

Л. А. КАЮКОВА, М. А. ОРАЗБАЕВА, С. А. ВИЗЕР

ПРОПАРГИЛИРОВАНИЕ β -АМИНОПРОПИОАМИДОКСИМОВ И ПЕРЕГРУППИРОВКИ ПРОДУКТОВ

В зависимости от условий проведения реакции пропаргилирования β -аминопропиоамидоксимов могут быть получены продукты взаимодействия по атому кислорода и атому азота амидоксимного фрагмента. В статье рассмотрены методы изомеризации гидробромида *O*-пропаргил- β -пиперидинпропиоамидоксима и удлинения пропаргильной цепочки, которое протекает с изомеризацией до пропаргилалленового соединения.

Пропаргилированные многофункциональные органические соединения обладают потенциалом внутримолекулярных циклизаций и перегруппировок.

а: Ранее в работе Ахеловой А.Л. [1] в стандартных условиях, принятых для пропаргилирования (ацетон, K_2CO_3), описано получение гидробромида *O*-пропаргил- β -(пиперидин-1-ил)пропиоамидоксима (**3**) с выходом 61 %. В этих же условиях взаимодействием эквивалентных количеств β -(морфолин-1-ил)пропиоамидоксима (**2**) и бромистого пропаргила с выходом 70 % нами синтезирован гидробромид *O*-пропаргил- β -(морфолин-1-ил)пропиоамидоксима (**4**). Физико-химические данные **3** и **4** приведены в таблице 1.

В ИК-спектре **4**, снятом в $DMSO-d_6$, присутствуют характеристичная полоса ацетиленовой связи $C\equiv C$ при ν 2128 cm^{-1} и связи $\equiv C-H$ при ν 3345 cm^{-1} ; мощная полоса связи $C=N$ присутствует при ν 1672 cm^{-1} ; полоса сильной интенсивности деформационных колебаний связей $N-H_{(2)}$ аминогруппы амидоксимного фрагмента – при δ 1603 cm^{-1} (таблица 2).

В спектре ПМР **4** сигналы введенной пропаргильной группы находятся при δ 4,52 м.д. – дублетный сигнал метиленовой группы и при δ 3,37 м.д. – триплетный сигнал ацетиленового протона с константой дальнего спин-спинового взаимодействия (4J 4,0 Гц).

Таблица 1. Физико-химические характеристики соединений 3-8

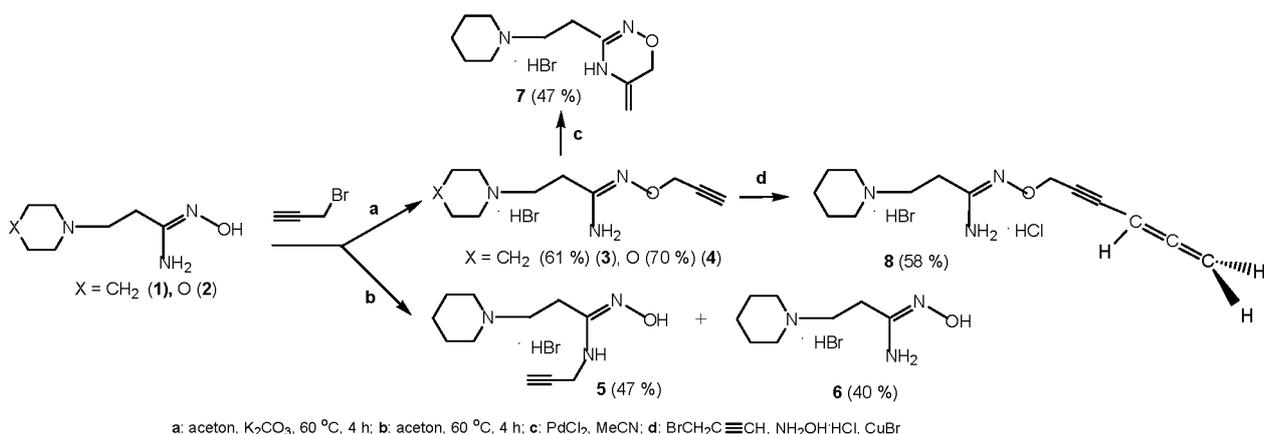
Соед.	Выход, %	Т. пл., °С	R_f	Найдено, %				Вычислено, %			
				C	H	Hal	N	C	H	Hal	N
3	61	117	0,29	45,55	6,99	27,18	14,21	45,53	6,95	27,53	14,48
4	70	155-6	0,37	41,60	6,50	27,76	13,82	41,11	6,21	27,35	14,38
5	47	168	0,79	46,22	6,78	28,03	14,70	45,53	6,95	27,53	14,48
6	40	160	0,12	38,48	7,04	32,20	17,05	38,11	7,20	31,69	16,66
7	47	154-7	0,30	46,02	6,77	27,87	14,55	45,53	6,95	27,53	14,48
8	58	98-100	0,48	46,27	6,80	32,14	11,35	46,10	6,35	31,63	11,52

Формула
 $C_{11}H_{20}BrN_3O$
 $C_{10}H_{18}BrN_3O_2$
 $C_{11}H_{20}BrN_3O$
 $C_8H_{18}BrN_3O$
 $C_{11}H_{20}BrN_3O$
 $C_{14}H_{23}BrClN_3O$

Таблица 2. Данные ИК-спектров соединений 3-8

Соед.	ИК-спектры, ν , cm^{-1} (табл. КВГ)									
	$\nu_{C\equiv C}$	$\nu_{\equiv C-H}$	$\nu_{C=C-CH_2}$	$\nu_{(=C)H}$	$\nu_{C=N}$	δ_{N-H}	ν_{C-C}	$\nu_{N(+)-H}$	ν_{N-H}	
3	2113	3345	-	-	1673	1601	-	2543-2710	3140; 3244	
4	2128	3336	-	-	1672	1603	-	2600-2700	3427; 3466	
5	2123	3225	-	-	1648	1630	-	2541; 2646; 2714	3328; 3431	
6	-	-	-	-	1649	1608	-	2552; 2646; 2738	3327; 3432	
7	2120	-	-	2929	1638	1616*	1616*	2540, 2645	3396; 3420; 3452	
8	2125	-	1939	2930	1680	1650 уш. *	1650 уш. *	2540; 2573; 2647; 2714	3196	

Примечание – Значения волновых чисел валентных и деформационных колебаний совпадают.



Сигналы протонов остальных групп находятся: аминогруппы – при δ 6,07 м.д.; два сигнала метиленовых групп $N(CH_2)_2$ морфолинового кольца – при δ 3,24 м.д.; сигналы α - и β -метиленовых групп – при δ 2,57 и 3,30 м.д.; сигнал аммонийного протона – при δ 9,11 м.д. (таблица 3).

b: Реакция β -пиперидинопропиоамидоксима с бромистым пропаргиллом в ацетоне с выходом 47% приводит к продукту реакции по атому азота амидоксимной группы (**5**) и к гидробромиду исходного амидоксима (**6**) с выходом 40%.

В ИК-спектре **5** имеются полосы валентных колебаний связей пропаргильной группы $\nu_{C\equiv C}$ и $\nu_{C\equiv H}$ при 2123 и 3225 cm^{-1} , соответственно, а также остальные, соответствующие структуре полосы валентных колебаний. Гидробромид амидоксима **6** в ИК-спектре имеет полосу валентных колебаний $\nu_{C=N}$ при 1649 cm^{-1} ; полосу деформационных колебаний аммонийной связи $\delta_{N(+)-H}$ при 1608 cm^{-1} ; полосы валентных колебаний аммонийной связи $\nu_{N(+)-H}$ при 2552; 2646; 2738 cm^{-1} и полосы валентных колебаний аминогруппы при ν_{N-H} 3327 и 3432 cm^{-1} .

В спектре ПМР **6** сигналы протонов α - и β -метиленовых групп находятся при δ 2,45 м.д. и 3,21 м.д. Сигнал протонов метиленовых групп при атоме азота пиперидинового цикла $N(CH_2)_2$ находится при δ 3,14 м.д.; сигнал протонов аминогруппы – при δ 5,74 м.д.; аммонийная группа $N(+)-H$ и группа NOH дают размытый сигнал при δ 9,11 м.д.; метиленовая цепочка пиперидинового цикла $(CH_2)_3$ дает два сигнала при δ 1,54 и 1,74 м.д.

Гидробромид O -пропаргил- β -пиперидинопропиоамидоксима (**3**) явился исходным в ряде синтетических превращений:

c: При нагревании при 70 °C смеси **3** и $PdCl_2$ в соотношении 10:1 в ацетонитриле в течение 1 ч образуется гидробромид 5-метилен-3-(2-пипери-

дин-1-ил-этил)-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]-оксадиазина (**7**) с выходом 69%, являющийся структурным изомером исходного соединения (**3**). В ИК-спектре соединения **7** отсутствует полоса валентных колебаний $\nu_{C=C}$ исходного соединения **3** при ν 2112 cm^{-1} ; полоса $\nu_{C=N}$ находится при ν 1649 cm^{-1} ; полоса $\nu_{C=C}$ – при ν 1608 cm^{-1} ; концевые этиленовые протоны **7** дают полосу сильной интенсивности при ν 2922 cm^{-1} ; полосы $\nu_{N(+)-H}$ и ν_{N-H} находятся соответственно при 2552; 2645 и 3396; 3420; 3452 cm^{-1} (таблица 2).

В спектре ПМР **7** сигнал введенной пропаргильной группы находится при δ 4,07 м.д.; сигнал концевых этиленовых протонов вследствие геминального спин-спинового взаимодействия представляет собой симметричный триплет из трех сигналов одинаковой интенсивности, находящихся на равном расстоянии при δ 7,02; 7,19; 7,36 м.д. Протоны α -метиленовой группы дают сигнал при δ 2,51 м.д.; сигнал β -метиленовых протонов совпадает с сигналом протонов метиленовых групп, стоящих у атома азота при δ 3,15 м.д. Сигнал протона NH оксадиазинового цикла находится при δ 3,81 м.д.; сигнал аммонийного протона – при δ 10,20 м.д. Метиленовая цепочка пиперидинового заместителя $(CH_2)_3$ дает сигналы протонов при δ 1,57 и 1,78 м.д.

d: Повторное пропаргилирование гидробромида O -пропаргил- β -пиперидинопропиоамидоксима (**3**) бромистым пропаргиллом в условиях реакции Кадио Ходкевича (10 мольных % $CuBr$, солянокислый гидроксилламин в среде вода-этанол) приводит к образованию продукта двойного пропаргилирования – гидробромида, гидрохлорида *N*-гекса-4,5-диен-2-инилокси-3-пиперидин-1-ил-пропионамида (**8**) с выходом 58%.

В ИК-спектре соединения **8** полоса валентных колебаний $\nu_{C=C}$ имеется при ν 2125 cm^{-1} ; по-

лоса $\nu_{\text{C=N}}$ при 1680 см^{-1} ; концевые этиленовые протоны дают полосу сильной интенсивности при $\nu 2930 \text{ см}^{-1}$; полосы $\nu_{\text{N(+)H}}$ находятся при $2540, 2573, 2647$ и 2714 см^{-1} ; валентные колебания алленовой группы проявляются при $\nu 1939 \text{ см}^{-1}$ и валентные колебания N-H связей аминогруппы NH_2 дают полосу при $\nu 3196 \text{ см}^{-1}$.

В спектре ПМР **8** имеется сигнал протонов метиленовой группы оксигексадиенильной цепочки при $\delta 4,07$ м.д.; протоны при двойных $\text{C}=\text{C}$ связях дают сигналы при $\delta 4,15; 7,11$ и $7,28$ м.д. Протоны α -метиленовой группы дают сигнал при $\delta 3,10$ м.д.; β -метиленовой – при $\delta 3,48$ м.д. Сигналы протонов метиленовых групп пиперидинового цикла, стоящих при атоме азота, находятся при $\delta 3,34$ м.д.; сигналы аммонийных протонов – при $\delta 8,50$ и $10,12$ м.д. Протоны метиленовой цепочки пиперидинового цикла $(\text{CH}_2)_3$ дают сигналы при $\delta 1,57$ и $1,78$ м.д.

Таким образом, О-пропаргил- β -аминопропиоамидоксима являются перспективными синтонами, несущими несколько функциональных групп, позволяющих проводить синтетические модификации с образованием линейных и гетероциклических систем.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H записаны на приборе Mercury-300 (300 МГц) с внутренним стандартом ГМДС. ИК-спектры сняты на приборе UR-20 в таблетках КВг. Контроль за ходом реакции осуществляли с помощью ТСХ на пластинках "Sorbfil" в элюенте этанол:бензол, 3:1. Растворители, используемые при перекристаллизации (i-PrOH, EtOH), как реакционные среды (ацетон, ацетонитрил), ТСХ (этанол, бензол), приготовлены по стандартным методикам.

Гидробромид О-пропаргил- β -пиперидинопропиоамидоксима (3) (условия а). В трехгорлую круглодонную колбу с обратным холодильником и мешалкой поместили $0,5 \text{ г}$ ($0,0029$ моль) β -пиперидинопропиоамидоксима (**1**) в 20 мл ацетона, добавили $0,20 \text{ г}$ ($0,0014$ моль) K_2CO_3 и при капали $0,36 \text{ г}$ ($0,0031$ моль) бромистого пропаргила. Реакционную смесь нагревали на водяной бане при $45-50 \text{ }^\circ\text{C}$. Контроль реакции проводился с помощью ТСХ. Обработка реакции выполнялась после исчезновения пятна бромистого пропаргила. После фильтрования осадка КВг и упаривания ацетона выделялся белый кристаллический осадок гидробромид О-пропаргил- β -пиперидинопропиоамидоксима (**3**) с выходом 61% ; т. пл. $117 \text{ }^\circ\text{C}$ и $R_f 0,29$ (таблица 1).

Таблица 3. Спектры ПМР соединений **3-8** в DMSO-d_6

Соед.	Спектры ПМР, δ , м.д. (J , Гц)								
	$\text{OCH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$	$\text{OCH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$ (3-5) и/или $=\text{CH}_2$ (7); $-\text{CH}=\text{C}=\text{CH}_2$ (8)	$\alpha\text{-CH}_2$	$\beta\text{-CH}_2$	$\text{N}(\text{CH}_2)_2$	NH_2	$\text{N}(\text{+})\text{H}$ или NOH	$(\text{CH}_2)_3$	$\text{O}(\text{CH}_2)_2$
3	4,52 д (4,0)	4,04 т (4,0)	2,50 т (7,0)	3,61 т (7,0)	3,44 м	5,69	9,11	1,55 м; 1,82 м	-
4	4,43 д (4,0)	3,37 т (4,0)	2,57 т (7,0)	3,30 т (7,0)	3,24 м	6,07	11,27	-	3,87 м
5	4,09 д (4,0)	3,86 т (4,0)	2,50 т (7,0)	3,16 т (7,0)	3,27 м	6,52	10,10	1,53 м; 1,75 м	-
6	-	-	2,45 т (7,0)	3,21 т (7,0)	3,14 м	5,74	9,11	1,54 м; 1,72 м	-
7	4,07	7,02; 7,19; 7,36	2,51 м	3,15 м*	3,15 м*	3,84	10,20	1,52 м; 1,74 м	-
8	4,09	4,15 д и 7,11 д; 7,28 д	3,10	3,48	3,34 м	-	8,50; 10,12	1,57; 1,78	-

Примечание – Сигналы совпадают.

Гидробромид *O*-пропаргил- β -морфолинопропиоамидоксима (4) (условия а). В трехгорлую круглодонную колбу с обратным холодильником и мешалкой поместили 3 г (0,0175 моль) β -морфолинопропиоамидоксима (2) в 40 мл ацетона, добавили 0,24 г (0,009 моль) K_2CO_3 и при капали 2,14 г (0,00175 моль) бромистого пропаргила. Реакционную смесь нагревали на водяной бане при 45-50 °С в течение 6 ч. Контроль за ходом реакции проводили с помощью ТСХ. Обработка реакции выполнялась после исчезновения пятна бромистого пропаргила. Отфильтровали осадок, представляющий собой органическую и неорганическую часть и перекристаллизовали его из этанола, отбрасывая неорганическую часть. Белый кристаллический осадок гидробромида *O*-пропаргил- β -морфолинопропиоамидоксима (4) получен в количестве 3,58 г (70 %); т. пл. 155-6 °С и R_f 0,37 (таблица 1).

N-Пропаргиллирование β -пиперидинопропиоамидоксима (условия б). К 6 г (0,035 моль) β -пиперидинопропиоамидоксима в 100 мл осушенного ацетона добавили 5,36 г (0,036 моль) бромистого пропаргила в 10 мл осушенного ацетона. Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 3 ч. На следующий день отфильтровали и перекристаллизовали из EtOH 3,5 г (40 %) осадка гидробромида β -пиперидинопропиоамидоксима (6) с т. пл. 160 °С и R_f 0,12. При упаривании ацетонового фильтрата реакционной смеси образовался осадок 5. После его перекристаллизации из *i*-PrOH получили 4,77 г (47%) гидробромида *N*-пропаргил- β -пиперидинопропиоамидоксима (5) с т. пл. 168 °С и R_f 0,79.

Изомеризация гидробромида *O*-пропаргил- β -пиперидинопропиоамидоксима (3) (условия с). Гидробромид *O*-пропаргил- β -пиперидинопропиоамидоксима (3) 0,29 г (0,001 моль) смешали с 0,020 г $PdCl_2$ добавили 13 мл MeCN и 1 мл H_2O и нагревали при кипении и перемешивании в течение 1,5 ч. Затем реакционную смесь разбавили эфиром в 3 раза, органический слой декантировали. Данную операцию проводили 2 раза. Остаток в колбе промыли 5 мл этанола 2 раза. Этанольные экстракты упаривали, в остатке – подвижная черная смола. К ней добавлено 1 мл этанола и 1 мл бензола; смола стала очень вязкой. Растворители упарены на водоструйном и на масляном насосах. Остаток затвердел в холодильнике. Вес 7 0,2 г; т. пл. 144-6 °С, R_f 0,3. Эфирно-ацетонитрильный фильтрат упарен; в остатке

0,04 г 7 в виде оранжевого масла, затвердевающего со временем, его т. пл. 145-6 °С; R_f 0,3.

Первый и второй остатки объединили, растворили в этаноле и делили на колонке ($h = 70$ мм) с силикагелем (100/200 м, ϕ 0,16 мм); элюент – этилацетат:этанол, 2:1; затем чистили этанолом. Хроматографически однородные фракции объединены. Выделено гидробромида 5-метилден-3-(2-пиперидин-1-ил-этил)-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]-оксадиазина (7) 0,135 г (47%); т. пл. 154-7 °С; R_f 0,3.

Получение гидробромида, гидрохлорида *N*-гекса-4,5-диен-2-инилокси-3-пиперидин-1-илпропионамида (8) (условия d). К 0,29 г (0,1 моль) 3 и 0,07 г (0,1 моль) гидрохлорида гидроксилamina в 3 мл дистиллированной воды добавили синий раствор CuBr в 0,28 мл NH_4OH ; реакционная смесь обесцветилась. Затем по каплям добавлен раствор 0,12 г пропаргилбромида в 1 мл этанола. При охлаждении реакционной смеси баней лед-соль при 15 °С выпадает объемный осадок. Через 2 ч на ТСХ возникает пятно 8, имеющее R_f 0,48 (у 3 R_f 0,29). После этого из реакционной смеси отфильтровали светло-серый осадок 8, промыли ацетонитрилом, растворили в воде. Водный слой промыли эфиром, упарили в вакууме до объема 0,68 мл и нанесли на колонку ($h = 70$ мм) с силикагелем (100/200 м, ϕ 0,16 мм); элюент – ацетон:этанол, 2:1; затем элюент – ацетон:этанол, 1:2. После объединения однородных фракций и их упаривания, высушивания в вакуумном пистолете получили 8 0,21 г (58 %) с т. пл. 98-100 °С.

Работа выполнена как часть гранта CRDF № KAB1-2703-AL-05.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ахелова А.Л. β -Аминопропиоамидоксими как *N,O*-нуклеофилы в реакциях с ацилхлоридами, α -галогенкетонами и пропаргилгалоидами; биологические свойства продуктов: автореф. ... канд. хим. наук: 08.06.05. Алматы. Институт химических наук им. А.Б. Бектурова Министерства образования и науки Республики Казахстан, 2005. 26 с.

Резюме

β -пиперидинопропиоамидоксимдерді пропаргилдеуді әртүрлі жағдайларға байланысты жүргізу нәтиже-сінде амидоксимнің үзіндісі көміртегі атомы мен азот атомының әрекеттесулерінде өнімдер алынуы мүмкін. Мақалада *O*-пропаргил β -пиперидинопропиоамидоксим-нің гидробромидінің изомеризациясы және пропаргил тізбегін ұзарту, изомеризациялағанда пропаргилалленді қосылыстарға өтудің әдістері талқыланған.

РГП "Институт химических наук им. А.Б. Бектурова" КН МОН РК, г. Алматы

Поступила 05.03.2008 г.