

Е. В. Бабаев, К. Ю. Пасичниченко, Д. А. Майборода

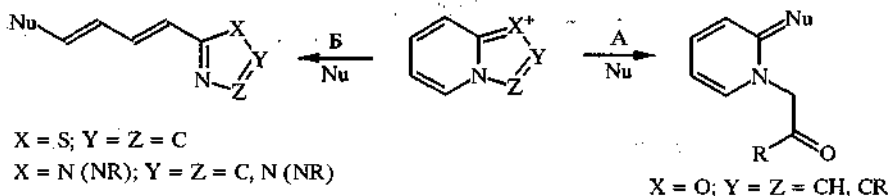
ГЕТАРЕНЫ С МОСТИКОВЫМ АТОМОМ АЗОТА

6*. АМБИДЕНТНЫЕ СВОЙСТВА ЯДРА ОКСАЗОЛО[3,2-*a*]ПИРИДИНИЯ В РЕАКЦИЯХ С НУКЛЕОФИЛАМИ: ПРОГНОЗ И ЭКСПЕРИМЕНТ

Изучена проблема амбидентного раскрытия пяти- и шестичленного циклов гетероароматического катиона оксазоло[3,2-*a*]пиридиния. Квантовохимический расчет методом SINDO1 энергий изомерных аддуктов этого катиона с нуклеофилами предсказывает предпочтительное образование C(9)-аддукта в случае ионов OH и SH с раскрытием оксазольного фрагмента, тогда как для азотсодержащих нуклеофилов (NH₂, NMe₂) вероятна также атака и по атому C(5) с раскрытием пиридинового фрагмента. Экспериментально обнаружено, что этот катион подвергается раскрытию пятичленного цикла в реакции с NaSH, шестичленного — в реакции с пиперидином и раскрытию обоих циклов в реакции с аммиаком.

Известно, что ароматические катионы оксазоло[3,2-*a*]пиридиния (I) в реакциях с нуклеофилами (щелочь [2], первичные амины [3, 4], карбанионы [1, 5]) подвергаются раскрытию и рециклизации исключительно пятичленного оксазольного фрагмента (направление А, схема 1). Вместе с тем, в ряду аналогичных мостиковых катионов азолопиридиния (содержащих аннелированное по связи C—N ядро тиазола и других азолов) под действием широкого круга нуклеофилов наблюдалось раскрытие пиридинового фрагмента [6—8] (направление Б, схема 1).

Схема 1

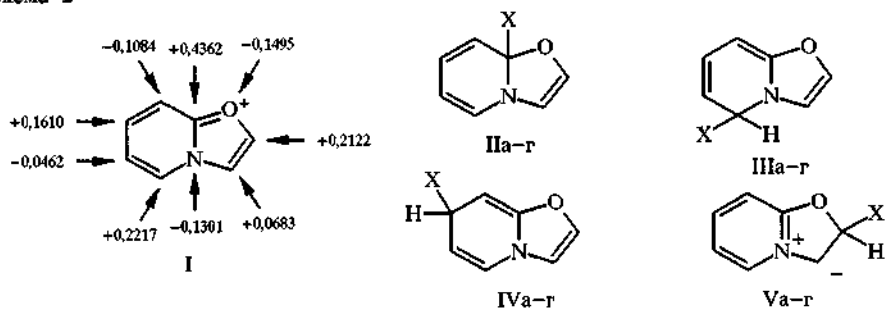


Способна ли система оксазоло[3,2-*a*]пиридиния к раскрытию шестичленного цикла и, в более широком смысле, к проявлению амбидентных свойств в реакциях с нуклеофилами? Для ответа на этот вопрос в настоящей работе предпринят теоретический анализ реакционной способности катиона I по отношению к реакциям присоединения различных нуклеофилов. Верификация полученных результатов, осуществленная экспериментально, позволила обнаружить первый пример раскрытия шестичленного цикла этого катиона, а также осуществить ряд не известных ранее рециклизаций, включающих стадию раскрытия пятичленного цикла.

Квантово-химический анализ реакционной способности катиона I проводился полуэмпирическим методом SINDO1 [9]. Распределение зарядов в катионе I приведено на схеме 2.

* Сообщение 5 см. [1].

Схема 2



II-V а X = OH, б X = SH, в X = NH₂, г X = NMe₂

Распределение полных зарядов в катионе оксазоло[3,2-а]пиридиния I и структуры изомерных аддуктов катиона I с нуклеофилами

Хотя в катионе I и имеется несколько электронодефицитных центров (атомы C(9), C(7), C(5) и C(2)), тем не менее наибольший положительный заряд сосредоточен на мостиковом атоме C(9), что не дает явных оснований для выводов об амбидентности этой системы по отношению к нуклеофильной атаке.

Селективность нуклеофильной атаки в катионе I можно выявить и другим способом: сопоставляя энергии изомерных аддуктов с нуклеофилом по различным положениям ядра. Такие расчеты были проведены для изомерных C(9)-, C(7)-, C(5)- и C(2)-аддуктов; в качестве нуклеофильных остатков были выбраны группы OH, SH, NH₂ и N(CH₃)₂ (см. табл. 1). Как видно, во всех случаях термодинамически наиболее стабильным оказывается C(9)-аддукт (структуры IIa-г), являющийся интермедиатом раскрытия пятичленного цикла (схема 1А).

Следующим по стабильности для всех рассмотренных случаев оказывается аддукт по положению C(5) (структуры IIIa-г), являющийся интермедиатом раскрытия шестичленного цикла (схема 1Б) (см. табл. 2).

Как видно из данных табл. 2, при переходе от O- и S-нуклеофилов к азотсодержащим группам (NH₂, NMe₂) разница в энергиях C(9) и C(5) аддуктов сглаживается, причем наиболее близки энергии изомерных аддуктов в случае диметиламиногруппы (структуры IIг и IIIг). В этой связи наиболее перспективными нуклеофилами, потенциально способными вызвать раскрытие шестичленного цикла (по схеме 1Б), могли бы явиться вторичные амины.

Заметим, что в известной реакции катиона I со щелочью [2] однозначно образуется продукт раскрытия пятичленного цикла — N-(β-оксоалкил)пиридон-2 (по схеме 1А) в полном соответствии с приведенными расчетами. Тем не менее вторичные амины, как и простейшие обсуждаемые нуклеофилы

Таблица 1

Полная энергия (а. е.) изомерных аддуктов катиона I с нуклеофилами

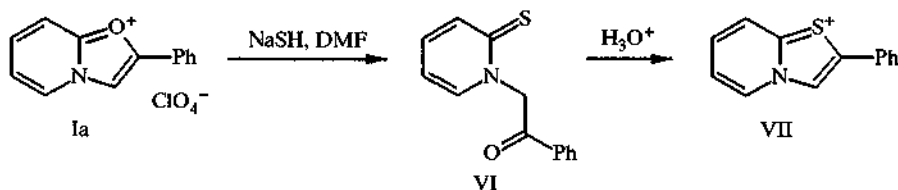
Нуклеофил (а-г), аддукт (II-V)	OH (а)	SH (б)	NH ₂ (в)	N(CH ₃) ₂ (г)
II C(9)-аддукт	-86,620425	-80,698696	-81,398581	-95,195569
III C(5)-аддукт	-86,613322	-80,691706	-81,395822	-95,194263
IV C(7)-аддукт	-86,600707	-80,686487	-81,384776	-95,183500
V C(2)-аддукт	-86,603989	-80,682971	-81,383291	-95,182777

Разница в энергиях (ккал/моль) для изомерных аддуктов по отношению к наиболее стабильному аддукту по атому C(9)

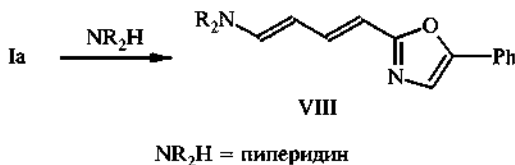
Нуклеофил (a-r), аддукт (II-V)	ОН (a)	SH (б)	NH ₂ (в)	N(CH ₃) ₂ (г)
II C(9)-аддукт	0	0	0	0
III C(5)-аддукт	4,46	4,39	1,73	0,82
IV C(7)-аддукт	12,37	7,66	8,66	7,57
V C(2)-аддукт	10,31	9,87	9,59	8,03

(аммиак и гидросульфид-ион), широко используемые для трансформации кислородсодержащих гетероциклов, до сих пор не применялись в качестве реагентов, способных вызвать раскрытие (рециклизацию) оксазолопиридинов.

Нами найдено, что в реакции перхлората 2-фенилоксазоло[3,2-*a*]пиридиния (Ia) с раствором гидросульфида натрия в ДМФА гладко образуется N-фенацилпиридинтион-2 (VI) (выход 90%). Последний в кислой среде легко замыкает тиазолиевый цикл [2], образуя катион тиазолопиридиния VII.



Мы также обнаружили, что под действием пиперидина перхлорат 2-фенилоксазоло[3,2-*a*]пиридиния (Ia) подвергается раскрытию шестичленного фрагмента с образованием 1-пиперидил-4-(5-фенилоксазолил-2)бутадиена (VIII).

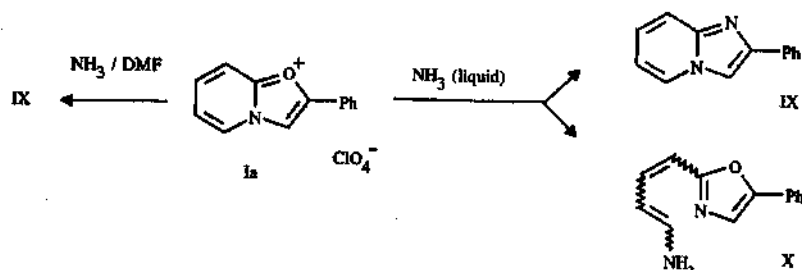


Строение полученного аминобутадиена было доказано совокупностью спектральных данных. В масс-спектре наблюдается пик молекулярного иона (формально соответствующий 1 : 1 аддукту исходного катиона с амином), а также интенсивный пик m/z 196 (потеря пиперидинового фрагмента), вероятно, отвечающий внутримолекулярной циклизации молекулярного иона VIII в катион Ia. В УФ спектре диена присутствуют интенсивная длинноволновая полоса поглощения при 382 нм, а в ИК спектре — характеристичные для диенов частоты колебаний при 1628 см⁻¹. Спектр ПМР оксазолилбутадиена VIII аналогичен спектрам известных тианалогов (α -амино- ω -тиазолилбутадиенов [8]). Наблюдаемые в спектре ПМР КССВ ($J_{12} = 13,1$; $J_{23} = 11,2$; $J_{34} = 15,5$ Гц) позволяют приписать диену VIII геометрию *транс-транс*-типа. Наблюдаемое направление реакции является первым примером раскрытия шестичленного цикла в ароматической системе оксазоло[3,2-*a*]пиридиния и открывает путь синтеза ранее труднодоступных α -амино- ω -(оксазолил-2)бутадиенов. Заметим, что хотя бутадиен VIII

оказался нестабильным и с трудом поддается очистке, другие его аналоги, в частности полученные нами из 2-(*n*-нитрофенил)оксазолопиридиния, оказались вполне устойчивыми кристаллическими соединениями, синтез и свойства которых составят предмет отдельного сообщения.

Таким образом, различное поведение катиона Ia в реакции с гидросульфидом (раскрытие по схеме 1А) и в реакции со вторичным амином (раскрытие по схеме 1Б) качественно согласуется с данными проведенного расчета для модельного катиона I. По-видимому, незначительная разница в энергии C(5)- и C(9)-аддуктов в реакции катиона оксазоло[3,2-*a*]пиридиния со вторичным амином (см. табл. 2) оказывается достаточной для протекания процесса по схеме 1А с разрывом связи C(5)—N. Отсутствие продукта раскрытия пятичленного цикла в этом случае, вероятно, связано с возможной неустойчивостью цвиттер-ионного соединения, которое могло бы образовываться при разрыве связи C(9)—O в аддукте IIг.

Полученные результаты не позволяли сделать однозначного прогноза о направлении протекания реакции катиона I с аммиаком. Нами найдено, что при действии на раствор катиона 2-фенилоксазоло[3,2-*a*]пиридиния в ДМФА газообразного аммиака реакция селективно протекает с образованием исключительно 2-фенил[1,2-*a*]имидазопиридина (IX) (выход 63%). Между тем, при растворении этого катиона в жидком аммиаке была выделена смесь того же имидазопиридина IX (продукта рециклизации пятичленного цикла) и небольшое количество оранжевого соединения, которому на основании совокупности спектральных данных (ЯМР, УФ и масс-спектра) было приписано строение продукта раскрытия шестичленного фрагмента катиона I, т. е. аминобутадиена X.



УФ, ПМР и масс-спектры аминобутадиена X весьма напоминают спектры пиперидилбутадиена VIII (см. Экспериментальную часть).

Обнаруженные схемы обмена кислородного гетероатома катиона I на атом серы (двухступенчатый процесс) и на атом азота («one-pot» превращение), аналогичные реакции Юрьева в ряду пятичленных гетаренов, до сих пор не применялась в синтезах мостиковых гетероциклов VII и IX [10]. Касаясь препаративного аспекта этих рециклизаций, следует отметить, что оба процесса обмена гетероатомов оказались весьма чувствительными к присутствию следов воды. Так, при использовании в реакции с катионом Ia водных растворов сульфидов и гидросульфидов щелочных металлов или водного аммиака заметным побочным продуктом оказывался N-фенацилпиридон-2, легко образующийся, как отмечалось, при щелочном гидролизе катиона I.

Таким образом, в зависимости от природы используемого нуклеофила катион I проявляет амбидентные свойства, подвергаясь раскрытию либо пятичленного цикла (растворы аммиака и гидросульфида), либо шестичленного (вторичный амин), либо, наконец, любого из циклов (жидкий NH₃).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Квантово-химический расчет проводили методом SINDO1 [9] (WS5, Theoretische Chemie, Hannover). ИК спектры сняты на приборе UR-20 в вазелиновом масле, УФ спектры — на приборе Varian-K325, спектры ПМП зарегистрированы на приборах AM-400 и AC-200 Bruker; внутренний стандарт ТМС. Контроль протекания реакций осуществляли методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254. Хроматографическое разделение проводили на колонках Silpearl.

Исходный перхлорат 2-фенилоксазоло[3,2-*a*]пиридиния (Ia) [11] и использованные для сравнения *N*-фенацилпиридинтион-2 (VI) [2] и 2-фенилимидазо[1,2-*a*]пиридин (IX) [12] получены по описанным методикам.

Реакция катиона Ia с гидросульфидом натрия. Перхлорат 2-фенилоксазоло[3,2-*a*]пиридиния (Ia) (0,504 г, 1,7 ммоль) растворяют в 10 мл абсолютного ДМФА и к раствору добавляют 0,125 г (2,23 ммоль) NaSH. Смесь приобретает коричневый цвет. После 30 мин перемешивания смесь оставляют на ночь при комнатной температуре. Полученный прозрачный раствор выливают при перемешивании в 100 мл ледяной воды, выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой и высушивают. Получают 0,35 г (90%) *N*-фенацилпиридинтиона-2 (VI), идентичного по свойствам ($T_{пл}$, хроматографическое поведение, спектр ИК) заведомому образцу. ИК спектр: 1693 см^{-1} (C=O).

транс-транс-1-Пиперидино-4-(5-фенилоксазолил-2)бутадиен (VIII). К 0,2 г (0,68 ммоль) перхлората оксазолопиридиния Ia добавляют 1 мл пиперидина и перемешивают при комнатной температуре 2 ч. Затем добавляют 50 мл воды, выпавший аминобутадиен VIII (0,127 г, 67%) несколько раз промывают водой, сушат на воздухе. Вещество дополнительно очищают пропусканием через слой силикагеля. Соединение VIII (вязкое аморфное вещество, разлагается при хранении) не дает удовлетворительного элементного анализа. Масс-спектр: m/z ($I_{отн}$, %): 280 (34, M^+), 196 (100, $M^+ - C_5H_{10}N$). УФ спектр в $CHCl_3$, λ_{max} (lg ϵ): 268 (3,99); 281 (4,05); 382 (4,38) пл, 454 (3,44) нм. ИК спектр: 1628 см^{-1} (C=C). Спектр ПМП ($CDCl_3$): 7,64...7,59, 7,41...7,35 (5H, м, 5-Ph); 7,25 (1H, с, H-оксазолил); 7,21 (1H, д, д, $J_{23} = 11,2$, $J_{34} = 15,2$ Гц, 3-H); 6,53 (1H, д, $J_{12} = 13,1$ Гц, 1-H); 5,97 (1H, д, $J_{34} = 15,2$ Гц, 4-H); 5,31 (1H, д, д, $J_{12} = 13,1$, $J_{23} = 11,2$ Гц, 2-H); 3,15...3,05 (4H, м, пиперидил); 1,82...1,44 м. д. (6H, м, пиперидил).

Реакция перхлората 2-фенилоксазоло[3,2-*a*]пиридиния с газообразным аммиаком. Перхлорат оксазолопиридиния Ia (0,165 г, 0,563 ммоль) растворяют в 15 мл абсолютного ДМФА и насыщают сухим аммиаком. Раствор оставляют на 1 сут, после чего выливают в 50 мл воды. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой и высушивают. Получают 0,053 г вещества. Водный слой дополнительно экстрагируют хлороформом, экстракт упаривают, маслообразный остаток обрабатывают водой и получают дополнительно 0,016 г вещества. Суммарный выход 63% 2-фенилимидазо[1,2-*a*]пиридина (IX), идентичного по свойствам ($T_{пл}$, хроматографическое поведение, спектр ИК) заведомому образцу.

Реакция перхлората 2-фенилоксазоло[3,2-*a*]пиридиния с жидким аммиаком. В пробирку с 0,8 г перхлората оксазолопиридиния Ia при охлаждении жидким азотом конденсируют аммиак до объема 5 мл. Температуру смеси поддерживают не выше -35°C в течение 1 сут, после чего температуру повышают до комнатной. Полученную оранжево-красную смесь несколько раз экстрагируют хлороформом, растворитель отгоняют. Полученное вещество (оранжевое масло, 0,435 г) растворяют в бензоле и подвергают хроматографированию (Silpearl, градиентное элюирование смесью бензол—ацетон от 3 : 1 до 1 : 2). Собирают основную фракцию (R_f 0,7, бензол—ацетон, 1 : 1, из которой после отгонки растворителя получают 0,208 г (40%) 2-фенилимидазо[1,2-*a*]пиридина (IX). Из второй фракции выделяют 0,033 г (5%) 1-амино-4-(5-фенилоксазолил-2)бутадиена (X) (оранжевые иглы, $T_{пл}$ 157...159 $^\circ\text{C}$). Масс-спектр: m/z ($I_{отн}$, %): 212 (41, M^+), 196 (100, $M^+ - NH_3$). УФ спектр в $CHCl_3$, λ_{max} (lg ϵ): 275 (3,75); 348 (3,80); 435 (4,05) нм. Спектр ПМП ($DMCO-D_6 - CDCl_3$, 1 : 1): 7,71...7,62, 7,50...7,30 (5H, м, 5-Ph); 7,34 (1H, с, H-оксазолил); 7,19 (1H, д, д, $J_{23} = 11,1$, $J_{34} = 15,2$ Гц, 3-H); 6,64 (1H, д, $J_{12} = 12,8$ Гц, 1-H); 6,21 (1H, д, $J_{34} = 15,2$ Гц, 4-H); 5,78 (1H, д, д, $J_{12} = 12,8$, $J_{23} = 11,1$ Гц, 2-H); 3,70...3,30 м. д. (2H, шир. м, 1-NH₂).

Авторы выражают признательность профессору К. Jug (Hannover) и фонду Volkswagen Stiftung за предоставленную возможность проведения SINDO1 расчетов.

Финансирование работы проводилось фондом РФФИ (грант 96-03-32953) и Центром фундаментального естествознания, Санкт-Петербург (грант 95-0-9.4-222).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Бабаев Е. В., Боженко С. В.* // ХГС. — 1997. — № 1. — С. 141.
2. *Pauls H., Krohnke F.* // Chem. Ber. — 1976. — Bd 109. — S. 3653.
3. *Bradsher C. K., Brandau R. D., Boilek J. E., Hough T. L.* // J. Org. Chem. — 1969. — Vol. 34. — P. 2129.
4. *Katritzky A. R., Zia A.* // J. Chem. Soc. Perkin I. — 1982. — N 11. — P. 131.
5. *Бабаев Е. В., Боженко С. В., Майборода Д. А.* // Изв. РАН. Сер. хим. — 1995. — № 11. — С. 2298.
6. *Messmer A., Hajos Gy., Timari G.* // Tetrahedron. — 1992. — Vol. 48. — P. 8451.
7. *Майборода Д. А., Бабаев Е. В.* // ХГС. — 1995. — № 11. — С. 1445.
8. *Hajos Gy., Messmer A.* // J. Heterocycl. Chem. — 1984. — Vol. 21. — P. 809.
9. *Jug K., Iffert R., Schulz R.* // Int. J. Quantum. Chem. — 1987. — Vol. 32. — P. 265.
10. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry* / Eds. A. R. Katritzky, C. W. Rees. — Oxford: Pergamon, 1984. — Vols. 1—8.
11. *Bradsher C. K., Zinn M. F.* // J. Heterocycl. Chem. — 1967. — Vol. 4. — P. 66.
12. *Tschitschibabin A. E.* // Ber. — 1926. — Bd 59. — S. 2048.

Московский государственный университет
им. М. В. Ломоносова, Москва 119899

Поступило в редакцию 25.12.96