиловый эфир 3-(2-фурил)акриловой кислоты, а при проведении пиролиза в присутствии *p*-толуолсульфокислоты образуется метиловый эфир 3-метокси-3-(2-фурил)пропионовой кислоты.

В последние годы привлекает внимание широкое использование производных 2,5-диметокси-2,5-дигидрофурана в органическом синтезе [1, 2], в частности для синтеза простагландинов [3—5], а также других природных соединений [1]. Тем не менее данные относительно их термической стабильности весьма малочисленны. Известно, что при нагревании 2,5-диметокси-2,5-дигидрофурана в присутствии β -нафталинсульфокислоты при 360° отщепляется метанол с образованием 2-метоксифурана [6, 7], а пиролизом 2-метил- и 2-метоксиметил-2,5-диметокси-2,5-дигидрофурана получены, соответственно, 2-метил- и 2-метоксиметил-5-метоксифуран [7].

Однако нами было обнаружено, что уже в условиях вакуумной перегонки [105—106° (4,0 гПа)] больших количеств диастереомерных метиловых эфиров 3-(2,5-диметокси-2,5-дигидро-2-фурил)пропионовой кислоты (Ia, б) образуется несколько продуктов разложения основного вещества в количестве 7—30%. В настоящей работе подробно исследован состав соединений, образующихся при термической обработке эфиров Ia, б. Исходный эфир I был получен метоксилированием метилового эфира 3-(2-фурил)пропионовой кислоты (II) бромом в метаноле при -5° (см. схему 1). Было установлено, что в образующейся смеси соотношение изомеров Ia и Ib близко к 3:2. С помощью колоночной хроматографии изомеры были разделены и на основании анализа спектров ПМР менее полярному изомеру Ia приписана структура с *цис*-расположением метоксильных групп, а более полярный изомер Ib имеет *транс*-ориентацию метоксигрупп. Согласно [8], в спектрах ПМР производных *транс*-2,5-диметокси-2,5-дигидрофурана химический сдвиг протона 5-H смещен в сторону слабых полей на величину 0,2—0,3 м. д. по сравнению с *цис*-аналогом. Для соединений Ia, б δ_5 -H составляет 5,43 и 5,72 м. д. соответственно.

Пиролиз индивидуальных диастереомеров Ia, б и их смеси проводился при 140—180° без растворителя, в течение 30 мин — 3 ч 30 мин с каталитическими добавками *p*-толуолсульфокислоты, хинолина, а также без катализатора. Продукты пиролиза разделяли на индивидуальные компоненты с помощью колоночной хроматографии и анализировали методами ТСХ, ГЖХ, ПМР и масс-спектрометрии. Полученные характеристики продуктов реакции представлены в табл. 1 и 2.

Оказалось, что качественно состав продуктов разложения диастереомеров Ia, б не различается, но сравнительное количество их зависит от взаимного расположения метоксигрупп у дигидрофуранового кольца, природы катализатора, температуры и продолжительности реакции (см. табл. 2).

**Характеристика изомерных метиловых эфиров
3-(2,5-диметокси-2,5-дигидрофурил-2)пропионовой кислоты (Ia, б)
и продуктов пиролиза**

Со- еди- нение	ГЖХ: отно- ситель- ные удер- живае- мые объ- емы	R_f		Масс-спектр, m/z (относительная интенсивность, %)	Спектр ПМР, δ , м. д.
		А	Б		
Ia	3,35	0,39	0,15	215 (3), 185 (6), 184 (4), 167 (10), 153 (100), 129 (92), 125 (44), 121 (10), 111 (40), 101 (64), 97 (48), 71 (32), 69 (6), 59 (26), 55 (4)	6,03 (д. д., $J=1,0$ и 5,8 Гц, 4-Н); 5,85 (д. д., $J=1,0$ и 5,8 Гц, 3-Н); 5,43 (т, $J=1$ Гц, 5-Н); 3,64 (с, COOCH_3); 3,47 и 3,15 (с, OCH_3); 2,5—2,0 (м, CH_2CH_2)
Iб	4,01	0,32	0,15	215 (3), 185 (6), 184 (8), 167 (8), 153 (72), 129 (100), 125 (14), 121 (12), 111 (40), 101 (37), 97 (14), 59 (8), 55 (16)	6,05 (д. д., $J=1,0$ и 5,8 Гц, 4-Н); 5,85 (д. д., $J=1,0$ и 5,8 Гц, 3-Н); 5,72 (т, $J=1,0$ Гц, 5-Н); 3,64 (с, COOCH_3); 3,43 и 3,08 (с, OCH_3); 2,6—2,0 (м, CH_2CH_2)
III	2,70	0,60	0,34	184 (42), 112 (5), 111 (100), 109 (34), 83 (5)	5,83 (м, $J=0,8$ и 3,7 Гц, 3-Н); 4,94 (д, $J=3,7$ Гц, 4-Н); 3,76 (с, OCH_3); 3,65 (с, COOCH_3)
IVa	3,07	0,48	0,20	184 (48), 160 (10), 156 (7), 153 (46), 152 (10), 125 (56), 124 (10), 121 (7), 117 (10), 113 (22), 111 (57), 104 (16), 97 (64), 94 (16), 84 (20), 83 (100), 70 (46), 59 (23), 55 (56), 54 (23)	6,34 (д. д., $J=1,0$ и 5,8 Гц, 4-Н); 6,05 (д. д., $J=1,0$ и 5,8 Гц, 3-Н); 6,01 (т, $J=1,0$ Гц, 5-Н); 4,69 (т, $J=7,0$ Гц, СН); 3,65 (с, COOCH_3); 3,38 (с, OCH_3); 3,25 (д, $J=7,0$ Гц, CH_2)
IVб	4,14	0,40	0,13	152 (38), 121 (100), 111 (13), 109 (6), 108 (5), 93 (12), 78 (12), 65 (30), 63 (8), 55 (5)	7,47 (д. д., $J=0,5$ и 1,2 Гц, 5-Н); 7,42 (д, $J=15,6$ Гц, α -Н); 6,60 (д. д., $J=0,5$ и 3,3 Гц, 3-Н); 6,45 (д. д., $J=1,2$ и 3,3 Гц, 4-Н); 6,31 (д, $J=15,6$ Гц, β -Н); 3,37 (с, COOCH_3)
V	1,18	0,67	0,42		
VI	1,0	0,57	0,29	184 (5), 169 (16), 153 (5), 147 (4), 124 (5), 112 (6), 111 (100), 95 (10), 94 (8), 81 (3), 66 (4), 65 (5), 59 (7), 55 (7)	7,39 (д. д., $J=0,5$ и 1,8 Гц, 5-Н); 6,33 (д. д., $J=1,8$ и 3,3 Гц, 4-Н); 6,31 (д. д., $J=0,5$ и 3,3 Гц, 3-Н); 4,67 (д. д., $J=8,7$ и 5,1 Гц, ClH); 3,68 (с, COOCH_3); 3,27 (с, OCH_3); 2,96 и 2,74 (д. д., $J=8,7$ и 15,5 Гц, д. д., $J=5,1$ и 15,5 Гц, CH_2)

Основными направлениями пиролиза являются процессы отщепления метанола с образованием метиловых эфиров 3-(5-метокси-2-фурил-2)- (III) и 3-(5-метокси-2,5-дигидро-2-фурилен-2)пропионовой кислоты (IVa, б)*.

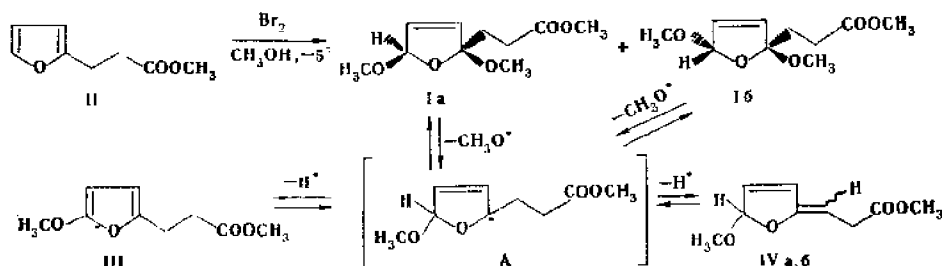
Отщепление метанола от соединения Ia протекает труднее, чем от изомера Iб. Так, например, изомер Iб в одинаковых условиях пиролиза образует соединения III в 3—5, а соединения IVa, б — в 2—2,5 раза больше, чем Ia (см. табл. 2). Это объясняется первоначальным гомолитическим отрывом метоксильной группы от 2,5-дигидрофурановой системы эфира Iб с последующей стабилизацией радикала А в виде соединений III и IVa, б. Как видно из данных табл. 2, соединения IVa, б образуются с большим выходом, чем III.

* Более полярный нестабильный изомер IVб образуется в ничтожных количествах и в чистом виде его выделить не удалось.

**Пиролиз диастереомерных метиловых эфиров
3-(2,5-диметокси-2,5-дигидрофурил-2)пропионовой кислоты**

Соединение	Катализатор (2,5 мг)	Условия пиролиза		Состав продуктов пиролиза по данным ГЖХ, %						
		тем- пера- тура, °C	про- дол- жи- тель- ность, ч	Ia	Iб	III	IVa,б	V	VI	неидентифицируемые примеси
Ia	—	160	1,0	55,6	—	7,7	18,5	9,1	—	9,0
	—	140	3,5	75,7	—	3,0	18,8	2,5	—	3,3
	<i>n</i> -Толуол- сульфо- кислота	140	3,5	—	—	7,1	4,4	19,4	65,6	3,5
Iб	Хинолин	140	3,5	67,5	—	4,3	19,7	3,6	—	5,0
	—	160	1,0	—	27,6	21,8	40,5	1,8	—	8,3
	—	140	3,5	—	39,4	15,4	35,5	0,7	—	9,0
Ia (60%) + Iб (40%)	—	140	3,5	55,0	14,1	9,8	19,5	0,4	—	1,2
	<i>n</i> -Толуол- сульфо- кислота	140	3,5	0,5	0,5	6,1	7,0	8,9	29,8	47,2
	То же	180	0,5	31,0	6,4	15,0	39,6	3,9	3,1	1,0
	Хинолин	140	3,5	41,9	5,5	15,8	30,8	4,3	—	1,4
	—	160	1,0	—	27,6	21,8	40,5	1,8	—	8,3

Схема 1



Аналогичное направление элиминирования метанола из метилового эфира 2,5-диметокси-2,5-дигидро-2-фурилуксусной кислоты с количественным образованием метилового эфира 5-метокси-2,5-дигидрофурил-иденуксусной кислоты отмечено в работе [9].

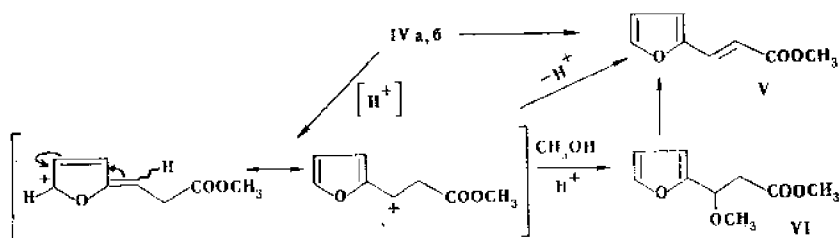
Каталитические добавки хинолина существенно не влияют на скорость и направление пиролиза эфиров Ia, б. Более существенно влияние *n*-толуолсульфокислоты. Например, соединение Ia при 140° в течение 3 ч 30 мин образует лишь небольшое количество эфиров IVa, б, но основными продуктами разложения являются метиловые эфиры 3-(2-фурил)акриловой (V, 19%) и 3-метокси-3-(2-фурил)пропионовой кислоты (VI, 66%) (см. табл. 2).

Эфир V всегда содержится в продуктах пиролиза соединений Ia, б (см. табл. 2). С помощью метода ТСХ было обнаружено, что он является продуктом дальнейшего термического распада эфиров IVa, б. Кроме того, это соединение легко образуется при нагревании эфиров IVa, б с каталитическими добавками *n*-толуолсульфокислоты или водным раствором гидроксида натрия в метаноле. Было обнаружено, что под действием метанольного раствора гидроксида натрия соединение VI также легко отщепляет метанол с образованием эфира V (см. схему 2).

Как отмечено выше, эфир VI образуется при пиролизе соединений

Ia, б лишь в присутствии *п*-толуолсульфокислоты. В отдельном эксперименте методом ТСХ доказано, что он получается также при нагревании метанольного раствора эфиров IVa, б в присутствии каталитических количеств *п*-толуолсульфокислоты (см. схему 2).

Схема 2



Так как при пиролизе диастереомеров Ia, б отщепляется метанол, который в присутствии кислого катализатора способен присоединяться к молекуле IVa, б с образованием эфира VI, количество последнего в продуктах пиролиза, очевидно, зависит от эффективности испарения отщепляющегося метанола. Так, при проведении реакции при 140° в течение 3 ч 30 мин выход эфира VI выше, чем при пиролизе соединений Ia, б при 180° в течение 30 мин из-за быстрого улетучивания метанола (см. табл. 2).

Судя по данным, полученным в результате настоящего исследования, производные 2,5-диметокси-2,5-дигидрофурана в дальнейших синтезах целесообразно использовать без очистки, требующей длительного нагревания, так как продукты разложения основного вещества могут загрязнять не только исходное соединение, но и продукты его переработки.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ПМР получены на спектрометрах WH-90 или WM-360; внутренний стандарт — ГМДС, растворитель — дейтерохлороформ. Масс-спектры получены на масс-спектрометре MS-50. Для введения образца использовался прямой ввод. Образец охлаждали сжатым воздухом при комнатной температуре. Температура ионизационной камеры 150°.

Газохроматографический анализ проводили на приборе Varian-3700 с пламенно-ионизационным детектором, на стеклянной колонке длиной 1,2 м, диаметром 2,5 мм, заполненной 5% OV на хромсорбе 750 зернением 60/80 меш. Газ-носитель — гелий. Температура колонки 95°, испарителя 200°, детектора 250°. Для количественного анализа использовали метод нормировки. ТСХ проводили на пластинках Silufol UV-254 (ЧССР) в системе растворителей: А — гексан—этилацетат, 2:1; Б — гексан—эфир, 4:1. Проявление пластинок проводили в УФ свете и опрыскиванием реагентом, приготовленным из 2,5 г ванилина, 100 мл этанола и 1 мл концентрированной серной кислоты, с последующим нагреванием при 130°.

Метиловый эфир 3-(2,5-диметокси-2,5-дигидро-2-фурил)пропионовой кислоты (Ia, б). В колбу, снабженную мешалкой, термометром и капельной воронкой, помещают 42,4 г (0,4 моль) безводного углекислого натрия и 150 мл метанола. Смесь при перемешивании охлаждают до -10° и добавляют 33,5 г (0,2 моль) эфира II (содержание основного компонента 92%). При температуре от -5 до -10° по каплям в течение 1 ч — 1 ч 30 мин добавляют раствор 32 г (0,2 моль) брома в 100 мл метанола, реакционную смесь перемешивают еще 15 мин, потом дают произвольно нагреться до комнатной температуры. После завершения реакции жидкость декантируют, неорганический осадок промывают метанолом (2 раза по 30 мл). Растворитель упаривают на ротационном испарителе при температуре водяной бани не выше 40°. К остатку добавляют 125 мл дистиллированной воды, органический слой отделяют, водный экстрагируют эфиром (150 мл). Органический и эфирный слои объединяют и

упаривают на ротационном испарителе. К остатку небольшими порциями добавляют бензол для азотропной сушки и упаривают на ротационном испарителе. Метилловый эфир I перегоняют в вакууме, собирая фракцию с т. кип. 105—106° (4,0 гПа); n_D^{20} 1,4520. Выход 31,1 г (72%). По данным [10], т. кип. 128—130° (12,0 гПа); n_D^{20} 1,4537.

Для препаративного разделения изомеров Ia, б стеклянную колонку диаметром 3 см заполняют 150 г силикагеля марки Л 40/100 (Хемапол, СССР), сначала через адсорбент пропускают 150 мл смеси гексан—этилацетат (2:1), к которой добавлено 1,5 мл триэтиламина. Потом на колонку наносят 1,5 г смеси эфиров Ia, б и элюируют смесью растворителей гексан—этилацетат, 2:1. Получено 0,55 г эфира Ia, 0,60 г смеси Ia, б и 0,33 г эфира Ib.

Пиролиз эфира I. Нагревают 0,24 г соединения Ia, Ib или их смеси в условиях, указанных в табл. 2. Продукты пиролиза анализируют методом ГЖХ и ТСХ.

Для разделения 1,35 г смеси продуктов, полученных пиролизом эфиров Ia, б в течение 30 мин при 180° в присутствии *n*-толуолсульфокислоты, наносят на колонку, наполненную 70 г сорбента марки Силасорб 600 30 мкм (Хеманол, СССР) и элюируют смесью гексан—эфир, 4:1. Получено 0,02 г эфира V, 0,14 г эфира III, 0,05 г эфира VI, 0,30 г эфира IVa и 0,31 г эфира IVб. Фракции, содержащие исходные соединения Ia, б, не собирали.

Пиролиз метилового эфира 3-(5-метокси-2,5-дигидро-2-фуридилена)пропионовой кислоты (IVa, б). А. Нагревают 10 мг эфира IVa в микропробирке в течение 10 мин при 180°, охлаждают, добавляют 1 мл этилацетата и анализируют методом ТСХ в системе Б. В реакционной смеси обнаружены эфиры IVa (R_f 0,20) и V (R_f 0,42).

Б. К 10 мг эфира IVa добавляют небольшой кристалл *n*-толуолсульфокислоты и смесь нагревают 2 мин при 180°, охлаждают, добавляют 1 мл этилацетата и анализируют методом ТСХ в системе Б. В реакционной смеси обнаружено только соединение V (R_f 0,42).

В. Нагревают 10 мг эфира IVб в микропробирке в течение 10 мин при 180°, охлаждают, добавляют 1 мл этилацетата и анализируют методом ТСХ в системе Б. В реакционной смеси найдены соединения IVб (R_f 0,13), IVa (R_f 0,20) и небольшое количество V (R_f 0,42).

Реакции эфира IVa в метаноле. А. Около 10 мг IVa растворяют в 0,25 мл метанола, содержащего 5% гидроксида натрия, добавляют 1 каплю воды и оставляют на 24 ч при комнатной температуре, потом анализируют методом ТСХ в системе Б. В реакционной смеси обнаружены эфир IVa (R_f 0,20) и небольшое количество V (R_f 0,42).

Б. Около 10 мг эфира IVa растворяют в 0,25 мл метанола, добавляют небольшой кристалл *n*-толуолсульфокислоты и кипятят 5 мин, охлаждают и анализируют методом ТСХ в системе Б. В реакционной смеси найдено только соединение VI (R_f 0,29).

Реакция метилового эфира 3-метокси-3-(2-фурил)пропионовой кислоты (VI) с метанолным раствором гидроксида натрия. Около 10 мг эфира VI растворяют в 0,25 мл метанола, содержащего 5% гидроксида натрия, добавляют 1 каплю воды и нагревают 5 мин при 60°, охлаждают и анализируют методом ТСХ в системе Б. В реакционной смеси обнаружен лишь эфир V (R_f 0,42).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kametani T., Fukumoto K. *Heterocycles*, 1978, vol. 10, p. 469.
2. Эльлинг И. В кн.: Успехи органической химии. М.: Мир, 1964, т. 2, с. 62.
3. Floyd M. B. *J. Org. Chem.*, 1978, vol. 43, p. 1641.
4. Shono T., Hamaguchi H., Aoki K. *Chem. Lett.*, 1977, N 9, p. 1053.
5. Lee T. *Tetrah. Lett.*, 1979, vol. 25, p. 2297.
6. Cava M. P., Wilson C. L., Williams C. J. *Chem. Ind.*, 1955, N 1, p. 17.
7. D'Alelio G. F., Williams C. J., Wilson C. L. *J. Org. Chem.*, 1960, vol. 25, p. 1028.
8. Achmatowicz O., Bukowski P., Grynkiewicz G., Szechner B., Zamojski A., Zwierzchowska Z. *Roczn. Chem.*, 1972, vol. 46, p. 879.
9. Janda M., Srogl J., Körblóvá E., Stibor I. *Coll.*, 1980, vol. 45, p. 1361.
10. Новицкий К. Ю., Садовая Н. К., Ментус А. И. *ХГХ*, 1971, Сб. 3, с. 48.

УДК 547.728.1.07:543.422

А. Н. Гринев, Л. С. Саркисова, В. М. Любчанская, Ю. Н. Шейнкер,
Л. М. Алексеева

СИНТЕЗ И АМИНОМЕТИЛИРОВАНИЕ ПРОИЗВОДНЫХ 4,5-ДИОКСИБЕНЗОФУРАНА

Восстановлением соответствующих *o*-хинонов бензофурана получены производные 4,5-диоксибензофурана, а метилированием последних — 4-окси-5-метоксипроизводные бензофурана. Изучена реакция аминометилирования 4-окси-5-метоксипроизводных бензофурана, получен ряд 7-аминометильных производных.

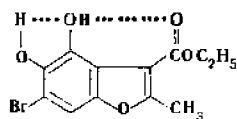
В отличие от производных 4-окси- и 5-оксибензофурана производные 4,5-диоксибензофурана практически не изучены. Вместе с тем они представляют, по-видимому, интерес как аналоги производных пирокатехина.

Наиболее удобным методом синтеза 4,5-диоксибензофуранов является восстановление *o*-хинонов бензофурана [1, 2]. Другой, описанный недавно синтез производных 4,5-диоксибензофурана, не является препаративным [3].

Восстановлением соответствующих хинонов гидросульфитом натрия получены известный ранее 2-метил-3-карбэтокси-4,5-диокси-6-бромбензофуран (Ia) [2] и 2-метил-3-карбэтокси-4,5-диокси-6-хлорбензофуран (Iб). Диоксипроизводные Ia, б сравнительно неустойчивы. Так, при проведении с ними реакции аминометилирования образуются только смолистые продукты. С целью стабилизации соединений Ia, б изучалась возможность защиты оксигрупп метилированием.

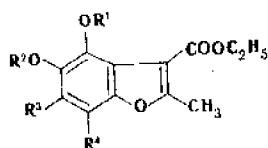
Установлено, что при действии на соединения Ia, б избытка йодистого метила в присутствии карбоната калия основными продуктами реакции являются монометоксипроизводные (Iв, г), а при действии диметилсульфата в присутствии 10-кратного избытка карбоната калия получены только диметоксипроизводные (Iд, е).

Интересно отметить, что при монометилировании образуются 4-окси-5-метоксипроизводные Iв, г, что доказано методами ИК и ЯМР спектроскопии. В ИК спектре соединения Ia (в 1% растворе CHCl_3) группам OH соответствуют 2 полосы: при 3540 (узкая) и 3160 см^{-1} (широкая). При переходе к разбавленным растворам (0,02% в CCl_4) положение полос существенно не меняется: 3540 и 3170 см^{-1} . Полосы приписаны, соответственно, гидроксилу в положении 5, связанному внутримолекулярной водородной связью с кислородом соседней гидроксильной группы в положении 4, и этой гидроксильной группе, участвующей во внутримолекулярной связи с карбонилем эфирной группы в положении 3. Такое отнесение согласуется со спектром пирокатехина, в котором в разбавленном растворе (0,02% в CCl_4) проявляется полоса 3575 см^{-1} (внутримолекулярная водородная связь $\text{OH} \dots \text{OH}$) и полоса 3610 см^{-1} (свободная гидроксильная группа). В исследованном соединении свободная гидроксильная группа в положении 4 участвует во внутримолекулярной водородной связи хелатного типа и проявляется в виде полосы 3170 см^{-1} .



В спектре соединения **1в** полоса при 3540 см^{-1} отсутствует при сохранении второй широкой полосы 3140 (1% раствор в CDCl_3), 3180 см^{-1} ($0,02\%$ раствор в CCl_4). Таким образом, можно считать, что метилируется гидроксильная группа в положении 5. Этот вывод согласуется с данными ^1H и ^{13}C спектров ЯМР. Так, в спектре ^1H соединения **1а** сигнал гидроксильной группы наблюдается при $10,8$ м.д., что характерно для группы OH , участвующей в хелатной водородной связи [4]. Об этом же говорят и данные ЯМР ^{13}C . Сигнал углерода в группе $\text{C}=\text{O}$ соединений **1а, в, д** наблюдается соответственно при $166,5$, $166,3$ и $162,9$ м.д. Смещение сигнала в бензофуранах **1а, в** по сравнению с соединением **1д** в область слабого поля, очевидно, вызвано участием группы $\text{C}=\text{O}$ в водородной связи с гидроксильной группой в положении 4 [5].

Проведено аминметилирование 4-окси-5-метоксипроизводных бензофурана. При действии диалкиламинотанов или формальдегида и аминов получен ряд 7-аминометильных производных (**1ж—о**).



1 а-о

1а $\text{R}^1=\text{R}^2=\text{R}^4=\text{H}$, $\text{R}^3=\text{Br}$; **б** $\text{R}^1=\text{R}^2=\text{R}^4=\text{H}$, $\text{R}^3=\text{Cl}$; **в** $\text{R}^1=\text{R}^4=\text{H}$, $\text{R}^2=\text{CH}_3$, $\text{R}^3=\text{Br}$; **г** $\text{R}^1=\text{R}^4=\text{H}$, $\text{R}^2=\text{CH}_3$, $\text{R}^3=\text{Cl}$; **д** $\text{R}^1=\text{R}^2=\text{CH}_3$, $\text{R}^3=\text{Br}$, $\text{R}^4=\text{H}$; **е** $\text{R}^1=\text{R}^2=\text{CH}_3$, $\text{R}^3=\text{Cl}$, $\text{R}^4=\text{H}$; **ж** $\text{R}^1=\text{H}$, $\text{R}^2=\text{CH}_3$, $\text{R}^3=\text{Br}$, $\text{R}^4=\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2)_6\text{O}\cdot\text{HCl}$; **з** $\text{R}^1=\text{H}$, $\text{R}^2=\text{CH}_3$, $\text{R}^3=\text{Br}$, $\text{R}^4=\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2)_6\text{O}\cdot\text{HCl}$; **и** $\text{R}^1=\text{H}$, $\text{R}^2=\text{CH}_3$, $\text{R}^3=\text{Br}$, $\text{R}^4=\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2)_6\text{N}-\text{CH}_3\cdot 2\text{HCl}$; **к** $\text{R}^1=\text{H}$, $\text{R}^2=\text{CH}_3$, $\text{R}^3=\text{Cl}$, $\text{R}^4=\text{CH}_2\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2\cdot\text{HCl}$; **л** $\text{R}^1=\text{H}$, $\text{R}^2=\text{CH}_3$, $\text{R}^3=\text{Br}$, $\text{R}^4=\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$; **м** $\text{R}^1=\text{H}$, $\text{R}^2=\text{CH}_3$, $\text{R}^3=\text{Cl}$, $\text{R}^4=\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$; **н** $\text{R}^1=\text{H}$, $\text{R}^2=\text{CH}_3$, $\text{R}^3=\text{Cl}$, $\text{R}^4=\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2)_6\text{O}$; **о** $\text{R}^1=\text{H}$, $\text{R}^2=\text{CH}_3$, $\text{R}^3=\text{Cl}$, $\text{R}^4=\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2)_6\text{O}$.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ПМР получены в DMSO на спектрометре XL-100 (Varian), ИК спектры — на приборе Perkin-Elmer 457, внутренний стандарт ТМС.

2-Метил-3-карбэтоксиг-4,5-диокси-6-хлорбензофуран (1б). К суспензии **1а**, $14,8$ г ($0,055$ моль) 2-метил-3-карбэтоксиг-4,5-диокси-6-хлорбензофурана в 300 мл этилацетата прибавляют при перемешивании и температуре $18-20^\circ$ раствор $24,0$ г ($0,137$ моль) гидросульфата натрия в 300 мл воды. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат. Получают $14,0$ г соединения **1б**.

Характеристики и выходы полученных соединений приведены в табл. 1 и 2.

2-Метил-3-карбэтоксиг-4-окси-5-метоксиг-6-бромбензофуран (1в). К кипящему раствору $7,5$ г ($0,024$ моль) 2-метил-3-карбэтоксиг-4,5-диокси-6-хлорбензофурана (**1а**) в 750 мл ацетона прибавляют $6,7$ г ($0,05$ моль) безводного карбоната калия, кипятят 40 мин, добавляя $7,1$ г ($0,05$ моль) йодистого метила и продолжают кипятить 14 ч. Реакционную смесь фильтруют, растворитель упаривают, остаток перекристаллизовывают из ацетона. Получают $5,6$ г соединения **1в**.

Ацетоновый маточник упаривают. После хроматографирования на колонке с силикагелем из бензольного элюата выделяют $0,55$ г соединения **1д**.

2-Метил-3-карбэтоксиг-4-окси-5-метоксиг-6-хлорбензофуран (1г). Получают аналогично соединениям **1в, д**. Для опыта берут $19,3$ г ($0,07$ моль) соединения **1б**, 860 мл ацетона, 20 г ($0,144$ моль) безводного карбоната калия, $21,8$ г ($0,153$ моль) йодистого метила. Получают $16,9$ г соединения **1г** и в качестве побочного продукта $1,8$ г соединения **1е**.

Характеристика соединений 16—о

Со- еди- не- ние	Т. пл., °С	Найдено, %					Брутто-формула	Вычислено, %					Выход, %
		C	H	Br	Cl	N		C	H	Br	Cl	N	
16	182—184	53,2	4,4	—	12,7	—	C ₁₂ H ₁₁ ClO ₅	53,2	4,1	—	13,1	—	88
1в	159—161	47,0	3,8	24,5	—	—	C ₁₃ H ₁₃ BrO ₅	47,4	4,0	24,3	—	—	75
1г	168—169	55,0	4,8	—	12,3	—	C ₁₃ H ₁₃ ClO ₅	54,8	4,6	—	12,5	—	84
1д	57—58,5	49,0	4,3	23,2	—	—	C ₁₄ H ₁₅ BrO ₅	49,0	4,4	23,3	—	—	76
1е	50—51	56,2	5,2	—	11,9	—	C ₁₄ H ₁₅ ClO ₅	56,3	5,1	—	11,9	—	75
1ж	194—196 ^б	49,3	5,3	17,1	7,6	3,0	C ₁₉ H ₂₅ BrClNO ₅	49,3	5,4	17,3	7,7	3,0	25
1з	210—211 ^б	46,4	4,6	16,8	7,4	3,0	C ₁₈ H ₂₃ BrClNO ₅	46,5	5,0	17,2	7,6	3,0	25
1и	175—177 ^б	44,4	5,6	15,4	13,7	5,4	C ₁₆ H ₂₇ BrCl ₂ N ₂ O ₅	44,4	5,3	15,5	13,8	5,4	40
1к	199—200 ^б	52,5	5,9	—	17,7	3,6	C ₁₇ H ₂₅ Cl ₂ NO ₅	52,1	5,9	—	18,1	3,6	35
1л	116—118	49,4	5,4	20,5	—	3,2	C ₁₆ H ₂₆ BrNO ₅	49,8	5,2	20,7	—	3,6	83
1м	132—134	56,2	5,8	—	10,3	4,1	C ₁₆ H ₂₆ ClNO ₅	56,2	5,9	—	10,4	4,1	76
1н	161—163	56,6	5,7	—	9,3	3,8	C ₁₈ H ₂₂ ClNO ₆	56,3	5,8	—	9,2	3,6	50
1о	147—149	59,9	6,4	—	9,4	3,5	C ₁₉ H ₂₄ ClNO ₅	59,8	6,3	—	9,3	3,4	41

^а Соединение 16 перекристаллизовано из этилацетата, 1д, 1е — из метанола, 1в, 1г, 1л—1о — из ацетона, 1к — из спирта. Соединения 1л—о выделены в виде оснований, 1ж—к — в виде гидрохлоридов. ^б Разложение.

Таблица 2

Химические сдвиги ¹H (δ, м. д.) соединений 1а, в, д

Соеди- нение	γ-H	4,5-OH 4,5-OCH ₃	2-CH ₃	3-COOSCH ₂ CH ₃
1а	7,3	9,1 10,6	2,66	1,38 т 4,4 кв
1в	7,15	3,8	2,6	1,38 т 4,45 кв
1д	7,7	3,8 3,85	2,6	1,35 т 4,3 кв

2-Метил-3-карбэтокси-4,5-диметокси-6-бромбензофуран (1д). К кипящему раствору 7,2 г (0,023 моль) соединения 1а в 200 мл ацетона прибавляют 31,5 г (0,23 моль) безводного карбоната калия, кипятят 30 мин, добавляют 12,1 г (0,096 моль) диметилсульфата и продолжают кипятить 14 ч. Реакционную смесь фильтруют, растворитель упаривают, остаток перекристаллизовывают из метанола. Получают 5,95 г соединения 1д.

2-Метил-3-карбэтокси-4,5-диметокси-6-хлорбензофуран (1е). Получают аналогично соединению 1д. Для опыта берут 6,2 г (0,023 моль) соединения 1б, 200 мл ацетона, 31,5 г (0,23 моль) безводного карбоната калия, 12,1 г (0,096 моль) диметилсульфата. Получают 5,1 г соединения 1е.

Гидрохлорид 2-метил-3-карбэтокси-4-окси-5-метокси-6-бром-7-пиперидинометилбензофурана (1ж). Смесь 3,3 г (0,01 моль) 2-метил-3-карбэтокси-4-окси-5-метокси-6-бромбензофурана (1в), 1,72 г (0,021 моль) пиперидина, 0,3 г (0,01 моль) формалина, 20 мл диоксана кипятят 10 ч, разбавляют водой. Выделившийся осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат. Выделяют гидрохлорид обычным способом. Получают 1,15 г соединения 1ж. Соединения 1и, к, о получают аналогично.

Гидрохлорид 2-метил-3-карбэтокси-4-окси-5-метокси-6-бром-7-морфолинометилбензофурана (1з). Смесь 3,3 г (0,01 моль) соединения 1в, 20 г (0,1 моль) диморфолинометана, 50 мл диоксана кипятят 10 ч, разбавляют водой. Выделившийся осадок отфильтровывают, промывают иодой, сушат. Выделяют гидрохлорид обычным способом. Получают 1,7 г соединения 1з. Соединения 1л—н получают аналогично.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гринев А. Н., Архангельская Н. В., Урецкая Г. Я., Власова Т. Ф. ХГС, 1971, № 11, с. 1443.
2. Гринев А. Н., Архангельская Н. В., Урецкая Г. Я., Власова Т. Ф. ХГС, 1975, № 6, с. 738.
3. Sheehan J. C., Wilson R. M., Oxford A. W. J. Amer. Chem. Soc., 1971, vol. 93, p. 7222.
4. Эмсли Дж., Финей Дж., Сатклиф Л. Спектроскопия ядерного магнитного резонанса высокого разрешения. М.: Мир, 1965, т. 1, с. 514.
5. Леви Г., Нельсон Г. Руководство по ядерному магнитному резонансу углерода-13. М.: Мир, 1975, с. 147.

Всесоюзный научно-исследовательский
химико-фармацевтический институт
им. С. Орджоникидзе, Москва 119021

Поступило 8 XII 1982
После переработки 25 III 1983

УДК 547.728.1'484.07:543.422'51

А. Н. Гринев, И. К. Сорокина

СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ 4,5-ДИОКСИ-7-(2-АМИНОПРОПИЛ)- И 4,5-ДИОКСИ-7-(2-ФЕНИЛ-2-АМИНОЭТИЛ)БЕНЗОФУРАНА

Предложен препаративный метод синтеза производных 4,5-диокси-7-ацетонил- и 4,5-диокси-7-фенилбензофурана и их оксимов. Каталитическим гидрированием последних получены гидрохлориды 4,5-диокси-7-(2-аминопропил)- и 4,5-диокси-7-(2-фенил-2-аминоэтил)бензофуранов.

Некоторые производные катехоламинов проявляют высокую биологическую активность [1]. В частности дофамин [2] играет важную роль в передаче импульсов в центральной нервной системе и является предшественником норадреналина. В поисках новых соединений подобного типа мы обратились к производным 4,5-диоксибензофурана, как к гетероаналогам катехоламинов. Нами синтезированы 4,5-диокси-7-(2-аминопропил)- и 4,5-диокси-7-(2-фенил-2-аминоэтил)бензофураны (VIa,б,г,д). Однако полученные соединения биологической активности, как аналоги дофамина, не показали.

Ранее [3] из о-хинонов бензофуранового ряда (Ia—в) были получены 4,5-диоксибензофураны (IIa—в), замещенные в положении 7 остатком

Таблица 1

Производные 4,5-диокси-7-ацетонил- и 4,5-диокси-7-фенилбензофуранов (IIIa—е)

Соединение	Т. пл., °С	Найдено, %			Брутто-формула	Вычислено, %			Выход, %
		С	Н	Hal		С	Н	Hal	
IIIa	157—158	55,5	4,7	11,0	C ₁₅ H ₁₅ ClO ₆	55,1	4,6	10,8	82
IIIб	159—160	48,3	4,1	21,5	C ₁₅ H ₁₅ BrO ₆	48,5	4,1	21,5	75
IIIв	174—176	55,4	4,0	18,3	C ₂₀ H ₁₇ BrO ₆	55,4	4,0	18,4	88
IIIг	177—178	62,0	4,3	9,2	C ₂₀ H ₁₇ ClO ₆	61,8	4,4	9,1	62
IIIд	176—178	55,3	4,0	18,4	C ₂₀ H ₁₇ BrO ₆	55,4	4,0	18,4	48
IIIе	206—208	60,6	3,9	16,0	C ₂₆ H ₁₉ BrO ₆	60,6	3,9	16,1	44

* Вещества IIIa,г,д кристаллизовали из ацетона, IIIб,е — из смеси изопропилового спирта с ацетоном (1 : 1), IIIв — из этанола.

Таблица 2

Оксимы 4,5-диокси-7-ацетонил- и 4,5-диокси-7-фенилбензофуранов (IVa—е)

Соединение	Т. пл., °С (из этанола)	Найдено, %				Брутто-формула	Вычислено, %				Выход, %
		С	Н	Hal	N		С	Н	Hal	N	
IVa	200—202*	52,6	4,5	10,1	3,9	C ₁₅ H ₁₆ CINO ₆	52,7	4,7	10,4	4,1	88
IVб	199—201	46,5	4,0	20,4	3,5	C ₁₅ H ₁₆ BrNO ₆	46,7	4,2	20,7	3,6	78
IVв	206—207*	53,5	4,0	17,4	2,9	C ₂₀ H ₁₈ BrNO ₆	53,6	4,1	17,8	3,1	72
IVг	217—219	59,5	4,5	9,1	3,3	C ₂₀ H ₁₈ CINO ₆	59,5	4,5	8,8	3,5	74
IVд	207—208	53,7	4,0	17,6	3,1	C ₂₀ H ₁₈ BrNO ₆	53,6	4,1	17,8	3,1	85
IVе	196—198	58,8	4,0	15,8	2,6	C ₂₆ H ₂₀ BrNO ₆	58,8	4,0	15,7	2,7	70

* Из ацетона. * Из этанола с диоксидом (1 : 1).

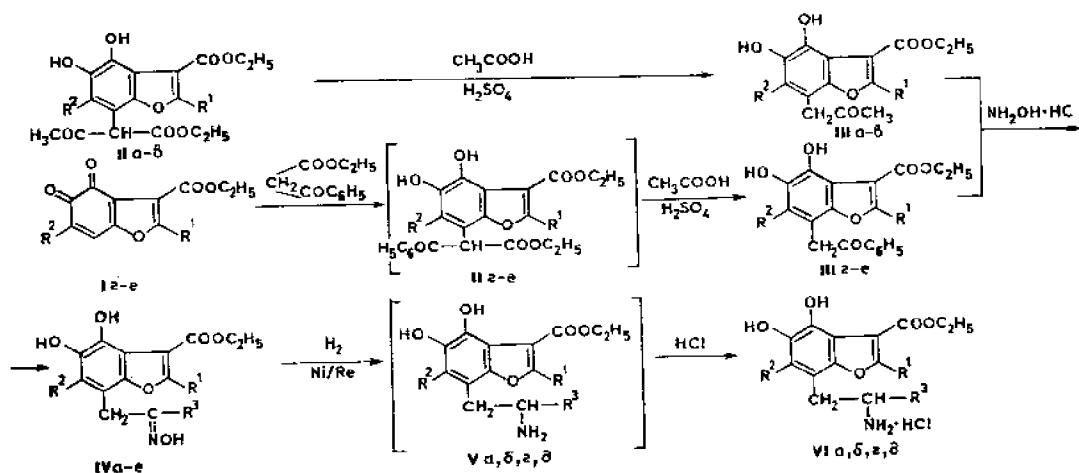
Гидрохлориды 4,5-диокси-7-(2-аминопропил)-
и 4,5-диокси-7-(2-фенил-2-аминоэтил)бензофуранов (VIa, б, г, д)

Соединение	Т. пл., °С	Найдено, %				Брутто-формула	Вычислено, %				Выход, %
		C	H	Cl	N		C	H	Cl	N	
VIa	258—260	49,4	5,3	19,2	3,5	$C_{15}H_{18}ClNO_5 \cdot HCl$	49,5	5,3	19,5	3,8	63
VIб	240—242	44,1	5,1	8,8	3,7	$C_{15}H_{18}BrNO_5 \cdot HCl^a$	44,1	4,7	8,7	3,4	48
VIг	272—274	56,4	5,2	16,7	3,2	$C_{20}H_{20}ClNO_5 \cdot HCl$	56,4	5,0	16,6	3,3	57
VIд	260—261	50,7	4,5	7,6	2,8	$C_{20}H_{20}BrNO_5 \cdot HCl^b$	51,0	4,5	7,5	3,0	46

^a Найдено: Br 19,8%. Вычислено: Br 19,5%. ^б Найдено: Br 17,1%. Вычислено: Br 17,0%.

ацетоуксусного эфира. При действии на них уксусной кислоты в присутствии каталитических количеств концентрированной серной кислоты удалось получить 4,5-диокси-7-ацетонилбензофураны (IIIa—в).

В результате конденсации о-хинонов Iг—с [4] с этиловым эфиром бензоилуксусной кислоты в спирте в присутствии хлористого цинка в качестве катализатора и обработки образующихся при этом 4,5-диокси-бензофуранов IIг—е, замещенных в положении 7 остатком этилового эфира бензоилуксусной кислоты, каталитическими количествами концентрированной серной кислоты в уксусной кислоте синтезированы 4,5-диокси-7-фенацилбензофураны (IIIг—е) (табл. 1). Действием гидроксил-амин в спирте на соединения IIIa—е получены соответствующие оксимы IVa—е (табл. 2). В результате каталитического гидрирования последних над никелем Ренея образуются амины Va,б,г,д, выделенные в виде гидрохлоридов VIa,б,г,д (табл. 3). Основания выделить не представлялось возможным, так как они легко окисляются на воздухе.



I—III а, г $R^1 = \text{CH}_3$, $R^2 = \text{Cl}$; б, д $R^1 = \text{CH}_3$, $R^2 = \text{Br}$; в, е $R^1 = \text{C}_6\text{H}_5$, $R^2 = \text{Br}$; IV—VI а $R^1 = R^3 = \text{CH}_3$, $R^2 = \text{Cl}$; б $R^1 = R^3 = \text{CH}_3$, $R^2 = \text{Br}$; в $R^1 = \text{C}_6\text{H}_5$, $R^2 = \text{Br}$, $R^3 = \text{CH}_3$; г $R^1 = \text{CH}_3$, $R^2 = \text{Cl}$, $R^3 = \text{C}_6\text{H}_5$; д $R^1 = \text{CH}_3$, $R^2 = \text{Br}$, $R^3 = \text{C}_6\text{H}_5$; е $R^1 = R^3 = \text{C}_6\text{H}_5$, $R^2 = \text{Br}$

В ИК спектрах кетопов IIIa—е имеются интенсивные полосы поглощения с максимумами в области 1700—1680 и 1655—1650 см^{-1} , отнесенные к валентным колебаниям $\text{C}=\text{O}$ карбонильной и эфирной групп соответственно (табл. 4). В ИК спектрах оксимов IVa—е имеются полосы поглощения групп $\text{C}=\text{O}$ эфирной (1665—1650) и $\text{C}=\text{N}$ (1620—1580 см^{-1}).

Таблица 4

Спектральные характеристики соединений IIIa—e, IVa—e

Соединение	ИК спектр, ν см ⁻¹			УФ спектр	
	C=O	C—N	OH	λ_{max} , мμ	lg ε
IIIa	1690, 1650	—	3250	205, 250	4,28; 4,10
IIIб	1695, 1650	—	3250	215, 250	4,59; 4,14
IIIв	1700, 1655	—	3410	217, 318	4,61; 4,12
IIIг	1690, 1650	—	3470	220, 255	4,56; 4,38
IIIд	1680, 1650	—	3380	214, 244	4,67; 4,48
IIIe	1690, 1650	—	3490	210, 245	4,53; 4,33
IVa	1650	1580	3430	220, 254, 300 ^a	4,48; 4,14; 3,66
IVб	1650	1580	3430	217, 250, 300 ^a	4,62; 4,15; 3,60
IVв	1660	1620	3470	218, 278, 300	4,60; 4,11; 4,08
IVг	1660	1600	3450	212, 245, 300 ^a	4,56; 4,33; 3,56
IVд	1665	1580	3470	213, 245, 300 ^a	4,57; 4,25; 3,51
IVe	1650	1600	3470	212, 320	4,58; 4,00

^a Плечо.

ИК спектры всех синтезированных соединений характеризуются интенсивной полосой валентных колебаний групп OH в интервале 3490—3250 см⁻¹.

В масс-спектрах соединений IIIa—e, IVa—e, VIa,б,г,д найденные значения массовых чисел молекулярных ионов соответствуют рассчитанным молекулярным массам этих соединений.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры сняты на спектрометрах UR-10 и Perkin—Elmer в суспензии вазелинового масла, УФ спектры — на приборах EPS-3T Hitachi и Perkin—Elmer 575 в спирте. Масс-спектры сняты на масс-спектрометре Varian MAT-112 (70 эВ) с прямым вводом образца в ионный источник. Индивидуальность веществ контролировали на пластинках Silufol-254 в хлороформе. Проявление в УФ свете.

2-Метил-3-этоксикарбонил-4,5-диокси-6-хлор-7-ацетонилбензофуран (IIIa). Растворяют 3,98 г (10 ммоль) 2-метил-3-этоксикарбонил-4,5-диокси-6-хлор-7-(1-этоксикарбонил-2-оксопропил)бензофурана (IIa) при нагревании в 150 мл ледяной уксусной кислоты и кипятят полученный раствор в присутствии каталитических количеств (0,2 мл) концентрированной серной кислоты 6 ч. Затем раствор выливают в 300 мл воды, выделившийся осадок отфильтровывают, промывают водой и перекристаллизовывают из 80% водного изопропилового спирта. Получают 2,7 г (82%) соединения IIIa.

Аналогично получены соединения IIIб,в (табл. 1).

2-Фенил-3-этоксикарбонил-4,5-диокси-6-бром-7-фенилбензофуран (IIIe). Смесь 1,87 г (5 ммоль) 2-фенил-3-этоксикарбонил-4,5-диокси-4,5-дигидро-6-бромбензофурана (Ie), 3,84 г (20 ммоль) этилового эфира бензондихлоруксусной кислоты и 2,8 г безводного хлористого цинка в 50 мл абсолютного этилового спирта кипятят при перемешивании 10—15 мин, затем нагревание прекращают и реакционную массу оставляют охлаждаться 1 ч 30 мин при комнатной температуре. После этого для осветления от окрашенных примесей прибавляют 10 мл насыщенного водного раствора гидросульфита натрия и 50 мл воды. Выпавший осадок соединения IIIe отфильтровывают, промывают водой, метанолам, сушат, затем растворяют при нагревании в 80 мл ледяной уксусной кислоты и кипятят полученный раствор в присутствии каталитических количеств (0,2 мл) концентрированной серной кислоты 6 ч. Раствор выливают в 150 мл воды, выделившийся осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат и перекристаллизовывают из смеси изопропилового спирта с ацетоном (1:1). Получают 1,1 г (44%) соединения IIIe.

Аналогично получены соединения IIIг,д (табл. 1).

Оксим 2-метил-3-этоксикарбоил-4,5-диокси-6-хлор-7-ацетонилбензофурана (IVa). Растворяют 3,26 г (10 ммоль) соединения IIfa при нагревании в 100 мл абсолютного спирта, добавляют 0,9 г (13 ммоль) гидрохлорида гидроксиламина и 1,64 г (20 ммоль) плавленого ацетата натрия. Реакционную массу кипятят 5 ч, затем разбавляют 100 мл воды. Осадок отфильтровывают, промывают водой и спиртом. Получают 3,03 г (88%) соединения IVa.

Аналогично получены соединения IVб—е (табл. 2).

Гидрохлорид 2-метил-3-этоксикарбоил-4,5-диокси-6-хлор-7-(2-аминопропил)бензофурана (VIa). Гидрируют 1,7 г (5 ммоль) оксима IVa в смеси диоксана (100 мл) со спиртом (100 мл) над никелем Ренея (0,5 г) 12 ч при нормальном давлении и температуре 50°. Реакционный раствор фильтруют от катализатора в колбу, содержащую 50 мл эфира, насыщенного хлористым водородом. Растворитель концентрируют в вакууме до небольшого объема (2—3 мл), к остатку прибавляют 7—10 мл ацетона. Образовавшееся кристаллы отфильтровывают, промывают ацетоном и сушат. Получают 1,13 г (63%) соединения VIa.

Аналогично получены соединения VIб,г,д (табл. 3).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Driscoll J. S. J. Pharm. Sci., 1979, vol. 68, p. 1519.
2. Машковский М. Д. Лекарственные средства. М.: Медицина, 1977, т. 1, с. 249.
3. Гринев А. Н., Сорокина И. К. ХГС, 1982, № 10, с. 1356.
4. Гринев А. Н., Архангельская Н. В., Урецкая Г. Я., Власова Т. Ф. ХГС, 1975, № 6, с. 738.

Всесоюзный научно-исследовательский
химико-фармацевтический институт
им. С. Орджоникидзе, Москва 119021

Поступило 10 I 1983

УДК 547.814.5753:541.651:668.819.45

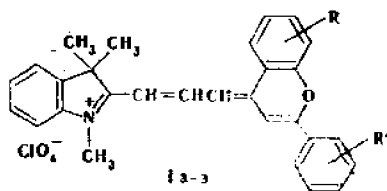
И. М. Гаврилюк, А. А. Ищенко, М. А. Кудинова, А. И. Толмачев

ПИРИЛОЦИАНИНЫ

18*. НЕСИММЕТРИЧНЫЕ ФЛАВИЛОЦИАНИНЫ НА ОСНОВЕ МЕТОКСИЗАМЕЩЕННЫХ СОЛЕЙ 4-МЕТИЛФЛАВИЛИЯ

Синтезированы несимметричные флавилоиндотриметинцианины, в которых метоксигруппа находится поочередно в положениях 5, 6, 7, 8, 2', 3' и 4' флавилинового ядра. Увеличение электронодонорности гетероциклического остатка приводит, как правило, к bathochromному сдвигу полос поглощения красителей, уменьшению ширины этих полос и соотношения интенсивностей в них коротковолнового и длинноволнового максимумов.

Ранее, на примере ряда несимметричных полиметиновых красителей, отличающихся строением одного из гетероциклических остатков, было показано, что форма их длинноволновых полос поглощения меняется с изменением электронной асимметрии красителя [2]. Указанная закономерность должна прослеживаться более отчетливо на примере несимметричных красителей однотипной структуры, электронная асимметрия которых изменяется только под влиянием введения заместителей в один из гетероостатков. С этой целью в настоящей работе синтезирован ряд замещенных флавилоиндотриметинцианина Ia, содержащих метоксигруппу в различных положениях флавилинового остатка (Iб—з). Красители Iб—з были получены конденсацией соответствующих замещенных солей 4-метилфлавилия [1] с 1,3,3-триметил-2-формилметилениндолином в среде уксусного ангидрида.



б R=5-OCH₃; в R=6-OCH₃; г R=7-OCH₃; д R=8-OCH₃; е R'=2'-OCH₃; ж R'=3'-OCH₃; з R'=4'-OCH₃ (не указанные R, R'=H)

В табл. 1 сопоставлены спектральные характеристики красителей Ia—з для их растворов в хлористом метиле и ацетонитриле. Для длинноволновых полос поглощения, имеющих по два максимума, приведены положения этих максимумов и их экстинкции, а также полученные по методу моментов средние положения полос (M^{-1}), их девиации (D_M), силы осцилляторов (f), ширины (σ), коэффициенты асимметрии (γ_1), эксцесса (γ_2) и тонкой структуры (F). При сравнении средних положений полос поглощения видно, что как в малополярном хлористом метиле, так и в сильнополярном ацетонитриле полученные красители (за исключением Id) окрашены глубже, чем незамещенный краситель Ia. Введение метоксигруппы в положение 8 (краситель Id) почти не изменяет положения полосы. Переход от хлористого метилена к ацетонитрилу вызывает во всех случаях смещение полос поглощения в коротковолновую часть спектра и их уширение. Последнее, как правило, сопро-

* Сообщение 17 см. [1].

Характеристика длинноволновых полос поглощения растворов красителей Ia—з

Соединение	Растворитель	λ_{max} , нм	M , нм	D_m , нм	$\lg \epsilon$	ϵ_1/ϵ_2	f	σ , см ⁻¹	γ_1	γ_2	F
Ia	CH ₂ Cl ₂ [4]	595, 640	586,8	24,2	4,69; 4,66	1,07	0,72	1593	1,09	2,8	0,053
	CH ₃ CN	582, 626	559,1	41,1	4,65; 4,52	1,37	0,80	1911	1,26	3,0	0,061
Iб	CH ₂ Cl ₂	596, 636	588,5	17,5	4,84; 4,87	0,90	0,98	1524	1,43	3,6	0,074
	CH ₃ CN	584, 624	563,9	30,1	4,77; 4,68	1,22	1,18	1726	1,11	2,3	0,049
Iв	CH ₂ Cl ₂	604, 646	600,9	16,9	4,86; 4,91	0,89	0,98	1327	1,09	1,9	0,051
	CH ₃ CN	592, 636	577,1	29,4	4,84; 4,77	1,16	1,05	1614	0,97	1,5	0,044
Iг	CH ₂ Cl ₂	598, 638	596,4	10,1	4,88; 4,95	0,84	1,01	1240	1,12	1,9	0,052
	CH ₃ CN	588, 630	575,6	20,1	4,83; 4,81	1,05	1,01	1578	1,21	2,5	0,058
Iд	CH ₂ Cl ₂	598, 639	585,8	23,1	4,76; 4,76	0,98	0,87	1570	1,23	2,8	0,057
	CH ₃ CN	584, 626	558,6	40,6	4,64; 4,54	1,29	0,80	1878	1,18	2,6	0,057
Iе	CH ₂ Cl ₂	602, 648	600,4	12,8	4,83; 4,88	0,87	0,93	1346	1,11	1,9	0,053
	CH ₃ CN	590, 634	572,2	30,1	4,78; 4,69	1,22	0,96	1614	1,01	1,7	0,044
Iж	CH ₂ Cl ₂	596, 640	588,4	23,2	4,85; 4,82	1,08	1,01	1458	1,07	2,0	0,046
	CH ₃ CN	584, 626	564,2	36,5	4,80; 4,66	1,39	1,06	1670	0,94	1,5	0,037
Iз	CH ₂ Cl ₂	606, 650	608,7	11,9	4,85; 4,94	0,82	0,96	1337	1,22	2,5	0,054
	CH ₃ CN	596, 640	581,0	28,0	4,82; 4,79	1,07	1,03	1603	1,11	2,2	0,051

вождается уменьшением γ_1 , γ_2 и F . Несмотря на то, что положение и форма полос поглощения красителей в указанных растворителях различаются, введение метоксигруппы в любое из рассматриваемых положений флавилинового ядра в обоих растворителях вызывает одновременное уменьшение девиаций, ширины полос и отношения интенсивности коротковолнового максимума к длинноволновому. Полученные данные указывают на то, что наблюдаемые эффекты в спектрах поглощения исследуемых красителей при введении метоксигруппы в флавилиновое ядро обусловлены главным образом изменением вибронных взаимодействий, происходящим в результате изменения электронной асимметрии красителей. Это подтверждается тем, что расстояние между коротковолновым и длинноволновым максимумами поглощения, несмотря на довольно сильное перераспределение интенсивностей, остается, в пределах точности их определения в этой области (± 1 нм), практически постоянным ($\sim 1150 \pm 50$ см⁻¹), т. е. близким к частоте полносимметричного колебания связи C—C хромофора в возбужденном состоянии [3], определяющего контур длинноволновых полос полиметинового красителей. Сужение полос поглощения, уменьшение девиаций и соотношения интенсивностей максимумов при переходе от незамещенного красителя (Ia) к метоксизамещенным (Iб—з) свидетельствует об уменьшении электронной асимметрии, а следовательно, об ослаблении вибронных взаимодействий у последних. Такая картина, в свою очередь, указывает на большую электронодонорность рассматриваемых метоксизамещенных гетероциклических ядер по сравнению с незамещенным. На основании приведенных в табл. 1 спектральных характеристик для замещенных в бензопириллиновом цикле красителей Iб—д можно составить не зависящий от растворителя ряд, в котором возрастает электронодонорность рассматриваемых гетероостатков:

без заместителя $< 8 < 5 < 6 < 7$.

Что касается красителей, замещенных в положениях 2', 3' и 4', то они образуют другой, тоже не зависящий от растворителя, ряд, в котором электронодонорность гетероостатков возрастает в последовательности:

без заместителя $\leq 3' < 2' < 4'$.

Поскольку в случае красителей, замещенных в положениях 2', 3' и 4', имеет место, как показано в работе [1], уменьшение торсионного угла

между плоскостями фенильного заместителя и бензопирилевого цикла за счет эффекта прямого полярного сопряжения метоксигрупп с общей хромофорной системой, на основании вышеприведенных спектральных характеристик расположить исследованные красители в общий ряд по электронодонорности не удастся.

Таким образом, путем введения заместителей в одно из гетероциклических ядер несимметричных полиметиновых красителей можно изменять электронную асимметрию этих красителей, что позволяет управлять формой их полос поглощения.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Моменты полос поглощения определены, как в работе [1]. Чистоту красителей контролировали методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254. Элюент — нитрометан.

Таблица 2

Перхлораты 1,3,3-триметил-2-[3-(метоксифлавенилиден-4)-1-пропенил]-3Н-индолия

Соединение	Т. пл., °С	Найдено, %			Брутто-формула	Вычислено, %			Выход, %
		С	Н	Cl		С	Н	Cl	
Iб	260—261	67,3	5,3	6,3	$C_{30}H_{28}ClNO_6$	67,5	5,3	6,7	20
Iв	251—252	67,2	5,3	6,4	$C_{30}H_{28}ClNO_6$	67,5	5,3	6,7	63
Iг	256—257	67,1	5,2	6,2	$C_{30}H_{28}ClNO_6$	67,5	5,3	6,7	65
Id	235—236	67,1	5,2	6,4	$C_{30}H_{28}ClNO_6$	67,5	5,3	6,7	30
Ie	230—231	(5,7)*		6,8	$C_{30}H_{28}ClNO_6$	(5,8)*		6,7	70
Iж	258—259	67,5	5,4	6,6	$C_{30}H_{28}ClNO_6$	67,5	5,3	6,7	75
Iз	247—248	67,4	5,1	6,5	$C_{30}H_{28}ClNO_6$	67,5	5,3	6,7	80

* Содержание OSN_3 .

Перхлорат 1,3,3-триметил-2-[3-(5-метоксифлавенилиден-4)-1-пропенил]-3Н-индолия (Iб, табл. 2). Смесь 0,176 г (0,5 ммоль) перхлората 4-метил-5-метоксифлавилия [1] и 0,134 г (0,63 ммоль) 1,3,3-триметил-2-формилметилениндолия в 1,5 мл перегнанный уксусного ангидрида нагревают при интенсивном кипении 5—7 мин. После охлаждения осаждают эфиром (20—30 мл), осадок отфильтровывают, очищают хроматографией в хлороформе на окиси алюминия с последующим осаждением из ацетонитрильного раствора 20% $HClO_4$.

Красители Iв—з (табл. 2) получают аналогично соединению Iб, используя перхлораты соответствующих метоксизамещенных 4-метилфлавилия, из которых 4'-метоксизамещенный описан в работе [5], а остальные — в работе [1]. Для очистки все красители перекристаллизуют из уксусной кислоты.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гаврилюк И. М., Ищенко А. А., Кудинова М. А., Толмачев А. И. ХГС, 1983, № 3, с. 304.
2. Толмачев А. И., Кудинова М. А., Деревянко Н. А. ХГС, 1974, № 1, с. 53.
3. Pouradier J. J. chim. phys., 1964, t. 61, p. 1107.
4. Толмачев А. И., Деревянко Н. А., Ищенко А. А. ХГС, 1982, № 9, с. 1173.
5. Reynolds G., Allan J. van, Daniel D. J. Heterocycl. Chem., 1970, vol. 7, p. 1395.

Институт органической химии
АН Украинской ССР, Киев 252660

Поступило 16 VI 1982
После переработки 9 III 1983

УДК 547.313'841:542.953.1:543.422.25'51

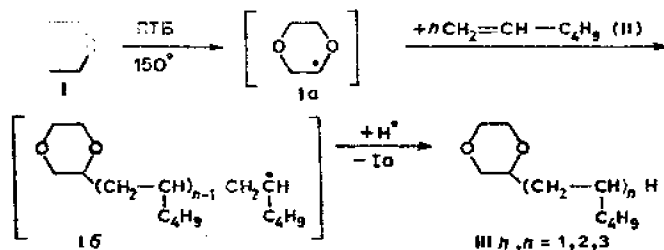
Д. Э. Круглов, О. Г. Сафиев, С. С. Злотский, Д. Л. Рахманкулов

РАДИКАЛЬНАЯ ТЕЛОМЕРИЗАЦИЯ 1-ГЕКСЕНА 1,4-ДИОКСАНОМ

Установлено, что в результате радикальной теломеризации 1-гексена 1,4-диоксаном образуются теломергомологи ряда 2-алкил-1,4-диоксанов. Рассчитаны частные константы передачи цепи процесса. Изучены масс-спектры продуктов реакции.

Реакциям радикальной теломеризации низших олефинов различными органическими соединениями посвящены многочисленные работы [1, 2]. Однако сведения о теломеризации непредельных углеводородов циклическими эфирами практически отсутствуют.

Нами установлено, что в результате теломеризации 1-гексена (II) 1,4-диоксаном (I), инициируемой перекисью *трет*-бутила (ПТБ), образуются теломергомологи ряда 2-алкил-1,4-диоксанов (III_n):



Очевидно, циклический радикал Ia присоединяется по двойной углерод-углеродной связи мономера II и растущие макрорадикалы (Ib) за счет передачи цепи на телоген I образуют соединения ряда III_n: гексил-1,4-диоксан (III₁), (2-бутил)октил-1,4-диоксан (III₂) и (2,4-дибутил)децил-1,4-диоксан (III₃). Суммарный выход идентифицированных продуктов реакции III_n (n = 1, 2, 3) достигает 85% в расчете на превращенный олефин (табл. 1).

С увеличением загрузки олефина увеличивается содержание в реакционной смеси высших гомологов III_n (n > 3) при одновременном снижении доли низших (n ≤ 3, табл. 2). Значения частотных констант передачи цепи (C_n), рассчитанные по методу [3], невелики: C₁ = 0,41, C₂ = 0,23, C₃ = 0,23 (табл. 2), из чего следует, что в реакции с 1-гексеном 1,4-диоксан как переносчик цепи по эффективности близок к 1,3-диоксацикланам

Таблица 1

Баланс реакции радикальной теломеризации 1-гексена
1,4-диоксаном (150°, 1 ч, количество ПТБ 0,6 ммоль)

Загрузка, ммоль		Израсходовано, ммоль		Образовалось, ммоль		
1,4-диоксан	1-гексен	1,4-диоксан	1-гексен	III ₁	III ₂	III ₃
11,4	2,4	0,7	0,9	0,5	0,1	0,1
11,3	4,7	1,3	2,1	0,9	0,4	0,2
11,4	5,5	1,5	2,1	0,8	0,3	0,2

Таблица 2

Частные константы передачи цепи в радикальной теломеризации 1-гексена (II)
1,4-диоксаном (I) (150°, 1 ч, [ПТБ]=3,2%)

Начальная загрузка, ммоль		Конверсия			Содержание теломергомологов III _n , моль				Частные константы передачи цепи C		
I	II	K _{II} *, %	K _I *, %	$\frac{K_{II}}{K_I}$	III ₁	III ₂	III ₃	III _{n>3}	C ₁	C ₂	C ₃
11,35	1,21	39	8	0,09	82	12	4	2	0,36	0,19	0,18
11,36	2,38	40	6	0,17	66	21	8	5	0,33	0,26	0,26
11,26	3,50	40	7	0,25	60	17	11	12	0,40	0,20	0,22
11,30	4,71	44	7	0,33	56	18	10	16	0,45	0,24	0,24
11,36	5,47	39	15	0,41	54	18	11	17	0,49	0,27	0,27
Среднеарифметические значения частных констант C _n									0,41	0,23	0,23
Среднеарифметическая ошибка									0,05	0,03	0,03

[4], карбоновым кислотам и их эфирам [1]. Малые значения C_n показывают, что растущие радикалы легче реагируют с олефином, чем с теломером.

Продукты III₁ и III₂ были выделены из реакционной массы методом препаративной ГЖХ, строение их установлено методами ПМР и хромато-масс-спектрометрии (табл. 3).

Соединение III₃ выделить не удалось, оно идентифицировано хроматографически по линейной зависимости логарифмов времен удерживания в ряду соединений III₁—III₃ от числа мономерных звеньев в молекуле, а также на основании рассмотрения масс-спектров.

В спектрах ПМР соединений III₁ и III₂ имеются характерные мультиплетные сигналы протонов 1,4-диоксанового цикла в области 3,42—4,64 м. д., а также протонов метильных (0,83 м. д.), метиленовых и метиновых групп (1,11—1,44 м. д., м).

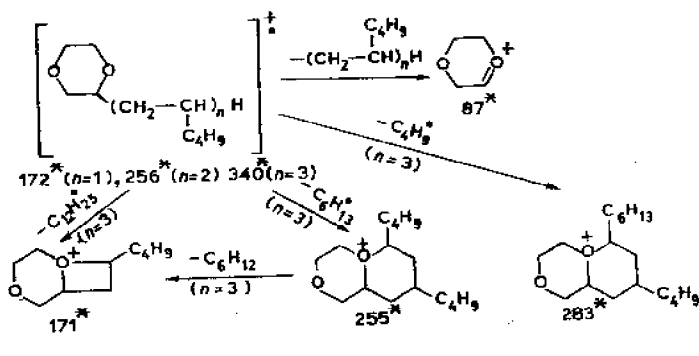
Изучение масс-спектров теломергомологов III_n (n=1—3) показало, что характеристическим для этих соединений является пик ионов с массой 87 (для III₁ и III₂ он максимален), образующийся при диссоциации молекулярного иона по экзациклической связи. В масс-спектрах теломеров III₁ и III₂ наблюдаются малоинтенсивные пики молекулярных ионов с массами 172 и 256 соответственно. Остальные ионы образуются, по-видимому, в результате последовательного отщепления углеродородных

Таблица 3

Физико-химические константы и масс-спектры продуктов реакции

Соединение	n _D ²⁰	d ₄ ²⁰	Т. кип., °С (давление, мм)	Найдено, %		Брутто-формула	Вычислено, %		Масс-спектр, m/z (относительная интенсивность, %)
				C	H		C	H	
III ₁	1,4412	0,918	77—79 (2)	70,16	11,32	C ₁₀ H ₂₀ O ₂	69,70	11,72	43 (33,6), 44 (23,3), 55 (18,2), 57 (14,8), 59 (16,4), 70 (18,0), 87 (100,0), 97 (10,7), 113 (6,3), 172 (8,1)
III ₂	1,4529	0,896	120—122 (1)	74,26	12,98	C ₁₆ H ₃₂ O ₂	74,92	12,60	43 (44,7), 45 (21,7), 55 (36,6), 57 (39,1), 59 (29,8), 87 (100,0), 97 (16,2), 137 (15,7), 171 (17,9), 194 (18,7), 256 (1,2)
III ₃	—	—	—	—	—	—	—	—	43 (58,1), 45 (6,4), 55 (30,9), 57 (39,5), 59 (32,4), 69 (18,6), 71 (22,0), 73 (17,4), 87 (22,9), 141 (41), 171 (100), 255 (62,3), 283 (6,8)

фрагментов от молекулярного иона. На основании полученных данных можно предложить следующую схему распада соединений III_n под действием электронного удара:



Кроме того в масс-спектрах теломергомологов III_n интенсивны пики углеводородных ионов (43, 55, 57 и т. д.).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Реакцию теломеризации проводили в толстостенных ампулах по методике, описанной в [5], в течение 1 ч при температуре 150°.

Масс-спектры получены на хромато-масс-спектрометре фирмы Finnigan-4021: стеклянная капиллярная колонка (5 м, фаза SE-30), ионизирующее напряжение 70 эВ, температура источника 250°. Спектры ПМР получены на спектрометре Tesla BS-497, рабочая частота 100 МГц, внешний стандарт ГМДС, растворитель— CCl_4 . Выделение продуктов реакции методом препаративной ГЖХ осуществляли на приборе ПАХВ-08 (катарометр, газ-носитель — гелий 3,6 л/ч, колонка 1200×9 мм с 20% СКТФТ-50 на хроматоне N-AW). Количественный анализ реакционной смеси вели методом ГЖХ на приборе Цвет-152 (катарометр, газ-носитель — гелий 3,0 л/ч, колонка 3000×4 мм с 20% СКТФТ-50 на хроматоне N-AW).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Freidlina P. Kh., Terent'ev A. B. Accounts Chem. Res., 1977, № 10, p. 9.
2. Величко Ф. К., Васильева Т. Т., Петрова Р. Г., Терентьев А. Б. ЖВХО, 1979, № 2, с. 83.
3. Mayo P. R. J. Amer. Chem. Soc., 1948, vol. 70, p. 3689.
4. Наянов В. П., Зорин В. В., Терентьев А. Б., Злотский С. С., Рахманкулов Д. Л. ЖОХ, 1976, т. 12, с. 1398.
5. Энглин Б. А., Осипов Б. Н., Фрейдлина Р. Х. Изв. АН СССР. Сер. хим., 1967, № 8, с. 1736.

Уфимский нефтяной институт,
Уфа 450062

Поступило 2 II 1983

УДК 547.841:542.953:543.422

В. Я. Денисов, Т. Н. Грищенко, Е. П. Фокин

СИНТЕЗ И РЕАКЦИИ 6-ОКСИ-2,4-ДИМЕТИЛ-
1,3-БЕНЗОДИОКСАНА

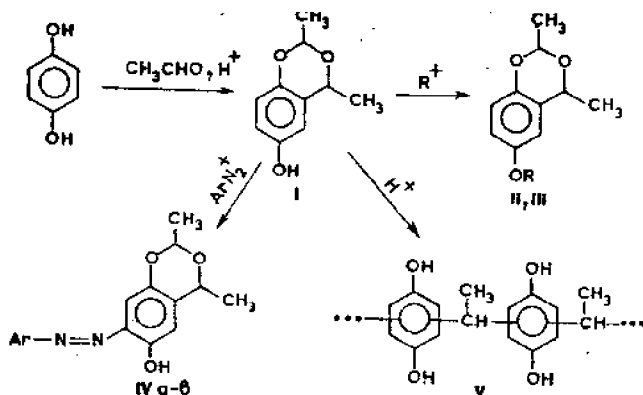
При взаимодействии гидрохинона и ацетальдегида в смеси уксусной и соляной кислот (3:1) при 0—5° образуется 6-окси-2,4-диметил-1,3-бензодиоксан, который дает простые и сложные эфиры по гидроксильной группе, вступает в реакции азосочетания, а под действием кислот претерпевает поликонденсацию с раскрытием 1,3-диоксанового цикла.

Хотя взаимодействие фенолов с альдегидами в кислой среде рассматривается как общий метод синтеза 1,3-бензодиоксанов (метод Борше—Беркута) [1, 2], в действительности эта реакция может приводить к различным по структуре соединениям, особенно в случае многоатомных фенолов, например к порфириноподобным соединениям [3], 1,3,5-бензотриоксепинам [4], 3,3',6,6'-тетраоксидифенилметану [5]. Кроме того, в присутствии кислотных катализаторов гидрохинон с формальдегидом и другими альдегидами может давать продукты поликонденсации [6]. Из приведенных данных видно, что пригодность метода Борше—Беркута для синтеза 1,3-бензодиоксановых соединений из многоатомных фенолов требует подтверждений, несмотря на описанный ранее [7] пример получения производного 1,3-бензодиоксана из 2,6-дихлоргидрохинона и хлораля.

С целью разработки способа получения производных 1,3-бензодиоксана на основе гидрохинона нами исследовано взаимодействие этого двухатомного фенола с ацетальдегидом. Установлено, что при выдерживании с ацетальдегидом в эфире или бензоле, содержащем соляную кислоту, гидрохинон не подвергается ощутимым изменениям в отличие от фенола, который в аналогичных условиях реагирует с образованием 2,4-диметил-1,3-бензодиоксана [8]. Целевой продукт — 6-окси-2,4-диметил-1,3-бензодиоксан (I) — получен нами при выдерживании гидрохинона с ацетальдегидом (1:2) в смеси уксусной и концентрированной соляной кислот (3:1) при температуре 0—5°; вместо ацетальдегида можно также использовать паральдегид.

Бензодиоксан I при обработке диметилсульфатом и щелочью образует метиловый эфир (II), при обработке уксусным ангидридом дает соответствующий ацетат (III). Нами найдено, что бензодиоксан I способен вступать в реакцию азосочетания лишь с достаточно активными диазосоединениями, такими, как соли нитро- и хлорфенилдиазония, давая азосоединения IV. С диазотированными анилином, *п*-толуидином, *п*-анилидином реакция не идет. Разработанный нами путь синтеза арилазопроизводных 1,3-бензодиоксана с электропоакцепторными заместителями в азоарильной группе может служить хорошим дополнением к известному способу [9] получения азосоединений ряда 1,3-бензодиоксана с электронодонорными заместителями в азоарильной группе, основанному на азосочетании диазотированного 6-амино-1,3-бензодиоксана с фенолами.

В соответствии с литературными данными [1] бензодиоксан I относительно стабилен в щелочной среде, но чувствителен к действию кислот. Растворенный в разбавленной щелочи, он выдерживает нагревание до температуры кипения раствора, тогда как под действием соляной кислоты легко разлагается с раскрытием 1,3-диоксанового цикла. Продуктом разложения является твердое вещество, не плавящееся при нагревании до 300°, для которого на основании аналитических и спектральных данных мы предполагаем структуру полимера ивовалачного типа (V).



II R=CH₃; III R=CH₃CO; IVa Ar=C₆H₄NO₂-p; б Ar=C₆H₄NO₂-o; в Ar=C₆H₄Cl-o

Молекулярная масса полимера V, образующегося при непродолжительном выдерживании (0,5 ч при 20°) бензодioxана I в смеси соляной и уксусной кислот (1:5), около 1300. С увеличением времени реакции образуется полимер с более высокой молекулярной массой. Остатки гидрохинона в полимере V соединены друг с другом через этилиденные группы CH(CH₃). Наряду с ними макромолекула содержит, по-видимому, одну или несколько простых эфирных групп CH(CH₃)-O-CH(CH₃) (судя по элементному анализу и ИК спектру). Полимер V нерастворим в воде, растворим в водной щелочи, ацетоне, спирте, дioxане, пиридине. С уксусным ангидридом этот полимер, реагируя за счет гидроксильных групп, дает соответствующий ацетат. Следует отметить, что полимер V образуется как побочный продукт реакции при синтезе бензодioxана I, причем повышение температуры способствует образованию полимера.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записаны на приборе UR-20, УФ спектры сняты на спектрофотометре Specord UV-vis, спектры ПМР записаны на спектрометре Tesla BS-487 C (80 МГц) с ГМДС в качестве внутреннего стандарта.

6-Окси-2,4-диметил-1,3-бензодioxан (I). К раствору 9 г (0,2 моль) ацетальдегида или 13 г (0,1 моль) паральдегида в 15 мл уксусной кислоты прибавляют по каплям 5 мл концентрированной соляной кислоты при охлаждении реакционной колбы льдом, добавляют 11 г (0,1 моль) гидрохинона и перемешивают смесь при 0—5° до тех пор, пока весь взятый гидрохинон не перейдет в раствор (6—8 ч). Образовавшийся светло-коричневый раствор выдерживают еще 3 ч при 0—5°, разбавляют 100 мл воды, экстрагируют хлороформом (5×50 мл). Экстракт промывают водой, сушат над прокаленным сульфатом магния, хлороформ отгоняют, очищают перегонкой в вакууме, получая бесцветное густое масло, т. кип. 142—143° (4 гПа), выход 13 г (72%). УФ спектр (в гептане), λ_{max} (lg ε): 220 (3,65), 227 (3,60), 295 нм (3,47). ИК спектр (в CCl₄): 3620 (O—H своб.), 3430 шир. (O—H связан.), 2945, 2885 и 2800 см⁻¹ (CHCH₃). Спектр ПМР (в CCl₄): 1,34 (3H, д, J=6 Гц, 4-CH₃); 1,40 (3H, д, J=5 Гц, 2-CH₃); 4,90 (1H, кв, J=6 Гц, 4-H); 5,03 (1H, кв, J=5 Гц, 2-H); 6,42—6,58 (3H, м, C₆H₃); 7,16 м. д. (1H, шир., O—H). Найдено: С 66,60; Н 6,9%; M⁺ 180. C₁₀H₁₂O₃. Вычислено: С 66,6; Н 6,7%; M 180 (см. также [10]).

6-Метокси-2,4-диметил-1,3-бензодioxан (II). К раствору 20 г (0,11 моль) бензодioxана I в смеси 200 мл ацетона и 400 мл 10% раствора едкого натра прибавляют за 4 ч 53 г (0,42 моль) диметилсульфата при 28—32°, перемешивают смесь 2 ч, выливают в 500 мл воды, экстрагируют хлороформом (4×150 мл), экстракт промывают водой, сушат над прокаленным сульфатом магния, хлороформ отгоняют, перегоняют в вакууме, получают 18,4 г (85%) метилового эфира II. Бесцветное масло, т. кип. 110° (6 гПа). Спектр ПМР (в CCl₄): 1,42 (3H, д, J=5 Гц, 2-CH₃); 1,44 (3H, д, J=6,5 Гц, 4-CH₃); 3,65

(3H, с, CH_3O); 4,96 (1H, кв, $J=6,5$ Гц, 4-H); 5,04 (1H, кв, $J=5$ Гц, 2-H); 6,42—6,62 м. д. (3H, м, C_6H_3). Найдено: С 68,0; Н 7,4%. $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_3$. Вычислено: С 68,0; Н 7,2%.

6-Ацетокси-2,4-диметил-1,3-бензодиоксан (III). Смесь 20 г (0,11 моль) бензодиоксана I и 40 г (0,4 моль) уксусного ангидрида в 40 мл уксусной кислоты выдерживают 1 сут при комнатной температуре, затем кипятят 6 ч, охлаждают, выливают на 200 г льда, экстрагируют хлороформом (4×100 мл); экстракт промывают водой, 2% раствором соды и снова водой, хлороформ отгоняют, перегоняют в вакууме, получают 22 г (90%) ацетата III. Бесцветное масло, т. кип. 168° (13 гПа). ИК спектр (в CCl_4): 1765 см^{-1} ($\text{C}=\text{O}$). Найдено: С 64,6; Н 6,3%. $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_4$. Вычислено: С 64,9; Н 6,3%.

Азосочетание бензодиоксана I. А. Диазораствор, полученный диазотированием 3,83 г (28 ммоль) *п*-нитроанилина по [11], прибавляют за 1 ч 30 мин к раствору 5 г (28 ммоль) бензодиоксана I в 500 мл 4% раствора едкого натра, поддерживая температуру смеси $0-5^\circ$, перемешивают смесь до исчезновения диазосоединения. Смесь подкисляют до pH 4, осадок азосоединения отфильтровывают, промывают водой, сушат, получают 6,1 г (67%) 7-*п*-нитрофенилазо-6-окси-2,4-диметил-1,3-бензодиоксана (IVa). Красные иглы, т. пл. $201-201,5^\circ$ (из смеси бензол—этанол, 1:2). УФ спектр (в спирте), λ_{max} (lg ϵ): 271 (3,79), 355 (4,34), 494 нм (3,92). Спектр ПМР (ДМСО- D_6): 1,46 (3H, д, $J=5$ Гц, 4- CH_3); 1,55 (3H, д, $J=6$ Гц, 2- CH_3); 5,15 (1H, кв, $J=5$ Гц, 4-H); 5,59 (1H, кв, $J=6$ Гц, 2-H); 6,80—7,00 (2H, м, C_6H_2); 8,13 (2H, д, $J=9$ Гц, $\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2$); 8,35 м. д. (2H, $J=9$ Гц, $\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2$). Найдено: С 58,4; Н 4,7; N 12,4%; M^+ 329. $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_5$. Вычислено: С 58,3; Н 4,7; N 12,7%; M 329.

Б. Азосочетанием бензодиоксана I с диазотированным *о*-нитроанилином аналогично предыдущему получают 7-*о*-нитрофенилазо-6-окси-2,4-диметил-1,3-бензодиоксан (IVб), выход 61%. Фиолетовые кристаллы, т. пл. $179,5-180,5^\circ$ (из смеси бензол—этанол, 1:2). УФ спектр (в спирте), λ_{max} (lg ϵ): 264 (3,98), 356 (4,14), 517 нм (3,85). Найдено: С 58,4; Н 4,6; N 12,8%; M 329. $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_5$. Вычислено: С 58,3; Н 4,7; N 12,7%; M 329.

В. Азосочетанием бензодиоксана I с диазотированным *о*-хлоранилином получают 7-*о*-хлорфенилазо-6-окси-2,4-диметил-1,3-бензодиоксан (IVв), выход 97%. Оранжевые иглы, т. пл. $175-175,5^\circ$ (из спирта). УФ спектр (в спирте), λ_{max} (lg ϵ): 362 (4,23), 458 нм (3,71). Спектр ПМР (CDCl_3): 1,55 (3H, д, $J=5$ Гц, 4- CH_3); 1,66 (3H, д, $J=6$ Гц, 2- CH_3); 5,08 (1H, кв, $J=5$ Гц, 4-H); 5,65 (1H, кв, $J=6$ Гц, 2-H); 6,90—7,85 (6H, м, Ar); 13,39 м. д. (1H, с, OH). Найдено: С 60,3; Н 4,8; Cl 11,0%; M 332 (изотермическая дистилляция). $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}_5$. Вычислено: С 60,3; Н 4,7; Cl 11,1%; M 318,5.

Кислотное расщепление бензодиоксана I. А. К раствору 0,5 г (3 ммоль) бензодиоксана I в 5 мл уксусной кислоты приливают 1 мл соляной кислоты (d 1,18), выдерживают смесь 30 мин при 20° , выливают в 40 мл воды, выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат, получают 0,29 г полимера V. После переосаждения гексаном из смеси ацетона и бензола (1:1) продукт реакции представляет собой светло-коричневый порошок, который не плавится при нагревании до 300° . ИК спектр (в KBr): 3400 шир. ($\text{O}-\text{H}$), 3040 ($\text{C}-\text{H}$ аром.), 2980, 2940 и 2880 (CHCH_3), 1630 и 1505 ($\text{C}=\text{C}$), 1430 (CHCH_3), 1070 ($\text{C}-\text{O}-\text{C}$), 830 см^{-1} (C_6H_2). Спектр ПМР (ацетон- D_6): 1,10—1,60 (3H, м, CH_3); 3,45 (1H, с, OH); 4,25—4,75 (1H, м, CH); 6,25—6,85 (2H, м, Ar); 7,78 м. д. (1H, с, OH). Найдено: С 68,9; Н 5,8%; M 1283; 1290 (эбулиоскопический метод).

Б. К раствору 0,5 г (3 ммоль) бензодиоксана I в 10 мл уксусной кислоты приливают 2 мл концентрированной соляной кислоты и выдерживают смесь 5 ч при 20° . После разбавления смеси водой, отделения выпавшего осадка и высушивания получают 0,41 г полимера V. Светло-коричневый порошок, т. пл. выше 300° (переосаждение из ацетона бензолом). По ИК спектру полученное соединение идентично образцу, описанному выше. Найдено: M 2960 (эбулиоскопический метод).

При выдерживании полимера V с уксусным ангидридом в пиридине 3 ч при 25° образуется нерастворимый в водной щелочи ацетат, что указывает на этерификацию гидроксильных групп. Светло-серый порошок, разлагающийся при нагревании выше 160° (после переосаждения гексаном из бензола). ИК спектр (в KBr): 1765 см^{-1} ($\text{C}=\text{O}$). Найдено: С 64,7; Н 5,5%.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гетероциклические соединения / Под ред. Р. Эльдерфальда. М.: ИЛ, 1960, т. 6, с. 52.
2. Иванский В. И. Химия гетероциклических соединений. М.: Высшая школа, 1978, с. 367.

3. *Niedert I. B., Vogel H. J.* J. Amer. Chem. Soc., 1940, vol. 62, p. 2512.
4. *Sloof G.* Rec. trav. chim., 1935, vol. 54, p. 995.
5. *Шорыгин П.* ЖРФХО, 1908, т. 39, с. 1105.
6. *Кассиди Г. Дж., Кун К. А.* Окислительно-восстановительные полимеры (редокс-полимеры). Л.: Химия, 1967, с. 42.
7. *Chataway F. D., Calvet F. J.* Chem. Soc., 1928, p. 2913.
8. *Adler E., Euler H. V., Gie G.* Ark. Kemi. Mineral Geol., 1943, vol. 16A, p. 20; C.A., 1944, vol. 38, 5839.
9. Soc. pour l'ind. chim. a Bâle. Pat. 580092 (GB); C. A., 1947, vol. 41, 6057.
10. *Фокин Е. П., Денисов В. Я.* А. с. 480702 (СССР); опубл. в Б. И., 1975, № 30, с. 73.
11. *Фирц-Давид Г. Э., Бланже Э.* Основные процессы синтеза красителей. М.: ИЛ, 1957, с. 234.

Кемеровский государственный университет,
Кемерово 650043

Поступило 28 VI 1982
После переработки 6 IV 1983

Новосибирский институт органической химии
Сибирского отделения АН СССР,
Новосибирск 630090

УДК 547.869.2'371'435.1.27.544.07:543.422

Б. У. Минбаев, М. Ф. Шостаковский, А. Д. Кагарлицкий

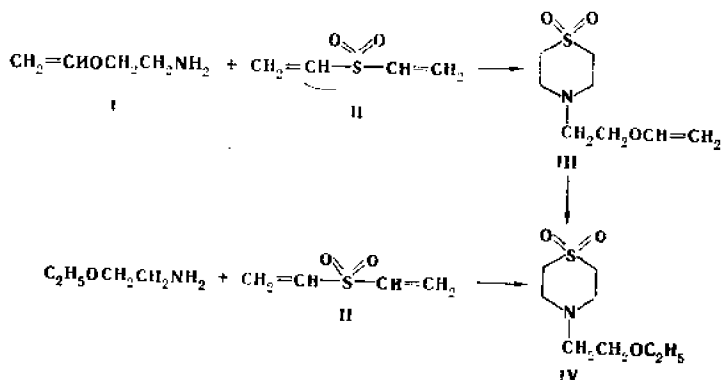
СИНТЕЗ ВИНИЛОВОГО И ЭТИЛОВОГО ЭФИРОВ 4-β-ОКСИЭТИЛ-1,4-ПЕРГИДРОТИАЗИН-1,1-ДИОКСИДА

Осуществлен синтез производных 1,4-пергидротиазин-1,1-диоксида, содержащих эфирную группу, взаимодействием винилового и этилового эфиров моноэтаноламина с дивинилсульфоном в метаноле.

Известно, что одним из путей синтеза производных 1,4-тиазин-1-оксида и 1,4-тиазин-1,1-диоксида является взаимодействие первичных аминов с дивинилсульфоксидом и дивинилсульфоном [1—4]. 1,4-Тиазин-1,1-диоксид со сложной эфирной группой получен реакцией этилового эфира глицина с дивинилсульфоном [5]. N-Винилокси(алкокси)-алкиламещенные 1,4-тиазин-1,1-диоксиды до сих пор в литературе не описаны.

С целью синтеза производного 1,4-пергидротиазин-1,1-диоксида, содержащего фрагмент простого винилового эфира, нами изучено взаимодействие винилового эфира моноэтаноламина (I) с дивинилсульфоном (II).

Виниловый эфир I вводили в реакцию с эквимолекулярным количеством сульфона II в метаноле при охлаждении с последующим непродолжительным кипячением реакционной смеси. В этих условиях протекает гетероциклизация и с выходом 82% образуется виниловый эфир 4-β-оксизтил-1,4-пергидротиазин-1,1-диоксида (III). Взаимодействием этилового эфира моноэтаноламина с сульфеном II получен соответствующий этиловый эфир 4-β-оксизтил-1,4-пергидротиазин-1,1-диоксида (IV).



Соединения III и IV — легко перегоняемые в вакууме маслообразные жидкости, хорошо растворимые во многих органических растворителях. В ИК спектрах соединений III и IV полосы, обусловленные симметричными и антисимметричными колебаниями группы <SO_2 тиазиноксидного цикла, лежат в интервале 1130—1140 и 1335—1340 см^{-1} [6]. Полосы при 1625 и 3130 см^{-1} относятся к поглощению винильной группы, а при 1200 см^{-1} — к поглощению группы $\text{C}-\text{O}-\text{C}=\text{}$. Наблюдаемое смещение полосы поглощения простой эфирной связи в длинно-

волновую область, очевидно, обусловлено p — π -сопряжением в оксигенильной группе [7]. Строение полученных соединений подтверждено также спектрами ПМР и каталитическим гидрированием III, приводящим к IV.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры сняты на спектрофотометрах UR-20 и Specord 75 IR в жидкой пленке, спектры ПМР — в CDCl_3 на приборе Tesla BS-487 C (80 МГц, внутренний стандарт — ГМДС). В работе использован дивинилсульфон фирмы Fluka AG (Швейцария). Виниловый эфир I и этиловый эфир моноэтаноламина получены по методам [8] и [9] соответственно.

4- β -Винилоксиэтил-1,4-пергидротиазин-1,1-диоксид (III). К раствору 5,22 г (60 ммоль) винилового эфира I в 15 мл сухого метанола при -10° и перемешивании прибавляют 7,08 г (60 ммоль) сульфона II в 15 мл метанола, не допуская разогревания реакционной смеси выше $+10^\circ$. Затем смесь кипятят 1 ч, растворитель удаляют на ротормном испарителе, остаток перегоняют в вакууме и получают 10,09 г (82%) соединения III с т. кип. $128-130^\circ$ (1,9 гПа); n_D^{20} 1,5090, d_4^{20} 1,2204. ИК спектр:

1200 ($\text{C}-\text{O}-\text{C}=\text{O}$), 1625, 3130 ($\text{C}=\text{CH}_2$); 1130, 1310—1340 ($\text{O}=\text{S}=\text{O}$) cm^{-1} . Спектр

ПМР: 2,5—3,1 [10H, м, $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{S}$]; 3,7 (2H, м, OCH_2); 3,9 (1H, д); 4,1 (1H, д); 6,3 м. д. (1H, кв). $J_{ac}=14$; $J_{bc}=7$; $J_{ab}=-1,8$ Гц. Найдено: С 46,7; Н 7,1; N 7,0; S 15,2%. $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{NO}_3\text{S}$. Вычислено: С 46,8; Н 7,3; N 6,8; S 15,6%.

4- β -Этоксигтил-1,4-пергидротиазин-1,1-диоксид (IV). А. Аналогично предыдущему из 3,56 г (40 ммоль) этилового эфира моноэтаноламина и 4,72 г (40 ммоль) сульфона II получают 6,62 г (80%) 4- β -этоксигтил-1,4-пергидротиазин-1,1-диоксида (IV). Т. кип. $132-134^\circ$ (2 гПа); n_D^{20} 1,4908, d_4^{20} 1,1775. ИК спектр: 1140 ($\text{C}-\text{O}-\text{C}$), 1130,

1310—1335 ($\text{O}=\text{S}=\text{O}$) cm^{-1} . Спектр ПМР: 1,1 (3H, т, CH_3); 2,5—2,8 (2H, м, CH_2N);

3,0 [8H, м, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{S}$]; 3,2—3,6 м. д. (4H, м, CH_2OCH_2). Найдено: С 46,0; Н 7,9; N 6,5; S 15,1%. $\text{C}_8\text{H}_{17}\text{NO}_3\text{S}$. Вычислено: С 46,4; Н 8,2; N 6,8; S 15,5%.

Б. Гидрирование 4,1 г (20 ммоль) винилового эфира III в 30 мл этанола в присутствии 1,0 г скелетного никеля проводят в каталитической утке до полного насыщения. Затем отфильтровывают катализатор, удаляют растворитель на ротормном испарителе, остаток перегоняют в вакууме и выделяют 3,06 г (74%) соединения IV, совпадающего по данным ИК и ПМР спектров с образцом, полученным по методу А.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Арбузов Б. А., Бутенко Г. Г., Ремизов А. Б., Климовицкий Е. Н. ХГС, 1972, № 3, с. 410.
2. Гусарова Н. К., Ефремова Г. Г., Амосова С. В., Трофимов Б. А., Воронков М. Г. А. с. 535303 (СССР); опубли. в Б. И., 1976, № 42, с. 60.
3. Трофимов Б. А., Гусарова Н. К., Ефремова Г. Г., Никольская А. Н., Амосова С. В. ЖОрХ, 1981, т. 17, с. 1984.
4. Quinlan Patrick M. Pat. 4 263 433 (US); РЖХ, 1982, 4Н 172П.
5. Bellart A. C. Phosph. and Sulphur, 1979, vol. 6, p. 33.
6. Наканиси К. Инфракрасные спектры и строение органических соединений. М.: Мир, 1965, с. 67.
7. Трофимов Б. А., Косицына Э. И., Шергина Н. И., Шевченко С. Г., Вялых Е. П. Изв. АН СССР, сер. хим., 1971, № 7, с. 1581.
8. Шостаковский М. Ф. Простые виниловые эфиры. Изд-во АН СССР, 1952, с. 103.
9. Кириллос И. В., Шостаковский М. Ф., Минбаев Б. У., Мухаметжанов М. Н. А. с. 662548 (СССР); опубли. в Б. И., 1979, № 18, с. 116.

УДК 547.733'831.3'837.6'838'863.1'89.07:543.422

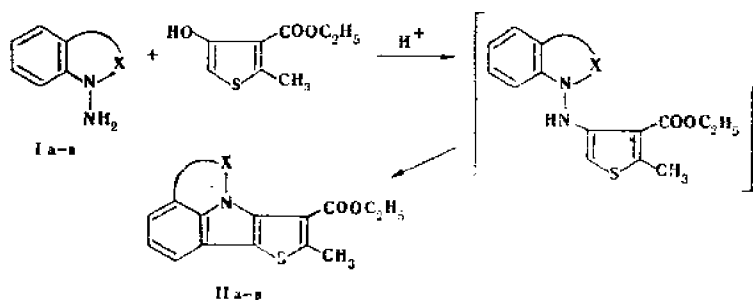
А. Н. Гринев, Е. В. Ломанова, Ю. И. Трофимкин

СИНТЕЗ НОВЫХ КОНДЕНСИРОВАННЫХ ГЕТЕРОЦИКЛОВ ПО МЕТОДУ ФИШЕРА

Конденсацией по Фишеру 2-метил-3-карбэтокси-4-окситиофена с 1-аминопроизводными тетрагидрохинолина, тетрагидрохиноксалина и дигидро[1,5]бензодиазепин-4-она получены производные тиеноиндолопиридина, тиеноиндолопиазина и тиеноиндолодизапина. При взаимодействии N-ацетилиндоксила с 1-аминопроизводными тетрагидрохинолина и дигидро[1,5]бензодиазепин-4-она в аналогичных условиях получены производные индолоиндолопиридина и индолоиндолодизапина.

Метод Фишера, наиболее универсальный метод синтеза разнообразных производных индола, нашел применение для получения конденсированных гетероциклов [1, 2]. Метод позволил конденсацией 2-метил-3-карбэтокси-4-окситиофена с фенилгидразином получить также производные тиено[3,2-*b*]индола [3]. Это необычный пример реакции Фишера. Производное окситиофена существует в оксиформе и взаимодействие его с фенилгидразином, вероятно, приводит к производному тиенилфенилгидразина, которое затем претерпевает перегруппировку, аналогичную *o*-бензидиновой [4].

В настоящей работе эти исследования по синтезу новых конденсированных гетероциклов получили дальнейшее развитие. При взаимодействии 1-аминопроизводных тетрагидрохинолина, тетрагидрохиноксалин-3-она и дигидро[1,5]бензодиазепин-4-она с 2-метил-3-карбэтокси-4-окситиофеном получены производные тиено[3',2',-2,3]индоло[1,7*a*,7-*ab*]пиридина (IIа), тиено[3',2',-2,3]индоло[1,7*a*,7-*ab*]пиазина (IIб) и тиено[3',2',-2,3]индоло[1,7*a*,7-*ab*]дизапина (IIв).

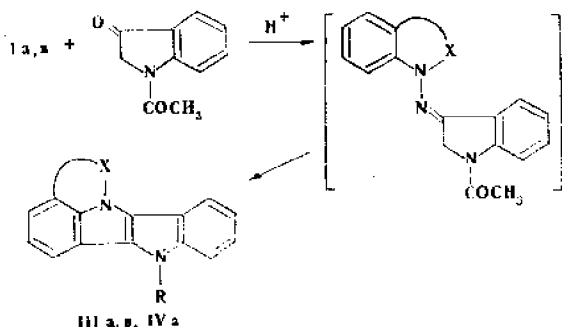


I, II а X = —(CH₂)₃—; б X = —NH—C(=O)—CH₂—; в X = —NH—C(=O)—(CH₂)₂—

Реакцию 1-амино-1,2,3,4-тетрагидрохинолина (Iа), полученного по описанному методу [5], с 2-метил-3-карбэтокси-4-окситиофеном, проводили в уксусной кислоте в присутствии концентрированной соляной кислоты при 70—80°. В результате было получено соединение IIа. В других случаях 1-амино-3-кето-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин (Iб) и 1-амино-2,3-дигидро[1,5]бензодиазепин-4-он (Iв), полученные восстановлением соответствующих нитрозопроизводных [6, 7] цинком в уксусной кислоте, без выделения из реакционного раствора вводили в конденсацию с 2-метил-3-карбэтокси-4-окситиофеном. В результате были получены

соединения IIб, в. В качестве катализатора также применялась концентрированная соляная кислота.

В отличие от окситиофена N-ацетилиндоксил существует в кето-форме [8] и поэтому процесс образования производных индолоиндола можно представить по обычной схеме реакции Фишера.



IIIa $X = -(CH_2)_3-$, $R = -COCH_3$; IIIb $X = -NH-C(=O)-(CH_2)_2-$, $R = -COCH_3$; IVa $X = -(CH_2)_3-$, $R = H$

N-Ацетилиндоксил вводили во взаимодействие с соединениями Ia, в условиях, описанных выше. В качестве катализатора использовали *п*-толуолсульфокислоту. В результате были получены представители новых гетероциклических систем — производные индоло[3,2-*b*]индоло[1,7а,7-*ab*]пиридина (IIIa) и индоло[3,2-*b*]индоло[1,7а,7-*ab*]дизапирина (IIIb). В связи с трудностью выделения индивидуального соединения IIIa его подвергали щелочному гидролизу и в результате получили индоло[3,2-*b*]индоло[1,7а,7-*ab*]пиридин (IVa).

Данные ИК и УФ спектроскопии подтверждают строение полученных соединений.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры измерены на спектрометрах UR-10 и Perkin—Elmer в вазелиновом масле, УФ спектры — на приборах EPS-3T Hitachi и Perkin—Elmer 575 в диоксане.

8-Метил-9-карбэтокси-2,3-дигидротieno[3',2'-2,3]индоло[1,7а,7-*ab*]пиридин (IIa). К суспензии 4,7 г (0,04 моль) 2-метил-3-карбэтокси-4-окситиофена в 75 мл 50% уксусной кислоты добавляют при перемешивании 7,5 г (0,05 моль) 1-амино-1,2,3,4-тетрагидрохинолина. Смесь нагревают на кипящей водяной бане 2 ч, охлаждают льдом, выпавший осадок отфильтровывают и промывают водой. Выход 9 г (30%), т. пл. 107—109° (из метанола). ИК спектр: 790 (тиофеновый цикл), 1690 cm^{-1} ($C=O$). УФ спектр, λ_{max} (lg ϵ): 220 (4,42), 240 (4,56), 270 (3,90), 315 нм (4,03). Найдено: С 68,4; Н 5,7; N 4,8; S 10,6%. $C_{17}H_{17}NO_2S$. Вычислено: С 68,2; Н 5,7; N 4,7; S 10,7%.

8-Метил-9-карбэтокси-2,3-дигидротieno[3',2'-2,3]индоло[1,7а,7-*ab*]пиазин-2(3H)-он (IIб). К суспензии 3,5 г (0,02 моль) 1-нитрозо-3-кето-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалина в 35 мл ледяной уксусной кислоты при охлаждении льдом и перемешивании небольшими порциями добавляют 6,5 г (0,1 моль) цинковой пыли при температуре не выше 25°. Осадок — непрореагировавший цинк и ацетат цинка — отфильтровывают и промывают на фильтре 10 мл уксусной кислоты. К объединенному фильтрату (раствор 1-амино-3-кето-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалина в уксусной кислоте) добавляют 3,7 г (0,02 моль) 2-метил-3-карбэтокси-4-окситиофена и 2 мл (0,02 моль) концентрированной соляной кислоты. Полученный таким образом реакционный раствор нагревают при перемешивании на кипящей водяной бане 2 ч, а затем охлаждают льдом, разбавляют 75 мл воды, осадок отфильтровывают и промывают водой. Выход 2,4 г (38%), т. пл.

291—293° (из диоксана). ИК спектр: 800 (тиофеновый цикл); 1680, 1710 (C=O), 3060, 3250 см⁻¹ (NH амида). УФ спектр, $\lambda_{\max}$ (lg ϵ): 225 (4,48), 400 (4,34), 420 нм (4,26). Найдено: С 60,9; Н 4,5; N 8,9; S 9,9%. C₁₆H₁₄N₂O₃S. Вычислено: С 61,1; Н 4,5; N 8,9; S 10,2%.

9-Метил-10-карбэтокси-1,2-дигидротмено [3',2'-2,3]индоло [1,7a,7-ab] [1,5]дiazепин-3-он (IIa) получают аналогично соединению IIб из 1-нитрозо-2,3-дигидро[1,5]бензодиазепин-4-она. Выход 15%, т. пл. 222—224° (из диоксана). ИК спектр: 785 (тиофеновый цикл), 1660, 1690 (C=O), 3100, 3200 см⁻¹ (NH амида). УФ спектр, $\lambda_{\max}$ (lg ϵ): 200 (4,15); 225 (4,53), 250 (4,34), 310 нм (4,06). Найдено: С 62,4; Н 5,3; N 8,4; S 9,9%. C₁₇H₁₆N₂O₃S. Вычислено: С 62,2; Н 4,9; N 8,5; S 9,8%.

8-Ацетил-1,2-дигидроиндоло [3,2-b]индоло [1,7a,7-ab] [1,5]дiazепин-3(4H)-он (IIIa) получают аналогично соединению IIa из 1-нитрозо-2,3-дигидро[1,5]бензодиазепин-4-она и N-ацетилиндоксила. Выход 12%, т. пл. >300° (из уксусной кислоты). ИК спектр: 1650, 1685 (C=O), 3100, 3200 см⁻¹ (NH амида). Найдено: С 71,8; Н 4,5; N 13,3%. C₁₉H₁₃N₃O. Вычислено: С 71,9; Н 4,8; N 13,2%.

2,3-Дигидроиндоло [3,2-b]индоло [1,7a,7-ab]пиридин (IVa). Соединение IIIa получают аналогично IIa из 1-амино-1,2,3,4-тетрагидрохинолина и N-ацетилиндоксила, а затем осадок IIIa (1,33 г) обрабатывают 2,28 г (0,04 моль) едкого кали в 10 мл метанола. Реакционную смесь кипятят 10 мин, охлаждают и разбавляют 30 мл воды. Выход 0,8 г (71%), т. пл. 167—169° (из диоксана). ИК спектр: 3380 см⁻¹ (NH индольного цикла). УФ спектр, $\lambda_{\max}$ (lg ϵ): 213 (4,22), 240 (4,24), 264 (4,66), 327 нм (4,33). Найдено: С 83,3; Н 5,7; N 11,3%. C₁₇H₁₄N₂. Вычислено: С 82,9; Н 5,7; N 11,4%.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Кинцурашвили Л. А., Хоштария Т. Е., Курковская Л. Н., Суворов Н. Н. ХГС, 1980, № 2, с. 203.
2. Гринев А. Н., Трофимкин Ю. И., Ломанова Е. В., Андреева Н. И., Машковский М. Д. Хим.-фарм. журн., 1978, № 7, с. 80.
3. Bepary E., Bagavial A. Ber., 1915, Bd 48, S. 593.
4. Курило Г. Н., Рябова С. Ю., Гринев А. Н. ХГС, 1979, № 6, с. 832.
5. Кост А. Н., Юдин Л. Г. ЖОХ, 1955, т. 25, с. 117.
6. Perkin W. H., Riley G. C. J. Chem. Soc., 1923, vol. 123, p. 2399.
7. Ried W., Urluss G. Chem. Ber., 1953, Bd 86, S. 1101.
8. Жунгетиу Г. И. Индоксил, его аналоги и производные. Кишинев: Штиинца, 1979, с. 83.

Всесоюзный научно-исследовательский
химико-фармацевтический институт
им. С. Орджоникидзе, Москва 119815

Поступило 27 XII 1982

УДК 547.789.1.3.6'491.8'895'712.36.07:543.422:541.623

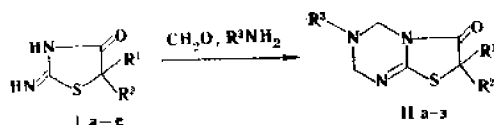
С. Ю. Соловьёва, С. М. Рамш, А. И. Гинак

ИССЛЕДОВАНИЕ РЕАКЦИОННОЙ СПОСОБНОСТИ И ТАУТОМЕРИИ АЗОЛИДИНОВ

41*. «АНОМАЛЬНЫЕ» ПРОДУКТЫ АМИНОМЕТИЛИРОВАНИЯ 2-ИМИНОТИАЗОЛИДИН-4-ОНА ВОДНЫМ ФОРМАЛЬДЕГИДОМ И ПЕРВИЧНЫМИ АМИНАМИ

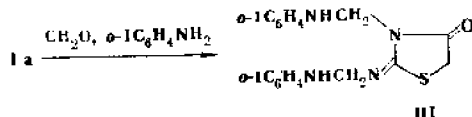
В результате аминометилирования 2-иминотиазолидин-4-она водным формальдегидом и некоторыми первичными алифатическими аминами образуются соответствующие тиазоло[3,2-*a*]-1,3,5-триазины, замещенные по положению C₍₇₎ конденсированной гетероциклической системы. При использовании в качестве аминоконпонента *o*-тоданилина образуется 2,3-бисаминометильное производное.

В работе [1] мы показали, что аминометилирование 2-иминотиазолидин-4-она (Ia) и некоторых его 5-замещенных производных первичными аминами при приблизительно 3-кратном избытке формальдегида приводят к образованию соответствующих 6-оксо-2,3,4,5,6,7-гексагидротиазоло[3,2-*a*]-1,3,5-триазинов (II, R³=Alk, Ar; R¹=R²=H, R¹=R²=CHAr). Продолжая изучение этой реакции, мы установили, что наряду с ожидаемыми тиазоло[3,2-*a*]триазинами (IIa—д) в некоторых случаях образуются «аномальные» продукты аминометилирования.



I a R¹=R²=H; б R¹=H, R²=CH₃; в R¹=H, R²=C₂H₅; г R¹-R²=CHC₆H₄Cl-*p*;
 д R¹-R²=CHC₆H₄Br-*p*; е R¹-R²=CHC₆H₄F-*p*; II а R¹=H, R²=C₂H₅, R³=C₆H₅;
 б R¹=H, R²=C₂H₅, R³=β-нафтил; в R¹-R²=CHC₆H₄Cl-*p*, R³=C₆H₅;
 г R¹-R²=CHC₆H₄Br-*p*, R³=C₆H₅; д R¹-R²=CHC₆H₄F-*p*, R³=C₆H₅; е R¹=CH₂OH, R²=CH₃, R³=C₆H₅; ж R¹=R²=CH₂OH, R³=*t*-Bu; з R¹=R²=CH₂OH, R³=C₆H₅CH₂

При использовании в качестве аминоконпонента *o*-замещенных анилинов образование бициклических структур не имеет места. Продукт реакции с *o*-хлоранилином выделить не удалось, хотя, по данным ТСХ, он присутствует в реакционной смеси. Аминометилирование *o*-тоданилином приводит к образованию бисаминометилпроизводного III, для которого циклизация с образованием триазинового цикла, вероятно, невозможна из-за значительных пространственных затруднений.



В спектре ПМР соединения III присутствуют две группы сигналов, мультиплетность каждой из которых характерна для системы A₂B (рис. 1). Сигналы протонов фрагментов CH₂NH могут быть вида A₂B при условии, что протоны NH являются медленно обменивающимися [2].

* Сообщение 40 см. [1].

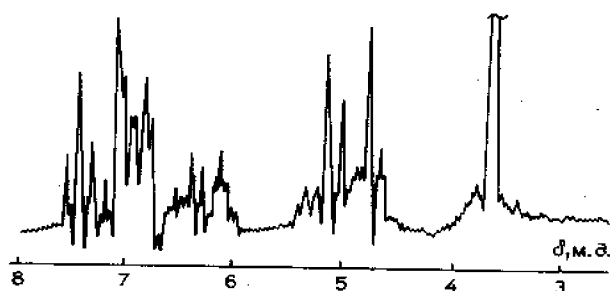


Рис. 1. Спектр ПМР соединения III в CDCl_3 (100 МГц).

В данном случае выполнение этого условия является весьма вероятным, поскольку ассоциация с участием групп NH вследствие пространственных затруднений должна быть незначительной. При добавлении D_2O в ампулу с образцом соединения III вид спектра не изменяется, но при добавлении трифторуксусной кислоты сигналы протонов NH исчезают, а характер расщепления сигналов протонов CH_2 изменяется. Две узкие полосы в ИК спектре соединения III (3370 и 3425 см^{-1}) обусловлены валентными колебаниями неассоциированных групп NH [2].

При аминотетилировании некоторых производных соединения Ia в гидроксилсодержащих растворителях из реакционной смеси вместо ожидаемых оснований Манниха выделены продукты оксиметилирования по положению $\text{C}_{(5)}$ тиазолинового цикла [3]. В ряде случаев наряду с реакцией аминотетилирования, затрагивающей амидиновую часть молекул соединений Ia, б, имеет место реакция оксиметилирования по положению $\text{C}_{(5)}$, в результате чего образуются «смешанные» аминотетильные-гидроксиметильные производные Пс—з.

Соединение Пс было выделено из реакционной смеси аминотетилирования 2-имино-5-метилтиазаolidин-4-она (Iб) анилином в присутствии 5-кратного избытка формальдегида. При аминотетилировании соединения Ia трет-бутил- и бензиламном получены соединения Пж, з. Образование тиазинового цикла подтверждается наличием в спектрах ПМР соединений Пс—з сигналов протонов групп 2- и 4- CH_2 (см. таблицу). Триплет гидроксильных протонов обусловлен вицинальным спин-спиновым взаимодействием с метиленовыми протонами благодаря замедленному обмену из-за участия гидроксильной группы в слабой внутримолекулярной водородной связи (ВМВС) или (н) ВС с растворителем. Незвьявалентность метиленовых протонов гидроксиметильной группы в соединении Пс может быть объяснена наличием хирального центра.

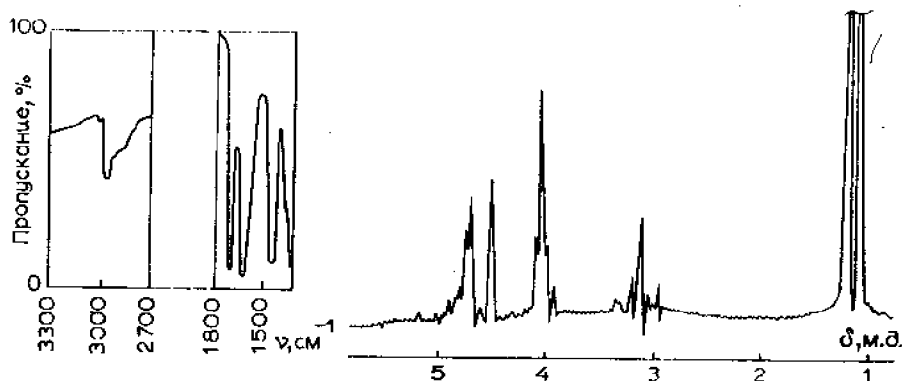


Рис. 2. ИК спектр (в перфторвазелиновом масле) и спектр ПМР (в CDCl_3 , 100 МГц) соединения III.

6-Оксо-2,3,4,5,6,7-гексагидротиазола[3,2-а]-1,3,5-триазины

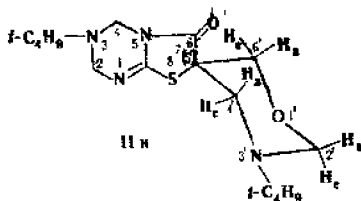
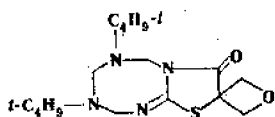
Соединение	Т. пл., °C	УФ спектр, λ_{max} нм (lg ϵ)	ИК спектр, см ⁻¹		Спектр ПМР, м. д.		Найдено, %		Брутто-формула	Вычислено, %		Выход, %
			C=O	C=N	2-H	4-H	N	S		N	S	
IIa	107	236 (4,21)	1715	1630	5,17	4,87	16,0	12,4	C ₁₃ H ₁₆ N ₃ OS	16,1	12,3	74
IIб	102	215 (4,89), 241 (4,98)	1700	1635, 1620, 1545	5,28	4,97	13,6	11,2	C ₁₇ H ₁₇ N ₃ OS	13,5	10,3	68
IIв	184	235 (4,36), 335 (4,51)	1710, 1680	1640	5,34	4,99	11,8	10,0	C ₁₈ H ₁₄ ClN ₃ OS ^a	11,8	9,0	76
IIг	185	237 (4,26), 335 (4,53)	1710	1630	5,35	5,00	10,4	9,0	C ₁₈ H ₁₄ BrN ₃ OS ^b	10,5	8,0	90
IIд	178	235 (4,24), 330 (4,43)	1700	1630	5,31	4,99	12,3	9,9	C ₁₈ H ₁₄ FN ₃ OS ^a	12,4	9,5	83
IIе	154	235 (4,14)	1700	1615	5,10	4,85	15,5	11,4	C ₁₃ H ₁₆ N ₃ O ₂ S	15,2	11,5	91
IIж	159	219 (4,12)	1710	1630, 1625	4,92	4,66	15,4	11,4	C ₁₁ H ₁₉ N ₃ O ₂ S	15,4	11,7	22
IIз	136—138	210 (4,21)	1720	1635	4,49	4,35	14,1	10,1	C ₁₄ H ₁₇ N ₃ O ₂ S	13,7	10,4	28
IIи	126—127	217 (4,05)	1710	1635	4,79	4,52	16,6	9,9	C ₁₆ H ₂₈ N ₄ O ₂ S	16,4	9,4	12

^a Найдено: Cl 10,0%. Вычислено: Cl 10,0%. ^b Найдено: Br 20,8%. Вычислено: Br 20,0%. ^a Найдено: F 5,2%. Вычислено: F 5,6%.

Узкую интенсивную полосу при 3490 см⁻¹ в ИК спектре кристаллического образца соединения IIж мы относим к валентным колебаниям гидроксильной группы, участвующей в образовании слабой ВМВС [2]. Две интенсивные широкие полосы при 3310 и 3110 см⁻¹ принадлежат колебаниям ассоциированных гидроксильных групп. ИК спектр в области колебаний связей C=O и C=N и УФ спектр соединения IIж похожи на спектры метилированных производных соединения Ia с фиксированной иминоструктурой, когда двойная азот-углеродная связь расположена вне цикла [4]. Дериватографическое исследование показало, что при температуре выше 140° начинается убыль веса образца соединения IIж, сопровождаемая эндотермическим тепловым эффектом, однако визуально фиксируемая температура плавления 159—160° соответствует проекции конечной точки энтальпийного пика на температурную кривую.

Соединение IIз имеет ИК спектр, аналогичный таковому для соединения IIж, за исключением того, что отсутствует высокочастотная полоса при 3490 см⁻¹. Мультиплет при 3,80—3,75 м. д. в спектре ПМР соединения IIз принадлежит протонам метиленовой группы бензильного радикала (3,75 м. д.) и метиленовым протонам двух гидроксиметильных группировок, сигналы которых расщеплены на винциальных гидроксильных протонах. Триплет гидроксильных протонов (5,60 м. д., $J=5$ Гц) и расщепление метиленовых протонов гидроксиметильных групп исчезают при добавлении D₂O.

Массы молекулярных ионов в масс-спектрах соединений IIж, з соответствую их составу. Из реакционной смеси аминометилирования соединения Ia трет-бутиламином было выделено также «низкоплавкое» соединение IIи. Масса его молекулярного иона, найденная из масс-спектра высокого разрешения с использованием в качестве внутреннего стандарта 3-метил-6-оксо-7-н-бромбензиден-2,3,4,5,6,7-гексагидротиазола[3, 2-а]-триазина [1] (M 338,23), составляет 340 а. е. В ИК спектре соединения IIи (рис. 2) отсутствуют полосы, которые можно было бы отнести к колебаниям связей NH и OH, в остальном он аналогичен ИК спектру «высокоплавкого» продукта IIж. УФ спектр соединения IIи изменяется во времени, что свидетельствует о разложении соединения в условиях спектрофотометрирования. Из двух возможных изомерных структур: тиазолотетразолин-спиро-оксетана и тиазолотриазилин-спиро-оксазина, — последняя более согласуется с наблюдаемым характером спектра ПМР.



Четыре сигнала, лежащие в области резонанса метиленовых протонов, имеют мультиплетную структуру (рис. 2), отношение интенсивностей составляет $3\text{H} : 2\text{H} : 3\text{H} : 2\text{H}$. Два сигнала метиленовых протонов с интенсивностью по 9H каждый принадлежат двум неэквивалентным трет-бутильным группам. При добавлении D_2O к раствору соединения II в CDCl_3 вид спектра ПМР не изменяется. Сигналы при 4,79 и 4,52 м.д., как и в случае соединения IIж, мы относим к резонансам протонов метиленовых групп триазинового цикла. Лежащий в слабом поле квартет 3,02, 3,13, 3,20, 3,31 м.д. (2H) принадлежит аксиальному и экваториальному протонам метиленовой группы $\text{C}_{(7)}-\text{CH}_2-\text{N}$ оксазинового кольца. Расщепление может быть обусловлено как влиянием диамагнитной анизотропии связей оксазинового кольца, находящегося в жесткой заторможенной конформации кресла [2, 5], так и различной степенью экранирования карбонильной группой, находящейся в β -положении по отношению к рассматриваемой метиленовой группе. Резонанс 3,96 м.д. следует отнести к метиленовой группе $\text{O}-\text{CH}_2-\text{N}$ оксазинового цикла, для которой при изображенной на рис. 2 конформации значительное различие в химических сдвигах аксиального и экваториального протонов件возможно*. Тогда расщепленный сигнал, налагающийся на резонансы 4,79 и 3,96 м.д., относится к резонансу протонов H_a и H_b метиленовой группы $\text{C}_{(7)}-\text{CH}_2-\text{O}$. Сильное различие в химических сдвигах этих протонов обусловлено проявлением диамагнитной анизотропии карбонильной группы благодаря особой геометрии молекулы. Такое отнесение не является, однако, бесспорным, поскольку для оксазинового кольца энергетически выгодной может оказаться конформация ванны [5, 6]. Тогда сигнал 3,96 м.д. обусловлен резонансом метиленовых протонов $\text{C}_{(7)}-\text{CH}_2-\text{O}$, что весьма правдоподобно по аналогии с соединением IIж, а отдельные сигналы, налагающиеся на резонансы 4,79 и 3,96 м.д., принадлежат протонам H_a и H_b метиленовой группы $\text{O}-\text{CH}_2-\text{N}$, которая при конформации ванны (или искаженной ванны [5]) должна находиться вблизи от карбонильного кислорода.

По данным ТСХ при гидролизе «низкоплавкого» соединения II кипятием в воде в течение 1 ч «высокоплавкий» продукт IIж не образуется; при гидролизе обоих соединений, IIж и II, пятно исходного триазолидона Ia также не обнаружено. Оба соединения, IIж и II, устойчивы при кипячении в этаноле в течение нескольких минут.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ПМР сняты на приборах Tesla BS-467 (60 МГц), Tesla BS-487C (80 МГц) и Tesla BS-497C (100 МГц), внутренний стандарт ГМДС; спектры ПМР соединений IIб—з сняты в $\text{DMSO}-\text{D}_6$, соединений IIа, и — в CDCl_3 , соединений IIе, III — в CDCl_3 и $\text{DMSO}-\text{D}_6$, рабочая частота 60 МГц [соединения IIа, б, е ($\text{DMSO}-\text{D}_6$), з, III ($\text{DMSO}-\text{D}_6$)], 80 МГц [соединения IIв—д, е (CDCl_3)] и 100 МГц [соединения IIж, и, III (CDCl_3)]. ИК спектры сняты на спектрофотометре ИКС-29 в вазелиновом и перфторвазелиновом маслах, УФ спектры — на спектрофотометре СФ-16 в этаноле. Молекулярные массы определены на приборах МХ-1303 и МХ-1320 с системой прямого ввода образца, ионизирующее напряжение 15 и 70 эВ, температура системы напуска на 30–40° ниже температуры плавления образца. Дериwаtограмма записана на дериватографе сис-

* трет-Бутильная группа занимает экваториальное положение [5].

темы F. Paulik, I. Paulik, L. Erdey, навеска 25 мг, время одного оборота барабана 100 мин, чувствительность ДТА 1/3, ДТГ 1/30, ТГ 50 мв, скорость нагрева 8 град/мин, эталон Al_2O_3 . ТСХ проводилась на пластинках Silufol UV-254. Элюенты этанол—хлороформ, 1:4 (соединения IIа—ж, и), 1:10 (соединения III), ацетон—гексан, 1:2 (соединения IIз). Для перекристаллизации полученных соединений использовали растворители: бензол—гексан, 2:1 (соединения IIа—е), бензол—гексан, 1:5 (соединения IIи), бензол (соединения IIж, з, III).

3-β-Нафтил-6-оксо-7-этил-2,3,4,5,6,7-гексагидротиазоло[3,2-а]-1,3,5-триазин (IIб) и **3-фенил-6-оксо-7-арилiden-2,3,4,5,6,7-гексагидротиазоло[3,2-а]-1,3,5-триазин (IIв—д)** получены в результате аминометилирования 2-иминотиазолидин-4-она (Iа) известным способом [1], с той лишь разницей, что при получении соединений IIв—д реакционную смесь кипятят 1 ч.

3-Фенил-6-оксо-7-этил-2,3,4,5,6,7-гексагидротиазоло[3,2-а]-1,3,5-триазин (IIа). Перемешивают 1,4 г (0,01 моль) 2-имино-5-этилтиазолидин-4-она (Iв), 0,93 г (0,01 моль) анилина и 4 мл (~0,05 моль) формалина в 30 мл этанола в течение 30 мин до полного растворения исходного тиазолидона Iв. После потирания стеклянной палочкой о стенки стакана начинает выпадать осадок соединения IIа, который фильтруют через 4 ч.

3-Фенил-6-оксо-7-метил-7-гидроксиметил-2,3,4,5,6,7-гексагидротиазоло[3,2-а]-1,3,5-триазин (IIе). Кипятят 2,6 г (0,02 моль) 2-имино-5-метилтиазолидин-4-она (Iб), 1,9 г (0,02 моль) анилина и 8 мл (~0,10 моль) формалина в 30 мл этанола в течение 5 мин до растворения исходного соединения Iб, затем нагревание прекращают и дают реакционной смеси свободно испаряться в течение ночи. После испарения растворителя прозрачный маслянистый остаток растворяют в 25 мл бензола и трут стеклянной палочкой о стенки стакана с раствором. Через ~5 мин выпадает осадок соединения IIе. Спектр ПМР ($CDCl_3$, 80 МГц): 6,88—7,33 (5H, м, аром.); 5,10 (2H, с, 2- CH_2); 4,85 (2H, с, 4- CH_2); 4,10 (1H, OH); 3,90, 3,75, 3,55, 3,40 (2H, $C_{(7)}-CH_2$); 1,46 м.д. (3H, с, CH_3); спектр ПМР ($DMCO-D_6$, 60 МГц): 6,70—7,32 (5H, м, аром.); 5,52, 5,43, 5,33 (1H, OH); 5,07 (2H, с, 2- CH_2); 4,80 (2H, с, 4- CH_2); 3,55, 3,48, 3,45, 3,40 (2H, $C_{(7)}-CH_2$); 1,32 м.д. (3H, с, CH_3).

3-трет-Бутил-6-оксо-7,7-бисгидроксиметил-2,3,4,5,6,7-гексагидротиазоло [3,2-а] -1,3,5-триазин (IIж). Перемешивают 4,6 г (0,04 моль) соединения Iа, 2,9 г (0,04 моль) трет-бутиламина и 14,4 мл (~0,18 моль) формалина при комнатной температуре 30 мин, затем реакционную смесь обрабатывают бензолом 3×20 мл. Выпавший через несколько часов из водного слоя осадок соединения IIж отфильтровывают и промывают гексаном. Спектр ПМР (внешний стандарт ГМДС): 5,64 (2H, т, $J=5$ Гц, OH); 4,92 (2H, с, 2- CH_2); 4,66 (2H, с, 4- CH_2); 3,94, 3,88 (4H, $C_{(7)}-CH_2$); 1,34 м.д. (9H, с, *t*-Bu).

3-Бензил-6-оксо-7,7-бисгидроксиметил-2,3,4,5,6,7-гексагидротиазоло [3,2-а] -1,3,5-триазин (IIз). Перемешивают 2,3 г (0,02 моль) соединения Iа, 3,2 г (0,03 моль) бензиламина и 8 мл (~0,10 моль) формалина в 30 мл этанола ~1 ч (до исчезновения осадка соединения Iа), этанол отгоняют и остаток обрабатывают теплым (30—40°) бензолом 3×20 мл. Бензольный экстракт сушат сульфатом натрия, бензол отгоняют и гексаном высаживают вязкое белое масло, затвердевающее при растирании. Если масло не затвердевает, то гексан декантируют и повторяют переосаждение еще раз. Спектр ПМР: 7,50 (5H, м, C_6H_5); 5,60 (2H, т, $J=5$ Гц, OH); 4,49 (2H, с, 2- CH_2); 4,35 (2H, с, 4- CH_2); 3,80 (4H, д, $J=5$ Гц, $C_{(7)}-CH_2$); 3,75 м.д. (2H, с, $C_{(3)}-CH_2$).

2-о-Йодфенилметилимино-3-о-йодфенилметилтиазолидин-4-он (III). Смесь 4,6 г (0,04 моль) соединения Iа, 8,8 г (0,04 моль) о-йоданилина и 16 мл (~0,20 моль) формалина в 60 мл этанола перемешивают 30 мин, после чего реакционную смесь оставляют стоять в течение суток. Выпавший осадок соединения III отфильтровывают и кристаллизуют из бензола. Выход 7,4 г (32% по соединению Iа). Т. пл. 140°. ИК спектр: 3425, 3370 (NH), 1730 ($C=O$), 1635 cm^{-1} ($C=N+Het$). УФ спектр (в этаноле), λ_{max} (lg ε): 215 (4,78), 243 нм (4,44). Спектр ПМР ($DMCO-D_6$): 6,25—7,65 (8H, м, аром.); 5,50 (1H, к, $N_{(2)}CH_2NH$); 5,13 (2H, т, $J=-8,2$ Гц, $N_{(2)}CH_2NH$); 4,93 (1H, к, $N_{(3)}CH_2NH$); 4,76 м.д. (2H, т, $J=-6,7$ Гц, $N_{(3)}CH_2NH$). Найдено: I 44,4; N 10,0; S 6,3%; M 500 (обратная збулиоскопия, дихлорэтан). $C_{17}H_{16}I_2N_4OS$. Вычислено: I 43,9; N 9,7; S 5,6%; M 578,21.

3-трет-Бутил-6-оксо-2,3,4,5,6,7-гексагидротиазоло [3,2-а] -1,3,5-триазин-7-спиро-5'-(3'-трет-бутилтетрагидро-1'3'-оксазин) (IIи). Перемешивают 4,6 г (0,04 моль) соединения Iа, 2,9 г (0,04 моль) трет-бутиламина и 14,4 мл (~0,18 моль) формалина в течение 30 мин при комнатной температуре, затем реакционную смесь экстрагируют бензолом

3×20 мл. Бензольный экстракт сушат сульфатом натрия, бензол отгоняют и из остатка гексаном высаживают осадок соединения Пн. Спектр ПМР: ~4,79 (1H, м, 6'-CH₂); 4,79 (2H, с, 2-CH₂); 4,52 (2H, с, 4-CH₂); ~3,96 (1H, м, 6'-CH₂); 3,96 (2H, с, 2'-CH₂); 3,02, 3,13, 3,20, 3,31 (2H, 4'-CH₂); 1,18 (9H, с, *t*-Bu); 1,08 м.д. (9H, с, *t*-Bu).

Авторы благодарят А. В. Догадину за съемку и обсуждение спектров ПМР.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Соловьева-Явиц С. Ю., Рамш С. М., Гинак А. И. ХГС, 1981, № 4, с. 477.
2. Сильвестрейн Р., Басслер Г., Моррил Т. Спектрометрическая идентификация органических соединений. М.: Мир, 1977, с. 310, 196, 305, 309, 297, 336, 167, 294, 328.
3. Чижевская И. И., Яцевич Н. М. Весті АН БССР, сер. хім. н., 1971, № 1, с. 85.
4. Басова Ю. Г. Дис. ... канд. хим. наук. Л., 1980.
5. Илизал Э., Аллинжер Н., Энжиал С., Моррисон Г. Конформационный анализ. М.: Мир, 1969, с. 61, 296, 299, 53, 65.
6. Стоддарт Дж. Стереохимия углеводов. М.: Мир, 1975, с. 73.

Ленинградский технологический институт
им. Ленсовета, Ленинград 198013

Поступило 10 XII 1982
После переработки 3 III 1983

УДК 547.785.5'789.6'883.07:543.422'25

Г. Н. Липунова, Н. А. Ключев, Л. И. Медведова, Н. П. Бедягина,
В. Г. Жильников

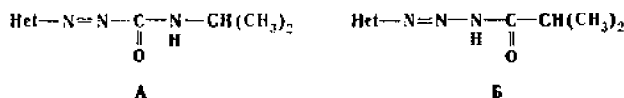
ПРОДУКТЫ ПРЕВРАЩЕНИЯ БЕНАЗОЛИЛГИДРАЗОНОВ АЛЬДЕГИДОВ В УКСУСНОЙ КИСЛОТЕ В ПРИСУТСТВИИ *n*-АМИЛНИТРИТА

При взаимодействии бензозолилгидразонов альдегидов с амилнитритом в уксуснокислой среде протекает не нитрозирование гидразонов, а окислительное превращение, приводящее к *N,N'*-диацилпроизводным 2-гидразинобензозолов, а в случае бензотиазолилгидразона бензальдегида — и к 1,4-дибензотиазолил-3,6-дифенил-1,4-дигидро-1,2,4,5-тетразину.

Нитрозирование бензотиазолил- и бензимидазолилгидразонов альдегидов *n*-амилнитритом в щелочной и нейтральной средах приводит к образованию соответствующих азокетоксимов [1]. Однако некоторые гидразоны, например бензотиазолилгидразон бензальдегида, ввести в реакцию в этих условиях не удается. В то же время известно, что арилгидразоны под действием нитрозирующего агента в уксусной кислоте дают нитрозопродукты, изомеризующиеся в арилазокетоксимы [2].

В связи с этим исследовано взаимодействие бензозолилгидразонов I—III (см. схему) с амилнитритом в уксусной кислоте. Вместо ожидаемых оксимов получены соединения, образование которых можно объяснить превращениями с участием *n*-амилнитрита не как нитрозирующего, а как окислительного агента. Как известно [3, 4], окисление монозамещенных гидразонов протекает чрезвычайно разнообразно. В зависимости от электронных свойств заместителя в молекуле гидразона, природы окислителя и растворителя могут получаться: азогидроперекиси, азоацетаты, азоолефины, димерные соединения и продукты их дальнейшего превращения — замещенные 1,2,4-триазолы, тетразины и др.

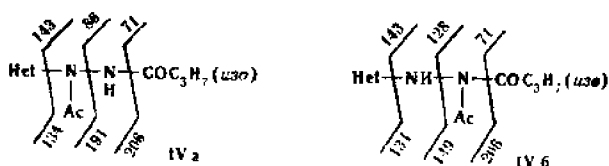
Соединения I—III вводили в реакцию с амилнитритом при комнатной температуре или кратковременном нагревании (3—5 мин), используя двукратный избыток свежеприготовленного *n*-амилнитрита. Хроматографический анализ (ТСХ) реакционной смеси показал, что в ходе реакции образовалось несколько веществ. Методом колоночной хроматографии были выделены соединения IV—VI. По данным ИК спектров они имели группы NH и CO. Можно было предположить два варианта. В первом — нитрозирование бензозолилгидразонов приводит к образованию соответствующих оксимов, которые в кислой среде перегруппировываются в амиды по Бекману. В таком случае при нитрозировании, например, бензотиазолилгидразона изомасляного альдегида I следовало ожидать получения одного из двух амидов А или Б (с учетом стереоспецифичности перегруппировки) с брутто-формулой $C_{11}H_{12}N_4O_3S$:



Вместе с тем амилнитрит может играть роль окислителя и в уксусной кислоте можно ожидать образования *N*-ацил-*N'*-ацетилбензотиазолилгидразина IV, имеющего брутто-формулу $C_{13}H_{15}N_3O_2S$ (см. схему).

Соединение, выделенное нами при реакции гидразона I с амилнитритом в уксусной кислоте, по данным масс-спектрометрии высокого разре-

шения имеет массу, соответствующую брутто-формуле IV. Элиминирование от M^+ одной молекулы кетена (см. эксп. часть) свидетельствует о наличии одного ацетильного остатка при атоме азота [5]. Прямое отщепление группы $\text{COCH}(\text{CH}_3)_2$ от M^+ (см. эксп. часть) указывает на то, что в молекуле выделенного соединения имеется вторая карбонильная группа. Полученному соединению может быть приспан структура N-изобутирил-N'-ацетилбензотиазолилгидразина IVa или IVb:



Данные ИК и ПМР спектров не позволяют сделать выбор между этими структурами.

Известно [6, 7], что гидразины легко расщепляются под действием электронного удара по связи $\text{N}-\text{N}$. В этом случае при реализации направления реакции, приводящего к структуре IVa, в масс-спектре должны фиксироваться ионы* 191 и 86 (при возможной миграции водорода от изопропильной группировки в место разрыва, соответственно — ионы 192 и 85), при образовании соединения структуры IVb — ионы 149 и 128 соответственно. Полученный масс-спектр характеризуется ионами 192 и 85. Регистрируемый ион 149 возникает за счет элиминирования ацетила от иона 192 структуры $[\text{Het}-\text{N}^+\text{COCH}_3]$.

Таким образом, данные масс-спектрометрии и литературные данные [8] указывают на образование соединения структуры IVa.

Аналогично протекает реакция и с гидразоном III. Из реакционной массы был выделен N-бензоил-N'-ацетил-N'-(1-бензилбензимидазол-2-ил)гидразин (VI).

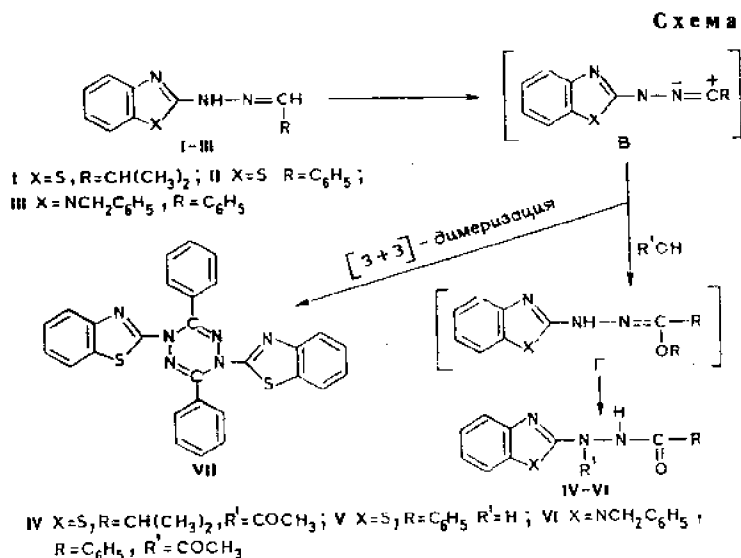
В случае же бензотиазолилгидразона бензальдегида II были выделены продукты реакции V и VII с достаточно хорошими выходами. Соединение V имеет в ИК спектре полосы поглощения групп NH и CO . Молекулярный ион характеризуется расщеплением амидной связи и появлением в масс-спектрах интенсивного пика иона, отвечающего структуре бензонильного катиона, и пика иона, соответствующего фрагменту бензотиазолилгидразиновому катиона (см. эксп. часть). Таким образом, соединение V представляет собой N-бензоил-N'-бензотиазолилгидразин. Структура V подтверждена встречным синтезом.

В ИК спектре соединения VII характеристических полос валентных колебаний NH и CO не обнаружено. Имеются только валентные (скелетные) колебания бензотиазольного цикла ($\text{C}=\text{O}$, 1605, 1575) и внеплоскостные деформационные колебания связей CH кольца при 728, 750, 762 cm^{-1} . В спектре ПМР, снятом в $\text{DMSO}-d_6$, кроме сигналов ароматических протонов, дающих сложный мультиплет в области 7,0—8,3 м. д., сигналов других протонов не обнаружено. Электронный спектр соединения VII практически совпадает со спектром исходного гидразона $[\lambda_{\text{max}} = 220, 330 \text{ нм (этанол)}]$ для бензотиазолилгидразона бензальдегида II и 215, 335 нм для VII. Фрагментация молекулярного иона характеризуется появлением интенсивного пика иона 251 (см. эксп. часть), свидетельствующего о симметричном строении M^+ и расщеплении его на два одинаковых по массе иона. Наличие в масс-спектре осколочных ионов 92, 108, 122, 123, 134, 148 обусловлено фрагментом структуры $[\text{Het}-\text{N}^+]$. Кроме того, регистрируется пик иона, соответствующего $[M - (\text{Het}) - \text{N}]^+$ (см. эксп. часть). Пик иона 77 указывает на присутствие фенильной группы, а пик иона 103, имеющего строение катиона бензонитрила, дока-

* Здесь и далее для пиков ионов даны величины m/z .

зывает расположение фенильного заместителя в соединении. Проведенная интерпретация основных осколочных ионов, а также данные ИК, ПМР и электронной спектроскопии свидетельствуют о том, что соединение VII отвечает структуре 1,4-дибензотиазолил-3,6-дифенил-1,4-дигидро-1,2,4,5-тетразина (схема) и является продуктом окислительной димеризации исходного гидразона. К сожалению, из-за недостаточной растворимости соединения VII в ацетоне, хлороформе и диметилсульфоксиде получить его спектр ЯМР ^{13}C не удалось.

Механизм образования соединений IV—VII нами не исследовался, однако на основании литературных данных [8] можно предполагать, что превращение протекает через образование нитрилиминов. Известно [9], что арил- и гетарилгидразоны при действии тетраацетата свинца могут генерировать нитрилимины. Очевидно, что при действии *n*-амилнитрита на бензотиазолигидразоны I—III также генерируются нитрилимины (Б), которые легко вступают как в реакции [3+3]-димеризации с образованием тетразинов, так и в реакции 1,3-присоединения. Образующиеся при реакции нитрилиминов с уксусной кислотой (или водой) гидразоны (Г) претерпевают миграционную перегруппировку в дизамещенные гидразины IV—VI подобно [8].



Таким образом, впервые установлена возможность одностадийного получения из гетарилгидразонов таких труднодоступных другими путями соединений, как диацетилгетерилгидразины и тетразамещенные дигидротетразины. Полученные производные ряда бензазолов могут представлять интерес как потенциальные биологически активные вещества.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры сняты на приборе UR-20, спектры ПМР — на приборе Perkin—Elmer R-12B (60 МГц); внутренний стандарт ТМС. Масс-спектры сняты на приборе MAT-311A фирмы Varian с прямым вводом образца. Ускоряющее напряжение 3 кВ, ток эмиссии 300 мкА, энергия ионизирующих электронов 70 эВ, температура испарения образцов 80—250°. Масс-спектры высокого разрешения получены в тех же условиях: $M/\Delta M$ 15 000, ПФК — стандарт. Состав реакционной смеси и чистоту веществ контролировали методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254 в хлороформе и этилацетате. Вещества очищали хроматографированием смесей на колонке с силикагелем 40/100 мк, элюент — хлороформ.

N-Изобутирил-N'-ацетил-N'-бензотиазолилгидразин (IV). К раствору 2 г (10 ммоль) бензотиазолил-2-гидразона изомасляного альдегида в 50 мл уксусной кислоты прибавляют 2 мл (20 ммоль) *n*-амилнитрита и оставляют на 3—4 ч при комнатной температуре. Уксусную кислоту упаривают в вакууме и методом колоночной хроматографии выделяют вещество с R_f 0,62 (CHCl_3). Выход 35%, т. пл. 176°. ИК спектр (CHCl_3): 1730, 1710 ($\text{C}=\text{O}$), 3388 cm^{-1} (NH). Спектр ПМР ($\text{DMSO}-d_6$): 11,18 (1H, с, N—H); 7,2—8,1 (4H, м, H аром.); 2,72 (1H, септ, C—H); 1,19 м. д. (6H, д, CH_3). Масс-спектр (m/z , относительная интенсивность, %)* (брутто-состав)**: 277 (11), 235 (97) ($\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{OS}$), 206 (12) ($\text{C}_9\text{H}_9\text{N}_3\text{OS}$), 192 (13), 165 (100), 151 (43), 149 (32), 123 (28), 105 (39), 85 (34), 71 (72). Найдено: C 56,0; H 5,4; N 14,8; S 12,0%. $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$. Вычислено: C 56,3; H 5,4; N 15,1; S 11,6%; M 277,0859.

N-Бензоил-N'-(1-бензилбензимидазолил-2)гидразин (VI). Получен по аналогичной методике. R_f 0,9 (этилацетат). Выход 40%, т. пл. 214°. ИК спектр (CHCl_3): 3394 (NH), 1713, 1695 cm^{-1} ($\text{C}=\text{O}$). Масс-спектр (m/z , относительная интенсивность, %)*: 384 (16), 342 (40), 237 (29), 149 (7), 105 (87), 92 (15), 91 (100), 77 (46). Найдено: C 71,5; H 5,7; N 14,7%. $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2$. Вычислено: C 71,9; H 5,2; N 14,6%; M 384,1560.

N-Бензоил-N'-(бензотиазолил-2)гидразин (V). А. Растворяют при нагревании 2 г (8 ммоль) бензотиазолилгидразона бензальдегида в 50 мл уксусной кислоты (35—40°), прибавляют 2 мл (20 ммоль) *n*-амилнитрита и смесь кипятят 3—5 мин, выдерживают 2 ч при комнатной температуре. Добавлением воды при хорошем перемешивании смеси осаждают желтый кристаллический осадок. Методом колоночной хроматографии выделяют вещество с R_f 0,78 (CHCl_3). Выход 30%, т. пл. 180°. ИК спектр (CHCl_3): 3390 (NH), 1716, 1678 cm^{-1} ($\text{C}=\text{O}$). Масс-спектр (m/z , относительная интенсивность, %)*, (брутто-состав)**: 269 (23), 164 (10) ($\text{C}_7\text{H}_6\text{N}_3\text{S}$), 149 (16), 123 (42), 122 (24), 105 (100) ($\text{C}_7\text{H}_6\text{O}$), 77 (57). Найдено: C 62,2; H 3,9; N 15,8; S 11,4%. $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{OS}$. Вычислено: C 62,5; H 4,1; N 15,6; S 11,9%; M 269,0624.

Б. К раствору 1 г (6 ммоль) бензотиазолилгидразина в 170 мл бензола и 1,5 мл пиридина добавляют 1 мл (6 ммоль) хлористого бензоила, кипятят 5 мин, выдерживают при комнатной температуре 2 ч. Бензол отгоняют, осадок перекристаллизовывают из этанола. Выход 70%. Вещество идентично образцу, скитизированному по методу А.

1,4-Дибензотиазолил-3,6-дифенил-1,4-дигидро-1,2,4,5-тетразин (VII). Выделен при хроматографировании реакционной смеси на колонке с силикагелем наряду с соединением V по методу А. R_f 0,48 (CHCl_3). Выход 55%, т. пл. 252°. $\lambda_{\text{max}}=215, 335$ нм (этанол). Масс-спектр (m/z , относительная интенсивность, %)* (брутто-состав)**: 502 (61), 354 (3) ($\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{S}$), 251 (39) ($\text{C}_{14}\text{H}_9\text{N}_3\text{S}$), 250 (11), 237 (44), 148 (100), 134 (49), 122 (6), 103 (19), 90 (26), 77, (33). Найдено: C 66,8; H 3,8; N 16,6; S 12,8%. $\text{C}_{28}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{S}_2$. Вычислено: C 66,9; H 3,8; N 16,7; S 12,8%; M 502,1020.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Медведева Л. И., Липунова Г. Н., Беднягина Н. П., Мудрецова И. И., Сидоров Е. О. ХГС, 1980, № 8, с. 1101.
2. Putter R. Houben Weyl. Methoden der organischen Chemie, Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 1965, Bd 10/3, S. 622.
3. Buchingham J. J. Quart. Rev., 1969, vol. 23, p. 37.
4. Китаев Ю. П., Бузыкин Б. И. Гидразоны. М.: Наука, 1974, с. 125, 136, 306.
5. Есипов С. Е., Клюев Н. А., Сабурова А. А., Адакин В. М. ХПС, 1981, № 1, с. 85.
6. Tam S. W. The Chemistry of the Hydrazo, Azo and Azoxy Groups. / Ed. by S. Patai. Part 1. John Wiley, Sons, 1976, Ch. 5, p. 109.
7. Wolkoff P., Hammerum S. Org. Mass Spectrom., 1976, vol. 11, p. 375.
8. Бузыкин Б. И. Нитрильины в реакциях с соединениями, содержащими подвижный атом водорода. Рук. деп. ВИНТИ, 773—81.
9. Butler R. N., Scott F. L., Mahony T. A. F. O. Chem. Rev., 1973, vol. 73, p. 93.

Уральский политехнический институт
им. С. М. Кирова, Свердловск 620002

Поступило 20 XII 1982

* Приведены пики молекулярных ионов и 8—10 наиболее интенсивных пиков.

** Брутто-состав ионов подтвержден масс-спектрами высокого разрешения.

УДК 547.829'625.07:543.422'51

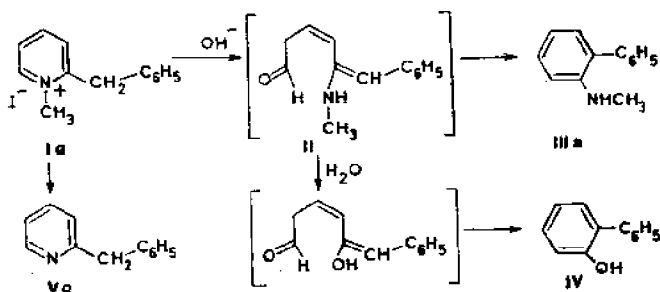
[А. Н. Кост], А. Фадда, Р. С. Сагитуллин, С. П. Громов,
Т. И. Петрунина, П. А. Шарбатян

РЕЦИКЛИЗАЦИЯ СОЛЕЙ 2-БЕНЗИЛПИРИДИНИЯ В 2-АМИНОБИФЕНИЛЫ

Под действием водных растворов сульфита алкиламмония соли замещенного 2-бензилпиридиния перегруппировываются в 2-аминобифенилы. Изучены конкурентные процессы, протекающие при перегруппировке солей 2-бензилпиридиния.

Ранее было показано, что четвертичные соли 2-метилпиридиния под действием оснований перегруппировываются с раскрытием пиридинового кольца в N-алкиланилины [1—3].

В связи с тем, что С—Н-кислотность метиленовой группы в бензильном радикале значительно выше, чем метильной, можно было ожидать, что замена группы CH_3 в положении 2 пиридинового ядра на бензильную будет способствовать перегруппировке с образованием 2-аминобифенилов. Опыты показали, что йодметилат 2-бензилпиридина (Ia) при длительном нагревании с водным раствором щелочи действительно превращается в 2-метиламинобифенил (IIIa), правда, с выходом всего 6%, ввиду конкурентно протекающего гидролиза раскрытого интермедиата II. Если же реакцию вести в водном растворе метиламина, то выход соответствующего 2-метиламинобифенила увеличивается до 10%. Кроме того, образуется 2-оксибифенил IV с выходом 9%, а также продукт N-деалкилирования, т. е. 2-бензилпиридин (Va), с выходом 52%.

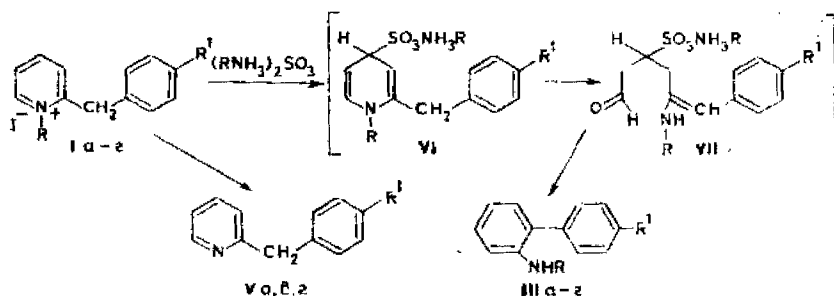


В тех же условиях, как было показано ранее, перегруппировка йодметилата 2-метилпиридина не идет вообще [2].

Сопоставляя полученные результаты с известными данными по рециклизации α -пиколлина [2], мы предположили, что сульфит-ион, присоединяясь к солям 2-бензилпиридиния, позволит провести рециклизацию в 2-аминобифенилы с более высоким выходом. Действительно, при нагревании йодалкилатов 2-бензилпиридинов Ia—г с сульфитом алкиламмония мы получили 2-алкиламинобифенилы IIIa—г с выходом 50—80% [4].

Эти результаты позволяют предложить механизм, аналогичный ранее описанному [2], согласно которому сульфит-ион, как мягкий нуклеофил, предпочтительно присоединяется к самому мягкому положению в пиридиновом ядре, т. е. по положению $\text{C}_{4\text{a}}$. Первичным продуктом реакции является 1,4-дигидропиридин типа VI, который затем раскрывает кольцо и вновь его замыкает с отщеплением реагента и образованием

ароматического амина. Параллельно идет N-дезалкилирование с образованием 2-бензилпиридинов Va, в, г с выходом около 10%. Выходы 2-метиламинобифенила при рециклизации под действием щелочи и водно-спиртового раствора метиламина меньше, чем под действием сульфита метиламмония (табл. 1), из-за более гидролитических условий реакции. Об этом свидетельствует довольно высокий выход 2-оксибифенила.



I, III a R=CH₃, R'=H; б R=C₂H₅, R'=H; в R=CH₃, R'=C₂H₅; г R=CH₃, R'=COCH₃;
V a R'=H, в R'=C₂H₅, г R'=COCH₃

Можно было ожидать, что введение акцепторного заместителя в *para*-положение бензольного ядра увеличит СН-кислотность метиленовой группы и будет благоприятствовать рециклизации. Однако как при нагревании, так и при комнатной температуре под действием сульфита метиламмония на йодметилат 2-(*p*-нитробензил)пиридина (Id) реакция или не идет совсем, или (во втором случае) приводит к образованию только продукта дезалкилирования Vд с выходом 22%. Аналогично, при нагревании йодметилата 2-(*p*-нитробензил)пиридина (Id) с водно-спиртовым раствором метиламина рециклизация не идет. Понижение нуклеофильности β-углеродного атома нециклического енамина типа

Таблица 1

Рециклизация производных пиридина

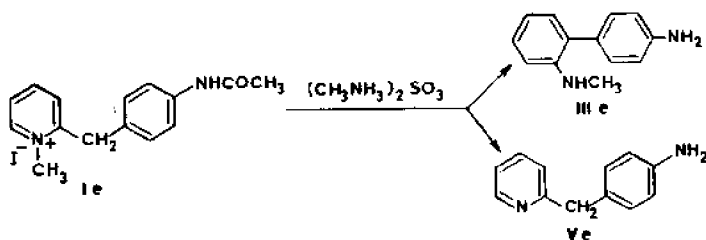
Исходное вещество	Нуклеофил	Конечное вещество	Т. пл., °С*		Выход, %		
			III	V	III	IV ^б	V
Ia	30% NaOH	— IIIa	96 (A) ^а , [7]	Масло	6	—	—
Ia	Спиртов. CH ₃ NH ₂	Va, IIIa	96 (A)	То же	8	5	46
Ia	Водн. CH ₃ NH ₂	Va, IIIa	96 (A)	" "	5	9	52
Ia	(CH ₃ NH ₂) ₂ SO ₃	Va, IIIa	96 (A)	" "	74	—	—
Iб	(CH ₃ NH ₂) ₂ SO ₃	Va, IIIa	96 (A)	" "	61	10	12
Ia	[(CH ₃) ₂ NH] ₂ SO ₃	Va, IIIa	96 (A)	" "	5	20	54
Ia	(NH ₄) ₂ SO ₃	Va, IIIa	96 (A)	" "	4	14	53
Va	(CH ₃ NH ₂) ₂ SO ₃	Va, IIIa	96 (A)	" "	1	1	54
Ia	(C ₂ H ₅ NH ₂) ₂ SO ₃	— IIIa	—	" "	36	10	—
Iб	(C ₂ H ₅ NH ₂) ₂ SO ₃	— IIIб	91—92 (A) ^а	—	57	—	—
Iг	(CH ₃ NH ₂) ₂ SO ₃	— IIIг	136—137 (Б)	—	50	—	—
Iв	(CH ₃ NH ₂) ₂ SO ₃	— IIIв	82—83 ^а	—	56	—	—
Ie	(CH ₃ NH ₂) ₂ SO ₃	Ve, IIIe	—	60 [5]	45	—	10
Iж	(CH ₃ NH ₂) ₂ SO ₃	Ve, IIIe	—	60 [5]	7	—	25
Iз	(CH ₃ NH ₂) ₂ SO ₃	Vз, —	—	Масло	—	—	58
Iи	(CH ₃ NH ₂) ₂ SO ₃	Vи, IIIи	Масло	То же	67	—	13
Vи	(CH ₃ NH ₂) ₂ SO ₃	Vи, IIIи	То же	" "	6	—	81

^а Растворители: А — бензол, Б — гексан. ^б Т. пл. 55°. По данным [8], т. пл. 56°.

* Ацетильное производное.

VII из-за высокой акцепторности *п*-нитрофенильной группы, вероятно, не допускает здесь внутримолекулярную конденсацию интермедиата и, соответственно, рециклизацию. По сравнению с йодметилатом 2-(*п*-нитробензил)пиридина (Id) в йодметилате 2-(*п*-ацетилбензил)пиридина (Iг) ацетильная группа понижает нуклеофильность β-углеродного атома енаминового интермедиата не в такой большой степени, как нитрогруппа, хотя выход 2-аминобифенила IIIг ниже, чем при рециклизации йодметилата 2-бензилпиридина.

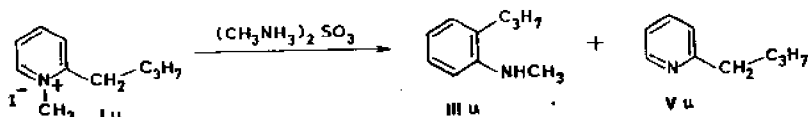
Для изучения влияния донорных заместителей из *п*-положения бензольного ядра на протекание рециклизации нами было предпринято исследование кватернизации 2-(*п*-аминобензил)пиридина (Ve) йодным метилом. Однако оказалось, что алкилирование идет не селективно и образуется смесь солей, в которой наряду с необходимой структурой присутствует соединение с алкилированной аминогруппой бензольного ядра. Путем использования ацетильной защиты удалось подавить побочную реакцию алкилирования аминогруппы и получить индивидуальное соединение — йодметилат 2-(*п*-ацетамидобензил)пиридина (Ie). При нагревании этого йодметилата с сульфитом метиламмония получили два продукта реакции. Первое соединение IVe образовалось с выходом 45—50% в результате перегруппировки исходной модели с одновременным снятием защитной группы. Второе соединение Ve (выход 10%) также образуется в результате двух процессов: с одной стороны, N-деалкилирования, а с другой — снятия защитной ацетильной группы.



Аналогично, при нагревании йодметилата 2-(*п*-фталмидобензил)пиридина (Iж) с сульфитом метиламмония получили 2-метиламино-4-аминобифенил (IIIe) с выходом 7% и 2-(*п*-аминобензил)пиридин (Ve) с выходом 25%. По-видимому, здесь также увеличение акцепторности *пара*-заместителя в бензольном ядре 2-бензилпиридина затрудняет протекание реакции.

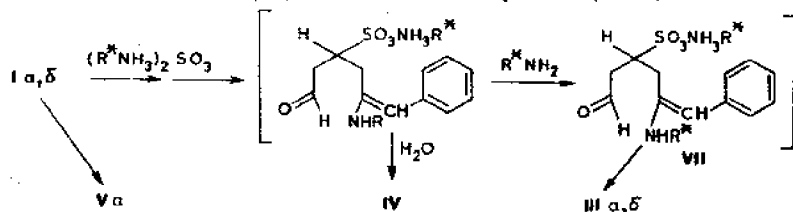
Введение алкильных групп в α- и β-положения пиридинового кольца 2-бензилпиридина снижает электронодефицитность кольца и создает стерические затруднения для присоединения сульфит-иона, что может сделать рециклизацию практически невозможной. Действительно, рециклизация йодметилата 2-бензил-4,6-диметилпиридина (Iз) не идет вообще, а образуется только продукт N-деалкилирования — 2-бензил-4,6-диметилпиридин (Vз) с выходом 57%.

Если в качестве соли пиридиния взять йодметилат 2-бутилпиридина (Iи), то при нагревании с сульфитом метиламмония образуется N-метил-2-пропиланилин (IIIи) с выходом 67% и 2-бутилпиридин (Vи) с выходом 13%.



Таким образом, в рамках проведенных нами экспериментов можно считать, что ожидаемой активации α -метиленовой группы арильным заместителем не наблюдается. Это согласуется с ранее высказанными предположениями относительно механизма рециклизации под действием сульфитных реагентов, где образование ангидрооснований из солей пиридиния не является необходимым [2].

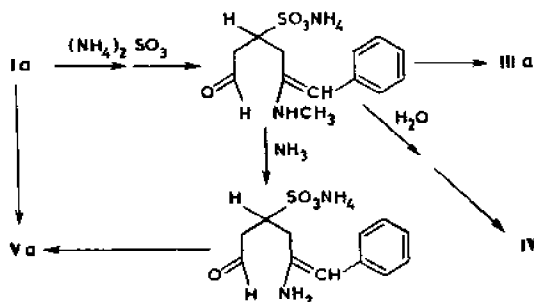
При использовании в качестве рециклизирующего агента раствора сульфита алкиламмония с иным радикалом, чем у исходной соли пиридиния, происходит переаминирование, по-видимому, на стадии раскрытого интермедиата типа VII. Так, при действии сульфита метиламмония на йодэтилат 2-бензилпиридина (Iб) образуется 2-метиламинобифенил (61%), 2-оксибифенил (10%) и 2-бензилпиридин (12%).



Таким образом, рециклизация йодэтилата 2-бензилпиридина (Iб) протекает с полным обменом N-заместителя. В отличие от этого при действии сульфита этиламмония на йодметилат 2-бензилпиридина (Iа) реакция идет в основном с образованием 2-метиламинобифенила (IIIа), т. е. практически без переаминирования. 2-Этиламинобифенил (IIIб) не фиксируется в спектре ПМР смеси продуктов реакции и только хромато-масс-спектрально удается обнаружить его образование в следовых количествах. Выход 2-метиламинобифенила (IIIа) при этом достигает 36%. Кроме того, образуется 2-оксибифенил (IV) с выходом 10%.

Все эти результаты указывают на то, что обмен метиламинного остатка на этиламинный в раскрытом интермедиате типа VII идет с трудом. Вторичные амины вообще не вступают в реакцию переаминирования. Например, при действии сульфита диметиламмония на йодметилат 2-бензилпиридина (Iа) образуется только 2-метиламинобифенил IIIа с выходом 5–6%, 2-оксибифенил (IV) с выходом 20% и продукт дезалкилирования Va.

Из анализа результатов эксперимента можно сделать вывод, что обмен алкиламинной группы происходит особенно легко, когда стерический объем атакующего нуклеофила минимален, как в случае реакции между йодэтилатом 2-бензилпиридина (Iб) с сульфитом метиламмония. Если стерические затруднения при атаке нуклеофилом возрастают, выход продукта с включением реагента уменьшается и может полностью исчезнуть, как например при использовании в качестве нуклеофила сульфита диметиламмония.

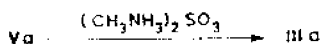


Нами было найдено, что при действии сульфита аммония на йодметилат 2-бензилпиридина (Iа) образование не замещенного по азоту

2-аминобифенила не происходит. Реакционная смесь содержит 2-метиламинобифенил (IIIa) в количестве 2—5%, 2-оксибифенил (13—15%) и 2-бензилпиридин (Va) (58—60%).

Другими словами, перегруппировка с обменом N-заместителя не идет, а идет без обмена, хотя и с невысоким выходом. Высокий выход 2-бензилпиридина (Va), по-видимому, объясняется образованием его двумя альтернативными путями: во-первых, путем непосредственной нуклеофильной атаки реагента на N-метильную группу и, во-вторых, и это, по-видимому, основное направление, путем раскрытия пиридинового кольца, обменом метиламинного фрагмента на аминный в раскрытой структуре и последующим замыканием цикла.

Было установлено, что при действии водного сульфита метиламмония на некваaternизованный 2-бензилпиридин (Va) происходит раскрытие пиридинового цикла с обменом аминного фрагмента на метиламинный и образование уже не соли пиридиния, а продукта ее рециклизации, т. е. 2-метиламинобифенила (IIIa), хотя и с очень низким выходом (1%). Основное же количество 2-бензилпиридина возвращается неизменным, поэтому если выход продукта рециклизации рассчитывать на вступивший в реакцию 2-бензилпиридин (Va), то он составляет 33%.



Аналогично, при нагревании 2-бутилпиридина (Vi) с сульфитом метиламмония в течение 50 ч образуется N-метил-2-пропиламинин (IIIi) с выходом 6%. Эти реакции интересны не только как новые примеры обменной рециклизации, но и как новые случаи раскрытия некваaternизованного пиридинового цикла под действием нуклеофильных агентов.

Таким образом, рециклизация солей 2-бензилпиридиния в 2-аминобифенилы дает возможность получать 2-аминобифенилы, которые могут быть использованы для синтеза многих конденсированных гетероциклических соединений.

Строение всех полученных соединений доказано комплексом спектральных методов (ИК, УФ, ПМР), а для двух серий соединений был проведен масс-спектрометрический анализ и установлены основные закономерности фрагментации.

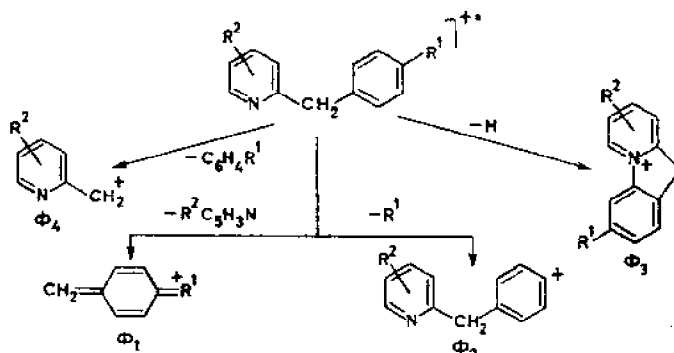
2-Бензилпиридины Va, в—з под действием электронного удара образуют устойчивые молекулярные ионы (табл. 2), распад которых протекает достаточно селективно с образованием четырех основных фрагментных ионов Φ_1 — Φ_4 (см. схему). Следует отметить, что увеличение стабильности молекулярного иона происходит с введением в бензольный остаток как электроноакцепторных, так и электронодонорных заместителей, что, вероятно, объясняется отсутствием сопряжения между бензольным и пиридиновым кольцами. Положительный заряд молекулярных ионов этих соединений локализован, по-видимому, в пиридиновом ядре. Молекулярный ион элиминирует атом водорода с образованием иона бензиндолзиния Φ_3 . При наличии в молекуле электронодонорных заместителей, способных к p — π сопряжению с бензольным кольцом, как правило, увеличивается интенсивность пиков ионов Φ_1 , а в масс-спектрах соединений, содержащих электроноакцепторные заместители, пик этого фрагмента или отсутствует, или имеет незначительную интенсивность. Напротив, для молекулярных ионов этих соединений характерна потеря заместителя с образованием ионов Φ_2 , пики которых довольно интенсивны. Наконец, в ряде масс-спектров наблюдаются пики ионов α -пиколинния Φ_4 , которые характерны для соединений, содержащих электроноакцепторные заместители. В остальных

Масс-спектры соединений III, V*

Соединение	Значения m/z (относительная интенсивность, %)
Va	169 (100), 168 (35), 167 (6), 91 (6), 84 (7), 83 (18), 66 (6)
Vb	197 (27), 196 (100), 182 (7), 181 (9), 180 (14), 168 (19), 167 (36), 90 (5), 9 (8), 83 (14), 77 (11)
Vг	211 (60), 210 (100), 208 (17), 196 (23), 169 (8), 168 (54), 167 (68), 166 (16), 139 (7), 90 (7), 89 (9), 83 (14), 63 (8), 50 (12)
Vд	214 (100), 213 (74), 168 (12), 167 (72), 166 (7), 89 (6), 83 (10), 78 (7), 51 (6)
Ve	184 (100), 183 (77), 182 (6), 167 (9), 106 (70), 92 (7), 77 (5)
Vж	314 (100), 169 (7), 168 (20), 167 (8), 130 (9), 104 (3), 77 (5), 76 (30)
Vз	197 (100), 196 (99), 195 (33), 194 (25), 183 (11), 182 (55), 181 (50), 180 (29), 168 (5), 167 (13), 120 (11), 115 (5), 91 (24)
IIIa	183 (100), 182 (62), 181 (15), 180 (39), 168 (23), 167 (57), 166 (20), 165 (36), 154 (7), 153 (12)
IIIб	197 (53), 196 (5), 184 (5), 183 (34), 182 (100), 181 (19), 180 (41), 168 (13), 167 (33), 166 (13), 165 (39), 154 (5), 153 (12)
IIIв	211 (50), 210 (16), 200 (11), 199 (79), 198 (96), 197 (67), 196 (17), 195 (9), 185 (12), 187 (79), 183 (100), 182 (77), 181 (66)
IIIг	225 (100), 182 (44), 181 (6), 180 (11), 167 (35), 149 (18), 139 (8), 115 (7)
IIIе	198 (100), 197 (49), 195 (14), 183 (14), 182 (41), 181 (20), 180 (26), 169 (8), 168 (12), 167 (14), 166 (14), 155 (6), 153 (72), 152 (6), 151 (6), 138 (6), 131 (9), 115 (5), 106 (9)

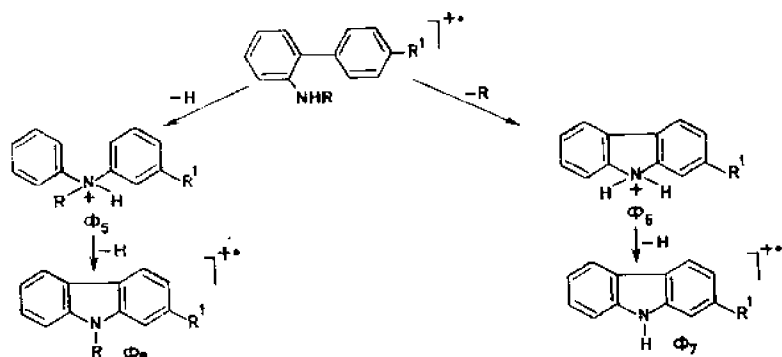
* Приведен пик молекулярного иона и пики ионов до 5% интенсивности.

случаях пики ионов Φ_4 незначительны из-за электронодефицитного характера ядра пиридина, сопряженного с катионным центром.



Масс-спектральное поведение полученных 2-аминобифенилов (IIIa—г, е) (табл. 2) резко отличается как от фрагментации 2-бензилпиридинов, так и от описанного в литературе пути распада производных анилина. Стабильность молекулярных ионов 2-метиламинобифенилов в заметной степени зависит как от электронных свойств заместителя в положении 4, так и от размера и электронных свойств заместителя, связанного с аминогруппой. Донорные заместители в положении 4 понижают стабильность молекулярных ионов, а акцепторные заместители стабилизируют молекулярные ионы. Основные направления распада молекулярных ионов определяются, как правило, локализацией положительного заряда на аминогруппе и характеризуются тремя основными процессами. Они связаны с потерей молекулярным ионом атома водорода, по всей вероятности, из другого ароматического кольца или радикала R, что приводит к образованию относительно устойчивых ионов карбазолия Φ_5 , Φ_6 , которые отщепляют далее атом водорода,

соответственно, с образованием ионов Φ_8 и Φ_7 . Фрагментация заместителя, находившегося во втором бензольном кольце, как правило, протекает лишь после образования ионов Φ_8 и Φ_7 .



ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ПМР сняты на приборе Varian T-60, внутренний стандарт — ТМС и ГМДС. УФ спектры сняты на приборе Cary-219 в этаноле. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ (Silufol UV-254) в бензоле и хромато-масс-спектрально на приборе Varian при энергии ионизирующих электронов 80 эВ, колонка 1,5 м×3,5 мм, заполненная SE-30 (15%) на хромопаке с программированным нагревом от 100 до 250° со скоростью 10°/мин. Масс-спектры сняты на приборе MX-1303 с модифицированной системой записи на шлейфовый осциллограф Н105 с вводом вещества в область ионизации при энергии ионизирующих электронов 50 эВ, токе эмиссии 150 мА и ускоряющем напряжении 2 кВ.

2-(*n*-Ацетамидобензил)пиридин (К 5 г (27 ммоль) 2-(*n*-аминобензил)пиридина [5] добавляли 4 мл (38 ммоль) уксусного ангидрида и смесь кипятили в течение 1 ч. Затем из реакционной смеси отгоняли уксусный ангидрид, а остаток перекристаллизовывали из бензола. Выход 4,63 г (75%), т. пл. 115–116°. R_f 0,43 (бензол—этилацетат, 1:3). Спектр ПМР (CF_3COOH): 2,49 (с, CH_3); 4,6 (с, CH_2); 7,2–8,6 м. д. (м, аром.). УФ спектр, λ_{max} (lg ϵ): 245 (4,44), 385 нм (3,59). ИК спектр (вазелиновое масло): 1690 (CO), 3250 cm^{-1} (NH). Найдено: С 74,6; Н 6,5; N 12,7%. $C_{14}H_{14}N_2O$. Вычислено: С 74,3; Н 6,2; N 12,4%.

2-(*n*-Фталимидобензил)пиридин (Vж). Нагревали смесь 5 г (27 ммоль) 2-(*n*-аминобензил)пиридина [5] и 5 г (5 ммоль) фталевого ангидрида при 120° в течение 1 ч 30 мин, затем твердый сплав перекристаллизовывали из бензола. Выход 5,8 г (68%), т. пл. 170°. R_f 0,56 (бензол). Спектр ПМР (CCl_4): 4,2 (с, CH_2); 7,1–8,0 м. д. (м, аром.). УФ спектр, λ_{max} (lg ϵ): 295 (3,36), 380 нм (1,96). ИК спектр (вазелиновое масло): 1730 cm^{-1} (CO). Найдено: С 76,4; Н 4,5; N 8,8%. $C_{20}H_{14}N_2O_2$. Вычислено: С 76,9; Н 4,1; N 8,4%.

2-(*n*-Этилбензил)пиридин (IIIв). Смесь 5 г (24 ммоль) 2-(*n*-ацетилбензил)пиридина [6], 5 мл 85% гидразингидрата, 35 мл этиленгликоля и 5 г едкого натра нагревали 6 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали бензолом. После упаривания экстракта получили 3,23 г (70%) 2-(*n*-этилбензил)пиридина. R_f 0,73 (бензол—этилацетат, 4:1). Спектр ПМР (CCl_4): 1,2 (т, CH_3 , $J_{CH_2CH_3}=8$ Гц); 2,55 (к, CH_2 , $J_{CH_2CH_3}=8$ Гц); 6,6–7,5 м. д. (м, аром.). УФ спектр, λ_{max} (lg ϵ): 260 нм (3,66).

Соли 2-бензилпиридиния (1а–з). Получали при комнатной температуре взаимодействием исходных пиридиновых оснований с избытком йодистого метила в течение 12–24 ч. Данные элементного анализа на С, Н соответствуют вычисленным для полученных солей значениям.

Взаимодействие солей 2-бензилпиридиния с сульфитами алкил(диалкил)аммония. К 10 ммоль йодида 2-бензилпиридиния, растворенного в минимальном количестве воды, добавляли 20 мл 25–30% водного раствора алкиламина и 10 мл раствора бисульфита

Таблица 3

Свойства полученных соединений IIIa—н

Со- еди- нение	R_f^a	УФ спектр, $\lambda_{\max}$, нм (lg ϵ)	ИК спектр, ν cm^{-1} (NH)	Спектр ПМР, м. д. (J , Гц)			
				N— CH ₃	NH	аромати- ческие протоны	остальные протоны
IIIa	0,72 (A)	360 (3,6)	3420	2,8	3,9	6,55—7,6	
IIIб	0,84 (A)	367 (3,6)	3420	—	3,6	6,49—7,59	1,2 (т, CH ₃ , J = 6); 3,01 (к, CH ₂ , J = 6)
IIIв	0,81 (A)	—	3420	2,6	3,8	6,4—7,3	1,3 (т, CH ₃); 2,7 (к, CH ₂)
IIIг	0,85 (A)	245 (4,3)	3420	2,8	3,2	7,5—8,5	2,3 (с, COCH ₃)
IIIе	0,64 (Б)	250 (3,98), 310 (2,66)	3420	2,8	3,6 (NH + NH ₂)	6,3—7,5	—
IIIн	0,61 (A)	—	—	2,67	4,0	6,37—7,00	2,3 (т, CH ₃ , J = 8); 1,23—1,9 (м, 2'-CH ₂); 0,83 (т, 3'-CH ₃ , J = 7)

^a Растворители: А — бензол, Б — бензол—этилацетат, 4 : 1. ^б Для соединения IVг полоса CO находится при 1690 cm^{-1} .

алкиламмония, полученного насыщением водного раствора алкиламина газообразным SO₂, и нагревали смесь в запаянной ампуле при 150° в течение 25—30 ч. После вскрытия ампулы продукты реакции экстрагировали эфиром. Эфирный экстракт сушили сульфатом магния и упаривали, а остаток делили на колонке с силикагелем L100/160 μ в бензоле.

Рециклизацию пиридиновых оснований проводили аналогично предыдущему, но нагревали при 180° в течение 4—5 дней. Выделение конечных соединений осуществляли по общей методике.

Свойства полученных 2-алкиламинобифенилов приведены в табл. 3.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Сагитуллин Р. С., Громов С. П., Кост А. Н. ДАН, 1977, т. 236, с. 634.
2. Сагитуллин Р. С., Громов С. П., Кост А. Н. ДАН, 1978, т. 243, с. 937.
3. Kost A. N., Gromov S. P., Sagitullin R. S. Tetrahedron, 1981, N 20, p. 3423.
4. Кост А. Н., Сагитуллин Р. С., Фадда А. А. ХГС, 1981, № 1, с. 125.
5. Koenigs M. Ber., 1926, Bd 59, S. 718.
6. Villani F. J., Papa D. J. Amer. Chem. Soc., 1950, vol. 72, p. 2722.
7. Popkin A. H., Perrette G. M., Selig R. J. Amer. Chem. Soc., 1944, vol. 66, p. 834.
8. Anwers K. V., Wiltig G. J. pr. Chem., 1924, Bd 108, S. 99.

Московский государственный университет
им. М. В. Ломоносова, Москва 117234

Поступило 17 XII 1982

Омский государственный университет,
Омск 644077

УДК 547.855.3.7:791:546.171.8.07:543.422

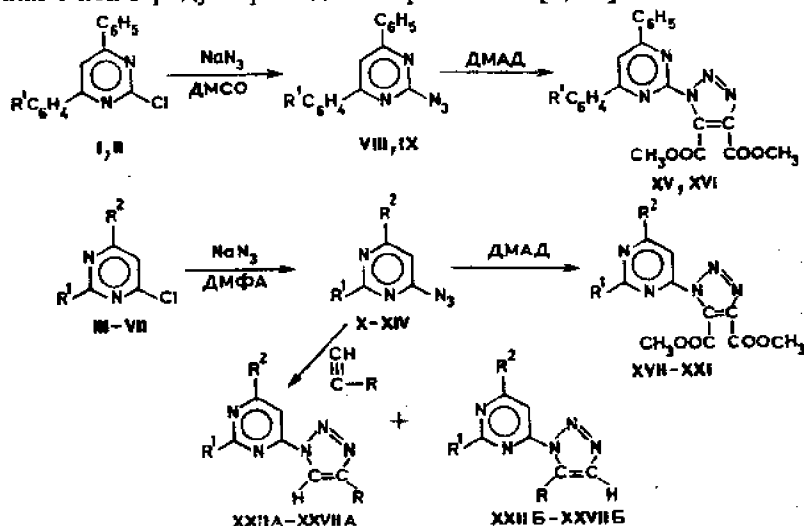
В. П. Кривопапов, Е. Б. Николаенкова, В. Ф. Седова, В. П. Мамаев

СИНТЕЗ 2- И 4-АЗИДОПИРИМИДИНОВ, СОДЕРЖАЩИХ *o*-ОКСИФЕНИЛЬНУЮ ГРУППУ, И ИХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С АЦЕТИЛЕНОВЫМИ ПРОИЗВОДНЫМИ

Синтезированы 2- и 4-азидопиримидины, содержащие фенильную и/или *o*-оксифенильную группу. При взаимодействии азидопиримидинов с ацетиленами получены замещенные 1-пиримидил-1,2,3-триазолы. В случае несимметричных ацетиленов образуются смеси изомерных 1,4- и 1,5-дизамещенных триазолов, соотношение которых определено по данным спектров ПМР.

В последние годы интенсивно изучаются ароматические и гетероароматические азиды как в синтезе разнообразных гетероциклических систем, так и в целях практического использования в светочувствительных композициях [1, 2]. Большой интерес как светостабилизаторы и комплексообразователи [3] представляют азотистые гетероциклы, содержащие *o*-оксифенильную группу. Однако азидоазины с *o*-оксифенильной группой практически не изучены.

Ранее сообщалось [4], что в *o*-оксифенилзамещенных азидопиримидинах за счет образования внутримолекулярной водородной связи (ВВС) происходит смещение азидо-тетразольного равновесия в сторону образования азидопроизводных. Продолжая изучение влияния пиримидинового фрагмента с *o*-оксифенильной группой на реакционную способность азидогруппы, мы исследовали поведение 2- и 4-азидопиримидинов, содержащих фенильную и *o*-оксифенильную группы, в реакциях циклоприсоединения к ацетиленовым соединениям. Эта реакция широко используется для получения замещенных 1,2,3-триазолов [5—8], однако сведения о ней в ряду пиримидина ограничены [9, 10].



I, VIII, XV R¹=H; II, IX, XVI R¹=*o*-HO; III, X, XVII R¹=H, R²=C₆H₅; IV, XI, XVIII R¹=H, R²=*o*-HOC₆H₄; V, XII, XIX R¹=C₆H₅, R²=H; VI, XIII, XX R¹=*o*-HOC₆H₄, R²=H; VII, XIV, XXI R¹=*o*-HOC₆H₄, R²=C₆H₅; XXII R=R¹=C₆H₅, R²=H; XXIII R=C₆H₅, R¹=*o*-HOC₆H₄, R²=H; XXIV R=CH₂OH, R¹=C₆H₅, R²=H; XXV R=CH₂OH, R¹=*o*-HOC₆H₄, R²=H; XXVI R=CH₂OH, R¹=H, R²=C₆H₅; XXVII R=CH₂OH, R¹=H, R²=*o*-HOC₆H₄

Таблица 1

Характеристика замещенных 2- и 4-азидопиримидинов

Соединение	Способ получения	Т. пл., °С ^a	Найдено, %			Брутто-формула	Вычислено, %			Выход, %
			С	Н	N		С	Н	N	
VIII	A	102—104	70,3	4,2	25,6	C ₁₀ H ₁₁ N ₅	70,4	4,0	25,6	91
IX ^b	A	170—172	—	—	—	—	—	—	—	79
X	B	159—161	61,0	3,5	35,6	C ₁₀ H ₇ N ₅	60,9	3,6	35,5	87
XI	B	166—168	56,5	3,4	32,8	C ₁₀ H ₇ N ₅ O	56,3	3,3	32,9	76
XII	B	85—87	60,9	3,6	35,4	C ₁₀ H ₇ N ₅	60,9	3,6	35,5	94
XIII	B	130—132	56,5	3,5	33,1	C ₁₀ H ₇ N ₅ O	56,3	3,3	32,9	90
XIV	B	164—166	66,6	4,1	24,0	C ₁₆ H ₁₁ N ₅ O	66,4	3,8	24,2	85

^a Перекристаллизованы: VIII, XII — из метанола, IX—XI, XIII — из этанола, XIV — из смеси метанола с бензолом, 1 : 1. ^b По данным [21], т. пл. 162°.

Арилзамещенные 2- и 4-азидопиримидины VIII—XIV синтезированы реакцией нуклеофильного замещения соответствующих хлорпиримидинов I—VII азидом натрия в диметилсульфоксиде или азидом лития, получаемым *in situ*, в диметилформамиде (см. табл. 1).

В ИК спектрах всех этих соединений в области 2100—2200 см⁻¹ в хлороформе имеется характерная полоса поглощения азидной группы.

Реакция циклоприсоединения 2- и 4-азидопиримидинов VIII—XIV изучалась на примере взаимодействия азидов с диметилловым эфиром ацетилендикарбоновой кислоты (ДМАД), фенилацетиленом и пропаргиловым спиртом. Во всех случаях наблюдалось образование соответствующих замещенных 1-пиримидилтриазолов XV—XXVII (табл. 2—4) с выходами 70—90%. Проведение реакции в растворителях (хлороформ, толуол) значительно увеличивало время реакции, поэтому ее проводили в избытке ацетиленового компонента при нагревании до 140°. 1,2,3-Триазолы, полученные при взаимодействии 4-азидопиримидинов X—XIII с фенилацетиленом и пропаргиловым спиртом, как и следовало ожидать

Таблица 2

Спектры ПМР 1-пиримидил-4,5-двкарбометокси-1,2,3-триазолов, м. д. (J, Гц)

Соединение	Растворитель	Протоны пиримидинового кольца		Ароматический заместитель в пиримидиновом кольце		CH ₃
		2'-H (4'-H)	5'-H	H _{аром}	ОН	
XV	CDCl ₃	—	— ^a	8,30—8,03 м, 7,70—7,37 м, 5 : 6	—	3,97 с, 3,90 с
XVI	DMCO-D ₆	—	8,80 с	8,29—8,01 м, 7,71—7,26 м, 7,14—6,81 м, 3 : 4 : 2	11,50 с	3,96 с, 3,93 с
XVII	CDCl ₃	9,07 д (2)	8,47 д (2)	8,33—7,97 м, 7,67—7,33 м, 2 : 3	—	4,33 с, 3,93 с
XVIII	DMCO-D ₆	9,20 д (1)	8,90 д (1)	8,16 м, 7,56—7,16 м, 7,16—6,76 м, 1 : 1 : 2	11,60 с	4,00 с, 3,63 с
XIX	CDCl ₃	9,00 д (6)	7,97 д (6)	8,53—8,10 м, 7,63—7,30 м, 2 : 3	—	4,00 с, 3,97 с
XX	CF ₃ COOH	9,00 д (6)	7,27 д (6)	7,93 м, 7,60—7,17 м, 7,17—6,90 м, 1 : 1 : 2	12,40 с ^b	3,83 с, 3,73 с
XXI	CF ₃ COOH	—	8,50 с	8,13—7,17 м, 7,17—6,77 м, 7 : 2	12,87 с ^b	3,83 с, 3,70 с

^a Сигнал совпадает с областью поглощения фенильных протонов. ^b Значения приведены для раствора в CDCl₃.

Спектры ПМР 1,4- и 1,5-дизамещенных триазолов (в $CDCl_3$), м. д.

Соединение	Изомер	Заместители в пиримидиновом кольце			
		2'-Н или 4'-Н	5'-Н	Ароматический заместитель (R^1 или R^2)	
				Н _{аром}	ОН
XXII	A+B	H-4 8,98 д (5)	8,06 д (5)	8,62—8,42 м, 7,58—7,36 м	—
XXIII	A	H-4 8,84 д (6)	8,07 д (6)	8,38 м, 7,65—7,10 м, 7,10—6,80 м	12,75 с
	B	H-4 8,82 д (6)	8,03 д (6)	То же	12,50 с
XXIV	B	H-4 8,93 д (5)	8,09 д (5)	8,60—8,44 м, 7,89—7,42 м, 2:3	—
XXV	A+B	H-4 8,85 д (6)	8,15 д (6)	8,15 м, 7,60—7,30 м, 7,15—6,85 м, 1:1:2	12,73 с, A; 12,75 с, B
XXVI	A	H-2 9,15 д (1)	8,55 д (1)	8,35—7,90 м, 7,73—7,30 м, 2:3	—
	B	H-2 9,24 д (1)	8,67 д (1)	То же	—
XXVII	A	H-2 9,05 д (1)	8,65 д (1)	7,95 м, 7,65—7,30 м, 7,17—6,85 м, 1:1:2	13,15 с
	B	H-2 9,10 д (1)	8,75 д (1)	То же	12,95 с

* Сигналы *m*- и *p*-фенильных протонов изомера А и сигнал февильных протонов протонов фенильного заместителя в пиримидиновом кольце.

[11—14], представляли собой смесь двух изомеров: соответственно, XXIIA—XXVIIA (1,4-дизамещенные триазолы) и XXIIB—XXVIIIB (1,5-дизамещенные триазолы).

Соотношение изомеров А/В для соединений XXII—XXVII было определено по интегральным интенсивностям сигналов Н триазольного цикла и группы ОН в спектрах ПМР (см. табл. 3). Смеси изомеров XXIII, XXVI и XXVII были разделены хроматографически. В остальных случаях при значительном преобладании одного из изомеров (соединение XXIV) или вследствие трудностей препаративного разделения смеси (соединения

Таблица 4

Характеристика замещенных 1,2,3-триазолов

Соединение	Время реакции, ч	Т. пл., °С	Найдено, %			Брутто-формула	Вычислено, %			Выход, %
			С	Н	N		С	Н	N	
XV	3,5	193—194	63,7	4,0	16,9	$C_{22}H_{17}N_5O_4$	63,6	4,1	16,9	82
XVI	3,5	220—222	61,1	4,1	16,1	$C_{22}H_{17}N_5O_6$	61,3	4,0	16,2	77
XVII	4	171—173	56,6	4,0	20,3	$C_{16}H_{13}N_5O_4$	56,6	3,8	20,6	77
XVIII	5	218—220	53,9	3,6	19,9	$C_{16}H_{13}N_5O_6$	54,1	3,7	19,7	78
XIX	1,5	168—170	56,8	3,6	20,7	$C_{16}H_{13}N_5O_4$	56,6	3,8	20,6	89
XX	2	204—205	54,4	3,7	19,9	$C_{16}H_{13}N_5O_6$	54,1	3,7	19,7	70
XXI	3	206—208	61,2	4,1	15,9	$C_{22}H_{17}N_5O_6$	61,3	4,0	16,2	69
XXII (A+B)	3	173—177°	72,2	4,4	23,7	$C_{18}H_{13}N_5$	72,3	4,4	23,4	72
XXIIA	2,5	202—204	68,7	4,4	22,1	$C_{18}H_{13}N_5O$	68,6	4,1	22,2	85
XXIV (A+B)	1	195—201°	61,8	4,0	27,6	$C_{13}H_{11}N_5O$	61,7	4,4	27,7	88
XXV (A+B)	1,5	152—156°	57,8	4,1	25,9	$C_{18}H_{11}N_5O_2$	58,0	4,1	26,0	80
XXVIA	1	172—174	61,5	4,3	27,8	$C_{13}H_{11}N_5O$	61,7	4,4	27,7	68
XXVIB		153—154								
XXVIIA	1	198—200	58,4	4,2	26,0	$C_{13}H_{11}N_5O_2$	58,1	4,1	26,0	90
XXVIIIB		184—186								

* Перекристаллизованы: XV—XXI, XXIIA, XXV (A+B), XXVIIA, XXVIIIB — из смеси этанола с ДМФА; XXII (A+B), XXIV (A+B), XXVIA, XXVIB — из этанола.
 ° Для соединений XXII—XXVII дан суммарный выход A+B. * Соотношение изомеров A:B для XXII ~1:0, XXIV ~0:1, XXV — 1:3.

Таблица 3

(I, Гц)

Заместители в положении 4(5) триазола		Соотношение изомеров А : Б
Н	Р	
8,96 с, А; 7,83 с, Б	C ₆ H ₅ 7,95—7,83 м, А ^a	4 : 1 7 : 13
8,89 с	C ₆ H ₅ 8,07—7,87 м ^a	
7,83 с	C ₆ H ₅ ^a	
7,77 с	НОСН ₂ 5,11 с НОСН ₂ 5,30 с,	0 : 1
8,70 с, А; 7,85 с, Б	5,20 с	1 : 4
8,60 с	НОСН ₂ 5,00 с, 4,90 с	1 : 9
7,81 с	НОСН ₂ 4,90 с	
8,65 с	НОСН ₂ 5,15 с, 4,95 с	2 : 3
8,78 с	НОСН ₂ 5,00 с, 4,90 с	

изомера Б совпадают с областью поглощения

XXII, XXV) отнесение сигналов было сделано для смеси изомеров А и Б.

В спектрах этих изомеров соединений XXII—XXVII сигналы протонов триазольного кольца (H_{тр}) различались на 0,8—1,0 м.д., а сигналы *о*-оксигруппы — до 0,25 м.д. Различия в химических сдвигах остальных сигналов незначительны — в пределах 0,1 м.д. Известно, что сигнал H_{тр} у 1,4-дизамещенных триазолов (изомер А) находится в более слабом поле, чем у 1,5-дизамещенных триазолов (изомер Б) [14, 15]. Дополнительным подтверждением структур в случае соединений XXIIА и XXIIБ служит расщепление сигнала протонов фенильного заместителя в три-

азоле, характерное для 1,4-дизамещенных триазолов, тогда как для 1,5-дизамещенных он проявляется в виде синглета [14—16].

Как видно из табл. 3, в случае пропаргилового спирта 4-азидопиримидины образуют преимущественно 1,5-дизамещенные триазолы XXIVБ—XXVIIБ. Возможно, это связано с пространственной ориентацией молекул пропаргилового спирта по отношению к атому азота пиридинового кольца. Введение *о*-оксифенильной группы в пиридиновое кольцо вместо фенильной увеличивает количество изомера А (ср. соединения XXIV и XXV, XXVI и XXVII соответственно), что, вероятно, вызвано изменением основности азота пиридинового кольца под влиянием *о*-оксифенильной группы.

Соотношение изомеров А/Б для соединений XXII и XXIII было, соответственно, 4 : 1 и 7 : 13 (табл. 3), а имеющиеся в литературе данные по составу изомерных смесей в случае фенилацетилена [11—14] не вносят ясности в этот вопрос.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записаны на приборе UR-20 в таблетках KBr; спектры ПМР — на приборах Varian A 56/60 (60 МГц), Bruker HX-90 (90 МГц) и WP-80 (80 МГц). Контроль за ходом реакций и индивидуальностью продуктов проводили по ТСХ на пластинках Silufol UV-254. Исходные хлорпиримидины описаны: I [17], II, IV, VI [18], III [19], V [20]. Соединение VII получено по методу, описанному в [18], т. пл. 101—102° (бензол—нестроительный эфир), выход 93%. Найдено: С 67,9; Н 4,1; N 9,6%. С₁₆H₁₁ClN₂O. Вычислено: С 68,0; Н 3,9; N 9,9%.

Синтез азидопиримидинов. А. Раствор 1 ммоль замещенного 2-хлорпиримидина и 1,3 ммоль NaN₃ в 40 мл сухого ДМСО нагревают при 90° в течение 6 ч. Реакционную смесь выливают в воду, осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат и перекристаллизовывают, характеристики полученных соединений приведены в табл. I.

Б. Раствор 5 ммоль замещенного 4-хлорпиримидина, 10 ммоль NaN₃ и 10 ммоль безводного LiCl в 100 мл сухого ДМФА перемешивают при комнатной температуре двое суток. Реакционную смесь выливают в воду. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат. Данные полученных азидов приведены в табл. I.

Взаимодействие 2- и 4-азидопиримидинов с ацетиленовыми соединениями. Нагревают 0,5 г замещенного азидопиримидина в 3 мл соответствующего ацетиленового про-

изводного при 140° в течение нескольких часов до исчезновения исходного азидо. При охлаждении реакционной смеси выпадает осадок, который отфильтровывают, промывают эфиром.

Разделение смесей изомеров А и Б для соединений XXVI и XXVII проводили на пластинках с силикагелем, элюент — хлороформ. В случае соединения XXIII был выделен только изомер А. Данные полученных замещенных 1,2,3-триазолов приведены в табл. 4, спектры ПМР — в табл. 2 и 3.

В ИК спектрах соединений XV—XXI в области 1730—1760 см⁻¹ имеется полоса поглощения С=О сложноэфирной группы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Починок В. Я., Авраменко Л. Ф., Григоренко Т. Ф., Скопенко В. Н. Усп. химия, 1975, т. 44, с. 1028.
2. Успехи научной фотографии. М.: Наука, 1978, т. 19.
3. Рэнби Б., Рабек Я. Фотодеструкция, фотоокисление, фотостабилизация полимеров. М.: Мир, 1978, с. 417.
4. Кривопапов В. П., Мамаев В. П. Изв. АН СССР. Сер. хим., 1977, № 4, с. 988.
5. Huisgen R. Angew. Chem., 1963, Bd 75, S. 604.
6. L'Abbe G. Chem. Rev., 1969, vol. 69, p. 345.
7. Boyer J. H., Canter F. C. Chem. Rev., 1954, vol. 54, p. 1.
8. The Chemistry of the Azido Group / Ed. S. L. Patai. New York: Intersci., 1971, p. 345.
9. Huisgen R., Fraunberg K., Sturm H. J. Tetrah. Lett., 1969, N 30, p. 2589.
10. Banks R. E., Prakash A., Venayak N. D. J. Fluorine Chem., 1980, vol. 16, p. 325.
11. Kirmse W., Horner L. Ann., 1958, Bd 614, S. 1.
12. L'Abbe G., Hassner A. Bull. soc. chim. Belg., 1971, Bd 80, S. 209.
13. Цылин Г. И., Шарапет Т. Ф., Кравченко Т. А., Певзнер М. С. ХГС, 1980, № 2, с. 262.
14. Mihelcic B., Simoncic S., Stanovnik B., Tisler M. Croat. Chim. Acta, 1974, vol. 46, p. 275.
15. Garcia-Munoz G., Madronero R., Rico M., Saldana M. C. J. Heterocycl. Chem., 1969, vol. 6, p. 921.
16. Sasaki T., Eguchi S., Yamaguchi M., Esaki T. J. Org. Chem., 1981, vol. 46, p. 1800.
17. Мамаев В. П., Загуляева О. А. В кн.: Химия гетероциклических соединений. Рига: Зинатне, 1967, № 1, с. 354.
18. Кривопапов В. П., Мамаев В. П. ХГС, 1979, № 7, с. 987.
19. Plas H. C. Rec. trav. chim., 1965, vol. 84, p. 1101.
20. Minnemeier H. J., Clarke P. B., Tieckelmann H. J. Org. Chem., 1966, vol. 31, p. 406.
21. Pene C., Hubert-Habart M., Royer R. Eur. J. Med. Chem., 1974, vol. 9, p. 202.

Новосибирский институт органической химии
Сибирского отделения АН СССР

Поступило 17 II 1983

Новосибирский отдел
Всесоюзного научно-исследовательского института
химических средств защиты растений
при НИОХ СО АН СССР, Новосибирск 630090

UDK 547.717'29.02'26'298.1.07:541.621.2:543.422

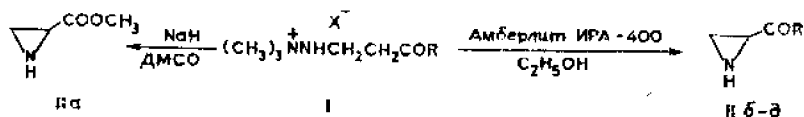
П. Т. Трапенциер, И. Я. Калвиньш, Э. Э. Лиепиньш, Э. Лукевиц

СИНТЕЗ И ВОССТАНОВЛЕНИЕ ПРОИЗВОДНЫХ АЗИРИДИНМОНО- И ДИКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

Взаимодействием производных 1,1,1-триметил-2-(2-карбоксетил)гидразина с аннионом или гидридом натрия синтезированы амиды и эфиры азиридин-2-карбоновой кислоты. Из солей 1,1,1-триметил-2-[1,2-бис(алкоксикарбонил)этил]гидразиния и основных агентов получены енанмины. Разработаны методы синтеза амидов азиридин-2,2- и азиридин-2,3-дикарбоновых кислот. Установлена стереохимия эфиров и амидов азиридин-2,3-дикарбоновой кислоты. Диалкилкарбамоилазиридины восстановлены злюмогидридом лития до 2-(N,N-диалкиламинометил)азиридинов. Восстановление эфиров азиридин-2-карбоновой кислоты и их функционально замещенных производных приводит к образованию 2-оксиметилазиридинов. Силилированием 2-оксиметилазиридина получен продукт О-силилирования:

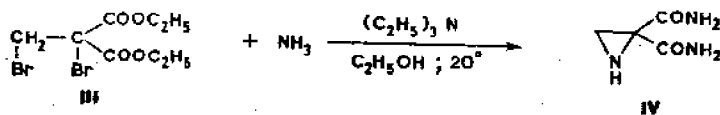
Производные азиридинкарбоновых кислот находят применение в качестве противоопухолевых и иммуностимулирующих средств [1, 2]. Целью данной работы являлось получение аналогов известного противоопухолевого средства — 1,2-дикарбамоилазиридина [2]. Ранее нами было показано, что при взаимодействии замещенных в этильной группе 1,1,1-триметил-2-этилгидразиниевых солей I с метилатом натрия в метаноле образуются производные азиридин-2-карбоновой кислоты [3]. Производные азиридин-2-карбоновой кислоты получены также из производных дибромпропионовой кислоты [4].

С целью разработки метода синтеза производных 1Н-азиридинмоно- и дикарбоновых кислот нами проведены реакции циклизации солей 1,1,1-триметил-2-[2-(алкоксикарбонил)этил]- и -2-(карбамоилэтил)гидразиния в различных условиях. Взаимодействие эфира Ia с гидридом натрия в ДМСО приводит к образованию 2-метоксикарбонилазиридина (IIa), который, однако, при перегонке образует азеотропную смесь с ДМСО. Эфир IIa не удается полностью освободить от ДМСО вымораживанием. Поэтому для синтеза амидов азиридин-2-карбоновой кислоты нами была использована реакция спиртовых растворов амидов Ib—д с сильноосновными анионитами. При этом амиды IIб—д образуются с выходом 80—90%, в то время как по методу [3] выход диэтиламида IIб составляет 56%.



II 6 $R=N(C_2H_5)_2$; в $R=N(C_4H_9)_2$; г $R=NHC_2H_5$; д $R=NH_2$

В литературе имеются сведения, что взаимодействием дибромпроизводного III с аммиаком получен диэтиловый эфир азиридин-2,2-дикарбоновой кислоты [5]. При этом экспериментальные данные не приводятся.

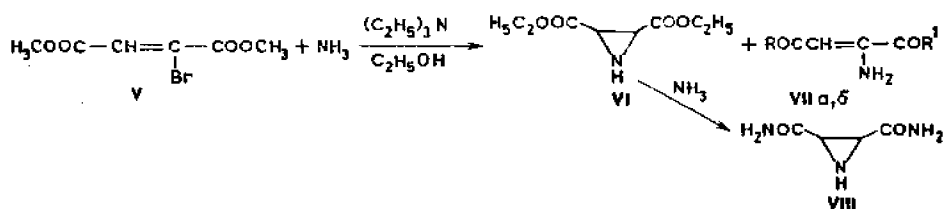


Соединение	R	R ¹	R ²	Растворитель	Химические сдвиги ¹ H: δ.		
					3-Н	R	R ¹
IIa	H	COOCH ₃	H	CCl ₄	1,89	1,73	3,70
IIб	H	CON(C ₂ H ₅) ₂	H	CCl ₄	1,57	1,62	3,40 и 3,48 (CH ₂); 1,22 и 1,06 (CH ₃)
IIв	H	CON(C ₄ H ₉) ₂	H	CCl ₄	1,5	1,5	3,4 (α-CH ₂); 1,3—2,0 (β,γ-CH ₂); 0,98 (CH ₃)
IIг	H	CONHC ₆ H ₅	H	DMCO	1,68	1,68	3,2 (CH ₂); 1,11 (CH ₃); 3,0 (NH)
IIд	H	CONH ₂	H	DMCO	1,48	1,58	7,7 и 7,2
IV	H	CONH ₂	CONH ₂	DMCO	1,74	2,03	7,4 и 7,1
VI	COOC ₂ H ₅	H	COOC ₂ H ₅	CDCl ₃	2,90	4,26 (CH ₂); 1,33 (CH ₃)	2,90
VIII	CONH ₂	H	CONH ₂	DMCO	2,48	7,5 и 7,1	2,48

а $2J_{23} \approx 1,7$, $3J_{23}^{\text{цис}} \approx 5,2$, $3J_{23}^{\text{транс}} \approx 3,1$ Гц.

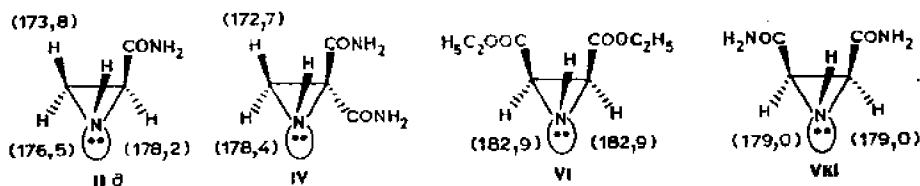
При проведении реакции в присутствии триэтиламина нами с хорошим выходом получен исключительно диамид азиридин-2,2-дикарбоновой кислоты (IV).

Сообщалось [6], что взаимодействие диэфира дибромиттарной кислоты с аммиаком приводит к диэтиловому эфиру азиридин-2,3-дикарбоновой кислоты. Авторы указывают на образование *транс*-диэфира VI. Японские авторы доказывают *транс*-конфигурацию изучением спектров ЯМР 1-хлор-2,3-диметоксикарбониллазиридина [7]. Диэфир VI нами был получен из диметилового эфира V в этаноле.



VII a $R=OCH_3$, $R^1=OC_2H_5$; б $R=NH_2$, $R^1=OCH_3$

Диамид VIII был получен аммонолизом диэфира VI в этаноле при комнатной температуре.



Структура синтезированных соединений доказана методом ЯМР (см. табл. 1). Особый интерес представляет установление стереохимии

Таблица 1

азиридинов

м. д. ^а		Химические сдвиги ¹³ C: δ, м. д.		
R ²	NH	C ₍₂₎	C ₍₃₎	остальные C
2,47 2,43	1,1 2,2			
2,45	2,2			
2,25	1,1			
2,26 8,5 и 7,7	1,0 2,3	38,1	34,6	172,7 и 169,3 (C=O)
4,26 (CH ₂) 1,33 (CH ₃)	1,8	36,4	36,4	170,1 (CO); 62,5 (CH ₂); 14,6 (CH ₃)
7,5 и 7,1	2,1	35,7	35,7	170,8 (CO)

соединений VI и VIII, а также ориентация протона NH азиридинового цикла. Эти вопросы были решены с использованием величин $^1J_{\text{NC-N}}$ для атомов углерода цикла (в скобках даны величины J , Гц).

В соединении IV, которое может служить моделью для азиридинов VI и VIII, обе $^1J_{\text{NC-N}}$ сильно различаются; большее значение, по аналогии с алкилазиридинами [8, 9], отвечает взаимодействию с протоном, находящимся в *транс*-положении к протону NH цикла. Анализ температурной зависимости спектра ПМР амида IV свидетельствует о значительном барьере инверсии атома азота в этом соединении ($\Delta G_{340}^\ddagger = 18,1 \pm 0,3$ ккал/моль). В соединении IIд, судя по величинам $^1J_{\text{NC-N}}$ в цикле, протон NH находится в *цис*-положении к

группе CONH₂. В молекулах эфира VI и амида VIII $^1J_{\text{NC-N}} = 179-183$ Гц. Поэтому азиридины VI и VIII являются *цис*-изомерами с атомом водорода NH, также ориентированным в сторону обоих *цис*-заместителей. Предпочтительность такой ориентации протона NH обусловлена внутримолекулярной водородной связью последнего с группой СО заместителя. Об этом свидетельствует малое влияние температуры на химический сдвиг резонанса NH, характерное для внутримолекулярной водородной связи ($\Delta\delta/\Delta t = 0,7 \cdot 10^{-3}$ м. д./град). Очевидно, наличием водородной связи можно объяснить также сильное различие в химических сдвигах для протонов NH геминальных групп CONH₂ в азиридине IV, поскольку измеренные барьеры вращения относительно амидной связи отличаются незначительно ($\Delta G_{353}^\ddagger = 17,4 \pm 0,3$ ккал/моль для *цис*- и $\Delta G_{343}^\ddagger = 17,2 \pm 0,3$ ккал/моль для *транс*-CONH₂). Этим также можно объяснить заметное различие в химических сдвигах ¹³C группы СО для азиридина IV (табл. 1).

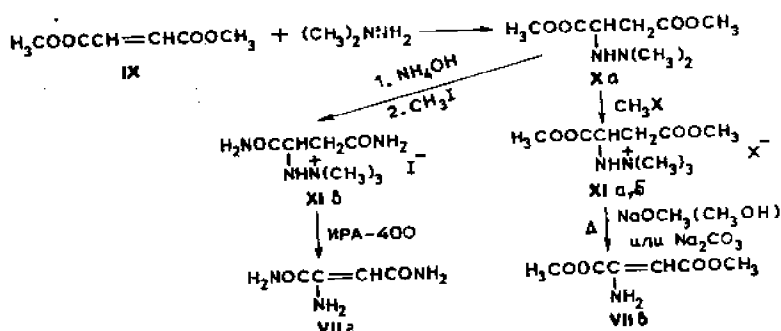
Получение диэфиров азиридин-2,3-дикарбоновой кислоты связано с экспериментальными трудностями разделения продуктов кольчато-цепной изомеризации, например VI и VII, которые образуются как по методу [6], так и при взаимодействии диметилмалеата с N-незамещенным дифенилсульфинимом [7]. Для решения этой задачи нами была изучена

Таблица 2

Параметры спектров ПМР производных аминокбутендиновой кислоты
RCONH=C(NH₂)COR'

Соединение	R	R'	Растворитель	δ, м. д.			
				CH	NH ₂	R	R'
VIIa	OCH ₃	OC ₂ H ₅	CDCl ₃	5,49	6,4	3,69	4,27 (CH ₂) 1,27 (CH ₃)
VIIб	OCH ₃	NH ₂	DMCO	5,08	7,1	3,56	7,8 и 7,5
VIIв	OCH ₃	OCH ₃	CDCl ₃	5,49	6,4	3,69	3,83
VIIг	NH ₂	NH ₂	DMCO	4,97	6,5	7,6 и 7,3	7,6 и 7,3

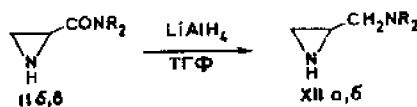
циклизация производных янтарной кислоты XIa —в различных циклизующих агентами. Исходные диэфиры $XIa, б$ были получены взаимодействием производных маленовой или фумаровой кислот с избытком 1,1-диметилгидразина с последующим алкилированием аддукта X . Диамид $XIв$ был приготовлен аммонолизом аддукта Xa с последующим алкилированием образующегося диамида $Xб$. Нами показано, что нагревание производных янтарной кислоты XIa —в с метилатом натрия в течение 20 ч приводит к образованию енаминов $VIIв, г$. Наличие в реакционной смеси производных азиридина зарегистрировано не было. Аналогичное направление реакции наблюдалось также при взаимодействии солей XIa —в с другими основными агентами. Так, при нагревании эфиров $XIa, б$ в присутствии поташа или при обработке эфира $XIв$ сильноосновным анионом ИРА-400 также получены енамины $VIIв, г$.



X1 a X=1; б X=Br

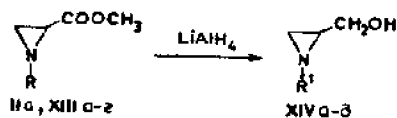
Восстановлением эфиров N-алкил- и N-арилазиридин-2-карбоновых кислот при комнатной или при повышенной температуре были получены N-замещенные азиридин-2-карбинолы [10, 11]. Сообщалось [12], что при проведении аналогичной реакции при -70° образовались альдегиды, которые выделялись в свободном виде и характеризовались превращением в имины и гидразоны. 1Н-Азиридин-2-карбинолы образуются из α -кетосимов в реакции Гриньяра [13]. Однако реакции эфиров и амидов азиридин-2-карбоновой кислоты, а также ее N-функционально замещенных производных, могущие привести к аналогичным производным более простым путем, ранее не изучались.

Нами показано, что 2-диалкилкарбамоилазиридины IIб,в в кипящем тетрагидрофуране легко реагируют с алюмогидридом лития, образуя ранее неизвестные азиридинилметиламины XIIа,б.



XII a $R = C_2H_5$; б $R = C_4H_9$

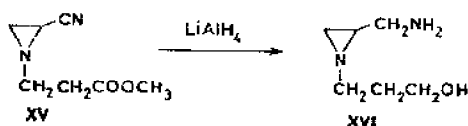
Восстановление 2-метоксикарбонилазиридина (IIa) проводилось различными восстанавливающими агентами. После нагревания эфира IIa с боргидридом натрия в метаноле или в полиэтиленгликоле из реакционной смеси выделен только исходный эфир IIa. Восстановление эфира IIa аллюмогидридом лития при 35—40° в эфире или тетрагидрофуране с хорошим выходом приводит к образованию 2-оксиметилазиридина XIVa. Аналогично были получены другие азиридинилкарбинолы и азиридинилдикарбинолы.



IIa R=H; XIII a R=CH₃; б R=COOCH₃; в R=CH₂CH₂COOCH₃; г R=CH₂CH₂CN; XIV a R¹=H; б R¹=CH₃; в R¹=CH₂OH; г R¹=CH₂CH₂CH₂OH; д R=CH₂CH₂CH₂NH₂

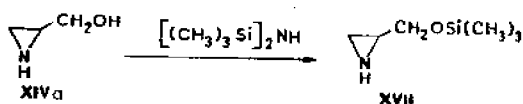
Карбинолы XIVa—д представляют собой вязкие, высококипящие, устойчивые при комнатной температуре жидкости. При восстановлении диэфира XIIIб из реакционной смеси был выделен дикарбинол XIVв, структура которого доказана методом ПМР. Этот гликоль оказался термически неустойчивым и во время перегонки превращался в карбинол XIVa.

Восстановление нитрила XV в вышеописанных условиях привело к образованию аминокспирта XVI.



Структура полученных карбинолов XIVa—г и аминокарбинолов XIVд и XVI установлена методом спектроскопии ЯМР.

Ациклические аминокспирты различными силилирующими агентами легче силилируются по атому кислорода, чем по атому азота [14, 15]. В продолжение систематического изучения реакционной способности аминокспиртов [16] нами исследованы реакции силилирования ранее неизвестных азиридинокарбинолов XIV. Для исключения кислотной полимеризации азиридинового цикла в качестве силилирующего агента нами применялся гексаметилдисилазан. Реакция протекает уже при комнатной температуре без растворителя в избытке гексаметилдисилазана и приводит к образованию O-силилированных азиридинов, например XVII.



ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ¹H и ¹³C сняты на спектрометрах Perkin—Elmer R12A (60 МГц) и Bruker WH 90/DS (90 МГц) с использованием в качестве внутренних стандартов ГМДС для ¹H и циклогексана (δ 27,44 м. д.) для ¹³C. ИК спектры сняты на приборе UR-20 в вазелиновом масле. Температуры плавления определены на столике Кюфлера.

2-Метоксикарбонилазирин (IIa). К суспензии 3,6 г (0,15 моль) гидроксида натрия в 20 мл абсолютного ДМСО добавляют по каплям 28,6 г (0,1 моль) соли Ia. Наблюдается выделение trimethylamine. Смесь нагревают 4 ч на водяной бане и обрабатывают 750 мл эфира. Растворитель выпаривают при пониженном давлении при комнатной температуре. Остаток перегоняют при пониженном давлении и собирают фракцию с т. кип. 56—62° (8 мм). Вымораживание при -10° приводит к 2-метоксикарбонилазирину, который содержит ДМСО в соотношении 1:1. Выход 73%. Спектры ПМР приведены в табл. 1.

Общая методика получения N-замещенных 2-карбамонилазирин (IIб—д). Раствор 0,2 моль соли Ib—д в 500 мл абсолютного метанола пропускают через колонку с анионитом Амберлит ИРА-400, тщательно обезвоженным абсолютным этанолом, промывают 700 мл абсолютного этанола, элюаты объединяют и растворитель упаривают

Таблица 3

Амиды азириди-2-карбоновой кислоты

Соединение	Т. кип., °C (давление, мм)	n_D^{20}	Найдено, %			Брутто-формула	Вычислено, %			Выход, %
			C	H	N		C	H	N	
IIб	74 (2)	1,4725	59,7	9,9	19,1	$C_7H_{14}N_2O$	59,2	9,9	19,8	95 ^a
IIв	130 (6)	1,4677	66,2	11,3	14,0	$C_{11}H_{22}N_2O$	66,7	11,1	14,1	98
IIг	100 (3)	1,4659	52,4	8,5	24,8	$C_8H_{10}N_2O$	52,6	8,8	24,5	92
IIд	132,5—133 ^б	—	41,7	6,6	36,2	$C_8H_6N_2O$	41,8	6,8	36,4	78

^a По данным [3], выход составляет 56%. ^б Приведена температура плавления; по данным [10], т. пл. 116—118°.

Таблица 4

Производные 2-замещенных янтарных кислот

Соединение	Т. пл., °C	Найдено, %			Брутто-формула	Вычислено, %			Выход, %
		C	H	N		C	H	N	
Xa	91—94 (2) ^a	46,7	8,1	13,2	$C_8H_{17}N_2O_4$	46,8	8,3	13,6	83
XIa	113	31,0	5,4	7,9	$C_8H_{15}IN_2O_4$	31,2	5,5	8,1	87
XIб	110—111	35,9	6,4	9,3	$C_9H_{18}BrN_2O_4$	36,1	6,4	9,4	92
XIв	163—164	27,8	5,2	21,7	$C_7H_{17}IN_2O_4$	26,6	5,4	17,7	78

^a Приведена температура кипения; n_D^{20} 1,4448.

при пониженном давлении. Остаток фракционируют при пониженном давлении (IIб—г) и кристаллизуют из этанола (IIд). Физико-химические характеристики полученных соединений приведены в табл. 1 и 3.

2,2-Дикарбамоилазиридиин (IV). Раствор 13,6 г дибромпроизводного III в 80 мл абсолютного этанола охлаждают до 0° и насыщают 10,0 г (0,6 моль) аммиака. К раствору при перемешивании добавляют по каплям 5,6 мл (40 ммоль) тринэтиламина и перемешивают еще 12 ч при 20°. Осадок отфильтровывают, фильтрат упаривают досуха и остаток обрабатывают ацетонитрилом. Полученный осадок отфильтровывают. Оба осадка объединяют, растворяют в водном спирте и пропускают через колонку с сильно-основным анкионитом Амберлит ИРА-400. После упаривания растворителей получают 3,5 г (66%) диамида IV с т. пл. 167—168° (из этанола или воды). Параметры спектров

Параметры спектров ПМР

Соединение	X	R	Растворитель	δ			
				H _a	H _b	H _c	CH ₂
XIIa	N(C ₂ H ₅) ₂	H	CCl ₄	1,90	1,57	1,18	2,4
XIIб	N(C ₄ H ₉) ₂	H	CCl ₄	1,90	1,6	1,2	2,4
XIVa	OH	H	CDCl ₃	2,28	1,84	1,53	3,33 и 3,83
XIVб	OH	CH ₃	D ₂ O	1,54	1,18	1,65	3,18 и 3,69
XIVв	OH	CH ₂ OH	D ₂ O	1,90	1,57	1,62	3,40 и 3,57
XIVг	OH	(CH ₂) ₃ OH	CDCl ₃	1,63	1,32	1,69	3,25 и 3,74
XIVд	OH	(CH ₂) ₃ NH ₂	D ₂ O	1,6	1,82	1,42	3,34 и 3,60
XVI	NH ₂	(CH ₂) ₃ OH	CDCl ₃	1,45	1,22	1,64	2,83 и 2,46
XVII	OSi(CH ₃) ₃	H	CDCl ₃	2,13	1,69	1,49	3,40

ЯМР ^1H и ^{13}C приведены в табл. 1. ИК спектр (в вазелиновом масле): 1675 и 1690 ($\text{C}=\text{O}$), 3280, 3350 и 3425 cm^{-1} (NH). Найдено: С 37,6; Н 5,4; N 32,4%. $\text{C}_4\text{H}_7\text{N}_3\text{O}_2$. Вычислено: С 37,2; Н 5,5; N 32,5%.

цис-2,3-Дикарбамонлазиридин (VIII). Раствор 0,8 г (4 ммоль) диэфира VI [6] в 25 мл этанола насыщают аммиаком при комнатной температуре, оставляют на 24 ч при 20°, растворитель упаривают досуха и получают 0,5 г (96%) диамида VIII с т. пл. 187—188° (из этанола). Параметры спектров ЯМР приведены в табл. 1. Найдено: С 37,2; Н 5,7; N 32,3%. $\text{C}_4\text{H}_7\text{N}_3\text{O}_2$. Вычислено: С 37,2; Н 5,5; N 32,5%.

Диметилловый эфир (2,2-диметилгидразино)янтарной кислоты (Ха). А. К 100 г (0,69 моль) диметилмалеата приливают 158 г (2,63 моль) 1,1-диметилгидразина. Смесь нагревают на водяной бане 3 ч. Избыток диметилгидразина отгоняют при пониженном давлении и остаток перегоняют.

Б. К суспензии 99 г (0,69 моль) диметилфумарата в 50 мл метанола при перемешивании приливают 45,3 г (0,75 моль) 1,1-диметилгидразина и смесь нагревают на водяной бане 4 ч. Непрореагировавший диметилгидразин и метанол отгоняют при пониженном давлении при комнатной температуре, остаток перегоняют в вакууме. Выход 65 г (47%); бесцветная жидкость с т. кип. 90—93° (1,5 мм); n_D^{20} 1,4448. Спектр ПМР (в ДМСО): δ 2,35 [6H, с, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$]; 2,60 (2H, д. д, $J=6,0$ Гц, CH_2); 2,9 (1H, с, NH); 3,60 и 3,78 (3H и 3H, с, OCH_3); 3,80 м. д. (1H, д, $J=6,0$ Гц, CH).

Диаמיד (2,2-диметилгидразино)янтарной кислоты (Хб). Смесь 51 г эфира Ха и 350 мл 25% водного раствора аммиака нагревают на водяной бане 3 ч. Растворитель отгоняют при пониженном давлении и получают стеклообразную массу.

Подид 1,1,1-триметил-2-[1,2-бис(метоксикарбонил)этил]гидразиния (XIa). К раствору 20,5 г (0,1 моль) диэфира Ха в 200 мл абсолютного этанола приливают 17,0 г (0,12 моль) йодистого метила и нагревают на водяной бане 2 ч. Смесь охлаждают и осадок перекристаллизовывают из этанола или его смеси с этилацетатом (табл. 4).

Бромид 1,1,1-триметил-2-[1,2-бис(метоксикарбонил)этил]гидразиния (XIб, табл. 4). К раствору 20,5 г (0,1 моль) диэфира Ха в 200 мл абсолютного этанола приливают 11,4 г (0,12 моль) охлажденного бромистого метила и нагревают на водяной бане 2 ч. Смесь охлаждают и осадок перекристаллизовывают из этанола. Спектр ПМР (в D_2O): δ 2,98 (2H, д. д, $J=5,6$ Гц, CH_2); 3,43 [9H, с, $(\text{CH}_3)_3\text{N}^+$]; 3,75 и 3,86 (3H и 3H, с, OCH_3); 4,55 м. д. (1H, д. д, $J=5,6$ Гц, CH).

Йодид 1,1,1-триметил-2-[1,2-бис(карбамонил)этил]гидразиния (XIв, табл. 4). К раствору 17,5 г (0,1 моль) диамида Хб в 200 мл абсолютного этанола приливают 17,0 г (0,12 моль) йодистого метила и нагревают на водяной бане 2 ч. Смесь охлаждают и осадок перекристаллизовывают из этанола. Спектр ПМР (в ДМСО): δ 2,33 (2H, д. д, $J=6,1$ Гц, CH_2); 3,20 [9H, с, $(\text{CH}_3)_3\text{N}^+$]; 4,16 (1H, м, CH); 6,5 (1H, д, $J=6,3$ Гц, NH); 7,3 и 7,6 (2H, с, CONH_2); 6,9 и 7,3 м. д. (2H, с, CONH_2).

Диаמיד 2-аминобутендиновой кислоты (VIIг). Раствор 12,0 г (32 ммоль) диамида XIв в 80 мл воды пропускают через колонку с сильноосновным анионитом ИРА-400. Из водного раствора выпадает 1,2 г (27%) бесцветного осадка с т. пл. 225° (с разл.,

Таблица 5

1,2-дизамещенных азиридинов

м. д.			J , Гц					
R			X	$^1J_{12}$	$^1J_{13}$	$^1J_{23}$	$^2J_{1-\text{CH}_2}$	$^2J_{\text{CH}_2\text{X}}$
H_α	$\text{H}_{\beta,\gamma}$	H_δ						
0,4	—	—	2,54 (CH_2)	5,6	3,1	0	6,1	—
0,8	—	—	0,99 (CH_3)	5,4	2,9	0	—	—
—	—	—	1,1—2,3 (CH_2); 0,9	(CH_3)				
—	—	—	—	5,9	3,3	0	6,1 и 3,3	12,0
2,30	—	—	—	5,7	2,9	0	5,8 и 2,4	11,6
3,93	—	—	—	6,0	3,0	0	5,4 и 5,4	11,3
2,4	1,76	3,74	4,2	5,8	2,9	0	6,6 и 2,8	11,8
2,3	1,64	2,64	—	5,7	3,0	0	6,2 и 4,6	11,6
2,35	1,73	3,77	2,3	5,9	2,8	0	3,6 и 3,6	13,3
—	—	—	—	5,3	2,8	0	4,0	—

1,2-Дизамещенные азиридины

Соединение	Т. кип., °C (давление, мм)	n_D^{20}	Найдено, %			Брутто-формула	Вычислено, %			Выход, %
			C	H	N		C	H	N	
XIIa	30 (1)	1,4579	66,0	12,8	21,9	$C_7H_{16}N_2$	65,6	12,6	21,8	75
XIIb	90 (5)	1,4558	71,3	13,2	15,0	$C_{11}H_{24}N_2$	71,8	13,0	15,3	85
XIVa	45 (0,005) ^a	1,4658	49,1	9,2	19,1	C_6H_7NO	49,3	9,7	19,2	52
XIVb	42 (3) ^b	—	54,8	10,2	15,8	C_6H_9NO	55,1	10,4	16,1	75
XIVr	100 (0,003) ^a	1,4760	54,5	9,7	10,3	$C_6H_{13}NO_2$	54,9	10,0	10,7	50
XIVd	125 (0,002) ^a	1,4786	55,1	10,6	21,0	$C_6H_{14}N_2O$	55,4	10,8	21,5	48
XVII	56 (12)	1,4288	49,4	10,0	9,5	$C_6H_{15}NOSi$	49,6	10,4	9,6	65

^a Приведена температура бани. ^b По данным [11], температура кипения 40° (2,5 мм); выход 70%.

из воды). По данным [18], т. пл. 208—209°. Параметры спектров ПМР приведены в табл. 2. Найдено: C 37,8; H 5,3; N 32,9%. $C_4H_7N_3O_2$. Вычислено: C 37,2; H 5,5; N 32,5%.

Диметилловый эфир 2-аминофумаровой кислоты (VIIa). Смесь 60 г (0,2 моль) тщательно растертых диэфира XIVb и 41,4 г (0,3 моль) поташа нагревают при 150° в колбе ротационного испарителя. Дистиллят собирают и водный слой вымораживают. Органическую фазу растворяют для ускорения кристаллизации. Выход 12,5 г (39%); бесцветные кристаллы с т. пл. 91—92° (из этанола). По данным [19], т. пл. 90—92° (для E-изомера) и т. пл. 30—32° (для Z-изомера). Параметры спектра ПМР приведены в табл. 2. Найдено: C 45,0; H 5,6; N 8,7%. $C_6H_9NO_4$. Вычислено: C 45,3; H 5,7; N 8,8%.

Общая методика получения 2-диалкиламинометилазиридинов (XIIa,б). Раствор 0,2 моль амида IIb в 100 мл сухого тетрагидрофурана по каплям прибавляют к раствору 0,25 моль алюмогидрида лития в 250 мл ТГФ. Смесь кипятят при перемешивании 20 ч, снимают хлоркальциевую трубку и кипятят еще 10 ч, прибавляют по каплям 20 мл воды, фильтруют, осадок промывают метанолом, фильтраты объединяют, сушат безводным сульфатом натрия и перегоняют при пониженном давлении. Физико-химические характеристики и параметры спектров ПМР приведены в табл. 5 и 6.

Общая методика получения 2-оксиметилазиридинов (XIVa—д). К суспензии 7,6 г (0,2 моль) алюмогидрида лития в 200 мл сухого эфира при перемешивании прибавляют по каплям раствор 0,1 моль азиридинов IIa и XIIa в 20 мл сухого эфира или раствор 0,07 моль азиридинов XIIIб—г в 20 мл сухого эфира или тетрагидрофурана. Температура реакционной смеси повышается до 35—40°. Перемешивание смеси при указанной температуре продолжают еще 6 ч и после охлаждения медленно прибавляют по каплям 15 мл воды. Смесь заливают в хроматографическую колонку и промывают 500 мл ТГФ, объединенные экстракты сушат безводным сульфатом натрия и перегоняют при пониженном давлении (табл. 5 и 6).

1-(3-Оксипропил)-2-аминометилазирин (XVI). Получен из нитрила XV аналогично методике получения карбинолов XIVa—д. Параметры спектров приведены в табл. 5.

2-(Триметилсилоксиметил)азирин (XVII). К 1,46 г (20 ммоль) 2-оксиметилазиридина (XIVa) приливают 7,26 г (45 ммоль) гексаметилдисилазана и перемешивают при комнатной температуре 48 ч, отгоняют непрореагировавший гексаметилдисилазан и остаток перегоняют при пониженном давлении (табл. 5 и 6).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kalvinsch I., Aslapienok E. B. Pat. 860239 (Belg.); C. A., 1979, vol. 90, 34103.
2. Luckenbach G. A., Cortecampeao D., Modolell G. A., Munder P. G., Bicker U. Exp. Pathol., 1981, vol. 19, p. 37.
3. Гиллер С. А., Еремеев А. В., Калвинш И. Я., Липиньш Э. Э., Семенкина В. Г. ХГС, 1975, № 12, с. 1625.
4. Hoffman-La. Roche Co. Pat. 362078 (Swiss); C. A., 1963, vol. 59, 11424.
5. Просяник А. В., Бондаренко С. В., Марков В. И. ЖОрХ, 1980, т. 16, с. 1554.
6. Berlin K. D., Williams L. G., Dermer O. C. Tetrah. Lett., 1968, N 7, p. 873.

7. Furukawa N., Yoshimura T., Ohtsu M., Akasaka T., Oae S. *Tetrahedron*, 1980, vol. 36, p. 73.
8. Yonezawa T., Morishima I. *J. Mol. Spectr.*, 1968, vol. 27, p. 210.
9. Ohtsuru M., Tori K. *Tetrah. Lett.*, 1970, N 47, p. 4043.
10. Capeller R., Griot R., Häring M., Wagner-Jauregg T. *Helv. Chim. Acta*, 1957, vol. 40, p. 1652.
11. Degrup J. A., Moyer C. L. *J. Org. Chem.*, 1970, vol. 35, p. 3424.
12. Wartski L., Wakselman C., Sierra Escudero A. *Tetrah. Lett.*, 1970, N 48, p. 4193.
13. Bartnik R., Diab Y., Laurent A. *Tetrahedron*, 1977, vol. 33, p. 1279.
14. Лукевиц Э. Я., Луберт Л. Н., Воронков М. Г. *Усп. химии*, 1970, т. 39, с. 2005.
15. Лукевиц Э. Я. *Изв. АН ЛатвССР, сер. хим.*, 1974, № 3, с. 347.
16. Shatz V. D., Belikov V. A., Urtane I. P., Zelchan G. I., Lukevics E. J. *Chromatogr.*, 1982, vol. 237, p. 57.
17. Kyburz E., Els H., Majnoni St., Engleri G., Planta C. von, Fürst A., Plattner Pl. A. *Helv. Chim. Acta*, 1966, vol. 49, p. 359.
18. Arai A., Ichikizaki I. *Kobayashi Rigaku Kenkyushu Hokoku*, 1963, vol. 13, p. 52; C. A., 1964, vol. 60, 14382.
19. Huisgen R., Herbig K., Siegl A., Huber H. *Chem. Ber.*, 1966, Bd 99, S. 2526.

Институт органического синтеза
АН Латвийской ССР, Рига 226006

Поступило 10 X 1982

УДК 543.51'422.4:547.891.2.07

П. Б. Терентьев, О. Е. Вендрова, В. М. Демьянович, Л. Д. Соловьева,
В. М. Потапов

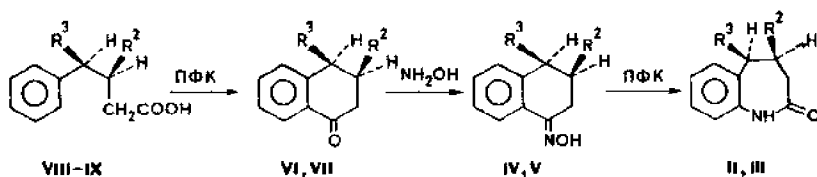
СИНТЕЗ И МАСС-СПЕКТРОМЕТРИЧЕСКОЕ ПОВЕДЕНИЕ 1,3,4,5-ТЕТРАГИДРОБЕНЗ[б]АЗЕПИНОНОВ-2

Изучено масс-спектрометрическое поведение метилзамещенных 1,3,4,5-тетрагидробенз[б]азепинонов-2. Распад бензолактамов анилинового типа протекает более селективно, чем изученные распады лактамов бензамидного типа. По-видимому, это связано с некопланарностью гетероциклического кольца. Анализ масс-спектров бензолактамов позволяет определять как тип сочленения с ароматическим ядром, так и положение алкильных заместителей в гетероциклическом кольце.

Ранее нами было показано, что процессы диссоциативной ионизации изомерных метилзамещенных 3,4-дигидрохинолонов и 3,4-дигидроизохинолонов различны, что позволяет с помощью масс-спектров определить как принадлежность соединения к тому или иному ряду, так и положение метильной группы в кольце [1]. Аналогичные характерные различия масс-спектрометрического поведения были отмечены в ряду метилзамещенных 2,3-дигидроизоиндолонов [2] и 2,3,4,5-тетрагидробенз[с]азепинонов-1 (лактамы бензамидного типа) [2, 3]. В частности было установлено, что наиболее вероятные направления распада молекулярных ионов связаны с расщеплением насыщенного гетероциклического кольца по амидной связи N—CO и бензильной связи C—C. Представляло интерес выяснить, сохраняется ли такой характер фрагментации в ряду изомерных метилзамещенных 1,3,4,5-тетрагидробенз[б]азепинонов-2 (I—III), являющихся лактамами анилидного типа.

R-(+)-3-Метил-1,3,4,5-тетрагидробенз[б]азепинон-2 (I) получен ранее реакцией внутримолекулярного амидирования из R-(—)-2-метил-4-фенилбутирогидроксамовой кислоты [4].

Бензолактамы II, III, содержащие асимметрический атом в β- и γ-положении к амидной группе, получены перегруппировкой Бекмана оксимов соответствующих замещенных тетразолов в ПФК (IV, V) [5]. Исходными соединениями для синтеза тетразолов являлись оптически активные γ-фенилмасляные кислоты (VII, IX) [5].



II, IV, VI, VIII R²=CH₃, R³=H; III, V, VII, IX R³=CH₃, R²=H

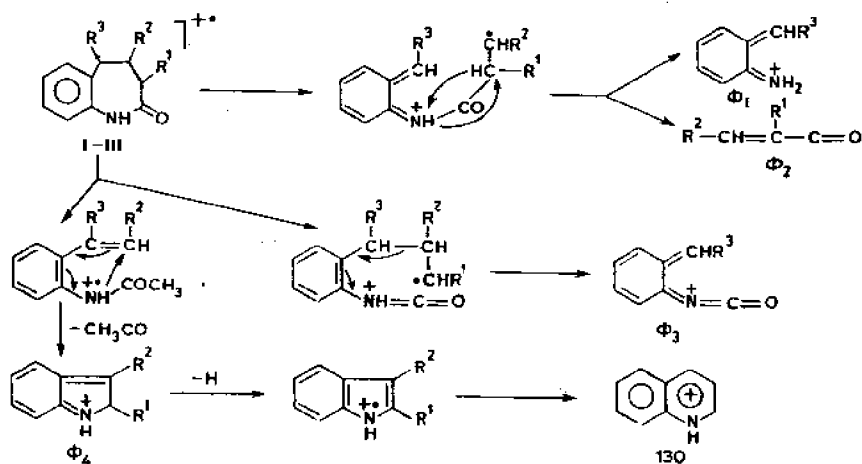
При масс-спектральном исследовании было установлено, что устойчивость молекулярных ионов лактамов I—III в сравнении с аналогичными шестичленными лактамами [1] заметно ниже, не превышает 9% и на нее практически не оказывает влияния положение метильной группы в гетероциклическом кольце (см. табл. 1). Ионизированность ионов (M—CH₃) очень мала и также практически не зависит от положения метильной группы в ядре, что, по-видимому, связано с некопланарностью семичленного кольца.

Таблица 1

Интенсивность характеристических ионов в масс-спектрах соединений I—III (% Σ_{40})

Соединение	Ψ_M	Φ_1	Φ_2	Φ_3	Φ_4
I	9,7	30,8	1,2	20,0	2,5
II	9,8	30,6	7,4	2,8	2,5
III	9,6	43,6	2,2	—	0,9

Основной распад молекулярных ионов бензолактамов анилидного типа I—III связан с двумя процессами (см. схему ниже). Первый процесс заключается в первичном расщеплении бензильной связи C—C с образованием сопряженного *o*-метиленанилинииевого катиона Φ_1 и отщеплением непредельного ацилиевого иона Φ_2 . Второе направление фрагментации связано с расщеплением α — β -связи C—C по отношению к карбонильной группе с последующим переносом амидного протона, отщеплением алкильного радикала и образованием иона метиленфенилзотианата Φ_3 . Кроме того, наблюдается и третий канал распада, характеризующийся, видимо, изомеризацией молекулярного иона в *o*-алкенил-ацетанилд с последующим элиминированием ацетильной группы в образовании изобарного иона Φ_4 . Состав указанных ионов был подтвержден масс-спектрами высокого разрешения. Ион Φ_4 имеет, возможно, гетероциклическую структуру, поскольку далее теряет один или два (в соединениях I и II) атома водорода, что характерно для метилиндов [6].



I $R^1 = \text{CH}_3$, $R^2 = R^3 = \text{H}$; II $R^1 = R^3 = \text{H}$, $R^2 = \text{CH}_3$; III $R^1 = R^2 = \text{H}$, $R^3 = \text{CH}_3$

Отметим, что положение метильной группы в гетероциклическом кольце заметно влияет на преимущественное направление распада. Так, интенсивность пиков ионов Φ_1 наибольшая в случае 5-метилзамещенного соединения III, причем массовое число этого иона на 14 а. е. м. больше, чем в масс-спектрах двух других изомеров. Для 4-метилзамещенного изомера II характерна повышенная интенсивность пика иона Φ_2 в связи с большей легкостью распада бензильной связи C—C по соседству с третичным атомом углерода. А в масс-спектре соединения I, содержащего метильную группу в положении 3, вторым по интенсивности является пик иона Φ_3 , что также связано с преимущественным расщеплением связи C—C по соседству с местом разветвления. Суммарная интенсивность ионов Φ_1 — Φ_4 вместе с молекулярным ионом превышает 50% полного ионного

тока, что говорит о высокой селективности распада бензолактамов анилинного типа и, видимо, также связано с некопланарностью гетероциклического кольца.

Таким образом, анализ масс-спектров бензолактамов позволяет с уверенностью определять как тип сочленения с ароматическим ядром, так и положение алкильных заместителей в гетероциклическом кольце.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Масс-спектры сняты на приборе МХ-1303 с прямым вводом образца в ионный источник при энергии ионизирующих электронов 50 эВ. Масс-спектры высокого разрешения сняты при энергии 70 эВ на масс-спектрометре JMS-01SG-2 (Jeol) с автоматической обработкой данных. ИК спектры записаны на спектрофотометре UR-20. ГЖХ анализы проведены на хроматографе Цвет-5, детектор пламенно-ионизационный, газ-носитель азот (скорость 40 мл/мин), колонка стальная, насыпная, l 1 м, d 4 мм; жидкая фаза 5% silicon, ХЕ-60, твердая фаза Chromaton N-AW 160—200 меш. Температура колонки 170°.

Синтез *R*-(+)-3-метил-1,3,4,5-тетрагидробенз[*b*]азепинона-2 проведен по методу [4].

R-(-)-Метилтетралон (VI) получен по описанной методике из (+)-3-метил-4-фенилбутановой кислоты (VIII) [5], выход 60%, т. кип. 118° (6 мм), $[\alpha]_D^{25}$ -12,3° (без растворителя). Литературные данные: т. кип. 140° (13 мм) [7], для *S*-изомера $[\alpha]_D^{25}$ 12,4° (без растворителя) [5].

S-(-)-4-Метилтетралон (VII) получен аналогично из (+)-4-фенилпентановой кислоты (IX) [5], выход 58%, т. кип. 115° (6 мм), $[\alpha]_D^{25}$ -16,4° (без растворителя). Литературные данные: т. кип. 110—111° (1 мм) [7], $[\alpha]_D^{25}$ -14,5° (без растворителя) [5].

Оксимы циклических кетонов. К смеси 0,075 моль солянокислого гидроксилamina в 200 мл абсолютного этанола прибавляют 0,07 моль едкого кали в 30 мл абсолютного этанола. К полученному раствору (среда слабкокислая) добавляют 0,04 моль циклического кетона в 30 мл этанола. Смесь кипятят 6 ч, охлаждают, добавляют воду до растворения осадка, экстрагируют эфиром. Органический слой сушат сульфатом магния, эфир отгоняют, остаток перекристаллизовывают из этанола. *R*-(-)-3-Метилтетралон-оксим (IV), выход 90%, т. пл. 98°, M^+ 175, $[\alpha]_D^{25}$ -0,68° (с 1,0, этанол).

S-(-)-4-Метилтетралон-оксим (V), выход 50%, т. пл. 58°, M^+ 175, $[\alpha]_D^{25}$ -1,2° (с 1,0, этанол).

Бензолактамы (II и III). Нагревают 0,01 моль оксима циклического кетона в ПФК в весовом соотношении 1:50 2—3 ч. После охлаждения реакционную смесь разлагают льдом с водой, экстрагируют хлороформом, промывают водой, сушат сульфатом магния. Хлороформ отгоняют, остаток перекристаллизовывают из бензола с изеооктаном либо, если очистка недостаточна, хроматографируют на колонке с силикагелем (элюент — смесь бензола с ацетоном, 10:1). Контроль за чистотой соединений ведут методом ТСХ на силуфол, а также с помощью ГЖХ.

R-(-)-4-Метил-1,3,4,5-тетрагидробенз[*b*]азепинон-2 (II) получен из *R*-(-)-3-метилтетралон-оксима (IV) нагреванием при 105° в течение 2 ч. Выход 90%, т. пл. 148°. ИК спектр (вазелиновое масло): 1680 см^{-1} (C=O, амид I). Найдено: С 75,8; Н 7,8%. $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}$. Вычислено: С 75,4; Н 7,5%.

Таблица 2

Масс-спектры соединений I—III

Соединение	Значения m/z (относительная интенсивность, %)*
I	175 (35), 146 (5), 133 (7), 132 (65), 118 (8), 117 (7), 106 (100), 104 (9), 91 (7), 78 (9), 77 (10)
II	175 (32), 160 (6), 146 (8), 132 (9), 131 (12), 117 (6), 107 (11), 106 (100), 104 (6), 78 (8), 77 (11), 69 (24)
III	175 (22), 120 (100), 97 (7), 69 (5), 57 (7), 55 (5), 43 (5), 41 (6), 39 (5)

* Приведены молекулярный ион и пики вольнов, интенсивность которых более 5%.

S-(-)-5-Метил-1,3,4,5-тетрагидробенз[б]азепион-2 (III) получен из S-(-)-4-метилтетралоноксима (V), при 130—140°, время реакции 2 ч 30 мин. Выход 70%, т. пл. 161—162°, M^+ 175. ИК спектр (вазелиновое масло): 1668 см^{-1} (C=O, амид I). Масс-спектры соединений I—III приведены в табл. 2.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Терентьев П. Б., Соловьева Л. Д., Демьянович В. М., Попова О. А., Потапов В. М. ХГС, 1979, № 2, с. 246.
2. Потапов В. М., Демьянович В. М., Соловьева Л. Д., Недорезова Т. П., Терентьев П. Б. ХГС, 1978, № 5, с. 656.
3. Потапов В. М., Демьянович В. М., Соловьева Л. Д., Вендрова О. Е. ХГС, 1981, № 5, с. 675.
4. Потапов В. М., Демьянович В. М., Вендрова О. Е., Хлебников В. А. ХГС, 1983, № 5, с. 655.
5. Barry J., Kagan H. B., Snatzke G. Tetrahedron, 1971, vol. 27, p. 4373.
6. Полякова А. А., Хмельницкий Р. А. Масс-спектрометрия в органической химии. Л.: Химия, 1972, с. 211.
7. Tishler M., Fieser L. F., Wendler N. L. J. Amer. Chem. Soc., 1940, vol. 62, p. 2866.

Московский государственный университет
им. М. В. Ломоносова, Москва 117234

Поступило в редакцию 21 I 1983

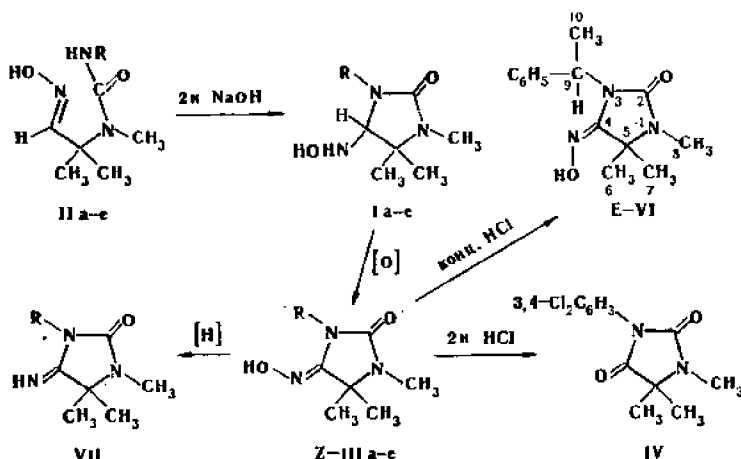
УДК 547.781.3'783'288.4:542.941.7'943:543.422

С. П. Эпштейн, А. Ф. Рукасов, В. П. Тащи, Т. Г. Симонова,
Ю. Г. Пуцыкин

РЕАКЦИИ ОКИСЛЕНИЯ И ВОССТАНОВЛЕНИЯ ЗАМЕЩЕННЫХ 4-ГИДРОКСИЛАМИНО- И 4-ОКСИМИНОИМИДАЗОЛИДИН-2-ОНОВ

Окислением на воздухе замещенных 4-гидроксиламиноимидазолидин-2-онов в присутствии этилата натрия получены 4-оксимино-3-арил(алкил)-5,5-диметилимидазолидин-2-оны. В соляной кислоте 4-оксимино-3-(3',4'-дихлорфенил)имидазолидин-2-он дает соответствующий гидантоин, тогда как 4-оксимино-3-(1'-фенилэтил)имидазолидин-2-он — его Е-изомер по оксимной группе. Восстановление 4-оксимино-3-алкилимидазолидин-2-онов сплавом Ренея в 20% NaOH для гидрирования на палладиевом катализаторе приводит к 4-аминопроизводным, а восстановление натрием в жидком аммиаке 4-оксимино-3-арил-5,5-диметилимидазолидин-2-онов, содержащих в ароматическом кольце атомы хлора, — к их дегалогенированию.

Мы нашли, что 4-гидроксиламино-3-арил(алкил)-1,5,5-триметилимидазолидин-2-оны (Ia—д), полученные из соответствующих N-карбамильных производных 2-метил-2-метиламинопропанальдоксима IIa—с, в сильно щелочной среде легко превращаются в стабильные кристаллические соединения IIIa—д, не дающие, в отличие от исходных, окрашенного комплекса с хлористым 2,3,5-трифенилтетразолием, характерного для незамещенной гидроксилламиногруппы.



I, II, III а R=3,4-Cl₂C₆H₃, б R=3-ClC₆H₄, в R=4-ClC₆H₄, г R=C₆H₅, д R=C₆H₅CHCH₃,
е R=CH₃; VII а R=C₆H₅CHCH₃, б R=CH₃

В спектрах ПМР (в ДМСО-D₆) отсутствует сигнал атома водорода в положении 4 гетероцикла. В ИК спектрах (KBr) в области колебаний связей С=О и С=N наблюдаются две интенсивные полосы поглощения при 1665—1680 и 1710—1725 см⁻¹, а в высокочастотной области для растворов этих соединений в ССl₄ — интенсивная полоса поглощения свободной группы ОН при 3590—3600 см⁻¹. Эти данные, а также данные элементного анализа позволили предположить, что в соединениях Ia—д происходит окисление гидроксилламиногруппы до оксимной (амидоксимной). Окисление проходит, по-видимому, под действием кислорода воздуха, так как при кипячении 4-гидроксиламиноимидазолидин-2-онов Ia—д в спиртовом растворе этилата натрия в атмосфере инертного газа

циклические амидоксими IIIa—д не образуются. Интересно отметить, что соединение IIIe удалось получить лишь непосредственно из N-карбамоильного производного IIe, так как промежуточный 4-гидроксиламиноимидазолидин-2-он Ie тут же окисляется до соответствующего оксиминопроизводного IIIe.

Амидоксим IIIa легко гидролизуется в 10% соляной кислоте с образованием соединения, в ИК спектре которого наблюдаются две полосы поглощения групп C=O при 1710 и 1775 см⁻¹, характерные для гидантоинов [1]. На основании этого продукту гидролиза приписано строение 1,5,5-триметил-3-(3',4'-дихлорфенил)гидантоина (IV).

По-другому ведут себя по отношению к кислотам 3-алкил(арилалкил)-4-оксиминоимидазолидин-2-оны IIIд, е. Соединение IIIe при нагревании в соляной кислоте или при пропускании через его спиртовой раствор хлористого водорода образует соль V, которая после ее нейтрализации дает исходный оксим IIIe.

Не происходит дезоксимирования и соединения IIIд. При его нагревании в концентрированной соляной кислоте было получено соединение VI, которое по данным элементного анализа совпадало с исходным оксимом IIIд, однако отличалось по R_f. В ИК спектре выделенного продукта, так же как в спектре соединения IIIд, присутствуют две интенсивные полосы поглощения при 1660 и 1710 см⁻¹, а в высокочастотной области (в CCl₄) — полоса свободной группы OH при 3600 см⁻¹. Эти данные позволили предположить, что полученное соединение является изомером исходного. Наблюдаемые в спектре ПМР соединения IIIд смещения сигнала протона группы N—CH в слабое поле на 1 м. д. и сигналов гемдиметильных протонов в сильное поле на 0,2 м. д. по сравнению с соединением VI, вызванные, по-видимому, анизотропным влиянием группы OH оксимной группировки [2], позволяют приписать оксиму IIIд Z-, а оксиму VI — E-конфигурацию. Данные ЯМР ¹³C, а именно химические сдвиги атомов углерода в положении 4 циклов соединений IIIд и VI — 149,9 и 142,5 м. д., согласно [3], соответствуют таким конфигурациям оксимной группы. Однако химические сдвиги остальных атомов углерода не дают однозначной картины. Сравнение же химических сдвигов сигналов группировки (CH₃)₂C в спектрах ПМР соединений IIIд, VI и оксимов IIIa—г, е позволяет отнести последние к Z-изомерам.

Таблица 1

Спектры ПМР соединений Ia, в—д, IIIa, б, г—е, VI, VIIa, б (в DMSO-D₆)

Соединение	Химические сдвиги, м. д. (КССВ, Гц)							
	S-(CH ₃) ₂	4-CH	NH	N—CH ₃	Ar	OH	10-CH ₃	9-CH
							(д, J=7,5)	(кв, J=7,5)
Ia	1,15, 1,36	4,64 ^a д	6,12 ^a д	2,64	7,30—8,00	— ^б	—	—
Iв	1,09, 1,30	4,56 ^a д	5,96 ^a д	2,59	7,20—7,69	— ^б	—	—
Iг	1,13, 1,34	4,57 ^a д	5,94 ^a д	2,59	6,77—7,74	— ^б	—	—
Id	1,28, 1,32	3,6 (д, J _{спнн} = 6,0)	5,47 (д, J _{ннспн} = 6,0, J _{ннон} = 3,0)	2,62	7,02—7,38	7,0 (д, J _{оннн} = 3,0)	1,72	6,0
IIIa	1,38	—	—	2,73	7,0—8,0	9,75	—	—
IIIб	1,42	—	—	2,77	6,95—7,50	9,85	—	—
IIIг	1,42	—	—	2,76	6,89—7,35	9,66	—	—
IIIд	1,31, 1,28	—	—	2,62	6,9—7,3	9,52	1,72	6,0
IIIe	1,31	—	—	2,73, 3,41	—	8,62	—	—
VI	1,52	—	—	2,62	6,9—7,3	9,37	1,72	5,0
VIIa	1,27	—	—	2,72	7,23	—	1,72	5,32
VIIб	1,31	—	—	2,66, 2,77	—	—	—	—

^a J = 4 Гц. ^б В области протонов Ar.

Таблица 2

Характеристика соединений I—VII

Соединение	Т. пл., °C	ИК спектр, см ⁻¹		Найдено, %				Брутто-формула	Вычислено, %				Выход, %
		C=O (KBr)	OH (CCl ₄)	C	H	Cl	N		C	H	Cl	N	
Ia	149—151	1680	3580	47,4	5,0	22,9	13,7	C ₁₂ H ₁₅ Cl ₂ N ₃ O ₂	47,4	5,0	23,3	13,8	96
Iб	158—159	1660	3580	53,2	6,0	12,9	15,6	C ₁₂ H ₁₆ ClN ₃ O ₂	53,4	6,0	13,1	15,6	94
Iв	148—150	1660	3580	53,8	5,9	13,1	15,6	C ₁₂ H ₁₆ ClN ₃ O ₂	53,4	6,0	13,1	15,6	92
Iг	148—149	1680	3580	61,3	7,2	—	17,4	C ₁₂ H ₁₇ N ₃ O ₂	61,2	7,3	—	17,8	86
Iд	136—137	1665	3585	64,0	7,6	—	15,4	C ₁₄ H ₂₁ N ₃ O ₂	63,8	8,0	—	15,9	67
IIг	134—135	1630	3580	62,0	7,4	—	18,0	C ₁₂ H ₁₇ N ₃ O ₂	61,2	7,3	—	17,8	77
IIе	140—142	1640	3585	48,5	8,8	—	23,4	C ₇ H ₁₅ N ₃ O ₂	48,5	8,7	—	24,3	92
IIIa	207—208	1670, 1720*	3595	47,6	4,3	23,1	14,1	C ₁₂ H ₁₅ Cl ₂ N ₃ O ₂	47,7	4,3	23,5	13,9	68
IIIб	196—198	1675, 1725*	3595	51,6	5,3	13,0	15,5	C ₁₂ H ₁₄ ClN ₃ O ₂	51,5	5,0	12,6	15,0	70
IIIв	208—209	1680, 1725*	3590	51,1	5,2	12,1	15,1	C ₁₂ H ₁₄ ClN ₃ O ₂	51,5	5,0	12,6	15,0	71
IIIг	206—207	1675, 1745*	3590	56,0	6,0	—	16,7	C ₁₂ H ₁₅ N ₃ O ₂	56,0	5,9	—	16,3	63
IIIд	170—171	1665, 1710*	3595	64,6	7,5	—	16,2	C ₁₄ H ₁₉ N ₃ O ₂	64,3	7,3	—	16,0	61
IIIе	164—165	1670, 1720*	3600	49,4	7,5	—	24,4	C ₇ H ₁₃ N ₃ O ₂	49,1	7,6	—	24,5	59
IV	116—117	1710, 1775	—	49,9	4,1	24,3	9,8	C ₁₂ H ₁₂ Cl ₂ N ₃ O ₂	50,2	4,2	24,7	9,8	88
V	—б	1685, 1780*	—	39,8	7,4	16,5	19,8	C ₇ H ₁₃ N ₃ O ₂ · HCl	40,5	6,8	17,1	20,2	80
VI	137—138	1660, 1710	3600	63,6	7,4	—	15,5	C ₁₄ H ₁₉ N ₃ O ₂	64,3	7,3	—	16,0	64
VIIa	114—115	1640, 1710*	3280*	68,7	7,8	—	17,6	C ₁₄ H ₁₉ N ₃ O	68,5	7,8	—	17,1	51
VIIб	79—80	1650, 1720*	3300*	54,2	8,1	—	27,3	C ₇ H ₁₃ N ₃ O	54,2	8,4	—	27,0	62

* Приведено поглощение C=O, C=N. б Разлагается при 115°. * Приведено поглощение NH.

Известно, что оксимы легко восстанавливаются до аминов [4]. Восстановление 5-иминогидантоинов водородом на Pd/C-катализаторе также приводит к соответствующим 5-аминогидантоинам [5]. Гидрирование соединения IIIе при давлении водорода 10 атм на Pd/C-катализаторе привело к получению устойчивого соединения VIIб. В его ИК спектре (и KBr) наблюдаются полосы поглощения при 1650 и 1720 см⁻¹, а в высокочастотной области раствора в CCl₄ — полоса NH при 3300 см⁻¹. В спектре ПМР присутствует сигнал геминальных метильных групп при 1,31 м.д. и два синглета групп N—CH₃ при 2,66 и 2,77 м.д. Эти данные позволили предположить, что в результате восстановления неожиданно получен 4-имино-1,3,5,5-тетраметилимидазолидин-2-он. К аналогичному результату привело восстановление соединения IIIе сплавом Ренея в 20% водном растворе щелочи. Соединение IIIд также дает имин — VIIa. Однако его изомер VI не восстанавливается в этих условиях. Не восстанавливаются сплавом Ренея и соединения IIIа—г.

Попытка же использовать в качестве восстановителя натрия в жидком аммиаке привела в случае соединений IIIа—в к продуктам, которые по данным элементного анализа и ИК спектрам идентичны между собой и полностью совпадают по этим характеристикам с таковыми для соединения IIIг.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записаны на приборе Perkin—Elmer 457 в таблетках KBr и растворах в CCl₄. Спектры ПМР сняты на приборах Varian FT-80A (80 МГц), Bruker HX-90F (90 МГц), а ЯМР ¹³C — на приборе Bruker-250 WH (62,89 МГц). Контроль за ходом реакции осуществлялся на пластинке Silufol-254 в системе ТГФ—гексан, 1:1. Физико-химические данные и спектральные характеристики приведены в табл. 1 и 2.

2-[N-Метил-(N-арил(алкил)карбамоил)амино]-2-метилпропанальдоксими (IIIг—е) получены при взаимодействии 2-метил-2-метиламинопропанальдоксима (VIII) [6] с фенил- или метилизоцианатами по методике, аналогичной [7].

4-Гидроксиламино-3-арил(алкил)-1,5,5-триметилимидазолидин-2-оны (Ia—д). А. Растворяют 2,35 г (1 ммоль) соединения IIг при нагревании в 25 мл 2 н. NaOH, нагревают

до кипения и нейтрализуют 10% раствором соляной кислоты до pH 7. Выпавший осадок отфильтровывают, сушат на воздухе и получают 1,8 г (77%) соединения Iг.

Б. При взаимодействии вещества VIII с арил- или 1-фенилэтилизосаанатами в условиях, аналогичных описанным для IIг, с, без выделения промежуточно образующихся соединений IIа—а, д, получены соединения Ia—в, д.

4-Оксимино-3-арил(алкил)-1,5,5-триметилимидазолидин-2-оны (IIIа—е). А. Растворяют 2 ммоль соединения Ia—д при нагревании в 20 мл 10 н. NaOH или в спиртовом растворе этилата натрия. Смесь выдерживают при комнатной температуре 6 ч до исчезновения исходного вещества (хроматографический контроль). Нейтрализуют 20% соляной кислотой до pH 8, выпавший осадок перекристаллизовывают из бензола. Аналогично из соединения IIе получают IIIе. Спектр ЯМР ^{13}C (ацетон- D_6): 155,77 (2-С), 149,86 (4-С), 58,53 (5-С), 24,74 (6-С, 7-С), 51,97 (8-С), 23,77 (9-С), 18,22 (10-С), 126,19, 126,51, 127,75, 143,24 м. д. (Саров).

Б. К раствору 1 ммоль соединения IIIа—а и 100 мл жидкого аммиака постепенно добавляют 2 ммоль натрия и перемешивают при -50° в течение 1 ч. Аммиак упаривают, к остатку добавляют 10 мл спирта, затем 20 мл воды. Смесь подкисляют до pH 8. Выпавший осадок перекристаллизовывают из бензола и получают соединение IIIг (70—73%).

1,5,5-Триметил-3-(3',4'-дихлорфенил)гидантоин (IV). Суспензию 0,6 г (0,2 ммоль) соединения IIIа в 15 мл 2 н. HCl кипятят до полного растворения осадка и оставляют на сутки при комнатной температуре. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой до pH 7, высушивают и получают 0,5 г (88%) соединения IV.

4-Оксимино-1,3,5,5-тетраметилимидазолидин-2-он гидрохлорид (V). Через спиртовой раствор 1,71 г (1 ммоль) соединения IIIе пропускают хлористый водород до окончания выпадения осадка. Осадок отфильтровывают и получают 1,65 г (80%) соединения V.

Е-4-Оксимино-3-(1'-фенилэтил)-1,5,5-триметилимидазолидин-2-он (VI). Суспензию 2,6 г (1 ммоль) соединения IIIд в 30% HCl нагревают до растворения осадка (но не кипятят) и охлаждают. В раствор добавляют 10 мл воды, выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой до pH 7 и получают 1,65 г (64%) соединения VI. Спектр ЯМР ^{13}C (ацетон- D_6): 155,91 (2-С), 142,48 (4-С), 59,76 (5-С), 20,97 (6-С а 7-С), 50,53 (8-С), 22,07 (9-С), 17,12 (10-С), 127,45, 127,54, 128,7, 133,6 м. д. (Саров).

4-Имино-3-алкил-1,5,5-триметилимидазолидин-2-оны (VIIа, б). А. К раствору 1 ммоль соединения IIIд, с в 20 мл 20% NaOH добавляют небольшими порциями пятикратный избыток сплава Ренка. Смесь перемешивают в течение 2 ч при 50° , осадок отфильтровывают и промывают ТГФ. Фильтраты объединяют и упаривают. Остаток перекристаллизовывают из гексана и получают соединения VIIа, б.

Б. Раствор 1,71 г (1 ммоль) соединения IIIе в 100 мл метанола гидрируют при давлении водорода 10 атм на катализаторе 3% Pd/C в течение 2 ч. Катализатор отфильтровывают, спирт упаривают, остаток перекристаллизовывают из гексана и получают 1,24 г (80%) соединения VIIб.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Баскаков Ю. А., Фаддеева М. И., Тибаков П. В. ХГС, 1971, № 2, с. 245.
2. Karabatsos G. J. Amer. Chem. Soc., 1963, vol. 85, p. 2326.
3. Левин Г., Нельсон Г. Руководство по ЯМР ^{13}C для химиков-органиков. М.: Мир, 1975, с. 161.
4. Боголюбовский Б. М., Казанов З. С. Скелетные катализаторы, их свойства и применение в органической химии. М.: ГХИ, 1957, с. 64.
5. Patton T. L. J. Org. Chem., 1967, N 2, p. 383.
6. Оглоблин К. А., Самарцев М. А. ЖОХ, 1960, т. 30, с. 805.
7. Пуцыкин Ю. Г., Баскаков Ю. А., Тащи В. П., Рукасов А. Ф., Харламова Т. Г., Головкин В. В., Колобанова Л. П., Киселева Н. И. Деп. ВИНТИ № 366/74; РЖХим, 1975, 100409.

УДК 547.785.5:543.257.1

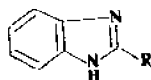
Т. В. Кашик, С. М. Пономарева, Н. Д. Абрамова, Г. Г. Скворцова

ВЛИЯНИЕ мезо-ЗАМЕСТИТЕЛЕЙ НА NH-КИСЛОТНОСТЬ БЕНЗИМИДАЗОЛОВ

Методом потенциометрического титрования изучена NH-кислотность систематического ряда 2-замещенных бензимидазола в ацетонитриле. Установлено, что внутримолекулярные взаимоотношения между заместителем в положении 2 и центром кислотности носят преимущественно индукционный характер и количественно выражаются зависимостью типа $pK_a = f(\sigma_m)$.

В настоящее время известно значительное число данных по константам диссоциации, характеризующим процесс кислотной ионизации связи N—H в молекулах 2-замещенных бензимидазола [1—4]. Однако в силу различных условий измерения кислотных свойств этих соединений (вода [1, 2], 50% этанол [3], 1% этанол [4]) и отсутствия стандартизации при определении величин pK_a в [1, 3] имеющиеся данные не могут быть сопоставлены между собой. По этой причине, несмотря на наличие столь обширного экспериментального материала (измерены pK_a для 17 NH-кислот этого типа), он не может быть рассмотрен в рамках единой реакционной серии и не позволяет выявить структурно-функциональные связи в ряду 2-замещенных бензимидазола. В связи с этим целью настоящей работы являлось определение констант кислотной ионизации систематического ряда 2-замещенных бензимидазола и установление количественных соотношений, связывающих кислотные свойства этих соединений с их строением. Корректность выводов о наличии того или иного типа структурно-функциональных связей для исследуемой серии соединений зависит от того, насколько выборка заместителей этой реакционной серии отвечает требованиям «минимального комплекта» [5], который должен включать заместители типа $(-I, -C)$, $(-I, +C)$

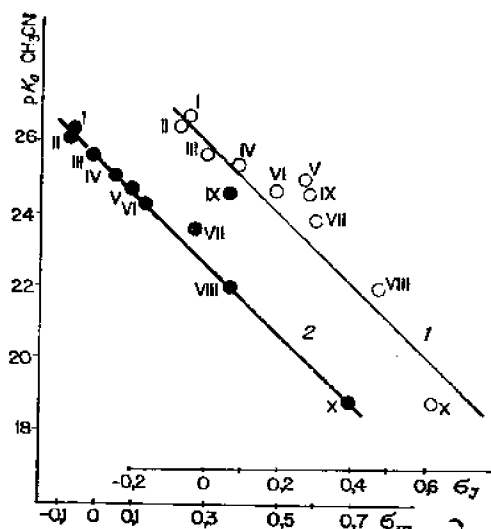
Константы кислотной ионизации 2-замещенных бензимидазола



в ацетонитриле при 20°

Соединение	R	σ_I	σ_m	pK_a
I	CH ₃	-0,05	-0,069	26,43
II	C ₂ H ₅	-0,05	-0,07	26,36
III	H	0	0	25,60
IV	C ₆ H ₅	0,1	0,06	25,36
V	OC ₂ H ₅	0,27	0,1	24,92
VI	SCH ₃	0,19	0,15	24,51
VII	SCH=CH ₂	0,30*	0,28*	23,70
VIII	Cl	0,47	0,370	21,95
IX	COCH ₃	0,28	0,376	24,60
X	NO ₂	0,63	0,710	18,75

* σ_I группы SCH=CH₂ вычислена по уравнению, $\sigma_I(RS) = 0,45\sigma_I(R) + 0,26$ [10], σ_m — в зависимости $\sigma_I = \frac{3\sigma_m - \sigma_p}{2}$ [11], σ_p — для SCH=CH₂ + 0,25 [12].



Корреляция pK_a (CH_3CN) 2-замещенных бензимидазола с полярными константами заместителей:

1 — $pK_a = f(\sigma_I)$; 2 — $pK_a = f(\sigma_m)$. Номера точек соответствуют номерам соединений в таблице.

(+I, +C). В случае кислотной ионизации связи N—H в молекулах 2-замещенных бензимидазола последний тип заместителей (алкилы) при любых взаимоотношениях этих заместителей с реакционным центром (индукционное влияние заместителя или индукционное в комбинации с конъюгационным взаимодействием) должен оказывать кислото-ослабляющий эффект. И если учесть, что кислотная ионизация связи N—H в бензимидазолах даже с таким заместителем, как фенил, в водных растворах очень низка (pK_a 2-фенилбензимидазола равно 11,91 [2], 12,50 [1]; pK_a бензимидазола равно 13,2 [6]), становится очевидным, что изучить кислотные свойства полной серии 2-замещенных бензимидазола (включая все вышеуказанные типы заместителей) в водном растворе потенциометрическим методом не представляется возможным (неточность показаний стеклянного электрода в области $pH > 11$ [7]). По этой причине потенциометрическое исследование кислотных свойств 2-замещенных бензимидазола было выполнено в среде ацетонитрила. Этот растворитель характеризуется более высокой константой автопротолиза ($pK_s = 33,3$ [8]), чем вода ($pK_s = 14$), что позволяет изучать в нем кислотные свойства слабодиссоциированных соединений [9], к каким относится большинство производных бензимидазола. В таблице сразу обращает на себя внимание значительный диапазон изменения кислотных свойств (при переходе от 2-метилбензимидазола I к соответствующему нитропроизводному X кислотность изменяется на 7,68 ед. pK_a), что указывает на высокую чувствительность центра кислотности этих соединений к эффектам мезо-заместителя. Исследование кислотных свойств гетероциклических соединений, в которых центр кислотности (связь N—H) отделен от варьируемого заместителя R лишь одной связью (кроме связи заместителя с ядром), показывает, что взаимоотношения заместителя R с реакционным центром в этих соединениях носят преимущественно индукционный характер. Так, NH-кислотность 2-замещенных пирирола [13], пирролантропа [14] хорошо описывается константами σ_I . Равновесная NH-кислотность 2-замещенных имидазола и 5-замещенных пиразола коррелирует с константами σ_m [15]. Аналогичная закономерность установлена при исследовании кислотных свойств 5-замещенных 3-нитро-1,2,4-триазола [16]. 2-Замещенные бензимидазола относятся именно к

такому типу гетероциклических соединений, в молекулах которых, как показывают исследования, реализуется преимущественно или исключительно индукционный механизм взаимодействия заместителя с реакционным центром. На этом основании при установлении количественных соотношений, связывающих кислотность исследуемого ряда 2-замещенных бензимидазола с их строением, в качестве структурных параметров, характеризующих полярный эффект заместителя в положении 2, нами были использованы константы σ_I и σ_m . Уже качественное сопоставление величин pK_a с индукционными константами σ_I показывает, что в исследуемом ряду соединений ионизация связи N—H определяется не только индукционным эффектом заместителя R, определенный вклад в формирование кислотных свойств этих соединений вносят также и конъюгационные взаимодействия этого заместителя с π -электронной системой бензимидазола. Подтверждением сказанного служит характер изменения кислотных свойств соединений V, VII и IX. Так, учитывая практически равную σ -электроноакцепторную способность заместителей R в соединениях V, VII и IX (что вытекает из равенства величин σ_I) и исходя из возможного исключительно индукционного механизма внутримолекулярного взаимодействия в этих молекулах, можно было ожидать, что ионизирующая способность связи N—H рассматриваемого ряда соединений будет характеризоваться одинаковыми величинами pK_a . Однако экспериментальные значения pK_a не подтверждают этого. Кислотность 2-этоксibenзимидазола V на 1,28 ед. pK_a ниже кислотности 2-винилтибензимидазола VII. В соответствии с этим индукционные константы σ_I вряд ли могут с высоким качеством корреляции описывать изменение кислотных свойств в ряду 2-замещенных бензимидазола. Судя по отмеченному уже характеру изменения кислотных свойств, в ряду соединений I—X лучшее согласие экспериментальных данных с параметрами строения может быть достигнуто при сопоставлении этих величин с константами σ_m (сравните pK_a V и VII с константами σ_m), учитывающими наряду с индукционным эффектом возможные конъюгационные взаимодействия заместителя с π -электронной системой.

Действительно, как показывают результаты расчета (уравнение 1) и графическое их представление (рисунок, 1), линейная корреляция значений pK_a 2-замещенных бензимидазола с индукционными константами носит лишь удовлетворительный характер.

$$pK_a = (26,19 \pm 0,4) - (10,05 \pm 1,26)\sigma_I \quad (1) \\ r = 0,960; S_0 = 0,83; n = 10$$

В то же время взаимосвязь между величинами pK_a и константами σ_m , представленная уравнением 2 (рисунок, 2), характеризуется высокими показателями корреляции ($r > 0,99$), свидетельствуя о том, что NH-ионизация 2-замещенных бензимидазола хорошо описывается константами σ_m .

$$pK_a = (25,78 \pm 0,07) - (9,90 \pm 0,24)\sigma_m \quad (2) \\ r = 0,998; S_0 = 0,16; n = 8$$

Для выявления степени участия индукционной и конъюгационной составляющей в общем эффекте мезо-заместителя мы проанализировали двухпараметровую корреляционную зависимость типа $pK_a = f(\sigma_I, \sigma_C)$, где $\sigma_C = \sigma_m - \sigma_I$, которая представлена уравнением 3.

$$pK_a = (25,58 \pm 0,09) - (9,83 \pm 0,26)\sigma_I - (3,86 \pm 0,33)\sigma_C \quad (3) \\ r = 0,998; S_0 = 0,17; n = 8$$

Из абсолютных величин коэффициентов (r_I и r_C) представленной регрессии следует, что кислотная ионизация связи N—H в 2-замещенных бензимидазола определяется как индукционным, так и конъюгационным эффектом заместителя, хотя преобладающая роль принадлежит индукционному эффекту.

Данные по величинам pK_a 2-ацетил- (IX) и 2-винилтобензимидазола VII не были использованы при расчете параметров корреляций (2) и (3), поскольку в первом цикле вычислений было установлено, что точки, отвечающие этим соединениям, испытывают значительные отклонения от линии регрессии [для IX $\Delta pK_a = pK_{a(\text{эксп})} - pK_{a(\text{выч})} = 2,54$; для VII $\Delta pK_a = -0,69$], которые существенно превышают вероятные для корреляции (2) и (3) (по Стьюденту). На этом основании наблюдаемое неподчинение кислотных свойств соединений VII и IX общей количественной зависимости, установленной для 2-замещенных бензимидазола (рисунок, 2), свидетельствует о наличии в молекулах этих соединений особых эффектов строения. Так, в случае 2-ацетилбензимидазола IX резко пониженная способность к ионизации связи N—H ассоциируется с наличием в молекуле этого соединения прочной внутримолекулярной водородной связи между атомами водорода (в группе NH) и кислорода (в ацетильном фрагменте). Если величину отклонения значения pK_a 2-ацетилбензимидазола ($\Delta pK_a = 2,54$) отнести только к эффекту H-связывания, то верхний предел прочности этой связи может быть оценен как $2,303RT\Delta pK_a = \Delta\Delta G$ и $\Delta\Delta G = \Delta\Delta H - T\Delta\Delta S$; если пренебречь изменением энтропийного члена, $\Delta\Delta H = 3,45$ ккал/моль.

Несмотря на одинаковый характер отклонений кислотных свойств соединений VII и IX от установленной зависимости $pK_a = f(\sigma_m)$ причины, обусловившие ослабление кислотных свойств этих соединений, по-видимому, различны. Если в первом случае соединение IX — это реализация внутримолекулярной водородной связи, то для соединения VII наиболее приемлемой версией, объясняющей его пониженную кислотность, является стерическое экранирование центра кислотности β -водородными атомами группы $S-CH=CH_2$ при его сольватации.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Константы кислотной ионизации 2-замещенных бензимидазола в ацетонитриле определены методом потенциометрического титрования при 20° на pH-метре 340 с применением стеклянного (ЭСЛ 43-07) и хлорсеребряного (ЭВЛ-1МЭ) электродов. Хлорсеребряный электрод заполняли насыщенным раствором солей LiCl и AgCl в ацетонитриле. Титрант — 0,1 н. раствор гидроксида тетрабутиламмония, приготовленный в смешанном растворителе бензол—метанол (9:1). Измерения вели при концентрациях кислот 0,005 моль/л.

Точки эквивалентности на кривых титрования и величины потенциалов полунейтрализации [E] находили графически. Потенциал полунейтрализации брали как среднюю величину из 4—5 параллельных определений, различающихся не более чем на 3—4 мВ.

Константы кислотной ионизации pK_a рассчитывали по формуле $pK_a = pK_0 + \frac{E_0 - E_x}{59}$, где E_0 и E_x , соответственно, — потенциалы полунейтрализации стандартного и исследуемого соединений в милливольтх. В качестве стандарта использовали бензойную кислоту, константа кислотной ионизации которой (pK_a^0) в ацетонитриле равна 20,7 [17]. Воспроизводимость значений $pK_a \pm 0,1$ лог. ед.

Соединения I—V, VIII—X получены по методикам, обзор которых приведен в [18—20], соединения VI и VII — по [21, 22].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Эфрос Л. С., Порай-Кошиц Б. А. ЖОХ, 1953, т. 23, с. 697.
2. Walba H., Isensee R. W. J. Org. Chem., 1961, vol. 26, p. 2789.
3. Aten W. C., Büchel K. H. Z. Naturforsch., 1970, Bd 25b, S. 961.
4. Ichikawa M., Nabeya S., Muraoka K., Hisano T. Chem. Pharm. Bull., 1979, vol. 27, p. 1255.
5. Ehrenson S., Brownlee R. T. C., Taft R. W. Progr. Phys. Org. Chem., 1973, vol. 10, p. 1.

6. Brown D. I. J. Chem. Soc., 1958, N 5, p. 1974.
7. Альберт А., Сержент Е. Константы ионизации кислот и оснований. М.: Химия, 1964, с. 17.
8. Kolthoff I. N., Chantooni N. K. J. Phys. Chem., 1968, vol. 72, p. 2270.
9. Цейлин Я. С., Усов В. А., Кашик Т. В., Пономарева С. М., Воронков М. Г. ЖОрХ, 1979, т. 15, с. 1680.
10. Бельский В. Е. ЖОХ, 1970, т. 40, с. 1374.
11. Жданов Ю. А., Минкин В. И. Корреляционный анализ в органической химии. Ростов-на-Дону: изд. Ростовск. ун-та, 1966, с. 189.
12. Кашик Т. В., Рассолова Г. В., Степанова З. В., Кейко В. В. ЖОрХ, 1977, т. 13, с. 1201.
13. Трофимов Б. А., Шатеништейн А. И., Петров Э. С., Терехова М. И., Голованова Н. И., Михалева А. И., Коростова С. Е., Васильев А. Н. ХГС, 1980, № 5, с. 632.
14. Казанков М. В., Садовых Е. Г., Королев Б. А. ХГС, 1979, № 12, с. 1659.
15. Терехова М. И., Петров Э. С., Рохлина Е. М., Кравцов Д. Н., Шатеништейн А. И. ХГС, 1979, № 8, с. 1104.
16. Багал Л. И., Певзнер М. С. ХГС, 1970, № 4, с. 558.
17. Kolthoff I. M., Chantooni M. K. J. Phys. Chem., 1966, vol. 70, p. 856.
18. Гетероциклические соединения /Под ред. А. Катрицкого. М.: ИЛ, 1961, т. 5; 1965, т. 7.
19. Пожарский А. Ф., Гарновский А. Д., Симонов А. М. Усп. химии, 1966, т. 35, с. 261.
20. Hoffman K. Imidazole and its Derivatives. New York, 1953.
21. Fufaki K. J. Pharm. Soc. Japan, 1954, vol. 74, p. 1365.
22. Прилежаева Е. Н., Шмонина Л. И. Изв. АН СССР. Сер. хим., 1969, № 3, с. 670.

Иркутский институт органической химии
Сибирского отделения АН СССР,
Иркутск 664033

Поступило 4 I 1983

УДК 547.491.8'498.07:543.422

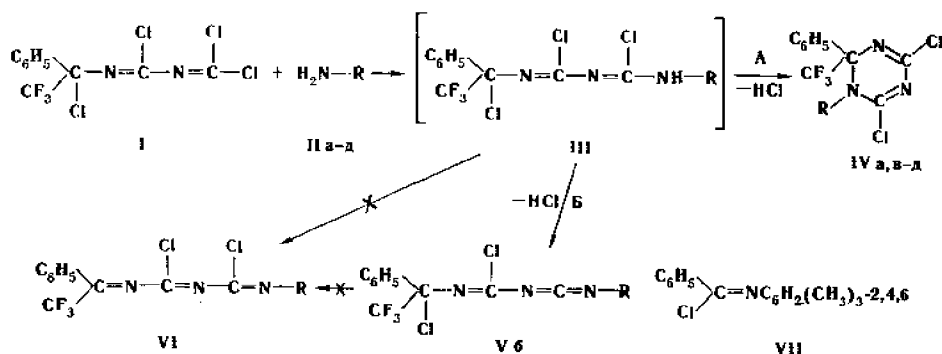
В. Н. Фетюхин, М. В. Вовк

СИНТЕЗ СИММЕТРИЧНЫХ 1,2-ДИГИДРОТРИАЗИНОВ ПРИ РЕАКЦИИ 1,1,1-ТРИФТОР-2-ФЕНИЛ-2,4,6,6-ТЕТРАХЛОР-3,5-ДИАЗАГЕКСАДИЕНА-3,5 С ПЕРВИЧНЫМИ АМИНАМИ

Реакция 1,1,1-трифтор-2-фенил-2,4,6,6-тетрахлор-3,5-диазгексадиена-3,5 с первичными аминами протекает по двум направлениям и приводит к 1,2-дигидро-1,3,5-триазинам или соответствующему карбодимида. Направление реакции определяется пространственными характеристиками аминов.

Известно, что 1,2-дигидро-1,3,5-триазины получают конденсацией амидинов с альдегидами или иминосоединениями [1, 2].

Нами найден новый метод синтеза замещенных 1,2-дигидро-1,3,5-триазинов гетероциклизацией 1,1,1-трифтор-2-фенил-2,4,6,6-тетрахлор-3,5-дизагексадиена-3,5 (I) в реакции с первичными аминами. Реакция диазидиена I с аминами IIa—д осуществляется при 0° в эфире, в присутствии основания и начинается, по-видимому, с замещения амином одного из атомов хлора группы N=CCl₂ и образования соединений типа III, которые нестабильны и тотчас претерпевают дальнейшие превращения. Возможны два направления стабилизации соединений III: образование 1,2-дигидро-1,3,5-триазинов IVa, в—д (путь А) или образование карбодимида Vб (путь Б).



При использовании аминов IIa, в—д стабилизация соединений типа III протекает как внутримолекулярное нуклеофильное замещение (путь А) и приводит к циклическим продуктам IVa, в—д. Образование триази-

Таблица 1

1,2-Дигидро-1,3,5-триазины (IVa, в—д)

Соединение	R	Т. пл., °C (гексан)	Найдено, %				Брутто-формула	Вычислено, %				Выход, %
			C	H	Cl	N		C	H	Cl	N	
IVa	i-C ₃ H ₇	95—97	45,9	3,8	—	12,5	C ₁₃ H ₁₂ Cl ₂ F ₃ N ₃	46,2	3,6	—	12,4	72
IVв	C ₆ H ₅	146—147	51,6	2,6	19,0	11,4	C ₁₆ H ₁₀ Cl ₂ F ₃ N ₃	51,5	2,7	19,0	11,3	80
IVг	4-ClC ₆ H ₄	130—132	47,1	2,2	25,8	10,3	C ₁₆ H ₉ Cl ₃ F ₃ N ₃	47,3	2,2	26,2	10,3	73
IVд	2,4,6-(CH ₃) ₃ C ₆ H ₂	118—119	55,0	3,9	16,9	10,2	C ₁₉ H ₁₆ Cl ₂ F ₃ N ₃	55,1	3,9	17,1	10,1	76

Спектральные данные 1,2-дигидро-1,3,5-триазинов (IVa, в—д)

Соединение	ИК спектр (CCl ₄), см ⁻¹	Спектр ПМР (CCl ₄), м. д.	Спектр ЯМР ¹⁹ F (CCl ₄), б. м. д.	УФ спектр, λ_{max} нм (гексан)	M ⁺
IVa	1635	7,62—7,96 (5H, м, C ₆ H ₅); 3,85, 3,80 (1H, геп., CH, J=7 Гц); 1,80 (3H, д, I-CH ₃ , J=7 Гц); 1,33 (3H, д, I-CH ₃ , J=7 Гц)	2,82	302	338
IVв	1640	7,50—7,78 (10H, м, 1- и 2-C ₆ H ₅)	4,05	295	372
IVг	1625	7,42—7,72 (9H, м, C ₆ H ₅ и C ₆ H ₄)	4,35	296	406
IVд	1630	7,43—7,73 (5H, м, C ₆ H ₅); 7,22 (1H, с, 3'-CH); 6,73 (1H, с, 3'-CH); 2,75 (3H, с, CH ₃); 2,53 (3H, с, CH ₃); 1,70 (3H, с, CH ₃)	1,1	294	414

нового кольца в этих случаях настолько выгодно, что циклизация протекает независимо от соотношения реагентов и условий реакции (ср. [3]).

При взаимодействии диазадиена I с *трет*-бутиламином стабилизация соединения типа III осуществляется путем отщепления хлористого водорода (путь Б). Очевидно, в данном случае объемная *трет*-бутильная группа у атома азота затрудняет его участие в нуклеофильном замещении и таким образом способствует образованию карбодимида Vб.

Спектр ПМР соединения IVa наряду с мультиплетом бензольного ядра при 7,62—7,96 м. д. содержит два гептета метинового протона интенсивностью 1H при 3,85 и 3,80 и два дублета метильных групп интенсивностью по 3H при 1,80 и 1,33 м. д. соответственно. В спектре ПМР триазины IVд также наблюдается двойной набор сигналов протонов 3-H, 5-H и групп 2-CH₃, 6-CH₃ мезитильного радикала. Наличие фенильной и трифторметильной групп, а также атома хлора в вицинальных положениях создает значительные пространственные препятствия для заместителя R, что, по-видимому, приводит к его заторможенному вращению относительно связи C—N и проявляется удвоением указанных выше сигналов. При температуре коалесценции вычислены активационные барьеры вращения изопропила ($\Delta G^\ddagger = 17,55$ ккал/моль, $T_{\text{коалесц}} = 100^\circ$) в соединении IVa и мезитила ($\Delta G^\ddagger = 18,36$ ккал/моль, $T_{\text{коалесц}} = 82^\circ$) в соединении IVд.

Следует, однако, отметить, что в связи с наличием хирального центра в положении 2 триазинового кольца удвоение соответствующих сигналов в спектрах ПМР соединений IVa, д возможно также вследствие анизотропии метильных групп в изопропильной группе и 2-CH₃, 6-CH₃, 3-H и 5-H в мезитильной группе.

В спектре ПМР модельного соединения VII, полученного аналогично [4], содержатся лишь одиночные сигналы групп 2-CH₃, 6-CH₃, 3-H и 5-H мезитила, что говорит об отсутствии заторможенного вращения в подобной системе и на основании чего можно пренебречь возможностью образования соединений типа VI изомерной триазином IV линейной структуры.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры сняты на спектрофотометре UR-20; спектры ПМР — на спектрометре Tesla BS-467 (60 МГц) при 25°, внешний стандарт ГМДС; спектры ЯМР ¹⁹F измерены на спектрометре Tesla BS-487B (80 МГц) при 25°, внешний стандарт CF₃COOH. Молекулярные массы определены масс-спектрометрически на приборе MC-1302, энергия ионизирующих электронов 70 эВ. Все реакции проводились в безводных растворителях.

1-Алкил(арил)-2-фенил-2-трифторметил-4,6-дихлор-1,2-дигидро-1,3,5-триазины (IVa, в—д). К раствору 0,01 моль диена I в 20 мл эфира при перемешивании и охлаждении

ледяной водой прибавляют по каплям раствор 0,01 моль амина IIa, в—д и 0,02 моль триэтиламина в 20 мл эфира. Реакционную смесь перемешивают 2 ч при 25°. Солянокислый триэтиламин отфильтровывают, фильтрат упаривают, остаток очищают кристаллизацией из гексана. Триазины IV — бесцветные кристаллические вещества, хорошо растворимые во всех органических растворителях (см. табл. 1, 2).

N-трет-Бутил-N'-1,3-дихлор-3-фенил-4,4,4-трифтор-2-азабутен-1-карбодимид (V6) получают аналогично при действии трет-бутиламина на диазидеи I. Вещество очищают трехкратным пересаживанием из эфирного раствора гексаном при 5°. Выход 2,57 г (71%). ИК спектр (CCl_4): 2190 ($\text{N}=\text{C}=\text{N}$), 1650 cm^{-1} ($\text{C}=\text{N}$). Спектр ПМР (CCl_4): 7,48—7,87 (5H, м, C_6H_5); 1,72 м.д. (9H, с, C_4H_9). Спектр ЯМР ^{19}F (CCl_4): 1,00 м.д. (с, CF_3). Найдено: С 47,2; Н 4,3; N 11,7%. $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{F}_3\text{N}_3$. Вычислено: С 47,8; Н 4,0; N 11,9%.

N-Мезитилбензиминохлорид (VII). По аналогии с [4] смесь 3,6 г (0,015 моль) N-мезитилбензамида и 4,16 г (0,02 моль) PCl_5 в 30 мл бензола кипятят 1 ч до окончания выделения HCl . Реакционную смесь охлаждают и пропускают SO_2 для удаления избытка PCl_5 . Растворитель упаривают, остаток перегоняют в вакууме. Выход 2,78 г (72%), т. кип. 122—123° (0,06 мм), n_D^{20} 1,6021. ИК спектр (CCl_4): 1670 cm^{-1} ($\text{C}=\text{N}$). Спектр ПМР (CCl_4): 7,43—8,30 (5H, м, C_6H_5); 6,97 (2H, с, CH); 2,43 (3H, с, CH_3); 2,20 м.д. (6H, с, CH_3). Найдено: С 74,3; Н 6,0; N 5,5%. $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{ClN}$. Вычислено: С 74,6; Н 6,3; N 5,4%.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Черкасов В. М., Капран Н. А., Завацкий В. Н. ХГС, 1969, № 2, с. 350.
2. Черкасов В. М., Капран Н. А., Ягупольский Ю. Л. ХГС, 1982, № 6, с. 842.
3. Csuros Z., Soos R., Antus-Ercsenyi A., Bitter I., Tamas J. Acta Chim. Acad. Sci. Hung., 1973, vol. 78, p. 409.
4. Stevens C. L., French J. C. J. Amer. Chem. Soc., 1954, vol. 76, p. 4398.

Институт органической химии
АН Украинской ССР,
Киев 252660

Поступило 19 X 1982

УДК 547.854

С. Б. Гашев, В. П. Лезина, Л. Д. Смирнов

СИНТЕЗ И РЕАКЦИОННАЯ СПОСОБНОСТЬ 5-ОКСИПИРИМИДИН-1-ОКСИДОВ ПРИ ЭЛЕКТРОФИЛЬНОМ ЗАМЕЩЕНИИ

Синтезированы 1-оксиды ряда производных 5-оксипириимидина, на примере аминотетилирования исследована их реакционная способность в реакциях электрофильного замещения в сравнении с 3-оксипириимидин-1-оксидами. Показано, что активность 5-оксипириимидинового цикла при замещении в ядро увеличивается в результате N-оксидирования, в то время как метильные группы становятся менее активными.

До настоящего времени 5-оксипириимидин-1-оксиды являлись неизученным классом азотсодержащих гетероароматических соединений и их прямой синтез N-оксидированием пириимидинового цикла не описан. В литературе приведены данные по N-оксидированию других производных пириимидина действием на них перекиси водорода и уксусной кислоты [1, 2], иногда в присутствии катализатора [3], надмалсиновой и *m*-хлорпадбензойной [4] кислот; хорошим реагентом для этих целей служит также *трет*-амилгидроперекись в присутствии солей молибдена [5]. N-Оксидирование, как и протонирование, одного из атомов азота пириимидинового кольца значительно снижает основность второго атома азота. Видно, по этой причине невозможно получение ди-N-оксидов пириимидинового ряда без введения в молекулу электронодонорных заместителей — наличие двух аминогрупп уже дает такую возможность [6]. Отмечено, что проведению N-оксидирования производных пириимидина иногда препятствуют стерические факторы. Окисление замещен-

Характеристика синтезированных

Соединение	R	Т. пл., °С	R _f	Спектр ПМР, м. д.		
				2-R	4-R	6-R
II ^a	H	202—204 ^b (возг.)	0,54 ^a	8,32 (1H, д)	7,82 (1H, д)	7,97 (1H, к)
II ^a	H	187—189 ^b (возг.)	0,32 ^b	8,23 (1H, с)	2,42 (3H, с)	2,36 (3H, с)
II ^b	Me	193—195 ^b (возг.)	0,39 ^b	2,53 (3H, с)	2,43 (3H, с)	2,36 (3H, с)
II ^b	<i>i</i> -Pr	159—161 ^г	0,48 ^b	2,30 (6H, д); 3,10 (1H, к)	2,36 (3H, с)	2,43 (3H, с)
II ^г	<i>t</i> -Bu	184—186 ^а	0,53 ^с	1,02 (9H, с)	2,51 (3H, с)	2,49 (3H, с)
II ^д	C ₆ H ₁₁	115—117	0,28 ^с	0,90 (3H, м); 1,37 (4H, м); 1,77 (2H, м); 2,96 (2H, м)	2,42 (2H, с)	2,37 (3H, с)
II ^e	CH ₂ Ph	213—214 ^b	0,25 ^ж	3,70 (2H, с); 7,40 (3H, м); 7,90 (2H, м)	2,42 (3H, с)	2,38 (3H, с)
II ^ж	Ph	259—260 ^а	0,12 ^з	7,48 (3H, м); 8,02 (2H, м)	2,50 (3H, с)	2,45 (3H, с)

^a 5-Оксипириимидин-1-оксид. ^b Ацетон. ^в Ацетон—метанол, 1 : 1. ^г Метанол—этил-
^ж Бензол—ацетон, 1 : 1. ^з Метанол.

ного 2-фенилпиримидина не привело к получению соответствующего N-оксида, 4-фенилпиримидин дает лишь 1-оксид, тогда как из 4-метилпиримидина получена смесь 1- и 3-оксидов [4, 7].

Нами был синтезирован ряд N-оксидов, производных 5-оксипиримидина (см. таблицу), в том числе 2-фенил- и 2-*трет*-бутил-4,6-диметил-5-оксипиримидин-1-оксиды, что свидетельствует о возможности преодоления пространственных затруднений, создаваемых 2-фенильной и, еще более объемной, 2-*трет*-бутильной группой при N-окислении. При окислении надбензойной кислотой некоторые N-оксиды могут быть получены с выходами, близкими к количественным, однако сложность дозировки в связи с невысокой устойчивостью надбензойной кислоты, а также недостаточная ее активность (при окислении 2-*трет*-бутильного производного удается наблюдать лишь следы 1-оксида) заставили нас обратиться к более стабильному, активному и удобному в обращении окислителю — *n*-нитронадбензойной кислоте. Реакция может быть проведена как в хлороформе, так и в этилацетате или ацетоне.

В спектре ПМР 5-оксипиримидин-1-оксида два дублета с $J_{26}=1,8$ и $J_{46}=2,5$ Гц приписаны протонам 2-Н и 4-Н соответственно, квадруплет — протону 6-Н. Отнесение сигналов 4-Н и 6-Н проведено на основании того факта, что окисление атома азота вызывает увеличение μ -КССВ J_{26} , в то время как величина J_{24} близка к нулю, как и в случае 5-оксипиримидина. В 4,6-диметил-5-оксипиримидин-1-оксиде группы CH_3 неэквивалентны, причем сигнал в области более сильного поля приписан метильной группе, находящейся в *o*-положении к N-оксидной группе, на основании сопоставления химических сдвигов метильных групп 2-метил- и 6-метил-3-оксипиридина с соответствующими N-оксидами [8, 9]. Введение в положение 2 пиридинового кольца различных заместителей (Me, *i*-Pr, *t*-Bu, C_6H_{11} , CH_2Ph , Ph) сопровождается возникновением в определенных участках спектра ПМР новых сигналов, обусловленных протонами заместителя (см. таблицу).

На примере 1-оксидов 3-оксипиридина установлено, что введение N-оксидной группы повышает реакционную способность цикла при электрофильном замещении: наличие N-оксидной группы облегчает дейтерообмен всех реакционноспособных протонов по сравнению с неокисленным основанием, причем эффективная константа скорости обмена про-

тона 2-Н в 25 раз выше, чем в 3-оксипиридине [10]. Аналогично аминометилирование 3-оксипиридин-1-оксида протекает в более мягких условиях, чем в случае неокисленных оснований [11].

Мы показали, что, как и в случае 3-оксипиридина [10], введение N-оксидной группы в 4,6-диметил-5-оксипиримидин повышает реакционную способность положения 2 кольца. Так, величина эффективной константы скорости дейтерообмена протона 2-Н соединения I ($R=\text{H}$) на порядок ниже, чем для N-оксида IIa. В то же время обмен протонов метильных групп в случае N-оксида протекает со скоростью в 3 раза меньшей, чем неокисленного соединения.

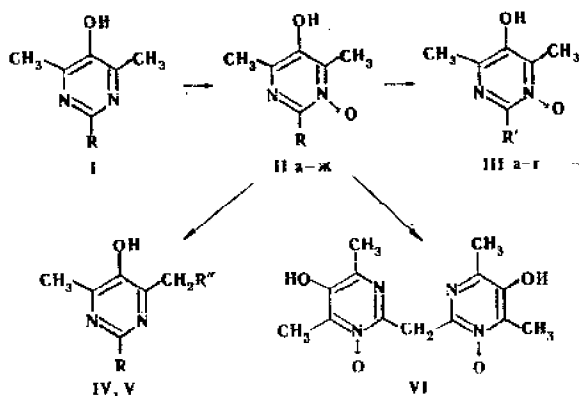
Как нам удалось установить, в ряду 5-оксипиримидина

5-оксипиримидин-1-оксиды II

Найдено, %		Брутто-формула	Вычислено, %		Выход, %
С	Н		С	Н	
42,8	3,7	$\text{C}_4\text{H}_4\text{N}_2\text{O}_2$	42,9	3,6	84
51,3	5,8	$\text{C}_6\text{H}_6\text{N}_2\text{O}_2$	51,4	5,8	96
54,3	6,6	$\text{C}_7\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2$	54,5	6,5	94
59,2	7,6	$\text{C}_9\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$	59,4	7,7	82
61,3	8,1	$\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$	61,2	8,2	76
62,8	8,7	$\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$	62,8	8,6	95
69,7	6,0	$\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$	67,8	6,1	92
66,8	5,8	$\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$	66,7	5,6	68

ацетат. д Метанол—ацетон. е Этилацетат.

активность 1-оксидов в реакции аминометилирования по ядру в сравнении с неокисленной формой также повышается, что выражается в уменьшении времени реакции, более низкой ее температуре. Аминометилирование по метильным группам, напротив, идет менее успешно с потерей селективности. Так, реакция соединения IIa (R=H) с метиленметоксиморфоллином в диоксане заканчивается уже через 2 мин при 70° образованием основания Манниха IIIa, в то время как для пиримидина I (R=H) требуется нагревание 2 ч при 100° [13]. N-Метилольное производное, полученное из метилового эфира L-пролина, дает аминометильное соединение IIIв, обладающее оптической активностью. Пиримидин I (R=H) в тех же условиях не вступает в эту реакцию. Известно, что аминометилирование этого соединения в смеси формалина с вторичным амином приводит к получению производных по метильной группе, тогда как в безводной среде обработка параформом с вторичным амином в присутствии триэтиламина дает продукт замещения в ядро [12]. Проведение же конденсации Манниха в водной среде на N-оксиде IIa ведет уже к получению смеси продуктов замещения в боковую цепь и ядро, что свидетельствует об увеличении активности положения 2 пиримидинового цикла и, частично, об уменьшении реакционной способности метильной группы. Попытки получения аминометильных производных соединения IIa действием параформа и вторичного амина в присутствии триэтиламина привели к получению метиленбис[4,6-диметил-5-окспиримидино-2)-1-оксида] VI в качестве единственного продукта реакции с выходом, близким к количественному. Те же результаты получены и при отсутствии вторичного амина, т. е. при наличии в реакционной смеси свободного формальдегида идет побочная, в обычном понимании, реакция сшивки двух молекул пиримидина по положению 2 через метиленовый мостик, катализируемая триэтиламином. Этот факт также свидетельствует об активации пиримидинового цикла за счет N-оксидирования, так как становится возможной реакция, не реализовавшаяся в случае неокисленного соединения.



III a R'=морфолинометил; б R'=пиперидинометил; в R'=2-карбометокси-пирролидино-метил; г R'=CH₂N(CH₃)₂; IV R=H, R''=CH₂N(CH₃)₂; V R=CH₃, R''=CH₂N(CH₃)₂

Таким образом, результаты изучения аминометилирования замещенных 5-окспиримидин-1-оксидов свидетельствуют о двойственном влиянии N-оксидной группы. С одной стороны, N-оксидная группа пиримидинового цикла повышает его реакционную способность при электрофильном замещении, а с другой стороны, отмечено пассивирующее действие N-оксидной группы на способность метильных групп боковой цепи вступать в реакции конденсации, проводимые в слабнокислой среде.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ПМР записаны на приборе Varian HA-100 для 8—10% растворов в D₂O, CD₃OD, эталон — ГМДС. Колоничная хроматография проведена на силикагеле 40/100 мк (ЧССР), ТСХ — на пластинках Silufol UV-254.

5-Оксириримидин получен по [14], 2-R-4,6-диметил-5-оксириримидины — по [15].

Синтез замещенных 5-оксириримидин-1-оксидов (II). Окисляют 5-оксириримидин I (1 ммоль) в 10 мл ацетонового раствора при 25—40° добавлением 1,5 ммоль порошкообразной *п*-нитроадбензойной кислоты* [16] при перемешивании на магнитной мешалке. Через 2—12 ч из реакционной массы начинает выпадать N-оксид, для полноты выпадения суспензию помещают в холодильник. Кристаллы отфильтровывают, промывают холодным ацетоном и сушат. Фильтраты объединяют, упаривают и пропускают через колонку с силикагелем, из элюата, отбросив первую его порцию, выделяют дополнительное количество 1-оксида.

Чистота полученных соединений контролировалась хроматографически. При необходимости дальнейшая их очистка проводилась вакуумной сублимацией при 140—160° (0,5 мм, в некоторых случаях и токе инертного газа) и перекристаллизацией.

Константы и выходы оксидов II см. в таблице.

2-Морфолинометил-4,6-диметил-5-оксириримидин-1-оксид (IIa). Смесь 0,28 г (2 ммоль) соединения IIa, 2 мл свежеполученного N-метоксиметилморфолина и 5 мл сухого диоксана нагревают до 70° и через 2 мин оставляют охлаждаться при 20° на воздухе. Через 12 ч кристаллический осадок отфильтровывают и промывают 1 мл диоксана. Выход 0,30 г (63%), т. пл. 175—177° (с разл., из диоксана). Спектр ПМР: 2,38 (3H, с, 6-CH₃); 2,43 (3H, с, 4-CH₃); 1,31 (4H, м, CH₂NCH₂); 2,71 (4H, м, CH₂—O—CH₂); 3,95 м.д. (2H, с, —CH₂—N). Найдено: C 55,4; H 7,3%. C₁₁H₁₇N₃O₂. Вычислено: C 55,2; H 7,2%.

2-Пиперидинметил-4,6-диметил-5-оксириримидин-1-оксид (IIb). Смесь 0,28 г (2 ммоль) соединения IIa, 0,2 г сухого параформа и 5 мл пиперидина кипятят 15 мин, после чего упаривают досуха при 50° (30 мм), остаток растворяют в ацетоне и выделяют продукт реакции на колонке, элюируя сначала смесью ацетон—метанол, затем метанолом (*R_f* 0,49). Получают фракцию, содержащую 0,31 г (66%) вещества с т. пл. 153—155° (из бензола). Спектр ПМР: 2,31 (3H, с, 6-CH₃); 2,42 (3H, с, 4-CH₃); 1,52 (6H, м, β,γ-CH₂); 2,50 (4H, м, α-CH₂); 3,60 м.д. (2H, с, CH₂). Найдено: C 60,6; H 8,2%. C₁₂H₁₉N₃O₂. Вычислено: C 60,7; H 8,1%.

2-(N-Метилен-2-карбоксиметилпирролидино)-4,6-диметил-5-оксириримидин-1-оксид (IIв). К 0,28 г (2 ммоль) соединения IIa в 10 мл сухого диоксана добавляют 0,4 г (2,4 ммоль) метилового эфира N-метоксиметил-L-пролина [17], смесь доводят до кипения и оставляют на воздухе на сутки, выпавшие кристаллы отфильтровывают и промывают диоксаном, получая 0,32 г соединения IIв. Фильтраты упаривают и разделяют на колонке с силикагелем, элюируя смесью ацетон—метанол (*R_f* 0,22) и получая дополнительное количество соединения. Общий выход 0,43 г (82%), т. пл. 208—210° (с разл., из диоксана). [α]_D²⁰ = -9,36°. Спектр ПМР: 2,60 (3H, с, 6-CH₃); 2,64 (3H, с, 4-CH₃); 2,49 (2H, м, —CH₂—); 3,61 (2H, м, —CH₂—); 4,23 (2H, м, —CH₂—); 4,56 м.д. (2H, м, N—CH₂—пиримидин). Найдено: C 59,3; H 6,6%. C₁₃H₁₃N₃O₄. Вычислено: C 59,3; H 6,5%.

2-Диметиламинметил-4,6-диметил-5-оксириримидин-1-оксид (IIг). А. К кипящей суспензии 0,28 г (2 ммоль) соединения IIa в 10 мл бензола добавляют раствор 1 мл N,N,N',N'-тетраметилметилсидиамина в 5 мл бензола по каплям за 30 мин, после чего кипятят еще 10 мин. Реакционную смесь упаривают до 5 мл и оставляют на 12 ч, выпавшие кристаллы отфильтровывают и промывают 1 мл холодного ацетона. Получают 0,34 г (85%) соединения IIг, т. пл. 109—111° (из метилэтилкетона). Спектр ПМР: 2,38 (3H, с, 6-CH₃); 2,44 (3H, с, 4-CH₃); 2,62 [6H, с, N(CH₃)₂]; 4,12 м.д. (2H, с, —CH₂—N). Найдено: C 54,7; H 7,8%. C₉H₁₅N₃O₂. Вычислено: C 54,8; H 7,7%.

Б. То же вещество получают нагреванием 0,42 г (3 ммоль) соединения IIa со смесью 1,5 мл 33% водного раствора диметиламина и 1,9 мл 25% формалина при 70° в течение 3 ч. Затем смесь упаривают при 50° (30 мм), полученное светлое масло растирают при нагревании с 3 мл ацетона, после начала кристаллизации оставляют при 20° на 1 ч. Осадок отфильтровывают и промывают 1 мл холодного ацетона, получая 0,37 г 1-оксида IIг, идентичного полученному ранее. Фильтраты упаривают, а остаток разделяют на колонке (элюент—метанол), получая еще 0,02 г соединения IIг (общий выход 62%) и 0,03 г (5%) 4-диметиламиноэтил-5-окси-6-метилириримидин-1-оксида (IV) с т. пл. 145—147° (из изопропилового спирта). Спектр ПМР: 2,37 (3H, с, 6-CH₃); 2,96 [6H, с, (CH₃)₂]; 3,37 (4H, с, CH₂CH₂); 8,25 м.д. (1H, с, 2-H). Найдено: C 54,8; H 7,7%. C₉H₁₅N₃O₂. Вычислено: C 54,8; H 7,7%.

* Содержание основного вещества 92—96% (йодометрически).

2,6-Диметил-4-диметиламиноэтил-5-оксипиримидин-1-оксид (V). Смесь реагентов и соединения IIб в тех же соотношениях, что и в предыдущем примере (Б), нагревают 3 ч при 100°, затем упаривают в вакууме на 2/3 объема. Выпавший исходный I-оксид (0,26 г) отфильтровывают и промывают ацетоном. Фильтраты упаривают досуха и остаток разделяют на колонке, элюируя метанолом. Получают 0,07 г исходного соединения и 0,04 г (33%) соединения V (R_f 0,15), т. пл. 167—169 (из спирта). Спектр ПМР: 2,40 (3H, с, 6-CH₃); 2,57 (3H, с, 2-CH₃); 3,00 [6H, с, N(CH₃)₂]; 3,45 м.д. (4H, с, CH₂CH₂). Найдено: С 56,6; Н 8,2%. C₁₀H₁₇N₃O₂. Вычислено: С 56,8; Н 8,1%.

Метиленис[(4,6-диметил-5-оксипиримидин-2)-1-оксид] (VI). К 0,35 г (2,5 ммоль) соединения IIа, растертого в ступне, 0,2 г сухого параформа, 0,3 мл морфоллина в 10 мл сухого хлорбензола добавляют при кипении и перемешивании 0,1 мл триэтиламина и кипятят 10 мин. Смесь фильтруют горячей, осадок промывают метанолом, получая 0,32 г (87%) продукта реакции, который перекристаллизовывают из уксусной кислоты. Т. пл. выше 360° (разл. >275°). Спектр ПМР (CF₃COOH): 2,26 (6H, с, 6,6'-CH₃); 2,42 (6H, с, 4,4'-CH₃); 4,87 м.д. (2H, с, CH₂). Найдено: С 53,2; Н 5,7; N 19,0%. C₁₂H₁₆N₄O₄. Вычислено: С 53,4; Н 5,5; N 19,2%.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Hant R. R., McOmie J. F. W., Sayer E. R. J. Chem. Soc., 1959, N 2, p. 525.
2. Sakamoto T., Niitsuma S., Mizugaki M., Yamataka H. Chem. Pharm. Bull., 1979, vol. 27, p. 2653.
3. Kobayashi Y., Kumadaki I., Sato H., Sekine I., Hara T. Chem. Pharm. Bull., 1974, vol. 22, p. 2097.
4. Yamatanaka H., Ogata S., Sakamoto T. Heterocycles, 1981, vol. 16, p. 573.
5. Толстиков Г. А., Джемилев У. М., Юрьев В. П., Гайсина М. Г. ХГС, 1971, № 7, с. 1005.
6. Cowden W. B., Jacobsen N. W. Austral. J. Chem., 1980, vol. 33, p. 131.
7. Ogata M., Watanabe H., Tori K., Kano H. Tetrah. Lett., 1964, N 1, p. 19.
8. Лезина В. П., Степанянц А. У., Новиков В. М., Смирнов Л. Д., Дюмаев К. М. Изв. АН СССР, сер. хим., 1973, № 11, с. 2602.
9. Лезина В. П., Степанянц А. У., Смирнов Л. Д., Журавлев В. С., Кузьмин В. И., Дюмаев К. М. Изв. АН СССР, сер. хим., 1974, № 1, с. 99.
10. Лезина В. П., Широкова Л. В., Степанянц А. У., Смирнов Л. Д. Изв. АН СССР, сер. хим., 1981, № 8, с. 2001.
11. Дюмаев К. М., Лохов Р. Е. ЖОрХ, 1972, т. 8, с. 416.
12. Гашев С. Б., Лезина В. П., Смирнов Л. Д. ХГС, 1980, № 5, с. 681.
13. Гашев С. Б., Смирнов Л. Д. Изв. АН СССР, сер. хим., 1979, № 3, с. 678.
14. Mauger F., Schroder R., Nauman I., Bechreuz W. Заявка № 2643262 (ФРГ); РЖХ, 1978, 240414П.
15. Dornow A., Hell H. Chem. Ber., 1960, Bd 93, S. 1998.
16. Velkas M. Bull. soc. chim. France, 1959, N 9, p. 1401.
17. Костяновский Р. Г., Поляков А. Е., Исабаев М. Д., Кадоркина Г. К., Марков В. И. Изв. АН СССР, сер. хим., 1974, № 6, с. 1444.

Институт химической физики
АН СССР, Москва 117334

Поступило 27 XII 1982

УДК 547.855.3:542.953:543.422

С. Б. Гашев, В. Ф. Седова, Л. Д. Смирнов, В. П. Мамаев

ИССЛЕДОВАНИЕ НЕКОТОРЫХ ЭЛЕКТРОФИЛЬНЫХ РЕАКЦИЙ 4-ФЕНИЛ-5-ОКСИПИРИМИДИНА И ЕГО 1-ОКСИДА

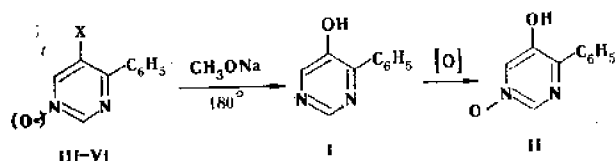
На примере синтезированных 4-фенил-5-оксипириимидина и его 1-оксида показано различие в реакционной способности положений 2 и 6 5-оксипириимидинового ядра и влияние N-оксидной группы на направление реакций электрофильного замещения.

Ранее на примере аминометилирования и азосочетания 5-оксипириимидина [1] и 4,6-диметил-5-оксипириимидина [2] нами была установлена возможность электрофильного замещения их по разным положениям цикла. Это обусловило наш интерес к исследованию электрофильных реакций 4-фенил-5-оксипириимидина (I) и его 1-оксида (II), которое позволило бы сравнить реакционную способность *о*- и *п*-положений пириимидинового кольца, а также выяснить влияние фенильной и N-оксидной групп на способность цикла к электрофильному замещению (здесь и далее *о*- и *п*-положения гетероцикла определяются относительно оксигруппы).

Нами были исследованы некоторые подходы к синтезу соединений I и II. Доступными веществами для их синтеза были 5-бром- и 5-метокси-4-фенилпириимидины (III, V) [3, 4] и их N-оксиды (IV, VI). Гидролитическое расщепление соединения V метилатом натрия при 180° привело к получению пириимидина I с хорошим выходом. При снижении температуры реакции происходит неполное превращение исходных соединений даже при значительном увеличении времени реакции. Оксид VI уже при 130—140° дезоксигенируется с образованием смеси соединений I и V.

Использование более мягких условий гидролитического расщепления алкоксиароматических производных при действии триметилхлорсилана и йодистого натрия [5] или при обработке 30% перекисью водорода в щелочном растворе [6] для соединений V и VI не дало положительных результатов. В обоих случаях возвращались исходные соединения.

Наиболее удобным способом синтеза оксипириимидина I оказалась обработка бромпроизводного III раствором метилата натрия при 180° по аналогии с синтезом 3-оксипириимидина [7]. Выход соединения I в этом случае достигал 70%, и, кроме того, наблюдалось образование 4-фенилпириимидина (VII). Количество последнего в зависимости от концентрации метилата натрия и исходного пириимидина III изменялось от нескольких до 60—70%. Сообщений о дегалогенировании производных пириимидина в указанных условиях в литературе нет. В то же время есть данные о дегалогенировании ароматических соединений при действии метилата натрия в метаноле при высоких температурах [8, 9]; этот результат авторы объясняли возможностью протекания радикальных процессов.



III, IV X=Br; V, VI X=OCH₃

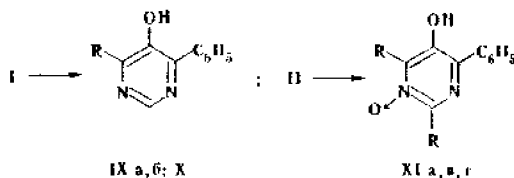
В спектре ПМР (CDCl₃) соединения I кроме сигналов ароматических протонов имеются сигналы при 8,70 и 8,43 м. д. (2-Н и 6-Н). В ИК

спектре, снятом в CCl_4 , наблюдается полоса поглощения при 3570 см^{-1} (ОН своб.), а в KBr — широкая полоса при $2700\text{—}1800 \text{ см}^{-1}$, указывающая на сильную межмолекулярную водородную связь.

Поскольку соединение II синтезировать из соответствующих 5-бром- и 5-метоксипроизводных IV и VI не представлялось возможным из-за дезоксигенирования при высоких температурах, оно было получено окислением примидина I надкислотами ароматического ряда. Строение соединения II однозначно следует из различия его хроматографического поведения и спектральных данных по сравнению с изомерным 5-окси-6-фенилпиримидин-1-оксидом (VIII), описанным ранее [10].

В качестве начального этапа исследований реакций электрофильного замещения мы провели аминометилирование и галогенирование соединений I и II. Как известно, в 3-оксипиридине, гетероаналогом которого является 5-оксипиримидин, наиболее реакционноспособным является положение 2 пиридинового кольца (*o*-положение к оксигруппе и азоту гетероцикла). В случае, если оно занято, как например в 2-фенил-3-оксипиридине, замещение направлено в *л*-положение и далее в другое, *o*-положение [11].

Аминометилирование соединений I и II проводилось как в водной среде действием вторичного амина и формалина, так и в бензоле или хлорбензоле действием смеси параформа и вторичного амина в присутствии триэтиламина. Как мы предполагали, аминометилирование пиримидина I протекает в *о*-положение цикла, что явствует из исчезновения сигнала 6-Н в спектре ПМР продукта реакции IX, наряду с этим в спектре появляются сигналы групп CH_2 и алифатической части взятого в реакцию вторичного амина. Попытки аминометилирования по положению 2 увеличением продолжительности реакции или применением более жестких условий, а также большого избытка реагентов успеха не имели. Эти данные свидетельствуют о меньшей реакционной способности соединения I по сравнению с 2-фенил-3-оксипиридином, который вступает в реакцию аминометилирования при более низких температурах, а при избытке аминометилирующих агентов легко образует бисоснования Манниха [11].



Х R=I; IX, XI а R=морфолинометил; б R=пиперидинометил; в R=диэтиламинметил;
г R=диметиламинметил

Введение N-оксидной группы значительно повышает реакционную способность 5-оксипириимидина, и в аналогичных условиях и даже при более низкой температуре соединение II дает бисоснования Майнниха (XIa—г). Попытка получить продукт монозамещения в более мягких условиях или с добавкой рассчитанного количества аминотетилирующих агентов привела к получению смеси исходного соединения II, бисоснования и незначительного количества продукта монозамещения (XII), что подтверждено хроматографическим разделением продуктов реакции и идентификации их методом тонкослойной хроматографии и спектрами ПМР, в которых наблюдается исчезновение сигнала одного из протонов пириимидинового ядра; однако для вполне надежного установления места вступления заместителя требуются дополнительные исследования.

Реакция галогенирования удалось осуществить на примере йодирования пиримидина I в водно-аммиачной среде, когда с хорошим выходом был получен 4-йод-5-окси-6-фенилпиримидин (X). Реакции с N-оксидом II в этих условиях не наблюдалось. Такой результат, особенно в свете увеличения реакционной способности N-оксида при аминометилировании,

можно объяснить пространственным взаимодействием оксигруппы и π -электронов оксидного кислорода с объемной электронной оболочкой атакующей частицы при йодировании, делающим невозможным электрофильное замещение. Йодирование 3-оксипиридин-1-оксида в подобных условиях [12] приводит к образованию в качестве единственного продукта реакции 4,6-диiod-3-оксипиридин-1-оксида, т. е. положение 2, наиболее активное при аминометилировании, в выбранных условиях йодирования не замещается.

Таким образом, проведенные исследования позволили найти подходящие условия синтеза 4-фенил-5-оксипиридина и его оксида. Изучение электрофильного замещения соединений I и II позволило выявить меньшую активность 5-оксипиридинов по сравнению с аналогичными производными ряда 3-оксипиридина.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ПМР записаны на приборах НА-100 и А 56/60 для 8—10% растворов, эталон — ГМДС. Колоночная хроматография проведена на силикагеле 40/100 мк (ЧССР), ТСХ — на пластинках Silufol UV-254.

5-Бром-4-фенилпиридин (III). К раствору 8 г (0,051 моль) 4-фенилпиридина в 80 мл H_2SO_4 при охлаждении и перемешивании добавляют 16 мл 40% HBr при 0—5°, затем при 0° прикапывают охлажденный, насыщенный раствор 10,4 г (0,15 моль) нитрата натрия. При той же температуре добавляют еще 48 мл HBr и перемешивают 1 ч, после чего доводят температуру до комнатной. Смесь вновь охлаждают, добавляют 100 мл хлороформа и нейтрализуют 20% NaOH . Органический слой промывают водой, сушат безводным MgSO_4 , растворитель упаривают, а твердый остаток промывают на фильтре эфиром, получая 5,2 г 5-бром-4-фенилпиридина, т. пл. 93—94° (по данным [3], т. пл. 95—97°). Эфирный маточник упаривают, остаток очищают на колонке с силикагелем, элюент — хлороформ. Получают дополнительно 0,8 г вещества. Общий выход 6,0 г (50%).

5-Окси-4-фенилпиридин (I). Смесь 8 г (0,034 моль) соединения III и 9,2 г (0,170 моль) метилата натрия в 300 мл метанола нагревают в автоклаве при 180° 8 ч. Содержимое выливают на 200 мл воды, нейтрализуют 10% HCl , экстрагируют хлороформом в аппарате для непрерывной экстракции 10 ч, экстракт сушат MgSO_4 , упаривают, а остаток разделяют на колонке с силикагелем, элюируя хлороформом, затем смесью хлороформ—ацетон, 9:1 и 4:1. Получают 0,5 г (10%) 4-фенилпиридина и 4,2 г (72%) 5-окси-4-фенилпиридина, т. пл. 191—192° (из спирта). Спектр ПМР ($\text{DMSO}-d_6 + \text{CDCl}_3$): 7,30—7,63 (3H, м, Ar); 8,17—8,37 (2H, м, Ar); 8,43 (1H, с, 6-H); 8,70 м.д. (1H, с, 2-H). ИК спектр (CCl_4): 3570 cm^{-1} (OH). УФ спектр, λ_{max} (lg ϵ): 202 (4,28), 245 (3,92), 303 нм (4,11). Найдено: C 69,9; H 4,7; N 16,4%; M^+ 172. $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_2\text{O}$. Вычислено: C 69,8; H 4,7; N 16,3%; M 172.

4-Фенил-5-оксипиридин-1-оксид (II). К раствору 2,5 г (14,5 ммоль) 4-фенил-5-оксипиридина в 70 мл ацетона добавляют 6,0 г 80% m -хлорнадбензойной кислоты и оставляют при 20° на 3 сут. Выпавший осадок отфильтровывают, получая 1,0 г бледно-розовых кристаллов, т. пл. 243—245° (с разл., из спирта), выход 37%. Спектр ПМР ($\text{DMSO}-d_6$): 7,63—7,27 (3H, м, Ar); 8,13—7,90 (2H, д.д., $J=2,5$ и 6,0 Гц, Ar); 8,13 (1H, д., $J=1,8$ Гц, 6-H); 8,67 м.д. (1H, д., 2-H). УФ спектр, λ_{max} (lg ϵ): 204 (4,14), 240 (4,12), 280 (3,92), 358 нм (3,74). Найдено: C 58,0; H 4,8; N 13,5%. $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$. Вычислено: C 58,2; H 4,9; N 13,6%.

4-Иод-5-окси-6-фенилпиридин (X). Растворяют 1,72 г (10 ммоль) соединения I в 15 мл 10% водного аммиака и добавляют при 45° раствор 3,0 г (11,5 ммоль) йода в 35 мл воды, содержащей 4 г KI , затем перемешивают при этой температуре 4 ч. Смесь охлаждают до 20°, снимают избыток йода раствором бисульфита натрия и упаривают в вакууме на 1/3 объема. Продукт реакции осаждают, добавляя при хорошем перемешивании уксусную кислоту. Осадок отфильтровывают, промывают водой и сушат, получая 2,14 г (72%) соединения X с т. пл. 104—106° (из водного спирта). Спектр ПМР (CD_3OD): 7,40 (1H, с, 2-H); 7,95 (м, 2H, Ph); 6,60 м.д. (3H, м, Ph). Найдено: C 40,4; H 2,8; N 9,7%. $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{IN}_2\text{O}$. Вычислено: C 40,2; H 2,7; N 9,5%.

4-Морфолинометил-5-окси-6-фенилпиримидин (IXa). А. К суспензии 0,17 г (1 ммоль) вещества I в 5 мл хлорбензола при перемешивании добавляют 0,1 мл морфолина, 0,05 мл триэтиламина и 0,05 г сухого параформа. Смесь кипятят 10 мин, затем растворитель упаривают в вакууме, к остатку добавляют этилацетат и получившийся раствор фильтруют через слой силикагеля при 40—50°, упаривают досуха, получая 0,18 г (66%) соединения IXa, т. пл. 110—112° (из гексана). Спектр ПМР (DMSO-D₆): 8,85 (1H, с, 2-H); 8,39 (2H, м, Ph); 7,67 (3H, м, Ph); 4,19 (2H, с, CH₂); 3,88 (4H, м, CH₂-N-CH₂); 2,80 м. д. (4H, м, CH₂-O-CH₂). Найдено: С 66,5; Н 6,3; N 15,6%. C₁₅H₁₇N₃O₂. Вычислено: С 66,4; Н 6,3; N 15,5%.

Б. Смесь 0,1 г соединения I, 1,0 мл 35% формалина и 0,2 мл морфолина нагревают при 100° с перемешиванием 2 ч и оставляют при комнатной температуре на 12 ч. Выпавшие бесцветные кристаллы отфильтровывают, промывают ацетом, сушат и перекристаллизовывают из гексана, получая 0,03 г (19%) соединения, по температуре плавления и данным ТСХ идентичного IXa.

4-Пиперидинометил-5-окси-6-фенилпиримидин (IXб). Получен тем же методом добавлением пиперидина вместо морфолина. Выход 0,19 г (68%), т. пл. 74—76°. Спектр ПМР: 8,80 (1H, с, 2-H); 8,58 (2H, м, Ph); 7,67 (3H, м, Ph); 4,09 (2H, с, CH₂); 2,86 (4H, м, CH₂-N-CH₂); 1,89 м. д. (6H, м, 3CH₂). Найдено: С 71,3; Н 7,2; N 15,5%. C₁₆H₁₉N₃O. Вычислено: С 71,3; Н 7,1; N 15,6%. Аналогично получены соединения IXв, г.

2,6-Бисморфолинометил-4-фенил-5-оксипиримидин-1-оксид (Xa). К растертому в ступке и суспендированному в 5 мл бензола 1-оксиду II (0,19 г, 1 ммоль) при перемешивании добавляют 0,1 мл морфолина, 0,05 г сухого параформа и 3 капли триэтиламина. Смесь кипятят 15 мин и фильтруют горячей. Фильтрат упаривают при 50° (15 мм) досуха, остаток растирают с 0,5 мл эфира, получившиеся хлопья отфильтровывают и промывают эфиром. Выход 0,23 г (61%), R_f 0,15 (метанол). Т. пл. 175—178° (из ацетона). Спектр ПМР (D₂O+NaOD): 8,25 (2H, м, Ph); 7,68 (3H, м, Ph); 4,32 (2H, с, CH₂); 4,10 (4H, м, CH₂-N-CH₂); 3,05 м. д. (4H, м, CH₂-O-CH₂). Найдено: С 62,3; Н 6,7; N 14,6%. C₂₀H₂₆N₄O₄. Вычислено: С 62,2; Н 6,8; N 14,5%.

2,6-Бисдиэтиламинметил-4-фенил-5-оксипиримидин-1-оксид (Xив). Получают тем же способом, используя солянокислый диэтиламин (0,4 г) и 0,3 мл триэтиламина. Нагревают до 70° и выдерживают 1 ч, упаривают, остаток растворяют в метаноле и разделяют на колонке с силикагелем, элюируя метанолом. Фракцию, содержащую Xив и упаренную досуха, растирают с 0,5 мл спирта, насыщенного HCl. Получают дигидрохлорид с т. пл. 150—152° (из смеси метанол—ацетон), выход 57%. Спектр ПМР (D₂O): 8,10 (2H, м, Ph); 7,79 (3H, м, Ph); 4,88 (2H, с, CH₂); 3,57 (4H, к, CH₂(Et)); 1,60 м. д. (6H, т, CH₃(Et)). Найдено: С 55,6; Н 7,6; N 12,9%. C₂₀H₃₀N₄O₂·2HCl. Вычислено: С 55,7; Н 7,5; N 13,0%.

2,6-Бисдиметиламинметил-4-фенил-5-оксипиримидин-1-оксид (XIг). Тщательно размолотый 1-оксид II (0,19 г) кипятят в смеси 3 мл изопропилового спирта и 1 мл N,N,N',N'-тетраметилметиленамина 30 мин, затем упаривают при 50° (15 мм). Остаток растирают с 0,5 мл сухого бензола, получая 0,13 г (43%) кристаллического осадка, т. пл. 157—158° (из смеси метанол—ацетон). R_f 0,08 (метанол). Спектр ПМР (D₂O): 8,03 (2H, м, Ph); 7,75 (3H, м, Ph); 4,88 (4H, с, 2CH₂); 3,22 и 3,15 м. д. (6H+6H, 2 с, CH₃-N-CH₃). Найдено: С 63,7; Н 7,4; N 18,4%. C₁₆H₂₂N₄O₂. Вычислено: С 63,6; Н 7,3; N 18,5%.

2(6)-Диметиламинметил-4-фенил-5-оксипиримидин-1-оксид (XII). Кипятят 0,19 г 1-оксида II в 1 мл метанола 3 ч, добавляя в течение первых 2 ч 5 мл N,N,N',N'-тетраметилметиленамина, затем упаривают в вакууме, а остаток растворяют в ацетоне, помещают на колонку с силикагелем и элюируют ацетоном, выделяя 0,05 г исходного соединения. Заменяют элюент на метанол и получают фракцию, содержащую 0,11 г (61%) соединения XII. Т. пл. 225—227° (с разл., из метанола), R_f 0,22 (метанол). Спектр ПМР (DMSO-D₆): 8,51 (2H, м, Ph); 7,90 (1H, с, 6(2)-H); 7,62 (3H, м, Ph); 4,58 (2H, с, CH₂); 2,72 м. д. (6H, с, CH₃-N-CH₃). Найдено: С 63,9; Н 6,3; N 17,3%. C₁₃H₁₅N₃O₂. Вычислено: С 63,7; Н 6,2; N 17,1%.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гашев С. Б., Смирнов Л. Д. ХГС, 1982, № 3, с. 393.
2. Гашев С. Б., Смирнов Л. Д. Изв. АН СССР, сер. хим., 1979, № 3, с. 678.
3. Krees T. J., Constantino S. M. J. Heterocycl. Chem., 1973, vol. 10, p. 409.

4. Седова В. Ф., Лисицын А. С., Мамаев В. П. ХГС, 1978, № 10, с. 1392.
5. Olah G. A., Narang S. G. J. Org. Chem., 1979, vol. 44, p. 1247.
6. Овечкина Л. Ф., Гунар В. И., Завьялов С. И. Изв. АН СССР, сер. хим., 1969, № 9, с. 2035.
7. Zollewicz J. A., Sale A. A. J. Org. Chem., 1970, vol. 35, p. 3462.
8. Zollewicz J. A., Sale A. A. J. Org. Chem., 1971, vol. 36, p. 1455.
9. Bunnett J. F., Wamser C. C. J. Amer. Chem. Soc., 1967, vol. 89, p. 6712.
10. Седова В. Ф., Мамаев В. П. ХГС, 1979, № 6, с. 827.
11. Смирнов Л. Д., Кузьмин В. И., Михайлова Л. Н., Лезина В. П., Дюмаев К. М. Изв. АН СССР, сер. хим., 1970, № 8, с. 1845.
12. Lewicka K., Plazek E. Roczn. Chem., 1966, vol. 40, p. 1875.

Институт химической физики АН СССР,
Москва 117334

Поступило 28 XII 1982

Новосибирский институт органической химии
Сибирского отделения АН СССР,
Новосибирск 630090

УДК 547.854:543.257.1:541.623

С. Б. Гашев, Б. А. Королев, Л. А. Осмоловская, Л. Д. Смирнов

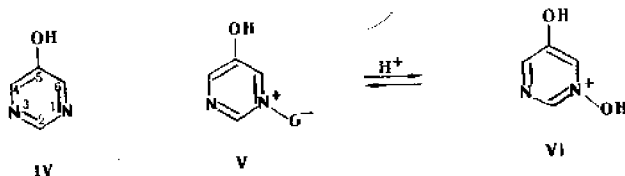
КИСЛОТНО-ОСНОВНЫЕ СВОЙСТВА И СТРОЕНИЕ ПРОИЗВОДНЫХ 5-ОКСИПИРИМИДИНА И ИХ N-ОКСИДОВ

Исследованы кислотные свойства некоторых производных 5-оксипириимидина и их N-оксидов в сравнении с аналогичными производными 3-оксипириидина. Установлено, что 5-оксипириимидины существуют в оксиформе и протонируются по атому азота, а их N-оксиды — по оксидному атому кислорода, в отличие от N-оксидов других диязидов (пиридазин, хиноксалин). Выяснен характер влияния *o*- и *p*-заместителей (алкил, бензил, фенил) на основность и кислотность указанных соединений.

Данные по кислотно-основному равновесию производных 5-оксипириимидина (I) практически отсутствуют, что обусловлено их малой доступностью. В то же время имеется материал по кислотно-основным превращениям производных 3-оксипириидина (II) [1—3], азааналогами которых являются соединения I. В этой связи представляло интерес изучить кислотность и основность производных I и их I-оксидов (III) и сопоставить их с данными по производным II.

Основность выбранных соединений изучалась в нитрометане, пригодном для определения pK_{BH^+} слабых оснований, которыми являются соединения I и особенно III, и использованном ранее для исследования производных II [1], пириимидина и 1,3,5-триазина [4]. Для определения кислотности соединений I и III нами использовался 50% спирт, в котором эти соединения растворяются лучше, чем в воде.

Перед обсуждением полученных данных необходимо рассмотреть таутомерный состав и направление протолитических реакций изученных соединений. Судя по литературным и нашим данным, производные I в выбранных растворителях находятся в оксиформе (IV). Действительно, известно, что таутомерное равновесие соединений I в гораздо большей степени сдвинуто в сторону оксиформы, чем соединений II (в водном растворе количество оксиформы для 3-оксипириидина равно ~50%, а для 5-оксипириимидина — 98%) [5]. Нормальная форма кривых титрования [6] производных I указывает на их протонирование по одному из атомов азота (оксиформа), а не по кислородному центру (цвиттер-ионная форма). Наконец введение 5-оксигруппы незначительно влияет на основность пириимидина в нитрометане (pK_{BH^+} пириимидина 8,04 [4], pK_{BH^+} 5-оксипириимидина 8,21), как и следует ожидать [1, 6] для случая существования производных I в оксиформе IV*.



Из данных [7, 8] следует, что при окислении азота таутомерное равновесие оксизамещенных азинов сдвигается в сторону оксиформы. Значит, N-оксид 5-оксипириимидина и его производные в растворе должны

* При переходе от пириидина к 3-оксипириидину основность в нитрометане повышается на 3,5 ед. pK [6], а для производных II основность близка к пиридину (табл. 1).

Таблица 1

Влияние метильной и фенильной групп на основность пиридинов, пиримидинов и их N-оксидов в нитрометане

Пиридин			3-Оксопиридин			5-Оксопиридин			5-Оксопиримидин-1-оксид		
X	pK_{BH^+} [21]	ΔpK^*	X	pK_{BH^+} [1]	ΔpK^*	X	pK_{BH^+}	ΔpK^*	X	pK_{BH^+}	ΔpK^*
H	11,95	0,00	II	11,85	0,00	H	8,21	0,00	H	6,55	0,00
2,6-Me ₂	13,43	1,5	2,6-Me ₂	13,63	1,8	4,6-Me ₂	10,24	2,0	4,6-Me ₂	8,48	1,9
2,4,6-Me ₃	14,45	2,5		11,36		2,4,6-Me ₃	11,18	3,0	2,4,6-Me ₃	8,76	2,2
			2-Ph		-0,5	4-Ph	8,72	0,5			

* Изменение pK_{BH^+} относительно незамещенного соединения.

существовать в оксиформе (V) и наблюдаемые значения их pK_{BH^+} характеризуют кислотность оксигруппы. Что касается протонирования этих соединений, то оно может проходить как по атому азота N(3), так и по оксидному атому кислорода. Рассмотрение формы кривых потенциометрического титрования изученных N-оксидов (табл. 1, 2) в нитрометане показало, что они имеют повышенный наклон и дополнительный скачок потенциала в точке полунейтрализации. Указанные искажения формы кривой титрования связаны с особенностью кислородных оснований — склонностью к образованию в нитрометане прочных комплексов типа $B \cdots HB^+$ и свидетельствуют [6, 9] о присоединении протона к оксидному атому кислорода с образованием катиона (VI). Причина этого заключается в том, что электроноакцепторная N-оксидная группа ($\sigma = 1,48$ [10]) значительно ослабляет основность гетероциклического атома азота и протон присоединяется по группе $N^+—O^-$. Понижение pK_{BH^+} в нитрометане при переходе от 5-оксопиримидина (Ia) к его 1-оксиду (IIa) (на 1,7 ед. pK) показывает, что N-оксидная группа ослабляет основность азинового азота на величину, намного большую, чем 1,7 ед. pK .

Противоположные результаты получены в работах [11, 12] при изучении монооксидов л-диазинов (пиридазин, хиноксалин) в водной среде, где протон присоединяется к атому азота. Причиной такого различия, кроме пространственной близости электроноакцепторной N-оксидной и азатгруппы в пиримидине, может быть влияние среды. Действительно, в воде N-оксидная группа, имеющая частичный минус-заряд на электроотрицательном атоме кислорода, сильно сольватирована за счет образования водородных связей $HOH \cdots O—N^+$, что понижает основность этой группы относительно атома азота. В нитрометане, практически не способном к образованию таких водородных связей, основность N-оксидной группы повышается в сравнении с азиновым атомом азота [13] настолько, что именно оксидный кислород становится центром протонирования**.

Из приведенных данных следует, что в выбранных экспериментальных условиях исследуемые производные I и III находятся в оксиформе и отщепляют протон от оксигруппы; протонирование в нитрометане соединений I проходит по одному из атомов азота, а соединений III — по кислороду группы $N^+—O^-$.

Рассмотрение влияния о-метильной и фенильной групп на основность моно- и диазинов (табл. 1) показало, что в азилах пространственные затруднения, создаваемые о-заместителями, в сравнении с ароматическим

* Значения K_{BH^+} изученных 1-оксидов соединений I находятся в пределах 3,3—3,7.

** Аналогичная картина обнаружена для бифункционального соединения $p\text{-Me}_2\text{NC}_6\text{H}_4\text{P}(\text{Et}_2)\text{O}$, которое в воде присоединяет протон по атому азота группы $p\text{-NMe}_2$, а в нитрометане — по оксидному кислороду [15].

Влияние заместителей в положении 2 на основность 5-оксипиримидинов и их N-оксидов в нитрометане

Заместители			5-Оксипиримидин		5-Оксипиримидин-1-оксид	
2-X	4-X	6-X	pK_{BH^+}	ΔpK^*	pK_{BH^+}	ΔpK^*
H	Me	Me	10,24	0,00	8,48	0,00
Me	Me	Me	11,18	0,9	8,76	0,3
Pr	Me	Me	11,84	1,6	—	—
i-Pr	Me	Me	11,17	0,9	8,88	0,4
t-Bu	Me	Me	11,42	1,2	—	—
C ₆ H ₁₁	Me	Me	11,33	1,1	8,94	0,5
PhCH ₂	Me	Me	10,55	0,3	8,02	-0,5
Ph	Me	Me	9,20	-1,0	—	—

* Изменение pK_{BH^+} относительно 4,6-диметильного производного.

рядом значительно ослаблены [14] и независимо от нахождения в *o*- или в *n*-положении две метильные группы повышают основность пиридина, 3-оксипиридина и 5-оксипиримидина (1,5—2 ед. pK) примерно в два раза сильнее, чем третья (1 ед. pK). Что касается 2-фенильной группы, то она заметно понижает основность 3-оксипиримидинов, по-видимому, за счет преимущественно индукционного влияния *o*-заместителей в азидах [16]. Фенил в положении 4 повышает pK_{BH^+} 5-оксипиримидина, так как протон здесь может присоединяться по атому N₍₁₎, находящемуся в *n*-положении к группе 4-Ph, которая вступает в сопряжение с азагруппой электроноакцепторного пиримидинового ядра; действительно, группа 2-Ph, находящаяся в *o*-положении к обоим атомам азота производных I, понижает его основность на 1 ед. pK (табл. 2).

Данные табл. 2 позволяют проследить влияние *o*-заместителей (2-X) на основность 4,6-диметилзамещенного I и его 1-оксида. В ряду соединений I оно носит преимущественно индукционный характер: алкильные группы (значение σ^* для атома H равно 0,49, для алкилов $\sigma^* = 0 \div -0,15$ [17]) усиливают основность у производных I на 1—1,5 ед. pK (понижение pK_{BH^+} на 0,7 при переходе от пропильной группы к изопропильной, возможно, связано с пространственным эффектом разветвленного заместителя), фенил ($\sigma^* = 0,60$ [17]) понижает pK_{BH^+} на 1 ед. pK , а бензил ($\sigma^* = 0,20$) занимает промежуточное положение.

В ряду производных III влияние алкилов ослаблено (ΔpK 0,3—0,5) из-за большей удаленности заместителя 2-X от реакционного центра; отрицательный эффект бензильной группы ($\Delta pK = -0,5$), возможно, связан с ее пространственным влиянием в N-оксиде III, где стерические взаимодействия должны проявляться в большей степени, чем в пиримидинийкатионах [14, 16].

Переходя к рассмотрению кислотности изученных соединений в 50% спирте, отметим, что введение второго атома азота в азиновое ядро (pK_{HA} 3-оксипиридина 9,49, pK_{HA} 5-оксипиримидина 7,54) усиливает кислотность на 2 ед. pK ; это связано со значительным повышением электроноакцепторности пиримидинового ядра в сравнении с пиридиновым. Аналогичное явление наблюдается при переходе от фенола (pK_{HA} в воде 9,99 [18]) к 3-оксипиридину (pK_{HA} в воде 8,72 [18]). Дальнейшее увеличение кислотности на 2 ед. pK при переходе от соединений I к III обусловлено усилением электроноакцепторных свойств N-оксидной группы в сравнении с азиновым атомом N.

Влияние *n*-расположенных алкильных и арильных заместителей (2-X) на кислотность оксигруппы производных I соответствует их эффектам в бензольном ядре (значения σ алкилов = -0,13 ÷ -0,20, σ бензила = -0,10, σ фенила = -0,01). Эффект *o*-фенильной группы (pK_{HA} от 7,54

Таблица 3

Влияние заместителей на кислотность 5-оксипиримидинов и их N-оксидов в 50% спирте

Заместители			5-Оксипиримидин		5-Оксипиримидин-1-оксид	
2-X (<i>n</i> -X)	4-X (<i>o</i> -X)	6-X (<i>o</i> -X)	pK_{HA}	ΔpK^*	pK_{HA}	ΔpK^*
H	H	H	7,54	—	5,46	—
H	Ph	H	8,12	—	5,63	—
H	Me	Me	8,27	0,00	6,00	0,00
Me	Me	Me	8,84	0,6	6,83	0,8
Et	Me	Me	8,83	0,6	—	—
Pr	Me	Me	9,08	0,9	—	—
<i>i</i> -Pr	Me	Me	8,95	0,7	7,07	1,1
<i>t</i> -Bu	Me	Me	9,43	1,2	—	—
C ₆ H ₁₁	Me	Me	8,89	0,6	6,88	0,9
PhCH ₂	Me	Me	8,69	0,4	6,64	0,6
Ph	Me	Me	8,50	0,2	6,42	0,4

* Изменение pK_{HA} относительно 4,6-Me₂-производного.

до 8,12) значительно выше, чем пара- ΔpK 0,2), что может быть связано как с затруднением сольватации 5-пиримидинолят-аниона, так и с образованием внутримолекулярной водородной связи оксигруппы с π -электронной системой фенила. Однако в аналогичной системе N-оксида *o*-фенильная группа в меньшей степени повышает pK_{HA} ($\Delta pK=0,2$), выяснение этого вопроса требует дополнительных исследований. Эффекты *n*-заместителей в соединениях III на 0,2—0,4 ед. выше, чем в соединениях I, что связано с повышенной электроноакцепторностью N-оксидированного ядра.

Таким образом, нами исследованы кислотно-основные свойства 5-оксипиримидинов и их N-оксидов в сравнении с аналогичными производными 3-оксипиримидина. Влияние *o*-заместителей на основность 5-оксипиримидинов носит преимущественно индукционный характер. Влияние *n*-заместителей на кислотность группы OH 5-оксипиримидинов соответствует их эффекту в бензольном ядре. Повышенное влияние *n*-заместителей в 5-оксипиримидин-1-оксидах объясняется увеличением электроноакцепторности N-оксидированного ядра. В ряду 3-оксипиримидин, 5-оксипиримидин, 5-оксипиримидин-1-оксид кислотность оксигруппы существенно повышается, что связано с введением электроноакцепторных аза- и N-оксидной групп.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Величины pK_{HA} в 50% (по объему) спирте определялись потенциометрическим титрованием [19] 0,01 М раствором гидроокиси натрия в том же растворителе с применением стеклянного (ЭСЛ-43-07) и обычного хлорсеребряного (ЭВЛ-1МЗ) электродов, концентрация растворов 0,001 г·моль/л; измерительную систему калибровали по водным буферным растворам (бифталат калия и бура), поэтому полученные значения pK_{HA} являются относительными.

Величины pK_{BH^+} в нитрометане находили потенциометрическим титрованием хлорной кислотой по методикам [20, 21] с применением стеклянного (ЭСЛ-43-07) и модифицированного каломельного электродов, концентрация растворов 0,0025 г·моль/л. Полученные результаты приведены к величине pK_{BH^+} стандартного вещества дифенилгуанидина 17,2 [20].

Соединения I синтезированы согласно [22], N-оксиды III — окислением соответствующих 5-оксипиримидинов надбензойной или *n*-нитронадбензойной кислотой [23]. Гомогенность полученных соединений контролировали методом ТСХ, очищали сублимацией в

токе CO_2 и перекристаллизацией до постоянства температур плавления или соответствия их литературным [24].

Авторы выражают благодарность В. Ф. Седовой и В. П. Мамаеву за предоставленные для исследований 4-фенил-5-оксиниримидин и его 1-оксид.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Дюмаев К. М., Королев Б. А., Лохов Р. Е. ЖОХ, 1971, т. 41, с. 2520.
2. Королев Б. А., Столярова Л. Г., Смирнов Л. Д., Дюмаев К. М. Изв. АН СССР, сер. хим., 1979, № 6, с. 1242.
3. Лезина В. П., Степанинц А. У., Головкина Н. И., Смирнов Л. Д. Изв. АН СССР, сер. хим., 1980, № 1, с. 98.
4. Королев Б. А., Мальцева М. А. ЖОХ, 1978, т. 46, с. 1605.
5. Katritzky A. R., Lagowski J. M. Adv. Heterocycl. Chem., 1963, vol. 1, p. 341.
6. Королев Б. А., Осмоловская Л. А., Дюмаев К. М. ЖОХ, 1978, т. 48, с. 2358.
7. Albert A., Philips J. N. J. Chem. Soc., 1956, N 6, p. 1294.
8. Jaffe H. H. J. Amer. Chem. Soc., 1955, vol. 77, p. 4445.
9. Королев Б. А., Кашиковская Е. И. ЖОХ, 1979, т. 49, с. 2360.
10. Jaffe H. H. J. Amer. Chem. Soc., 1954, vol. 76, p. 3527.
11. Дворянцева Г. Г., Казанский М. М., Мусатова И. С., Елина А. С. ХГС, 1974, № 11, с. 1554.
12. Ульянова Т. Н., Дворянцева Г. Г., Алексеева Л. М., Шейнкер Ю. Н., Елина А. С. ХГС, 1971, № 6, с. 846.
13. Королев Б. А. ЖОХ, 1980, т. 50, с. 841.
14. McDaniel D. H., Brown H. S. J. Amer. Chem. Soc., 1955, vol. 77, p. 3756.
15. Боканов А. И., Королев Б. А., Степанов Б. И. ЖОХ, 1969, т. 39, с. 321.
16. Charton M. J. Amer. Chem. Soc., 1964, vol. 86, p. 2033.
17. Жданов Ю. А., Минкин В. И. Корреляционный анализ в органической химии. Ростов: изд. РГУ, 1966, с. 167.
18. Таблицы констант скорости и равновесия гетеролитических органических реакций. / Под ред. В. А. Пальма. М.: ВИНТИ, 1975, т. 1 (1).
19. Крешков А. П., Быкова Л. Н., Казарян Н. А. Кислотно-основное титрование в неводных средах. М.: Химия, 1967, с. 96.
20. Королев Б. А., Степанов Б. И. Изв. вузов, сер. хим., 1968, т. 11, с. 1193.
21. Королев Б. А., Мальцева М. А. ЖОХ, 1973, т. 43, с. 1556.
22. Гашев С. Б., Борунов М. М., Смирнов Л. Д. Изв. АН СССР, сер. хим., 1981, № 9, с. 2102.
23. Гашев С. Б., Седова В. Ф., Смирнов Л. Д., Мамаев В. П. ХГС, 1983, № 9, с. 1257.
24. McOmie J. E. W., Chesterfield I. H. Chem. Ind., 1956, N 9, p. 1453.

Институт химической физики АН СССР,
Москва 117334

Поступило 28 XII 1982

Научно-исследовательский институт
органических полупродуктов и красителей,
Москва 103787

УДК 547.854.2.63'652.1.07:548.737:543.422'51

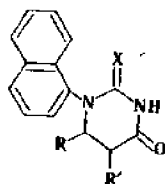
Р. С. Балтрушис, З.-И. Г. Бересневичюс, И. М. Визгайтис, Ю. В. Гатилов

СИНТЕЗ И СТРУКТУРА ПРОИЗВОДНЫХ 1-(1-НАФТИЛ)ДИГИДРОУРАЦИЛА

Синтезированы 5-(и 6)метил-1-(1-нафтил)дигидро- и 5-(и 6)метил-1-(1-нафтил)-2-тиодигидроурацилы взаимодействием карбамида или тиоцианата в кислой среде с N-(1-нафтил)- α -(и β)-метил- β -аланинами. Осуществлены разделение и рентгеноструктурный анализ конформеров 6-метил-1-(1-нафтил)-2-тиодигидроурацила.

Производные 1-арилдигидроурацила представляют интерес как стабилизаторы термоокислительной деструкции полимеров [1].

Нагреванием гидрохлоридов N-(1-нафтил)- α -(или β)метил- β -аланинов с карбамидом или тиоцианатами в кислой среде осуществлен синтез 5-(и 6)метил-1-(1-нафтил)дигидроурацилов I, II и 5-(и 6)метил-1-(1-нафтил)-2-тиодигидроурацилов III, IV.



I — IV

I, II X=O; III, IV X=S; I, III R=H, R'=CH₃; II, IV R=CH₃, R'=H

Впервые обнаружено, что 1-(1-нафтил)замещенные дигидроурацилы I—IV образуются в виде смесей конформеров. В спектрах ПМР соединений I—IV (табл. 1) при 30° наблюдаются удвоенные сигналы групп —CH₂—CH—CH₃. 6-Метил-1-(1-нафтил)-2-тиодигидроурацил (IV) хро-

матографированием на колонке и кристаллизацией разделен на индивидуальные конформеры IVa (R_f 0,68) и IVб (R_f 0,75). ИК и масс-спектры этих конформеров идентичны. Методом ПМР спектроскопии исследован взаимопереход конформеров IVa, б. Растворы конформеров в (CD₃)₂SO нагревали до 190°, через каждые 20° записывая их спектры. На рис. 1 показано изменение сигналов метильной группы в спектрах конформеров

Таблица 1

Спектры ПМР соединений I—IV

Соеди- нение	R_f	δ , м. д.					J , Гц				
		CH_3	CH_2		CH	Аром. H	NH	$\text{CH}-\text{CH}_3'$	$\text{CH}-\text{CH}_2$		
			H_A	H_B					AB	AX	BX
I	0,55	1,1	3,38—3,78		2,67—3,12	7,2—7,92	10,18	7			
	0,58	1,14	3,38—3,78		2,67—3,12	7,2—7,92	10,18	7			
II	0,47	0,96	2,51	2,92	3,92—4,19	7,21—7,92	10,3	6,5	16	7	5
	0,52	1,12	2,39	3,19	3,68—3,86	7,21—7,92	10,3	6,5	16	3,6	6,6
III	0,81	1,23	3,61—3,87		2,7—3,23	7,1—7,92	8,61	6,7			
IVa	0,68	0,9	2,65	3,05	3,38—4,07	7,27—7,99	11,36	6,5	16,6	7,3	5,2
IVб	0,75	1,14	2,47	3,34	3,95—4,24	7,27—7,99	11,36	6,5	16,4	3,3	6,1

Конформер	Отклонение атомов, Å								
	N1	C2	N3	C4	S	O	C5	C6	C17
α -Форма	-0,003	0,052	0,175	-0,137	-0,011	-0,028	-0,67	0,026	1,467
IVa									
β -Форма	-0,019	0,083	0,165	-0,095	-0,014	-0,039	-0,371	0,084	1,414
IVa									
IV6	0,022	-0,067	-0,194	0,075	0,012	0,056	0,539	-0,104	-1,536

* Плоскости проведены через атомы N1, C2, N3, C4, S, O.

IVa, б в зависимости от температуры. При 130° в спектрах наряду с сигналами основного вещества появляются сигналы второго конформера, а при 150° образуется их смесь в соотношении 9 : 11. При дальнейшем повышении температуры и при охлаждении соотношение конформеров остается постоянным.

С целью определения молекулярной структуры конформеров IVa, б проведено их рентгеноструктурное исследование. Следует отметить, что кристаллы конформера IVa существуют в виде двух форм, условно обозначенных как α - и β -формы, причем преобладает α -форма. Геометрия молекулы, длины связей и валентные углы конформеров соединения IV показаны на рис. 2—4. Нафталиновый остов молекулы конформеров в пределах погрешности плоский. В нем наблюдается альтернирование длин связей, характерное для нафталинов [2]. Конформация 6-метил-2-тиодигидроурациловых циклов близка к конфигурации конверта, в котором из плоскости цикла выведены атомы C5 (табл. 2). Подобная конформация наблюдается в молекуле 6-метилдигидроурацила [3]. Метильная группа занимает псевдоаксиальное положение. В рассмотренных молекулах дигидроурациловый цикл почти перпендикулярен нафталиновому остову, двухгранные углы между плоскостями этих фрагментов α -

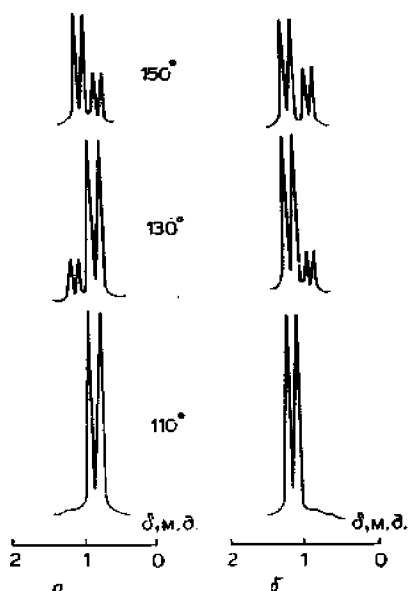
Таблица 3

Торсионные углы	φ, град		
	α -форма IVa	β -форма IVa	IV6
C6—N1—C2—N3	1,6	5,9	4,2
N1—C2—N3—C4	-20,3	13,4	16,6
C2—N3—C4—C5	-0,9	6,1	-0,7
N3—C4—C5—C6	36,7	19,6	-33,0
C4—C5—C6—N1	-50,3	34,4	48,8
C5—C6—N1—C2	32,7	-28,9	-36,6
N6—C6—C5—1H5	-37,2	-88,0	65,8
N6—C6—C5—2H5	73,9	27,6	-66,1
C4—C5—C6—C17	72,9	-92,6	-73,6
N6—C6—C17—1H17	177,5	-178,6	-171,4
N6—C6—C17—2H17	-65,5	-62,8	-34,8
N6—C6—C17—3H17	50,5	61,9	77,5
O—C4—C5—1H5	102,0	34,3	-91,2
O—C4—C5—2H5	-18,5	-79,7	31,7
O—C4—N3—H3	-2,2	-1,1	4,4
H3—N3—C2—S	-15,5	16,8	7,1
C2—N1—C7—C8	-105,5	102,1	-76,9

ОТ ПЛОСКОСТИ

$$\begin{aligned} & -0,6091x + 0,132y - \\ & -0,7820z + 5,6721 = 0 \\ & -0,4297x + 0,7828y - \\ & -0,450z + 2,3684 = 0 \\ & -0,5863x - 0,2976y - \\ & -0,7535z + 5,9379 = 0 \end{aligned}$$

a — конформер IVa; b — конформер IVб.



Межмолекулярные контакты обычные [4]. В кристалле α -формы IVa молекулы образуют бесконечные цепи вдоль оси b за счет водородных связей $N3-H3 \cdots O$ ($1/2-x, 1/2+y, 1/2-z$) с расстояниями $N3 \cdots O$ 3,01 Å, $H3 \cdots O$ 1,96 Å и углом $N3-H3 \cdots O$ 169,8°. В β -форме IVa молекулы образуют centrosymmetричные димеры за счет водородных связей $N3-H3 \cdots S$ ($-x, 1-y, 1-z$), при этом расстояния $N3 \cdots S$ и $H3 \cdots S$

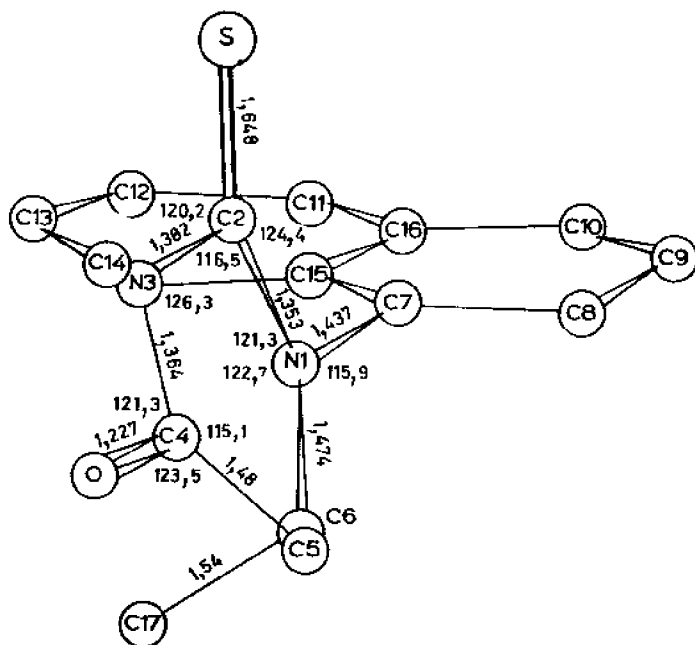
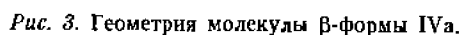


Рис. 2. Геометрия молекулы α -формы IVa.



равны 3,40 и 2,46 Å, а угол N3—H3...S равен 148,9°. Кристалл IVб построен из centrosymmetricheskikh димеров, молекулы димера связаны двумя водородными связями N3—H3...O ($-x, 1-y, 1-z$), расстояния N3...O и H3...O равны 2,87 и 2,10 Å, угол N3—H3...O равен 168,8°



ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры сняты на спектрофотометре UR-20 в таблетках с КВг, спектры ПМР — на приборе WH-90/DS Brucker, масс-спектры — на приборе LKB 2091 с использованием системы прямого ввода вещества в ионный источник. Измерение интенсивностей отражений проведено на дифрактометре Syntex-P2, с применением Mo-излучения, графитового монохроматора и метода ω -сканирования. Из-за невысокого качества кристаллов количество измерений удвоено (кроме β -формы IVa) за счет включения эквивалентных отражений. Поглощения не учитывали. Структуры расшифрованы прямым методом по программе MULTAN-XTL и уточнены методом наименьших квадратов в полиоматричном анизотропно-изотропном (для водородов) приближении.

Основные кристаллографические данные α -формы IVa: $a=21,10$, $b=7,45$, $c=17,70$ Å, $\beta=108,3^\circ$, $Z=8$, пространственная группа $C2/c$; β -формы IVa: $a=7,201$, $b=11,781$, $c=31,480$ Å, $Z=8$, пространственная группа $Pbca$; конформера IVb: $a=7,448$, $b=13,468$, $c=13,803$ Å, $\beta=102,11^\circ$, $Z=4$, пространственная группа $P2_1/n$. Координаты атомов приведены в табл. 4.

Гидрохлориды N-(1-нафтил)- α - (и β) метил- β -аланинов получены по методике [5].

5-Метил-1-(1-нафтил)дигидроурацил (I). Нагревают 26,5 г (0,1 моль) гидрохлорида N-(1-нафтил)- α -метил- β -аланина, 12 г (0,2 моль) карбамида и 50 мл уксусной кислоты 10 ч при 110° , добавляют 20 мл конц. HCl и нагревают еще 5 ч. Добавляют 30 мл воды и оставляют на 24 ч при 4° . Выделившиеся кристаллы отфильтровывают, промывают водой, сушат. Получают 20 г (79%) I в виде смеси конформеров. Т. пл. $207-209^\circ$ (из этанола). ИК спектр: 3230 (NH), 1710 см^{-1} (C=O). Масс-спектр, m/z (%): 254 (61,8), 239 (14,5), 235 (23,6), 169 (40), 156 (29), 155 (100), 154 (70), 144 (30), 143 (30), 142 (30), 141 (32,7), 140 (23,6), 129 (7,2), 128 (21,8), 127 (45,4). Найдено: C 70,8; H 5,5; N 11,1%. $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено: C 70,9; H 5,5; N 11,0%.

6-Метил-1-(1-нафтил)дигидроурацил (II) получают из 26,5 г (0,1 моль) гидрохлорида N-(1-нафтил)- β -метил- β -аланина, 12 г (0,2 моль) карбамида аналогично I в виде смеси конформеров. Выход 18 г (71%), т. пл. $211-213^\circ$ (из диоксана). ИК спектр: 3220 (NH), 1720 см^{-1} (C=O). Масс-спектр, m/z (%): 254 (79,5), 239 (13,9), 225 (2,1), 197 (2), 196 (3), 183 (2), 182 (2), 169 (100), 168 (25), 167 (7,9), 166 (2,7), 155 (9,4), 154 (57,7), 153 (4,2), 144 (4,2), 143 (4,3), 142 (4), 141 (14,1), 140 (15,6), 139 (2,7), 129 (4), 128 (31,5), 127 (55,5). Найдено: C 71,1; H 5,6; N 10,9%. $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено: C 70,9; H 5,5; N 11,0%.

Таблица 4

Координаты неводородных атомов (в долях ячейки, $\times 10^4$)

Атом	α -Форма IVa			β -Форма IVa			IVb		
	x	y	z	x	y	z	x	y	z
S	1700(1)	5110(3)	4102(1)	885(7)	4464(5)	4395(1)	3252(1)	3119,4 (7)	3843,7 (8)
O	2567(2)	943(7)	2556(3)	-4816(17)	3713(10)	5169(3)	-336(4)	6023(2)	4267(2)
N1	1475(2)	1594(8)	4036(3)	-1829(19)	3117(13)	4114(4)	3450(4)	4832(2)	2919(2)
C2	1735(3)	3046(9)	3782(4)	-1264(21)	3869(13)	4408(5)	2821(4)	4307(2)	3597(2)
N3	2045(2)	2710(9)	3214(3)	-2378(20)	4038(11)	4736(4)	1666(4)	4812(2)	4103(2)
C4	2281(3)	1093(11)	3059(4)	-3892(24)	3478(15)	4853(5)	782(5)	5689(3)	3827(3)
C5	2197(4)	-411(11)	3568(7)	-4417(25)	2539(20)	4551(6)	1138(6)	6137(3)	2883(4)
C6	1530(3)	-237(11)	3747(5)	-3702(26)	2605(19)	4117(6)	3061(6)	5915(3)	2756(4)
C7	1129(3)	1754(9)	4614(5)	-374(22)	2706(18)	5755(7)	4699(5)	4379(3)	2375(3)
C8	1446(5)	1190(11)	5376(6)	197(26)	1652(16)	3803(7)	6479(6)	4252(3)	2803(4)
C9	1136(5)	1215(12)	5968(6)	1307(26)	1230(17)	3456(6)	7694(7)	3821(3)	2261(4)
C10	489(5)	1876(12)	5760(6)	1546(23)	1878(17)	3106(6)	7074(6)	3532(3)	1312(4)
C11	-523(5)	3083(13)	4780(9)	846(27)	3661(19)	2694(5)	4509(7)	3337(3)	-143(3)
C12	-832(5)	3636(14)	4043(9)	39(28)	4684(18)	2703(6)	2711(7)	3425(3)	-553(4)
C13	-535(5)	3630(13)	3440(8)	-1026(24)	5131(16)	3010(5)	1489(7)	3845(3)	-31(3)
C14	116(4)	3010(11)	3633(7)	-1277(22)	4493(16)	3388(5)	2107(6)	4172(3)	911(3)
C15	962(3)	2401(9)	4399(5)	-481(16)	3422(16)	3413(5)	3976(5)	4092(2)	1381(3)
C16	149(4)	2436(10)	4995(6)	677(22)	2973(15)	3082(5)	5208(5)	3657(3)	844(3)
C17	930(4)	-686(13)	3015(7)	-4961(28)	3172(22)	3822(6)	4474(9)	6506(5)	3439(6)

5-Метил-1-(1-нафтил)-2-тиодигидроурацил (III) получают из 26,5 г (0,1 моль) гидрохлорида N-(1-нафтил)- α -метил- β -аланина, 19 г (0,2 моль) тиоцианата калия аналогично I. Выход 17 г (63%), т. пл. 172—174° (из этанола). ИК спектр: 3240 (NH), 1720 см^{-1} (C=O). Найдено: C 66,3; H 5,3; N 10,3%. $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{OS}$. Вычислено: C 66,6; H 5,2; N 10,4%.

6-Метил-1-(1-нафтил)-2-тиодигидроурацил (IV) получают из 26,5 г (0,1 моль) гидрохлорида N-(1-нафтил)- β -метил- β -аланина, 19 г (0,2 моль) тиоцианата калия аналогично I в виде смеси конформеров. Выход 14 г (52%), т. пл. 227—229° (из уксусной кислоты). ИК спектр: 3200 (NH), 1720 см^{-1} (C=O). Масс-спектр, m/z (%): 270 (100), 255 (5,4), 237 (5,9), 227 (6,4), 212 (7,2), 201 (13,8), 185 (15,1), 174 (12,8), 169 (16,9), 168 (16,9), 161 (6,2), 160 (35,9), 159 (13,8), 164 (17,7), 153 (6,2), 143 (8,5), 141 (8,4), 140 (13,6), 128 (17,7), 127 (48,7). Найдено: C 66,8; H 5,3; N 10,3%. $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{OS}$. Вычислено: C 66,6; H 5,2; N 10,4%. Соединение IV пропускают через колонку с силикагелем Л 40/100, элюент — смесь гексана, хлороформа, метилэтилкетона (2:2:1), и получают конформеры IVa — т. пл. 226—227° (из метилэтилкетона), R_f 0,68, и IVб — т. пл. 230—230,5° (из метилэтилкетона), R_f 0,75.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Коварская Б. М., Балтрушис Р. С., Гурьянова В. В., Березневицус З. Г. А. с. 332114 (СССР); опубл. в Б. И., 1972, № 10.
2. Китайгородский А. И., Зоркий П. М., Бельский В. К. Строение органического вещества. М.: Наука, 1980.
3. Kou William W. N., Parthasarathy R. Acta Cryst., B, 1977, vol. 33, p. 934.
4. Зефилов Ю. В., Зоркий П. М. ЖСХ, 1976, т. 17, с. 994.
5. Pat. 6515519 (Neth.); C. A., 1968, vol. 68, 2738.

Каунасский политехнический институт
им. А. Снечкуса, Каунас 233006

Поступило 3 II 1983

Новосибирский институт органической химии
Сибирского отделения АН СССР, Новосибирск 630090

УДК 543.51:547.854.83:541.62

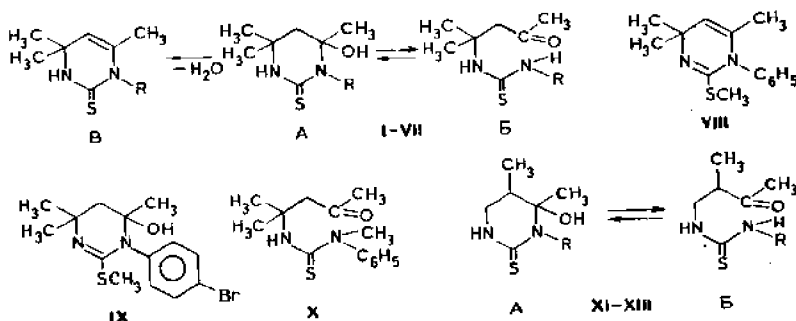
А. С. Московкин, Н. Н. Гусева, Л. А. Игнатова, И. В. Мирошник, Б. В. Унковский

МАСС-СПЕКТРОМЕТРИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ КОЛЬЧАТО-ЦЕПНОЙ ТАУТОМЕРИИ В РЯДУ ЗАМЕЩЕННЫХ 4-ОКСИГЕКСАГИДРОПИРИМИДИН-2-ТИОНОВ

С целью исследования кольчато-цепной таутомерии замещенных 4-оксигексагидропиримидин-2-тионов изучены масс-спектры ряда соединений этой группы. Показано, что в ряду 3-алкил(арил)-4,6,6-триметилпроизводных в газовой фазе существует равновесие между циклической оксиформой и ациклической оксоформой, относящейся к классу оксоалкилтиомочевин. В масс-спектрах этих соединений имеются интенсивные пики ионов $[M-18]^+$ и $[M-33]^+$, образующихся в результате последовательного элиминирования молекулярными ионами молекулы воды и метильного радикала. Распад 3-алкил-4,5-диметилпроизводных происходит из раскрытой оксоформы молекулярного иона с отрывом концевых групп.

В последние годы для изучения таутомерных равновесий в газовой фазе нашел применение метод масс-спектрометрии [1, 2]. Исследования масс-спектров кольчато-цепных равновесных систем свидетельствуют о том, что спектры таутомеров имеют существенные различия, особенно в начальных стадиях процесса фрагментации, позволяющие идентифицировать строение их молекулярного иона (M^+).

Ранее [3, 4] с помощью ИК спектров была изучена кольчато-цепная таутомерия в ряду 4-оксигексагидропиримидин-2-тионов, которые в кристаллическом состоянии существуют в циклической форме А, тогда как в растворах имеют место динамическое равновесие между циклической и ациклической формами $A \rightleftharpoons B$, где форма В — оксоалкилтиомочевина. В связи с этим существенный интерес представляло изучение кольчато-цепной таутомерии в газовой фазе в ряду 3-алкил(арил)-4,6,6-триметил-4-оксигексагидропиримидин-2-тионов (I—VII) и 3-алкил-4,5-диметил-4-оксигексагидропиримидин-2-тионов (XI—XIII) с помощью масс-спектрометрии.



I R=CH₃; II R=C₂H₅; III R=C₄H₉; IV R=C₆H₅; V R=*m*-C₆H₄OCH₃; VI R=*p*-C₆H₄OC₂H₅; VII R=*p*-C₆H₄Br; XI R=CH₃; XII R=C₂H₅; XIII R=C₄H₉

Исходя из структуры молекул исследуемых соединений, можно было ожидать появления в масс-спектрах циклических таутомеров А пиков ионов, образующихся в результате потери молекулярным ионом M^+ сначала молекулы воды, а затем метильной группы. Масс-спектры ациклических таутомеров В должны характеризоваться процессами распада M^+

Таблица 1

Интенсивность пиков характеристических фрагментных ионов в масс-спектрах соединений I—IX в процентах от полного ионного тока

Индекс ионов	Соединение										
	I	II	III	IV	V		VI		VII*	VIII	IX
					20°	70°	20°	70°			
M ⁺ (W _M)	11,2	4,4	3,0	5,3	0,6	0,3	1,5	0,7	0,3	5,6	2,0
[M-18] ⁺	0,9	1,2	0,5	1,2	5,6	10,5	2,2	6,3	0,3	—	1,0
[M-33] ⁺	1,0	1,2	0,9	1,8	8,8	14,5	3,9	11,4	0,8	18,6**	2,9
Φ ₁	0,6	0,2	0,7	0,6	0,9	1,7	0,4	0,8	—	5,2	1,1
Φ ₂	2,6	5,3	3,4	1,8	2,4	1,2	1,7	0,8	0,8	1,3	1,0
Φ ₃	3,4	5,7	5,1	3,0	4,9	2,3	2,8	1,3	2,4	3,0	2,3
Φ ₄	2,8	2,6	2,6	3,1	2,9	1,4	2,2	0,8	1,4	1,4	0,4
Φ ₅	2,2	3,0	1,3	0,5	0,5	0,9	0,7	0,3	0,5	1,3	0,1
Φ ₆	2,2	2,3	—	4,6	0,8	1,4	8,7	10,4	8,4	4,2	13,3
Φ ₇	7,6	12,7	11,4	7,9	9,4	2,2	8,7	3,3	9,4	—	1,4
Φ ₈	7,2	9,3	8,4	5,2	2,1	0,8	0,4	0,3	0,5	—	1,0
Φ ₉	1,8	0,9	0,6	2,0	0,6	0,5	0,2	0,7	0,3	—	0,9
Φ ₁₀	1,7	1,1	0,4	6,8	0,7	0,7	0,3	1,2	1,4	—	2,2
Φ ₁₁	3,5	1,2	4,9	—	—	—	—	—	—	—	—
Φ ₁₂	1,5	1,3	3,2	2,3	0,6	0,2	0,3	0,3	1,9	—	4,6
Φ ₁₃	2,8	1,3	2,5	3,2	1,0	1,3	—	0,4	0,3	—	0,2
Φ ₁₄	6,0	3,9	3,2	3,5	0,5	0,9	0,2	0,3	0,6	—	8,6
R ⁺	—	—	—	5,8	4,2	1,3	0,3	0,1	0,8	12,5	2,8

* В пересчете на моноизотопные ионы.

** Фрагмент [M-15]⁺.

с отрывом концевых групп, в частности радикала CH₃CO[•], и в то же время отсутствием процессов дегидратации M⁺ [5].

Анализ масс-спектральных данных (табл. 1—3) позволил выявить характерные различия в направлениях распада молекулярных ионов соединений I—VII и XI—XIII. В масс-спектрах соединений I—VII, полученных при комнатной температуре, имеются пики ионов [M-18]⁺, об-

Таблица 2

Интенсивность пиков
характеристических фрагментных ионов
в масс-спектрах соединений X—XIII
в процентах от полного ионного тока

Индекс ионов	Соединение			
	X	XI	XII	XIII
M ⁺ (W _M)	2,8	7,9	7,4	5,4
[M-33] ⁺	—	0,4	0,2	0,6
[M-43] ⁺	—	5,1	3,0	4,9
Φ ₇	16,5	14,7	11,5	9,2
Φ ₈	0,5	—	—	—
Φ ₉	2,0	7,2	2,1	1,0
Φ ₁₀	16,5	1,3	1,4	0,4
Φ ₁₁	—	7,2	2,4	5,0
Φ ₁₂	3,0	—	—	—
Φ ₁₃	3,0	0,9*	0,9	1,0
Φ ₁₄	1,8	6,3	2,8	1,7
Φ ₁₅	—	1,0	2,1	0,6
Φ ₁₆	—	0,8	0,8	1,7

* Фрагмент [Φ₁₃+H]⁺.

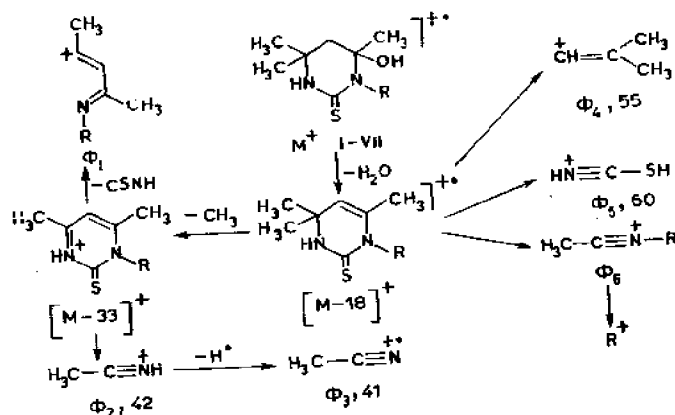
Масс-спектры соединений I—XIII*

Соединение	Значения m/z (относительная интенсивность, %)
I	188 (100), 89 (29), 60 (23), 58 (75), 57 (63), 56 (23), 55 (29), 44 (24), 43 (79), 42 (27), 41 (36)
II	202 (30), 83 (25), 71 (31), 60 (23), 58 (73), 57 (23), 55 (20), 44 (23), 43 (100), 42 (42), 41 (45)
III	230 (26), 131 (22), 100 (24), 99 (28), 72 (48), 58 (74), 57 (23), 55 (22), 44 (18), 43 (100), 42 (29), 41 (44)
IV	250 (55), 151 (41), 119 (45), 118 (58), 93 (86), 83 (30), 77 (74), 58 (66), 55 (39), 43 (100), 41 (37)
V	280 (4), 262 (31), 247 (53), 107 (31), 81 (18), 77 (17), 55 (21), 44 (24), 43 (100), 42 (18), 41 (37)
VI	294 (15), 276 (25), 261 (45), 162 (99), 134 (75), 133 (22), 107 (14), 55 (25), 45 (23), 44 (25), 43 (100), 41 (33)
VII	330 (2), 328 (2), 198 (87), 196 (90), 117 (10), 99 (20), 90 (22), 56 (11), 55 (15), 45 (22), 44 (14), 43 (100), 41 (25)
VIII	246 (30), 231 (100), 172 (14), 158 (28), 118 (23), 117 (26), 77 (68), 55 (8), 51 (19), 42 (7), 41 (16)
IX	344 (15), 342 (16), 311 (23), 309 (22), 199 (78), 198 (100), 197 (74), 196 (100), 99 (70), 98 (22), 90 (37), 83 (45), 76 (24), 41 (34)
X	264 (17), 165 (18), 150 (12), 108 (13), 107 (99), 106 (60), 99 (18), 77 (30), 57 (31), 43 (100), 41 (20)
XI	174 (46), 131 (34), 129 (11), 127 (11), 74 (49), 58 (78), 57 (43), 56 (11), 43 (100), 42 (16), 41 (26)
XII	188 (56), 145 (26), 88 (18), 71 (16), 60 (24), 58 (71), 57 (91), 44 (29), 43 (100), 42 (37), 41 (17)
XIII	216 (59), 173 (54), 85 (19), 72 (20), 60 (19), 58 (83), 57 (50), 55 (17), 44 (21), 43 (100), 41 (53)

* Приведены пики M^+ и 10 наиболее интенсивных пиков ионов в масс-спектрах

условленных дегидратацией M^+ , и ионов $[M-33]^+$, образующихся в результате последующей потери метильной группы*. Распад ионов $[M-18]^+$ полностью согласуется с фрагментацией изученного нами 2-метилтио-4,4,6-триметил-1-фенил-1,4-дигидропиримидина (VIII), а также 1-алкил(арил)-4,4,6-триметил-1,4-дигидропиримидин-2-тионов [6, 7] и 1-ациламино-4,4,6-триметил-1,4-дигидро-2-оксопиримидина [8], являющихся аналогами продуктов дегидратации циклических таутомеров соединений I—VII (схема 1).

Схема 1

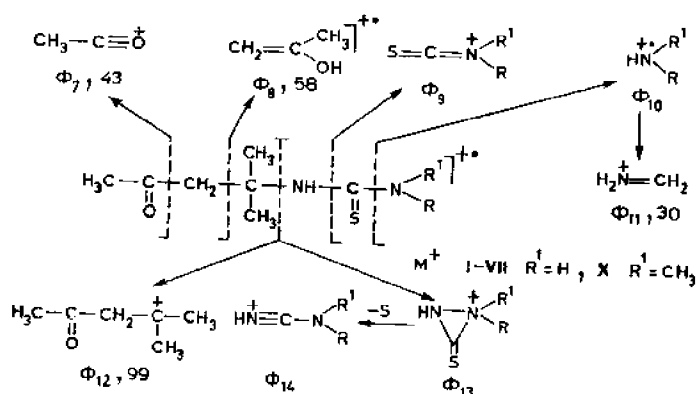


* Наличие в масс-спектрах малоинтенсивных пиков ионов $[M-31]^+$ (~4% от интенсивности пиков ионов $[M-33]^+$) свидетельствует о том, что фрагмент $[M-33]^+$ содержит атом серы, и, следовательно, он образуется не за счет отщепления M^+ радикала SH.

Максимальный пик в масс-спектрах дегидратированных соединений формы В отвечает иону $[M-15]^+$, возникающему при отрыве метильной группы от M^+ .

Нами обнаружено, что с повышением температуры системы напуска в масс-спектрах соединений V, VI уменьшается интенсивность пика M^+ и в то же время возрастает интенсивность пиков ионов $[M-18]^+$ и $[M-33]^+$ (последние становятся максимальными по интенсивности, табл. 2). Этот факт свидетельствует о том, что с повышением температуры увеличивается вероятность термического распада соединений I—VII за счет дегидратации молекул циклического таутомера А до ионизации. Аналогичное явление отмечено при масс-спектрометрическом изучении кольчато-цепной таутомерии у производных 2-меркаптобензимидазола [9]. Для сравнения нами изучен масс-спектр 2-метилтио-3-*n*-бромфенил-4,6,6-триметил-4-окси-3,4,5,6-тетрагидропиримидина (IX), в котором присутствуют пики тех же ионов, что и в спектрах циклического таутомера А соединений I—VII. Исключение составляет пик иона $[M-15]^+$, образующегося при отрыве метильного радикала от метилмеркаптогруппы.

Схема 2



В масс-спектрах соединений I—VII имеются также пики ионов Φ_7 — Φ_{14} (схема 2), аналоги которых отсутствуют в спектрах соединения VIII и 1-алкил(арил)-4,4,6-триметил-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-2-тионов [6, 7]. Образование этих ионов можно объяснить, исходя из ациклической структуры Б соединений I—VII. Основные направления фрагментации M^+ ациклического таутомера Б соединений I—VII связаны или с отрывом концевых групп атомов или с разрывом связей при четвертичном атоме углерода (схема 2), что характерно для распада производных тиомочевны [5] и N-замещенных β -аминокетонов [10]. Предложенная схема распада подтверждается также масс-спектром соединения X, имеющего закрепленную ациклическую структуру. Пик иона 43* (Φ_7) имеет максимальную интенсивность в масс-спектрах соединений II—VII, однако с повышением температуры (соединения V, VI, табл. 1) его интенсивность сильно уменьшается вследствие отмеченной выше термической дегидратации исходных молекул.

В масс-спектрах соединений V, VI имеются также пики ионов, образующихся при специфических распадах функциональных заместителей у фенильного кольца. Например, в спектре соединения V наблюдаются характерные для метоксиаренов [11] процессы распада, связанные с от-

* Здесь и далее в тексте и на схемах числа, характеризующие ион, определяют отношение его массы к заряду (m/z).

рыбом молекулы формальдегида, а для соединения VI характерны пики ионов, образующихся при потере молекулы этилена из этоксигруппы [5].

Масс-спектры соединений XI—XIII не содержат пиков ионов, обусловленных последовательной потерей M^+ молекулы воды и метильной группы, но вместе с тем в них появляется пик иона $[M-43]^+$, образующийся при отрыве от M^+ радикала $CH_3CO\cdot$. Масс-спектры соединений XI—XIII, полученные при комнатной и при повышенной (100°) температурах системы напуска, идентичны. Ион $[M-33]^+$ обусловлен отрывом от M^+ радикала $SH\cdot$, характерным для соединений, содержащих тионную группу [12, 13]. В пользу этого свидетельствует как низкая интенсивность пика иона $[M-33]^+$ при различной температуре регистрации масс-спектров, так и отсутствие в спектрах соединений XI—XIII пиков иона $[M-H_2O]^+$.

В спектрах соединений XI—XIII имеются пики ионов, отвечающие фрагментам Φ_7 , $\Phi_9-\Phi_{11}$, Φ_{13} , Φ_{14} (схема 2, табл. 2). Фрагменты $CH_3COSCHNCH_3$ (Φ_{15}) и $CH_3COSCH(CH_3)CH_2^+$ (Φ_{16}) являются аналогами фрагментов Φ_8 и Φ_{12} в спектрах соединений I—VIII. Основные направления распада иона M^+ соединений XI—XIII согласуются с распадом модельной ациклической оксоалкилномочевны X, что свидетельствует о преобладании в газовой фазе соединений XI—XIII ациклической таутомерной формы Б.

Ионы $[M-43]^+$ в спектре соединения XIII могут образовываться частично при потере ионом M^+ пропильной группы. В свою очередь, ион $[M-CH_3CO]^+$ в соединении XIII может терять также молекулу C_4H_8 . Аналогичные процессы потери пропильной группы и молекулы олефина C_4H_8 характерны для производных пиррола, имеющих при атоме азота цикла группу C_4H_9 [14]. В спектре соединения III наблюдаются также пики ионов, возникающих при распаде алкильного заместителя: например, отрыв пропильной группы от ионов M^+ и $[M-18]^+$.

Таким образом, в результате масс-спектрометрического исследования в ряду замещенных 4-оксигексагидропиримидин-2-тионов установлено, что 3-алкил(арил)-4,6,6-триметилпроизводные (соединения I—VII) в газовой фазе существуют в виде равновесной смеси циклической и раскрытой таутомерных форм $A \rightleftharpoons B$. Наличие *gem*-метильных заместителей в β -положении по отношению к гидроксильной группе затрудняет переход циклического таутомера А в ациклический таутомер Б, но способствует их термической дегидратации. 3-Алкил-4,5-диметилпроизводные (соединения XI—XIII) в газовой фазе существуют в виде ациклического таутомера Б. Наличие циклической таутомерной формы А масс-спектрометрически не обнаружено. Эти данные хорошо согласуются с результатами, полученными ранее при исследовании кольчато-цепной таутомерии в растворах этих соединений в хлороформе [4], что свидетельствует об определяющем влиянии на положение кольчато-цепного таутомерного равновесия структурных факторов.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Синтез соединений I—XIII описан в работах [4, 15, 16].

Масс-спектры получены на приборе фирмы Varian модели MAT CN-6 при энергии ионизирующих электронов 70 эВ, токе эмиссии катода 0,1 мА. Пробы образцов вводились в источник ионов с применением прямого ввода. Температура системы напуска 20° , в случае соединений V и VI — 20 и 70° . Пики M^+ и 10 наиболее интенсивных пиков в масс-спектрах исследованных соединений приведены в табл. 3.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Шейнкер Ю. Н. Изв. СО АН СССР, сер. хим., 1980, № 2, с. 37.
2. Вальтер Р. Э. Кольчато-цепная изомерия в органической химии. Рига: Зинатне, 1978, с. 21.

3. Унковский Б. В., Игнатова Л. А., Зайцева М. Г., Донская М. М. ХГС, 1965, № 4, с. 586.
4. Унковский Б. В., Игнатова Л. А., Донская М. М., Зайцева М. Г. ХГС, 1969, № 5, с. 889.
5. Budzikiewicz H., Djerassi C., Williams D. H. Mass Spectrometry of Organic Compounds. San Francisco: Holden-Day, 1967.
6. Sondhi S. M., Mahajan M. P., Ralhan N. K. J. Indian Chem. Soc., 1979, vol. 56, p. 390.
7. Singh H., Singh P. Indian J. Chem., 1980, vol. 19B, p. 397.
8. Voigt D., Jaenecke G., Richter R. J. pr. Chem., 1981, Bd 323, S. 661.
9. Анисимова О. С., Шейнкер Ю. Н., Переслени Е. М., Кочергин П. М., Красовский А. Н. ХГС, 1976, № 5, с. 676.
10. Audoye P., Gaset A., Lattes A. Org. Mass Spectrom., 1975, vol. 10, p. 669.
11. Терентьев П. Б. Масс-спектрометрия в органической химии. М.: Высшая школа, 1979, с. 108.
12. Tatematsu A., Suguira S., Inoue S., Goto T. Org. Mass Spectrom., 1968, vol. 1, p. 205.
13. Blackman A. J., Bowie I. H. Austr. J. Chem., 1972, vol. 25, p. 335.
14. Duffield A. M., Beugelmans R., Budzikiewicz H., Lightner D. A., Williams D. H., Djerassi C. J. Amer. Chem. Soc., 1965, vol. 87, p. 805.
15. Унковский Б. В., Игнатова Л. А., Донская М. М., Зайцев М. Г. ЖОрХ, сб.: Проблемы органического синтеза. М.; Л.: Наука, 1965, с. 202.
16. Гусева Н. Н., Шуталев А. Д., Сиднева Г. В., Игнатова Л. А., Унковский Б. В. Деп. № 757хл-Д80; Библиогр. указ. ВИНТИ, 1980, № 11, с. 100.

Московский институт тонкой химической технологии
и.м. М. В. Ломоносова, Москва 119831

Поступило 19 I 1983

УДК 547.859.1'298:542.951.2:543.422

В. Г. Граник, Н. И. Смецкая, Н. А. Мухина, И. В. Персианова,
В. Г. Клименко

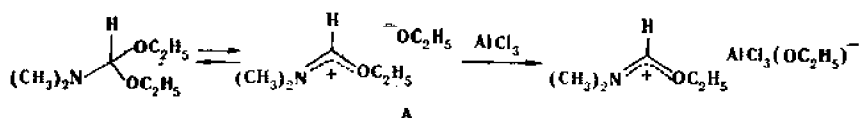
АЦЕТАЛИ ЛАКТАМОВ И АМИДОВ КИСЛОТ

39*. СИНТЕЗ ТРИЦИКЛИЧЕСКИХ ПРОИЗВОДНЫХ ПИРИДО[1,2-*a*]ПИРИМИДИНОВ НА ОСНОВЕ РЕАКЦИИ АЦЕТАЛЯ ДИМЕТИЛФОРМАМИДА С ДИЦИАНОМЕТИЛЕНЦИКЛОАЛКАНАМИ

Взаимодействием дицианометиленциклопентана и -циклогексана с ди-
этилацеталем диметилформамида синтезированы диенаминонитрилы, из ко-
торых обработкой аммиаком получены производные изохинолина и 2-пи-
ринидина. Реакция производных 3-аминопиридина и 3-аминоизохинолина с
этоксиметилмалоновым эфиром приводит к производным пиридо[1,2-*b*]-
изохинолина и -2-пиридинда.

Енаминоамиды и енаминодинитрилы являются ключевыми соедине-
ниями в синтезе конденсированных пиридиновых систем, в том числе и
производных 2-аминопиридина [2]. Поскольку последние могут быть
использованы для получения биологически активных соединений, в па-
стоящей работе изучены новые пути синтеза производных 2-пиридинда
и изохинолина, имеющих в α -положении пиридинового цикла оксо- и
аминогруппы. На основе полученных аминопроизводных синтезированы
трициклические системы, содержащие в своем составе пиридо[1,2-*a*]пи-
римидиновый фрагмент.

Исходными соединениями для получения производных 2-пиридинда и
изохинолина были выбраны дицианометилен- и цианокарбамидометилен-
циклопентаны (Ia, IIa) и -циклогексаны (Iб, IIб), полученные взаимо-
действием соответствующих циклических кетонов с малопонитрилом и
цианоацетамидом [3, 4]. Конденсация динитрилов Ia, б не протекает до-
статочно гладко, реакции (особенно для Ia) сопровождаются побочными
процессами, продукты взаимодействия сильно загрязнены, что затруд-
няет их выделение в чистом виде. Однако использование в качестве ка-
тализатора хлористого алюминия позволяет существенно увеличить вы-
ходы и повысить качество конечных продуктов. Применение кислот
Льюиса для активации ацеталей альдегидов и кетонов широко описано
[5], но при реакциях амидацеталей они, насколько нам известно, ранее
не использовались. Суть каталитического эффекта заключается, по ви-
димому, в координации кислоты Льюиса с алкокси-анионом и, тем са-
мым, в повышении концентрации амбидентного катиона А в равнове-
сной смеси:

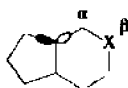


Полученные диенаминонитрилы IVa, б обрабатывают спиртовым
аммиаком, при этом гладко протекает реакция переаминирования с по-

* Сообщение 38 см. [1].

следующей циклизацией по одной из цианогрупп и образованием 3-амино-4-циано-5,6-дигидро-7Н-2-пиридина (Va) и 3-амино-4-циано-5,6,7,8-тетрагидроизохинолина (Vб)*.

Синтезированные бициклические пиридины Va,б являются хорошей моделью для рассмотрения зависимости основности от величины насыщенного цикла (см. [7]). Можно полагать, что, как и для более простых 2-аминопиридинов [8], протонирование соединений Va,б будет протекать по циклическому атому азота. Оказалось, что pK_a для соединений Va,б в 50% спирте равны, соответственно, $3,52 \pm 0,04$ и $3,19 \pm 0,06$, т. е. производное пиридина основнее производного изохинолина. Эти данные согласуются с результатами работы [9], в которой повышенную основность пиридинов этого типа, конденсированных с пятичленным циклом, относят за счет лучшей стабилизации в этих соединениях положительного заряда на пиридиновом азоте в протонированной форме. Авторы работы [9] полагают, что такая стабилизация обусловлена обогащением электронами соседнего α -углеродного атома пиридинового цикла. Эта точка зрения, однако, расходится с концепцией [10, 11], подтвержденной в настоящее время обширным экспериментальным материалом [7]. Согласно этой концепции, орбиталь, направленная от ароматического кольца к конденсированному напряженному циклу (на схеме зачерчена) имеет повышенный p -характер. Соответственно, орбиталь, направленная к α -положению ароматического кольца, имеет повышенный s -характер, что приводит к повышению ее электроноакцепторных свойств и понижению реакционной способности α -положения по отношению к электрофильным реагентам.

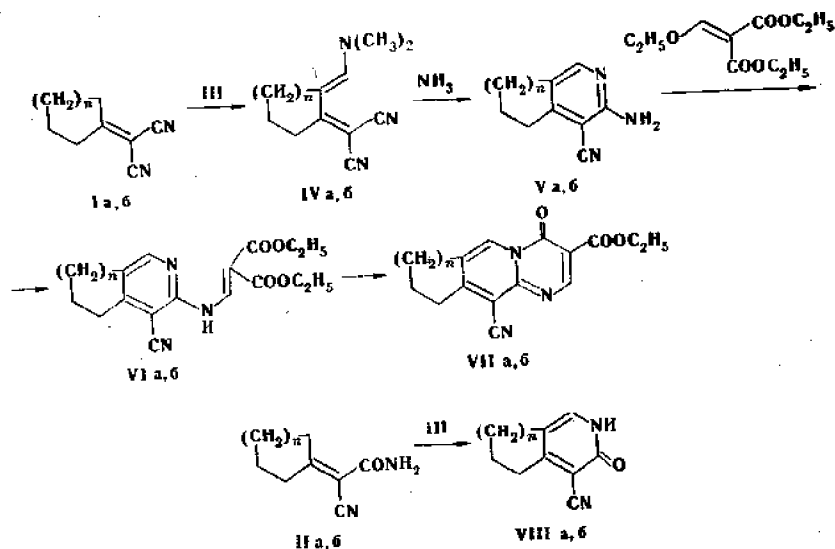


Объяснение результатов, полученных в работе [9] и нами, может быть следующим: орбиталь, направленная от α -положения к мостиковому углеродному атому (при наличии конденсированного напряженного цикла), также имеет повышенный s -, а к β -положению — повышенный p -характер, откуда следует повышение электронной плотности в β -положении и, соответственно, большая основность производных 2-пиридина по сравнению с гидрированными производными изохинолина. Если это верно, то эффект Миллса—Никсона [12] вызван не только понижением реакционной способности α -положения ароматического кольца, аннелированного с напряженным циклом (по отношению к электрофилам), но и повышением реакционной способности β -положения. При умеренном нагревании полученных производных 2-аминопиридина Va,б с этокси-метилсалоновым эфиром протекает конденсация, не сопровождающаяся пиримидиновой циклизацией, и соответствующие N-тетариленамины VIa,б выделены с высокими выходами. Из различных методов циклизации енаминов подобного типа наиболее употребителен метод нагревания их в дифенилоксиде, который и был использован для соединения VIб. В случае соединения VIa, однако, это не привело к хорошим результатам, а лучше циклизация протекает при нагревании в присутствии конц. H_2SO_4 . В результате синтезированы производные пиримидо-[1,2-*b*]-2-пиридина (VIIa) и -изохинолина (VIIб).

И в заключение настоящей работы установлено, что методом, аналогичным синтезу соединений Va,б, могут быть получены также производные 2-пиридинона-3 и изохинолона-3. Так, из амидов IIa,б и ацетала

* Для синтеза соединения Vб ранее [6] была использована подобная схема, но с применением не ацетала III, а ортомуравьиного эфира.

III образуются 4-циано-2,3,5,6-тетрагидро-7Н-2-пириндин-3 (VIIIa) и 4-циано-2,3,5,6,7,8-гексагидроизохинолон (VIIIб).



ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры сняты в виде таблеток с KBr на приборе UR-20. Спектры ПМР записаны на приборе BS-497 Tesla (100 МГц) с ГМДС в качестве внутреннего стандарта. Температуры плавления определены на приборе Boettius.

Индивидуальность всех полученных соединений подтверждена хроматографически в тонком слое Silufol UV-254.

1-Дицианометилен-2-N,N-диметиламинометиленциклопентан (IVa) и 1-дицианометилен-2-N,N-диметиламинометиленциклогексан (IVб). К смеси 15 мл (0,1 моль) соединения Ia и 1,3 г (0,01 моль) $AlCl_3$ в 50 мл сухого бензола при 50° по каплям добавляют 25 мл 80% ацетала (0,15 моль), кипятят 30 мин, бензол отгоняют, остаток перекристаллизовывают из смеси бензол—гексан, получают 10,3 г соединения IVa. Спектр ПМР ($CDCl_3$): 1,64—1,90 (2H, м, 4-H); 2,62—2,86 (4H, кв, 3- и 5-H); 3,18 (6H, с, NMe_2); 8,15 м. д. (1H, с, $=CH$).

Константы, выходы и данные микроанализа синтезированных соединений приведены в таблице.

Аналогично соединению IVa синтезировано вещество IVб. Спектр ПМР ($CDCl_3$): 1,5—1,68 (4H, м, 4- и 5-H); 2,36—2,6 (4H, м, 3- и 6-H); 3,14 (6H, с, NMe_2); 7,3 м. д. (1H, с, $=CH$).

Характеристика синтезированных соединений

Соединение	Т. пл., $^\circ C$ (растворитель)	Найдено, %			Брутто-формула	Вычислено, %			Выход, %
		С	Н	N		С	Н	N	
IVa	136—137 (бензол—гексан)	70,8	6,6	22,5	$C_{11}H_{15}N_3$	70,6	7,0	22,4	55
IVб	126,5—127,5 (бензол—гексан)	71,9	7,9	20,7	$C_{12}H_{15}N_3$	71,6	7,5	20,9	75
Va	186—186,5 (возгонка)	68,2	5,7	26,7	$C_9H_9N_3$	67,9	5,7	26,4	60
Vб	152—154 (спирт)	69,3	6,3	24,6	$C_{10}H_{11}N_3$	69,3	6,4	24,3	65
VIa	163—165 (спирт)	62,1	5,8	13,0	$C_{17}H_{19}N_3O_4$	62,0	5,8	12,9	90
VIб	146—147 (спирт)	63,0	6,0	12,3	$C_{18}H_{21}N_3O_4$	63,0	6,2	12,2	82
VIIa	183—185 (разл., пиридин—гексан)	63,5	4,5	14,4	$C_{15}H_{19}N_3O_4$	63,6	4,6	14,8	60
VIIб	159—161 (абсолютный спирт)	64,2	5,0	14,3	$C_{16}H_{15}N_3O_3$	64,6	5,1	14,1	75
VIIIa	225—226 (возгонка)	67,7	5,0	17,8	$C_9H_9N_2O$	67,5	5,0	17,5	85
VIIIб	288—290 (разл., абсолютный спирт)	68,9	5,8	16,1	$C_{10}H_{10}N_2O$	69,1	5,5	16,5	87

3-Амино-4-циано-5,8-дигидро-7Н-2-пиридин (Va) и 3-амино-4-циано-5,6,7,8-тетрагидрозохинолин (Vb). Смесь 3 г (0,015 моль) диенамина IVa и 10 мл 10% спиртового раствора аммиака нагревают 1 ч при 130°, охлаждают, отфильтровывают 1,5 г соединения Va. Спектр ПМР (CF_3COOH): 1,74—2,05 (2Н, м, 6-Н); 2,6 (2Н, т, $J=8$ Гц, 7-Н); 2,84 (2Н, т, $J=8$ Гц, 5-Н); 7,5 м. д. (1Н, с, 1-Н).

Аналогично получают соединение Vb. Спектр ПМР (CF_3COOH): 1,38—1,64 (4Н, м, 6- и 7-Н); 2,28—2,4 (2Н, м, 8-Н); 2,6—2,72 (2Н, м, 5-Н); 7,46 м. д. (1Н, с, 1-Н).

3-(N-β-Дикарбоксиметил)амино-4-циано-5,6-дигидро-7Н-2-пиридин (VIa) и 3-(N-β-дикарбоксиметил)амино-4-циано-5,6,7,8-тетрагидрозохинолин (VIb). Смесь 16 г (0,1 моль) амниопиридина Va и 30 мл этоксиметиленмалонового эфира нагревают 30 мин при 150°, охлаждают до 50°, прибавляют при перемешивании 30 мл спирта, отфильтровывают соединение VIa. ИК спектр: 1680 ($\text{C}=\text{O}$), 2220 cm^{-1} (CN). Спектр ПМР (CDCl_3): 1,12—1,43 (5Н, м, 2- CH_3); 2,15—2,33 (2Н, м, 6-Н); 2,86—3,13 (4Н, м, 5- и 7-Н); 4,14—4,45 (4Н, м, 2- OCH_2); 8,3 (1Н, с, 1-Н); 9,15 (1Н, д, $J=12$ Гц, винильный СН); 12,3 м. д. (1Н, д, $J=12$ Гц, NH).

Аналогично получено соединение VIb. ИК спектр: 1700 ($\text{C}=\text{O}$), 2220 cm^{-1} (CN). Спектр ПМР (CDCl_3): 1,25—1,43 (6Н, м, 2- CH_3); 1,83—1,86 (4Н, м, 6- и 7-Н); 2,71, 2,89 (4Н, д, $J=18$ Гц, 5- и 8-Н); 4,14—4,46 (4Н, м, 2- OCH_2); 8,21 (1Н, с, 1-Н); 9,15 (1Н, д, $J=12$ Гц, винильный СН); 12,2 м. д. (1Н, д, $J=12$ Гц, NH).

3-Карбоксиметил-4-оксо-10-циано-4,5,8,9-тетрагидропиримидо[1,2-*b*] 7Н-2-пиридин (VIIa). К суспензии 3,29 г енамина VIa в 10 г уксусного ангидрида за 10 мин при 20° прибавляют 4 мл конц. H_2SO_4 , выдерживают 1 ч при 90°, охлаждают до 20°, разбавляют водой при охлаждении (10—20°), добавляют NH_4OH до pH 9, отфильтровывают 1,7 г трицикла VIIa. ИК спектр: 1720, 1745 ($\text{C}=\text{O}$), 2230 cm^{-1} (CN). Спектр ПМР (CDCl_3): 1,26—1,40 (3Н, т, $J=7$ Гц, CH_3); 2,13—2,43 (2Н, м, 8-Н); 3,25—3,34 (4Н, м, 7- и 9-Н); 4,23—4,44 (2Н, кв, $J=7$ Гц, OCH_2); 8,97 (1Н, с, 2-Н); 9,11 м. д. (1Н, с, 6-Н).

3-Карбоксиметил-4-оксо-11-циано-4,5,7,8,9,10-гексагидропиримидо[1,2-*b*] кзохинолин (VIIb). К нагретому до 180° дифенилосиду добавляют 3,43 г (0,01 моль) енамина VIb, выдерживают 3 ч при 180°, смесь быстро охлаждают и выливают в охлажденный гексан, отфильтровывают VIIb. ИК спектр: 1720, 1750 ($\text{C}=\text{O}$), 2235 cm^{-1} (CN). Спектр ПМР (CDCl_3): 1,30—1,44 (3Н, т, $J=7$ Гц, CH_3); 1,92—1,98 (4Н, м, 8- и 9-Н); 2,88—3,02 (2Н, м, 10-Н); 3,13—3,24 (2Н, м, 7-Н); 4,26—4,48 (2Н, кв, $J=7$ Гц, OCH_2); 9,02 (1Н, с, 2-Н); 9,11 м. д. (1Н, с, 6-Н).

4-Циано-2,3,5,6-тетрагидро-7Н-2-пиридин-3 (VIIIa) и 4-циано-2,3,5,6,7,8-гексагидрозохинолин-3 (VIIIb). Смесь 15 г (0,1 моль) амиды IIa и 20 мл (0,12 моль) 80% ацетата III и 50 мл бензола кипятят 3 ч, бензол отгоняют, к остатку добавляют 20 мл воды, отфильтровывают 12,8 г соединения VIIIa. ИК спектр: 1660 ($\text{C}=\text{O}$), 2230 cm^{-1} (CN). Спектр ПМР (пиридин- D_5): 1,56—1,86 (2Н, м, 6-Н); 2,40 (2Н, т, $J=8$ Гц, 7-Н); 2,67 (2Н, т, $J=8$ Гц, 5-Н); 7,36 (1Н, с, 1-Н); 12,0 м. д. (1Н, ш. с, NH).

Аналогично получают соединение VIIIb. ИК спектр: 1650 ($\text{C}=\text{O}$), 2230 cm^{-1} (CN). Спектр ПМР (пиридин- D_5): 1,33—1,54 (4Н, м, 6- и 7-Н); 2,24 (2Н, т, $J=6$ Гц, 5-Н); 2,6 (2Н, т, $J=6$ Гц, 8-Н); 7,41 (1Н, с, 1-Н); 11,5 м. д. (1Н, ш. с, NH).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Граник В. Г., Кайманакова С. И. ХГС, 1983, № 6, с. 816.
2. Граник В. Г., Жидкова А. М., Дубинский Р. А. ХГС, 1982, № 4, с. 518.
3. Hart H., Kim Y. C. J. Org. Chem., 1966, vol. 31, p. 2784.
4. Foucand A., Person H., Robert A. Bull. soc. chim. France, 1964, N 8, p. 1873.
5. Яновская Л. А., Юфит С. С., Кучеров В. Ф. Химия ацеталей. М.: Наука, 1975.
6. Rosowsky A., Parathanasopoulos N. J. Med. Chem., 1974, vol. 17, p. 1272.
7. Граник В. Г. Усп. химии, 1982, т. 51, с. 207.
8. Физические методы в химии гетероциклических соединений / Ред. А. Р. Катрицкий. М.: Л.: Химия, 1966, с. 43.
9. Thummel R. P., Kohli D. R. J. Org. Chem., 1977, vol. 42, p. 2742.
10. Finnegan R. A. J. Org. Chem., 1965, vol. 30, p. 1333.
11. Streitsweiser A., Ziegler G. R., Mowery P. C., Lewis A., Lamber R. G. J. Amer. Chem. Soc., 1968, vol. 90, p. 1357.
12. Mills W. H., Nixon I. G. J. Chem. Soc., 1930, p. 2510.

ХРОНИКА

II ВСЕСОЮЗНОЕ СОВЕЩАНИЕ ПО АКТУАЛЬНЫМ ПРОБЛЕМАМ
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ ОПУХОЛЕЙ

26—28 октября 1982 г. в Свердловске проводилось II Всесоюзное совещание «Актуальные проблемы экспериментальной химиотерапии опухолей», организованное АН СССР, Министерством здравоохранения СССР, АМН СССР и Министерством высших учебных заведений СССР. В работе приняли участие около 190 химиков и медиков из разных научных учреждений Советского Союза.

Со времени проведения в 1980 г. первого совещания по актуальным проблемам экспериментальной химиотерапии опухолей эта область медико-биологических исследований пополнилась новыми существенными результатами по синтезу, изысканию и изучению новых лекарственных препаратов. На совещании были доложены материалы по всем основным аспектам экспериментальной химиотерапии опухолей, включая следующие разделы: принципы создания новых противоопухолевых препаратов, их экспериментальное изучение, пути повышения эффективности химиотерапии, возможности прогнозирования клинической эффективности препаратов.

На расширенном заседании проблемной комиссии по лекарственным методам лечения злокачественных новообразований были прочитаны доклады, посвященные 80-летию со дня рождения академика АМН СССР Л. Ф. Ларионова (З. П. Софья и А. К. Белоусова). Основным стержнем всей деятельности Л. Ф. Ларионова была его идея создания противоопухолевых препаратов присоединением цитотоксических групп к метаболитам, т. е. получение веществ, которые он назвал алкилирующими метаболитами. В числе первых синтезированных препаратов такого рода были допан и сарколизин.

От имени уральской школы химиков-органиков по получению химиотерапевтических средств лечения злокачественных новообразований выступил В. С. Мокрушин.

Успешно ведутся работы по изысканию физикохимически активных веществ в ряду модифицированных производных фолевой кислоты. Совместно с проф. Т. С. Сафоновой (ВНИИХФИ, Москва) продолжаются работы по синтезу пиримидотриазинов в качестве ингибиторов фолевого обмена, а также соединений на основе N-аминопиримидинон и триазолопиримидинон различного строения. Наибольшее внимание уделено исследованиям антимабололитов нуклеинового обмена в ряду производных имидазола и пуринов. Ключевыми соединениями в этих исследованиях явились рибозид 5(4)-аминоимидазол-4(5)-карбоксамид и его агликон. Синтезирован так-

же ряд триазенов имидазола с различными по липофильности и электронному влиянию группировками в положениях 2, 4 и 5. Осуществляется синтез производных на основе хромофора противоопухолевого антибиотика блеомицина — 2-(2-аминоэтил)-2,4-бизазол-4-карбоновой кислоты.

В докладе Г. Н. Богданова (Институт химической физики АН СССР) были рассмотрены подходы к целенаправленной химической модификации препаратов алкилирующего типа. Первичным актом превращения противоопухолевых препаратов, реагирующих по нуклеофильному или свободнорадикальному механизму, является образование электрофильных реакционноспособных интермедиатов, которые легко атакуют нуклеофильные центры. Поэтому при рассмотрении вопроса об избирательности действия противоопухолевых препаратов необходимо учитывать относительную стабильность карбокатионов. В случае гетероциклического карбокатиона степень стабилизации будет возрастать при увеличении нуклеофильности гетероатома $X(O < N < P < S)$. Например, то, что тиофосфамид менее токсичен и более активен по сравнению с фосфамидом, автор объясняет большей устойчивостью карбокатиона из тиофосфамида вследствие большей нуклеофильности атома серы.

Были доложены результаты квантово-химического подхода к изучению количественных корреляций «структура—активность» в ряду 4,6-бис(этилениминно-3-триазинон) (Г. Н. Богданов), триамидов фосфорных кислот (Ф. П. Тринус, Л. Д. Проценко, НИИ фармакологии и токсикологии, Киев), семикарбазонов α -(N)-гетероциклических альдегидов (Институт прикладной физики АН МолдССР) и др.

О перспективах синтеза и изучения комплексов оснований нуклеиновых кислот и их антиметаболитов с производными платины доложили сотрудники Химико-фармацевтического института (Ленинград) и ВОНЦ АМН СССР. Установлено, что из продуктов взаимодействия $cis-[Pt(NH_3)_2Cl_2]$ с уранилом и его производными, содержащими в положении 5 электроотрицательные заместители, наибольшей противоопухолевой активностью обладают комплексные соединения, в которых один ион Cl^- замещен анионом уранила или 5-бромуранила. О совместных работах по изучению антибластической активности, биохимических свойств и механизма действия координатных соединений платины с аминокислотами и производными пуриновых оснований докладывали сотрудники Института проблем онкологии им. П. П. Кавецкого АН УССР, Новосибирского государственного универ-

ситета и ИФХ им. Л. В. Писаржевского АН УССР.

Для сравнительного биологического изучения и выявления зависимости противоопухолевой активности от структуры соединений Т. С. Сафоновой и др. (ВНИХФИ им. С. Орджоникидзе, Москва) синтезированы производные гексагидродиазепина и тетрагидро-1,5-бензодиазепина, содержащие при атоме азота γ -хлор- β -оксипропильные группы. Токсичность и противоопухолевая активность в исследованном ряду соединений зависит от структуры нуклеотида γ -хлор- β -оксипропильных групп.

В Институте органического синтеза АН ЛатвССР под руководством М. Ю. Лиды разработаны методы синтеза глюкуроноидов 5-фторурацила. При сравнительной оценке фторафура и N¹-(5-фторурацил-1-глюкуроноид) установлено, что последний проявляет такую же высокую противоопухолевую активность, но на центральную нервную систему действует незначительно (А. А. Зидермане, С. К. Германе). В этом же институте с целью расширения спектра и понижения токсичности полнетиленмина проведена его модификация азотистыми основаниями нуклеиновых кислот — урацилом, тиминном и аденином.

В сообщении Ф. Г. Арсенина и др. (Институт тонкой органической химии АН АрмССР, Ереван) был рассмотрен синтез новых производных алкоксибензил-2-арилпиримидил-4-амидофосфорных кислот. Испытанные соединения по терапевтическому действию на рост опухолей несколько уступают фосфемиду, однако они менее токсичны, чем фосфемид.

Получены новые представители N-фосфорилированных мочевины, содержащие 2-амино-5-метокси-пиримидин и 4-амино-5,6-диметокси-пиримидин (Е. С. Губницкая и др., Институт органической химии АН УССР, Киев).

Н. М. Суховой (Институт органического синтеза АН ЛатвССР) синтезированы замещенные амиды нитрофурилвинил- и нитрофурилбутадиевильных-4-карбоновых кислот, являющиеся новым перспективным классом противоопухолевых препаратов, механизм действия которых отличается от известных препаратов.

В докладе В. В. Кононовой и др. (Институт органической химии СО АН СССР, Иркутск) был рассмотрен синтез аналогов 2-хлор- α -изокарболинов из амидов в-долялпропионовых кислот. Среди полученных веществ не было найдено ни одного препарата, тормозящего рост опухолей *in vivo* более чем на 50%.

М. Г. Воронков и др. (Иркутский институт органической химии ВОФ СО АН СССР) предложили удобный синтез ацильных и сульфонильных производных 1,3-дигидротетана и 1,4-дигидрофульвена, которые образуются при взаимодействии органического β , β -дихлорвинилкетон с алкилксантогенатами калия или сульфидом натрия. Оценка цитостатической активности соединений проведена путем определения степени торможения синтеза нуклеиновых кислот в опухолевых клетках *in vivo*. С целью изучения распределения фотрина (2, 2, 4, 4, 6-пентаэтиленимино-6-морфолиноциклотрифосфазотриена) по органам и тканям, а также для прослеживания в организме путей распространения этиленвинильных групп, входящих в его структуру, Т. С. Сафоновой и др. (ВНИХФИ, Москва) синтезирован аналог фотрина, меченного углеродом ¹⁴C по этиленвинилоциклам.

Для выяснения механизмов противоопухолевого действия известного препарата фотрина к установлению особенностей межмолекулярных связей в его молекуле определена кристаллическая и молекулярная структура этого соединения (В. Г. Хоменко и др., Физико-технический институт низких температур АН УССР, Харьков).

В ряде работ по изучению действия антибиотиков на раковую клетку самое большое внимание было обращено на изучение реуминина, относящегося к группе пиримидотриазининовых антибиотиков.

На совещании было отмечено, что за период 1980—1982 гг. в клиническую практику вошли три новых отечественных препарата. В перспективе определенные надежды химиотерапии опухолей связаны с развитием биоорганической химии и химии природных соединений, в частности гетероциклических антиметаболитов нуклеинового обмена, антибиотиков и агентов цитодифференцировки, а также с новыми идеями в области модификации известных противоопухолевых препаратов.

И. Ж. Лулле, М. Ю. Лиды

НА ПОВЕСТКЕ ДНЯ — ФУРФУРОЛ

Очередное заседание Всесоюзного научного совета по проблеме использования пентозансодержащего сырья при АН ЛатвССР 18—19 апреля 1983 г. было посвящено вопросам производства и использованию фурфурола в различных отраслях народного хозяйства. Особое внимание было уделено рассмотрению состояния и перспектив дальнейшего техниче-

ского перевооружения и развития промышленной переработки различных видов пентозансодержащего сырья и задач науки в области создания теоретических основ роста производительности в данной области промышленности.

В заседании участвовали представители из 11 городов СССР, в том числе из Главмикропрома, ИПО «Гидролизпром».

Министерства заготовок СССР и пищевой промышленности СССР, Госплана СССР, научно-исследовательских и проектно-конструкторских институтов, а также представителей промышленных предприятий.

В докладе Е. Р. Шендерев (Главмикробиопрот) был приведен анализ состояния производства фурфурола на различных заводах, а также данные о ходе освоения новых мощностей и перспективы удовлетворения потребностей различных отраслей народного хозяйства в фурфурол. Как следует из доклада, удовлетворение потребностей народного хозяйства в фурфурол в настоящее время составляет около 27%. С целью обеспечения более стремительного роста объемов производства фурфурола требуются вовлечение и переработка новых видов пентозансодержащего сырья, организация производственных процессов на базе новейшей высокопроизводительной технологии, обеспечение экономного использования сырьевых и энергоресурсов.

В докладе А. И. Еремкина (НПО «Гидролизпром») приведена оценка доступности, наличия ресурсов и перспектив их использования для переработки в фурфурол. Из оценки следует, что новые фурфурольные заводы должны быть ориентированы на такие виды сырья, для которых не характерно конкурентное использование (лиственная древесина, стебли кукурузных початков, гуза-лая, стебли подсолнечника, виноградная лоза, отходы целлюлозно-бумажной промышленности). В связи с этим необходимо изучить вопросы организации сбора, транспортировки, хранения и предварительной подготовки названных видов сырья.

Научно-исследовательскими институтами разработан ряд новых технологий, обеспечивающих повышение выхода фурфурола относительно содержания пентозаев в сырье, но требующих опытных и опытно-промышленных проверок (Н. А. Ведерников — Институт химии древесины АН ЛатвССР, Е. Ф. Морозов — Белорусский технологический институт им. С. М. Кирова, В. П. Смоляков — Краснодарский политехнический институт).

О состоянии и перспективах использования фурфурола и его производных в народном хозяйстве были представлены сообщения от ГИПХ'а, Института органического синтеза АН ЛатвССР, Краснодарского политехнического института,

ВНИХФИ, Саратовского государственного университета, Ростовского государственного университета, Казахского химико-технологического института и Ферганского отделения НИИПМ НПО «Пластмассы».

В настоящее время в СССР имеется около 30 научных центров, в которых занимаются методами синтеза и изучением производных фурана. Следует отметить, что в последние годы география исследований и этой области значительно расширилась — работы по синтезу фурановых соединений выполняются в Перми и Одессе, в Киеве и Уфе, в Новочеркасске и Сумганте и в ряде других городов нашей страны.

В медицинской практике и ветеринарии используется ряд нитрофурановых препаратов, производных нитрофурфурола и нитрофурфурилакролеина, которые выпускаются ПО «Олайнфарм». Новые перспективные препараты созданы на основе перекисного окисления фурфурола (Краснодарский политехнический институт).

На основе продуктов хлорирования фурфурола производится гербицид феназон (технология разработана в Институте органического синтеза АН ЛатвССР).

В решении заседания перечислены первоочередные задачи, стоящие перед учеными и работниками промышленности, по дальнейшей интенсификации исследований, ускорению внедрения прогрессивных технологических решений и распространению передового отечественного и зарубежного опыта с целью более рационального и полного использования неutilизируемых ресурсов пентозансодержащего сырья и обеспечению увеличения объемов производства фурфурола до уровня полного покрытия всех потребностей в нем народного хозяйства.

Создание новых эффективных препаратов для медицины и сельского хозяйства и синтез полимерных материалов на основе фурфурола — это направление развития синтетической органической химии, не зависящее от ресурсов традиционных источников органического сырья — нефти и угля.

Получаемый из ежегодно возобновляющегося растительного сырья фурфурол уже находит использование во многих отраслях народного хозяйства, а дальнейшее развитие синтетических исследований на его базе будет способствовать выявлению новых областей его применения.

М. В. Шманская, Ж. Г. Юсупов

СОДЕРЖАНИЕ

Богданов Г. М., Бундель Ю. Г. π -Комплексы гетероциклов: получение, реакционная способность, использование в органическом синтезе (обзор)	1155
Геворкян А. А., Казарян П. Н., Авакян С. В. Реакция 1-галоген-3-метил-2,3-эпоксипутанов со вторичными аминами	1173
Поля Д. О., Гаварс М. П., Лиепиньш Э. Э., Фрейманис Я. Ф., Бокалдере Р. П., Лиепиня А. Я., Сахартова О. В. Термические превращения метилового эфира 3-(2,5-диметокси-2,5-дигидро-2-фурил)пропионовой кислоты	1176
Гринев А. Н., Саркисова Л. С., Любчанская В. М., Шейнкер Ю. Н., Алексеева Л. М. Синтез и аминометилирование производных 4,5-диоксибензофурана	1181
Гринев А. Н., Сорокина И. К. Синтез производных 4,5-диокси-7-(2-аминопропил)- и 4,5-диокси-7-(2-фенил-2-аминоэтил)бензофурана	1185
Гаврилюк И. М., Ищенко А. А., Кудинова М. А., Толмачев А. И. Пирролопиранины. 18. Несимметричные флавилопиранины на основе метоксизамещенных солей 4-метилфлавиля	1189
Крусов Д. Э., Сафиев О. Г., Злотский С. С., Рахманкулов Д. Л. Радикальная теломеризация 1-гексена 1,4-диоксаном	1192
Денисов В. Я., Грищенко Т. Н., Фокин Е. П. Синтез и реакции 6-окси-2,4-диметил-1,3-бензодиоксана	1195
Минбаев Б. У., Шостаковский М. Ф., Кагарлицкий А. Д. Синтез винилового и этилового эфиров 4- β -оксиптил-1,4-пергидротиазин-1,1-диоксида	1199
Гринев А. Н., Ломанова Е. В., Трофимкин Ю. И. Синтез новых конденсированных гетероциклов по методу Фишера	1201
Соловьева С. Ю., Рамш С. М., Гулак А. И. Исследование реакционной способности в таутомерии азолидинов. 41. «Аномальные» продукты аминометилирования 2-иминотиазолидин-4-она водным формальдегидом и первичными аминами	1204
Липунова Г. Н., Ключев Н. А., Медведева Л. И., Беднягина Н. П., Жильников В. Г. Продукты превращения безазолилгидразонов альдегидов в уксусной кислоте в присутствии n -амила нитрита	1210
Кост А. Н., Фадда А., Сагитуллин Р. С., Громов С. П., Петрунина Т. И., Шарбатия И. А. Рециклизация солей 2-бензилпиридиния в 2-аминобифенилы	1214
Кривопапов В. П., Николаенкова Е. Б., Седова В. Ф., Мамаев В. П. Синтез 2- и 4-азидопиримидинов, содержащих o -оксифенильную группу, и их взаимное действие с ацетиленовыми производными	1222
Трапенциер П. Т., Калминыш Н. Я., Лиепиньш Э. Э., Лукевич Э. Синтез и восстановление производных азиридинмоно- и дикарбоновых кислот	1227
Терентьев П. Б., Вендрова О. Е., Демьянович В. М., Соловьева Л. Д., Потапов В. М. Синтез и масс-спектрометрическое поведение 1,3,4,5-тетрагидробенз[<i>b</i>]азепинонов-2	1236
Эпштейн С. П., Рукасов А. Ф., Тащи В. П., Симонова Т. Г., Пуцыкин Ю. Г. Реакции окисления и восстановления замещенных 4-гидроксиламино- и 4-оксиминимидазолидин-2-онов	1240
Каших Т. В., Пономарева С. М., Абрамова Н. Д., Скворцова Г. Г. Влияние мезо-заместителей на NH -кислотность бензимидазолов	1244
Фетюхин В. Н., Вовк М. В. Синтез симметричных 1,2-дигидротриазинов при реакции 1,1,1-трифтор-2-фенил-2,4,6,6-тетрахлор-3,5-дизагагексидиена-3,5 с первичными аминами	1249
Гашев С. Б., Лезина В. П., Смирнов Л. Д. Синтез и реакционная способность 5-оксипиримидин-1-оксидов при электрофильном замещении	1252
Гашев С. Б., Седова В. Ф., Смирнов Л. Д., Мамаев В. П. Исследование некоторых электрофильных реакций 4-фенил-5-оксипиримидина и его 1-оксида	1257

Гашев С. Б., Королев Б. А., Осмоловская Л. А., Смирнов Л. Д. Кислотно-основные свойства и строение производных 5-оксипиримидина и их N-оксидов	1262
Балтрушис Р. С., Бересневичюс З.-И. Г., Визгайтис Н. М., Гатилов Ю. В. Синтез и структура производных 1-(1-нафтил)дигидроурацила	1267
Московкин А. С., Гусева Н. Н., Игнатова Л. А., Мирошниченко И. В., Унковский Б. В. Масс-спектрометрическое изучение кольчато-цепной таутомерии в ряду замещенных 4-оксигексагидропиримидин-2-тионов	1273
Граних В. Г., Сметцкая Н. И., Мухина Н. А., Персианова И. В., Клименко В. Г. Ацетали лактамов и амидов кислот. 39. Синтез трициклических производных пиридо[1,2-а]пиримидинов на основе реакции ацетала диметилформамида с дицианометалленициклоалканами	1279

ХРОНИКА

II Всесоюзное совещание по актуальным проблемам экспериментальной химиотерапии опухолей (Лулле И. Ж., Лидак М. Ю.)	1283
На повестке дня — фурфурол (Шиманская М. В., Юсковец Ж. Г.)	1284

CONTENTS

Bogdanov G. M., Bundel' Yu. G. π -Complexes of heterocycles: synthesis, reactivity, application in the organic synthesis (review)	1155
Gevorgyan A. A., Kazaryan P. I., Avakyan S. V. Reaction of 1-halo-3-methyl-2,3-epoxybutanes with secondary amines	1173
Lolga D. O., Gavars M. P., Liepin'sh E. E., Freimanis Ya. F., Bokaldere R. P., Liepina A. Ya., Sakharova O. V. Thermal transformations of methyl 3-(2,5-dimethoxy-2,5-dihydro-2-furyl)propionate	1176
Grinev A. N., Sarkisova L. S., Lyubchanskaya V. M., Sheinker Yu. N., Alekseyeva L. M. Synthesis and aminomethylation of 4,5-dihydroxybenzofuran derivatives	1181
Grinev A. N., Sorokina I. K. Synthesis of 4,5-dihydroxy-7-(2-aminopropyl)- and 4,5-dihydroxy-7-(2-phenyl-2-aminoethyl)benzofuran derivatives	1185
Gavriluk I. M., Ishchenko A. A., Kudinova M. A., Tolmachev A. I. Pyrilocyanines. 18. Non-symetric flavilocyanines on the basis of methoxy-substituted salts of 4-methylflavilium	1189
Kruglov D. E., Safiyev O. G., Zlotskii S. S., Rakhmankulov D. L. Radical telomerization of 1-hexene by 1,4-dioxane	1192
Denisov V. Ya., Grishchenkova T. N., Fokin Ye. P. Synthesis and reactions of 6-hydroxy-2,4-dimethyl-1,3-benzodioxane	1195
Minbayev B. U., Shostakovskii M. F., Kagarlitskii A. D. Synthesis of vinyl and ethyl esters of 4- β -hydroxyethyl-1,4-perhydrothiazine-1,1-dioxide	1199
Grinev A. N., Lomanova Ye. V., Trofimkin Yu. I. Synthesis of new condensed heterocycles by Fisher method	1201
Solov'yeva S. Yu., Ramsh S. M., Ginak A. I. Study of reactivity and tautomerism of azolidines. 41. «Anomalous» products of aminomethylation of 2-iminothiazolidine-4-one by aqueous formaldehyde and primary amines	1204
Lipanova G. N., Klyuev N. A., Medvedeva L. I., Bednyagina N. P., Zhi'l'nikov V. G. Transformation products of aldehyde benzylhydrazones in acetic acid in the presence of <i>n</i> -amylnitrite	1210
Kost A. N., Fadda A., Sagitullin R. S., Gromov S. P., Petrunina G. I., Sharbatyan I. A. Recyclization of 2-benzylpyridinium salts into 2-aminobiphenyls	1214
Krivopalov V. P., Nikolayenkova Ye. B., Sedova V. F., Mamayev V. P. Synthesis of 2- and 4-azidopyrimidines, containing <i>o</i> -hydroxyphenyl group, and their interaction with acetylene derivatives	1222
Trapetsier P. T., Kalnin'sh I. Ya., Liepin'sh E. E., Lukevits E. Synthesis and reduction of derivatives of aziridinemono- and dicarboxylic acids	1227

<i>Terent'ev P. B., Vendrova O. Ye., Demyanovich V. M., Solovyeva L. D., Potapov V. M.</i> Synthesis and mass-spectral behaviour of 1,3,4,5-tetrahydrobenz-[b]azepinones-2	1236
<i>Epshtein S. P., Ruksov A. F., Tashchi V. P., Simonova T. G., Putsykin Yu. G.</i> Oxidation and reduction reactions of substituted 4-hydroxylamino- and 4-oximinimidazolidine-2-ones	1240
<i>Kashik T. V., Ponomareva S. M., Abramova N. D., Skvorisova G. G.</i> Influence of mezo-substituents on NH-acidity of benzimidazoles	1244
<i>Fetukhin V. N., Vovk M. V.</i> Synthesis of symmetric 1,2-dihydrotriazines in the reaction of 1,1,1-trifluoro-2-phenyl-2,4,6,6-tetrachloro-3,5-diazahexadiene-3,5 with primary amines	1249
<i>Gashev S. B., Lezina V. P., Smirnov L. D.</i> Synthesis and reactivity of 5-hydroxypyrimidine-1-oxides in electrophilic substitution	1252
<i>Gashev S. B., Sedova V. F., Smirnov L. D., Mamayev V. P.</i> Study of some electrophilic reactions of 4-phenyl-5-hydroxypyrimidine and its 1-oxide	1257
<i>Gashev S. B., Korolyev B. A., Osmolovskaya L. A., Smirnov L. D.</i> Acid-base properties and structure of 5-hydroxypyrimidine derivatives and their N-oxides	1262
<i>Baltrushis R. S., Beresnevichyus Z.-I. G., Vizgailis I. M., Gatilov Yu. V.</i> Synthesis and structure of 1-(1-naphthyl)dihydrouracyl derivatives	1267
<i>Moskookin A. S., Guseva N. N., Ignatova L. A., Miroshnichenko I. V., Unkovskii B. V.</i> Mass-spectral study of ring-chain tautomerism in the series of substituted 4-hydroxyhexahydropyrimidine-2-thiones	1273
<i>Granik V. G., Smetskaya N. I., Mukhina N. A., Persianova I. V., Klimentko V. G.</i> Acetals of lactams and acid amides. 39. Synthesis of tricyclic derivatives of pyrido[1,2-a]pyrimidines on the basis of reaction of dimethylformamide acetal with dicyanomethylenecycloalkanes	1279

CHRONICLE

II All-Union conference on actual problems of experimental therapy of tumours (<i>Lulle I. Zh., Lidak M. Yu.</i>)	1283
On the agenda—furfural (<i>Shimanskaya M. V., Yuskovets Zh. G.</i>)	1284

УДК 541.49(547.7+547.8)

Богданов Г. М., Бундель Ю. Г. π -Комплексы гетероциклов: получение, реакционная способность, использование в органическом синтезе: Обзор. — Химия гетероциклических соединений, 1983, № 9, с. 1155—1172. ISSN 0132-6244.

Обзор посвящен молодой и бурно развивающейся области, возникшей на основе металлоорганической химии и химии гетероциклических соединений, — π -комплексам переходных металлов с гетероциклами. Рассмотрены методы синтеза, закономерности координации, механизмы образования, реакции и синтетические возможности применения π -комплексов пяти-, шести- и семичленных гетероциклов, содержащих атомы элементов V и VI групп (азот, серу, кислород, фосфор, мышьяк, сурьму, селен и теллур). Табл. 2, библиогр. 115 назв.

УДК 547.717'233.2.07:541.621.2:543.422.25

Геворкян А. А., Казарян П. И., Авакян С. В. Реакция 1-галоген-3-метил-2,3-эпоксипропанов со вторичными аминами. — Химия гетероциклических соединений, 1983, № 9, с. 1173—1175. ISSN 0132-6244.

1-Хлор(бром)-2,3-эпоксипропан взаимодействуют со вторичными аминами по связи С—галоген, образуя эпоксиаминопроизводные с высокими выходами. Синтезированные аминоподобные под действием $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ изомеризуются в кетоамины, полученные также из 1-бром-3-метил-2-пропанола и соответствующего вторичного амина. Табл. 1, библиогр. 9 назв.

УДК 547.723'725.26:542.92:543.422.25/51'544

Лоя Д. О., Гаварс М. П., Лиешинш Э. Э., Фрейманис Я. Ф., Бокалере Р. П., Лиешиня А. Я., Сахартова О. В. Термические превращения метилового эфира 3-(2,5-диметоксипропилокси)-2,5-дигидро-2-фурилпропионовой кислоты. — Химия гетероциклических соединений, 1983, № 9, с. 1176—1180. ISSN 0132-6244.

Первичными продуктами пиролиза диастереомеров метилового эфира 3-(2,5-диметоксипропилокси)-2,5-дигидро-2-фурилпропионовой кислоты являются метиловые эфиры 3-(5-метоксипропилокси)-2-фурил- и 3-(5-метоксипропилокси)-2,5-дигидро-2-фуриленпропионовых кислот. Продукты пиролиза содержат также метиловый эфир 3-(2-фурил)акриловой кислоты, а при проведении пиролиза в присутствии n -толуолсульфокислоты образуется метиловый эфир 3-метоксипропилокси-3-(2-фурил)пропионовой кислоты. Табл. 2, библиогр. 10 назв.

УДК 547.728.1.07:543.422

Гринев А. Н., Саркисова Л. С., Любчанская В. М., Шейнкер Ю. Н., Алексеева Л. М. Синтез и аминометилирование производных 4,5-диоксипропилоксибензофурана. — Химия гетероциклических соединений, 1983, № 9, с. 1181—1184. ISSN 0132-6244.

Восстановлением соответствующих o -хинонов бензофурана получены производные 4,5-диоксипропилоксибензофурана, а метилированием последних — 4-оксипропилокси-5-метоксипропилоксибензофурана. Изучены реакции аминометилирования 4-оксипропилокси-5-метоксипропилоксибензофуранов и получен ряд 7-аминометильных производных. Табл. 2, библиогр. 5 назв.

УДК 547.728.1'484.07:543.422'51

Гринев А. Н., Сорокина И. К. Синтез производных 4,5-диоксипропилокси-7-(2-аминопропил)- и 4,5-диоксипропилокси-7-(2-фенил-2-аминоэтил)бензофурана. — Химия гетероциклических соединений, 1983, № 9, с. 1185—1188. ISSN 0132-6244.

Предложен препаративный метод синтеза производных 4,5-диоксипропилокси-7-ацетонил- и 4,5-диоксипропилокси-7-фенил-2-аминоэтилбензофурана и их оксимов. Каталитическим гидрированием последних получены гидрохлориды 4,5-диоксипропилокси-7-(2-аминопропил)- и 4,5-диоксипропилокси-7-(2-фенил-2-аминоэтил)бензофуранов. Табл. 4, библиогр. 4 назв.

УДК 547.814.5'753:541.651:668.819.45

Гаврилюк И. М., Ищенко А. А., Кудинова М. А., Толмачев А. И. Пирролопиранины. 18. Несимметричные флавилопиранины на основе метоксизамещенных солей 4-метилфлавилия. — Химия гетероциклических соединений, 1983, № 9, с. 1189—1191. ISSN 0132-6244.

Синтезированы несимметричные флавилопиранины, в которых метоксигруппа находится поочередно в положениях 5, 6, 7, 8, 2', 3' и 4' флавилиевого ядра. Увеличение электронодонорности гетероциклического остатка приводит, как правило, к bathochromic сдвигу полос поглощения красителей, уменьшению ширины этих полос и соотношения интенсивностей в них короткопикового и длинноволнового максимумов. Табл. 2, библиогр. 5 назв.

УДК 547.313'841:542.953.1:543.422.25/51

Круглов Д. Э., Сафиев О. Г., Злотский С. С. Радиальная теломеризация 1-гексена 1,4-диоксаном. — Химия гетероциклических соединений, 1983, № 9, с. 1192—1194. ISSN 0132-6244.

Установлено, что в результате радикальной теломеризации 1-гексена 1,4-диоксаном, инициируемой перекисью трет-бутила в проводимой в течение 1 ч при температуре 150°, образуются теломергомологи ряда 2-алкил-1,4-диоксанов. При увеличении загрузки олефина в реакционной смеси увеличивается содержание высших теломергомологов при одновременном снижении доли низших. Методами ГЖХ, ЯМР и хромато-масс-спектрометрии идентифицированы первые члены теломергомологического ряда. Рассчитаны константы передачи цепи процесса. Табл. 3, библиогр. 5 назв.

УДК 547.841:542.953:543.422

Денисов В. Я., Грищенко Т. Н., Фокин Е. П. Синтез и реакции 6-окси-2,4-диметил-1,3-бензодioxсана. — Химия гетероциклических соединений, 1983, № 9, с. 1195—1198. ISSN 0132-6244.

При взаимодействии гидрохинона и ацетальдегида в смеси уксусной и соляной кислот (3:1) при 0—5° образуется 6-окси-2,4-диметил-1,3-бензодioxсан, который дает простые и сложные эфиры по гидроксильной группе и подвергается реакции азосочетания, а под действием кислот претерпевает моликонденсацию с раскрытием 1,3-dioxсанового цикла. Библиогр. 11 назв.

УДК 547.869.2'371'435.127.544.07:543.422

Минбаев Б. У., Шостаковский М. Ф., Кагарлицкий А. Д. Синтез винилового и этилового эфиров 4-β-окситил-1,4-пергидротиазин-1,1-dioxсидов. — Химия гетероциклических соединений, 1983, № 9, с. 1199—1200. ISSN 0132-6244.

Осуществлен синтез производных 1,4-пергидротиазин-1,1-dioxсидов, содержащих эфирную группу, взаимодействием винилового и этилового эфиров моноэтаноламина с дивинилсульфоном в метаноле. Строение синтезированных соединений подтверждено данными ИК и ПМР спектров. Библиогр. 9 назв.

УДК 547.733'831.3'837.6'838'863.1'89.07:543.422

Гринев А. Н., Ломанова Е. В., Трофимкин Ю. Н. Синтез новых конденсированных гетероциклов по методу Фишера. — Химия гетероциклических соединений, 1983, № 9, с. 1201—1203. ISSN 0132-6244.

Конденсацией аминопроизводных тетрагидрохинолина, тетрагидрохиноксалина и дигидро[1,5]бензодиазепина-4-она с 2-метил-3-карбэтокс-4-окситиофеном и N-ацетилтиодоксолом по методу Фишера осуществлен синтез пкты новых конденсированных гетероциклических систем: тиено[3,2-2',3']индоло[1,7a,7-ab]пиридина, тиено[3,2-2',3']индоло[1,7a,7-ab]пиразина, тиено[3,2-2',3']индоло[1,7a,7-ab]диазепина, индоло[3,2-b]индоло[1,7a,7-ab]пиридина и индоло[3,2-b]индоло[1,7a,7-ab]диазепина. Строение полученных соединений подтверждено данными ИК и УФ спектров. Библиогр. 8 назв.

УДК 547.789.1.3.6'491.8'895'712.36.07:543.422:541.623

Соловьева С. Ю., Рамш С. М., Гунак А. Н. Исследование реакционной способности и таутомерии азололинов. 41. «Аномальные» продукты аминометилирования 2-миннотиазолидин-4-она водным формальдегидом и первичными аминами. — Химия гетероциклических соединений, 1983, № 9, с. 1204—1209. ISSN 0132-6244.

В результате аминометилирования 2-миннотиазолидин-4-она водным формальдегидом и некоторыми первичными алифатическими аминами образуются соответствующие тиазоло[3,2-a]-1,3,5-триазины, замещенные по положению C₍₇₎ конденсированной гетероциклической системы. При использовании в качестве аминоконпонента о-йоданилина образуется 2,3-бисаминотетильное производное. Табл. 1, ил. 2, библиогр. 6 назв.

УДК 547.785.5'789.6'883.07:543.422.25

Липунова Г. Н., Каюев Н. А., Медведева Л. Н., Беднягина Н. П., Жильников В. Г. Продукты превращения бензозолигидразонов альдегидов в уксусной кислоте в присутствии n-амилнитрита. — Химия гетероциклических соединений, 1983, № 9, с. 1210—1213. ISSN 0132-6244.

При взаимодействии бензозолигидразонов альдегидов с амилнитритом в уксуснокислой среде протекает не нитрозирование гидразонов, а окислительное превращение, приводящее к N,N'-диацилированным 2-гидразинобензозолом, а в случае бензотиазолигидразона бензальдегида — к 1,4-дибензотиазолил-3,6-дифенил-1,4-дигидро-1,2,4,5-тетразину. Библиогр. 9 назв.

УДК 547.829'625.07:543.422'51

[Кост А. Н.], Фадда А., Сагитуллин Р. С., Громов С. П., Петрунина Т. И., Шарбатия П. А. Рециклизация солей 2-бензилпиридиния в 2-аминобифенилы. — Химия гетероциклических соединений, 1983, № 9, с. 1214—1221. ISSN 0132-6244.

Под действием водных растворов сульфата аммония соли замещенного 2-бензилпиридиния перегруппировываются в 2-аминобифенилы. Изучены конкурентные процессы, протекающие при перегруппировке солей 2-бензилпиридиния. Табл. 3, библиогр. 8 назв.

УДК 547.855.3.7'791:546.171.8.07:543.422

Кривопапов В. П., Николаенкова Е. Б., Седова В. Ф., Мамаев В. П. Синтез 2- и 4-азидопиримидинов, содержащих о-оксифенильную группу, и их взаимодействие с ацетиленовыми производными. — Химия гетероциклических соединений, 1983, № 9, с. 1222—1226. ISSN 0132-6244.

Синтезированы 2- и 4-азидопиримидины, содержащие фенольную и/или о-оксифенильную группу. При взаимодействии азидопиримидинов с диметилловым эфиром аспетилендикарбоновой кислоты получены замещенные 1-пиримидил-4,5-дидикарбометокс-1,2,3-триазолы. В случае фенолацетилен и пропаргилового спирта образуются смеси изомерных 1,4- и 1,5-дизамещенных триазолов, соотношение которых определено по данным спектров ПМР. Табл. 4, библиогр. 21 назв.

УДК 547.717'29.02'26'298.1.07:541.621.2:543.422

Трапещиер П. Т., Калвиниш И. Я., Липиниш Э. Э., Лукевиц Э. Синтез и восстановление производных азиридиномо- и дикарбоновых кислот. — Химия гетероциклических соединений, 1983, № 9, с. 1227—1235. ISSN 0132-6244.

Взаимодействием производных 1,1,1-триметил-2-(2-карбокситил)гидразиния с аннионом или гидридом натрия синтезированы амиды и эфиры азиридины-2-карбоновой кислоты. Из солей 1,1,1-триметил-2-[1,2-бис(алкоксикарбонил)этил]гидразиния и основных агентов получены енамины. Установлена стереохимия эфиров и амидов азиридины-2,3-дикарбоновой кислоты. 2-Диалкилкарбамолазиридины восстановлены до 2-(N,N-диалкиламинометил)азиридинов. Восстановление эфиров азиридины-2-карбоновой кислоты и их функционально замещенных производных приводит к 2-оксиметилазиридинам. Силилированием 2-оксиметилазиридина получен продукт О-силилирования. Табл. 6, библиогр. 19 назв.

УДК 543.51'422.4:547.891.2.07

Терентьева П. Б., Вендрова О. Е., Демьянович В. М., Соловьева Л. Д., Потапов В. М. Синтез и масс-спектрометрическое поведение 1,3,4,5-тетрагидробенз[б]азепинонов-2. — Химия гетероциклических соединений, 1983, № 9, с. 1236—1239. ISSN 0132-6244.

Изучено масс-спектрометрическое поведение метилзамещенных 1,3,4,5-тетрагидробенз[б]азепинонов-2. Распад бензолактоамов анилидного типа протекает более селективно, чем изученные распады лактамов бензамидного типа. По-видимому, это связано с некомпланарностью гетероциклического кольца. Анализ масс-спектров бензолактоамов позволяет определять как тип сочленения с ароматическим ядром, так и положение алкильных заместителей в гетероциклическом кольце. Табл. 2, библиогр. 7 назв.

УДК 547.781.3'783'288.4:542.941.7'943:543.422

Эпштейн С. П., Рукасов А. Ф., Тащи В. П., Симонова Т. Г., Пуцыкин Ю. Г. Реакция окисления а восстановления замещенных 4-гидроксиламино- и 4-оксиминоимидазолидин-2-онов. — Химия гетероциклических соединений, 1983, № 9, с. 1240—1243. ISSN 0132-6244.

Окислением на воздухе замещенных 4-гидроксиламиноимидазолидин-2-онов в присутствии этилата натрия получены 4-оксимино-3-арил(алкил)-5,5-диметилимидазолидин-2-оны. В соляной кислоте 4-оксимино-3-(3',4'-дихлорфенил)имидазолидин-2-он дает соответствующий гидантоин, тогда как 4-оксимино-3-(1'-фенилэтил)имидазолидин-2-он — его Е-изомер по оксимной группе. Восстановление 4-оксимино-3-алкилимидазолидин-2-онов сплавом Ренея в 20% NaOH или гидрирование на палладиевом катализаторе приводит к 4-иминопроизводным, а восстановление натрием в жидком аммиаке 4-оксимино-3-арил-5,5-диметилимидазолидин-2-онов, содержащих в ароматическом кольце атомы хлора, — к их дегалогенированию. Табл. 2, библиогр. 7 назв.

УДК 547.785.5:543.257.1

Кашик Т. В., Пономарева С. М., Абрамова Н. Д., Скворцова Г. Г. Влияние мезо-заместителей на NH-кислотность бензимидазолов. — Химия гетероциклических соединений, 1983, № 9, с. 1244—1248. ISSN 0132-6244.

Потенциометрическим методом изучена NH-кислотность систематического ряда 2-замещенных бензимидазолов в ацетонитриле. Установлено, что внутримолекулярные взаимоотношения между заместителем и положением 2 и центром кислотности несут преимущественно индукционный характер и количественно выражаются зависимостью типа $pK_a = f(\sigma_m)$. Табл. 1, ил. 1, библиогр. 22 назв.

УДК 547.491.8'498.07:543.422

Фетюхин В. Н., Вовк М. В. Синтез симметричных 1,2-дигидротриазинов при реакции 1,1,1-трифтор-2-фенил-2,4,6,6-тетрахлор-3,5-дизагексациена-3,5 с первичными аминами. — Химия гетероциклических соединений, 1983, № 9, с. 1249—1251. ISSN 0132-6244.

Реакция 1,1,1-трифтор-2-фенил-2,4,6,6-тетрахлор-3,5-дизагексациена-3,5 с первичными аминами протекает по двум направлениям и приводит к 1,2-дигидро-1,3,5-триазинам или соответствующему карбодиниду. Направление реакции определяется пространственными характеристиками аминов. Табл. 2, библиогр. 4 назв.

УДК 547.854

Гашев С. Б., Лезина В. П., Смирнов Л. Д. Синтез и реакционная способность 5-оксипиримидин-1-оксидов при электрофильном замещении. — Химия гетероциклических соединений, 1983, № 9, с. 1252—1256. ISSN 0132-6244.

Синтезированы 1-оксиды ряда производных 5-оксипиримидина, исследована их реакционная способность в реакциях электрофильного замещения в сравнении с 3-оксипиримидин-1-оксидами, в частности на примере аминометилирования. Показано, что активность 5-оксипиримидинового цикла при замещении в ядро увеличивается при N-оксидировании, и то время как метильные группы становятся менее активными. Табл. 1, библиогр. 17 назв.

УДК 547.855.3:543.953:543.422

Гашев С. Б., Седова В. Ф., Смирнов Л. Д., Мамаев В. П. Исследование некоторых электрофильных реакций 4-фенил-5-оксипиридина и его 1-оксида. — Химия гетероциклических соединений, 1983, № 9, с. 1257—1261. ISSN 0132-6244.

На примере синтезированных 4-фенил-5-оксипиридина и его 1-оксида показано различие в реакционной способности положений 2 и 6 5-оксипиридинового ядра и влияние N-оксидной группы на направление реакции электрофильного замещения. Библиогр. 12 назв.

УДК 547.854.543.257.1:541.623

Гашев С. Б., Королев Б. А., Осмоловская Л. А., Смирнов Л. Д. Кислотно-основные свойства и строение производных 5-оксипиридина в их N-оксидах. — Химия гетероциклических соединений, 1983, № 9, с. 1262—1266. ISSN 0132-6244.

Исследованы кислотно-основные свойства некоторых производных 5-оксипиридина и их N-оксидов в сравнении с аналогичными производными 3-оксипиридина. Установлено, что 5-оксипиридины существуют в оксиформе и протонируются по атому азота, а их N-оксидные производные — по оксидному атому кислорода, в отличие от N-оксидов других дазонинов (пиридазин, хиноксалин). Выяснен характер влияния o- и n-заместителей (алкил, бензил, фенил) на основность и кислотность указанных соединений. Табл. 3, библиогр. 24 назв.

УДК 547.854.2.83'652.1.07:548.737:543.422'51

Балтрушис Р. С., Бересневичюс З.-И. Г., Визгайтис И. М., Гатиллов Ю. В. Синтез и структура производных 1-(1-нафтил)дигидроурацила. — Химия гетероциклических соединений, 1983, № 9, с. 1267—1272. ISSN 0132-6244.

Осуществлен синтез 5-(и 6)метил-1-(1-нафтил)дигидроурацилов и 5-(и 6)метил-1-(1-нафтил)-2-тиодигидроурацилов взаимодействием карбамида или тиоцианата калия в кислой среде с N-(1-нафтил)- α - (или β) метил- β -аланинами. Выделены конформеры 6-метил-1-(1-нафтил)-2-тиодигидроурацила и изучен их взаимопереход. Проведен рентгеноструктурный анализ конформеров 6-метил-1-(1-нафтил)-2-тиодигидроурацила. Табл. 4, ил. 4, библиогр. 5 назв.

УДК 543.51:547.854.83:541.62

Московкин А. С., Гусева Н. Н., Игнатова Л. А., Мирошниченко И. В., Уиковский Б. В. Масс-спектрометрическое изучение кольчато-цепной таутомерии в ряду замещенных 4-оксигексагидропиримидин-2-тионов. — Химия гетероциклических соединений, 1983, № 9, с. 1273—1278. ISSN 0132-6244.

С целью исследования кольчато-цепной таутомерии замещенных 4-оксигексагидропиримидин-2-тионов изучены масс-спектры ряда соединений этой группы. Показано, что в ряду 3-алкил(арил)-4,6,6-триметилпроизводных в газовой фазе существует равновесие между циклической оксиформой и ациклической оксоформой, относящейся к классу оксоалкилтиомочевин. В масс-спектрах этих соединений имеются интенсивные пики монов $[M-18]^+$ и $[M-33]^+$, образующихся в результате последовательного элиминирования молекулярными ионами молекулы воды и метильного радикала. Распад 3-алкил-4,5-диметилпроизводных происходит из раскрытой оксоформы молекулярного иона с отрывом концевых групп. Табл. 2, библиогр. 16 назв.

УДК 547.859.1'298:542.951.2:543.422

Граник В. Г., Смецкая Н. И., Мухина Н. А., Персианова И. В., Клименко В. Г. Ацеталлактамов и амидов кислот. 39. Синтез трициклических производных пиридо[1,2-a]пиримидинов на основе реакции ацетала диметилформамида с диметилметиленилциклоалканами. — Химия гетероциклических соединений, 1983, № 9, с. 1279—1282. ISSN 0132-6244.

Взаимодействием дидианометилевциклопентана и -циклогексана с дэтилацеталем диметилформамида синтезированы диенаминонитрилы, из которых обработкой аммиаком получены производные изохинолина и 2-пиридина. Реакция производных 3-аминопиримидина и 3-аминозохинолина с этоксиметилмалоновым эфиром приводят к производным пиримидо[1,2-b]изохинолина и -2-пиридина. Табл. 1, библиогр. 12 назв.