

*Посвящается академику Борису Александровичу Трофимову
в связи с 70-летием со дня рождения*

Ю. Ф. Полиенко, И. А. Григорьев, М. А. Войнов^{а*}

**СИНТЕЗ N'-ЗАМЕЩЕННЫХ АМИДИНОВ
ПУТЕМ РАСЩЕПЛЕНИЯ ОКСАДИАЗОЛОНОВОГО ГЕТЕРОЦИКЛА
СЛАБОУСНОВНЫМИ НУКЛЕОФИЛАМИ.
ВЛИЯНИЕ ПРИРОДЫ НУКЛЕОФИЛА И МОЛЯРНОГО СООТНОШЕНИЯ
НУКЛЕОФИЛА И СУБСТРАТА**

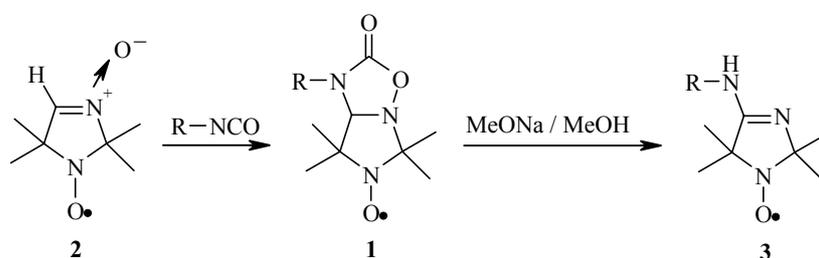
Изучена реакция 5,5,7,7-тетраметил-2-оксо-1-этоксикарбонилметилтетрагидроимидазо[1,5-*b*][1,2,4]оксадиазол-6-оксила со слабоосновными нуклеофилами NaN_3 , NaCN , KF , KBr , KCl и NaNO_2 . Впервые показано, что, как и в случае с NaOH и MeONa , реакция приводит к расщеплению оксадиазолонового цикла с образованием *экзо*-N'-замещенных амидинов. Показано, что слабоосновные нуклеофилы гладко реагируют с субстратами, содержащими заместители, чувствительные к атаке такими нуклеофилами, как NaOH и MeONa . Изучено влияние природы нуклеофила на ход реакции раскрытия оксадиазолонового цикла. Обнаружено, что реакционная способность нуклеофилов в ДМСО меняется в ряду $\text{F}^- > \text{CN}^- > \text{N}_3^- > \text{NO}_2^- > \text{Cl}^- > \text{Br}^-$ и качественно коррелирует с их основностью в этом растворителе. Изучено влияние соотношения реагентов на степень превращения исходного оксадиазолоната. Показано, что количество нуклеофила, меньшее чем эквивалентное, также позволяет довести реакцию расщепления оксадиазолонового гетероцикла до конца – при этом лишь увеличивается время реакции. Получены экспериментальные данные, свидетельствующие в пользу предложенной схемы реакции.

Ключевые слова: амидин, нуклеофил, нитроксильные радикалы, тетрагидроимидазо[1,5-*b*][1,2,4]оксадиазол-2-он, 1,3-диполярное циклоприсоединение, спектроскопия ЭПР.

Реакция 1,3-диполярного циклоприсоединения изоцианатов к альдо-нитронам является одним из наиболее эффективных методов синтеза гетероциклических соединений. Образующиеся циклоаддукты (производные 1,2,4-оксадиазол-5-она) отличаются высокой устойчивостью и используются, чтобы улавливать нестабильные нитроны и характеризовать их в аналитически чистом виде [1]. Кроме того, 1,2,4-оксадиазол-5-оны представляют интерес в качестве биологически активных соединений [2]. Термолиз [3, 4] и щелочной гидролиз [5, 6] оксадиазолонов позволяют получать N'-замещенные амидины, которые, в свою очередь, используются в качестве исходных соединений в синтезе гетероциклов [7, 8], лигандов [9, 10], а также в медицине, например, в качестве ингибиторов полимеразы ДНК цитомегаловируса [11]. Гидролиз оксадиазолонов **1**, полученных путем циклоприсоединения изоцианатов к нитроксильному радикалу 2,2,5,5-тетраметил-1-оксил-3-имидазолин-3-оксиду **2**, позволяет

получать амидины-радикалы **3** (схема 1), магнитные параметры спектров ЭПР которых чувствительны к обратимому протонированию амидиновой группировки [12].

Схема 1

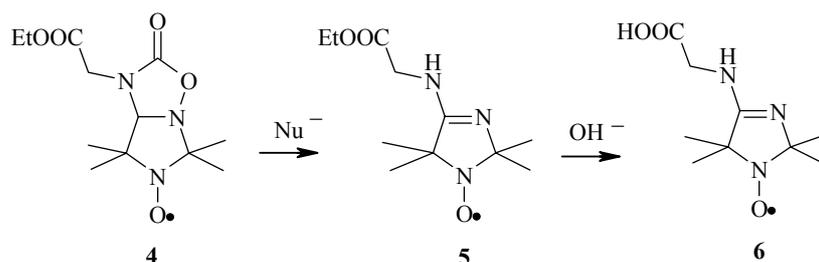


Щелочной гидролиз с использованием NaOH или MeONa является наиболее общим способом раскрытия оксадиазолонового цикла, однако, наличие в субстрате групп, неустойчивых в щелочной среде, существенно ограничивает его применение [13].

Недавно нами было обнаружено, что использование NaN_3 и KBr в ДМСО или ДМФА позволяет в мягких условиях ($\sim 55^\circ\text{C}$) с высоким выходом раскрывать оксадиазолоновый цикл, не затрагивая функциональные группы, такие, например, как сложноэфирная группа, чувствительные к действию основных нуклеофилов (NaOH , MeONa) [14]. Нами также было обнаружено значительное различие в реакционной способности азид- и бромид-ионов в реакции расщепления оксадиазолонового цикла. Учитывая, что раскрытие оксадиазолонового гетероцикла является одним из основных способов получения N'-замещенных амидинов, а также с целью оптимизации условий обнаруженной нами реакции и более глубокого понимания закономерностей ее протекания, мы более детально изучили качественное влияние природы нуклеофила, растворителя (водные/безводные условия), и соотношения нуклеофила и субстрата на выход продукта и продолжительность реакции. Нужно отметить, что ранее был выявлен качественный ряд реакционной способности некоторых нуклеофилов в реакции с циклоаддуктами **1** [15]. Однако, к сожалению, авторы не указали точное строение циклоаддуктов, изученных в работе, условия (температуру, длительность реакции), а также выходы продуктов реакции. В отсутствие этих данных рациональное использование результатов процитированной работы в практике представляется затруднительным.

В настоящей работе в качестве субстрата был использован циклоаддукт **4**, сложноэфирная группа которого, как было ранее показано, устойчива в условиях расщепления цикла такими нуклеофилами как NaN_3 и KBr [14]. В качестве нуклеофильных реагентов использовались NaN_3 , NaCN , KF , KBr , KCl и NaNO_2 . Расщепление оксадиазолонового цикла проводили при 55°C в растворе соединения **4** в безводном ДМСО и с добавлением 5% (объемных) H_2O . Реакция приводит к образованию сложноэфирного производного амидина **5** (схема 2).

Схема 2



Результаты раскрытия оксадиазолонового гетероцикла перечисленными выше реагентами в водных и безводных условиях суммированы в таблице. Нуклеофильные реагенты приведены в порядке увеличения продолжительности реакции в безводных условиях (ДМСО). Наиболее активным в данной серии реагентов является фторид-ион. Выявленный ряд реакционной способности нуклеофилов ($F^- > CN^- > N_3^- > NO_2^- > Cl^- > Br^-$) в ДМСО качественно коррелирует с рядом основности соответствующих нуклеофилов в этом растворителе [16] (таблица).

Полученный ряд реакционной способности нуклеофилов также близко следует ряду параметров жесткости нуклеофилов по Пирсону [17, 18]. Исключением является нитрит-ион. Возможно, выпадение нитрит-иона из общего ряда обусловлено его бидентантной природой [19].

Известно, что добавление 5% воды к полярным растворителям замедляет скорость реакций нуклеофильного замещения [20, 21], а добавка 9% воды к ДМФА [21] и 30% к ДМСО [22] восстанавливает реакционную последовательность, характерную для протонных растворителей. Как видно из таблицы, добавка к реакционной смеси 5% воды приводит к значительному увеличению длительности реакции и существенному снижению препаративного выхода продукта раскрытия цикла 5. Кроме того, наблюдаемые времена реакций в смеси ДМСО–H₂O не коррелируют с рядом основностей нуклеофилов ни в воде, ни в ДМСО (таблица).

Расщепление оксадиазолонового цикла в циклоаддукте 4 нуклеофильными реагентами

Нуклеофил	F ⁻	CN ⁻	N ₃ ⁻	NO ₂ ⁻	Cl ⁻	Br ⁻
Длительность реакции, ДМСО, ч	4	12	14	21.5	310	362
Выход*, ДМСО, %	74	82	74	62	59	52
Жесткость (по Пирсону)	7.0	5.3	4.9	4.5	4.7	4.2
pKa сопр. кислоты (в ДМСО)	15	12.9	7.9	7.5	1.8	0.9
pKa сопр. кислоты (в H ₂ O)	3.2	9.1	5	3.4	-7	-9
Выход*, ДМСО + 5 об. % H ₂ O, %	12	10	10	10	12	14
Длительность реакции, ДМСО + 5 об. % H ₂ O, ч	369	171	753	800	486	383

* Приведен препаративный выход.

Таким образом, наиболее удобными для препаративного использования

условиями нуклеофильного раскрытия оксадиазолонового цикла (исходя из соотношения длительность реакции/выход) является безводный KF в сухом ДМСО. Эффективность и синтетическая ценность предложенной нами методики раскрытия оксадиазолонового цикла демонстрируется приведенными ниже примерами.

Попытка синтезировать амидинокислоту **6** в условиях традиционного щелочного гидролиза циклоаддукта **4** (MeONa/MeOH) приводит к сложной смеси продуктов; амидинокислота **6** была получена с выходом всего 6%. Расщепление оксадиазолонового цикла в соединении **4** в мягких нуклеофильных условиях (KF/ДМСО) и последующий щелочной гидролиз сложного эфира **5** с хорошим выходом (45%) приводят к амидинокислоте **6**, обладающей рН-зависимым спектром ЭПР (схема 2). Мы предполагаем, что причиной низкого выхода соединения **6** в условиях щелочного гидролиза является высокая СН-кислотность метиленовых атомов водорода в соединении **4**. Эффективная стабилизация образующегося карбаниона может осуществляться путем его енолизации, а также за счет электроноакцепторного эффекта сложноэфирной и карбаматной групп, и, возможно, эффекта хелатирования катиона указанными выше группами. Атака карбаниона, образующегося в щелочных условиях, на сложноэфирную группу или карбаматный фрагмент оксадиазолонового цикла может приводить к образованию побочных продуктов. Очевидно, в случае сложноэфирного производного амидина **5** эффективность стабилизации переходного состояния, ведущего к карбаниону, не столь высока, что отражается в пониженной кислотности метиленовых протонов и отсутствии упомянутых выше побочных реакций.

В аналогичных условиях (KF/ДМСО) расщепление оксадиазолонового цикла в циклоаддукте **7**, содержащем цианогруппу, с хорошим выходом (46%) приводит к амидину **8** (схема 3). В данном случае выход продукта реакции не отличается от выхода при использовании KCN [14], однако продолжительность реакции уменьшается в 8 раз.

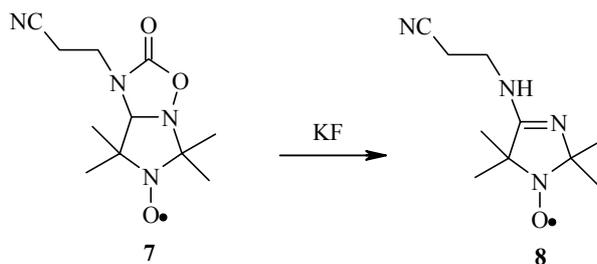
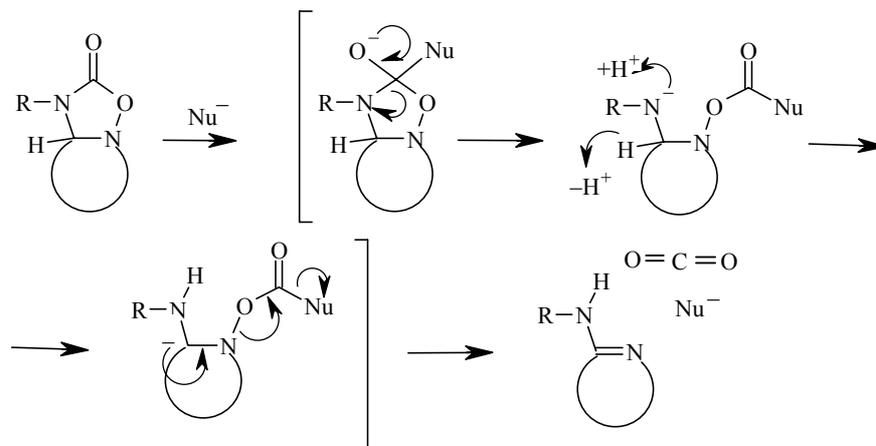


Схема 3

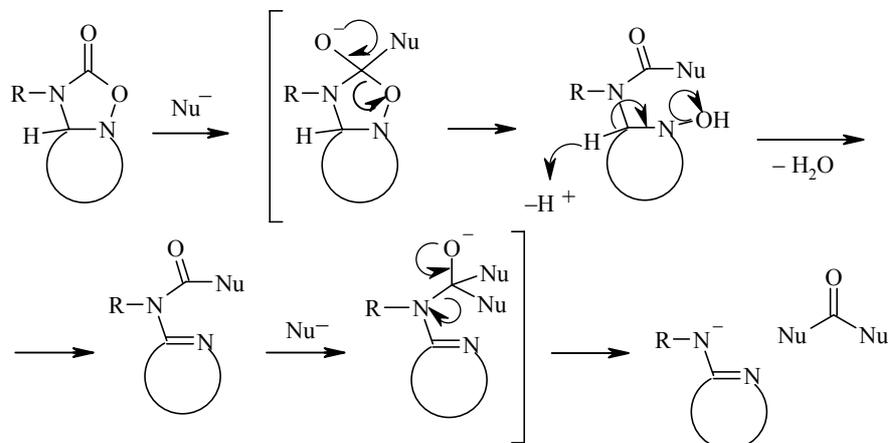
Одна из возможных схем превращения оксадиазолона в амидин под действием нуклеофильных реагентов обсуждалась нами ранее [14]. Схема основана на гетеролитическом разрыве связи С–N оксадиазолонового фрагмента и подразумевает возврат нуклеофила в реакцию (схема 4А).

Схема 4А



Другая схема, предполагающая гетеролитический разрыв связи С–О и использование 2 экв. нуклеофильного реагента, также представляется возможной (схема 4В). Эта последовательность превращений может реализоваться, в частности, в условиях раскрытия оксадиазолонового гетероцикла избытком метилата натрия. В этом случае одним из продуктов реакции должен быть устойчивый диметилкарбонат, который может быть зарегистрирован в реакционной смеси спектральными методами.

Схема 4В



Мы исследовали сольволиз циклоаддукта **1** (R = Ph) раствором MeONa в MeOH методом хромато-масс-спектрометрического анализа на начальной и конечной стадиях реакции. Присутствие диметилкарбоната в реакционной смеси не было обнаружено. Вместо этого наблюдалось увеличение количества CO₂ в реакционной смеси с течением времени (точной количественной оценки не проводилось), что свидетельствует в пользу схемы 4А [14] (см. экспериментальную часть).

Нужно отметить, что во всех описанных выше экспериментах (за исключением сольволиза в системе MeONa/MeOH) использовалось не

менее 1 экв. нуклеофильного реагента. Однако, как нами было обнаружено, препаративное раскрытие оксадиазолонового цикла может быть осуществлено и меньшим, чем эквимольное, количеством нуклеофила. Нами была изучена реакция расщепления оксадиазолонового цикла в циклоаддукте **4** под действием 0.75, 0.5 и 0.25 экв. NaCN. Соотношение амидина **5** и исходного циклоаддукта **4** определялось методом ВЭЖХ на момент времени, когда реакция с 1 экв. нуклеофила уже была завершена и для указанных количеств нуклеофила составляло 31, 19 и 16, соответственно. В каждом из случаев реакция может быть доведена до конца – использование количества эквивалентов нуклеофила меньше эквимольного приводит лишь к увеличению длительности реакции. Результаты описанных выше экспериментов полностью соответствуют предложенной нами ранее схеме нуклеофильного раскрытия оксадиазолонового цикла, которая подразумевает возврат нуклеофила в реакцию [14].

Таким образом, нами впервые показано, что реакция 5,5,7,7-тетраметил-2-оксо-1-этоксикарбонилметилтетрагидроимидазо[1,5-*b*][1,2,4]оксадиазол-6-оксила (**4**) со слабоосновными нуклеофилами NaN₃, NaCN, KF, KBr, KCl и NaNO₂ приводит, как и реакция с NaOH и MeONa, к расщеплению оксадиазолонового цикла и образованию экзо-N-замещенных амидинов. Явными преимуществами данного метода по сравнению с описанными в литературе являются использование мягких условий реакции (DMCO, 55 °C) и применимость к субстратам, содержащим заместители, чувствительные к атаке такими нуклеофилами, как NaOH и MeONa. Нами изучено влияние природы нуклеофила на ход реакции раскрытия оксадиазолонового цикла.

Обнаружено, что реакционная способность нуклеофилов в DMCO меняется в ряду F⁻ > CN⁻ > N₃⁻ > NO₂⁻ > Cl⁻ > Br⁻ и качественно коррелирует с их основностью (pK_a сопряженных кислот) в этом растворителе.

Использование фторид-иона является наиболее удобным с точки зрения препаративного синтеза амидинов из оксадиазолонов. Нами также изучено влияние соотношения реагентов на степень превращения исходного оксадиазолона. Показано, что количество нуклеофила меньше эквивалентного также позволяет довести реакцию расщепления оксадиазолонового гетероцикла до конца – при этом лишь увеличивается длительность реакции. Это наблюдение, а также результаты изучения реакции сольволиза оксадиазолонового гетероцикла в системе MeONa/MeOH методом хромато-масс-спектрометрического анализа свидетельствуют в пользу схемы реакции, предложенной нами в работе [14] и подразумевающей возврат нуклеофила в реакцию.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записывали на спектрометре Bruker Vector 22 FT-IR в таблетках KBr (концентрация 0.25%, толщина таблетки 1 мм), УФ спектры – в растворе EtOH на спектрометре HP 8453, хромато-масс-спектр – на спектрометре GSD HP 1800A. Спектры ЭПР записывали на приборе Bruker ER 200D-SRC (9.5 ГГц), данные ВЭЖХ получали на жидкостном хроматографе "Миличром А-02" EcoNova. В качестве подвижной фазы использовали смесь 70% H₂O–30% MeOH. В работе использовали рН-метр Corning pH meter 345. Спектральные характеристики соединений **5**, **7**, **8** соответствуют ранее описанным [14]. Галогениды

предварительно прокаливали в муфельной печи при 400 °С в течение 4 ч, NaNO₂ сушили при 120 °С в течение 1 ч. В реакциях использовали ДМСО, содержащий 0.035% H₂O (определяли путем титрования по Фишеру).

Реакции 5,5,7,7-тетраметил-2-оксо-1-этоксикарбонилметилтетрагидроимидазо[1,5-*b*][1,2,4]оксадиазол-6-оксила (4) с нуклеофилами (общая методика). К раствору 0.05 г (0.18 ммоль) циклоаддукта **4** в 2 мл сухого ДМСО (или ДМСО + 5% (объемных) H₂O) добавляют 0.18 ммоль (1 экв.) нуклеофила (NaN₃, NaCN, KF, KBr, KCl или NaNO₂). Реакционную смесь выдерживают на масляной бане при 55 °С. Контроль за ходом реакции осуществляют методом ТСХ (SiO₂, CHCl₃-MeOH, 15:1). После завершения реакции смесь разбавляют 2 мл H₂O и экстрагируют CHCl₃ (4 × 3 мл). Хлороформный экстракт промывают насыщенным раствором NaCl (7 × 5 мл) и сушат над безводным Na₂SO₄. Растворитель отгоняют при пониженном давлении и получают амидин **5** в виде оранжевых кристаллов.

Гидрохлорид (2,2,5,5-тетраметил-1-оксил-2,5-дигидро-1H-имидазол-4-ил-амино)уксусной кислоты (6). К раствору 0.15 г (0.6 ммоль) сложного эфира **5** в 15 мл смеси EtOH-H₂O, 1:1, прибавляют 0.4 г (10 ммоль) NaOH. Ход реакции контролируют методом ТСХ (SiO₂, CHCl₃-MeOH, 15:1). Для очистки синтезированной амидинокислоты используют ионообменную хроматографию на смоле Dowex 1-X8 100-200.

Коммерчески доступную смолу в СГ форме промывают ацетоном (3 × 50 мл), EtOH (3 × 50 мл) и деионизованной водой (3 × 50 мл). Смолу выдерживают 10 мин в 2 М HCl и отфильтровывают (данную процедуру повторяют 5 раз), после чего промывают деионизованной водой до нейтральной pH промывных вод [23].

Доводят pH реакционной смеси до 10, после чего наносят на колонку, заполненную ионообменной смолой (слой смолы 3 × 15 см), промывают деионизованной водой до нейтральной pH промывных вод и смывают амидинокислоту **6** 3% HCl. Лиофилизация водного раствора дает 0.07 г (45%) оранжевых кристаллов гидрохлорида кислоты **6**, т. пл. 203-206 °С с разл. (из EtOAc-MeOH, 7:6). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1759 (C=O), 1690 (C=N), 1577 (COO⁻). Найдено, %: С 42.60; Н 7.24; Cl 14.16; N 16.52. C₉H₁₆N₃O₃·HCl. Вычислено, %: С 43.11; Н 6.79; Cl 14.17; N 16.77.

Титрование амидинокислоты 6 методом спектроскопии ЭПР (9.5 ГГц). Титрование проводят в соответствии с описанной методикой [24]. Готовят раствор амидинокислоты **6** в 10 mM буферном растворе фосфата натрия с концентрацией нитроксильного радикала приблизительно 0.1 mM. Образец титруют растворами HCl или NaOH до требуемого значения pH, которое определяют при помощи pH-метра с точностью 0.05 ед. pH. КССВ, a_N измеряют как расстояние между низкопольным и центральным компонентами спектра ЭПР. $pK_a = 6.21$; $a_N(R^{\bullet}H^+) = 15.00$ Гс, $a_N(R^{\bullet}) = 15.85$ Гс; $\Delta a_N = 0.85$ Гс.

Исследование сольволиза циклоаддукта 1 (R = Ph) методом хромато-масс-спектрометрии. Для определения фонового содержания CO₂ в реакционной смеси используют 0.15 г (0.5 ммоль) раствора циклоаддукта **1** (R = Ph) в 2 мл MeOH. К указанному раствору прибавляют 0.5 мл 2 н. раствора MeONa в MeOH, выдерживают реакционную смесь 15 мин при комнатной температуре и отбирают аликвоту для анализа. Следующую аликвоту отбирают через 95 мин после начала реакции. Относительная интенсивность пика CO₂ (m/z 44) возрастает в 8 раз за первые 15 мин эксперимента и еще в 1.3 раза за последующие 80 мин.

Влияние соотношения реагентов на степень превращения циклоаддукта 4. К раствору 0.05 г (0.18 ммоль) циклоаддукта **4** в 2 мл сухого ДМСО добавляют 12.8 мг (0.14 ммоль), 8.5 мг (0.09 ммоль) или 4.3 мг (0.05 ммоль) NaCN, что составляет 0.75, 0.5 и 0.25 экв. соответственно. Реакционную смесь выдерживают 12 ч при 55 °С (в этих условиях степень превращения циклоаддукта **4** под действием 1 экв. нуклеофила составляет 100%). Соотношение исходного

соединения и продукта реакции в данный момент времени определяют методом ВЭЖХ по соотношению площадей пиков соответствующих компонентов реакции. Условия для хроматографии: колонка Diaspher-110-C16, 4.6 × 150 мм, средний размер частиц 5 мкм, BioChemMak, Россия. Время удерживания: циклоаддукт **4** – 3.8, амидин **5** – 9.8 мин. УФ спектр (EtOH), λ_{\max} , нм (lg ϵ): **4** 201 (0.4); **5** 206 (1.0).

Авторы благодарят Е. И. Черняк (Новосибирский институт органической химии СО РАН) за помощь в проведении ВЭЖХ экспериментов и Д. А. Комарова (Институт химической кинетики и горения, СО РАН) за помощь в проведении ЭПР экспериментов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. D. S. C. Black, R. F. Crozier, V. C. Davis, *Synthesis*, **4**, 205 (1975).
2. N. Coskun, A. Parlar, *Synth. Commun.*, **36**, 997 (2006).
3. H. Seidl, R. Huisgen, R. Grashey, *Chem. Ber.*, **102**, 926 (1969).
4. T. Hisano, S. Yoshikawa, K. Muraoka, *Chem. Pharm. Bull.*, **22**, 1611 (1974).
5. J. Goerdeler, R. Schimpf, *Chem. Ber.*, **106**, 1496 (1973).
6. C. J. Wilkerson, F. D. Green, *J. Org. Chem.*, **40**, 3112 (1975).
7. В. Г. Граник, *Успехи химии*, **52**, 669 (1983).
8. В. А. Дорохов, М. А. Презент, *Изв. АН, Сер. хим.*, 888 (1994).
9. S. Dagonne, I. A. Guzei, M. P. Coles, R. F. J. Jordan, *Am. Chem. Soc.*, **122**, 274 (2000).
10. J. Barker, M. Kilner, *Coord. Chem. Rev.*, **133**, 219 (1994).
11. J. A. Tucker, T. L. Clyton, C. G. Chidester, M. W. Schulz, L. E. Harrington, S. J. Conrad, Y. Yagi, N. L. Oien, D. Yurek, Kuo, *Bioorg. Med. Chem.*, **8**, 601 (2000).
12. V. V. Khramtsov, L. B. Volodarsky, *Spin Labeling: The Next Millennium; Biological Magnetic Resonance*, L. J. Berliner (Ed.), Plenum Press, New York, 1998, vol. 14, p. 109.
13. Т. А. Березина, В. В. Мартин, Л. Б. Володарский, В. В. Храмцов, Л. М. Вайнер, *Биоорганическая химия*, **16**, 262 (1990).
14. J. F. Polienko, T. Schanding, Y. V. Gatilov, I. A. Grigor'ev, M. A. Voinov, *J. Org. Chem.*, **73**, 502 (2008).
15. Т. А. Березина, В. А. Резников, Л. В. Володарский, *Tetrahedron*, **49**, 10693 (1993).
16. F. G. Bordwell, *Acc. Chem. Res.*, **21**, 456 (1988).
17. J. O. Edwards, R. G. Pearson, *J. Am. Chem. Soc.*, **84**, 16 (1962).
18. R. G. Parr, R. G. Pearson, *J. Am. Chem. Soc.*, **105**, 7512 (1983).
19. С. А. Шевелев, *Успехи химии*, **39**, 1773 (1970).
20. E. A. S. Cavell, *J. Chem. Soc.*, 4217 (1958).
21. S. Winstein, L. G. Savedoff, S. Smith, I. D. R. Stevens, J. S. Gall, *Tetrahedron Lett.*, **1**, 24 (1960).
22. R. F. Rodewald, K. Mahendran, J. L. Bear, R. Fuchs, *J. Am. Chem. Soc.*, **90**, 6698 (1968).
23. J. Korkisch, *Handbook of Ion Exchange Resins: Their Application to Inorganic Analytical Chemistry*, CRC Press, Inc., Boca Raton, Florida, 1989, vol. 1.
24. М. Балакирев, В. В. Храмцов, Т. А. Березина, В. В. Мартин, Л. В. Володарский, *Synthesis*, **12**, 1223 (1992).

Новосибирский институт органической химии
им. Н. Н. Ворожцова СО РАН, Новосибирск 630090, Россия
e-mail: polienko@nioch.nsc.ru
e-mail: grig@nioch.nsc.ru

Поступило 28.05.2008

^aDepartment of Chemistry, North Carolina State University,
Raleigh, North Carolina 27695-8204, USA
e-mail: mvoynov@ncsu.edu