

УДК 547.314+547.738+547.78

© 1991 г.

СИНТЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ХИМИИ p, π -НЕПРЕДЕЛЬНЫХ АМИНОВ

Маретина И. А.

Обобщены данные о реакционной способности π - и π -аминов винил-ацетиленового ряда, а также π -аминокарбонильных соединений в реакциях электрофильного и нуклеофильного присоединения с участием π - и двух-центровых реагентов. Амины указанных типов являются синтонами в построении пяти-, шести-, семи- и восьмичленных циклов с двумя гетероатомами, а также конденсированных циклов. Проанализировано влияние строения ацетиленового соединения на характер взаимодействия. Обсуждены особенности внутримолекулярного и межмолекулярного маршрутов реакции. Отмечены особенности реакции циклоприсоединения всех трех типов аминов с участием апротонных полярных систем, содержащих кратные связи, а также в реакциях 1,3-диполярного циклоприсоединения.

Библиография — 108 ссылок.

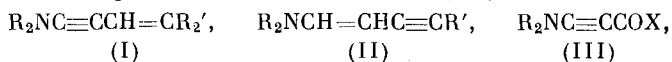
ОГЛАВЛЕНИЕ

I. Введение	103
II. Взаимодействие p, π -непредельных аминов с одноцентровыми электрофильными и нуклеофильными реагентами	104
III. Реакции гетероциклизации с участием p, π -непредельных аминов и дифункциональных реагентов	118
IV. Циклоприсоединение 1,3-диполярных реагентов	128

I. ВВЕДЕНИЕ

Ацетилены и их азотсодержащие производные играют большую роль в современном органическом синтезе, о чем свидетельствует ряд обзоров [1—3] и монографии [4—7].

В химии ацетиленов за последнее десятилетие получили развитие неклассические направления, среди которых особое место занимают исследования в области π - и π -аминов винилацетиленового ряда (I), (II), а также π -аминокарбонильных соединений (III).



где $X = H, R', OR'$.

Эти классы соединений обладают реакционной способностью, отличной как от соответствующих непредельных сопряженных углеводородов и карбонильных соединений, так и от третичных аминов. Непредельные азотсодержащие системы описываемых типов, получаемые на основе диацетилена [1], винилацетилена и пропаргилового спирта (продуктов промышленного органического синтеза), являются перспективными синтонами в построении пяти-, шести-, семи- и восьмичленных гетероциклов с двумя гетероатомами, а также конденсированных циклов. Кроме того, в препаративном плане алкениламинами и π -аминокарбонильными соединениями являются исходными продуктами в синтезе не описанных ранее классов полифункциональных соединений.

Изучение реакций p, π -сопряженных непредельных аминов с бифункциональными соединениями, установление взаимосвязей строения, природы реагента и направления взаимодействия открывают пути синтеза

практически важных соединений с заданной структурой. В этом направлении в последние годы развивается химия инаминов. С их участием проведены многоступенчатые синтезы терпенов, стероидов [8], витамина D₃ [9], пептидов [5]. Сопряженные инамины, содержащие акцепторные группы, особенно перспективны в этом плане. Они гораздо более активны, чем простые и винилацетиленовые инамины и, кроме того, имеют в своем составе несколько реакционных центров, что расширяет их синтетические возможности.

В одном из своих последних обзоров Шрот [2] указывает, что «тройная связь в синтезе гетероциклов выступает в роли скрытой карбонильной функции и в реакциях с ее участием вместо обычной карбонильной конденсации происходит гетеронуклеофильное присоединение, равнозначное винилированию по гетеронуклеофильному центру». Развивая концепцию «алкины как псевдокарбонильные соединения», автор формулирует правила ориентации, которые в основном обусловлены электронными эффектами, но не учитывают влияния иных факторов.

Примерами более сложных закономерностей, имеющих место при формировании циклов, является химия *p,π*-непределельных аминов (I) — (III).

II. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ *p,π*-НЕПРЕДЕЛЬНЫХ АМИНОВ С ОДНОЦЕНТРОВЫМИ ЭЛЕКТРОФИЛЬНЫМИ И НУКЛЕОФИЛЬНЫМИ РЕАГЕНТАМИ

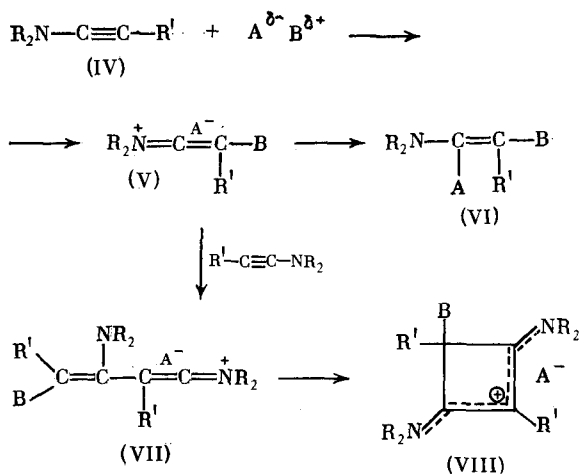
1. Реакции алкенилинаминов

Впервые соединение со структурой инамина (ряда фенотиазина) было случайно получено в 1958 г. Начиная с 1961 г. работами бельгийских химиков, изучавших реакцию нуклеофильного замещения галогена у *sp*²- и *sp*-атомов углерода, был разработан ряд препаративных методов синтеза соединений этого класса. В тот же период некоторые синтезы инаминов были осуществлены в лаборатории Вийе в ФРГ, в лаборатории Фицини во Франции, в лаборатории Аренса в Голландии, в лаборатории А. А. Петрова в СССР и рядом авторов в США [5].

В отличие от ацетиленовых углеводородов *p,π*-непределельные сопряженные инамины являются сильными нуклеофилами.

При взаимодействии инаминов (IV) с полярной молекулой A^{δ-}B^{δ+} реакция проходит по C(2)-атому углерода с образованием кетен-иминиевой соли (V) (схема 1).

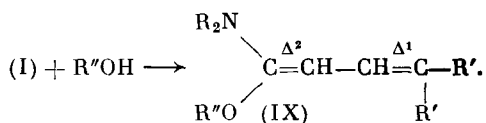
Схема 1



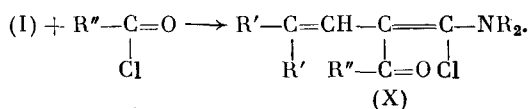
При этом вполне вероятно допустить механизм, включающий присоединение B^+ по азоту, и тогда характер взаимодействия напоминал бы соответствующие енамины [6], однако устойчивые соли такого типа не были получены. Между тем в работах Дренфа [10] проведено кинетическое исследование кислотно-катализируемой гидратации инаминов методом остановленной струи, подтвердившее образование продуктов N-протонирования с последующим переносом заряда на атом C(2) углерода ацетиленовой связи. Константа скорости гидратации инаминов в 2000 раз выше константы скорости гидратации енаминов. Это связано с тем, что процесс перехода протона от атома азота к β -углеродному атому инамина согласованный, в котором удаление и присоединение протона совершаются в одну стадию.

Дальнейшие пути превращения кетен-имминиевой соли могут быть разные. Так, при действии электрофильных реагентов, обладающих слабонуклеофильным анионом, кетен-имминиевая соль (V), подвергается атаке не анионом, но второй молекулой инамина, причем образуется енамин-кетен-имминиевый интермедиат (VII), который далее подвергается внутримолекулярному С-алкилированию с образованием продукта присоединения В⁺ к циклобутadiену — π-циклобутенильному катиону (VIII) [11].

Реакционная способность 1-диалкиламино-3-алкен-1-инов значительно ниже, чем простых инаминов, поэтому взаимодействие с электрофильными реагентами, обладающими слабонуклеофильным анионом, например с фенолами, происходит в отличие от вышеприведенного примера (VIII) с образованием аддукта (IX) — диеновых кетен-О, N-ацеталей — 1-диалкиламино-1-арилокси(1-алкокси)-1,3-пентадиенов. При этом реакция происходит и регио- и стереоспецифично по Δ^2 -связи с образованием *cis*-аддукта [12].



В реакциях с электрофильными реагентами с сильнонулеофильным анионом кетен-имминиевая соль (V) присоединяет анионоидную часть А⁻. Например, реакция 1-диалкиламино-3-алкен-1-инов с хлористым ацетил- и хлористым бензоилом образует 1-диалкиламино-1-хлор-2-ацетил (бензоил)-1,3-пентадиены (X), способные к перегонке продукты [13].

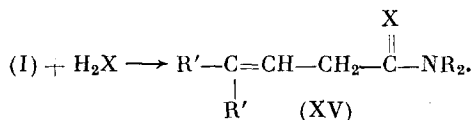


В ряде примеров кетен-имминиевая соль (V) достаточно нуклеофильна сама по себе и вступает в кляйзеновскую перегруппировку. Так, в реакциях 1-диалкиламино-3-пентен-1-инов с пропаргильным спиртом синтезированы диалкиламиды β -алленовых кислот разветвленного строения (XI) [14]. Реакция с производным пропаргильного спирта протекает достаточно легко, ибо электроноакцепторная ацетиленовая группировка увеличивает кислотность спирта.



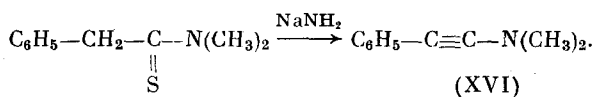
Стереоспецифичности взаимодействия не наблюдалось. Реакция региоселективна и проходит в том же направлении, что и все рассмотренные реакции — с фиксацией нуклеофильной частицы у С(1)-алкенилинина. Однако образуется смесь *Z*- и *E*- Δ^2 -изомеров. Изомерный состав колеблется в широких пределах и при повторении синтеза не воспроизводится. Причиной этого явления является легкость изомеризации этиленовой связи с серосодержащими заместителями, хорошо известная в химии серы. Не исключено, что наряду с электрофильным имеет место радикальный процесс. Взаимодействие (I) с RSH существенно отличается от реакций простых инаминов, где присоединение пропентиола сопровождается тиокляйзеновской перегруппировкой с образованием тиоамидов [5].

Группировка $R_2NC\equiv C-$ есть скрытая функция амидов кислот. Так, присоединение соединений типа H_2X ($X=O, S, Se$) к 1-диалкиламино-3-алкен-1-инам образует амиды 3-пентеновых кислот, а также 3-тио- и селеналкеновых кислот (XV) [19, 20].



Тиольная группа обладает значительно большей кислотностью и нуклеофильностью, чем гидроксильная в аналогичных соединениях. Поэтому реакции с серо- и селеноводородом идут намного легче, чем с водой, и реакционная способность реагента увеличивается в ряду $O < S < Se$.

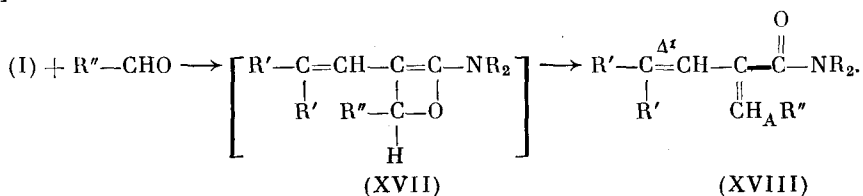
Для амидов тионовых кислот описана обратная реакция, т. е. синтез инаминов на их основе. Амиды карбоновых кислот в обратную реакцию не вступают [5].



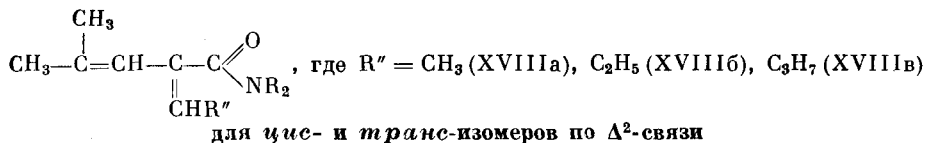
Гидратация алкенилиналинов сама по себе представляет сравнительно небольшой интерес, однако следует иметь в виду ее значимость для осуществления реакции дегидратации в синтезе функциональных производных карбоновых кислот и синтезе пептидов [5, 20].

Таким образом, обобщая данные по реакциям инаминов винилацетиленового ряда с одноцентровыми нуклеофилами, можно сделать вывод, что подобно инэфирам, инаминам и алкенилинэфирам направление атаки нуклеофила — С(1)-атом гетерозамещенной ацетиленовой связи.

Алкенилиналины реагируют с соединениями, содержащими такие полярные кратные связи, как $>C=O$ (альдегиды, кетоны, сложные эфиры), с образованием промежуточных продуктов циклоприсоединения подобно простым инаминам [26]. Так, инамины (I) с альдегидами как жирного, так и ароматического рядов в отсутствие катализатора образуют с выходом 60—65% замещенные амиды непредельных кислот (XVIII) [21].



Химические сдвиги винильных протонов



Соединения	δ_{H} (найдено), м. д.		δ_{H} (вычислено), м. д.	
	<i>цис</i>	<i>транс</i>	<i>цис</i>	<i>транс</i>
(XVIIIa)	5,52	—	6,00	6,45
(XVIIIб)	6,36	—	6,74	7,42
(XVIIIв)	6,56	—	7,01	7,69

Вероятно, реакция проходит через циклический оксетеновый интермедиат, образующийся в результате синхронного присоединения карбонильной группы к тройной связи. Так, в реакции 1-диэтиламино-4-метил-3-пентен-1-ина с бутаналем в спектре ПМР наряду с сигналами продукта (XVIII) присутствовал слабый триплет в области 4,23 м. д., который мог бы принадлежать протону оксетенового цикла (XVII). Этот сигнал исчезал после повторной съемки спектра через 2 сут. Интермедиаты типа (XVII) были выделены в реакциях инэфиров с кетонами [22].

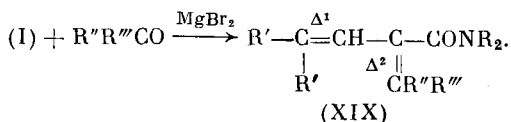
Спектры ПМР соединений (XVIII) (табл. 1) свидетельствуют об образовании только одного изомера по Δ^2 -связи. Для решения вопроса о его строении экспериментальные величины химических сдвигов протона H_A были сопоставлены с величинами, вычисленными по известной формуле [54]

$$\delta_{\text{H}} = 5,25 + Z_{\text{gem}} + Z_{\text{цис}} + Z_{\text{транс}}.$$

Из приведенных данных видно, что найденные значения близки к вычисленным для *цис*-изомера и сильно отличаются от вычисленных для *транс*-изомера. *цис*-Строение продуктов (XVIII) согласуется с предположением, что реакция проходит через пространственно фиксированный оксетеновый цикл. Соотношение изомеров по Δ^1 -связи аддуктов примерно соответствует соотношению изомеров по двойной связи в исходном инамине — 30% *транс*-изомера и 70% *цис*-изомера. Таким образом, двойная связь исходного инамина (I) в реакции не участвует.

По литературным данным [23] алкиламины легко реагируют с кетонами. Осуществить реакцию алкенинаминов с кетонами в условиях проведения реакции для альдегидов удалось лишь в одном случае, а именно в случае реакции алкенинамина (II) с циклогексаноном. Однако выход составил 50% и количество катализатора было увеличено втрое.

Ацетон и ацетофенон реагируют с алкенинаминами в присутствии стехиометрических количеств бромистого магния, который, образуя комплекс с кетоном, повышает относительный положительный заряд на углеродном атоме карбонильной группы [21].

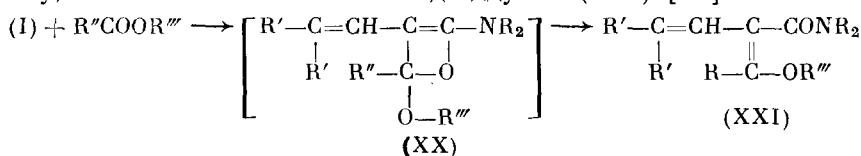


Региоселективность реакции сохраняется, однако в случае ацетофенона нарушается стереоспецифичность реакции, и соотношение изомеров по Δ^2 -связи составляет 67 : 33.

Таким образом, показано, что алкенинамины реагируют с альдегидами региоселективно и стереоспецифично по тройной связи в присутствии каталитических количеств $\text{BF}_3 \cdot \text{O}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$. Кетоны вступают в реакцию лишь в присутствии стехиометрических количеств MgBr_2 с сохранением региоселективности и нарушением стереоспецифичности присоединения.

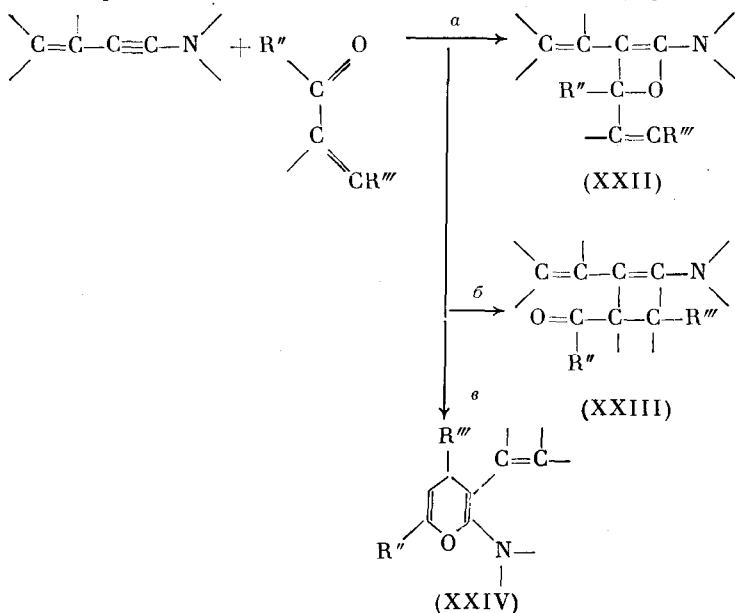
Уменьшение электрофильной активности карбонильной группы при переходе от кетонов к эфирам карбоновых кислот приводит к понижению их реакционной способности по отношению к алкенинаминам. Эфират брома магния в этом случае катализирует присоединение только этилацетата, причем только при нагревании.

Для сложных эфиров существенной становится и разница в реакционной способности между алифатическими и ароматическими соединениями. Метилбензоат присоединяется к алкенинаминам только в присутствии стехиометрических количеств трехфтористого бора с выходом продуктов всего 6—7%. При перегонке реакционной массы отгоняется основная часть непрореагировавшего метилового эфира бензойной кислоты. Не вступивший в реакцию алкенинамин полимеризуется, чем, по-видимому, и объясняется низкий выход аддуктов (XXI) [24].



Присоединение идет строго хемоселективно, взаимодействие осуществляется только по тройной связи инамина. Присоединение идет по типу [2+2]-циклоприсоединения. Образующиеся интермедиаты с оксетеновым циклом (XX) не фиксируются, а сразу же превращаются в диалкилами́ды соответствующих кислот.

В случае α, β -непредельных альдегидов и кетонов возможно несколько путей циклоприсоединения к алкенинаминам ($\alpha - \text{в}$) [25].



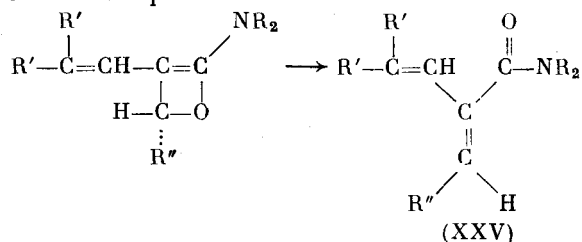
Протеканию реакции по пути в ([2+4]-циклоприсоединение) должна способствовать относительная вероятность цисоидной конформации диена, а по пути β — трансоидной конформации. Действительно, пока-

зано [26], что [2+2]-циклоприсоединение по связи С=С карбонильного соединения (путь б) характерно для циклических кетонов с фиксированной трансoidной конформацией.

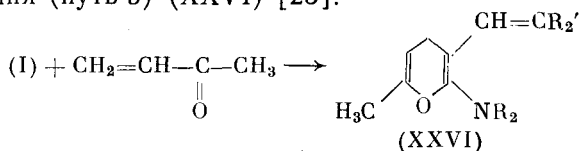
В связи с этими соображениями исследовали поведение алкенинами в реакциях с α,β -непредельными карбонильными соединениями, у которых возможное вращение по связи С—С предполагает быстрые переходы *цис*-конформации в *транс*- и наоборот. Для коричневого альдегида можно было ожидать превращений по всем трем путям. Оказалось, что в реакции с ним 1-диэтиламино-1-пропина наблюдается образование аддуктов лишь по путям а и в [27, 28]. В описываемом примере реакция идет только по карбонильной группе (путь а).

Фенилпропиоловый альдегид мог бы присоединяться с образованием продуктов превращения циклобутадиенового интермедиата, что характерно для реакции алкилинаминов с активированными ацетиленами [29, 30]. Однако в случае алкенинаминов присоединение идет только по группе альдегида >C=O (путь а) через стадию образования оксетенового цикла.

Исходя из данных ПМР-спектра следует, что по связи Δ^2 образуется только один изомер. Промежуточный оксетен подвергается электроциклическому раскрытию по пути наименьших стерических препятствий. При этом, как и в случае алифатических и ароматических альдегидов [26], образуется *E*-изомер.



С метилвинилкетонам алкенинамины реагируют по типу [2+4]-циклоприсоединения (путь в) (XXVI) [25].



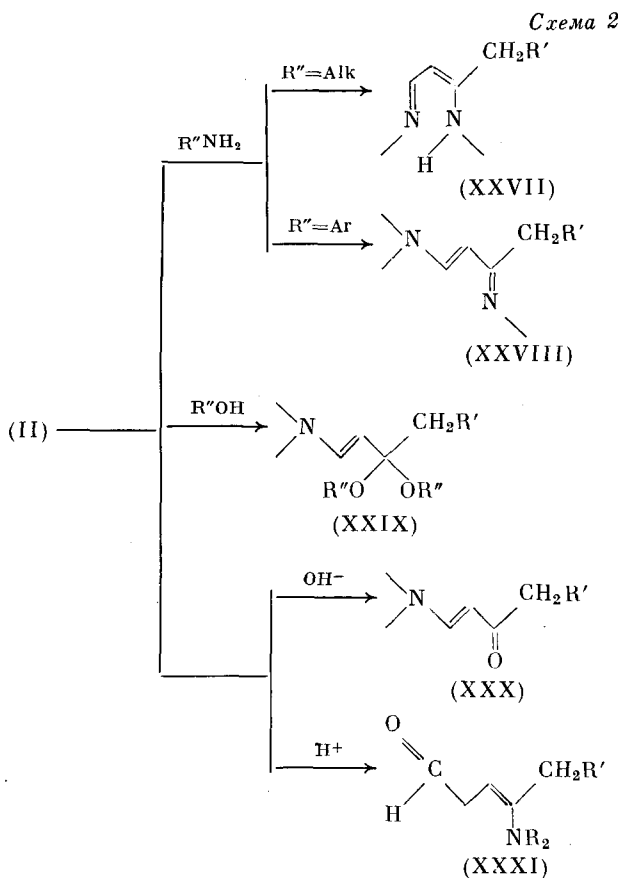
В литературе содержатся довольно скудные данные о 4Н-пиранах. Тем не менее интерес к соединениям этого рода велик. Он обусловлен главным образом тем, что они представляют собой удобные исходные соединения для синтеза пирилевых солей, а также для получения ненасыщенных 1,5-дикетонов [31]. Интересно отметить, что енамины с метилвинилкетонам реагируют либо по пути гетероциклизации с образованием дигидро-4Н-пирана, либо с переносом протона с образованием амидов непредельных кислот [32]. Для инаминов же перенос протона невозможен из-за полной насыщенности соответствующих центров. Исходя из вышесказанного, алкенинамины могут быть исключительно полезными реагентами для синтеза диалкиламино-4Н-пиранов.

Таким образом, выбор места атаки по группировкам >C=O или >C=C< определяется относительным соотношением реакционной способности этих групп в молекулах α,β -непредельных альдегидов и кетонов.

2. Енамины винилацетиленового ряда $R_2N-CH=CH-C\equiv CR'$ в реакциях с одноцентровыми реагентами

Таким образом, в отличие от ацетиленовых углеводородов в ряду ен- и инаминов легко осуществляются электрофильные реакции и как следствие присоединение нуклеофильных реагентов в присутствии минеральных кислот и без них. Однако в зависимости от расположения аминогруппы у этиленового или ацетиленового фрагментов ениновой системы связей ее влияние на направление реакций присоединения различно.

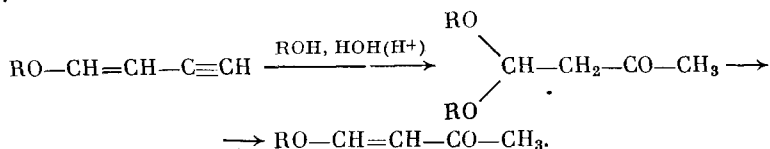
Так, енамины $R_2N-CH=CH-C\equiv CR'$ (II) в реакции с первичными алифатическими аминами в результате присоединения с соблюдением винилологии и обмена аминогруппами образуют потенциально таутомерные аминокротоноальдимины (XXVII); напротив, ариламины присоединяются через стадию образования соединений (XXVIII) [33, 34].



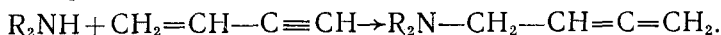
Присоединение спиртов, катализируемое основаниями, приводит к винилогам амидацеталей (XXIX) [35]. В зависимости от условий реакции при гидратации соединений (II) получают β -аминовинилкетоны или β -аминокротоновый альдегид [35, 37].

Следует отметить препаративные возможности синтезов на основе соединения (XXVII), которое в ходе последовательного С-алкилирования и гидрирования образует N-монозамещенные 1-аминоалканы, проявляющиеся как синтоны для нуклеофильного введения 4-аминобутильной группы ($R=H$) [36].

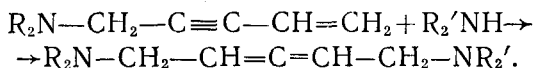
Интересно отметить, что реакция 1-алкокси-1-бутен-3-инов со спиртами образует в основном С(1)-аддукты, последующая гидратация которых приводит к β-кетоацетальам, а термоллиз — к β-алкоксивинилкетонам [4].



Сопряженная ениновая система винилацетилена, по данным Энгельгардта [38], присоединяет вторичные амины в 1,4-положения.



Такой же порядок присоединения обнаружил Баданян в реакциях несопряженных третичных аминов [39], т. е. влияние азота не проявляется.



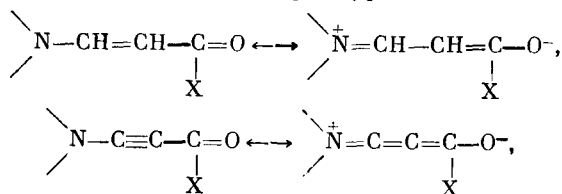
Поскольку химия енаминов (II) является предметом обзора [1] и монографии [4], в данной статье отмечаются только общие тенденции реакционной способности этого класса соединений по отношению к аминам других типов.

3. Инаминокарбонильные соединения $\text{R}_2\text{NC}\equiv\text{CCOX}$ (III) в реакциях с одноцентровыми реагентами

Химия енаминокарбонильных соединений довольно широко освещена в литературе в монографии [40] и ряде обобщающих статей последних лет [2, 41]. Ацетиленовые аналоги карбонильных соединений, впервые полученные спустя 100 лет после синтеза их этиленовых аналогов, значительно менее исследованы. Данные относительно реакционной способности немногочисленны и не обобщены.

Изучено электронное влияние донорной и акцепторной групп этиленовых и ацетиленовых, диалкиламинакарбонильных соединений на распределение электронной плотности в молекуле методом спектроскопии ЯМР ^{13}C . Исследованы константы спин-спинового взаимодействия ядер $^{13}\text{C}-^{13}\text{C}$ ($^1J_{\text{CC}}$) двойной и тройной связей ен- и инаминов (табл. 2) (импульсная последовательность Inadegate с подавлением сигналов ^{13}C -изотопомеров [42]).

Установлено, что в случае ен- и инаминокарбонильных соединений наблюдается значительное отклонение в сторону уменьшения величин от значений, рассчитанных по аддитивной схеме. Причина этого явления кроется в выравнивании кратностей связей в силу прямого полярного сопряжения через двойную (тройную) связь неподеленной пары электронов атома азота и π-системы карбонильного фрагмента, которое может быть изображено граничными структурами.



X = H, R', OR'.

Таблица 2

Химические сдвиги ^{13}C и константы спин-спиновой взаимодействия ^{13}C — ^{13}C β -замещенных снминов и инаминов ^а

№ п/п	Формула	Параметры спектров ЯМР ^{13}C						
		С (1)	С (2)	С (3)	С (4)	С (5)	С (6)	$J_{3,4}$
1	$(\overset{1}{\text{CH}_3}-\overset{2}{\text{CH}_2})_2\text{N}-\overset{3}{\text{CH}}=\overset{4}{\text{CH}}-\overset{5}{\text{CH}_2}-\overset{6}{\text{CH}_3}$	12,75	45,03	136,94	99,64	24,75	16,90	79,2
2	$(\overset{1}{\text{CH}_3}-\overset{2}{\text{CH}_2})_2\text{N}-\overset{3}{\text{CH}}=\overset{4}{\text{CH}}-\overset{5}{\text{CH}}=\overset{6}{\text{CH}_2}$	13,33	45,38	141,57	99,41	138,49	103,43	77,2
3	$(\overset{1}{\text{CH}_3}-\overset{2}{\text{CH}_2})_2\text{N}-\overset{3}{\text{CH}}=\overset{4}{\text{CH}}-\overset{5}{\text{CHO}}$ ^б	11,54 14,74	42,74 50,22	159,14	100,99	188,21	—	71,8
4	$(\overset{1}{\text{CH}_3}-\overset{2}{\text{CH}_2})_2\text{N}-\overset{3}{\text{CH}}=\overset{4}{\text{CH}}-\overset{5}{\text{CO}}-\overset{6}{\text{CH}_3}$ ^б	13,01	44,42	150,67	96,83	192,83	27,47	70,8
5	$(\overset{1}{\text{CH}_3}-\overset{2}{\text{CH}_2})_2\text{N}-\overset{3}{\text{CH}}=\overset{4}{\text{CH}}-\overset{5}{\text{CO}}-\overset{6}{\text{OCH}_3}$ ^б	13,30	45,31	157,09	83,48	169,37	49,88	72,8
6	$(\overset{1}{\text{CH}_3}-\overset{2}{\text{CH}_2})_2\text{N}-\overset{3}{\text{C}}\equiv\overset{4}{\text{C}}-\overset{5}{\text{CH}_3}$	12,87	48,94	83,39	57,36	3,18	—	189,2
7	$(\overset{1}{\text{CH}_3}-\overset{2}{\text{CH}_2})_2\text{N}-\overset{3}{\text{C}}\equiv\overset{4}{\text{C}}-\overset{5}{\text{CH}}=\overset{6}{\text{CH}}-\overset{7}{\text{CH}_3}$ ^в	13,17	48,85	99,73	63,19	112,15	128,30	174,1
8	$(\overset{1}{\text{CH}_3}-\overset{2}{\text{CH}_2})_2\text{N}-\overset{3}{\text{C}}\equiv\overset{4}{\text{C}}-\overset{5}{\text{CH}}=\overset{6}{\text{CH}}-\overset{7}{\text{CO}}-\overset{8}{\text{CH}_3}$ ^г	13,15	48,22	110,89	70,86	126,79	126,79	175,6
9	$(\overset{1}{\text{CH}_3}-\overset{2}{\text{CH}_2})_2\text{N}-\overset{3}{\text{C}}\equiv\overset{4}{\text{C}}-\overset{5}{\text{CO}}-\overset{6}{\text{CH}_3}$	13,03	47,95	104,80	77,79	180,19	31,39	186,5
10	$(\overset{1}{\text{CH}_3}-\overset{2}{\text{CH}_2})_2\text{N}-\overset{3}{\text{C}}\equiv\overset{4}{\text{C}}-\overset{5}{\text{CO}}-\overset{6}{\text{OCH}_3}$	12,94	47,66	98,76	65,44	155,70	50,98	177,0

^а транс-Изомеры: химические сдвиги приведены в м. д. от ТМС с точностью $\pm 0,05$ м. д.; КССВ ^{13}C — ^{13}C приведены в Гц с точностью $\pm 0,2$ Гц. ^б Сигналы атомов углерода С (1) и С (2) удвоены в соединении 3 и заметно уширены в соединениях 4, 5 вследствие заторможенного внутреннего вращения вокруг связи С—N. ^в С (7) 15,47 м. д. ^г С (7) 194,98 м. д., С (8) 26,96 м. д.

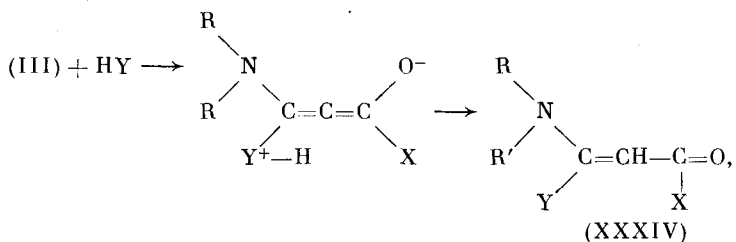
Оценен вклад биполярной резонансной формы, которая в случае енаминокарбонильных соединений составляет около 30%, а для их ацетиленовых аналогов превышает 50%.

При анализе химических сдвигов в спектрах ЯМР ^{13}C углеродных атомов тройной связи замещенных инаминов и сравнении этих данных с соответствующими величинами для соединений этиленового ряда сделан вывод о наличии встречной поляризации ортогональной π -системы тройной связи в инаминах, содержащих акцепторные группы. Этот эффект проявляется в аномально низких значениях вклада экранирования диалкиламиногруппой ближайшего к азоту С-атома кратной связи.

Полученные данные о строении инаминокарбонильных соединений свидетельствуют о том, что на распределение электронной плотности в молекуле, а следовательно, и на реакционную способность рассматриваемых систем существенное влияние оказывает сопряжение донорной и акцепторной групп с кратной связью, что приводит к специфическим свойствам карбонилсодержащих диалкиламиноацетиленов, отличающимся как от свойств простых инаминов [5, 26], так и ацетиленовых кетонов [43].

В то время как простые инамины реагируют с мононуклеофильными соединениями лишь после предварительного протонирования [44], инаминокарбонильные соединения присоединяют спирты, аммиак и амины в отсутствие катализатора уже при комнатной температуре (инаминоальдегиды) либо при 60—70°С (инаминокетоны и сложные эфиры) [45, 46].

Механизм, стереохимия и кинетика присоединения подробно изучены в работе [47], где отмечено, что лимитирующей стадией процесса является нуклеофильная атака спирта или амина по С(3) углеродному атому. Образующееся биполярное соединение стабилизируется переносом протона, причем в полярных апротонных растворителях получающийся продукт имеет *E*-форму (внутримолекулярный перенос протона), а в протонных растворителях образуется смесь *E*- и *Z*-изомеров (возможно внешнее протонирование). При повышении температуры происходит взаимный переход *E*- и *Z*-форм друг в друга.

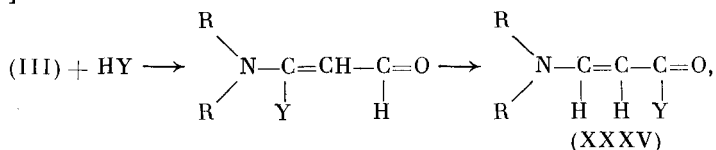


$\text{Y} = \text{OR}', \text{NH}_2, \text{NHR}', \text{NR}_2'$.

Присоединение мононуклеофилов к активированным ацетиленам является реакцией второго порядка, скорость взаимодействия: 1) симбатна увеличению основности реагентов (амины присоединяются легче спиртов, вторичные амины — быстрее первичных и аммиака); 2) симбатна увеличению электрофильной силы реакционного центра С(3) (скорость присоединения убывает в ряду: инаминоальдегид > инаминокетон > сложный эфир аминокриловой кислоты); 3) увеличивается с ростом полярности растворителя (за счет лучшей сольватации переходного биполярного состояния).

Обнаружено, что продукты присоединения низших спиртов к инаминоальдегидам при нагревании или при воздействии протонных кислот или кислот Льюиса способны перегруппировываться в изомерные эфиры аминокриловой кислоты. При этом формально происходит миграция

алкоксигруппы от углеродного атома C(3) к карбонильной группе. Инаминокетоны и сложные эфиры к подобной трансформации не способны [45, 48].

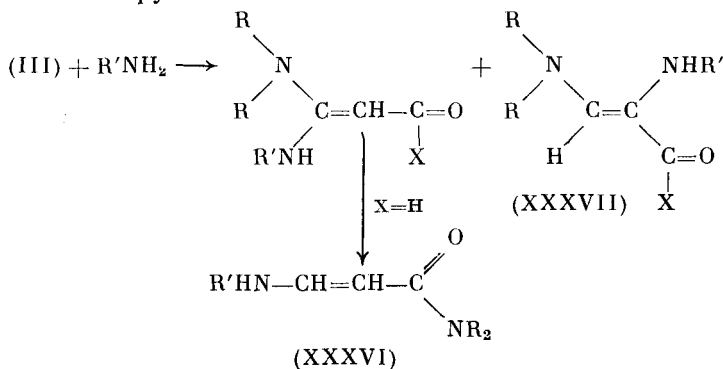


X = H, Y = OCH₃, OC₂H₅.

Эфиры 3-диметиламиноакриловой кислоты получают в *E*-конфигурации с выходом 55—60%.

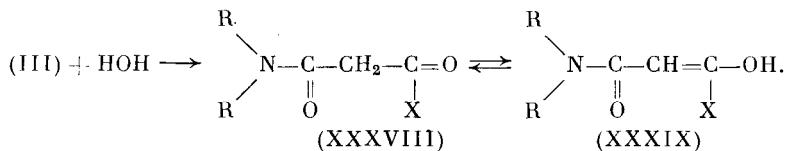
Перегруппировка осуществляется через оксетеновый цикл с миграцией кислородного атома и диметиламиногруппы [45].

Продукты присоединения аминов к инаминоальдегидам подвержены перегруппировке в гораздо меньшей степени, но и здесь с выходом несколько процентов получаются диметиламиды 3-аминоакриловых кислот, т. е. происходит подобная миграция кислородного атома и вновь вступившей аминогруппы.



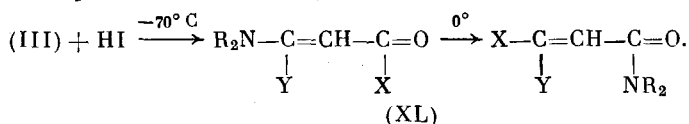
При присоединении аммиака и аминов к инаминоальдегидам и инаминокетонам наблюдается также образование продуктов обратного порядка присоединения по кратной связи, т. е. атаки атома азота по углеродному атому C(2) (XXXVII) [49].

Гидратация инаминокарбонильных соединений происходит в нейтральной среде при температуре 20° С для инаминоальдегидов и 60—70° С для кетонов и сложных эфиров [45].



Получающиеся амиды кетокислот существуют в виде таутомерной смеси кетонной и енольной форм, причем содержание последней по данным ПМР-спектроскопии в растворе CDCl₃ колеблется от 4% для сложных эфиров (X=OCH₃) до 20% для кетонов (X=CH₃). Инаминокарбонильные соединения легко присоединяют кислоты по тройной углерод-углеродной связи [45, 48]. Геометрия конечного продукта определяется природой акцепторной группы. Для альдегидов реакция проходит стереоспецифично, для кетонов с высокой стереоселективностью образуются *транс*-аддукты (*Z*-конфигурация), в то время как сложные эфиры дают *цис*- и *транс*-аддукты в сравнимых количествах.

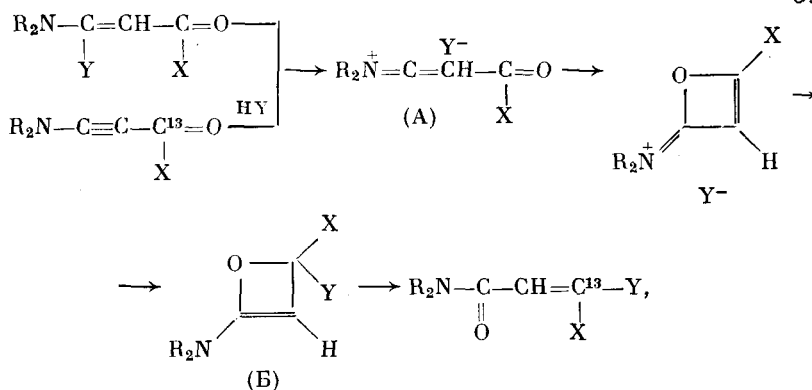
В подавляющем большинстве случаев получающиеся продукты чрезвычайно легко перегруппировываются с образованием замещенных диалкиламидов карбоновых кислот олефинового ряда (XL) (амино-, меркапто- и оксикарбоновые кислоты).



Перегруппировка не имеет места или происходит в незначительной степени только в случае сложного эфира диметиламинопропиоловой кислоты ($X=OCH_3$) или при присоединении фтористого водорода ($Y=H$). Аддукты такого рода устойчивы даже при нагревании.

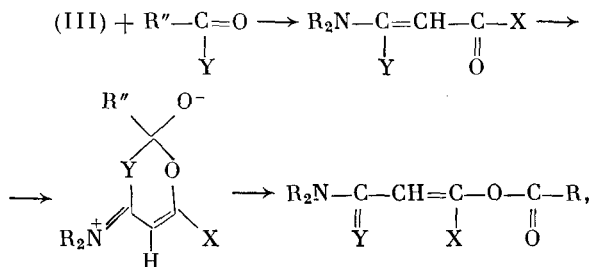
Доказанный авторами работ [45, 50, 51] оксетеновый механизм перегруппировки применим только для продуктов присоединения галогеноводородных кислот к инаминокарбонильным соединениям (схема 3).

Схема 3



$Y = F, Cl, Br.$

В случае присоединения органических карбоновых и тиокарбоновых кислот механизм перегруппировки несколько иной, он заключается во внутримолекулярном образовании промежуточного шестичленного биполярного иона с последующим стереоспецифичным раскрытием цикла [50].

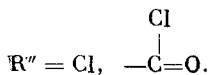
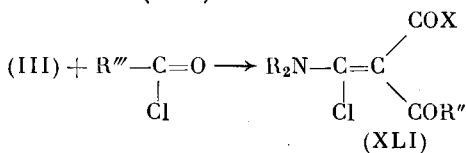


$Y = O, S.$

В данном случае получается уже *цис*-продукт, способный к изомеризации при нагревании до $60-70^{\circ}C$ в термодинамически более стабильный *транс*-изомер.

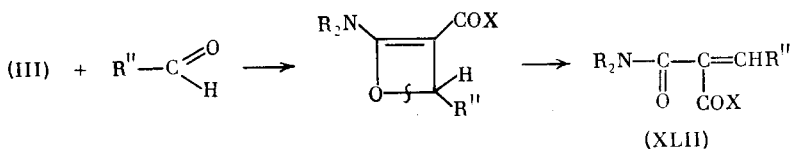
Ацилирование инаминокарбонильных соединений рассматривалось на примере их взаимодействия с фосгеном и дихлорангидридом щавелевой кислоты [52]. Установлено, что эти реагенты присоединяются по тройной связи активированного инамина в соответствии с распределе-

нием электронной плотности (XLI).



Образующиеся продукты чрезвычайно реакционноспособны и легко вступают в реакции гетероциклизации с рядом бифункциональных реагентов.

Совершенно в ином направлении протекает взаимодействие с альдегидами инаминокарбонильных соединений. Здесь наблюдается аналогия с реакцией инаминов (I). При температуре 0—5°С в растворе хлористого метилена происходит [2+2]-циклоприсоединение карбонильной группы по тройной связи активированного ацетилена с образованием промежуточного продукта оксетенового типа.



Стереоспецифическое раскрытие оксетенного цикла приводит к производным амидов непредельных кислот (XLII), имеющих *цис*-конфигурацию этиленового фрагмента [53].

Инаминокарбонильные соединения в реакциях с гетерокумуленами образуют циклические продукты по схеме [2+2]- и [2+4]-циклоприсоединения [54, 55] (схема 4)

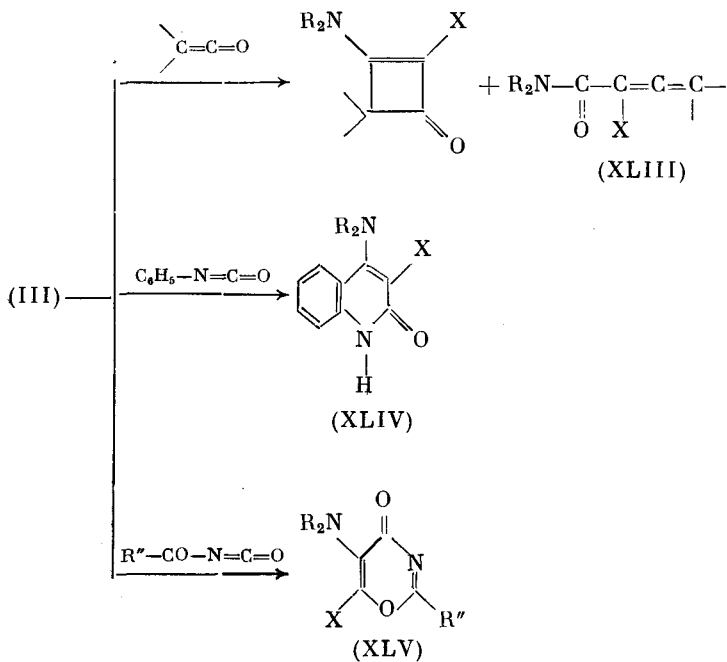
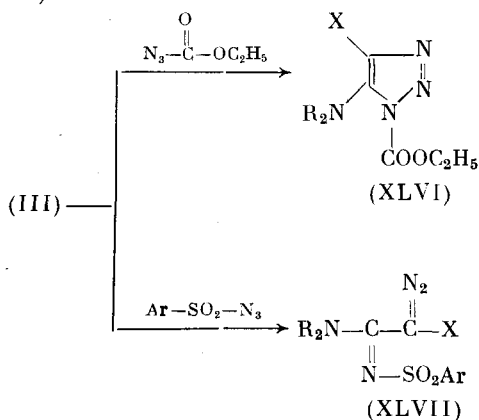


Схема 4

Подобно инаминам и карбонилсодержащим ацетиленам инаминокарбонильные соединения вступают в реакцию с 1,3-диполярными соединениями [45]. Так, при взаимодействии с этилазидоформиатом при 65° С с хорошим выходом образуются замещенные триазолы. Арилсульфенилазиды, однако, образуют главным образом продукт раскрытия триазольного цикла, изомерный присутствующему лишь в небольших количествах триазолу [56] (XLVI).



III. РЕАКЦИИ ГЕТЕРОЦИКЛИЗАЦИИ С УЧАСТИЕМ *p, \pi*-НЕПРЕДЕЛЬНЫХ АМИНОВ И ДИФУНКЦИОНАЛЬНЫХ РЕАГЕНТОВ

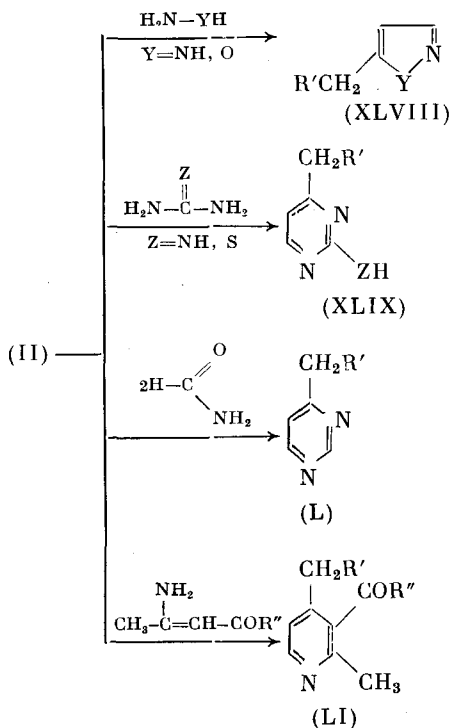
Реакция енаминов (II) с дифункциональными соединениями является общим методом синтеза пяти- и шестичленных гетероциклов, при этом енамины (II), по данным обзоров [1, 2], являются поставщиками трехуглеродных синтонов.

В кислой среде енамины (II) протонируются с образованием сопряженного карбениевого иона ($\text{R}_2\text{N}-\text{CH}=\text{CH}-\overset{+}{\text{C}}=\text{CH}_2 \leftrightarrow \text{R}_2\text{N}^+=\text{CH}-\text{CH}=\text{C}=\text{CH}_2$), дальнейшие пути превращения которого определяют строение конечных продуктов. Так, реакция сопряженного карбениевого иона с двухцентровыми реагентами с α, β -расположением замещенных групп проходит с участием С(1) и С(3) реакционных центров амина и приводит к образованию 5-замещенных изоксазолов и пиразолов (XLVIII) [57, 58], 2-замещенных 4-алкилпиримидинов (XLIX), (L) [59—61] и 2,4-диалкил-3-замещенных пиридинов (LI) [57, 62—65] (схема 5).

Поскольку в условиях кислотного катализа стадией, завершающей циклизацию, является реакция карбкатиона с нуклеофилом, строение конечного продукта будет в значительной мере определяться активностью электрофильных центров С(1) и С(3) в сопряженном карбкатионе. Для енаминов (II) наибольшее влияние оказывает электрофильный центр С(1) и синтез является направленным [66].

В связи со сказанным следует особо подчеркнуть препаративную ценность метода, ибо использование в качестве исходных веществ β -дикарбонильных соединений или 1-алкокси-1-алкен-3-инов в синтезах указанных циклов дает смесь 3- и 5-изомеров для изоксазолов и пиразолов и смесь 2,4- и 2,6-диалкилзамещенных пиридинов [66].

Образование циклов с участием енаминов (II) происходит и в условиях прямой нуклеофильной атаки. Так, енамин (II) с формамидом с хорошим выходом образует 4-алкилпиримидины (L). По-видимому, взаимодействие происходит путем переаминирования диалкиламиногруппы с образованием формаминосоединения, которое декарбонируется в



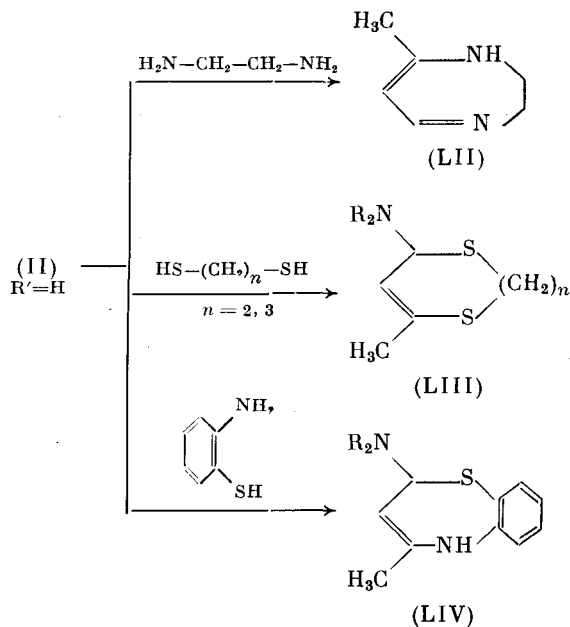
имин, последний с участием еще одной молекулы формамида образует 4-метилпиридин (L) [61].

Такая же ситуация имеет место в реакциях с метиленовыми кетимидами, где образуются 3-функционально замещенные 4-алкилпиридины [64]. Из нескольких альтернативных маршрутов реакции реализуется маршрут, где происходит переаминирование гетерогруппы с участием электрофильного центра C(1) и первичной аминной функции, сопровождающееся внутримолекулярной циклизацией в результате атаки метиновой функцией центра C(3), что приводит к образованию 2,4-замещенных пиридина. Такой маршрут реакции подтверждают данные по выделению продуктов переаминирования, литературные сведения о конфигурации енаминокетон и енаминонитрил [66].

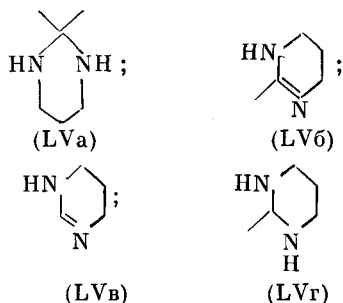
В рамках рассмотренных представлений о химизме процесса протекает реакция енаминов (II) с 1,2-диаминоэтаном с образованием 2,3-дигидро-1,4-дизапинов (LII) [67—69] (схема 6).

Взаимодействие 1-диалкиламино-1-бутен-3-инов с 1,2-этандитиолом и 1,3-пропандитиолом также происходило по 1,3-реакционным центрам сопряженной системы связей с образованием 7-диалкиламино-5-метил-7Н-2,3-дигидро-1,4-дитиепинов и 2-диалкиламино-4-метил-8Н-6,7-дигидро-1,5-дитиоцинов соответственно (LIII) [70, 71]. 2-Аминотиофенол с енаминами (II) в отличие от реакции с алкенилинаминами также образовал продукт 1,3-атаки сопряженной системы связей 2-диалкиламино-4-метил-5Н-1,5-бензотиазепин (LIV) [70, 72].

По-видимому, такие реакции енаминов (II) с α,γ -дифункциональными реагентами происходят также необычно, так как при нормальном ходе процесса должны были бы получаться N-гетероциклы с большим числом звеньев в кольце. Например, реакция 1,3-бутадиена с 1,3-диаминопропаном привела не к 8-членному циклу, а к образованию продукта бис-при-



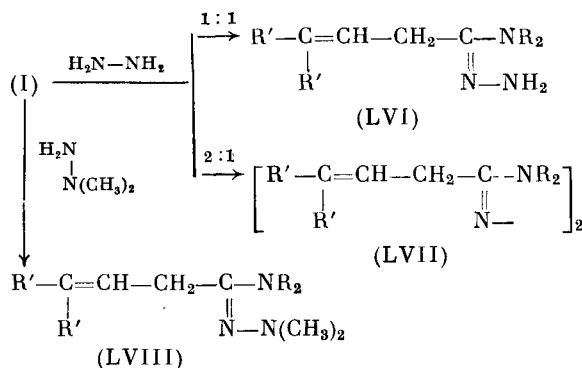
соединения типа (XXVII), который в результате разрыва по углерод-углеродной связи превращается в тетрагидро- и гексагидропиримидины (LV) [35]:



По иной схеме, а именно по схеме 1,4-присоединения, осуществлен синтез пирролов с различными вариациями заместителей, в том числе на основе бутадиина и аммиака или первичных аминов в присутствии солей меди [1, 4, 73].

Поскольку исходные енамины (II) могут быть получены прямым взаимодействием диацетилен и вторичных аминов, описанные синтезы очень перспективны в плане их промышленного освоения. В плане синтетических возможностей енамины (II) не являются эквивалентом 1,1-диметокси-3-бутанона, промышленного продукта, получаемого на основе диацетилен [74].

Инамины (I) ведут себя иначе в такого рода синтезах. Инамины (I) в реакциях с двухцентровыми бинуклеофилами с α, γ -положением реакционных центров типа гидразина и гидроксиламина образуют нециклические аддукты с участием только C(1) электрофильного центра — азины диалкиламидов 3-пентеновых кислот (LVI) [75] (схема 7), что соответствует направлению присоединения этого реагента к ω -диэтиламино-фенилацетилену [76].

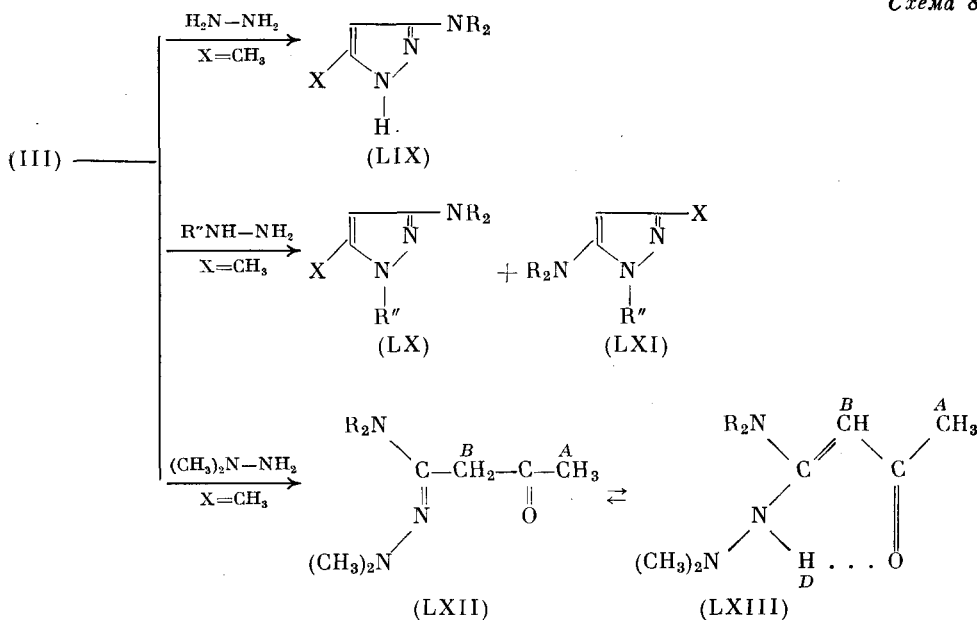


Изменив соотношение реагентов, а именно увеличив количество гидразина, можно выделить продукты моноприсоединения — амиды 3-пентенгидразоновых кислот (LVII) [57]. Реакция инаминов (I) с несимметричными диалкилгидразинами проходит аналогично с образованием N,N-диалкиламидов 3-пентенгидразоновых кислот (LVIII) [75].

Реакции инаминов винилацетиленового ряда с гидразином существенно отличаются от реакции с винилацетиленовыми енаминами тем, что происходят только по ацетиленовой связи с образованием моноаддукта, легко вступающего в реакцию со второй молекулой инамина. Наблюдаемые различия связаны с особенностями механизма нуклеофильной атаки ацетиленовой связи, сопряженной с донором [77].

Изучено взаимодействие инаминокарбонильных соединений (III) с супернуклеофилами — гидразином, его алкил-, фенил- и несим-диметилгидразином. Реакция 4-диалкиламино-3-бутин-2-онов с гидразином проходит с участием электрофильных центров субстрата C(1) и C(3) и приводит к образованию 3(5)-диалкиламино-5(3)-метилпиразолов с выходом 56—63% (LIX) [78, 79] (схема 8).

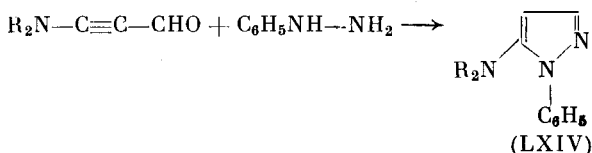
Схема 8



Взаимодействие 4-диалкиламино-3-бутин-2-онов с монозамещенными гидразинами (метил; пропил, фенил) во всех случаях приводило к смеси

изомерных продуктов (LX), (LXI) [79], отвечающих различной ориентации атомов азота гидразина относительно реакционных центров инаминокетонров. Соотношение изомеров определялось по данным спектроскопии ПМР и ГЖХ-анализа и составляло во всех случаях 3 : 4.

Полученные данные свидетельствуют о сравнимой реакционной способности обоих электрофильных центров. Однако усиление активности карбонильной группы при переходе к инаминоальдегидам и приводит к преимущественной атаке аминогруппой гидразина карбонильного фрагмента субстрата. Так, в реакции 3-диэтиламинопропиналя с фенилгидразином получен преимущественно изомер (LXIV), отвечающий атаке аминной функцией карбонильной группы [80].



Инаминокетоны реагируют с несимметричным диметилгидразином при нагревании исключительно реакционным центром С(1), образуя диалкиламиды N,N-диметил-3-оксобутангидразоновых кислот (LXII), (LXIII) [79].

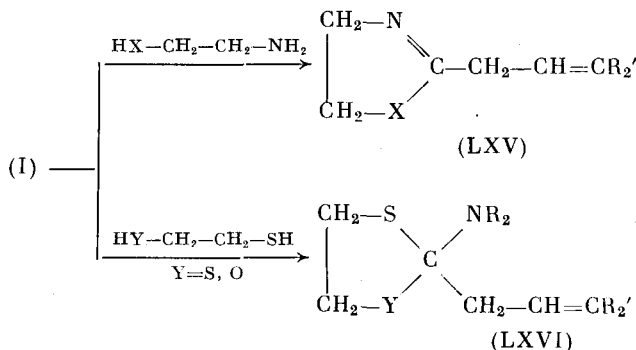
В спектре ПМР полученного продукта (LXII) представлены сигналы метильной группы ацетильного фрагмента H_A в области 2,10 м. д. и протонов метиленовой группы H_B при 3,40 м. д.

Однако наряду с кетонной формой представлен енольный таутомер (LXIII), стабилизированный образованием внутримолекулярной водородной связи. Енольной форме отвечают сигнал метильной группы H_A в области 1,84 м. д., сигнал винильного протона H_B , лежащий в области 5,00 м. д., и слабopольный сигнал протона H_D гидроксильной группы при 7,30 м. д. В ИК-спектрах также наблюдается поглощение в области 3400 см^{-1} , отвечающее ассоциированной гидроксильной группе.

Таким образом, инаминокетоны реагируют с гидразином и его монозамещенными производными обоими реакционными центрами С(1) и С(2), образуя изомерные гетероциклические производные ряда пиразола. Несимметричный N,N-диметилгидразин присоединяется исключительно по тройной связи 1-диалкиламино-1-бутин-3-онов с образованием продуктов нециклической структуры, способных к кето-енольной таутомерии.

Алкенилинамины (I) в реакции с α,γ -дифункциональными реагентами алифатического ряда, содержащими азот, кислород и серу, образуют пятичленные гетероциклы с включением гетероатома в результате двукратной атаки электрофильного центра инамина С(1) (схема 9).

Схема 9

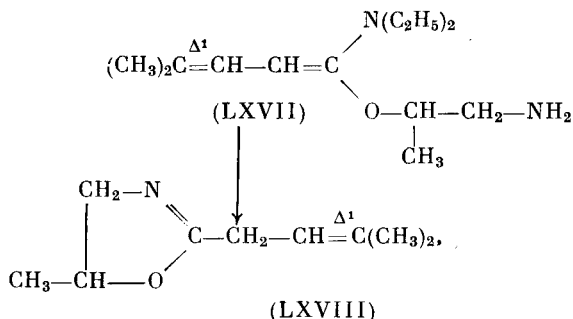


Так, взаимодействием 1-диалкиламино-3-пентен-1-инов (I) с 1,2-диаминоэтаном и этаноламином были получены соответственно 2-(2-бутен-1-ил)имидазолины и 2-(2-бутен-1-ил)оксазолины (LXVI) [81]. В этих реакциях наблюдалось отщепление диалкиламиногруппы и образование 2-замещенных имидазолинов и оксазолинов, содержащих несопряженный алкенильный фрагмент в положении 2 боковой цепи, что свидетельствует о региоселективности взаимодействия, проходящего исключительно по тройной связи.

Направление атаки с участием серосодержащих бифункциональных соединений (2-меркаптоэтанол, 1,2-этантриол) сохранилось и продуктами явились соответственно 2-диалкиламино-(2-бутен-1-ил)-1,3-оксатиоланы и 2-диалкиламино-(2-бутен-1-ил)-1,3-дителиоланы (LXVI) [81].

Реакционная способность азот-, кислород- и серосодержащих реагентов в реакции с алкенилинами (I) увеличивается с усилением их кислотных свойств, что является следствием электрофильного катализа реакции присоединения. Реагенты более кислые, чем вода, (2-меркаптоэтанол, 1,2-этандитиол), взаимодействуют с алкенилинами (I) в отсутствие кислоты, тогда как реакция с 1,2-диаминоэтаном и этаноламином требует участия каталитических количеств кислоты, что подтверждает закономерность, отмеченную ранее [12, 17].

Реакция алкенилиламинов (I) с этаноламином проходит согласованно, но для метилэтанолamina наблюдался двухстадийный процесс. Так, по данным спектроскопии ПМР в продуктах присоединения метилэтанолamina к 1-диэтиламино-3-пентен-1-ину наряду с циклическим продуктом был обнаружен O,N-кетенацеталь диеновой структуры (LXVII),



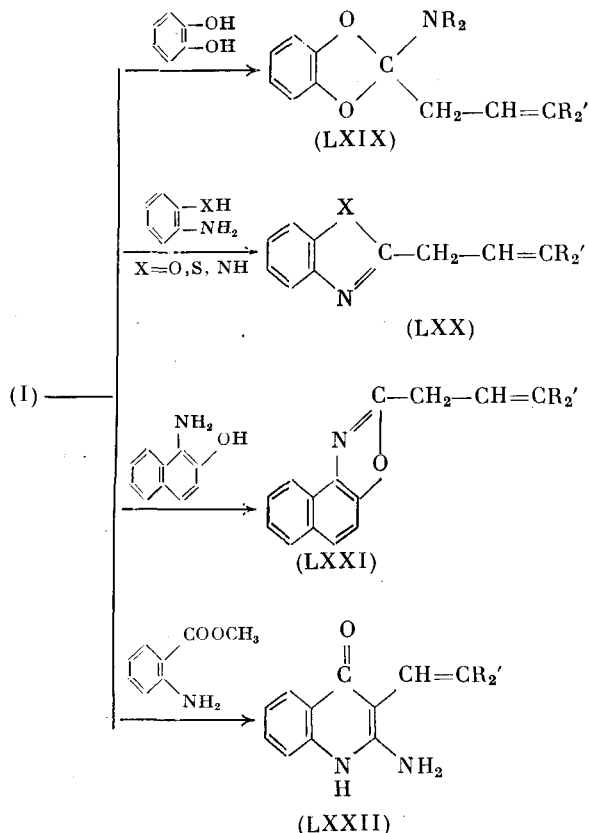
превращающийся в ходе реакции в изоксазолин (LXVIII) [82]. Выделение продукта нециклической структуры (LXVII), видимо, можно объяснить затрудненностью образования цикла в силу стерических причин.

С целью изучения влияния строения реагента и стереохимии реакции циклизации исследовались α, γ -дифункциональные соединения ароматического и нафталинового рядов, которые характеризуются фиксированным в пространстве положением замещающих групп (схема 10).

Взаимодействие алкенилинамина (I) с пирокатехином (pK_a 9,44) проходит при охлаждении, и с выходом 70% образуются 2-диалкилами-
но-2-[(3-метил)-2-бутен-1-ил]-1,3-бензодиоксола (LXIX) [83, 84].

В реакции алкенилинамина (I) с *o*-аминофенолом, *o*-аминотиофенолом и *o*-фенилендиамином были получены производные бензоксазола [84, 86], бензтиазола [85] и бензимидазола [84, 87] общей формулы (LXX), содержащие неопределенный сопряженный фрагмент в положении 2 кольца.

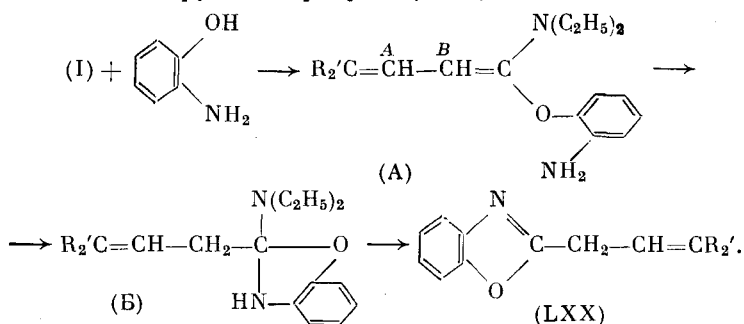
В реакции 1-диэтиламино-(4-метил)-3-пентен-1-ина с *o*-аминофенолом удалось зафиксировать все интермедиаты [84]. Реакция протекает очень быстро и является экзотермической; скорее всего, она начинается атакой оксигруппой, так как фенолы реагируют с инаминами со значи-



тельно большей скоростью, чем амины. Это подтверждается также тем, что в спектре ПМР реакционной массы, снятом в ходе реакции, имеются сигналы протонов H_B 4,78 м. д. (1H), H_A 5,85 м. д. (1H), что, по литературным данным, соответствует параметрам сигналов винильных протонов

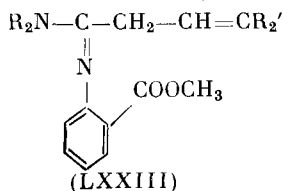
соединения типа (A) $CH_3-CR_2' R_2'C=CH-CH=C \begin{matrix} NR_2 \\ OC_6H_5 \end{matrix}$ [12]. К концу

реакции эти сигналы полностью исчезают. После удаления эфира остаток представляет собой вещества (Б), которые при перегонке с отщеплением диэтиламиногруппы образуют (LXX).



Показано, что конденсация с алкенилинаминами (I) проходит и в нафталиновом ряду. Так, с 1-амино-2-нафтолом были получены нафт[1,2-d]оксазолы (LXXI) [88].

Если дифункциональный реагент содержит различные по природе группы, например, в реакции алкенилинамина с метиловым эфиром антраниловой кислоты, то атака направлена на первый и второй атомы углерода и образуется шестичленный цикл без отщепления диалкиламиногруппы — 2-диалкиламино-3-(2-метил-1-пропенил)-4-хинолоны (LXXII) [89]. Процесс происходит в условиях кислотного катализа в две стадии. Выделен промежуточный продукт присоединения (LXXIII) метилового эфира антраниловой кислоты к исходному инамину (I) [69].



В исследованных реакциях алкенилинамины (I) выступают как своеобразные ацилирующие реагенты, с помощью которых можно синтезировать конденсированные с бензольным кольцом пятичленные гетероциклы с двумя гетероатомами, содержащие у второго атома углерода радикал с несопряженным положением кратной связи. Инамины в реакции гетероциклизации вступают аналогично алкенилинаминам [90].

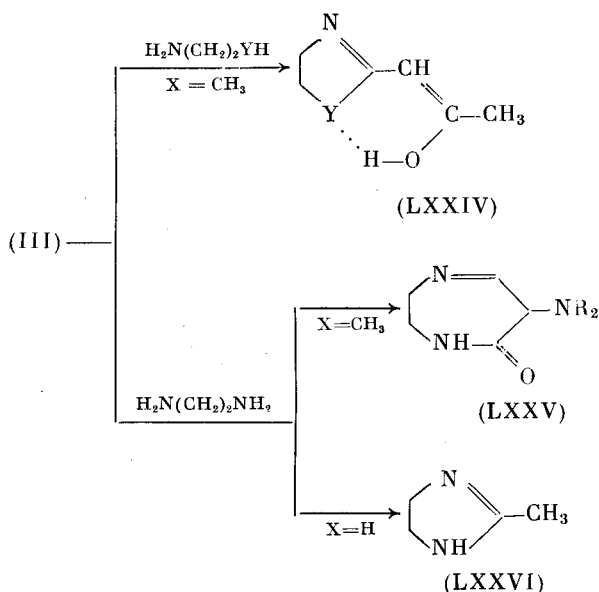
Сопоставление данных по реакционной способности алкин- и алкенилинаминов с *о*-фенилендиамином, *о*-аминотиофенолом и *о*-аминофенолом приводит к качественному выводу о том, что в отсутствие кислотного катализа легкость присоединения реагентов согласуется с усилением кислотности функциональных групп в ряду $\text{NH}_2 < \text{OH} < \text{SH}$, что, возможно, связано с автокатализом нуклеофильного присоединения.

Таким образом, показано, что реакционная способность алкенилинаминов (I) в реакциях с бинуклеофильными реагентами, содержащими азот, кислород и серу, осуществляется постадийно по электрофильному центру С(1) инамина с образованием пятичленных гетероциклов, содержащих два гетероатома и в положении 2 несопряженный пренильного типа фрагмент. Взаимодействие ароматических *о*-замещенных бинуклеофилов происходит в согласованной реакции через циклическое резонансно стабилизированное пятицентровое переходное состояние.

Ацетиленовые инаминокарбонильные соединения (III) содержат фрагмент алкинаминов (I), сопряженный с полярной карбонильной группой, поэтому они должны обладать электрофильностью. Действительно, как реакции с моонуклеофилами, так и с динуклеофилами с инаминокарбонильными соединениями не требуют кислотного катализа. Данные по реакционной способности инаминокарбонильных соединений показывают, что они реагируют отлично от инаминов [26], алкенилинаминов и ацетиленовых кетонов [43].

Так, в реакциях с алифатическими α,γ -дифункциональными реагентами очень существенно влияет природа гетероатома и карбонильной функции. Например, 4-диалкиламино-3-бутин-2-оны в реакции с 1,2-диаминоэтаном и 1-окси-2-аминоэтаном образуют соответственно 1-(2-имидазолинил)-1-пропен-2-ол (LXIV) [91, 92] и 1-(2-оксазолинил)-1-пропен-2-ол (LXIV) [91] (схема 11).

Образование имидазолинового и оксазолинового циклов происходит в результате двухкратной атаки α -углеродного атома ацетиленовой связи, т. е. ориентация соответствует наблюдавшейся ранее в реакциях с инаминами [90] и сопряженными инаминами [81]. Ацетиленовые кетоны, по данным [93], присоединяют 1-меркапто-2-аминоэтан в условиях основного катализа по β -углеродному атому ацетиленовой связи.



Геометрия конечного продукта такова, что его енольная форма стабилизирована образованием внутримолекулярной водородной связи. В литературе описаны имидазолины, содержащие полностью енолизированный β -кетоалкильный фрагмент [94].

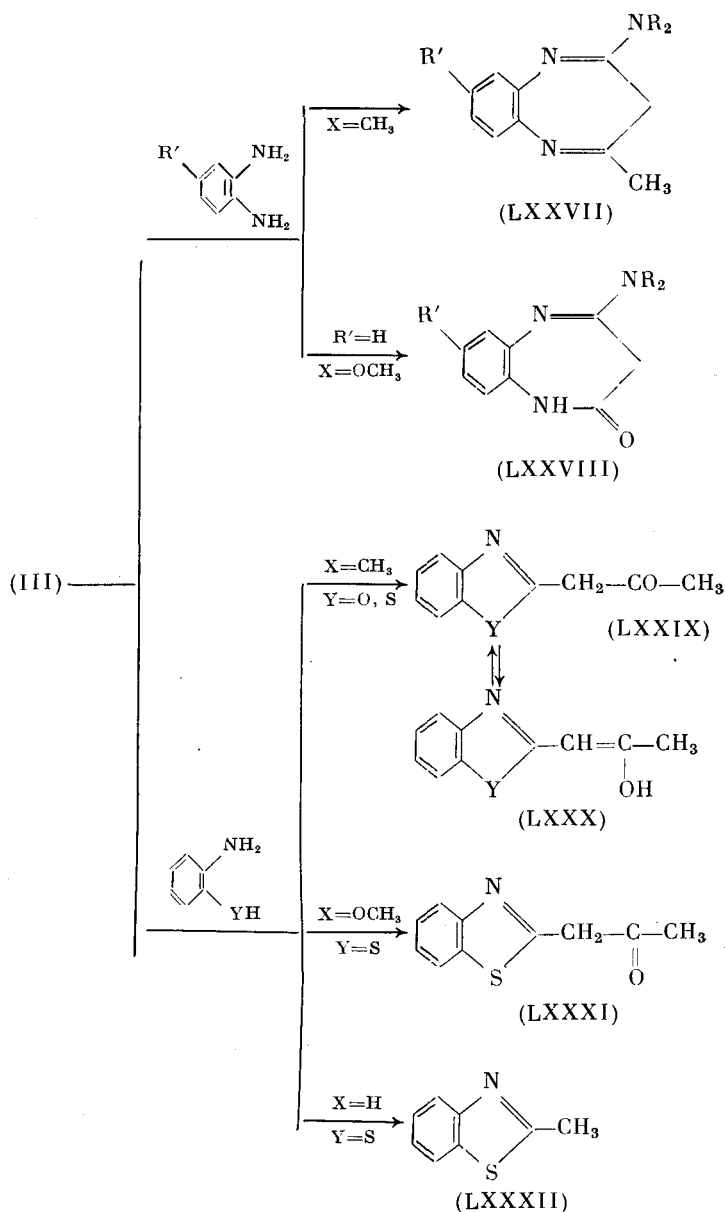
Изменение природы карбонилсодержащего фрагмента отразилось на направлении реакции циклизации. Так, диалкиламинопропионат реагирует с 1,2-диаминоэтаном с участием обоих электрофильных центров субстрата и образованием с выходом 68% 5-диалкиламино-2,3-дигидро-1,4-дiazепин-7-онов (LXXV) [96].

По-видимому, меньшая электрофильная активность электрофильных центров С(3) и С(1) иминоэфиров по сравнению с инаминокетонами привела к согласованной 1,3-атаке бифункциональным азотсодержащим основанием и в конечном итоге к образованию семичленного гетероцикла ряда diaзепина. Этому направлению способствовала также легкость внутримолекулярного нуклеофильного замещения метоксигруппы сложнэфирного фрагмента.

В инаминоальдегидах (III) ($\text{X} = \text{H}$) электрофильная активность обоих центров столь велика, что две молекулы 1,2-диаминоэтана дважды атакуют каждый из реакционных центров, образуя диаддукт, что сопровождается разрывом углерод-углеродной связи и выделением 2-метилимидазолина (LXXVI) [97]. Такой путь имеет аналогии в реакциях, описанных в [35].

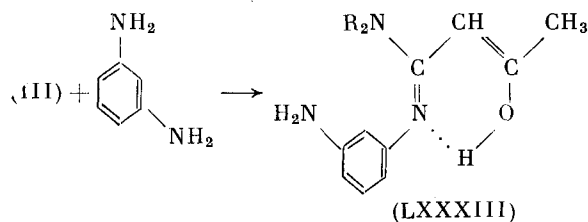
Взаимодействие инаминокарбонильных соединений с ароматическими α, γ -дифункциональными реагентами привело к иным результатам. Ослабление нуклеофильных свойств реагента, содержащего две аминогруппы, при переходе от 1,2-диаминоэтана к 1,2-диаминобензолу привело к изменению направления реакции с инаминокетонами. Так, 4-диалкиламино-3-бутин-2-оны с 1,2-диаминобензолом образуют семичленные гетероциклические производные — 7(8)- R' -2-диалкиламино-4-метил-3Н-1,5-бензодиазепины (LXXVII) [95] (схема 12).

Для выяснения направления первичной атаки ароматического диамина была проведена реакция 4-диметиламино-3-бутин-2-она с *m*-фенилендиаминном в ампуле ЯМР-спектрометра (без препаративного выделения



конечного продукта). *m*-Фенилендиамин в растворе $CDCl_3$ при нагревании медленно присоединяется к инаминокетону по тройной связи с образованием в качестве конечного продукта иминоенольной таутомерной формы (LXXXIII).

Возможность образования достаточно устойчивого иминоенольного таутомера из всех изученных реагентов имеют только фенилендиамины, которые обеспечивают достаточно длинную цепь сопряжения двойных связей >C=C< и >C=N- с ароматическим кольцом и гидроксильной группой. Вероятно, енолизация промежуточного продукта присоединения благоприятствует замыканию цикла бензодиазепина (LXXVIII)



X = CH₃.

1,3-Направление атаки *o*-фенилендиамином сохраняется и для 3-диалкиламинометилпропионата (LXXXVIII) [96].

Ориентация ацетиленовых кетонов в реакции с *o*-фенилендиамином такая же, как и у инаминокетонов [98].

o-Аминофенол и *o*-аминотиофенол в реакции с 4-диалкиламино-4-бутин-2-онами образуют пятичленные конденсированные циклы — 1-(2-бензоксазолил)-2-пропанон и 1-(2-бензтиазолил)-2-пропанон, представленные в виде смеси двух таутомерных форм (LXXIX), (LXXX) [91].

3-Диалкиламинопропиолан в реакции с *o*-аминофенолом и *o*-аминотиофенолом образует соответственно 2-карбометоксиметилбензоксазол и 2-карбометоксибензтиазол (LXXXI) [96].

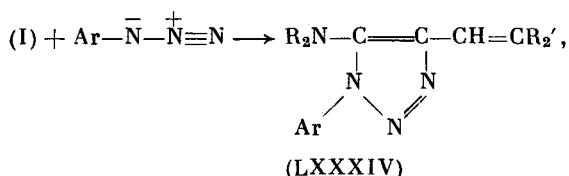
3-Диалкиламинопропиоловый альдегид, так же как в реакции с этилендиамином, образует продукт двойного присоединения по обоим реакционным центрам, образующий при расщеплении по C—C-связи 2-метилбензтиазол (LXXXII) [97].

Таким образом, показано, что инаминокарбонильные соединения независимо от характера акцепторной группы реагируют одинаково, аналогично простым инаминам. Направление гетероциклизации сопряженных инаминов с акцепторными группами зависит как от характера карбонильного фрагмента, так и от природы реагента. При взаимодействии с нуклеофилами алифатического ряда направление циклизации определяется акцепторной силой карбонильной функции. В случае слабых нуклеофилов (диамины ароматического ряда) независимо от типа карбонильной группы реализуется только 1,3-присоединение, а для реагентов, содержащих функции типа —OH и —SH, во взаимодействии участвует инаминный фрагмент. Варьирование строения исходных карбонилсодержащих инаминов и природы реагента позволяет осуществить направленный синтез пяти- и семичленных азот-, кислород- и серосодержащих гетероциклов с двумя гетероатомами.

IV. ЦИКЛОПРИСОЕДИНЕНИЕ 1,3-ДИПОЛЯРНЫХ РЕАГЕНТОВ

С целью изучения активирующего влияния диалкиламиногруппы на реакционную способность α,β -кратной связи сопряженной π -системы исследовано поведение в реакциях 1,3-ДП обоих типов аминов (I), (II). Известно, что ацетиленовые инамины реагируют с 1,3-диполями с образованием пятичленных гетероциклов [5, 99]. В реакциях 1,3-диполярного циклоприсоединения с различными винилацетиленовыми соединениями двойная связь сопряженной ениновой системы проявляет значительно большую реакционную способность, чем дизамещенная тройная связь [99].

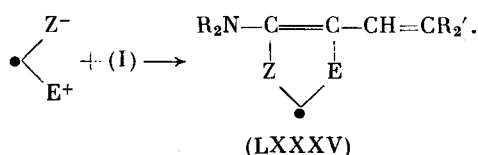
При взаимодействии 1-диалкиламино-3-бутен-1-инов (I) с ароматическими азидами образуются 1-арил-4-винил-5-диалкиламино-1,2,3-триазолы (LXXXIV) [100, 101]



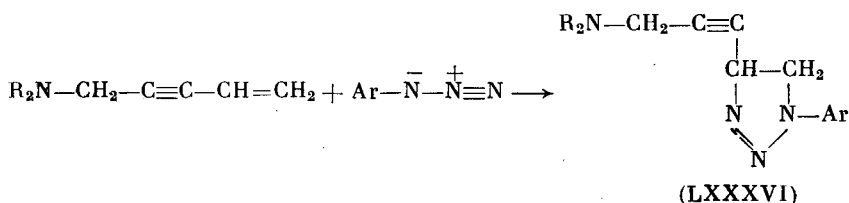
т. е. атака 1,3-диполя направлена не на конечную двойную связь, а на С(1)- и С(2)-углеродные атомы ацетиленовой связи с сохранением ди-алкиламиногруппы.

Во всех случаях присоединение арилазидов к алкенилинаминам (I) протекает региоспецифично с образованием только одного изомера, что подтверждено данными ТСХ и ПМР-спектроскопии реакционной массы и хорошо согласуется с литературными данными по реакциям 1,3-дипольного циклоприсоединения арилазидов с соединениями с сильно полярной кратной связью — алкоксиацетиленами [102], инаминами [103, 104], ацетиленовыми кетонами и кислотами [105, 106].

Результаты изучения реакции других октет-стабилизированных 1,3-диполей (N-оксид бензонитрила, C-*n*-F-фенил-N-нитрилимин) с алкенилинаминами (I) свидетельствуют о том, что реакция имеет достаточно общий характер, протекая региоселективно по ацетиленовой связи независимо от строения этиленового фрагмента (LXXXV).



Важно отметить, что введение метиленовой группы между атомом азота и винилацетиленовым фрагментом существенно изменяет порядок присоединения 1,3-диполей по сравнению с алкенилинаминами (I). Взаимодействие 1-диэтиламино-4-пентен-2-ина с ароматическими азидами приводит к 1-арил-4-(3-диэтиламино-1-пропинил)- Δ^2 -триазолинам (LXXXVI) [101]. В этой реакции проявились общие для сопряженных систем закономерности — наибольшую реакционную способность проявляет конечная двойная связь винилацетиленового фрагмента [99].



Таким образом, влияние атома азота на направление 1,3-ДП проявляется только при α,β -сопряжении с кратной связью винилацетиленового фрагмента. В случае несопряженных аминов порядок 1,3-ДП определяется положением связи. Подтверждением этой мысли являются данные по реакциям енаминов (II) с 1,3-диполями.

1-Морфолино-1-бутен-3-ин с ароматическими азидами образует 1-арил-4-этинил-5-N-морфолино- Δ^2 -триазолины (LXXXVII) [101], т. е. присоединение 1,3-диполя проходит исключительно по этиленовой дизамещенной связи.

Последующая стабилизация системы проходит путем образования гетероциклической структуры с участием α,β -кратной связи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Маретина И. А., Зайченко Ю. А., Цилько А. Е.//Успехи химии. 1981. Т. 50. № 7. С. 1249.
2. Шрот В.//Химия гетероцикл. соединений. 1985. № 11. С. 1451.
3. Ficini J.//Tetrahedron. 1970. V. 32. N 13. P. 1559.
4. The Chemistry of Functional Groups. The Chemistry of Caron-carbon Triple Bond/ Ed. S. L. Patai. N. Y.; L.: Inter. Sci., 1978.
5. Шостаковский М. Ф., Богданова А. В.//Химия диацетиленов. М.: Наука, 1971.
6. Вийе Г. Г.//Успехи химии ацетиленовых соединений. М.: Химия, 1973. С. 26.
7. Gilbert A., Cook A. G.//Enamines. Synthesis, Structure and Reactions. N. Y.; L.: Intern. Sci., 1969.
8. Trost B., Runge T. A.//J. Amer. Chem. Soc. 1981. V. 103. № 25. P. 7559.
9. Desmaele D., Fichi J.//Tetrahedron Lett. 1983. V. 24. № 30. P. 3079.
10. Werhelst W. F., Drenth W.//J. Amer. Chem. Soc. 1974. V. 76. № 21. P. 6692—6695.
11. Fuks R., Viehe H. G.//Bull. Soc. chim. belg. 1977. V. 86. P. 219.
12. Толчинский С. Е., Маретина И. А., Петров А. А.//Журн. орган. химии. 1980. Т. 16. № 6. С. 1141.
13. Кормер М. В., Толчинский С. Е., Маретина И. А., Петров А. А.//Там же. 1982. Т. 18. № 5. С. 1124.
14. Толчинский С. Е., Кормер М. В., Маретина И. А., Петров А. А.//Там же. 1980. Т. 16. № 7. С. 1545.
15. Толчинский С. Е., Маретина И. А., Петров А. А.//Там же. 1981. Т. 17. № 9. С. 1807.
16. Толчинский С. Е., Маретина И. А., Петров А. А.//Там же. 1980. Т. 16. № 3. С. 650.
17. Толчинский С. Е., Маретина И. А.//Там же. 1980. Т. 16. № 6. С. 1169.
18. Кормер М. В., Толчинский С. Е., Маретина И. А. и др.//Там же. 1983. Т. 19. № 6. С. 1161.
19. Толчинский С. Е., Маретина И. А., Петров А. А.//Там же. 1979. Т. 15. № 3. С. 650.
20. Кормер М. В., Толчинский С. Е., Маретина И. А.//Там же. 1983. Т. 19. № 6. С. 1166.
21. Кормер М. В., Толчинский С. Е., Маретина И. А. и др.//Там же. 1985. Т. 21. № 4. С. 725.
22. Bosch G., Bos H. J., Arens J. F.//Rec. trav. chim. 1966. V. 85. № 6. P. 567.
23. Fuks R., Viehe H. G.//Chem. Ber. 1970. B. 103. № 2. S. 564.
24. Толчинский С. Е., Кормер М. В., Маретина И. А.//Журн. орган. химии. 1987. Т. 23. № 9. С. 1847.
25. Кормер М. В., Толчинский С. Е., Маретина И. А. и др.//Там же. 1987. Т. 23. № 8. С. 1644.
26. Fuks R., Viehe H. G.//Chem. Ber. 1970. B. 103. S. 564.
27. Ficini J., Krief A.//Tetrahedron Lett. 1969. № 18. P. 1427.
28. Ficini J., Besseyre B., Krief A.//Bull. Soc. chim. France. 1976. № 5—6. P. 987.
29. Janger V., Viehe H. G.//Angew. Chem. Int. Ed. 1970. V. 9. № 10. P. 795.
30. Ficini J., Krief A.//Tetrahedron Lett. 1968. № 39. P. 4143.
31. Дрыгина О. В., Тарковский А. Д.//Химия гетероцикл. соединений, 1983. № 8. С. 1011.
32. Fleming I., Karger M. H.//J. Chem. Soc. 1967. № 3. P. 226.
33. Schroth W., Peschel J., Zschunke A.//Z. Chem. 1969. B. 9. S. 108.
34. Schroth W., Peschel J., Zschunke A.//Ibid. 1969. B. 9. S. 110.
35. Preiss A., Schroth W.//Ibid. 1977. B. 17. S. 218.
36. Schroth W.//Ibid. 1982. B. 22. S. 347.
37. Кириллова М. А., Маретина И. А., Петров А. А.//Журн. орган. химии. 1968. Т. 4. № 7. С. 1138.
38. Engelhardt V. J.//J. Amer. Chem. Soc. 1958. V. 78. № 1. P. 107.
39. Бадалян Ш. О., Варганян С. А., Агабабян Р. Г.//Изв. АН АрмССР. 1964. Т. 17. № 4. С. 107.
40. Фрейманис Я. Ф.//Химия енаминокетонов, енаминоиминов, енаминотионов. Рига: Зинатне, 1974. С. 276.
41. Усов В. А., Тимохина Л. В., Воронков М. Г.//Успехи химии. 1986. Т. 55. № 11. С. 1761.
42. Остроумов И. Г., Кривдин Л. А., Маретина И. А. и др.//Журн. орган. химии. 1989. Т. 25. № 4. С. 698.
43. Большедворская Р. Л., Верещагин Л. И.//Успехи химии. 1973. Т. 42. № 3. С. 511.
44. Viehe H. G.//Angew. Chem. 1967. B. 79. № 17. S. 744.
45. Gais H. J., Hafner K., Neuenschwander M.//Helv. chim. acta. 1969. B. 52. № 8. S. 2641.

46. Neuenschwander M.//Chimia. 1979. B. 33. № 12. S. 439.
47. Neuenschwander M., Bigler J.//Helv. chim. acta. 1973. B. 56. № 3. S. 959.
48. Niederhauser A., Neuenschwander M.//Ibid. 1973. B. 56. № 4. S. 1318.
49. Neuenschwander M.//Ibid. 1973. B. 56. № 3. S. 944.
50. Neuenschwander M.//Chimia. 1973. B. 27. № 7. S. 379.
51. Niederhauser A., Neuenschwander M.//Helv. chim. acta. 1973. B. 56. № 7. S. 2427.
52. Gais H. J., Hafner K.//Heterocycles. 1976. V. 4. № 12. P. 1921.
53. Neuenschwander M., Wiedmer E.//Chimia. 1971. B. 25. № 10. S. 334.
54. Himbert G.//Ann. 1979. № 6. S. 829.
55. Gais H. J., Hafner K.//Tetrahedron Lett. 1970. № 58. P. 5101.
56. Himbert G., Regitz M.//Synthesis. 1972. № 10. P. 571.
57. Погоржельская Н. А., Маретина И. А., Петров А. А.//Журн. орган. химии. 1969. Т. 5. № 7. С. 1179.
58. Беляева А. Н., Маретина И. А., Петров А. А.//Там же. 1972. Т. 8. № 12. С. 2605.
59. Кириллова М. А., Маретина И. А., Петров А. А. и др.//Там же 1970. Т. 6. № 12. С. 2369.
60. Кириллова М. А., Цилько А. Е., Маретина И. А. и др.//Химия гетероцикл. соединений. 1971. № 6. С. 843.
61. Кириллова М. А., Маретина И. А., Петров А. А.//Журн. орган. химии. 1970. Т. 6. № 8. С. 1528.
62. Кириллова М. А., Маретина И. А., Петров А. А. и др.//Там же. 1970. Т. 6. № 12. С. 2374.
63. Зайченко Ю. А., Маретина И. А., Петров А. А. и др.//Там же. 1972. Т. 8. № 8. С. 1575.
64. Зайченко Ю. А., Маретина И. А., Петров А. А.//Там же. 1975. Т. 11. № 4. С. 708.
65. Зайченко Ю. А., Маретина И. А., Петров А. А. и др. А с. 1122652 СССР//Б. И. 1984. № 41.
66. Маретина И. А. Дис. ... докт. хим. наук. Л.: ЛТИ им. Ленсовета, 1975. С. 82.
67. Paudler W. W., Zeiler A. G.//J. Org. Chem. 1969. V. 34. P. 999.
68. Schroth W., Peschel J., Zschunke A.//Z. Chem. 1969. B. 9. S. 143.
69. Соколова Е. А., Маретина И. А., Петров А. А.//Журн. орган. химии. 1983. Т. 19. № 7. С. 1541.
70. Соколова Е. А., Маретина И. А., Петров А. А.//Там же. 1988. Т. 24. № 1. С. 88.
71. Соколова Е. А., Маретина И. А., Петров А. А. А с. 1109401 СССР//Б. И. 1984. № 31.
72. Соколова Е. А., Маретина И. А., Петров А. А. А с. 1130565 СССР//Б. И. 1984. № 47.
73. Schulte K. E., Reisch J., Hörner L.//Chem. Ber. 1962. B. 95. S. 1943.
74. Franke W. K., Henkler R. D., Küther J.//Fette Seifen Anstrichmittel. 1980. B. 82. № 9. S. 370—379.
75. Толчинский С. Е., Маретина И. А., Петров А. А.//Журн. орган. химии. 1980. Т. 16. № 6. С. 1149.
76. Viehe H. G., Fuks R., Reinstein M.//Angew. Chem. 1964. V. 76. S. 571.
77. Якимович С. И., Голодова К. Г.//Реакционная способность и механизм реакций ацетиленовых соединений. Л.: Изд-во ЛГУ, 1974. С. 186.
78. Gais H.-J., Hafner K., Neuenschwander M.//Helv. chim. acta. 1969. B. 52. № 8. S. 2641.
79. Остроумов И. Г., Маретина И. А., Петров А. А.//Журн. орган. химии. 1987. Т. 23. № 8. С. 1635.
80. Остроумов И. Г. Дис. ... канд. хим. наук. Л.: ЛТИ им. Ленсовета, 1984.
81. Соколова Е. А., Маретина И. А., Петров А. А.//Журн. орган. химии. 1983. Т. 19. № 5. С. 926.
82. Соколова Е. А. Дис. ... канд. хим. наук. Л.: ЛТИ им. Ленсовета, 1984. С. 60.
83. Толчинский С. Е., Маретина И. А., Петров А. А. и др. А с. 910626 СССР//Б. И. 1983. № 7.
84. Толчинский С. Е., Кормер М. В., Маретина И. А. и др.//Журн. орган. химии. 1987. Т. 23. № 10. С. 2097.
85. Соколова Е. А., Маретина И. А., Петров А. А.//Там же. 1984. Т. 20. № 8. С. 1800.
86. Толчинский С. Е., Маретина И. А., Петров А. А. А с. 910626 СССР//Б. И. 1982. № 9.
87. Толчинский С. Е., Маретина И. А., Петров А. А. и др. А с. 1081163 СССР//Б. И. 1984. № 11.
88. Кормер М. В., Толчинский С. Е., Маретина И. А., Петров А. А.//Журн. орган. химии. 1986. Т. 22. № 4. С. 705.
89. Толчинский С. Е., Маретина И. А., Петров А. А. и др.//Там же. 1983. Т. 19. № 11. С. 2455.
90. Соколова Е. А., Маретина И. А., Петров А. А.//Там же. 1984. Т. 20. № 8. С. 1648.
91. Остроумов И. Г., Маретина И. А., Петров А. А.//Там же. 1988. Т. 24. № 6. С. 1165.
92. Остроумов И. Г., Маретина И. А., Петров А. А. и др. А с. 1330133 СССР//Б. И. 1987. № 30.

93. Глотова Т. Е., Скворцова Г. Г., Воронков М. Г.//Журн. орган. химии. 1981. Т. 17. № 4. С. 749.
94. Anderson M. W., Bealev M. J., Jones R. C.//J. Chem. Soc. Perkin Trans. I. 1984. № 11. P. 2599.
95. Остроумов И. Г., Маретина И. А., Петров А. А. и др. А. с. 1362732 СССР//Б. И. 1987. № 48.
96. Остроумов И. Г., Маретина И. А., Петров А. А.//Журн. орган. химии. 1988. Т. 24. С. 1025.
97. Остроумов И. Г. Дис. ... канд. хим. наук. Л.: ЛТИ им. Ленсовета, 1986. С. 93.
98. Lloyd D.//Comprehensive Organic Chemistry. Pergamon Press, 1979. V. 4. P. 598.
99. Галишев В. А., Чистоклетов В. Н., Петров А. А.//Успехи химии. 1980. Т. 49. № 9. С. 1801.
100. Галишев В. А., Маретина И. А., Петров А. А. и др.//Журн. орган. химии. 1984. Т. 20. № 2. С. 449.
101. Маркова Н. К. Дис. ... канд. хим. наук. Л.: ЛТИ им. Ленсовета, 1984.
102. Vita Finzi P., Scotti C.//Atti Accad. Naz. Lincei, Rend., CL Sci. Fis., Mat. Nat. 1966. V. 41. № 34. P. 204.
103. Berlin K. D., Rengaraju S., Snider T. E.//J. Org. Chem. 1970. V. 35. № 6. P. 2027.
104. Harmon R. E., Stanley F., Gupta S. K., Johnson J.//Ibid. 1970. V. 35. N 10. P. 3444.
105. Верецагин Л. И., Тихонова Л. Г., Максимова А. В.//Журн. орган. химии. 1980. Т. 16. № 4. С. 730.
106. Чистоклетов В. Н. Дис. ... докт. хим. наук. Л.: ЛТИ им. Ленсовета, 1974.
107. Галишев В. А., Маретина И. А., Петров А. А.//Журн. орган. химии. 1984. Т. 20. № 7. С. 1589.
108. Noel M., Vo-Quang Y., Vo-Quang L.//Compt. rend, 1970. T. C 270. P. 80.

Ленинградский технологический институт им. Ленсовета