

УДК 547.318.547.281

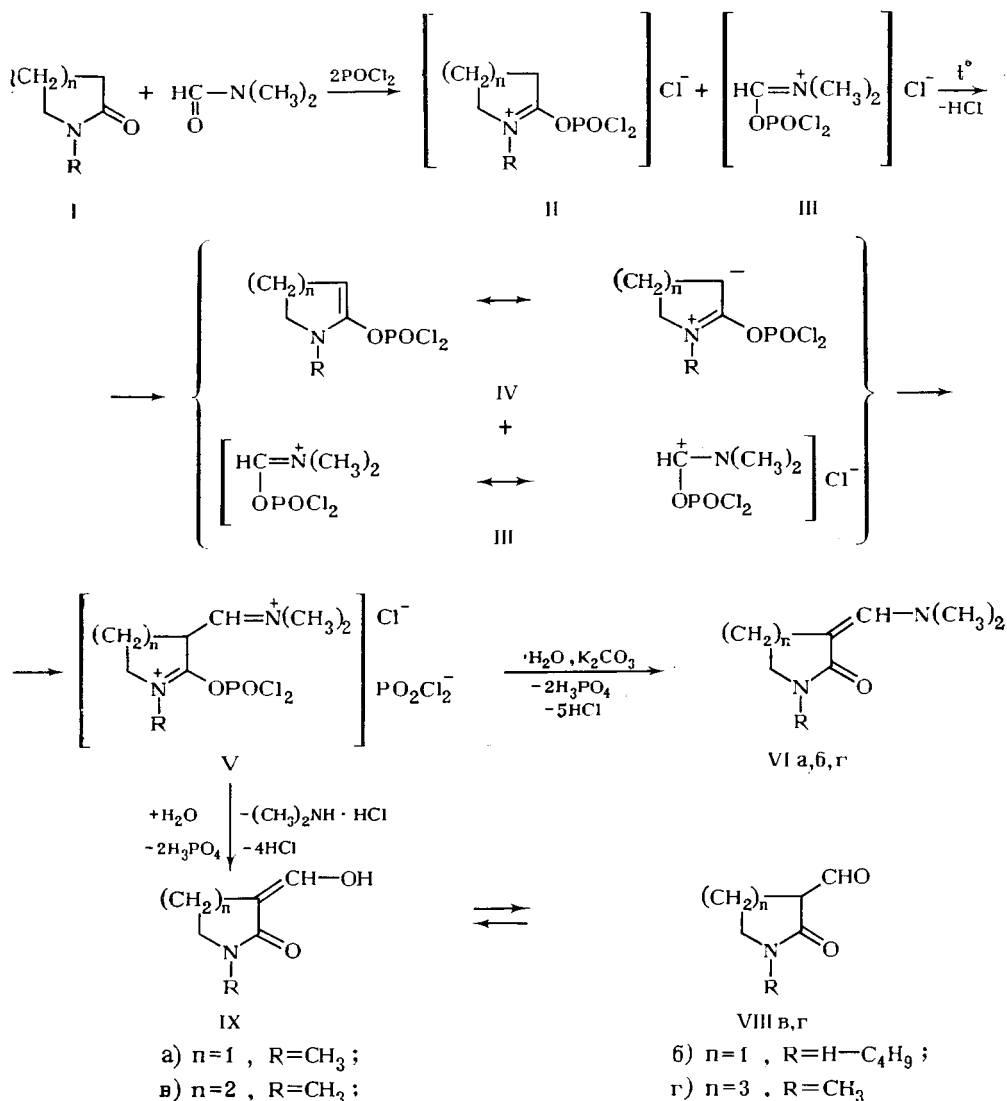
N-АЛКИЛЛАКТАМЫ В РЕАКЦИИ ВИЛЬСМЕЙЕРА

Г. П. ТОКМАКОВ, И. И. ГРАНДБЕРГ

(Кафедра органической химии)

α -Формиллактамы являются ценными промежуточными веществами в синтезе различных биологически активных гетероциклических соединений [1—3]. Однако α -формиллактамы малодоступны. Описанный в литературе метод их синтеза, основанный на конденсации по Кляйзену N-замещенных лактамов с этилформиатом, дает слишком низкие выходы — от 4 до 23% [3—5]. Поэтому мы исследовали реакцию формилирования лактамов под действием

комплекса диметилформаида (ДМФА) с POCl_3 (формилирование по Вильсмейеру). Хотя этот комплекс является известным формилирующим агентом ароматических соединений, для формилирования лактамов с малоактивной α -метиленовой группой он не применялся. Так, в работе [6] отмечается, что лактамы не формилируются по Вильсмейеру, поскольку их α -метиленовая группа недостаточно активна для этой реакции. Правда, в данной работе в качестве



формилирующего агента использовался комплекс POCl_3 с форманилидом, а не с ДМФА. В то же время в литературе известны примеры ацилирования ациклических амидов карбоновых кислот в условиях реакции Вильсмейера. Был разработан метод самоацилирования N,N -дизамещенных амидов жирных кислот под действием POCl_3 [7]. Этим методом синтезирован ряд α -ациламидов, однако α -формиламиды не были получены. Формилирование ациклического амида осуществляли на примере N,N -диметилацетамида [8]. При действии на него комплекса ДМФА с POCl_3 образуется моноенамин диформильного производного диметилацетамида — $(\text{CH}_3)_2\text{N} - \text{CH} = \text{C}(\text{CHO})\text{CON}(\text{CH}_3)_2$.

В связи с этими сообщениями нам казалось вероятным, что и циклические амиды — лактамы в соответствующих условиях могут вступать в реакцию Вильсмейера с образованием α -формиллактамов либо их енаминов.

Нами изучалась реакция N -алкиламещенных лактамов Ia-г с ДМФА под действием POCl_3 . Было установлено, что при нагревании эквимолярной смеси лактама и ДМФА с двукратным количеством POCl_3 в бензоле действительно с довольно хорошими выходами образуются α -формиллактамы или их енамины.

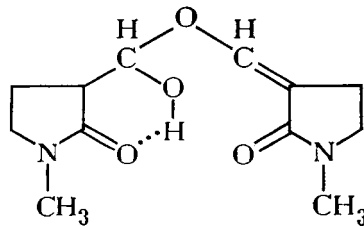
Механизм реакции можно представить схемой (см. с. 158).

На первой стадии при добавлении к охлаждаемому бензольному раствору POCl_3 бензольного раствора эквимолярной смеси лактама и ДМФА образуются комплексы этих амидов с POCl_3 — соответственно II и III (см. схему). Далее при нагревании образовавшейся смеси комплексов комплекс II теряет молекулу HCl , превращаясь в соединение IV. Последнее присоединяет комплекс III, при этом получается конденсированный комплекс V, который в зависимости от использованного в реакции лактама, а также от условий последующего гидролиза образует различные продукты.

Пятичленные лактамы Ia и Ib в результате щелочного гидролиза (насыщенный раствор поташа) реакционной смеси в качестве основного продукта дали соответствующие енамины α -формиллактамов — VIa и VIb. Они представляют собой очень гигроскопичные вещества, хорошо растворимые в воде и органических растворителях, дающие с хлорным железом интенсивное лиловое окрашивание. Их водные растворы обладают сильной щелочной реакцией. В ИК спектрах енаминов VIa и VIb наблюдаются две интенсивные полосы в области 1690 и 1630 cm^{-1} , соответствующие колебаниям сопряженных $\text{C}=\text{O}$ и $\text{C}=\text{C}$ связей.

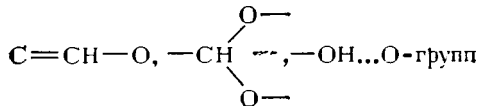
Наиболее характерным сигналом в спектрах ПМР этих соединений является сигнал метинового протона, проявляющийся в области 6,6 м.д. в виде триплета с константой расщепления около 1,5 Гц. Это расщепление обусловлено дальним взаимодействием метинового протона с протонами β -метиленовой группы $-\text{CH}_2-\text{C}=\text{CH}-\text{N}<$.

При формилировании N -метил- γ -бутиролактама из реакционной смеси, кроме енамина VIa, также был выделен α -формил- N -метил- γ -бутиролактан, который после перегонки сразу димеризуется (выход 12%). На основании спектральных данных для димера можно предположить структуру X, представляющую собой полуацеталь альдегидной и енольной форм α -формил- N -метил- γ -бутиролактама.

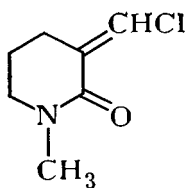


X

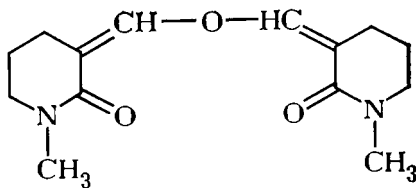
В ИК спектре димера, снятого в растворе CHCl_3 , имеется широкая полоса поглощения ассоциированной гидроксильной группы в области 3430 cm^{-1} и две интенсивные полосы при 1720 и 1680 cm^{-1} , соответствующие колебаниям амидных карбониллов и связи $\text{C}=\text{C}$. Ввиду сложности спектра ПМР димера X строгое отнесение всех сигналов не представляется возможным, однако можно выделить «шестипротонный» синглет двух метильных групп при 2,83 м.д. и в слабых полях три «однопротонных» сигнала при 4,6; 5,3 и 9,9 м.д., принадлежащих, по-видимому, протонам.



Формилирование шестичленного лактама Ib в тех же условиях и последующий щелочной гидролиз реакционной смеси не приводят к соответствующему α -диметиламинометиленовому производному VIв. В этом случае основными продуктами реакции являются α -хлорметилен- N -метил- δ -валеролактан VII (52%) и димерное соединение (15%) с молекулярной массой 264, которому на основании спектральных данных можно приписать структуру простого эфира α -оксиметилен- N -метил- δ -валеролактама XI.

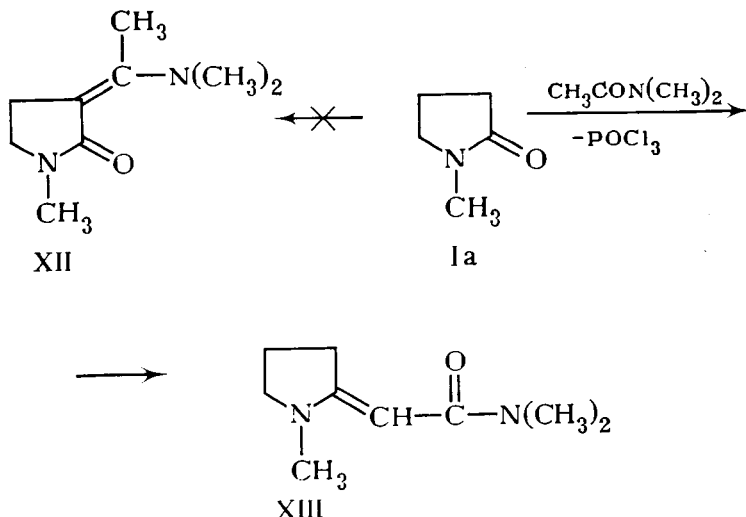


VII



XI

В связи с неудачей получения енамина шестичленного α -формиллактама *VIg* в результате щелочного гидролиза реакционной смеси мы провели кислый гидролиз. Для этого реакционную смесь растворяли в воде и оставляли при комнатной температуре на 1,5 ч, после чего выделяли продукт. Кислая среда здесь создавалась за счет фосфорной и соляной кислот, образующихся при гидролизе реакционной смеси. В результате с 46 % -ным выходом был получен α -формил-N-метил- δ -валеролактам *VIIIg*. Все характеристики этого соединения соответствовали его структуре и литературным данным для α -формиллактамов [4, 5], за исключением температуры плавления. Полученный нами альдегид *VIIIg* имел т.пл. 120° вместо 68—69°, приведенной в работе [4]. Из спектров ПМР и ИК следует, что



в растворе альдегид *VIIIg* находится в равновесии со своей енольной таутомерной формой *IXg*, о чем также свидетельствует появление интенсивного синего окрашивания с FeCl_3 .

При формилировании N-метил- ϵ -капролактама *Ig* и щелочном гидролизе реакционной смеси образуется смесь α -формил-N-ме-

тил- ϵ -капролактама *VIIIg* и его енамина *VIg* в приблизительно равном соотношении (по данным элементного анализа и спектра ПМР). В пересчете на енамин *VIg* выход реакции составил 64 %.

По аналогии с изучением реакции формилирования по Вильсмейеру мы изучали возможность получения других α -ацильных производных лактамов в сходных условиях. Нами исследовалась реакция конденсации N-метил- γ -бутиролактама *Ia* с N,N-диметилацетамидом под действием POCl_3 . Однако вместо ожидаемого α -ацетильного производного лактама либо его енамина *XII* был получен N,N-диметил-2-(1-метил-2-пирролидинилиден)ацетамид *XIII*, т. е. ацетамид в данной конденсации участвует в качестве метиленовой компоненты, а лактам в качестве карбонильной.

Таким образом, реакция Вильсмейера оказалась применимой для формилирования N-алкилзамещенных лактамов. Причем в результате реакции могут быть получены либо α -формиллактамы, либо их енамины. Однако α -ацетильное производное N-метил- γ -бутиролактама при конденсации последнего с диметилацетамидом в аналогичных условиях не образуется.

Экспериментальная часть

УФ спектры сняты на приборе Hitachi EPS-3T в изопропиловом спирте, ИК спектры — на приборе UR-20 в четыреххлористом углеводе (где не указано особо). Спектры ПМР получены на приборе XL-100 фирмы Varian в растворе четыреххлористого углевода (где не указано особо) с внутренним стандартом ГМДС. Приняты сокращения: с — синглет, т — триплет, кв — квинтет, м — мультиплет. Масс-спектры сняты на приборе Varian MAT-CH-6. Хроматографирование осуществляли на Al_2O_3 II степени активности в системе гексан — изопропиловый спирт, 10 : 1, проявление — парами йода.

Димер α -формил-N-метил- γ -бутиролактама *X* и α -диметил-аминометилен-N-метил- γ -бути-

ролактама *VIa*. К раствору 61,5 г (0,4 мол) хлорокси фосфора в 75 мл сухого бензола при перемешивании и охлаждении на ледяной бане прибавляют раствор 19,8 г (0,2 мол) N-метил- γ -бутиролактама *Ia* и 15 г (0,2 мол) диметилформамида в 55 мл сухого бензола. Реакционную смесь, перемешивая, кипятят 6 ч, бензол упаривают, остаток нагревают еще 2 ч при 80° и охлаждают. К образовавшейся сиропообразной массе при охлаждении и перемешивании небольшими порциями добавляют 30 мл насыщенного водного раствора поташа, а затем добавляют порошкообразный поташ до прекращения выделения углекислого газа. Полученную массу несколько раз экстрагируют хлороформом, экстракт сушат

сульфом магния, хлороформ упаривают на роторном испарителе, остаток перегоняют в вакууме. Фракцию, кипящую при 130—135°/2 мм (мономер α -формил-N-метилбутиролактама), перекристаллизуют из бензола, получают 3,0 г (12 %) димера α -формил-N-метил- γ -бутиролактама, т. пл. 176—177°. Найдено: С—56,8 %; Н—7,3; N—11,1 %. ($C_8H_{13}NO_2$)₂. Вычислено: С—56,7 %; Н—7,1; N—11,0 %. УФ спектр, $\lambda_{max}(lge)$: 243 нм (4,44). Масс-спектр, m/e (интенсивность в % к максимальному пику): 254 (10), 225 (5), 207 (5), 141 (12), 129 (6), 128 (41), 127 (45), 126 (14), 110 (5), 100 (9), 99 (99), 98 (100), 97 (5), 84 (5), 77 (34), 70 (14), 69 (18), 68 (6), 58 (15), 57 (8), 56 (15), 55 (23). Фракция, кипящая при 139—141°/2 мм, представляла собой α -диметиламиноэтилен-N-метил- γ -бутиролактама (расплавляющиеся на воздухе кристаллы). Выход 16,8 г (55 %), Rf 0,59. Найдено: С—61,7 %; Н—9,1 %. $C_8H_{14}N_2O$. Вычислено: С—62,3 %; Н—9,2 %. УФ спектр, $\lambda_{max}(lge)$: 219 (3,41), 289 нм (4,23). ИК спектр: 1690 (C=O), 1634 cm^{-1} (C=C). Спектр ПМР: 2,76 с (N—CH₃); 2,97 с [N(CH₃)₂]; 2,65—3,40 м (β -CH₂ и γ -CH₂); 6,60 т (=CH—N, J=1,5 Гц). Масс-спектр, m/e (интенсивность в % к максимальному пику): 154 (100), 139 (50), 125 (14), 112 (16), 111 (16), 110 (30), 96 (16), 83 (27), 82 (68), 68 (20), 58 (12).

α -Диметиламиноэтилен-N-бутил- γ -бутиролактама VIб. Получают аналогично енамину VIа из N-бутил- γ -бутиролактама. Выход 55 %, т. кип. 165—169°/2 мм. Rf 0,65. Найдено: С—66,3 %; Н—10,2 %. $C_{11}H_{20}N_2O$. Вычислено: С—67,3 %; Н—10,3 %. УФ спектр, $\lambda_{max}(lge)$: 218 (3,57), 291 нм (4,25). ИК спектр: 1690 (C=O), 1633 cm^{-1} (C=C). Спектр ПМР: 0,90 м (CH₃ в C₄H₉-N); 1,36 м (β - и γ -CH₂ в C₄H₉-N); 2,89 с [N(CH₃)₂]; 2,80—3,00 м (β -CH₂); 3,15 т, 3,21 т (γ -CH₂, N—CH₂-C₃H₇); 6,59 т (=CH—N, J=1,5 Гц). 2,4-Динитрофенилгидразон α -формил-N-бутил- γ -бутиролактама — желтые иглы с т. пл 125° (из спирта). Найдено: С—51,5 %; Н—5,5 %. $C_{15}H_{19}N_5O_5$. Вычислено: С—51,6 %; Н—5,5 %.

Эфир α -оксиметилен-N-метил- δ -валеролактама XI и α -хлорметилен-N-метил- δ -валеролактама VII. Получают аналогично из N-метил- δ -валеролактама Iв. После щелочного гидролиза поташом реакционную смесь экстрагируют бензолом. При стоянии бензольного экстракта из него выпадает осадок эфира XI. Выход 15 %, т. пл 203—204° (из бензола), Rf 0,20. Найдено: С—63,2 %; Н—7,7 %. $C_{14}H_{20}N_2O_5$. Вычислено: С—63,6 %; Н—7,6 %. УФ спектр, $\lambda_{max}(lge)$: 235 (4,21) перегиб, 272 нм (4,55). ИК-спектр (в CHCl₃): 1664 (C=O), 1600 cm^{-1} (C=C). Спектр ПМР (в CDCl₃): 1,88 м (γ -CH₂); 2,37 т и 2,67 т (β -CH₂); 2,99 с. (N—CH₃); 3,33 т (δ -CH₂, J=6 Гц); 6,58 с (=CH—O). Масс-спектр, m/e (интенсивность в % к максимальному пику): 264 (15), 236 (10), 235 (10), 219 (12), 192 (19), 152 (11),

150 (12), 140 (17), 126 (100), 125 (18), 124 (20), 112 (26), 111 (10), 97 (16), 96 (14), 82 (10), 78 (10), 70 (12), 69 (10), 68 (10), 67 (12), 57 (17). Бензольный экстракт после отделения осадка эфира XI упаривают, остаток перегоняют в вакууме, получают α -хлорметилен-N-метил- δ -валеролактама VII. Выход 52 %, т. кип 124—128°/1 мм, т. пл 49—51° (из гексана), Rf 0,65. Найдено: С—52,0 %; Н—6,1 %; N—8,7 %. $C_7H_{10}NOCl$. Вычислено: С—52,7 %; Н—6,3; N—8,8 %. УФ спектр, $\lambda_{max}(lge)$: 225 (4,20), 250 нм (3,70) перегиб. ИК спектр: 1660 (C=O), 1615 cm^{-1} (C=C). Спектр ПМР: 1,88 кв (γ -CH₂, J=6 Гц); 2,59 триплет дублетов (β -CH₂, J₁=6 Гц, J₂=2 Гц); 2,93 с (CH₃); 3,35 т (δ -CH₂, J=6 Гц); 7,15 т (C=CH—Cl, J=2 Гц). Масс-спектр, m/e (интенсивность в % к максимальному пику): 161 (29), 160 (22), 159 (100), 158 (17), 133 (13), 131 (43), 124 (40), 96 (72), 88 (12), 81 (15), 67 (8).

Смесь α -диметиламиноэтилен-N-метил- ϵ -капролактама VIг и α -формил-N-метил- ϵ -капролактама VIIIг в соотношении 1:1 (по данным ПМР и элементного анализа). Получают аналогично из N-метил- ϵ -капролактама. Выход 64 % (в пересчете на енамин), т. кип 140—143°/4 мм. Найдено: С—63,9 %; Н—9,2 %. Вычислено: С—63,9 %; Н—9,2 %. Смесь 50 % $C_{10}H_{18}N_2O$ и 50 % $C_8H_{13}NO_2$. УФ спектр, $\lambda_{max}(lge)$: 288 нм (3,83). ИК спектр: 1730 (C=O альдегида); 1650 cm^{-1} (C=O лактама и C=C). Спектр ПМР: 1,60 м (β -CH₂, γ -CH₂, δ -CH₂); 2,63 с (N—CH₃ альдегида); 2,78 с и 2,82 с (N—CH₃ енамина); 2,85 с и 2,88 с [N(CH₃)₂]; 3,3 м (ϵ -CH₂); 5,76 с и 6,56 с (=CH—N); 9,64 с (—CHO). 2,4-Динитрофенилгидразон α -формил-N-метил- ϵ -капролактама — желтые иглы с т. пл 195° (из спирта). Найдено: С—50,3 %; Н—5,1 %. $C_{14}H_{17}N_5O_5$. Вычислено: С—50,1 %; Н—5,1 %.

α -Формил-N-метил- δ -валеролактама VIIIв. Получают аналогично из N-метил- δ -валеролактама, за исключением того, что реакционную смесь после упаривания бензола растворяют в 80 мл воды и оставляют при комнатной температуре на 1,5 ч, затем раствор насыщают избытком порошкообразного поташа до образования густой массы, которую экстрагируют бензолом, бензол упаривают и остаток перегоняют в вакууме. Выход 46 %, т. кип 95—103°/0,5—1,0 мм, т. п. 120° (из циклогексана). Найдено: С—59,4 %; Н—7,9; N—10,1 %. $C_7H_{11}NO_2$. Вычислено: С—59,6 %; Н—7,9; N—9,9 %. УФ спектр, $\lambda_{max}(lge)$: 245 нм (4,30). ИК спектр (в KBr): 2720 (енол); 1667 (C=O); 1570 cm^{-1} (C=C). Спектр ПМР (в CDCl₃): 1,80 м (γ -CH₂); 2,28 т (β -CH₂); 2,93 с (N—CH₃); 3,25 т (δ -CH₂, J=6 Гц); 6,85 широкий с (=CH—O); 9,87 с (—CHO). Масс-спектр, m/e (интенсивность в % к максимальному пику): 142 (5), 141 (47), 140 (17), 113 (44), 112 (100), 98 (11), 84 (9), 83 (6), 70 (14), 69 (8), 68 (6), 58 (9), 57 (6), 56 (9), 55 (25). 2,4-Динитрофенил-

гидразон — т. пл 185° (из спирта) [3,9].
N,N - Диметил - 2 - (1 - метил - 2 -
пирролидинилден) ацетамид
XIII. Получен аналогично енамину VIa из
N-метил-γ-бутиролактама и N,N-диметил-
ацетамида. Выход 27 %, т. кип 109—114°/
1 мм, R_f 0,72. Найдено: С—64,2 %; Н—
9,3; N—17,1 %, $C_9H_{16}N_2O$. Вычислено: С—
64,3 %; Н—9,5; N—16,7 %. УФ спектр,
 $\lambda_{max}(lg\epsilon)$: 222 (3,38) перегиб, 286 нм

(4,04). ИК спектр: 1645 cm^{-1} (сопр. С=О
и С=C). Спектр ПМР: 1,81 кв (4—CH₂,
J=7 Гц); 2,71 с (1—CH₃); 2,86 с
[N(CH₃)₂]; 3,00 т (3—CH₂, J=7 Гц); 3,23 т
(5—CH₂, J=7 Гц); 4,51 с (=CH). Масс-
спектр, m/e (интенсивность в % к макси-
мальному пику): 168 (15), 125 (7), 124
(100), 108 (3), 97 (3), 94 (5), 82 (3), 69
(3), 68 (8), 67 (3), 55 (4).

ЛИТЕРАТУРА

1. Токмаков Г. П., Грандберг И. И.
Авт. свид. № 523096, 1976. 2. Pfäffli P.,
Oppolzer W., Wenger R., Ha-
uth H. — Helv. Chim. Acta, 1975, 58 (4),
1131. — 3. Buechel K. H., Korte F. —
Ber., 1962, 95, 2465. — 4. Korte F., Bue-
chel K. H., Maeder H., Roemer G. —
Ber., 1962, 95, 2424. — 5. Bristol D. W.,
Dittmer D. C. — J. Org. Chem., 1970,

35 (8), 2487. — 6. Seshadri S., Sardes-
sai M. S., Betrabet A. M. — Ind. J.
Chem., 1969, 7 (7), 662. — 7. Brede-
reck H., Compper R., Klem K. — Ber.,
1959, 92, 1456. — 8. Arnold Z. — Collect.
Czech. Chem. Commun., 1961, 26, 3051. —
9. Brederock H., Simechen G.,
Funke B. — Ber., 1971, 104, 2709.

Статья поступила 21 мая 1979 г.