

У С П Е Х И Х И М И И

Т. XLVI

1977 г.

Вып. 4

УДК 547.27—318

УСПЕХИ ХИМИИ АЦЕТАЛЕЙ АМИДОВ КИСЛОТ И ЛАКТАМОВ

В. Г. Граник, А. М. Жидкова, Р. Г. Глушков

Обобщены данные по химии ацеталей амидов кислот и лактамов за период с 1969 по 1974 г.г. Рассмотрены реакции ацеталей амидов кислот и лактамов с различными нуклеофильными и электрофильными реагентами. Особое внимание уделено возможности применения амид- и лактамацеталей в синтезе гетероциклических соединений, представляющих интерес как в химическом, так и биологическом отношениях.

Библиография — 89 ссылок.

ОГЛАВЛЕНИЕ

I. Введение	685
II. Синтез ацеталей амидов кислот и лактамов	685
III. Свойства и реакции	689

I. ВВЕДЕНИЕ

В последние два десятилетия химия амидов кислот и лактамов обогатилась новыми данными, связанными в первую очередь с изучением и использованием в синтетических целях «активированных форм» этих соединений. К таким «активированным формам» относятся иминоэфиры¹, лактимные эфиры², комплексы амидов кислот с алкилирующими и ацилирующими агентами^{3–6}, кетен-O,N-ацетали^{7, 8}, аминали^{9, 10} и весьма доступные, и в то же время чрезвычайно реакционноспособные соединения, названные Меервейном ацеталями амидов кислот^{11, 12}.

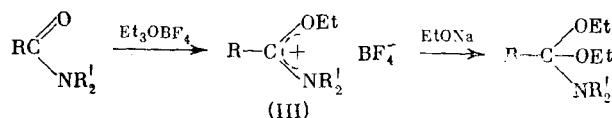
Ацетали амидов кислот были впервые получены в 1956 г.¹¹, а подробное описание их свойств опубликовано лишь в 1961 г.¹². В последние годы химия этих соединений развивается настолько интенсивно, что появившийся в 1969 г. обзор¹³ уже не отражает успехов, достигнутых в этой области.

В настоящем обзоре обобщены данные по химии амидацеталей за период с 1969 г. по 1974 г. Более ранние работы обсуждаются только в тех случаях, если это требуется для изложения нового материала или если эти работы не рассматривались в упомянутом обзоре¹³.

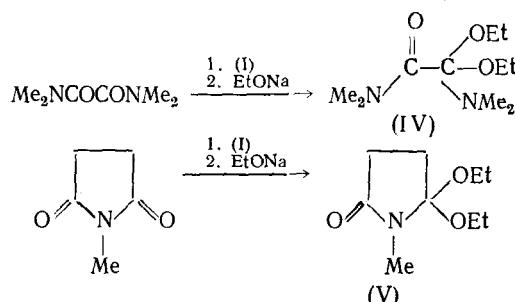
II. СИНТЕЗ АЦЕТАЛЕЙ АМИДОВ КИСЛОТ И ЛАКТАМОВ

Одним из наиболее общих методов синтеза ацеталей амидов кислот и лактамов является взаимодействие амидов или лактамов с алкилирующими и ацилирующими агентами, с последующей обработкой полученных комплексов алкоголятами щелочных металлов¹³. В качестве алкилирующих агентов наиболее часто используют фторборат триэтилоксония (I) и диметилсульфат (II). Хотя количественное сопоставление реакционной способности этих алкилирующих агентов в синтезе амид-ацеталей до настоящего времени не проведено, следует отметить важное качественное различие между ними, заключающееся в том, что взаимодействие амидов кислот с (I), в отличие от реакции с (II), протекает необратимо¹⁴. Изучение алкилирования амидов кислот с помощью (I)

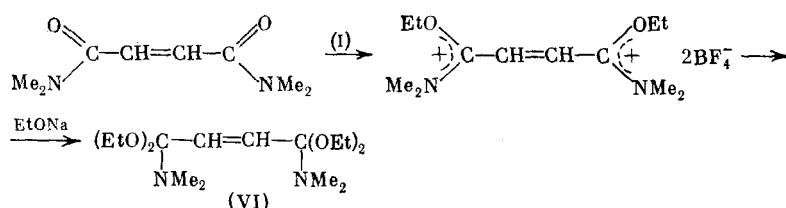
показало¹⁴, что стерические эффекты заместителей в амидах не оказывают заметного влияния на протекание реакций; исключение из этого правила составляют те случаи, когда стерические затруднения сопровождаются существенной дестабилизацией катиона (III)



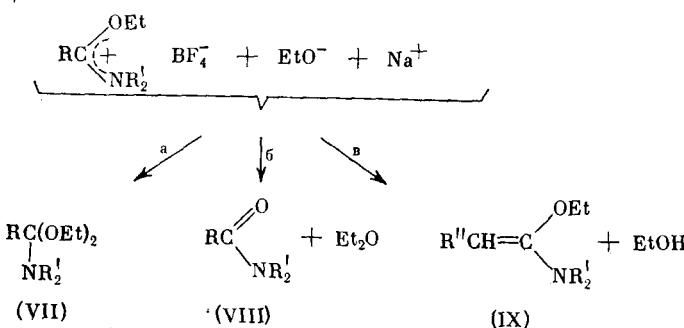
Так, $\text{Cl}_3\text{CCON}(\text{CH}_3)_2$, в котором амидная группировка связана с весьма объемной и сильно электроноотрицательной трихлорметильной группой, не реагирует с (I). В тех случаях, когда в молекуле имеются две амидные функциональные группы, «ацетализация» обеих возможна лишь при наличии между ними мостиковых групп¹⁵. Так, из бис-диметиламида щавелевой кислоты¹⁴ и N-метилсукциниимида¹⁶ с помощью (I) удается синтезировать только моноацетали (IV), (V):



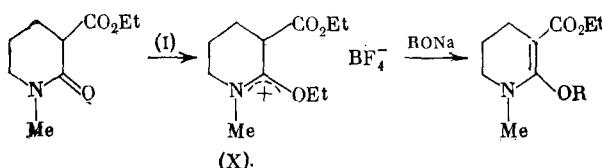
Разделение амидных групп группировкой $-\text{HC}=\text{CH}-$ обеспечивает возможность получения *bis*-ацетала (VI) ¹⁴:



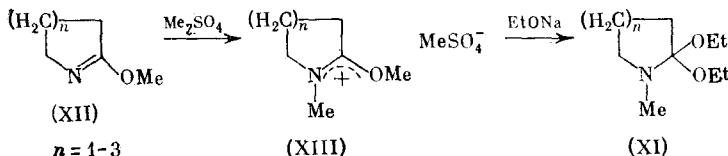
Взаимодействие промежуточных комплексов (III) с алкоголятом натрия¹⁴ может протекать по трем направлениям в зависимости от характера заместителя R: а) образование амидацетала (VII), б) регенерация исходного амида (VIII) или в) образование α -алкоксиен-амина (IX):



Наиболее легко должна протекать реакция *a*, в которой имеет место простейшая ассоциация ионов, так как энергия активации этого процесса, по-видимому, будет существенно ниже, чем в случаях *b* и *c*, и образование ацетала (VII) должно протекать быстро, если не слишком велики, например, стерические препятствия атаке алкоголят-аниона. Если R является объемным заместителем типа *трет*-бутильной или дихлорметильной группы, реакция направляется по термодинамически выгодному пути *b* с образованием таких стабильных молекул, как амид (VIII) и простой эфир. Наконец, если R — относительно небольшая по объему и сильно электроноакцепторная группировка, возможен отрыв протона в α -положении (по отношению к амидной группе) и образование α -алкоксиенамина (IX). Следует отметить, что синтез енаминов типа (IX) наблюдался и ранее при обработке фторбората 1-метил-2-этокси-3-карбэтоокси-3,4,5,6-тетрагидропиридина (X) алкоголятом натрия¹⁷:

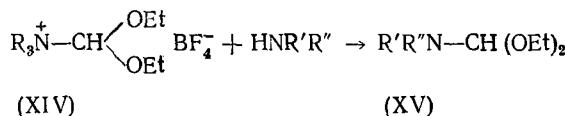


Новым вариантом синтеза ацеталей лактамов (XI) явилось использование в качестве исходных соединений лактимных эфиров (XII)^{18, 19}:

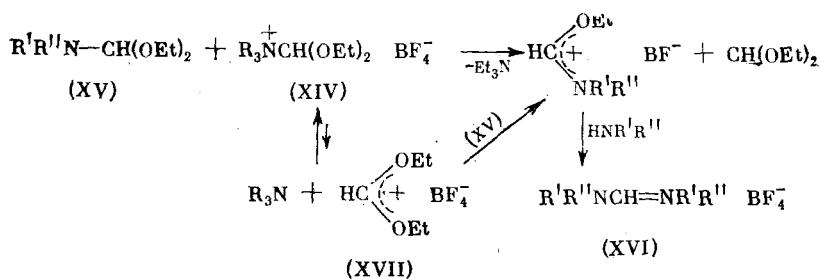


Исследование алкилирования (XII) диметилсульфатом методом конкурентных реакций с применением ГЖХ для анализа реакционных смесей показало, что скорость образования комплексов (XIII) существенно зависит от величины цикла (XII): наивысшая скорость алкилирования наблюдается в случае О-метилбутиrolактима ((XII), $n=1$), наименьшая — в случае О-метилкапролактима ((XII), $n=3$). Рассмотрение процесса N-алкилирования лактимных эфиров с помощью молекулярных моделей показало, что различие в скоростях реакций определяется в основном конформационными факторами¹⁹.

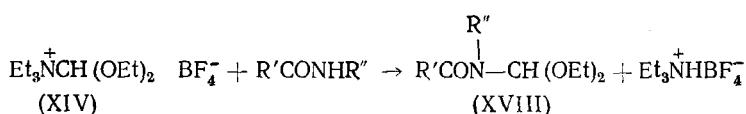
К числу новых методов синтеза ацеталей амидов кислот относится взаимодействие солей диалкоксиметиламмония (XIV) со вторичными аминами²⁰:



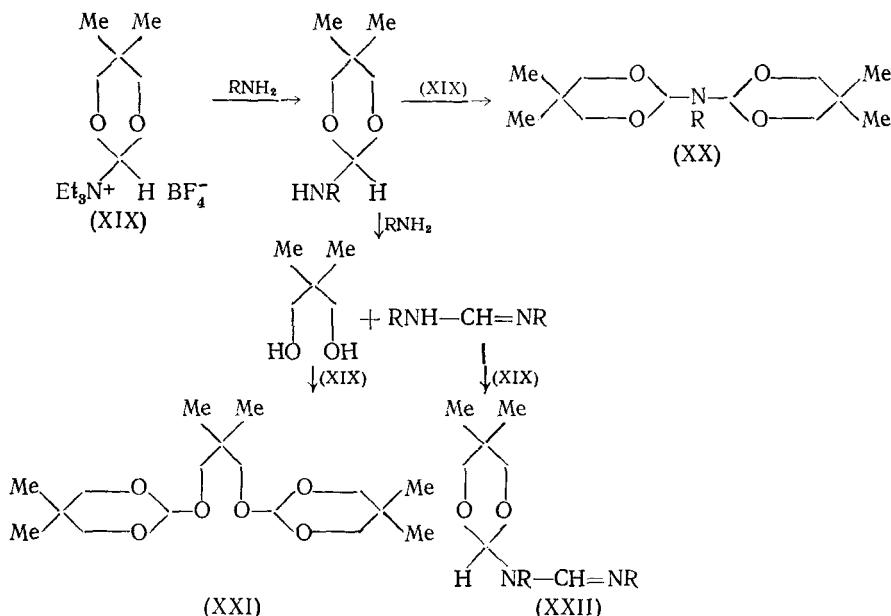
Ацетали (XV) могут далее реагировать с солями (XIV) с образованием ортомуравиного эфира и солей амидиния (XVI):



Авторы²⁰ полагают, что указанные побочные процессы протекают вследствие диссоциации диалкоксиметиламмониевых солей (XIV) на третичный амин и соль диалкоксикарбония (XVII), которая реагирует с ацеталем (XV). Подтверждением этому является тот факт, что избыток соответствующего третичного амина, смещающего равновесие в сторону (XIV), приводит к значительному повышению выхода ацеталей (XV). Взаимодействием солей (XIV) с амидами кислот²¹ получены N-ациламидоацетали (XVIII):

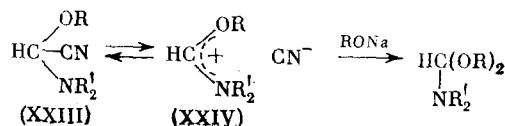


Интересно протекает реакция солей диалкоксиметиламмония (XIX) с первичными аминами, для которой авторы предлагают следующую схему²²:

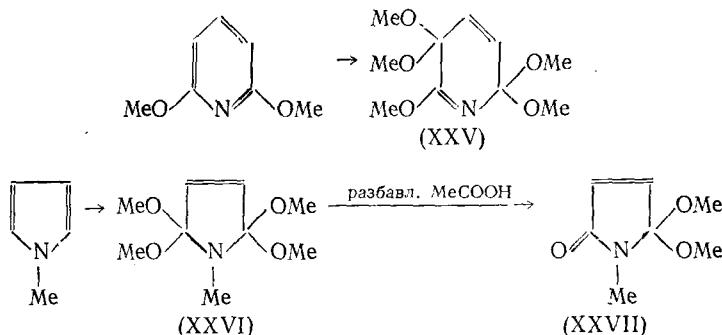


При молярном соотношении соли (XIX) и амина, равном 2:1, основным продуктом реакции является *бис*-ацеталь (XX), а при избытке амина в основном образуются амидин-ацетали (XXII), в качестве побочного продукта выделен также (XXI).

Недавно опубликован²⁸ новый метод синтеза амидацеталей, заключающийся во взаимодействии α -диалкиламино- α -метоксиацитонитрилов (XXIII) с алкоголятом натрия. Реакция протекает, очевидно, через стадию диссоциации (XXIV) с последующей атакой катиона (XXIV) алкоголят-анионом:



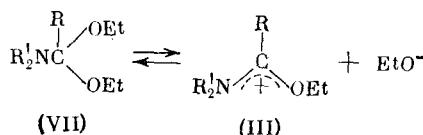
Кроме того, описано получение ацеталей ненасыщенных лактамов (XXV) — (XXVII) при анодном окислении производных пиррола и пиридина в метаноле²⁹:



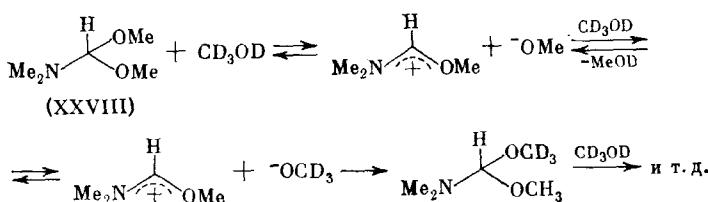
III. СВОЙСТВА И РЕАКЦИИ АЦЕТАЛЕЙ АМИДОВ КИСЛОТ И ЛАКТАМОВ

Структура ацеталей амидов кислот, представленная формулами (VII) и (XI), не дает основания полагать, что эти соединения могут обладать высокой реакционной способностью по отношению к нуклеофильным²⁵ и электрофильным реагентам.

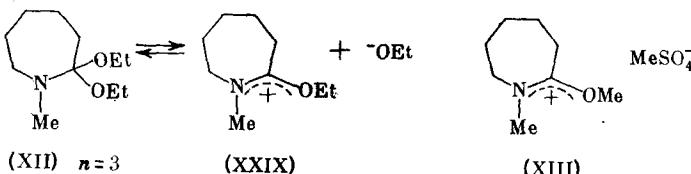
В 1961 г. Meerweinom с сотр.¹², а впоследствии и другими исследователями^{13, 26}, было показано, что растворы ацеталей амидов кислот и лактамов обладают электропроводностью. Это явление объясняется тем, что амидацетали в растворе диссоциируют на амбидентный катион (III) и аллокси-анион. Следует подчеркнуть, что аллокси-анион способен взаимодействовать, например, с соединениями, имеющими активную метиленовую группу, с образованием карбанионов и, тем самым, облегчать реакцию нуклеофильного присоединения.



Такая трактовка является в настоящее время общепринятой¹³ и хорошо объясняет свойства амидацеталей. В частности, единственным объяснением легко протекающего дейтерообмена водородных атомов О-метильных групп диметилацетала диметилформамида (XXVIII) в избытке CD_3OD является его предварительная диссоциация²⁷:

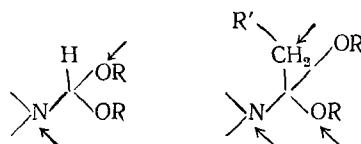


Сделана попытка²⁸ методом полярографии количественно оценить степень диссоциации диэтилацетала N-метилкапролактама (XII), $n=3$. При сравнении полярографического поведения ацетала ((XII), $n=3$) и метилсульфатного комплекса N-метилкапролактама (XIII) показано, что содержание амбидентного кationa (XXIX) в метанольном растворе не превышает 0,3 %.

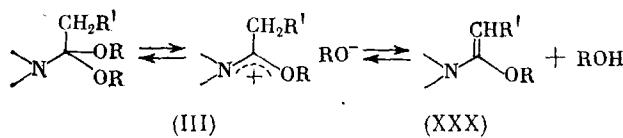


Учитывая высокую реакционную способность кationов подобного типа по отношению к реагентам, заряженным отрицательно или имеющим неподеленную пару электронов, можно заключить, что даже такая незначительная степень диссоциации достаточна, чтобы обеспечить взаимодействие ацеталей с различными нуклеофилами.

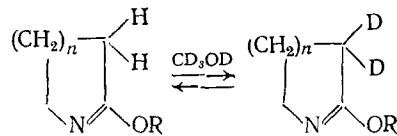
Проведенные исследования показали, что между ацеталами диметилформамида и, с другой стороны, их гомологами и ацеталами лактамов, у которых в α -положениях имеются весьма реакционноспособные CH_2 -группы, наблюдаются существенные различия. Так, в случае ацеталей диметилформамида электрофильные агенты могут атаковать лишь N-атом ацетала или RO^- -анион, образующийся при его диссоциации. В то же время для ацеталей гомологичных амидов, а также ацеталей лактамов наряду с этими процессами могут протекать реакции (алкилирования, ацилирования и пр.) и по $\alpha\text{-CH}_2$ -группам.



Способность ацеталей амидов кислот и лактамов к $\alpha\text{-C-алкилированию}$ (ацилированию) объясняется^{13, 28, 29} тем обстоятельством, что амбидентный кation (III) может взаимодействовать с аллокси-анионом с отрывом протона от активированной $\alpha\text{-CH}_2$ -группы в (III) с образованием α -алкоксиенамина (XXX), который, подобно енаминам³⁰, легко реагирует с электрофильными реагентами:



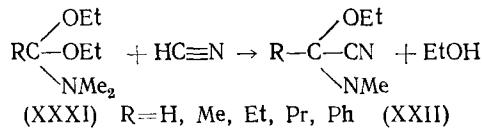
В пользу такого предположения свидетельствуют также данные о значительной подвижности α -протонов в лактимных эфирах³¹



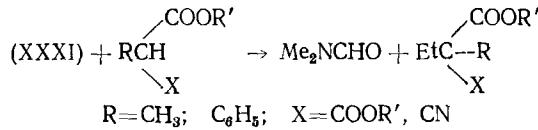
1. Реакции ацеталей амидов кислот и лактамов с нуклеофильными реагентами

a. Реакции ацеталей по активированным CH-, CH₂- и CH₃-группам

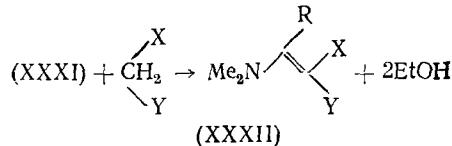
Реакциям ацеталей амидов кислот и лактамов с соединениями, имеющими активированные метильные, метиленовые или метиновые группы посвящено значительное число работ^{13, 14, 32-50}. Взаимодействие ацеталей амидов кислот с безводной синильной кислотой сопровождается замещением алcoxси-группы ацетала циан-группой с образованием α -алcoxси-аминонитрилов (XXXII)³²:



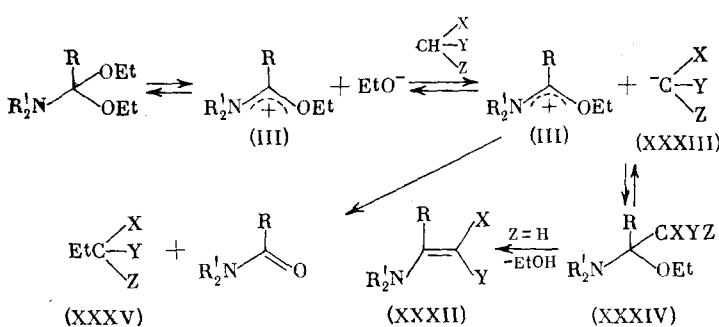
Напротив, при взаимодействии ацеталей с такими C—H-кислотами, как этил-или фенилмалоновые и циануксусные эфиры, протекает С-алкилирование последних³²:



В том случае, если в реакцию с ацеталями амидов кислот и лактамов вводятся соединения, имеющие активные метиленовые или метильные группы, имеет место третий тип взаимодействия — образование енаминов (XXXII)¹³:

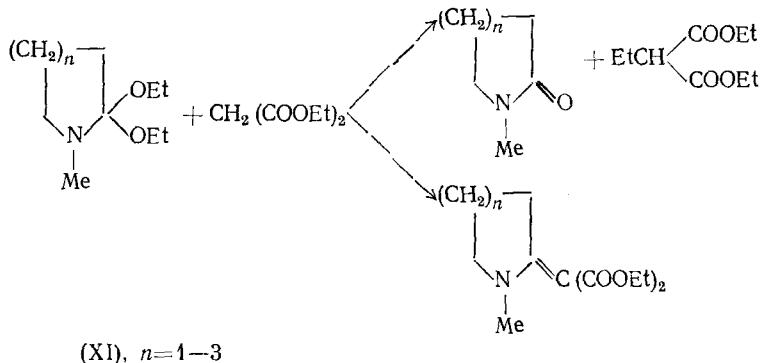


Бредерек с сотр.³² считают, что первым актом взаимодействия амидацеталей с соединениями, имеющими активированные CH- или CH₂-группы, является отрыв протона от последних и образование аниона (XXXIII). Реакция аниона (XXXIII) с амбидентным катионом (III) может протекать путем обратимой ассоциации (III) и (XXXIII) с образованием (XXXIV). В дальнейшем, в зависимости от строения аниона (XXXIII) может иметь место образование енамина (XXXII) (при Z=H) или реакция С-алкилирования, в результате которой образуются (XXXV) и соответствующий амид.



При наличии слабо стабилизированного аниона — (XXXIII) (напр. $-\text{C}\equiv\text{N}$) термодинамически более выгоден продукт присоединения (XXXIV), и равновесие сдвинуто в сторону его образования. Напротив, если анион стабилизирован сопряжением, (XXXIV) присутствует в равновесной смеси лишь в небольшом количестве; если один из заместителей (X , Y , Z) представляет собой атом водорода, создаются предпосылки для отщепления спирта с возникновением енамина (XXXII). Одновременно с этим (но более медленно) катион (III) может алкилировать анион (XXXIII) с образованием С-алкильного производного (XXXV). В случае, если анион не содержит водородного атома, последний процесс становится превалирующим, и основным продуктом реакции является соединение (XXXV). Таким образом, предполагая наличие равновесия (III) \rightleftharpoons (XXXIV) удается объяснить возможные реакции, имеющие место при взаимодействии амидацеталей с СН-кислотами. Следует, однако, оговорить случай, когда образование (XXXIV) препятствуют пространственные факторы. При этом единственным направлением реакции становится С-алкилирование * с образованием (XXXV).

Из приведенной схемы следует, что образованию енамина (XXXII) должно сопутствовать С-алкилирование. Действительно, при исследовании реакции ацеталей лактамов^{33–35} с малоновым эфиром показано, что процесс протекает в двух направлениях, причем преобладает С—С-конденсация:

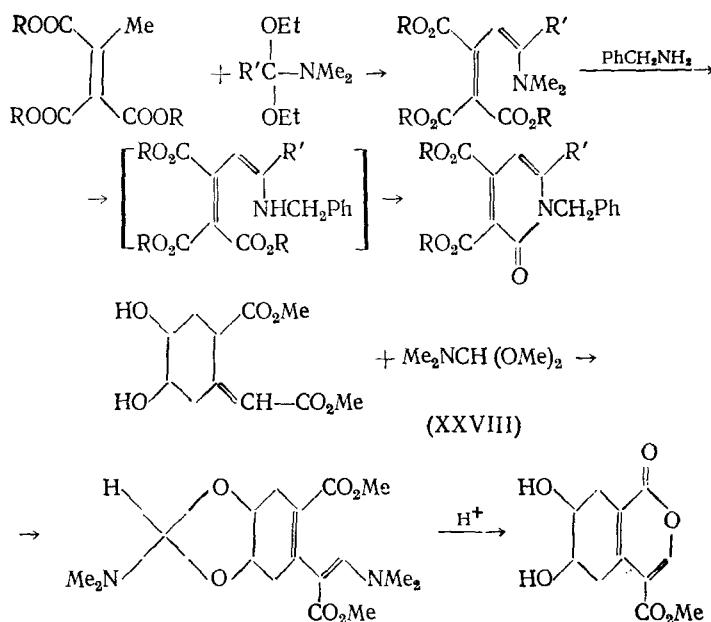
(XI), $n=1-3$

При изучении реакций лактамацеталей (XI) с соединениями, имеющими активные метиленовые или метильные группы^{33–35}, установлено, что скорость реакции зависит как от величины лактамного цикла, так и от силы С—Н-кислоты: наиболее высокой реакционной способностью

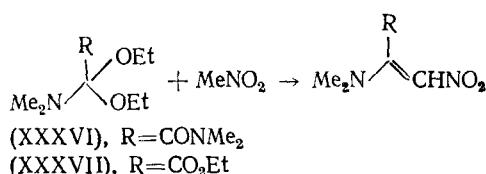
* В качестве побочного процесса может наблюдаться образование исходного амида и простого эфира (см. стр. 686).

в этом процессе обладает диэтилацеталь N-метилбутиrolактама ((XI), $n=1$), причем повышение подвижности атомов водорода в CH_2XY -группе способствует увеличению скорости реакций.

Свойства амидаацеталей легко реагировать с соединениями, имеющими активные CH_2 - или CH_3 -группы, использовано в новых синтезах пиридинов-2³⁶ и конденсированных α -пиронов³⁷:

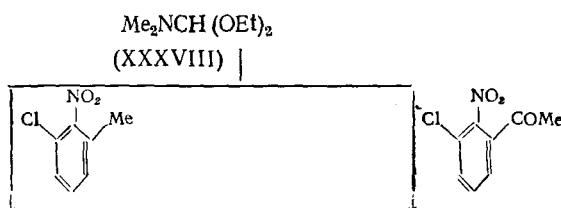


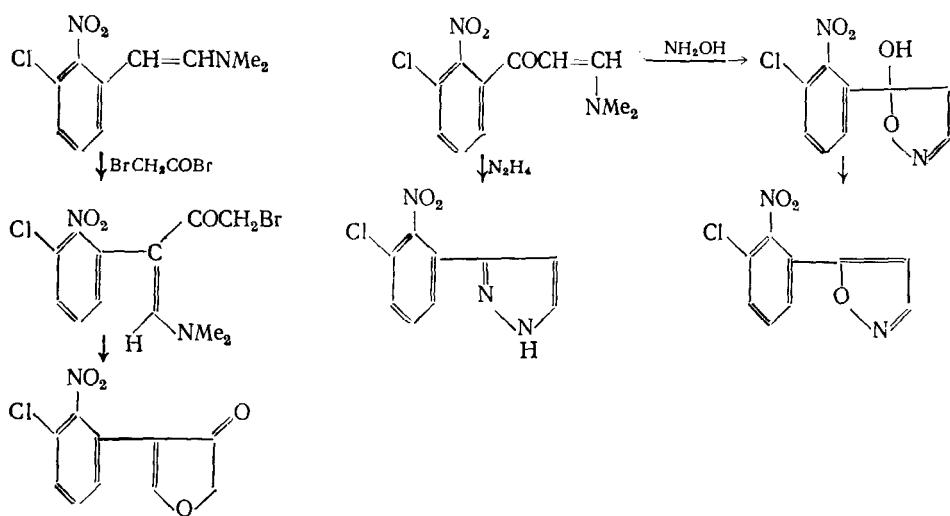
Бредереком с сотр.¹⁴ проведено сопоставление реакционной способности ацеталей (XXXVI) и (XXXVII) в конденсации с нитрометаном:



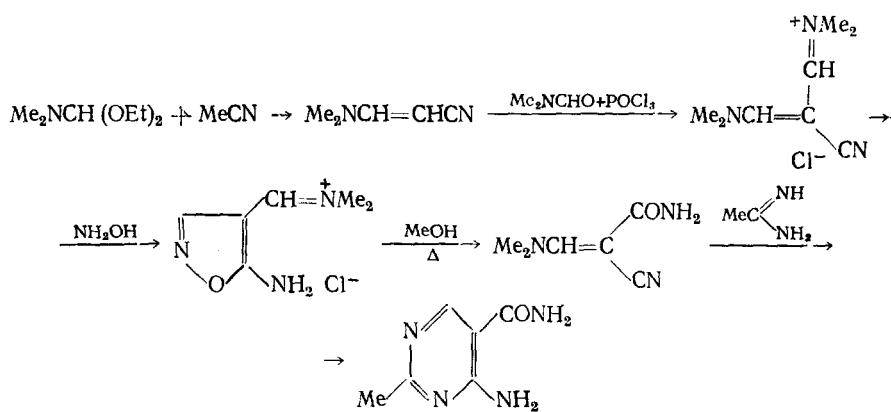
Если в первом случае реакция протекает с выходом 96% (80°, 1 час), то во втором даже при более длительном нагревании (80°, 5 час) выход не превышает 37%. По мнению авторов, такое различие в реакционной способности ацеталей (XXXVI) и (XXXVII) связано со значительно большим дестабилизирующим эффектом CO_2Et -группы по сравнению с CONMe_2 -группой.

Диэтилацеталь диметилформамида (XXXVIII) использован также в синтезе аналогов пирролнитрина³⁸:

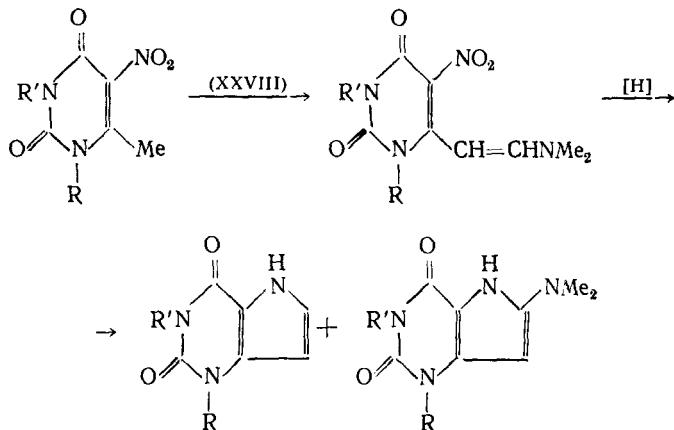




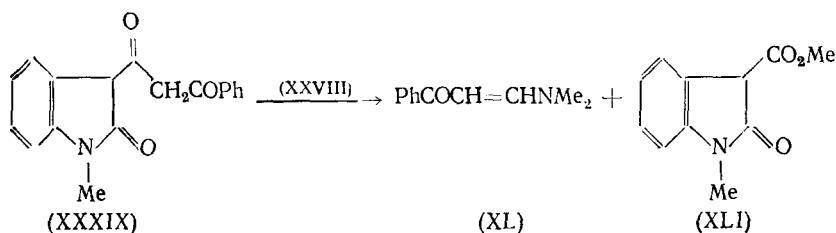
На основе ацеталая (XXVIII) осуществлен синтез производных изоксазола и пиримидина³⁹:



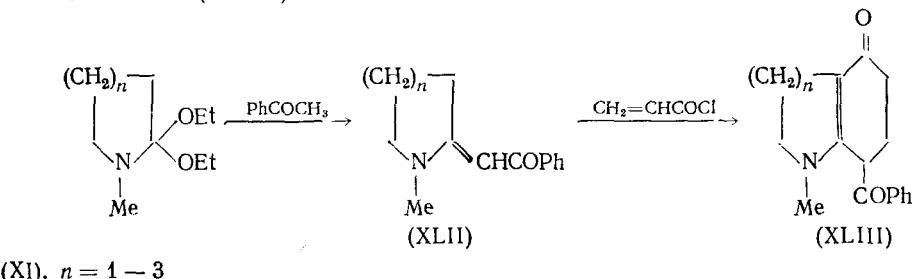
а также синтез пирроло (3,2-*d*) пиримидинов⁴⁰:



Весьма необычно протекает реакция ацетала (XXVIII) с 1-метил-3-(бензоилацетил) оксиндолом (XXXIX). В этом случае наблюдается разрыв связи C—C с образованием N,N-диметиламинометиленацетофенона (XL) и 1-метил-3-карбометоксиоксиндола (XLI) ⁴¹:



Взаимодействием ацеталей лактамов (XI) с ацетофеноном синтезированы енаминоактоны (XLII), из которых реакцией с акрилоилхлоридом осуществлен новый синтез гидрированных производных индола, хинолина и бензазепина (XLIII) ⁴²:



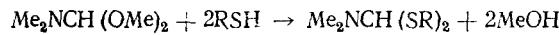
(XI), n = 1 — 3

В последние годы опубликована серия работ, посвященных изучению реакций амидацеталей с производными нитрометана ⁴³; ацетонитрилом ^{44, 45}, малоновым эфиром ⁴⁶ и β-бензоилпропионовыми эфирами ⁴⁷. В этих работах синтезирован ряд замещенных енаминов, которые могут быть использованы, как исходные вещества для получения различных гетероциклических соединений (см. например ⁴⁸).

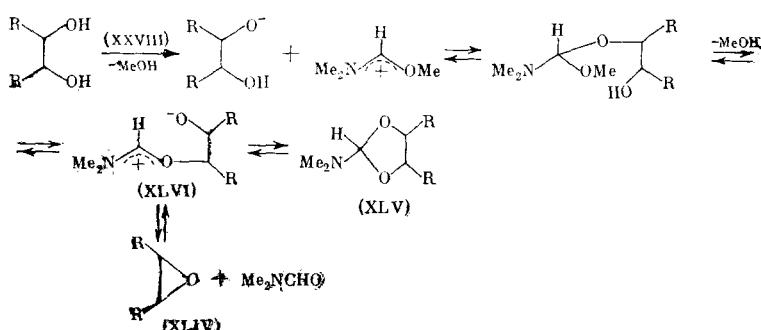
На основании приведенного выше материала можно заключить, что лактамацетали более гладко реагируют с нуклеофилами, чем амидацетали ²⁵. Наглядным примером является тот факт, что лактамацетали легко и с удовлетворительными выходами взаимодействуют с фенилуксусным эфиром ^{25, 49}, в то время как диэтилацеталь N,N-диметилацетамида в эту реакцию ввести не удалось ⁵⁰.

б. Реакции со спиртами и меркаптанами

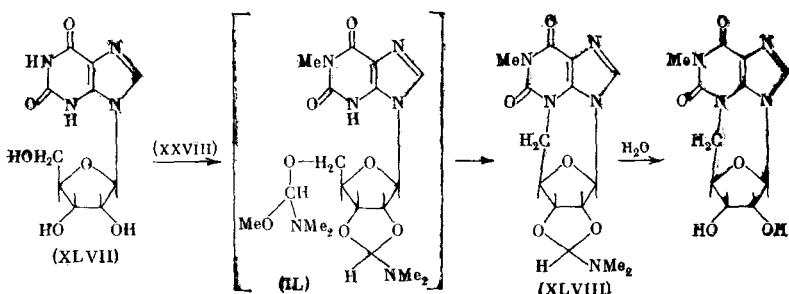
Одним из способов получения ацеталей амидов кислот является переэтерификация диметилацетала диметилформамида (XXVIII) спиртами ¹³. Аналогичным образом (XXVII) и другие амидацетали реагируют и с алкил (аралкил)меркаптанами с образованием тиоацеталей амидов кислот ⁵¹:



Реакция ацеталей амидов кислот со спиртами положена в основу нового метода синтеза эпоксисоединений (XLIV) ⁵². Схема процесса укладывается в обычные представления о взаимодействии амидацеталей со спиртами:

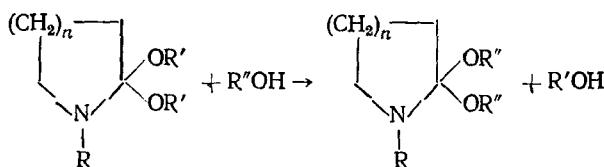


Как видно из приведенной схемы, в этой реакции возможно образование циклических амидацеталей (XLV). Одним из основных факторов, определяющих характер образующихся продуктов, является конфигурация исходного диола. Так, например, при взаимодействии ацетала (XXVIII) с *цикло*-циклогександиолом образуется только циклический ацеталь ((XLV); R, R=—(CH₂)₄—), в то время как его *транс*-изомер гладко превращается в эпокси-соединение (XLIV). Циклический ацеталь (XLVIII) получен также в реакции ксантоцина (XLVII) с диметилацеталем диметилформамида (XXVIII)⁵³:



Как видно из приведенной схемы, амидацеталь (XXVIII) взаимодействует не только с вицинальными вторичными гидроксилами, но и с первичной оксигруппой. При этом, за счет высокой поляризации связи O—CH₂ в промежуточном бис-амидацетале (XL), протекает внутримолекулярное N-алкилирование ксантинового фрагмента с образованием циклонуклеозида (XLVIII). Наряду с этим имеет место N-метилирование ксантоцина ацеталем (XXVIII) (см. стр. 699).

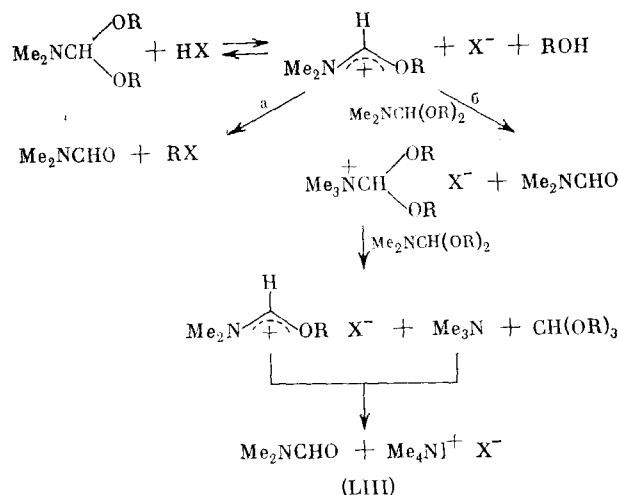
Следует отметить, что ацетали лактамов, так же как амидацетали, легко переэтерифицируются спиртами^{54, 55}.



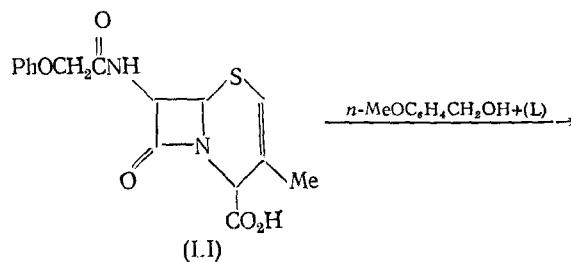
в. Реакции с фенолами и карбоновыми кислотами

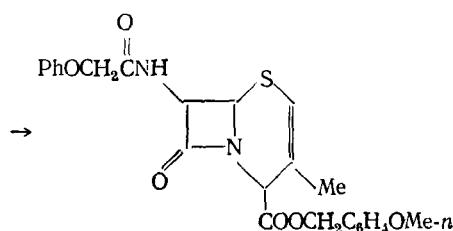
Еще более легко, чем C-алкилирование соединений, имеющих активную CH₂-группу (см. выше), протекает этерификация карбоновых кислот и фенолов при их взаимодействии с ацеталами амидов кислот и лак-

тамов^{13, 33–35, 55–57}. При наличии в молекуле фенольного гидроксила и карбоксильной группы алкилирование протекает избирательно по карбоксилу^{56, 57}. Несмотря на кажущуюся простоту, реакция амидацеталей с карбоновыми кислотами может сопровождаться рядом побочных процессов⁵⁶:

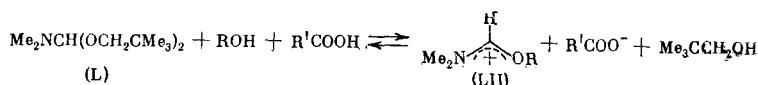


Соотношение основного (*a*) и побочного (*b*) процессов в значительной степени зависит от природы объекта алкилирования (HX)⁵⁸. Так, при взаимодействии диметилацетала диметилформамида (XXVIII) с фенолом, реакция почти исключительно протекает по пути (*a*). В случае пикриновой кислоты, в основном, реализуется направление (*b*). Аналогичные закономерности наблюдаются и в ряду карбоновых кислот: для Ph—COOH преобладает образование метилбензоата, в то время как в реакции с трифторуксусной кислотой выделен только трифторацетат тетраметиламмония. Однако кислотность HX является не единственным фактором, определяющим направление процесса. Важную роль в этих процессах играет концентрация реагентов. Так, при разбавлении растворов реагентов и снижении стационарной концентрации (XXVIII) удается резко увеличить выход продуктов алкилирования⁵⁶. Оказалось, что константа скорости этерификации *n*-нитробензойной кислоты диметилацеталем N-формилпирролидина, более чем вдвое выше, чем при использовании в этой реакции (XXVIII). Для алкилирования карбоновых кислот успешно использован динеопентилацеталь диметилформамида (L)¹³. Применение в этих целях ацетала (L) основано на том, что производные неопентилового спирта лишь в весьма малой степени способны к *S_N2*-реакциям⁵⁶. В качестве примера можно привести протекающую в мягких условиях этерификацию Δ^2 -диацетоксицефаллоспорина (LI)⁵⁹:

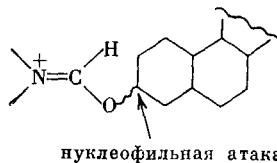




Механизм реакции этерификации с помощью (L) предусматривает промежуточное образование катиона (LII), в котором остаток R подвергается далее атаке анионом:



Естественно, в том случае, если остаток R содержит асимметрический центр, присоединенный к атому кислорода, в процессе нуклеофильной атаки должно произойти обращение конфигурации (S_N2 -механизм). Подобного типа эпимеризация осуществлена в ряду производных 3α -окси-холестана и андростана⁵⁶:



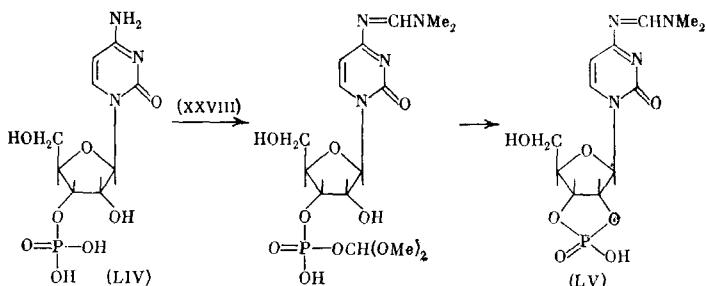
По-видимому, этот метод может найти применение для обращения конфигурации и других оптически активных спиртов.

г. Реакции ацеталей амидов кислот с другими кислотными соединениями

Изучение взаимодействия ацетала (XXVIII) с другими кислотными агентами⁵⁸ подтвердило, что имеется определенная (хотя и не прямая) зависимость направления реакции от величины pK_a кислоты. Исследование реакции (XXVIII) с амидами показывает, что, как правило, реализуются оба направления (*a* и *b*, стр. 697), и только в случае Tos_2NH процесс *a* полностью ингибирован. Аналогичная картина наблюдается для соляной и фосфорсодержащих кислот (в той или иной мере наблюдается как алкилирование, так и образование четвертичных солей). При использовании в реакции с (XXVIII) *n*-толуолсульфокислоты или HClO_4 единственными продуктами реакции являются соответствующие соли N, N, N', N'-тетраметилформамидиния (LIII).

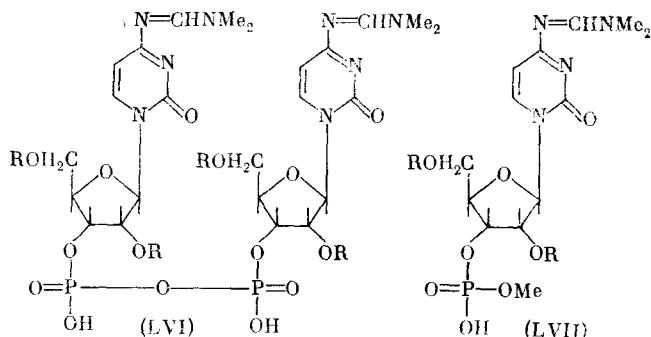
д. Реакции с фосфорсодержащими соединениями

Взаимодействие диметилацетала диметилформамида с нуклеозид-фосфатами является частным случаем реакций (XXVIII) с OH- и CH-кислотами. В том случае, если в агликоне нуклеозидфосфата имеется группа NH₂, как например в цитидинфосфате (LIV), наряду с реакцией по фосфатной группе протекает конденсация и по 4-NH₂-группе⁶⁰:

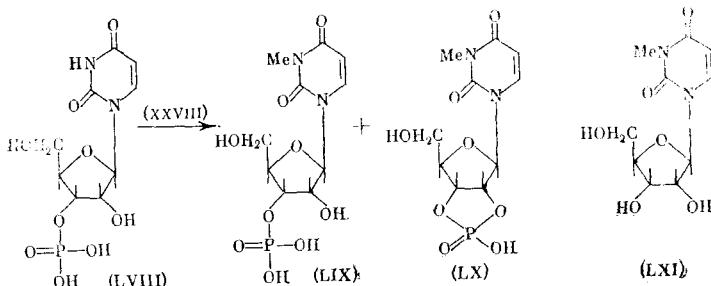


Механизм образования (LV) авторы представляют, как активацию связи Р—О с последующим замыканием пятичленного цикла.

Изучение этой реакции на других объектах⁶⁰ показало, что во всех случаях образуются циклические соединения типа (LV). Таким образом, данная реакция является удобным методом синтеза соединений, содержащих только одну незащищенную группу OH в положении 5. Следует отметить, что в тех случаях, когда OH-группы в положениях 2 и 5 предварительно защищены, в реакциях фосфатов рибонуклеозидов с (XXVIII) образуются в качестве побочных продуктов (основная реакция — защита 4-NH₂-группы пиримидинового основания) пирофосфаты (LVI) и метиловые эфиры (LVII):

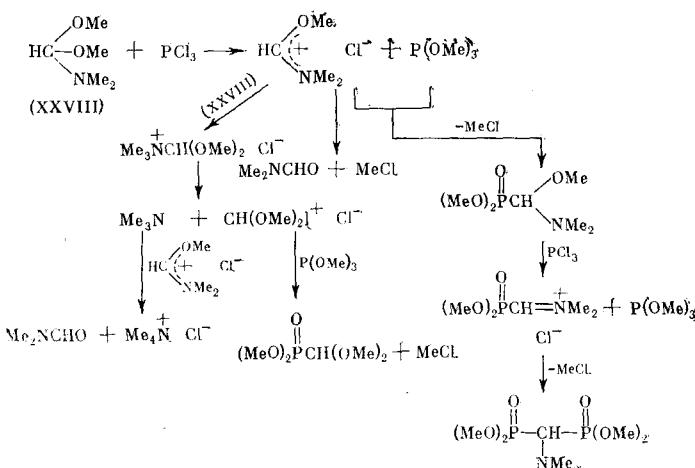


При использовании в реакциях с аминонуклеозидфосфатами неопентилового ацетала (L) конденсация протекает избирательно по NH_2 -группе, не затрагивая оксигрупп. Отмечено, что при взаимодействии уридинофосфата (LVIII) с (XXVIII) наряду с N-метилированием (LIX) и циклизацией фосфатной группы по 2-OH-группе (LX) наблюдается также и дефосфорилирование с образованием соединения (LX) ⁶⁰.

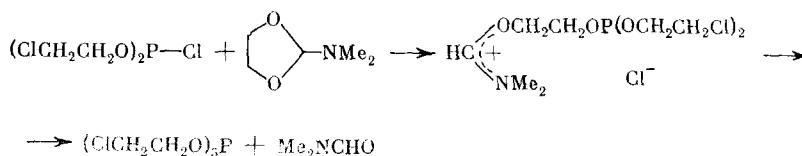


Кроме того, в некоторых реакциях амидацеталей с дирибонуклеозид-фосфатами имеет место разрыв межнуклеотидных связей⁶¹.

Особое место в химии амидацеталей занимают реакции с галогенными соединениями фосфора и эфирами фосфорсодержащих кислот^{62–64}. Для реакции ацетала (XXVIII) с PCl_3 предложена следующая схема⁶²:



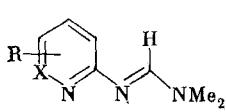
Описаны также реакции амидацеталей с другими хлорфосфинами⁶³:



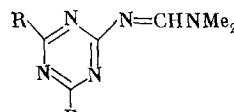
а также с эфирами фосфористой кислоты и фосфиноксидами^{63, 64}.

e. Реакции с аминами

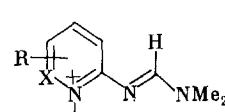
Синтез амидинов из ацеталей амидов кислот и лактамов изучен достаточно подробно¹³. В последние годы опубликован ряд работ, касающихся реакций ацеталей лактамов с производными анилина^{25, 55, 65–68}, гетероциклическими^{60, 69–73} и алифатическими^{74, 75} аминами. Взаимодействие ацеталей амидов кислот и лактамов с аминами является простым и удобным подходом к синтезу различных амидинов, что особенно важно в связи с тем, что среди представителей этого класса соединений в последние годы обнаружен ряд веществ, обладающих высокой биологической активностью (см. например^{76–78}). Реакцией амидацеталей с аминопенициллановой кислотой получен ряд 6-формамидинопенициллановых кислот⁷⁴. Показано, что при взаимодействии (XXVIII) с вторичными аминами могут быть получены аминалль-эфиры⁷⁵. В реакцию с ацеталями удалось ввести также различные аминогетероциклы, в результате чего синтезированы гетероциклические амидины (LXII) — (LXIV)⁷⁰:



(LXII) $\text{X} = \text{CH}, \text{N}$

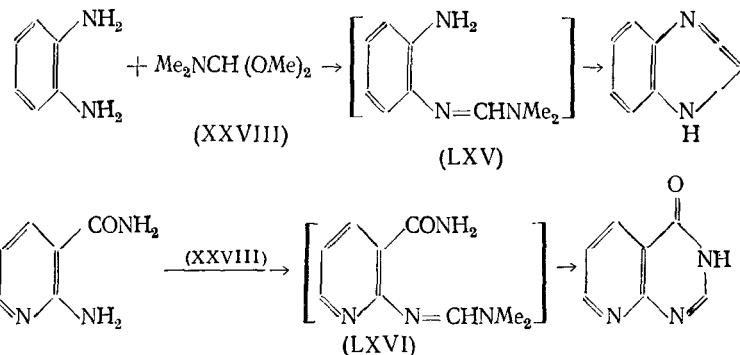


(LXIII)



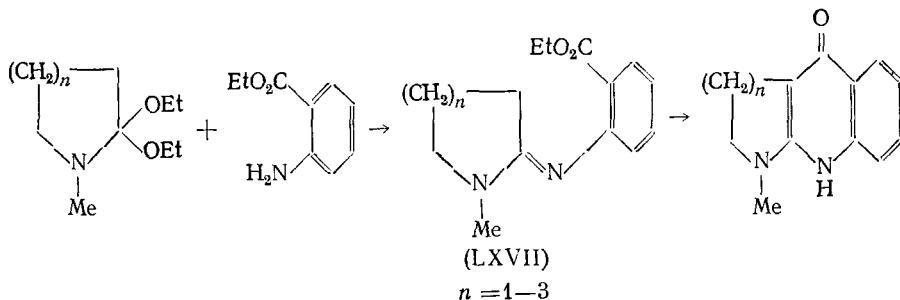
(LXIV) $\text{X} = \text{CH}, \text{N}$

В последние годы ацетали амидов кислот успешно используют и в качестве циклизующих агентов в синтезе различных гетероциклических соединений. Так, *o*-диамины или *o*-аминокарбоксамиды бензольного и пиридинового рядов при нагревании с диметилацеталем диметилформамида образуют конденсированные имидазолы или пиримидины, например⁷⁰:

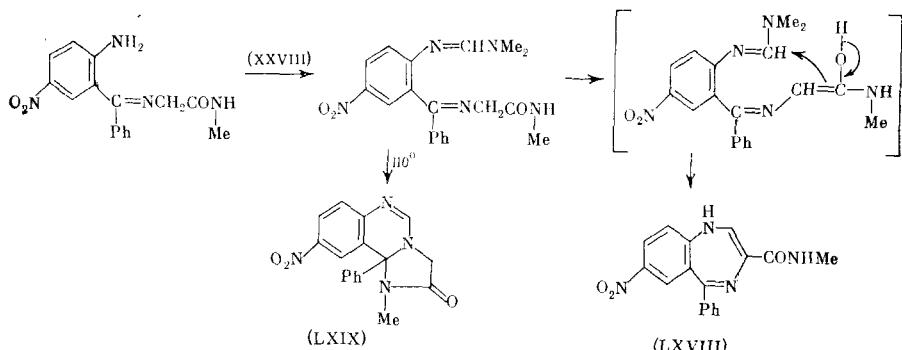


Реакция, вероятно, протекает через промежуточное образование амидинов (LXV), (LXVI).

При взаимодействии ацеталей лактамов с эфиром антракениловой кислоты также образуются соответствующие амидины (LXVII), которые циклизуются в трициклические производные хинолона-4⁶⁸:

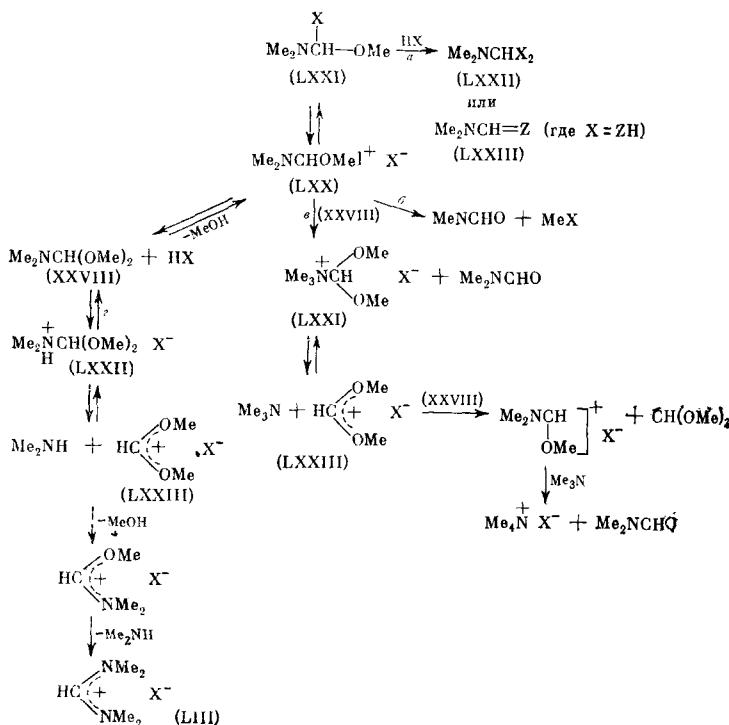


Ацеталь (XXVIII) успешно использован в синтезе производных бенздиазепина (LXVIII) и имидазохиназолина (LXIX)⁶⁹:



Как видно из приведенного материала, большинство работ по реакциям ацеталей амидов кислот и лактамов с нуклеофильными реагентами основаны на взаимодействии амидоациталей с соединениями, имеющими

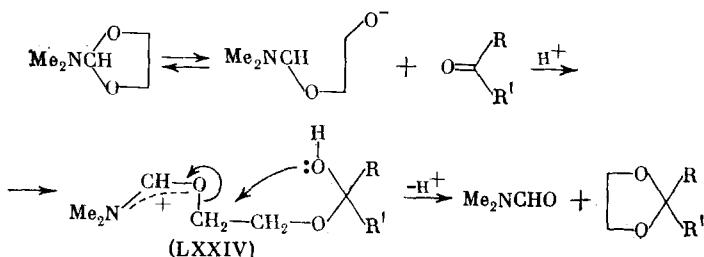
ми активные С—Н-, О—Н-, S—Н- и N—Н-группы. Эти реакции могут быть представлены следующей общей схемой⁵⁸:



Как отмечалось выше, по-видимому, одним из основных факторов, определяющих направление процесса (пути *a* — *г*), является кислотность исходного HX . Путь *a* характерен для слабых кислот, таких как $\text{HC}\equiv\text{CR}$ или AlkOH (с образованием (LXXII)), или H_2O , RNH_2 , $\text{RR}'\text{CH}_2$ (с образованием (LXXIII)). Для AgOH или некоторых карбоновых кислот реакции протекают в основном по пути *б*. Более сильные кислоты (CF_3COOH , Tos_2NH , пикриновая кислота) реагируют по варианту *в*. Наконец, для сульфокислот и HClO_4 характерна схема *г*.

ж. Реакции с альдегидами и кетонами

Как уже отмечалось выше, ацетали амидов кислот и лактамов конденсируются с соединениями, имеющими активированные CH_2 - или CH_3 -группы (в том числе и с кетонами¹³) с образованием енаминокарбонильных соединений. Однако амидацетали способны также реагировать с альдегидами и кетонами по другой схеме — с образованием соответствующих ацеталей и кеталей⁵⁶:

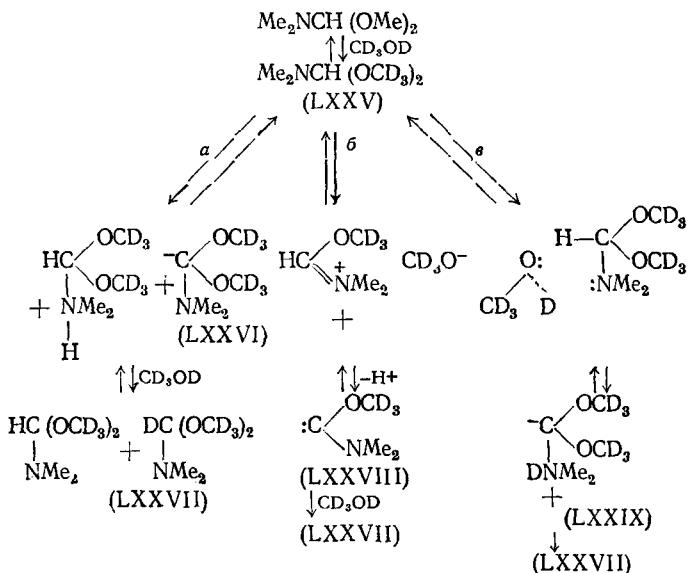


В случае соединений с сильно поляризованным карбонилом (например, CCl_3CHO) реакция возможна и без кислотного катализа. Следует подчеркнуть, что промежуточное соединение пространственно затруднено. Это обстоятельство позволяет использовать амидацетали в качестве селективных агентов для защиты кетогрупп. Например, в стероидном ряду этот процесс легко протекает по карбонилу в положении 3, не затрагивая C(17)- и C(20)-кетогрупп⁵⁸.

2. Реакции ацеталей амидов кислот и лактамов с электрофильными реагентами

a. Реакции с участием ацеталей диметилформамида

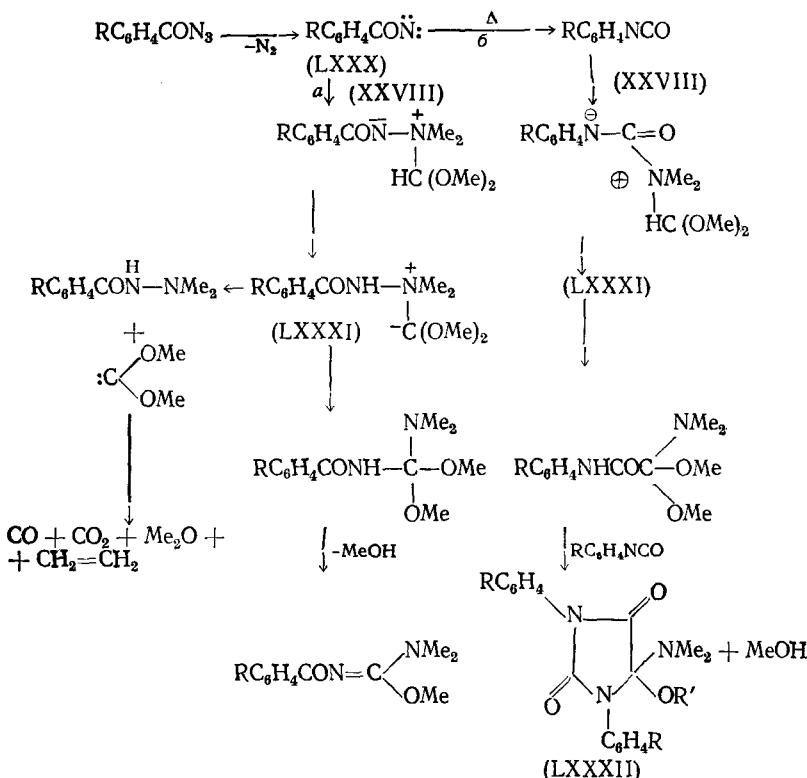
Простейшей реакцией амидацеталей с электрофильными реагентами является дейтерообмен. Ранее отмечалось, что в растворе диметилацетала диметилформамида (XXVIII) в дейтерометаноле быстро протекает обмен протонов О-метильных групп ацетала на дейтерий²⁷. Интересен тот факт, что и формильный протон ацетала, хотя и более медленно, обменивается на дейтрон. Этот вопрос нуждается в подробном рассмотрении, поскольку многие закономерности, обнаруженные при изучении этого явления, оказались общими и для реакции ацеталей диметилформамида с другими электрофильными реагентами. В работе²⁷ предложен механизм дейтерирования амидацеталей через промежуточное образование карбенов. В другом исследовании⁷⁹ рассмотрены три возможных механизма дейтерообмена (*a*—*c*):



Механизм *a*, предусматривающий уже на первом этапе отрыв формильного протона с образованием аниона (LXXVI), неприемлем по следующим соображениям: в условиях образования дейтероацетала (LXXVII) для ортоэфиров, в которых суммарный — *I*-эффект алcoxигрупп выше, чем в амидацеталах, дейтерообмен не наблюдается, и даже хлороформ в этих условиях дейтерируется медленнее, чем (LXXV). Механизму *b*, согласно которому промежуточным продуктом является карбен (LXXVIII), противоречит тот факт, что комплексы $[\text{MeOCH}=\text{NMe}_2]^+$ (где $\text{X} = \text{MeSO}_4^-$ или BF_4^-) не подвергаются дейтерообмену.

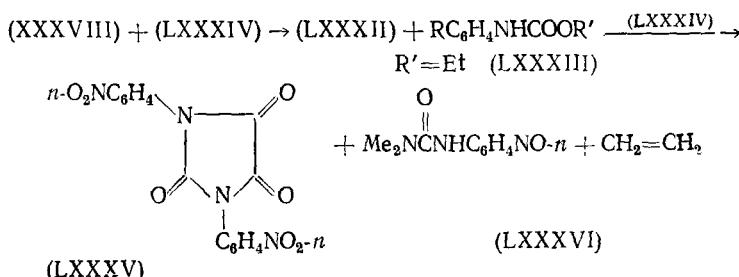
В пользу «илидного» механизма (б) свидетельствуют следующие данные: 1) увеличение электронодонорных свойств N-алкильных остатков приводит (до определенного предела) к повышению скорости дейтерообмена, 2) увеличение кислотных свойств дейтерирующего агента ускоряет дейтерообмен (дейтерообмен на 25% протекает в CD_3OD за 196 сек, а в *трет*- BuOD — за 705 сек); 3) наличие в системе сильных оснований замедляет дейтерообмен за счет конкурирующей реакции.

Бредерек с сотр.⁸⁰ предложили механизмы термической и фотохимической реакций ацетала (XXVIII) с бензоилазидами:

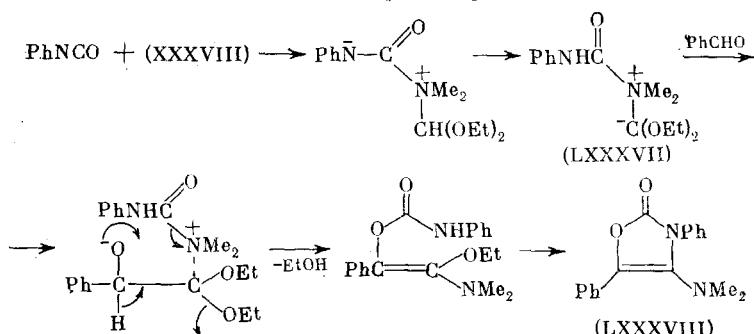


Согласно этой схеме, промежуточно образующийся нитрен (LXXX) взаимодействует в мягких условиях с ацеталем (XXVIII) с последующей перегруппировкой в илид (LXXXI), из которого образуются конечные продукты реакции (фотохимическая реакция — путь а). При термической обработке (путь б) нитрен (LXXX) перегруппированывается в изоцианат, который далее реагирует с (XXVIII). В этом случае синтезу O, N-ацетала парабановой кислоты ((LXXXII), $R'=\text{Me}$) также предшествует образование илида (LXXXI).

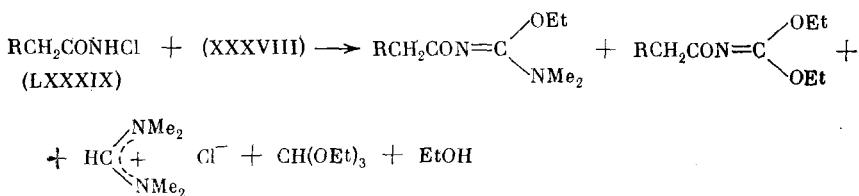
Механизм реакций амидацеталей с изоцианатами доказан на примере диэтилацетала диметилформамида (XXXVIII)⁸¹. Оказалось, что так же как и при термической реакции с бензоилазидами, основными продуктами этой реакции являются O, N-ацеталь ((LXXXII), $R'=\text{Et}$) и карбаминовый эфир ((LXXXIII), $R'=\text{Et}$). В случае высокореакционноспособного *n*-нитрофенилизоцианата (LXXXIV), $R=n\text{-NO}_2$) имеет место дальнейшая реакция с образованием производных парабановой кислоты (LXXXV), мочевины (LXXXVI) и этилена



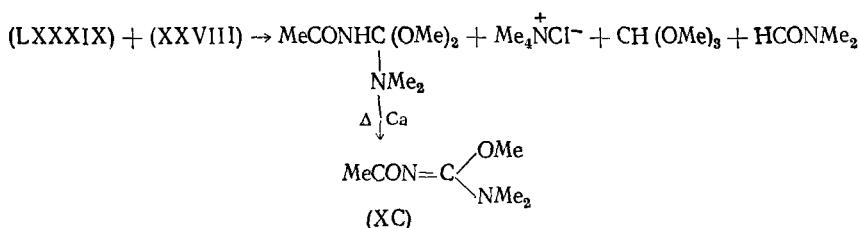
Для доказательства промежуточного образования илида (LXXXVII) эта реакция была проведена в среде бензальдегида, причем предварительно было установлено, что последний не реагирует ни с ацеталем диметилформамида (XXXVIII), ни с O, N-ацеталем ((LXXXII), R'=Et). В этой реакции был выделен 3,5-дифенил-4-диметиламинооксазолинон-2 (LXXXVIII), для образования которого предложена следующая схема:



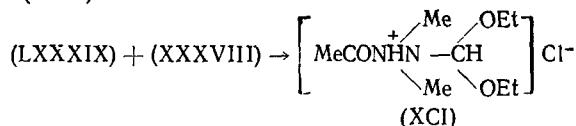
Взаимодействие диэтилацетала диметилформамида (XXXVIII) с N-галогенамидаами, N-галогенмочевинами и N-галогенуретанами (LXXXIX)⁸² протекает с образованием многокомпонентных смесей веществ, в которых основными продуктами являются кетен-O, N-ацетали типа (XC)



Интересно, что при использовании в этой реакции диметилацетала диметилформамида (XXVIII) характер побочных продуктов меняется:

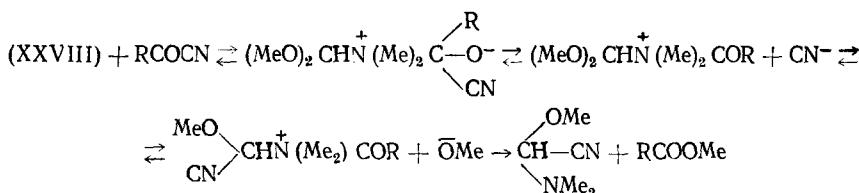


При проведении реакции ацеталия (XXXVIII) с N-хлорацетамидом (LXXXIX), R=H Бредереку с сотр.⁸³ удалось выделить промежуточное соединение (XCI)



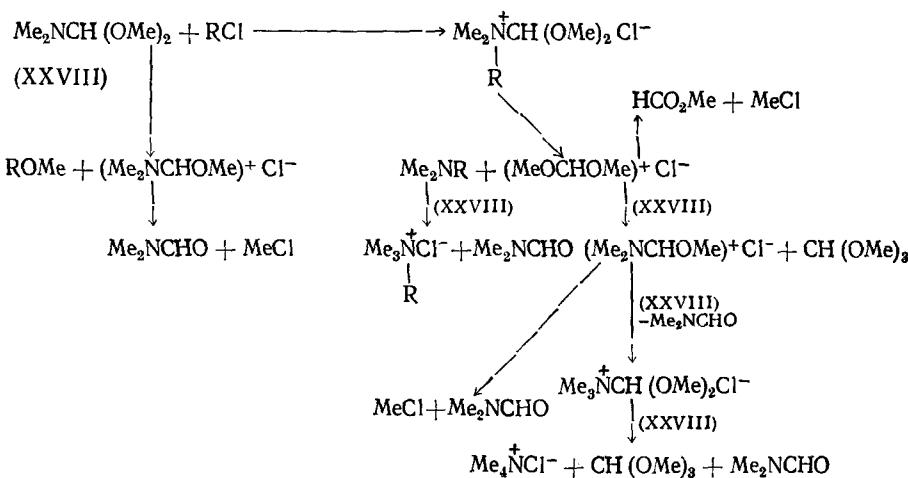
Исходя из структуры соли (XCl) и вероятного образования из нее илида ($LXXXI$), авторы предположили, что превращение последнего в конечный продукт (X) протекает по S_E 1- или S_N -механизму.

Реакция диметилацетала диметилформамида (XXVIII) с ацилцианидом гладко приводит к α -диметиламино- α -метоксиацетонитрилу⁸⁴. Авторы предлагают следующую схему процесса:

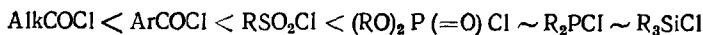


Реакция ацилцианидов с ортоэфирами протекает с гораздо более низким выходом даже при значительно более жестких условиях.

Недавно опубликовано⁸⁵ подробное исследование реакций диметил-ацеталя диметилформамида (XXVIII) с алкилирующими и ацилирующими агентами, в котором показано, что процесс алкилирования протекает исключительно по атому азота амидацеталя, в то время как соотношение продуктов O- или N-ацилирования существенно зависит от природы применяемого ацилгалогенида. Авторы предложили следующую общую схему реакций:

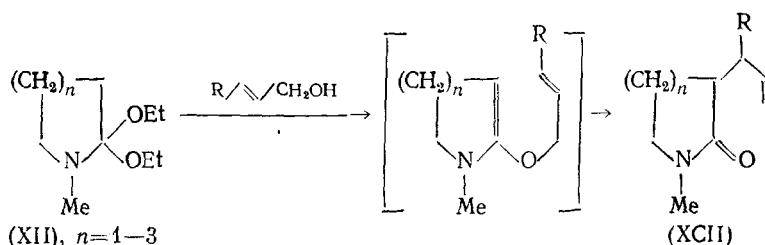


На основании экспериментальных данных сделано заключение, что реакционная способность ацилгалогенидов к О-ацилированию амидацетала (ХVIII) увеличивается в ряду:

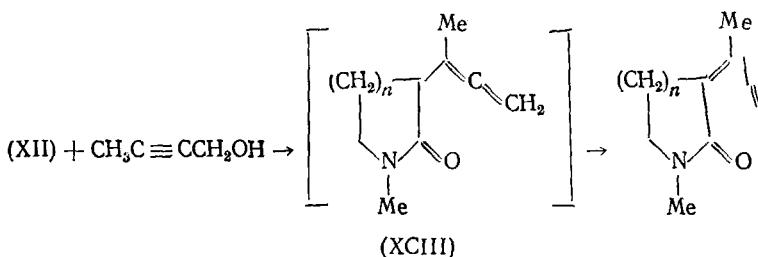


6. Реакции гомологов ацетала диметилформамида и ацеталей лактамов

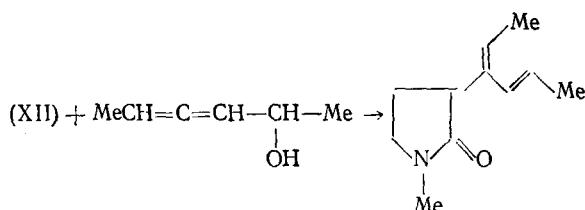
Известно, что введение алкильных или ацильных групп в α -положение амидов кислот и лактамов протекает, как правило, с трудом. В этой связи удобным методом синтеза α -алкил(ацил)амидов или лактамов является взаимодействие их амид- или лактамацеталей с алкилирующими или ацилирующими агентами. Так, реакция лактамацеталей с ненасыщенными спиртами приводит к 3-аллиллактамам (XCI)⁵⁴:



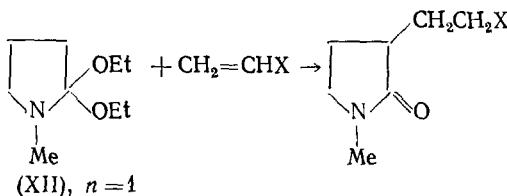
Взаимодействием (XII), $n=1$, с бутинолом синтезирован сопряженный лактам (XCI). При использовании в этой реакции ацетала N-метилкапролактама удалось выделить промежуточный аллен (XCIII):

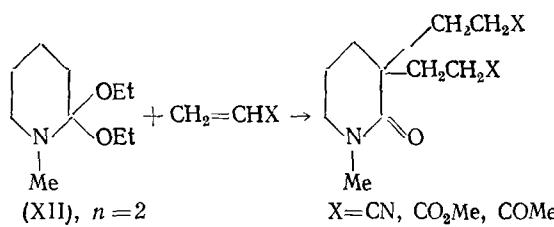


Аналогичным образом протекает реакция с алленами⁵⁴:

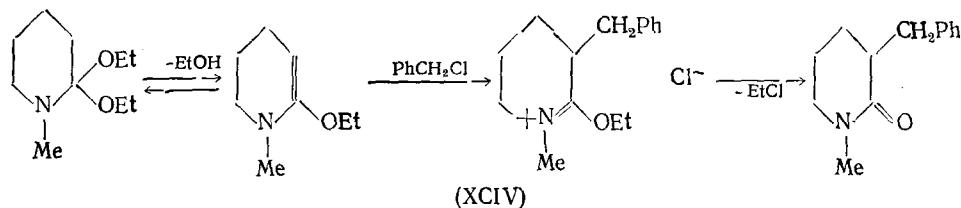


Реакция ацеталей лактамов с соединениями типа акрилонитрила изучена довольно подробно²⁹. Показано, что при взаимодействии (XII), $n=1$, с $\text{CH}_2=\text{CHX}$ (где $X=\text{CN}, \text{CO}_2\text{Me}, \text{COMe}$) образуются только продукты монозамещения по положению 3 лактамного цикла, в то время как (XII) при $n=2$ в этих условиях образует 3,3-дизамещенные лактамы:

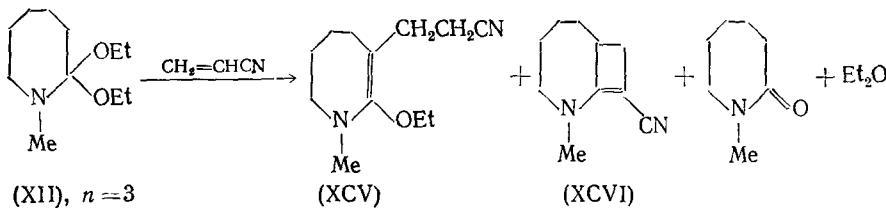




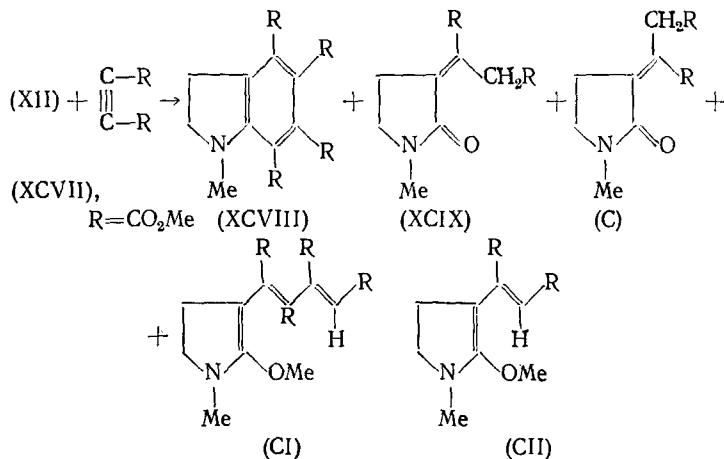
При алкилировании (XII), $n=2$, бензилхлоридом образуется продуктmonoалкилирования. Такое специфическое протекание процесса бензилирования (XII) авторы²⁹ объясняют способностью промежуточной иммениевой соли (XCIV) отщеплять хлористый этил:



Диэтилацеталь N-метилкапролактама (XII), $n=3$, реагирует с акрилонитрилом³⁵ с образованием α -алкоксиенамина (XCV), циклического продукта (XCVI) и N-метилкапролактама, возникающего в результате отщепления серного эфира от исходного ацетала:



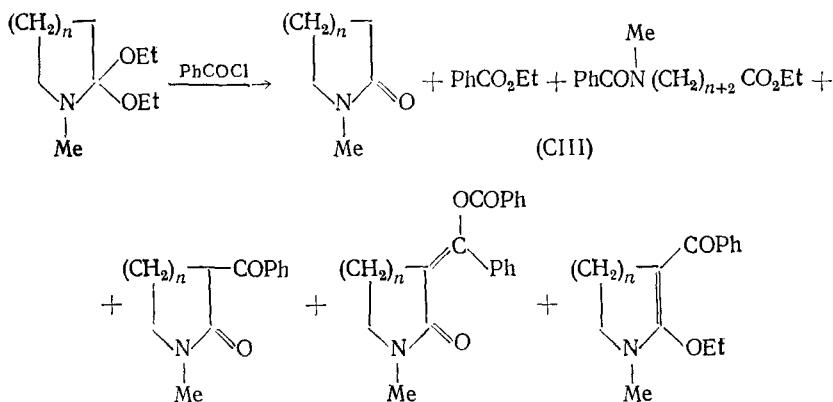
При взаимодействии ацетала (XII), $n=1$, с ацетилендикарбоновым эфиrom (XCVII) выделен ряд веществ (XCVIII) — (CI)³⁶:



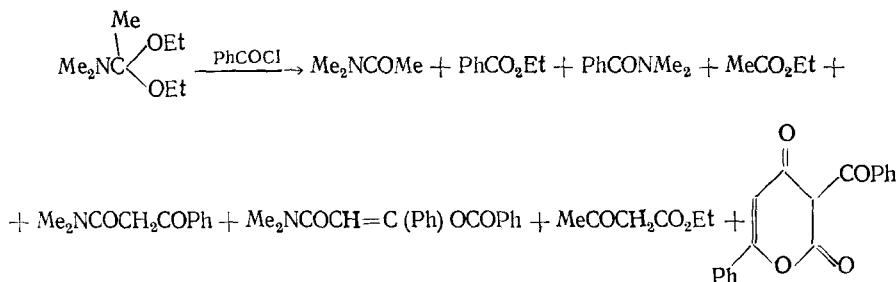
Показано, что первичным продуктом в этой реакции является енамин (CII), который в мягких условиях, например при хроматографии на

силикагеле, превращается в изомеры (XCIX), (C), а при нагревании его с эфиром (XCVII) образуется индолин (XCVIII).

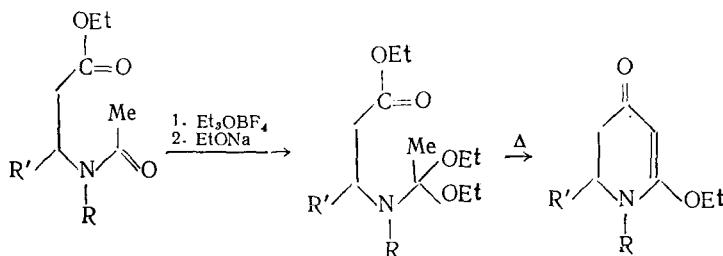
Из реакций ацеталей амидов кислот и лактамов с электрофильными реагентами наиболее подробно изучено их взаимодействие с хлористым бензоилом^{28, 35, 87, 88}. Как и следовало ожидать, эти реакции протекают неоднозначно с образованием продуктов С-, N- и O-ацилирования:



Еще более сложно протекает бензоилирование ацетала диметилацетамида (CIV); подробное рассмотрение схемы этой реакции дано в работе⁸⁸:

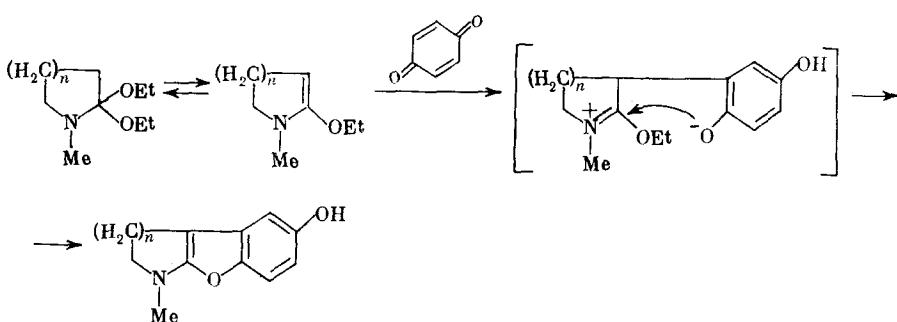


Свойство амидацеталей реагировать с электрофильными реагентами использовано в синтезе гетероциклических соединений, например, для получения производных 2,4-диоксопиперидина⁵⁰:



$R=Me, R'=H$ или $(RR')=-(CH_2)_4$

Недавно найдено, что ацетали лактамов легко конденсируются с *n*-хиноном с последующей циклизацией в конденсированные бензофураны⁸⁹:



Таким образом, изложенный материал показывает, что открытие нового класса органических соединений — ацеталей амидов кислот и лактамов явилось началом нового направления в органической химии, весьма перспективного как в синтетическом, так и теоретическом отношении. Не вызывает сомнений, что возможности использования амид-ацеталей в органическом синтезе далеко не исчерпаны, и химия этих исключительно реакционноспособных соединений и в дальнейшем будет привлекать пристальное внимание широкого круга химиков-органиков.

ЛИТЕРАТУРА

1. R. Roger, D. G. Neilson, *Chem. Rev.*, **61**, 179 (1961).
2. Р. Г. Глушков, В. Г. Граник, Успехи химии, **38**, 1989 (1969).
3. H. Eilingsfeld, M. Seefelder, H. Weidinger, *Angew. Chem.*, **72**, 836 (1960).
4. H. Bredereck, R. Gompper, K. Klemm, H. Rempfer, *Chem. Ber.*, **92**, 837 (1959).
5. Z. Arnold, A. Holý, *Coll. Czech. Chem. Commun.*, **27**, 2886 (1962).
6. H. Bredereck, F. Effenberger, E. Henseleit, *Chem. Ber.*, **98**, 2887 (1965).
7. E. Schaumann, S. Sieveking, W. Walter, Там же, **107**, 3589 (1974).
8. K. Brannock, R. D. Burpitt, J. G. Thweatt, *J. Org. Chem.*, **29**, 940 (1964).
9. H. Bredereck, G. Simchen, B. Funke, *Chem. Ber.*, **104**, 2709 (1971).
10. H. Bredereck, G. Simchen, W. Griebelov, Там же, **107**, 1545 (1974).
11. H. Meerwein, P. Borner, O. Fuchs, H. Sachse, H. Schrodé, J. Spille, Там же, **89**, 2060 (1956).
12. H. Meerwein, W. Florian, N. Schön, G. Stopp, *Lieb. Ann.*, **641**, 1 (1961).
13. J. Gloede, L. Haase, H. Gross, *Z. Chem.*, **9**, 201 (1969).
14. H. Bredereck, W. Kantlehner, D. Schweizer, *Chem. Ber.*, **104**, 3475 (1971).
15. В. Г. Граник, Б. М. Пятин, Р. Г. Глушков, Успехи химии, **40**, 1593 (1971).
16. В. Г. Граник, Р. Г. Глушков, Ж. орг. химии, **5**, 1318 (1969).
17. Б. М. Пятин, Р. Г. Глушков, Хим. фарм. ж., **1968**, № 10, 11.
18. Б. М. Пятин, Р. Г. Глушков, Там же, **1969**, № 6, 10.
19. В. Г. Граник, А. М. Жидкова, Н. С. Курято, В. П. Пахомов, Р. Г. Глушков, Химия гетероциклических соединений, **1973**, 1532.
20. W. Tritschler, S. Kabusz, *Synthesis*, **1972**, 32.
21. S. Kabusz, W. Tritschler, Там же, **1972**, 418.
22. W. Tritschler, S. Kabusz, Там же, **1973**, 423.
23. W. Kantlehner, P. Speh, *Chem. Ber.*, **105**, 1340 (1972).
24. N. L. Weinberg, E. A. Brown, *J. Org. Chem.*, **31**, 4054 (1966).
25. В. Г. Граник, Р. Г. Глушков, Ж. орг. химии, **7**, 1146 (1971).
26. В. Г. Граник, М. К. Полиевктов, Р. Г. Глушков, Там же, **7**, 1431 (1971).
27. J. W. Brown, P. D. Place, *Chem. Commun.*, **1971**, 533.
28. В. Г. Граник, Н. С. Курято, В. П. Пахомов, Е. М. Граник, И. В. Персианова, Р. Г. Глушков, Ж. орг. химии, **8**, 1521 (1972).
29. T. Oishi, H. Nakakimura, M. Mori, Y. Ban, *Chem. Pharmac. Bull.*, **20**, 1735 (1972).
30. J. Szmulskovicz, *Adv. Org. Chem.*, **4**, 1 (1963).
31. V. G. Granik, B. M. Pyatin, J. V. Persianova, E. M. Peresleni, N. P. Kostyuchenko, R. G. Glushkov, Y. N. Sheinker, *Tetrahedron*, **26**, 4367 (1970).
32. H. Bredereck, G. Simchen, P. Horn, *Chem. Ber.*, **103**, 210 (1970).
33. В. Г. Граник, А. Н. Акалаев, Р. Г. Глушков, Ж. орг. химии, **7**, 2429 (1971).
34. В. Г. Граник, А. Г. Сухоручкин, Н. С. Курято, В. П. Пахомов, Р. Г. Глушков, Химия гетероциклических соединений, **1973**, 954.
35. А. М. Жидкова, В. Г. Граник, Н. С. Курято, В. П. Пахомов, О. С. Анисимова, Р. Г. Глушков, Там же, **1974**, 1089.

36. R. F. Borch, C. V. Grudzinskas, D. A. Peterson, L. D. Weber, *J. Org. Chem.*, **37**, 1141 (1972).
37. G. Büche, J. A. Carlson, *J. Am. Chem. Soc.*, **90**, 5336 (1968).
38. E. E. Garsin, L. E. Benjamin, R. I. Fryer, *J. Heterocycl. Chem.*, **11**, 275 (1974).
39. Пат. США, 3689498 (1972); С. А., **77**, 140130 (1972).
40. S. Senda, K. Hirota, *Chem. Pharmac. Bull.*, **22**, 2593 (1974).
41. F. Eiden, H. Dolinsky, *Lieb. Ann.*, **1974**, 1981.
42. А. М. Жидкова, Автореферат канд. дисс., Всесоюзный научно-исследовательский химико-фармацевтический ин-т, М., 1975.
43. К. К. Бабиевский, В. М. Беликов, Н. А. Тихонова, Изв. АН СССР, сер. хим., **1970**, 1161.
44. Пат. США 3742015 (1973); РЖХим., **1974**, 10Н80.
45. Пат. США 3542848 (1970); С. А., **74**, 41945 (1971).
46. N. D. Harris, *Synthesis*, **1971**, 220.
47. H. Achenbauch, *Lieb. Ann.*, **1973**, 1919.
48. C. F. Spenser, A. Engle, C. N. Yu, R. C. Finch, E. J. Watson, F. F. Ebetino, C. J. Johnson, *J. Med. Chem.*, **9**, 934 (1966).
49. Н. П. Костюченко, В. Г. Граник, А. М. Жидкова, Р. Г. Глушков, Ю. Н. Шейнкер, Химия гетероциклических соединений, **1974**, 1212.
50. T. Oishi, M. Ochiai, T. Nakayama, Y. Ban, *Chem. Pharmac. Bull.*, **17**, 2314 (1969).
51. F. M. Stoyanovich, I. A. Ivanova, B. P. Fedorov, *Bull. Soc. chim. France*, **1970**, 2013.
52. H. Neumann, *Chimia*, **1969**, 267.
53. J. Žemlička, *Coll. Czech. Chem. Commun.*, **33**, 3796 (1968).
54. P. Cresson, *Compt. rend.*, **275C**, 1299 (1972).
55. С. И. Шестакова, С. Д. Володкевич, С. С. Кукаленко, Ж. общ. химии, **45**, 869 (1975).
56. H. Vorbrüggen, *Lieb. Ann.*, **1974**, 821.
57. K. E. Fahrenholz, M. Lurie, R. W. Kierstead, *J. Am. Chem. Soc.*, **89**, 5934 (1967).
58. J. Gloede, B. Costisella, *J. Prakt. Chem.*, **313**, 277 (1971).
59. J. A. Webber, E. M. Van Heyningen, R. T. Vasileff, *J. Am. Chem. Soc.*, **91**, 5674 (1969).
60. A. Holy, S. Chladek, J. Žemlička, *Coll. Czech. Chem. Commun.*, **34**, 253 (1969).
61. A. Holy, J. Žemlička, Там же, **34**, 3921 (1969).
62. H. Beyer, *Z. Chem.*, **10**, 404 (1970).
63. H. Gross, B. Costisella, L. Haase, *J. prakt. Chem.*, **311**, 577 (1969).
64. H. Gross, B. Costisella, Там же, **311**, 925 (1969).
65. В. Г. Граник, А. М. Жидкова, Т. Ф. Власова, Р. Г. Глушков, Ю. Н. Шейнкер, Химия гетероциклических соединений, **1974**, 533.
66. А. М. Жидкова, В. Г. Граник, Р. Г. Глушков, Т. Ф. Власова, О. С. Анисимова, Т. А. Гуськова, Г. Н. Першин, Там же, **1974**, 670.
67. В. Г. Граник, А. М. Жидкова, Р. Г. Глушков, И. В. Персианова, Е. М. Переслени, А. П. Енгоян, Ю. Н. Шейнкер, Там же, **1974**, 1220.
68. А. М. Жидкова, В. Г. Граник, Н. С. Курято, В. П. Пахомов, Р. Г. Глушков, Б. А. Медведев, Хим. фарм. ж., **1974**, № 12, 21.
69. R. I. Fryer, J. V. Earley, L. H. Sternbach, *J. Org. Chem.*, **32**, 3798 (1967).
70. B. Stanovník, M. Tišler, *Synthesis*, **1974**, 120.
71. M. Zupan, V. Pirc, A. Pollak, B. Stanovník, M. Tišler, *J. Heterocycl. Chem.*, **11**, 525 (1974).
72. A. Holy, J. Smrt, F. Šorm, *Coll. Czech. Chem. Commun.*, **32**, 2980 (1967).
73. A. Holy, Там же, **34**, 1261 (1969).
74. J. Buško-Oszczapowicz, J. Cieślak, *Acta Polon. Pharm.*, **30**, 43 (1973).
75. Пат. США 3239519 (1966); С. А., **64**, 15854 (1966).
76. Хроника ВОЗ, **26**, 98 (1972).
77. F. M. Hershenson, L. F. Rozek, *J. Med. Chem.*, **14**, 907 (1971).
78. G. I. Poos, Франц. пат., 1576111 (1969); С. А., **72**, 132511 (1970).
79. G. Simchen, W. Kantlehner, *Tetrahedron*, **28**, 3535 (1972).
80. H. Bredereck, G. Simchen, G. Beck, *Chem. Ber.*, **104**, 3794 (1971).
81. H. Bredereck, G. Simchen, E. Göknal, Там же, **103**, 236 (1970).
82. H. Bredereck, G. Simchen, H. Porkert, Там же, **103**, 245 (1970).
83. H. Bredereck, G. Simchen, H. Porkert, Там же, **103**, 256 (1970).
84. H. Bredereck, G. Simchen, W. Kantlehner, Там же, **104**, 924 (1971).
85. J. Gloede, *J. prakt. Chem.*, **312**, 712 (1970).
86. T. Oishi, S. Murakami, Y. Ban, *Chem. Pharm. Bull.*, **20**, 1740 (1972).
87. В. Г. Граник, А. Г. Сухоручкин, Н. С. Курято, В. П. Пахомов, О. С. Анисимова, Р. Г. Глушков, Химия гетероциклических соединений, **1973**, 958.
88. В. Г. Граник, Н. Б. Марченко, Л. И. Буданова, В. А. Кузовкин, Т. Ф. Власова, О. С. Анисимова, Р. Г. Глушков, Ж. орг. химии, **11**, 1829 (1975).
89. В. Г. Граник, А. М. Жидкова, О. С. Анисимова, Р. Г. Глушков, Химия гетероциклических соединений, **1975**, 716.