

40

САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ

На правах рукописи

Галенко Алексей Викторович



**ГЕТЕРОЦИКЛИЗАЦИИ С УЧАСТИЕМ
АКЦЕПТОРНОЗАМЕЩЁННЫХ
АЦЕТАМИДОКСИМОВ**

Специальность 02.00.03 – органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата химическ



003471108

Санкт-Петербург

2009 г

Работа выполнена в Федеральном государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Санкт-Петербургский государственный университет»

Научный руководитель:

кандидат химических наук,
доцент

Лобанов Павел Сергеевич

Официальные оппоненты:

доктор химических наук,
профессор

Алексеев Валерий Владимирович
кандидат химических наук,
доцент

Мильцов Сергей Александрович

Ведущая организация:

Санкт-Петербургская
государственная
химико-фармацевтическая академия

Защита состоится «18» июня 2009 года в 15 часов на заседании совета Д 212.232.28 по защите докторских и кандидатских диссертаций при Санкт-Петербургском государственном университете по адресу: 199004, Санкт-Петербург, Средний пр., д. 41/43, химический факультет (БХА).

С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке им. А. М. Горького, СПбГУ, Университетская наб., д. 7/9.

Автореферат разослан «2» мая 2009 года.

Учёный секретарь
диссертационного совета



/ А. Ф. Хлебников /

1. Общая характеристика работы

Актуальность темы

Амидоксимы широко используются в синтезе азотистых гетероциклов: оксадиазолов, пиримидинов, имидазолов и других. В большинстве таких синтезов амидоксим поставляют в кольцо образующегося гетероцикла фрагменты N-C-N-O или N-C-N. Для ацетамидоксимов, имеющих в α -положении электроноакцепторный заместитель, можно было по аналогии с акцепторнозамещенными ацетамидинами ожидать иной реакционной способности. Можно было рассчитывать на вовлечение в гетероциклизацию «активного» α -углеродного атома. Тогда амидоксим явился бы источником фрагмента C-C-N, вовлекаемого в кольцо образующегося гетероцикла. Такие реакции могли бы оказаться новым методом синтеза α -аминоазетероциклов.

Цель диссертационной работы состояла в исследовании гетероциклизаций с участием α -акцепторнозамещенных ацетамидоксимов и изучении:

- возможности включения α -углеродного атома в образующийся гетероцикл;
- синтетического потенциала этих реакций;
- возможности синтеза таким путем гетероциклических систем, труднодоступных другими методами.

Научная новизна исследования:

- Показана возможность вовлечения в гетероциклизацию α -углеродного атома акцепторнозамещенных ацетамидоксимов с включением этого атома углерода в кольцо образующегося гетероцикла.
- Выявлено преимущественное течение сопровождающейся гетероциклизацией 3,3-сигматропной перегруппировки O-винильных производных акцепторнозамещенных ацетамидоксимов по пути, характерному для O-винилкетоксимов (через таутомерную форму энгидроксиламина), приводящему к α -аминопирролам. Реакция представляет собой новый метод синтеза α -аминопирролов.
- Обнаружено преимущественное образование N-оксидов пиримидинов в циклоконденсациях акцепторнозамещенных ацетамидоксимов с 1,3-дикарбонильными соединениями и их синтетическими эквивалентами.

Практическая ценность работы

На основе термической перегруппировки виниловых эфиров амидоксимов - аддуктов α -(аминокарбонил)ацетамидоксимов и эфиров пропиоловой и ацетилендикарбоновой кислот - разработаны новые методы синтеза ряда сравнительно малодоступных α -аминопирролов:

- производных 2-аминопиррол-3,4-дикарбоновой и 5-аминопиррол-2,4-дикарбоновой кислот;
- производных 5-аминопиррол-2,3,4-трикарбоновой кислоты.

Предложен метод синтеза N-оксидов 2-(цианометил)- и 2-(тозилметил)пиримидинов на основе циклоконденсации акцепторнозамещенных ацетамидоксимов с 1,3-дикарбонильными соединениями.

Достоверность и надежность результатов

Достоверность и надежность экспериментальных данных и выводов работы обеспечены тщательностью проведения эксперимента, а также применением современных методов установления структуры полученных соединений, включая

двумерные методы спектроскопии ЯМР. Сделанные в работе выводы логично следуют из полученных автором экспериментальных данных.

Личный вклад автора состоит в непосредственном получении экспериментальных данных, вошедших в текст диссертации, выработке методологии исследования и интерпретации полученных результатов, а также в участии в формулировке цели, задач и выводов данной работы.

Апробация работы и публикации

Результаты исследований представлены на: Молодежной конференции по органической химии “Современные тенденции органической химии” (Санкт-Петербург, 2004), Международной конференции по органической химии «Органическая химия от Бутлерова и Бейльштейна до современности» (Санкт-Петербург, 2006), IV-ой Всероссийской конференции “Енамины в органическом синтезе” (Пермь, 2007). По результатам работы опубликованы три статьи: одна в журнале “Химия гетероциклических соединений” и две в “Вестнике Санкт-Петербургского Университета”.

Структура и объем работы

Работа изложена на 155 страницах. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, списка цитируемой литературы из 106 наименований.

Обзор литературы состоит из двух частей. В первом разделе представлен материал о методах синтеза некоторых наиболее востребованных в органической химии гетероциклических соединений на основе амидоксимов. Во второй части описаны примеры поведения близких по строению амидоксима соединений – амидинов – с активной α -метиленовой группой, в которых они проявляют свойства C,N -динуклеофилов.

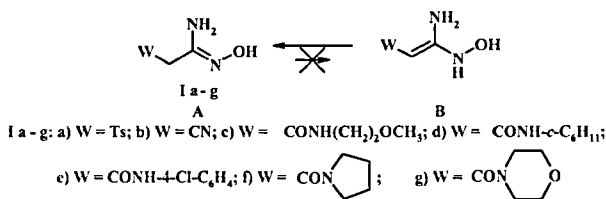
Обсуждение результатов также включает две части: первая посвящена изучению циклоконденсаций ацетамидоксимов с 1,3-дикарбонильными соединениями; во второй рассматриваются гетероциклизации O -виниловых эфиров ацетамидоксимов.

В экспериментальной части работы описаны синтезы исходных соединений, методики проведения изучаемых реакций, представлены спектральные данные и результаты элементных анализов для впервые выделенных соединений.

2. Основные результаты и их обсуждение

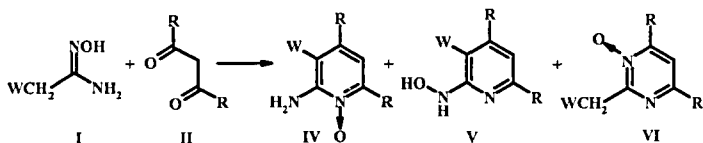
В качестве объектов исследования были выбраны амидоксимы **Ia-g**. Выбор электроноакцепторных заместителей W диктовался имеющимися в литературе сведениями о реакционной способности α -акцепторнозамещенных ацетамидинов, а также синтетической доступностью и стабильностью соответствующих амидоксимов.

Реакционная способность α -углеродного атома замещенных ацетамидинов в значительной мере определяется таутомерной формой ендиамина, характерной для акцепторнозамещенных ацетамидинов. Для ацетамидоксимов, в отличие от ацетамидинов, форма ендиамина **B** никогда ранее не наблюдалась. Тут же необходимо отметить, что ни для одного из изученных нами ацетамидоксимов также не наблюдалось таутомерной формы ендиамина **B** в количествах, детектируемых методами ЯМР. Однако этот факт все же не означал принципиальной невозможности протекания реакций по α -углеродному атому.



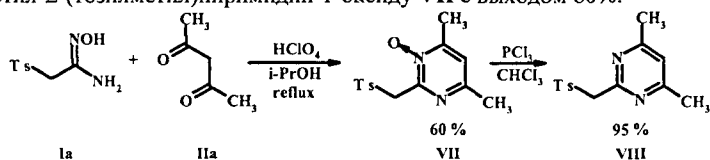
2.1 Циклоконденсации ацетамидоксимов с 1,3-дикарбонильными соединениями

Недавно было показано, что кислотокатализируемые циклоконденсации ароматических амидоксимов с 1,3-дикарбонильными соединениями приводят к N-оксидам пиримидинов. Амидоксимы при этом реагируют как N,N-динуклеофилы. В случае акцепторнозамещённых ацетамидоксимов I такие циклоконденсации теоретически могли бы приводить к трём изомерным азгетероциклам: N-оксидам 2-аминопиридинов IV, 2-гидроксиаминопиридинам V или N-оксидам пиримидинов VI. Пиримидин VI являлся бы результатом проявления ацетамидоксимами N,N-динуклеофильных свойств. Пиридины IV и V получались бы вследствие участия амидоксима как C,N-динуклеофила.



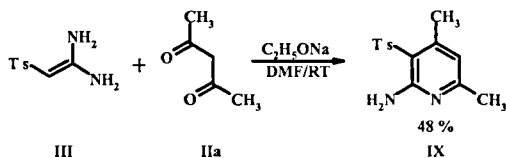
Реакции тозилacetамидоксима

Реакция тозилacetамидоксима Ia с избытком ацетилацетона IIa при катализе хлорной кислотой в кипящем изопропиловом спирте проходит за 72 часа, приводя к 4,6-диметил-2-(тозилметил)пиримидин-1-оксиду VII с выходом 60%:



Строение N-оксида VII установлено с помощью спектроскопии ЯМР ^1H и ^{13}C . Обработка его трихлоридом фосфора приводит к удалению N-оксидного атома кислорода и образованию 4,6-диметил-2-(тозилметил)пиримидина VIII с почти количественным выходом.

Для сравнения мы получили тозилacetамидин III, существующий в растворе в таутомерной форме 1,1-диамино-2-тозилэтилена, и ввели его в реакцию с ацетилацетоном IIa. Эта реакция протекает только при основном катализе и приводит к единственному продукту – 2-амино-4,6-диметил-3-тозилпиридину IX, изомерному пиримидину VIII.



Амидоксим **Ia** при катализе основанием в кипящем изопропиловом спирте не вступает в реакцию с ацетилацетоном **IIa** в течение значительного (до 120 часов) времени.

Таким образом, тозилацетамидоксим **Ia**, подобно ароматическим амидоксимам, при кислотном катализе реагирует с ацетилацетоном **IIa** исключительно как N,N-динулеофил, а в основной среде не реагирует вовсе. В то же время тозилацетамидин реагирует с ацетилацетоном как C,N-динулеофил и даёт аминопиридин.

Реакции цианоацетамидоксима

При исследовании циклоконденсаций цианоацетамидоксима **Ib** в качестве диэлектрофилов были выбраны 2,4-пентандион **IIa**, 4,4-диметоксипутан-2-он **IIb** (синтетический эквивалент ацетилацетальдегида) и 3-(4-метоксифенил)-3-оксипропаналь **IIc**. Гидрохлорид этого амидоксима реагирует с избытком дикарбонильного соединения в кипящем изопропиловом спирте давая изоксазолпиримидиниевые соли **Xa-c**.

На такое строение полученных соединений указывают спектры ПМР. Об этом же свидетельствует совпадение с литературными данными температуры плавления соединения **Xa**, которое было ранее описано. В литературе также описано расщепление этой соли в N-оксид 2-цианометилпиримидина **XIIa** при обработке её гидрокарбонатом калия. Мы воспроизвели эту реакцию для всех полученных веществ **Xa-c**, результатом чего явились N-оксиды **XIIa-c**.

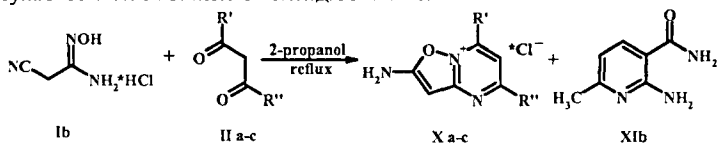
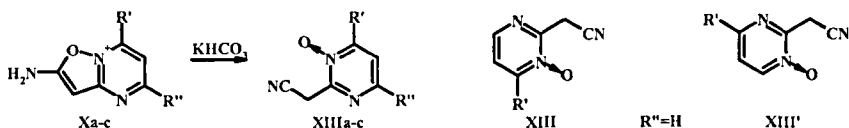


Таблица 1

Условия и выходы циклоконденсаций ацетамидоксима **Ib** с 1,3-дикарбонильными соединениями

II	R'	R''	Время реакции, ч	Выход, %	
				X	XI
a	CH ₃	CH ₃	2	41	—
b	CH ₃	H	1	69	3
c	4-H ₃ CO-C ₆ H ₄ -	H	1.5	57	—

Строение пиримидинов **XIII** и, соответственно, солей **X** было установлено с помощью спектров ПМР на основании величин вицинальных КССВ протонов пиримидинового кольца.

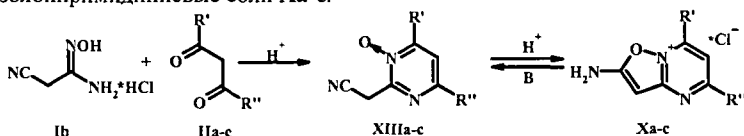


В полученных нами N-оксидах пириимидинов XIIIb,c величина КССВ вицинальных протонов составляет 4.6 и 4.8 Гц. Эти значения соответствуют удалённому от взаимодействующих протонов расположению N-оксидной группировки. Для альтернативных структур следовало ожидать величин 6.8 - 7 Гц. Таким образом, N-оксиды имеют именно структуру XIII, а не XIII'. Из этого вытекает и строение изоксазолопириимидинов Xb,c.

При взаимодействии амидоксима Ib с 1,3-дикарбонильными соединениями сначала происходит циклоконденсация, продукт которой – 2-(цианометил)пириимидин-N-оксид XIII – циклизуется в условиях кислотного катализа, т.е. происходит реакция, обратная щелочному расщеплению изоксазолопириимидина X. На такую последовательность стадий указывает установленная нами неспособность цианоацетамидоксима Ib в условиях циклоконденсации циклизоваться в 3,5-диаминоизоксазол XII.



В то же время мы установили, что N-оксиды 2-(цианометил)пириимидинов XIIIa-c в кислой среде быстро и практически количественно циклизируются в изоксазолопириимидиниевые соли Xa-c.

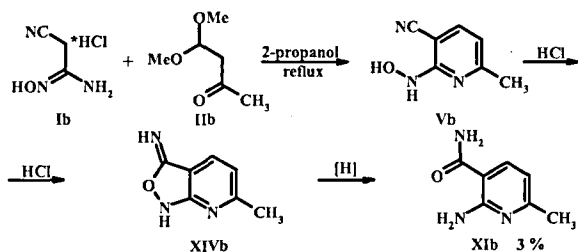


a: R' = R'' = CH₃; b: R' = CH₃, R'' = H; c: R' = *p*-CH₃O-C₆H₄, R'' = H

Циклизация такого типа обнаружена нами впервые.

Стоит отметить высокую региоселективность циклоконденсации несимметричных 1,3-дикарбонильных соединений с цианоацетамидоксимом. В этой реакции альдегидный (или ацетальный) атом углерода 1,3-дикарбонильного соединения связывается с амидным атомом азота, а кетонный атом углерода – с оксимным атомом азота. Вследствие этого образуется лишь один из возможных изомерных N-оксидов пириимидинов, циклизующийся в условиях реакции в изоксазолопириимидиниевую соль.

В этой реакции амидоксим снова проявляет себя исключительно как N,N-динуклеофил. Единственное исключение - взаимодействие цианоацетамидоксима с 4,4-диметоксибутан-2-оном Ib. В этом случае из реакционной смеси в следовых количествах был выделен амид 2-амино-6-метилникотиновой кислоты XIb, возможная схема образования которого представлена ниже. Такая схема обязательно должна включать восстановительное расщепление связи N-O. Не исключено, что роль восстановителя здесь играет оксоальдегид Ib.



Образование вещества **XIb** является единственным свидетельством того, что цианоацетамидоксим принципиально способен предоставлять α -метиленовую группу в качестве реакционного центра, однако такое направление реакции является второстепенным.

Реакции аминокарбонилацетамидоксимов

Кипячение аминокарбонилацетамидоксимов **Ie,f** с избытком ацетилацетона **IIa** в изопропиловом спирте при катализе как хлорной кислотой, так и основаниями дает 4,6-диметил-3-оксоизоксаоло[3,4-*b*]пиридин **XV**. При использовании изопропилата натрия в качестве катализатора выходы изоксаолопиридина **XV** значительно повышаются.

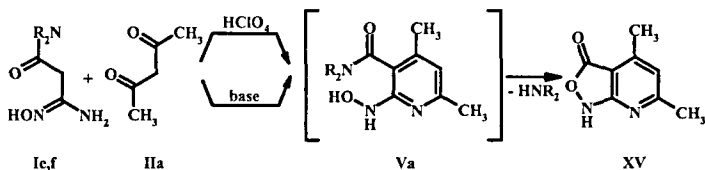
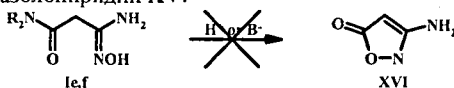


Таблица 2

Условия и выходы циклоконденсаций ацетамидоксимов **Ie,f** с ацетилацетоном

№	R ₂ N	Катализ HClO ₄		Катализ основаниями		
		Время, ч	Выход,	Основание	Время, ч	Выход, %
If	Пирролидинил	30	48	i-PrONa	30	81
Ie	4-Cl-C ₆ H ₄ -NH	35	40	i-PrONa	35	75
Ie	4-Cl-C ₆ H ₄ -NH			Et ₃ N	50	37

Мы установили, что ацетамидоксимы **Ie,f** в условиях реакции не способны циклизироваться в 3-аминоизоксазолинон **XVI**. Поэтому можно предложить следующий путь превращения. В ходе циклоконденсации первоначально получают амиды гидроксаминопиридинкарбоновой кислоты **Va**, которые в условиях реакции циклизуются в изоксаолопиридин **XV**.



2.2 Термическая гетероциклизация О-винилацетамидоксимов

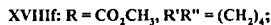
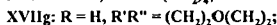
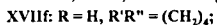
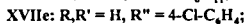
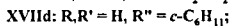
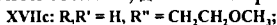
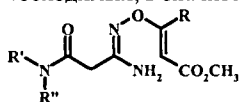
В литературе известно много примеров превращения амидоксимов в имидазолы путём присоединения их к активированным ацетиленам с последующей термической трансформацией полученного винилового эфира.

С другой стороны, для кетоксимов, имеющих α -метиленовую группу, широко известна реакция Б.А.Трофимова, приводящая к пирролам и 1-винилпирролам.

Таким образом, возник вопрос, как будет происходить подобный процесс в случае акцепторнозамещённых ацетамидоксимов: через таутомерную имино-форму как это обычно имеет место для О-виниламидоксимов (с образованием имидазолов), или через таутомерную форму энгидроксиламина, аналогично реакции Трофимова (с образованием пирролов)? В последнем случае в реакцию вовлекался бы α -углеродный атом ацетамидоксима, а в качестве продуктов можно было ожидать сравнительно труднодоступных 2-аминопирролов.

В качестве объектов исследования мы избрали несколько О-винил- α -аминокарбонилцетамидоксимов, различающихся числом и природой заместителей на амидном атоме азота.

В качестве источника винильной компоненты были использованы активные ацетилены - метилпропионат и диметилвый эфир ацетилендикарбоновой кислоты. Лёгкость, с которой к этим ацетиленам присоединяются амидоксимы при катализе триэтиламинем, позволила нам избежать жестких условий реакции Трофимова, необходимых, в значительной степени, для винилирования оксимов.

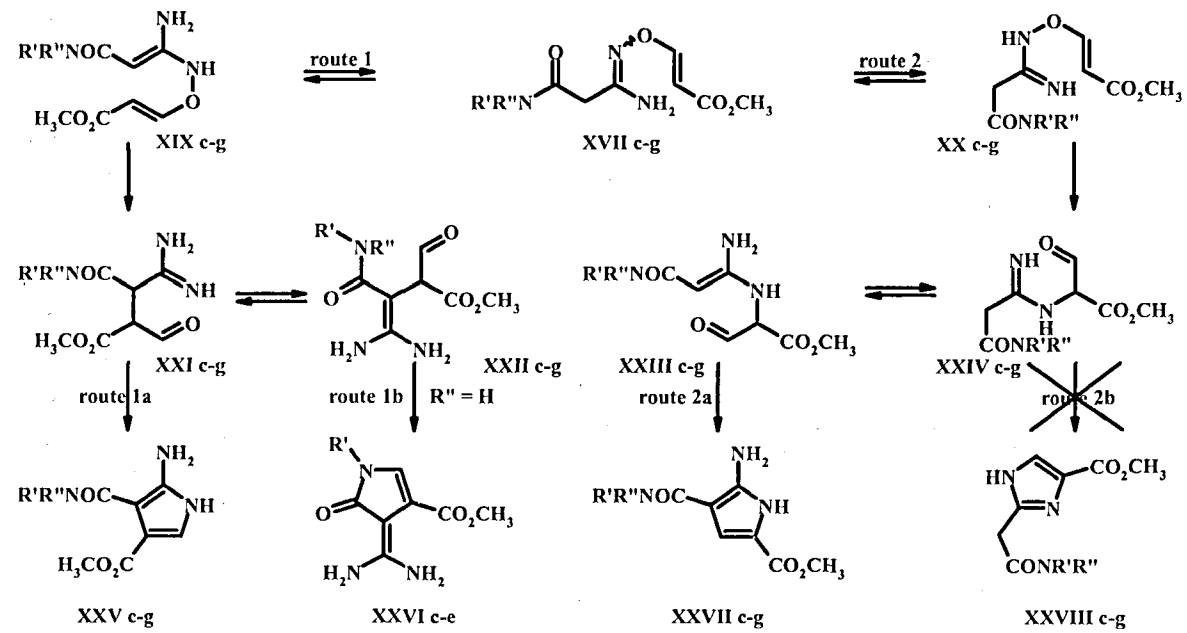




Однако, провести винилирование цианоацетамидоксима **Ib** нам не удалось даже этими ацетиленами, поскольку в основной среде амидоксим **Ib** легко циклизуется в 3,5-диаминоизоксазол **XII** в условиях, значительно более мягких.

На приведенной ниже схеме показаны два основных пути термических превращений, которые на наш взгляд могли бы происходить с О-винилацетамидоксимами. Путь 1 через таутомерную форму энгидроксиламина **XIX** представляет собой аналог реакции Трофимова, в то время как путь 2 через имино-форму **XX** аналогичен ранее описанным термическим превращениям О-виниламидоксимов. Оба пути включают первоначальную прототропную изомеризацию, последующую [3,3]-сигматропную перегруппировку (типа перегруппировок Коупа и Кляйзена) и циклизацию образующегося иминоальдегида (**XXI** или **XXIV**) с отщеплением молекулы воды в аминокпиррол **XXV** или имидазол **XXVIII**, соответственно.

После прохождения перегруппировки энгидроксиламина (по пути 1, как в реакции Трофимова) образующийся альдегид **XXI** может циклизоваться с участием как енаминных атомов азота, так и амидного атома азота. На пути 2 мы так же предполагали два направления циклизации перегруппированного интермедиата, что связано со склонностью получающегося в реакции амидина **XXIV** существовать в форме ендамина **XXIII**, где α -углеродный атом является наиболее нуклеофильным центром.

Пробные эксперименты показали, что подходящими растворителями для



c - g: c) NR'R'' = NH(CH₂)₂OCH₃; d) NR'R'' = NH-c-C₆H₁₁; e) NR'R'' = NH-4-Cl-C₆H₄; f) NR'R'' = ; g) NR'R'' = 

проведения термических реакций виниловых эфиров амидоксимов являются кипящие мезитилен или диметилацетамид.

Термические гетероциклизации О-винилацетамидоксимов — производных вторичных амидов и метилпропиолата

Кипячение растворов О-винил- α -(моноалкиламинокарбонил)ацетамидоксимов XVIIc-e в мезитиле в атмосфере азота приводит к полному исчезновению исходных веществ за 15 минут. Основными продуктами реакции оказываются 2-пиррололиноны XXVc-e, получающиеся по пути 1b. Кроме того, образуются два изомерных α -аминопиррола XXVc-e и XXVIIc-e, являющиеся продуктами конкуренции процессов 1a и 2a. Выходы выделенных веществ приведены в таблице 3.

Таким образом, основным путем перегруппировки О-винилацетамидоксимов XVIIc-e во всех случаях является путь 1, через энгидроксиламин (аналог реакции Трофимова).

Таблица 3

Выходы продуктов термической гетероциклизации соединений XVIIc-e

	Заместители при амидном атоме азота	Выход, %			
		Путь 1		Путь 2	
		XXV	XXVI	XXVII	XXVIII
c	R' = CH ₂ CH ₂ OCH ₃ ; R'' = H	7	48	13	—
d	R' = c-C ₆ H ₁₁ ; R'' = H	19	34	19	—
e	R' = 4-Cl-C ₆ H ₄ ; R'' = H	6*	46	4*	—

*- Изомерные аминопирролы, образующиеся, судя по спектрам ЯМР-¹H, в соотношении 3:2, были выделены только в виде смеси с суммарным выходом 10%.

Замена первичного алкила при амидном атоме азота на вторичный (переход от О-винилацетамидоксима XVIIc к амидоксиму XVIId) не сказывается заметным образом на суммарном выходе перегруппировки по «трофимовскому» пути (суммарный выход продуктов XXVc и XXVIc, получающихся по путям 1a и 1b составляет 55%, веществ XXVd и XXVID – 53%). Соотношение продуктов циклизации интермедиата XXI при этом значительно меняется в пользу α -аминопиррола XXV (XXV: XXVI от примерно 1:7 для соединений c до 1:2 для соединений d). Это неудивительно, учитывая тот факт, что более объёмистый вторичный (циклогексильный) заместитель экранирует амидный атом азота и делает его менее реакционноспособным, чем в случае первичного алкильного заместителя.

Переход к ароматическому заместителю на амидном атоме азота (XVIIe) приводит к относительному увеличению выхода 2-пирролинона XXVIIe сравнительно с минорными продуктами. Возможно, это связано с тем, что амидный атом азота подвергается депротонированию в условиях перегруппировки и при циклизации реагирует в форме аниона.

Таким образом во всех изученных случаях происходит вовлечение α -углеродного атома О-винилацетамидоксима в образующуюся гетероциклическую систему.

Кипячение аддукта XVIIe в кипящем диметилацетамиде в атмосфере азота в течение двадцати минут и последующее разделение продуктов приводят к пирролину XXVIIe с выходом 40% и неразделенной смеси веществ XXVe и XXVIIe (3:2) с суммарным выходом 14%. Как видно, результаты реакции в диметилацетамиде близки

к таковым для мезитилена. Соотношение и выходы продуктов заметно не изменяются. Отсутствие влияния растворителя на выходы и состав продуктов является косвенным аргументом в пользу того, что термическая гетероциклизация *O*-винилацетамидоксимов действительно включает ключевую стадию согласованной [3,3]-сигматропной перегруппировки.

Термические гетероциклизации *O*-винилацетамидоксимов — производных третичных амидов и метилпропиолата

Производные ацетамидоксимов, содержащие в качестве акцептора третичную амидную группу не способны давать 2-пирролиноны XXVI. Поэтому с соответствующими *O*-винилацетамидоксимами - производными пирролидина XVIII_f и морфолина XVII_g можно было надеяться получить более простые смеси продуктов и больший выход α -аминопирролов типа XXV.

Реакции обоих амидоксимов в кипящем мезитилене проходят практически одинаково и приводят к очень близким результатам. Оба эти превращения протекают в тех же условиях и за то же время, что и циклизации, обсуждавшиеся выше. Однако реакции третичных амидов сопровождаются более сильным осмолением, и судя по спектрам ПМР реакционных смесей, продукт их — единственный α -аминопиррол — получается в количестве не превышающем 30%. При этом выделить этот продукт в аналитически чистом виде нам так и не удалось.

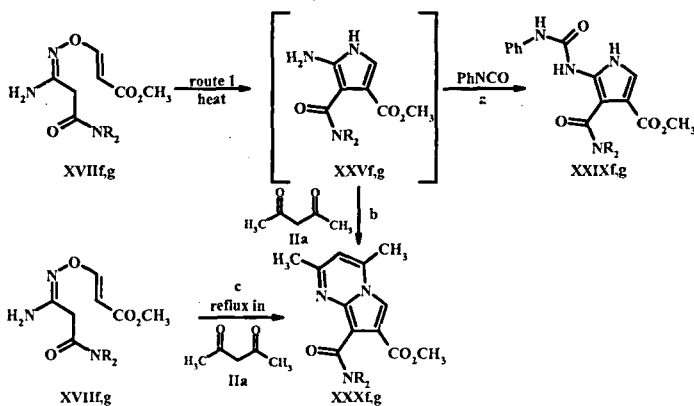


Таблица 4

Выходы производных продуктов перегруппировки XXIX и XXX

	Заместители	Выходы производных, % (способ получения)		
		XXIX(a)	XXX(b)	XXX(c)
f	NR ₂ = пирролидинил	23	18	52
g	NR ₂ = морфолинил	28	20	53

2-Аминопирролы известны своей невысокой устойчивостью, и лишь наличие в их кольце электроноакцепторных заместителей повышает их стабильность. Тот факт, что из α -аминопирролов XXVc-g последние два (XXVf, XXVg) значительно менее стабильны, чем остальные, мы объясняем тем, что в этих двух случаях более стерически загруженная третичная амидная группа не лежит в плоскости пиррольного

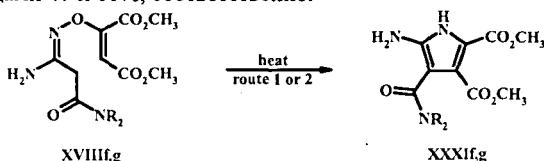
цикла и не участвует в сопряжении, снижая тем самым количество «эффективных» акцепторных заместителей по сравнению с описанными выше вторичными амидами.

Однако нам удалось выделить из реакционных смесей и охарактеризовать производные аминопирролов **XXVf,g** – N-фенилмочевины **XXIXf,g** и пирролопиримидины **XXXf,g**. Первые были получены путем обработки реакционных смесей фенилизоцианатом (способ а). Пирролопиримидины **XXXf,g** были выделены после непродолжительного кипячения реакционных смесей с ацетилацетоном (способ б). Более высокий выход пирролопиримидинов **XXXf,g** был получен при проведении реакции в ацетилацетоне, когда аминопиррол превращается в стабильный пирролопиримидин сразу после образования. Выходы производных указаны в таблице 4.

Кратковременное кипячение раствора винилового эфира **XVIIIf** в диметилацетамиде в атмосфере азота с последующей обработкой фенилизоцианатом приводит к мочеvine **XXIXf** с выходом 62%. Никаких иных продуктов ни выделено, ни обнаружено не было, что косвенно указывает на то, что смена растворителя не влияет на ход реакции (аналогично опыту с эфиром **XVIIe**). Трехкратное же увеличение выхода мочевины (а значит - и предшествующего ей α-аминопиррола **XXVf**) возможно объясняется более высокой растворимостью аминопиррола в диметилацетамиде, вследствие чего он не выпадает в осадок вместе со смолами (как при реакции в мезитиле) и не подвергается локальному перегреву, ускоряющему разложение.

Термические гетероциклизации O-винилацетамидоксимо — производных третичных амидов и диметилового эфира ацетилендикарбоновой кислоты

Термическая перегруппировка аддуктов ацетамидоксимо **If** и **Ig** с ацетилендикарбоновым эфиром **XVIIIf,g** в аналогичных остальных гетероциклизациях условиях приводит к достаточно устойчивым 2-аминопирролам **XXXIf,g** с выходами 47 и 61%, соответственно.



В этом случае строение продуктов не даёт возможности сделать вывод о том, по какому из двух путей **1a** или **2a** (или по обоим одновременно) происходит перегруппировка. По аналогии с вышеописанными реакциями мы можем осторожно предположить, что это – путь **1a**.

Таким образом, мы показали, что термическая перегруппировка O-винил-(аминокарбонил)ацетамидоксимо, проходящая как [3,3]-сигматропный сдвиг с последующей циклизацией образующегося интермедиата, протекает преимущественно через таутомерную форму энгидроксилamina подобно реакции Трофимова. Во всех случаях происходит вовлечение α-углеродного атома ацетамидоксима в кольцо образующегося гетероцикла. Образования имидазолов **XXVIII** не было обнаружено ни в одном из изученных нами случаев.

Строение соединений **XXVc-e**, **XXVIc-e**, **XXVIIc-e** и **XXIXf,g** установлено с помощью спектроскопии ЯМР. Выводы о положении метоксикарбонильной группы и

принадлежности аминопирролов к группам соединений XXV или XXVII оказалось возможным делать на основании констант прямого спин-спинового взаимодействия ядер ^{13}C и ^1H в спектрах ЯМР. Известно, что в пирролах с самыми различными заместителями КССВ С-Н в α -положении составляет порядка 190–195 Гц, в то время как для β -положения эта величина не превышает 175 Гц.

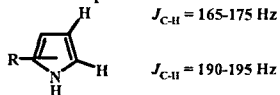


Таблица 5

КССВ $J_{\text{C-H}}$ соединений XXVc-e, XXVIc-e, XXVIIc-e и XXIXf,g

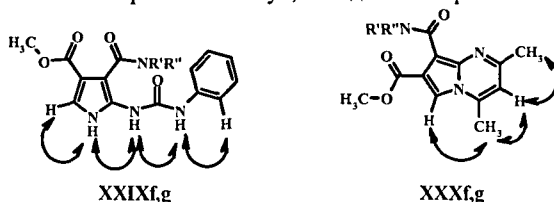
	КССВ $J_{\text{C-H}}$, Гц			
	XXV	XXVI	XXVII	XXIX
c	195	192	173	
d	192	191	172	
e	190	193	174	
f				196
g				196

Действительно, значения КССВ во всех синтезированных нами соединениях хорошо укладывались в один из указанных промежутков, что позволяло легко приписывать им соответствующую структуру.

Значения КССВ $J_{\text{C-H}}$ для всех выделенных соединений приведены в таблице 5.

Спектры NOESY, снятые для соединений XXIX и XXX подтвердили сделанные на основании анализа величин КССВ выводы о строении этих веществ.

На приведенной ниже схеме протоны, между которыми проявляется ЯЭО, важный для установления строения молекул, объединены стрелками.



Термические гетероциклизации O-винил- α -тозилацетамидоксимов

В случае гетероциклизации O-виниловых эфиров производных α -тозилацетамидоксима Ia можно было ожидать образования либо двух типов α -аминопирролов, либо имидазолов.

Однако, перегруппировка в случае O-винилтозилацетамидоксимов XVIIa и XVIIIa либо не происходила, либо сопровождалась очень сильным осмолением – в зависимости от температуры проведения реакции, которую мы варьировали в достаточно широком диапазоне (от 100 до 170°C). Выделить из реакционных смесей какие-либо идентифицируемые продукты нам так и не удалось. Предположив, что в этом случае, как и ранее для пирролов XXVf,g, мы имеем дело с малостабильным по каким-то причинам продуктом (или продуктами), мы прибегли к испытанному методу нагревания в среде ацетилацетона. Непродолжительное кипячение

О-винилацетамидоксимов XVIIa и XVIIIa в растворе ацетилацетона IIa вместе с исчезновением исходного приводит к появлению смеси N-оксида пириимидина VII и пириимидина VIII. Продолжительный же нагрев приводит исключительно к пириимидину VIII с умеренным выходом. Таким образом, перегруппировка не происходит, а вместо неё протекает циклоконденсация, в которой О-винилтозилацетамидоксим XVIIa реагирует как синтетический эквивалент самого амидоксима Ia, что приводит к N-оксиду пириимидина VII. Мы предположили, что пириимидин VIII при этом получается в результате взаимодействия с ацетилацетоном IIa, способным быть восстановителем, удаляющим N-оксидную группу. Для проверки этого предположения мы просто нагревали оксид пириимидина VII в растворе ацетилацетона IIa, и действительно выделили продукт восстановления с умеренным выходом.

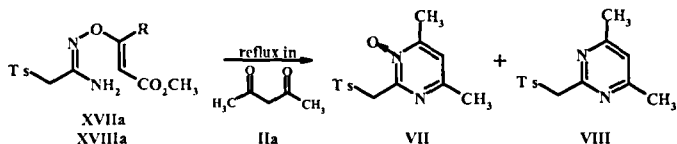


Таблица 6

Выходы продуктов термического превращения соединений XVIIa и XVIIIa в ацетилацетоне

	Выход, %	
	VII	VIII (продолжительный)
XVIIa: R = H	38	39 (58)
XVIIIa: R = CO ₂ CH ₃	23	49 (51)

Использование β-дикетонов для удаления N-оксидного кислорода ранее не описано. Поэтому обнаруженное нами явление требует дальнейшего изучения.

3. Выводы

1. α -Циано- и α -тозилацетамидоксиды реагируют с 1,3-дикарбонильными соединениями и их синтетическими эквивалентами в кислой среде как N,N-динуклеофилы, образуя N-оксиды 2-(цианометил)- и 2-(тозилметил)пиримидинов, соответственно.
2. N-Оксиды 2-(цианометил)пиримидинов в кислой среде легко циклизуются путем присоединения N-оксидного кислорода к нитрильной группе с образованием солей изоксазолопиримидиния.
3. α -(Аминокарбонил)ацетамидоксиды реагируют с ацетилацетоном при катализе как кислотами, так и основаниями как C,N-динуклеофилы, давая нестабильные амиды 2-(гидроксиамино)пиридин-3-карбоновой кислоты, которые в условиях реакции циклизуются в 4,6-диметил-3-оксоизоксазол[3,4-b]пиридин.
4. Термическое превращение виниловых эфиров α -(аминокарбонил)ацетамидоксидов протекает тремя параллельными путями: 3,3-сигматропная перегруппировка таутомерной формы енгидроксиламина и циклизация интермедиата с участием одного из нуклеофильных атомов азота, или 3,3-сигматропная перегруппировка таутомерной формы имина и циклизация с участием α -углеродного атома амидоксима. Во всех случаях α -углеродный атом амидоксима включается в образующийся гетероцикл.
5. Термическая перегруппировка виниловых эфиров – аддуктов N-монозамещенных α -(аминокарбонил)ацетамидоксидов с метилпропиолатом протекает одновременно по трем путям и приводит к образованию 3-(диаминометилен)-2-пирролинонов в качестве основных продуктов.
6. Термическая перегруппировка аналогичных аддуктов, содержащих третичную амидную группу, приводит к образованию только производных 2-аминопиррол-3,4-дикарбоновой кислоты. Термическое превращение тех же соединений в ацетилацетоне дает пирролопиримидины, являющиеся продуктами циклоконденсации 2-аминопирролов и дикетона.
7. Термическая перегруппировка аддуктов α -(диалкиламинокарбонил)ацетамидоксидов с диметилацетилендикарбоксилатом приводит к производным 5-аминопиррол-2,3,4-трикарбоновой кислоты.
8. Ацетилацетон способен восстанавливать N-оксидную группу 4,6-диметил-2-(тозилметил)пиримидин-1-оксида.

Основное содержание диссертационной работы изложено в следующих публикациях:

Список статей, опубликованных в журналах, содержащихся в Перечне ВАК РФ:

1. Галенко, А.В. Реакции α -тозил- и α -циано-ацетамидоксимов с 1,3-дикарбонильными соединениями / А.В. Галенко, П.С. Лобанов, А.А. Потехин // Вестник СПбГУ, сер.4. – 2007. – №1. – С. 84–90.

2. Галенко, А.В. Перегруппировка О-винил- α -(аминокарбонил)ацетамидоксимов, приводящая к 2-аминопирролам и 2-пирролинонам / А.В. Галенко, С.И. Селиванов, П.С. Лобанов, А.А. Потехин // Хим. Гетероцикл. Соед. – 2007. – №9. – С. 1328–1334.

3. Галенко, А.В. Термическая гетероциклизация О-виниловых эфиров акцепторно замещенного ацетамидоксима. Новый путь к 2-аминопирролам / А.В. Галенко, С.И. Селиванов, П.С. Лобанов, А.А. Потехин // Вестник СПбГУ, сер.4. – 2007. – №3. – С. 120–124.

Список других работ:

1. Галенко, А.В., Реакция 3,5-диаминоизоксазола с 3-оксоальдегидами. Синтез и новая циклизация N-оксидов пиримидинов / А.В. Галенко, С.И. Селиванов, П.С. Лобанов, А.А. Потехин // материалы Молодежной конференции по органической химии “Современные тенденции органической химии” – Санкт-Петербург. – 2004. – С. 75-76.

2. Галенко, А.В. Новые реакции акцепторнозамещенных ацетамидинов и амидоксимов с полиэлектрофильными реагентами / А.В. Галенко, А.Г. Орлов, П.С. Лобанов, А.А. Потехин // материалы Международной конференции по органической химии “Органическая химия от Бутлерова и Бельштейна до современности” – Санкт-Петербург. – 2006. – С. 255.

3. Галенко, А.В. Енамины – интермедиаты в циклизациях О-винил- α -ацетамидоксимов / А.В. Галенко, С.И. Селиванов, П.С. Лобанов, А.А. Потехин // материалы IV Всероссийской конференции “Енамины в органическом синтезе” – Пермь. – 2007. – С. 75-77.

Подписано к печати « 4 » мая 2009 г. Формат бумаги 60×84 ¹/₁₆.

Бумага офсетная. Гарнитура Times. Печать цифровая. Печ. л. 1,0.

Тираж 100 экз. Заказ 4454.

Отпечатано в Отделе оперативной полиграфии химического факультета СПбГУ

198504, Санкт-Петербург, Старый Петергоф, Университетский пр. 26

Тел.: (812) 428-4043, 428-6919