

ОРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

УДК 547.282+547.415.3+547.772+547.239

РЕАКЦИОННАЯ СПОСОБНОСТЬ ТАУТОМЕРОВ В РЯДУ ИМИН – 1,3-ОКСАЗАЦИКЛОАЛКАНОВ В РЕАКЦИЯХ АЦИЛИРОВАНИЯ И ЦИАНОЭТИЛИРОВАНИЯ

С. Г. КОНЬКОВА, А. Х. ХАЧАТРЯН, А. Э. БАДАСЯН, С. К. АНТАНОСЯН,
О. С. АТТАРЯН и М. С. САРГСЯН

Институт органической химии НАН Республики Армения, Ереван

Поступило 27 VII 2005

С целью выяснения реакционной способности таутомеров (имин – 1,3-оксазациклоалкан) синтезированы β - или γ -гидроксиимины на основе ацетальдегида и альдегидов пиразольного ряда и изучено их ацилирование и цианоэтилирование. Показано, что в указанных реакциях участвует циклический таутомер.

Табл. 1, библи. ссылок 12.

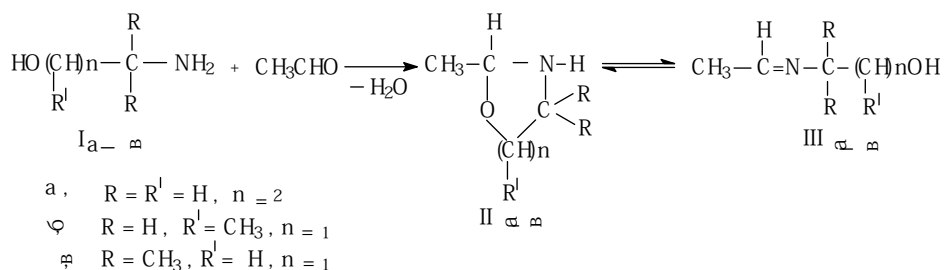
Как известно, производные 1,3-оксазолидина и тетрагидро-1,3-оксазина проявляют разнообразную биологическую и физиологическую активность [1,2], а с химической точки зрения N-незамещенные производные интересны тем, что проявляют кольчато-цепную (оксазациклоалкан – гидроксиимин) таутомерию [3].

Ранее проведенные нами исследования в этой области показали, что хемоселективность взаимодействия β -гидроксиэтил- γ -гидроксипропиларальдиминов (гидроксиимины) с различными электрофилами зависит как от строения субстрата, так и от электрофильности реагентов [4-6].

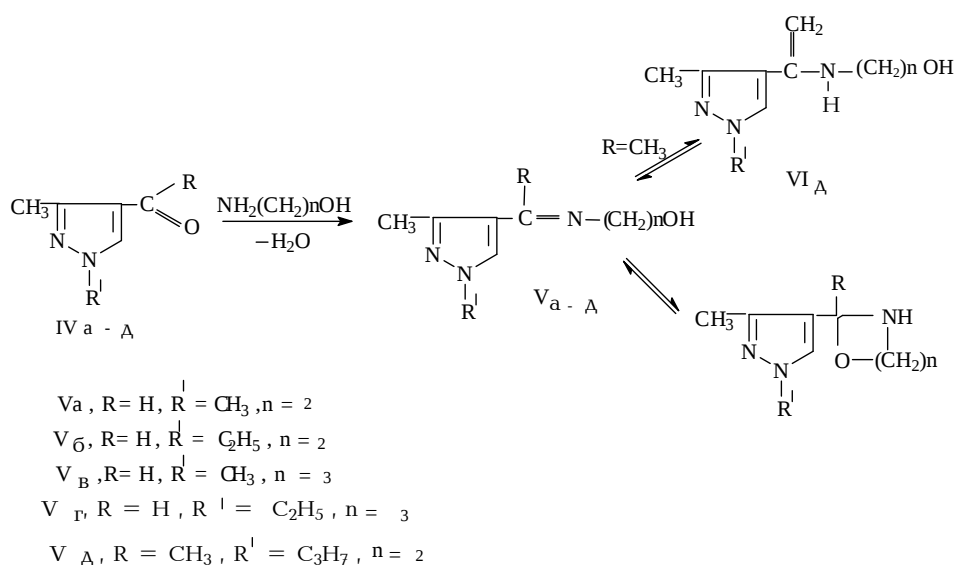
В настоящей работе проведен синтез новых гидроксииминов и изучено их поведение в реакциях ацилирования и цианоэтилирования.

Проведенные опыты показали, что продуктами взаимодействия аминоспиртов Ia-в с ацетальдегидом, в отличие от ароматических альдегидов [4], являются соответствующие оксазациклоалканы IIa-в, которые, согласно ИК спектральным данным, содержат незначительное количество цепного таутомера

Ша-в, в то время как в литературе на основе ЯМР ^1H спектральных данных соединению IIa приписана исключительно циклическая структура [7]. Образование оксазациклоалканов II означает, что при отсутствии сопряжения в иминах III более стабильными становятся циклические таутомеры II.

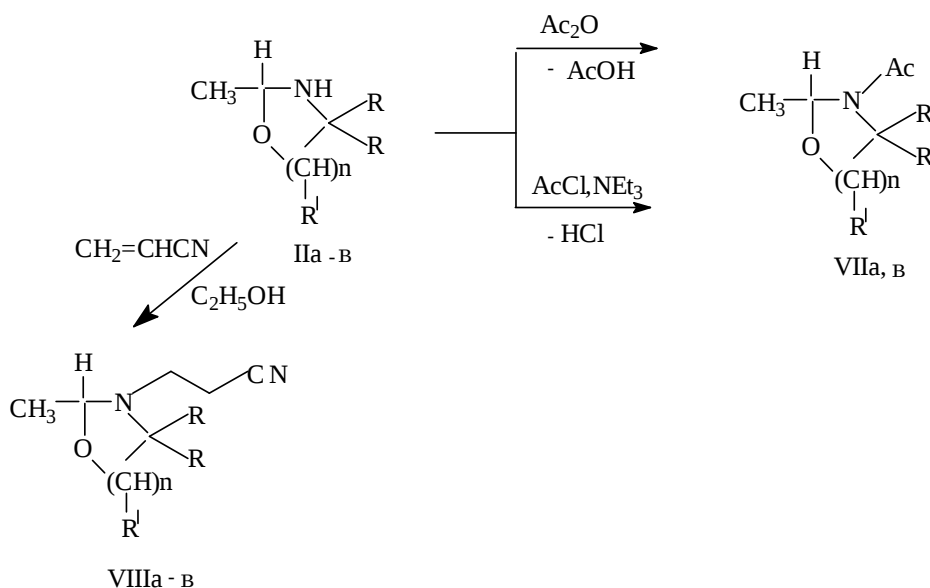


При взаимодействии этанол- и пропаноламинов с карбонильными соединениями пиразольного ряда IV, согласно спектрам ЯМР ^1H , образуются только соответствующие гидроксимины V, т. е. они ведут себя аналогично ароматическим альдегидам, причем в случае с кетоном Vд отсутствует также енаминный таутомер VIд.

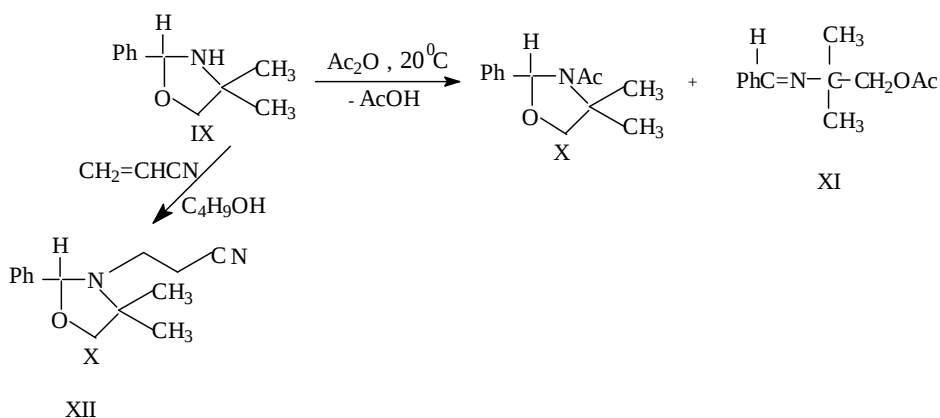


Ацилирование уксусным ангидридом оксазациклоалканов II при комнатной температуре приводит к продуктам циклического таутомера с выходами 80-82%. Аналогичные результаты получаются при ацилировании ацетилхлоридом в присутствии триэтиламина.

Реакции IIa-в с акрилонитрилом в этиловом спирте при 75-80°C приводят к соответствующим нитрилам VIIa-в с выходами 52-68%.

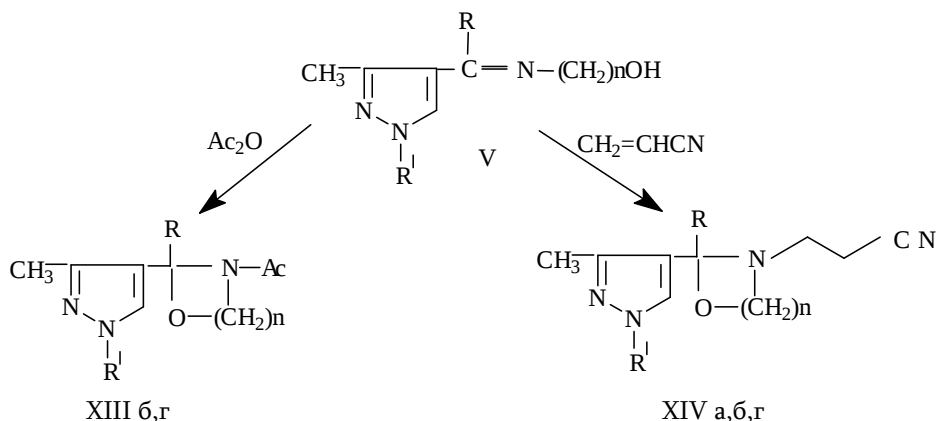


Интересно отметить, что если во втором положении 1,3-оксазолидина IIв метильная группа заменяется фенильной (IX), то происходит как N-, так и O-ацилирование. Надо отметить, что это взаимодействие описано в литературе [8], однако, по мнению авторов, образуется только продукт X.



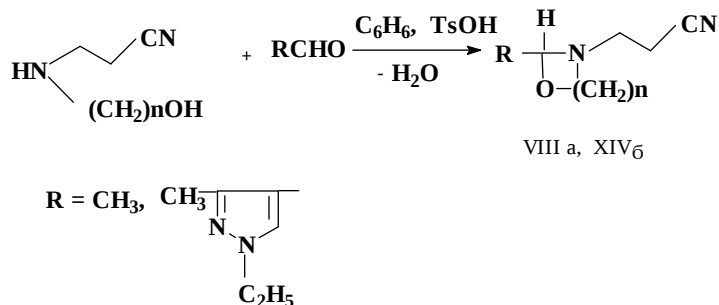
Цианоэтирование 4,4-диметил-2-фенил-1,3-оксазолидина (IX) удалось осуществить лишь при 110-120°C. Понижение реакционной способности циклического таутомера в данном случае, казалось бы, является следствием пространственного фактора двух геминальных метильных групп, поскольку при их отсутствии ацилирование протекает исключительно по атому азота [4]. На наш взгляд, причиной этого является понижение нуклеофильности аминной группировки за счет электроотрицательности фенильной и диметильной групп [9], а образование продукта X означает, что атом азота пространственно доступен.

Гидроксиимины пиразольного ряда V в реакциях ацилирования и цианоэтилирования ведут себя аналогично гидроксииминам бензольного ряда [10], образуя соответствующие замещенные 1,3-оксазациклоалканы XIII, XIV.



Согласно данным ЯМР ^1H спектроскопии, соединения VIII и XIV образуются в виде одного конформера. Учитывая то, что в 1,3-оксазациклоалканах действует обобщенный аномерный эффект [11] и что в тетрагидро-1,3-оксазинах неразветвленные алкильные заместители у атома азота занимают аксиальное положение [12], можно считать, что и цианоэтильная группа также занимает псевдоаксиальное положение. Об этом свидетельствует большая разница (0,72 д.) в химических сдвигах H_{5a} и H_{5b} протонов соединения VIIa и разница в константах спин-спиновой взаимодействия.

Структура продуктов цианоэтилирования VIII и XIV, кроме спектральных методов, доказана также встречным синтезом по следующей схеме:



Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^1H соединений Vб, Vг, Vд, VIIa, VIIб, VIIг, VIIд, VIIIб, VIIIг, XIIIб, XIIIг, XIVа, XIVб, XIVг, XII сняты на приборе "Mercury 300" (300 МГц на протонах при 303°K), а соединения IIа, IIб, IIв, X, XI – на "Varyan" (60 МГц). В качестве стандарта использован ТМС. ИК спектры сняты на приборе "Specord 75-IR."

Общее описание взаимодействия ацетальдегида с аминспиртами Ia-в. К раствору 0,1 *моля* аминспирта в 5 *мл* воды при температуре 0-5°C добавляют в течение 20 *мин* раствор 0,115 *моля* ацетальдегида в 5 *мл* воды. Через 0,5 *ч* к раствору добавляют твердый NaOH до полного насыщения. Отделяют верхний слой, сушат едким натром и перегоняют (табл.).

Общее описание взаимодействия карбонильных соединений пиразольного ряда IVa-д с этанол- и пропаноламинами. Смесь 0,02 *моля* IVa-д и 0,02 *моля* аминспирта в 30 *мл* бензола нагревают с насадкой Дина-Старка до прекращения выделения воды. После удаления бензола остаток перегоняют в вакууме (табл.).

Общее описание ацилирования оксазациклоалканов II и иминов V уксусным ангидридом. К раствору 0,015 *моля* II или V в сухом бензоле при 0-5°C и постоянном перемешивании прибавляют 0,03 *моля* уксусного ангидрида. На следующий день удаляют растворитель и перегонкой выделяют N-ацил-1,3-оксазациклоалканы Va,в и XIIIб,г (табл.).

Взаимодействие 2,4,4-триметил-1,3-оксазолидина (IIв) с ацетилхлоридом в присутствии триэтиламина. К раствору 2,1 *г* (0,018 *моля*) IIв в 10 *мл* сухого бензола и 5 *мл* триэтиламина при 0-5°C добавляют по каплям 1,43 *г* (0,018 *моля*) ацетилхлорида. Выделившуюся соль на следующий день фильтруют, промывают абсолютным эфиром. После удаления растворителей остаток перегоняют и получают 1,76 *г* (62,6%) VIIв с т.кип. 77-79 °C/3-4 *мм*, p_d^{20} 1,4540.

Общее описание цианоэтилирования оксазациклоалканов II и иминов V. Раствор 0,02 *моля* II или V с 0,04 *моля* акрилонитрила, стабилизированного гидрохиноном, в 15 *мл* абсолютного этилового спирта нагревают с обратным холодильником в течение 8-10 *ч*. После удаления спирта перегонкой получают Va-в или XIVa,б,г (табл.).

Цианоэтилирование 2-фенил-4,4-диметил-1,3-оксазолидина (IX) в бутиловом спирте. Раствор 2,65 *г* (0,015 *моля*) 2-фенил-4,4-диметил-1,3-оксазолидина, 1,65 *г* (0,031 *моля*) акрилонитрила в 10 *мл* бутанола нагревают с обратным холодильником в течение 10 *ч*. После отгонки бутанола перегонкой получают 2 *г* (58,3%) 2-фенил-3-пропаннитрил-4,4-диметил-1,3-оксазолидина (XII) с т.кип. 150°C/2 *мм*, p_d^{20} 1,5022. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д. (ДМСО- d_6): 1,21 с (3H, CH₃); 1,32 с (3H, CH₃); 2,55 м (1H, CH₂CN); 2,95 м (1H, CH₂CN); 3,70 д (1H, CH₂O); 3,80 д (1H, CH₂O); 4,88 с (1H, NCHO); 7,38-7,44 м (5H, C₆H₅). ИК спектр, ν , см^{-1} : 2240 (CN).

Ацилирование 2-фенил-4,4-диметил-1,3-оксазолидина (IX) уксусным ангидридом. К раствору 2,65 *г* (0,015 *моля*) IX в 10 *мл* сухого бензола добавляют 3,03 *г* (0,03 *моля*) уксусного ангидрида при 0-5°C. На

Таблица

Некоторые физико-химические константы и данные ИК и ЯМР ¹H спектров соединений II, V, VII, VIII, XIII, XIV.

Соединение	n	R	R ¹	Выход, %	Т. кип., °C/ммт.пл., °C	n _D ²⁰	Данные спектров	
							ИК, ν, см ⁻¹	ЯМР ¹ H, δ, м.д.
IIa [7]	2	H	H	74,2	130-132/670	1,4420	1665(C=N), 3200-3500(OH), 1120-1200 (C-O -C), 3300(NH)	1,25 д (3H, CH ₃); 1,34 квн (1H, CH ₂ CH ₂ CH ₂); 1,68 квн (1H, C CH ₂ CH ₂ CH ₂); 2,88 т (1H, NCH ₂); 3,09 т (1H, NCH ₂); 3,71 т т (1H, CH ₂ O); 4,05 (1H, CH ₂ O); 4,2 кв (1H, HC-CH ₃)
II ₆	1	H	CH ₃	33	75-78/350	1,4274	1665(C=N), 3100-3500(OH), 1120-1200 (C-O -C),	1,11 м (6H, 2CH ₃); 2,57 ш (1H, NH); 2,82 кв (1H, CHO); 3,5 м (2H, CH ₂ N); 4,4 кв (1H, NCHO).
II _B	1	CH ₃	H	72,2	77-78/170	1,4252	3200 -3500(OH), 1120-1200 (C-O -C) , 3280(NH) 1665(C=N),	1,0 с (6H, 2CH ₃); 1,1 д (3H, CH ₃); 1,66 ш (1H, NH); 3,22 с (2H, CH ₂ O); 4,4 кв (1H, OCHN);
Va	2	H	CH ₃	74,8	145/2-3,54	—	1620(кол.пираз.), 1640(C=N), 3100 -3500(OH),	
V ₆	2	H	C ₂ H ₅	93	73-78	—	1630(кольцо), 1650(C=N), 3100 -3500(OH),	1,42 т (3H, CH ₃ CH ₂); 2,26 с (3H, CH ₃ C=); 3,50 т (2H, NCH ₂ CH ₂ O); 3,59 т (2H, , CH ₂ O); 3,8 ш (1H, OH); 4,08 кв (2H, CH ₃ CH ₂ N); 7,74 с (1H, CH=); 8.15 с (1H, CH= N).
V _B	3	H	CH ₃	72,3	175/4	1,5390	1630(кол.пираз.), 1640(C=N), 3100 -3500(OH),	
V _Г	3	H	C ₂ H ₅	86,4	158-159 /1,5	1,5322	1620-1640(C=N и кольцо пираз.), 3100 -3500(OH),	1,42 т (3H, CH ₃ CH ₂); 1,74 квн (2H, CH ₂ CH ₂ CH ₂); 2,30 с (3H, CH ₃ C=); 3,55 дт (4H, CH ₂ CH ₂ CH ₂); 3,95 ш (1H, OH); 4,05 кв (2H, CH ₃ CH ₂ N); 7,75 с (1H, CH=); 8,14с (1H, CH= N)

Продолжение таблицы

V _д	2	CH ₃	C ₃ H ₇	48,6	150- 152/3	1,5254	1610,1620 (коль) 1650(C=N), 3100 - 3500(OH),1650 (NC=O)	0,94т (3H, <u>CH</u> ₃ CH ₂ CH ₂); 1,84 квн (2H,CH ₃ <u>CH</u> ₂ CH ₂); 2,09 с (3H,CH ₃ - C=N); 2,29с (3H,CH ₃ пираз.кольца); 2,63т (2H, OCH ₂ <u>CH</u> ₂ N); 2,95 ш (1H,OH); 3,65 т (2H, <u>OCH</u> ₂); 3,92 т (2H, CH ₃ CH ₂ <u>CH</u> ₂ N); 7,64 с (1H, HC=).
VII _а	2	H	H	81,5	90- 95/3- 4	1,4742	1650 ((NC=O)	1,40 ш (3H, <u>CH</u> ₃ -CH); 1,6-1,8 м (2H, CH ₂ <u>CH</u> ₂ CH ₂); 2,0 с (3H,CH ₃ CO); 3,60 м (2H, NCH ₂); 3,95 дт (2H,OCH ₂); 5,62ш (1H, NCHO).
VII _в	1	CH ₃	H	80,6	72/4	1,4542	1650(NC=O)	1,3-1,44 м (9H,3CH ₃); 1,91 с и 2,05 с (3H, <u>CH</u> ₃ CO); 3,67д (1H, CH ₂ O); 3,80 д (1H, CH ₂ O); 5,35 кв (1H, NCHO).
XIII ₆	2	H	C ₂ H ₅	50	163/3	1,5128	1620,1630 (пираз.кол), 1660(NC=O)	1,41 т (3H, <u>CH</u> ₃ -CH ₂); 1,8 д и 2,02 д (3H,CH ₃ CO); 2,19 с (3H,CH ₃ -C=); 3,45 д.т (1H, N <u>CH</u> ₂ CH ₂); 3,64 д.т (1H, N- <u>CH</u> ₂ CH ₂); 3,95-4,09 м (4H, NCH ₂ CH ₃ и CH ₂ O); 6,91 д (1H, NCHO); 7,3 с и 7,44 с (1H, CH=).
XIII _г	3	H	C ₂ H ₅	80,5	65- 66	—	1620-1660 (NC=O и кольцо пираз.)	1,42 т (3H,CH ₃ , J=7,2 Гц); 1,47 шд (1H,CH ₂ , J=13,0 Гц); 1,85 м (1H, CH ₂); 2,07с и 2,10 с (3H,CH ₃ CO);3,07 ш (1H,NCH ₂); 3,67 ддт (1H,OCH ₂ , J=11,5; 5,1;1,6 Гц); 3,77 тд (1H, OCH ₂ , J=11,5; 5,1; 2,8 Гц); 4,02 кв (2H, N <u>CH</u> ₂ CH ₃ , J=7,2 Гц); 4,35 ш (1H, NCH ₂); 6,48 ш (1H, NCHO); 7,29 с (1H, HC=)
VIII _а	2	H	H	66	100- 103/3	1,4680	1050,1120, 1150 (C-O-C), 2240 (CN)	1,21 д (3H,CH ₃ , J=11 Гц); 1,18 м (1H _в , CH ₂ <u>CH</u> ₂ CH ₂); 1,9 м (1H _а , CH ₂ <u>CH</u> ₂ CH ₂); 2,45 т (2H, CH ₂ CN , J=13,5 Гц); 2,74-3,1 м (4H, CH ₂ N , NCH ₂); 3,6 тд (1H _в , CH ₂ O, J=13,5 и 3,2 Гц); 3,92 дт (1H _а ,CH ₂ O , J=11 и 2,1 Гц); 4,21кв (1H, NCHO, J=11 Гц)
VIII ₆	1	H	CH ₃	67,6	106/3	1,4560	1050, 1120,1150 (C- O-C), 2240 (CN)	

Окончание таблицы

VIII _B	1	CH ₃	H	52	120/2- 3	1,4594	1100-1200 (C-O-C), 2230(CN)	1,08 с (3H, CH ₃); 1,15 с (3H, CH ₃); 1,22 д (3H, CH ₃ CH) 2,45 т (2H, CH ₂ CN); 2,55 м (1H, NCH ₂ CH ₂ CN); 2,95 м (1H, NCH ₂ CH ₂ CN); 3,55 дд (2H, CH ₂ O); 4,24 кв (1H, NCHO)
XIV _a	2	H	CH ₃	66,1	175/2	1,5140	1090,1110, 1150 (C-O-C), 2230 (CN), 1620,1655 (пираз.кольцо)	2,18 с (3H, CH ₃ -C=); 2,55 т (2H, CH ₂ CN); 2,8 м (2H, NCH ₂ CH ₂ N); 2,95 м (1H, OCH ₂ CH ₂ N); 3,4 м (1H, OCH ₂ CH ₂ N); 3,81 с (3H, CH ₃ N); 4,02 т (2H, CH ₂ O); 4,8 с (1H, NCHO); 7,4 с (1H, HC=)
XIV ₆	2	H	C ₂ H ₅	79	180/2	1,5190	1100,1120, 1150 (C-O-C), 2240 (CN), 1620,1655 (пираз.кольцо)	1,4 т (3H, CH ₃ CH ₂); 2,18 с (3H, CH ₃ -C=); 2,45 м (2H, CH ₂ CN); 2,76 и 3,35 дт (2H, CNCH ₂ CH ₂ N); 3,45м (2H, NCH ₂ CH ₂ O); 3,84 д.т (2H, CH ₂ O); 4,0 кв ((2H,CH ₃ -CH ₂); 4,4 с (1H, NCHO); 7,4 с (1H, CH=)
XIV _Г	3	H	C ₂ H ₅	70,1	192/4	1,5150	1105,1120, 1140 (C-O-C), 2240 (CN), 1635,1660 (пираз.кольцо)	1,42 т (3H, CH ₃ CH ₂); 1,38 м и 1,98 м (2H, CH ₂ CH ₂ CH ₂); 2,18 с (3H, CH ₃ -C=); 2,25 т (2H, CH ₂ CN); 2,65-2,78 м (NCH ₂ CH ₂ CN); 2,95 дт (1H, NCH ₂ CH ₂ CH ₂); 3,21 м (1H, NCH ₂ CH ₂ CH ₂); 3,72 дт (1H, CH ₂ O); 4,05 кв (2H, NCH ₂ CH ₃); 4,1 м (1H, CH ₂ O); 5,0 с (1H, NCHO); 7,35 с (1H, =CH);

следующий день отгоняют растворитель и перегонкой выделяют 2,45 г (74,4%) смеси 3-ацил-2-фенил-4,4-диметил-1,3-оксазолидина (X) и N-2-(1-ацетокси-2-метилпропил-бензальдимины (XI), перегнавшейся при 112-130°C в процентном соотношении 35:65. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.(CCl_4): 6,1 с (NCHO); 8,3 с (CH=N). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1730, 1700 (COOC); 1660 (NCO); 1630 (C=N).

Взаимодействие 3-(3-гидроксипропил)аминопропаннитрила с ацетальдегидом. К смеси 2,64 г (0,06 моля) ацетальдегида в 15 мл дихлорметана и 4 г MgSO_4 при 0-5°C при перемешивании добавляют по каплям раствор 2,56 г (0,02 моля) нитрила в 15 мл дихлорэтана в течение 20 мин, после чего перемешивают еще 2 ч при комнатной температуре. После удаления соли и растворителя перегонкой получают 2,4 г (77,9%) VIIa с т.кип. 105-108°C/4 мм, n_D^{20} 1,4696.

Взаимодействие 3-(2-гидроксиэтил)аминопропаннитрила с 1-этил-3-метил-4-формилпиразолом (IVб). Смесь 2,76 г (0,02 моля) IVб, 2,28 г (0,02 моля) нитрила 0,1 г (0,00058 моля) пара-толуолсульфокислоты в 20 мл сухого бензола нагревают с насадкой Дина-Старка до прекращения выделения воды. После удаления растворителя перегонкой получают 3,8 г (81,2%) XIVб с т.кип. 190°C/5 мм, n_D^{20} 1,5180.

ԱՅԻԼԱՅՄԱՆ ԵՎ ՑԻԱՆԷԹԻԼԱՅՄԱՆ ՌԵԱԿՑԻԱՆԵՐՈՒՄ ԻՄԻՆ – 1,3-ՕՔՍԱԶԱՑԻԿԼՈՍԼԿԱՆ ՏԱՌԻՏՈՄԵՐՆԵՐԻ ՇԱՐՔԻ ՌԵԱԿՑԻՈՆՈՒՆԱԿՈՒԹՅՈՒՆԸ

Ս. Գ. ԿՈՆԿՈՎԱ, Ա. Խ. ԽԱՉԱՏՐՅԱՆ, Ա. Է. ԲԱԴԱՍՅԱՆ, Ս. Կ. ԱՆՏԱՆՈՍՅԱՆ,
Հ. Ս. ԱԹԱՐՅԱՆ և Մ. Ս. ՍԱՐԳՍՅԱՆ

Տառատոմերների՝ իմին – 1,3- օքսազացիկլոպլան ռեակցիոնունակությունը պարզելու նպատակով ացետալդեհիդի և պիրազոլային շարքի ալդեհիդների հիման վրա սինթեզվել են β - կամ γ - հիդրօքսիիմիններ և ուսումնասիրվել են դրանց ացիլացումն ու ցիանէթիլացումն: Ցույց է տրվել, որ նշված ռեակցիաներում մասնակցում է օղակային տառատոմերը:

THE REACTIVITY OF THE TAUTOMERS IN THE IMINE – 1,3-OXAZA-CYCLOALKANES SERIES IN THE REACTIONS OF THE ACYLATION AND THE CYANOETHYLATION

S.G.KONKOVA, A.KH.KHACHATRYAN, A.E. BADASYAN, S.K. ANTANOSYAN,
H.S. ATTARYAN and M.S.SARGSYAN

With the aim to ascertain of the reactivity of the tautomers (imine – 1,3-oxazacycloalkane) it has been synthesized β - or γ - hydroxyimines on the base of the acetaldehyde and aldehydes of the pyrazole series and has been studied of them acylation and cyanoethylation.

It has been shown, that in the indication of the reactions is partaking of the cycle tautomer.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Рахманкулов Д.Л., Зорин В.В., Латыпова Ф.Н., Злотский С.С., Караханов Р.А. // ХГС, 1982, №4, с. 435.
- [2] Chalina E., Dantchev D., Georgiev A., Mitova K. // J. Arch.Pharm., 1986, v. 319, №7, p. 593. РЖХим., 1986, 24 Ж 294.
- [3] Alva Astudillo M.E., Chokotho Norris C.J., Jarvis T.C., Johnson C.D., Lewis C.C., McDonnell P.D. // Tetrahedron, 1985, v.41, №24, p.5919. РЖХим., 1989, 14 Ж 2.
- [4] Конькова С.Г., Бадасян А.Э., Аттарян О.С., Хачатрян А.Х., Саргсян М.С., Довлатян В.В. // Хим.ж.Армении, 1997, т.50, №3-4, с.161.
- [5] Конькова С.Г., Бадасян А.Э., Хачатрян А.Х., Саргсян М.С. // Хим. ж. Армении, 1999, т.52, №4, с.16.
- [6] Конькова С.Г., Бадасян А.Э., Хачатрян А.Х., Саргсян М.С. // Хим. ж. Армении, 2003, т. 56, №4, с. 80.
- [7] Booth H. And Lemieux R.U. // Canadion J. Chem., 1971, v.49, p.777.
- [8] Пат.США, №3825555, 1974 // Lajiness T.- РЖХим., 1975, 9 О 403 П.
- [9] Марч Дж. Органическая химия, т.1, М., Мир, 1987, с.348.
- [10] Конькова С.Г., Абовян Г.М., Хачатрян А.Х., Бадасян А.Э., Паносян Г.А., Саргсян М.С. // Хим.ж.Армении, 2003, т.56, №4, с.118.
- [11] Кёрби Э. Аномерный эффект в органических соединениях. М., Мир, 1985, с. 32.
- [12] Allingham Y., Cookson R.C., Crabb T.A., Vany S. // Tetrahedron, 1968, v. 24, p. 4625.