

РЕАКЦІЇ ОКСАМІДІВ З ГАЛОГЕНАНГІДРИДАМИ КАРБОНОВИХ КИСЛОТ. ТАУТОМЕРІЯ АМІДІВ

© Ростока Н.Д., 2002

Синтез Н-хелатів N-заміщених-N'-ацетилоксамідів показав існування імідольної форми ацетилоксамідів, яка стабілізована спряженою системою подвійних зв'язків і внутрішньомолекулярним водневим зв'язком. Вперше доведене існування імідольної форми амідів карбонних кислот нециклічної будови. Показані дослідження таутомерії амідів та реакцій оксамідів з галогенангідридами карбонних кислот за останні 120 років.

Our valuable contribution to investigation of the structure of amides in comparison with investigations for the last 120 years has been shown. Synthesis of N-chelates N-substituted-N'-acetyloxamides proves the existence of imidol form of acetyloxamides which is stabilized by conjugate systems of double bonds and intramolecular hydrogen bond. Imidole form of amides of carbonic acids has been revealed for the first time.

Починаючи з минулого століття і до наших днів, багато зусиль було витрачено на вирішення питання про будову амідів. Така увага до проблеми структури амідної групи була не випадковою. Це питання пов'язане з будовою білків і поліпептидів.

Тут описано дослідження таутомерії амідів різними вченими за останні 120 років, наш вклад в цю проблему та наші дослідження реакцій оксамідів з галогенангідридами карбонних кислот.

Про актуальність проблеми свідчать публікації про дослідження реакцій амідів [1–3].

Таутомерія амідів

Перший огляд робіт по проблемі амідної таутомерії опублікували А.Н. Терентьев і В.М. Потапов. В науковій статті [4] наведені дослідження вчених з 1882 р. по 1961 р.

Перші дослідження таутомерії амідів належать Байєру (1882–1883 рр.), який в своїх роботах, де йдеться про сполуки індиго, помітив, що ізатин може давати похідні двох типів, в основі яких лежить “лактамна” та “лактимна” форми. Стійкою формою самого ізатину Байєр назвав “лактимну” форму з гідроксилом в α -положенні.

Показано дослідження таутомерних форм ізатину і його похідних в роботах Гелера (1907–1923 р.), Ганча (1899–1935 рр.). А.Є. Арбузов і М.Ш. Бастанова показали, що ряду похідних ізатину (не тільки окремим сполукам) характерне існування у вигляді двох таутомерних форм. Іншим класичним зразком, на якому спостерігається лактим-лактамна таутомерія, є карбостирол. Йому присвячена серія робіт Фрідлендера (1882–1887 рр.). В 1952 р. А.Є. Арбузов і М.Ш. Бастанова опублікували роботу про похідні карбостиролу, аналогічну їх роботі по синтезу похідних ізатину.

Дослідження “амід-імінольної таутомерії” нециклічних амідів хімічними і фізичними методами відображені в роботах Тітерлі (1897–1901 рр.), Арндта (1949–1953 рр.), Шмідта (1903 р.), Кляйзена (1895 р.), Ауверса (1893 р.), Лахмана (1897 р.), Джіля (1952–1956 рр.),

Девото (1933–1951 рр.), Гобса, Бейта, Воршама. Амідна форма досліджувалась порівнянням температур кипіння, рефрактометричними даними, за допомогою кріоскопії, ебуліоскопії, за характером кривих, одержаних при дослідженні концентраційної залежності діелектричної сталої або показника заломлення в потрійних сумішах, полярографічним методам, вимірюванням дипольних моментів.

Рентгенографічне дослідження кристалічного ацетаміду показало, що його молекула існує в молекулярній формі (1940 р.), а у N-ацетилгліцину міжатомні відстані в кристалі були знайдені проміжковими між відповідаючими амідній і імінольній формам (1950 р.). Подібний результат був одержаний при вимірюванні електронної густини в кристалічному α -піридоні: виявилось, що відповідальний за таутомерію водневий атом здійснює міжмолекулярний водневий зв'язок між азотом і киснем (1953 р.). Для вивчення структури амідів застосовувались вимірювання дипольних моментів (1933–1951 рр.). З цих вимірювань Девото та іншими вченими зроблений висновок, що незаміщені і монозаміщені аміди ведуть себе при асоціації по-різному: в той час як незаміщені аміди димеризуються, монозаміщені утворюють лінійні полімери (дослідження Гобса, Бейта, Воршама).

В багатьох роботах показано дослідження таутомерії амідів спектральними методами. В 1931 р. Ганч застосував спектральний метод для вирішення питання про будову нециклічних амідів. Він порівнював УФ-спектри поглинання трихлорацетаміду і бензаміду з спектрами відповідних похідних, що мають закріплену амідну і імінольну структури, і прийшов до висновку, що в спиртових розчинах ці аміди існують переважно в імінольній формі. Шейнкер (1957 р.), досліджуючи, крім УФ-, ІЧ-спектри гетероциклічних амідів, довів існування імінольної форми в спиртових і водних розчинах. В 50–60-х роках для вирішення питання про структуру амідів застосовувався метод ІЧ-спектроскопії. Так, в одній з ранніх американських робіт (1938 р.) на основі вивчення ІЧ-спектра N-етилацетаміду був зроблений висновок про його існування в імінольній формі, причому в розчинах проходить бімолекулярна асоціація.

За даними Д.Н. Шігоріна і Я.К. Сиркіна (1946 р.), спектри комбінаційного розсіювання α -бензоїламіно- β -метилкротонової кислоти вказують на присутність імінольної форми.

В 1958–1961 рр. А.П. Терент'єв і В.М. Потапов опублікували спектрополяриметричні дані про існування двох форм амідів, що відрізняються температурою плавлення і підтверджують існування амід-імінольної таутомерії в бензоїльного похідного оптично активного α -фенілетиламіну [4].

Мета огляду, наведеного у статті, показати дослідження вчених по проблемах таутомерії амідів і реакцій оксамідів з галогенангідрідами карбонових кислот за останні сорок років.

В 1968 р. Є.С. Кронгауз і А.М. Берлін, що вивчали методи синтезу, властивості та таутомерію біс (β -дикетонів), описали кетімід-єнамінну таутомерію сполук, одержаних в результаті взаємодії біс (β -дикетонів) з амінами.

Єнамінна форма, подібно до єнольної форми біс (β -дикетону), утворює псевдоароматичну хелатну сполуку [5].

А.М. Разумов, Т.В. Зикова, Р.Л. Яфарова вивчили амід-імінольну таутомерію амідів і гідрозидів фосфорилірованих карбонових кислот і на основі спектрів ПМР показали, що досліджені аміди і гідрозиди в розчині CDCl_3 незалежно від температури і концентрації існують у вигляді двох таутомерних форм – амідної і імінольної [6].

Просторову таутомерію, зокрема амід-імінольну таутомерію, вивчали А.І. Кольцов, Г.М. Хейфец [7, 8]; Л.Н. Курковська, Н.Н. Шапетько, Ю.С. Андрейчиков, Р.Ф. Сараєва [9].

А.І. Кольцов, Г.М. Хейфец доводять, що імідольна форма більш вірогідна для гетероциклічних сполук, де її стабілізація можлива в результаті утворення гетероароматичної системи. В статті розглянуті результати вивчення методами ЯМР ряду гетероароматичних систем, для яких можлива швидка амідна таутомерія. Доведене існування таутомерної імідольної форми для 3,6-діоксипіримідазину, N-окису 3-оксипіридазину і його метильних похідних, 3-оксиізотіазолу. У всіх вивчених вторинних амідах виявлена спін-спінова взаємодія α -протонів замісника з амідними протонами [8].

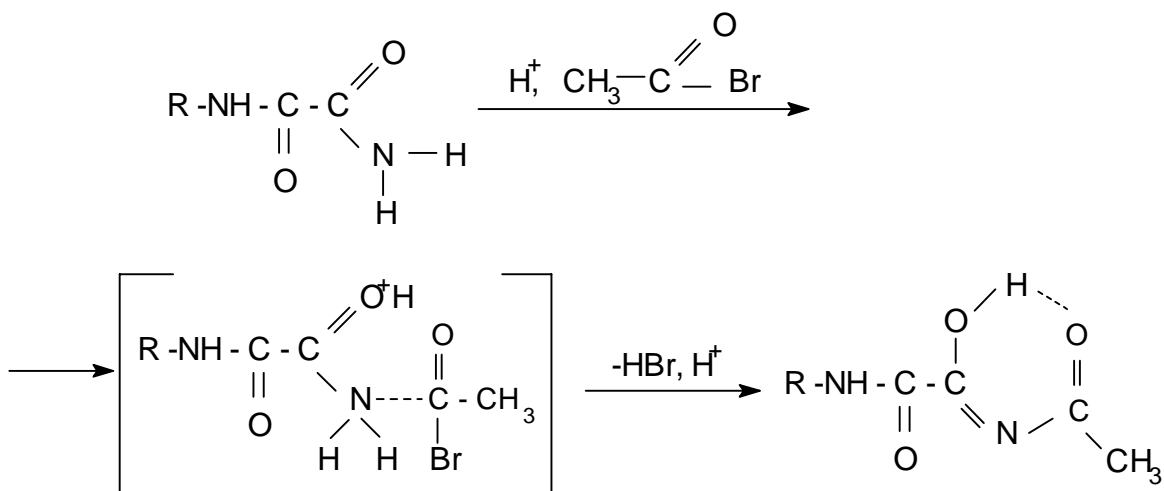
Прості аміди монокарбонових кислот досліджувались за допомогою спектрів ПМР і імідольна форма для них не виявлена [8]. Як показали наші дослідження [1, 3], цей висновок справедливий тільки для амідів монокарбонових кислот. Для N-заміщених амідів дикарбонових кислот можлива амід-імідольна таутомерія.

Нами вперше синтезована і виділена імідольна форма амідів карбонових кислот (N-хелати ацетилоксамідів), що доводить існування амід-імідольної таутомерії для нециклічних амідів карбонових кислот, оскільки різними авторами, за аналогією з кето-єнольною таутомерією, передбачалось існування імінола, але доказів не було [10].

Реакції оксамідів з галогенангідрідами карбонових кислот.

Синтез N-хелатів ацетилоксамідів

Нами вперше встановлено, що реакція N-заміщених оксамідів з бромангідрідами карбонових кислот при 75...80 °С з контролем часу нагрівання за допомогою хроматографії приводить до одержання нової групи речовин, названих нами – N-хелати N-заміщених-N'-ацетилоксамідів, будова яких доведена хімічним аналізом, дослідженням ЯМР ^{13}C -, ПМР-, ІЧ- [1, 3, 11], мас-спектрів [12], УФ-спектрів [13].



де R = CH₃- (1); CH₃- (CH₂)₆- (2); CH₃- (CH₂)₁₅- (3); C₆H₁₁- (4); C₆H₅- (5); C₆H₅- CH₂- (6).

Такий механізм реакції N-заміщених оксамідів з бромистим ацетилом в середовищі льодяної оцтової кислоти може бути пояснений так. Кисле середовище створює умови для перетворення амиду в протоновану співспряжену кислоту. Нуклеофільність кисню знижується і проходить пряме N-ацилювання з наступним утворенням імідольної форми ацетилоксаміду через проміжкові інтермедіати. N-хелат ацетилоксаміду стабілізується за рахунок утворення шестичленної співспряженої циклічної системи з включенням в неї водневого або донорно-акцепторного зв'язку [1].

Результати експериментальних досліджень [1, 3, 11, 13] знаходять пояснення в межах існуючих уявлень про природу хімічних перетворень і не суперечать експериментальним і теоретичним результатам, одержаних іншими дослідниками [14].

Реакції оксамідів з хлористим ацетилом приводять до утворення відповідних Н-хелатів ацетилоксамідів, але швидкість реакцій менша, як у випадку утворення Н-хелатів ацетилоксамідів за допомогою реакцій оксамідів з бромистим ацетилом.

Ю.Ю. Цмур та інші вчені довели, що при температурі, вищій за 100 °С, реакції оксамідів з галогенангідрідами карбонових кислот приводять до синтезу оксазолонів та їх похідних [15–20]. Проведені синтети 3-алкіл(аріл)-імінозаміщених оксазолонів-4,5 як конденсацією бромангідрідів карбонових кислот з N-заміщеними оксамідами, так і циклізацією продуктів ацилування хлорангідрідами кислот N-заміщених оксамідів. В результаті таких досліджень одержані та ідентифіковані одні і ті ж продукти. Для циклізації N-заміщених алкіл(аріл)-ацилоксамідів в 2-алкіл(аріл)-5-імінозаміщені оксазолони-4,5 необхідно процес вести при нагріванні в льодяній оцтовій кислоті з додаванням бромангідриду оцтової кислоти [15–20].

Реакція оксамідів з бромангідрідами карбонових кислот – специфічна кольорова реакція якісного виявлення заміщених оксамідів і бромангідрідів карбонових кислот [15; 21–23].

Серед різних галузей хімії органічних сполук, які бурхливо розвиваються в останні десятиліття, значне місце займають синтез і дослідження сполук з водневими зв'язками, хелатів [24–32]. Тому синтез і дослідження Н-хелатів ацетилоксамідів є перспективною проблемою.

1. Цмур Ю.Ю., Росток Н.Д. Н-хелати ацетилоксамідів // *Наук. вісн. УжНУ. Сер. Хімія. – Ужгород, 1997. – Вип. 2. – С. 77–80.*
2. Шокова З.А., Тасула Масулу, Лузиков Ю.Н., Ковалев В.В. Адамантилирование и адамантилалкилирование амидов, нитрилов и мочевины в трифторуксусной кислоте // *Журн. орган. химии. – 1999. – Т. 35. – Вып. 6. – С. 869–881.*
3. А. с. 1307787 СССР; МКИ 4С 07 С 119/08, А 01 N 37/52. Н-хелат ацетилоксаміда в качестве регулятора роста растений / Ю.Ю. Цмур и Н.Д. Росток. – № 38515/3 (23-04); Заявл. 28.01.85; Опубл. 3.01.87. – 4 с.
4. Потапов В.М., Терентьев А.П. Спектрополяриметрическое обнаружение таутомерии амидов // *Журн. общей химии. – 1961. – Т. 31. – Вып. 5. – С. 1720–1729.*
5. Кронгауз Е.С., Берлин А.М. Бис (β -дикетоны) // *Успехи химии. – 1969. – Т. 38. – Вып. 8. – С. 1479–1503.*
6. Разумов А.М., Зыкова Т.В., Яфарова Р.Л. Исследование в ряду фосфиновых и фосфинистых кислот. IX. Об амид-иминольной таутомерии в ряду амидов и нитрилов фосфорилированных карбоновых кислот // *Журн. орган. химии. – 1969. – Т. 39. – Вып. 2. – С. 346–350.*
7. Кольцов А.И., Хейфец Г.М. Изучение кето-енольной таутомерии с помощью спектров ЯМР // *Успехи химии. – 1971. – Т. 40. – Вып. 9. – С. 1646–1674.*
8. Кольцов А.И., Хейфец Г.М. Изучение таутомерии с помощью спектров ядерного магнитного резонанса // *Успехи химии. – 1972. – Т. 41. – Вып. 5. – С. 877–908.*
9. Курковская Л.Н., Шапетько Н.Н., Андрейчиков Ю.С. и Сараева Р.Ф. Исследование внутримолекулярной водородной связи ряда карбалкоксильных производных β -дикарбонильных соединений методом ЯМР // *Журн. структурной химии. – 1972. – Т. 13. – № 6. – С. 1026–1032.*
10. *Общая органическая химия / Под ред. Д. Бартона и У.Д. Оллиса, Пер с англ. – М., 1983. – Т. 4. – 431 с.*
11. Пат. 26835. Україна. МКИ 4С 07 С 119/08, А 01 N 37/52. Н-хелат ацетилоксаміду як регулятор росту рослин / Ю.Ю. Цмур, Н.Д. Росток. – Опубл. 12.11.99, Бюл № 7. – 4 с.
12. Цмур Ю.Ю., Росток Н.Д. Мас-спектри Н-хелатів ацетилоксамідів // *Наук. вісн. УжНУ. Сер. Хімія. – Ужгород, 1998. – Вип. 3. – С. 117–119.*
13. Росток Н.Д. Перспективи використання Н-хелатів ацетилоксамідів // *Наук. вісн. УжНУ. Сер. Хімія. – Ужгород, 1998. – Вип. 3. –*

- С. 112–116. 14. Терней А. Современная органическая химия. Т. 2. – М., 1981. – 133 с.
15. Цмур Ю.Ю., Иваник В.И., Якубец В.И., Сабов В.И. Синтез и исследование некоторых свойств оксазолонов – 4 (5) // Сб. докл. Двенадцатой укр. республ. конф. по органической химии. – Ужгород, 1974. – С. 95–97. 16. А. с. 176905 СССР; МПК С 07d. Кл. 12 р. 3. Способ получения 2-метил-5-иминоалкил (арил) или 2-/-алкил (арил) – карбамидо/ – оксазолонов-4 (5) / Ю.Ю. Цмур. – № 906245(23-4); Заявл. 17.06.1964; Оpubл. 01.12.65. – Бюл. № 24. – 23 с.
17. А. с. 188502 СССР, МПК С 07d. Кл. 12 р. 9; 12 р 10/01. Способ получения гексаметилен (м-фенилен) – бис- /-2, 2-4 Н, 6 Н – I – окса – 3, 4 – diazin – 5 – она / Ю.Ю. Цмур, В.И. Сабов (СССР). – № 1013676; Заявл. 21.06.65; Оpubл. 01.09.66. – Бюл. № 22. – 39 с.
18. Цмур Ю.Ю. Конденсація деяких діамідів оксамінових кислот з бромангідрідами карбонових кислот; їх циклізація // Матеріали наукової конференції, присвяченої 20-річчю заснування УжДУ. Сер. хімічних наук. – Ужгород, 1965. – С. 36–38. 19. Цмур Ю.Ю., Сабов В.И. Синтез похідних оксадіазолів і 4 Н 6 Н – I – окса – 3, 4 – діазін – 5 – онів // Матеріали XXI наук. конф. Ужгородського університету. – 1967. – С. 38–45. 20. Цмур Ю.Ю., Фаренюк Ю.І. Синтез деяких похідних оксазолону-4 // Матеріали XXI наук. конф. Ужгородського університету. Серія хімічна. – К., 1967. – С. 42–45. 21. А. с. 260276 СССР, МПК G 01n. Кл. 421, 3/08. Способ качественного обнаружения замещенных оксамидов / Ю.Ю. Цмур, Н.Л. Шестидесятная, В.И. Сабов (СССР). – № 1297343(23-4); Заявл. 14.01.69; Оpubл. 22.12.69. – Бюл. № 3. – 126 с. 22. Цмур Ю.Ю., Шестидесятная Н.Л., Сабов В.И. Обнаружение алкил (арил) оксамидов // ЖАХ. – 1969. – Т. 24, № 10. – С. 1600–1601. 23. Цмур Ю.Ю., Сабов В.И., Росток Н.Д., Филоненко С.В. Цветная реакция обнаружения замещенных оксамидов и бромангидридов карбоновых кислот // Доп. Всесоюз. конф. “Органические реагенты в аналитической химии”. – К., 1983. – С. 78–79. 24. Verma Mridula and Verma Shiva M. Hydrogen bonding and the stereochemistry of hydrazones and hydrazides derived from 1,3-dicarbonyl compounds involving imino nitrogen // J. Indian Chem Soc. – 1992. – **69**, № 9. – P. 561–562. 25. Brězina Frantisěk, Kopel Pavel, Sindelár Zdeňek, Pastorek Richard. Ni (II) complexes with dithioamide // Acta Palak olomuc, Fac. Rerum natur. chem. – 1993. – 112, № 32. – С. 19–21. 26. Амкинадзе Л.Р., Поливих Ю.И., Яновский А.И., Стручков Ю.Т., Постнов В.Н., Садонова В.А. Внутримолекулярные водородные связи в ферроценсодержащих β -оксикарбонильных соединениях // Изв. АН СССР. Сер. хим. – 1985. – № 7. – С. 1672–1674. 27. Geraldес C.F.C., Alpoim M.C., Marques M.P.M., Sherry A.D., Sinsh M. A NMR study of 2N (nota) chelates as axially symmetric aqueous shift reagents // Rev. port. quim. – 1985. – **27**, № 1–2. 28. Chakraborty Partha, Kumar Chandra Swapan, Chakraborty Animesh/ Ring size specific transformations of cobalt (III) – thioether chelates activated by base Co-C formation // Organometallics. – 1993. – № 12. – P. 4726–4727. 29. Tsiamis Chris, Themeli Maria. Synthesis and spectroscopic investigation of some nickel (II) chelates containing β -ketoenolates and N, N-diphenylethylenediamine // Polyhedron. – 1994. – **13**, № 2. – P. 281–289. 30. Банковский Ю.И. и др. Внутрикoмплексные соединения 5-амино- и 5, 7-диаминтио-8-оксохинолинов // Журн. неорганической химии. – 1994. – **34**, № 5. – С. 797–798. 31. Manrga R.C., Misha D.D., Panday M., Shukla P. Gadolinium (III) chelates of O, N-donor schift bases derived from 2, 3-dimethyl-4-formyl-1-phenyl-3-pyrazoline-5one and certain aromatic amines // Nat. Acad. Sei. Letf. – 1994. – **17**, № 1–2. – P. 18–20. 32. Patel M.R., Patel Nitin, Patel Mohan, Joshi J.D. Studies on biologically relevant binary and ternary metal chelates. Ternary copper (II), nickel (II), zinc (II) and cadmium (II) chelates with 2, 2'-bipyridylamine and bidentate amino acids and tridentate aspartic acid // J. Indian Chem. Soc. – 1993. – Vol. 70, № 6. – P. 569–572.