

А.В. ЦЫГАНКОВ

НУКЛЕОФИЛЬНОЕ ЗАМЕЩЕНИЕ У АТОМА АЗОТА. АЛКОГОЛИЗ N-ХЛОР-N-АЛКОКСИКАРБАМАТОВ

Государственная летная академия Украины, г. Кировоград

Исследован метанолиз аномерных N-хлор-N-алкоксикарбаматов. В зависимости от условий проведения реакции доминируют окислительно-восстановительные процессы и процессы фрагментации. Найдено, что в присутствии солей серебра происходит нуклеофильное замещение у атома азота группы O-N-Cl с образованием N,N-диалкоксикарбаматов.

Одним из приоритетных направлений исследований школы Р.Г. Костяновского [1–7], является изучение строения и реакционной способности соединений с конфигурационно стабильным атомом азота, содержащих в качестве функциональной группы геминальную систему O-N-X (X=Cl, O, N), в частности исследование возможности нуклеофильного замещения у атома азота в N-хлор-N-алкоксиамидах [1–6].

N-Хлор-N-алкоксипроизводные мочевины, бензамидов и карбаматов относят к аномерным амидам [5,6]. Отличительной чертой таких соединений является повышенная степень пирамидальности амидного атома азота группы O-N-Cl [4,6–8], что в свою очередь благоприятствует реализации аномерного орбитального взаимодействия $n_{O(Alk)} \rightarrow y_{N-Cl}^*$ [8,9] (рис. 1), в результате чего связь N-Cl существенно удлиняется и дестабилизируется, способствуя нуклеофильному замещению у атома азота [6]. Однако сила действия аномерного эффекта $n_{O(Alk)} \rightarrow y_{N-Cl}^*$ в различных классах N-хлор-N-алкоксиамидов неодинакова и зависит от природы третьего заместителя у атома азота.

Например, при взаимодействии N-хлор-N-алкоксимочевин [2,4–6] и N-хлор-N-алкоксибензамидов [8] со стерически не загруженными спиртами или с Na, K-солями карбоновых кислот в апротонном растворителе наблюдается селективное образование соответствующих N,N-диалкокси- и N-ацилокси-N-алкоксипроизводных мочевины и бензамидов — продуктов нуклеофильного замещения у атома азота.

Однако в случае N-хлор-N-алкоксикарбаматов [2,10] анионная подвижность атома хлора, как правило, не наблюдается при взаимодействии с теми же нуклеофилами, несмотря на дестабилизацию связи N-Cl, вследствие аномерного эффекта $n_{O(Alk)} \rightarrow y_{N-Cl}^*$, облегчающего нуклеофильное замещение атома хлора в N-хлор-N-алкоксиамидах. Если при взаимодействии N-хлор-N-алкоксикарбаматов (Ia–c), например, с AcONa (схема 1) происходит селективное замещение атома хлора на ацетоксигруппу с образованием N-ацетокси-N-алкоксикарбаматов (IIa–c) [6], то при алкоголизе карбаматов (Ia–c) как в отсутствие основания, так и в его присутствии, доминируют окислительно-восстановительные процессы и фрагментация, но не нуклеофильное замещение у атома азота.

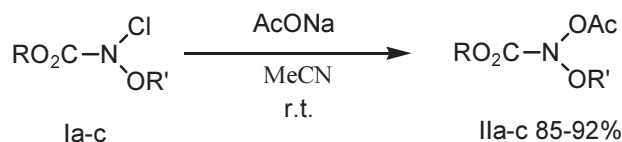
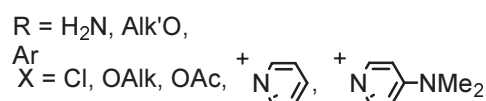


Схема 1

Метанолиз N-хлор-N-алкоксикарбамата (Ia) в отсутствие основания приводит к образованию смеси N,N'-диалкоксигидразина (III), NH,N-метоксикарбамата (IV) и диметилкарбоната (схема 2).

N-Хлор-N-изо-пропилоксикарбамат (Ib) в абсолютном метаноле превращается в метил-N-изо-пропилоксикарбамат (V) — продукт восстановления, и в диметилкарбонат — продукт фрагментации соединения (Ib) (схема 3). Обнаружены



аномерный эффект

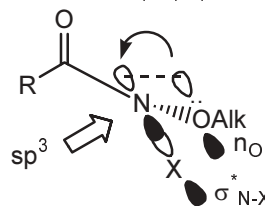
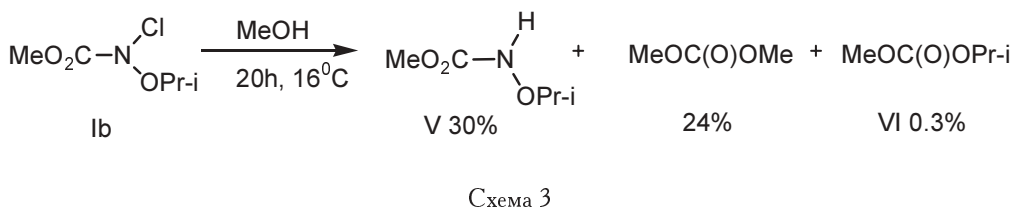
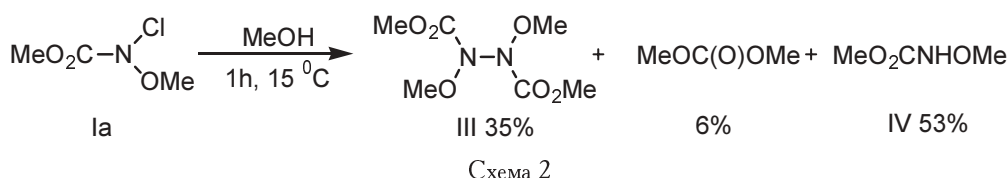


Рис. 1. Свойства аномерных амидов



также следовые количества метил-изо-пропилкарбоната (VI), вероятного продукта HERON-перегруппировки [8,11] вещества (Ib).

Поскольку алкоголиз N-хлор-N-алкоксиаминосоединений [4, 12], как правило, проводят в присутствии агента, необходимого для связывания выделяющегося HCl, нами было изучено протекание алкоголиза N-хлор-N-алкоксикарбаматов в присутствии триметилортоформиата и ацетата натрия.

Проведение метанолиза N-хлор-N-метоксиуретана (Ic) в присутствии триметилортоформиата приводит к образованию продукта восстановления — N-метоксиуретана (VII), и продукта фрагментации — метилэтилкарбоната (схема 4).

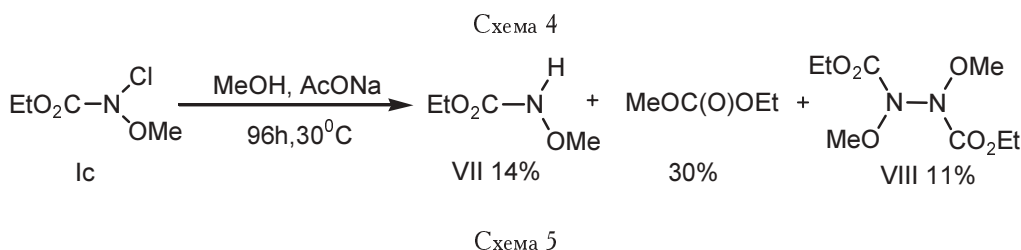
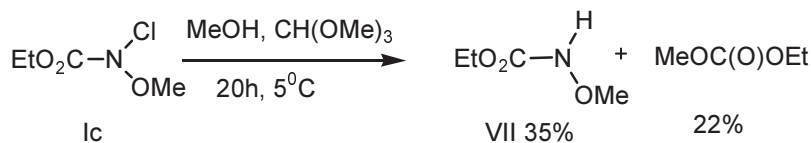
Метанолиз карбамата (Ic) в присутствии AcONa, взятого в качестве основания и не являющегося восстановителем, приводит к образованию тех же продуктов, что и в предыдущем случае, а также N,N'-диметоксигидразина (VIII) (схема 5).

Ранее было также установлено отсутствие продуктов нуклеофильного замещения у атома азота

при метанолизе соединения (Ia) в присутствии Et₃N [10] (схема 6).

Вероятно, большая р-акцепторность группы RO₂C— в N-хлор-N-алкоксикарбаматах по сравнению с группой R₂NC(O)— в N-хлор-N-алкоксимочевинах снижает степень поляризации связи N^{δ+}—Cl^{δ-} [8], благоприятствуя протеканию ее гомолиза и окислительно-восстановительных реакций, в связи с чем возможность нуклеофильного замещения у атома азота при метанолизе N-хлор-N-алкоксикарбаматов, на первый взгляд, должна была бы представляться спорной.

Однако нам удалось подобрать такие условия алкоголиза N-хлор-N-алкоксикарбаматов, при которых происходит образование ранее неизвестных N,N'-диалкоксикарбаматов — продуктов нуклеофильного замещения у геминального атома азота. Так, реакция карбаматов (Ia) и (Ic) с метиловым спиртом в присутствии небольшого избытка AcOAg при комнатной температуре (схема 7) приводит к выделению соответствующих N,N'-диметоксиуретилана (IX) и N,N'-диметоксиуретана (X), также образуется N,N'-диметоксигидразин (VIII) —



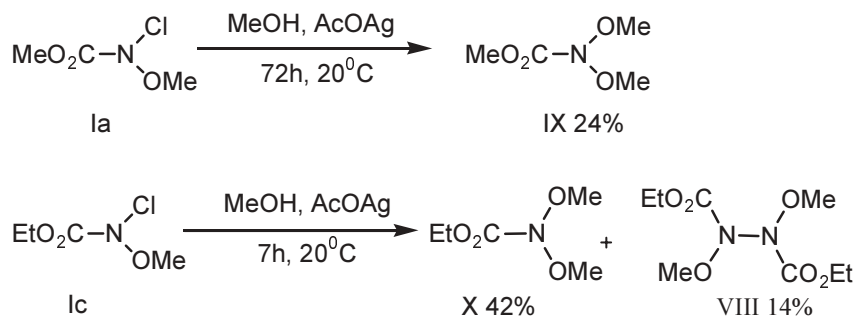


Схема 7

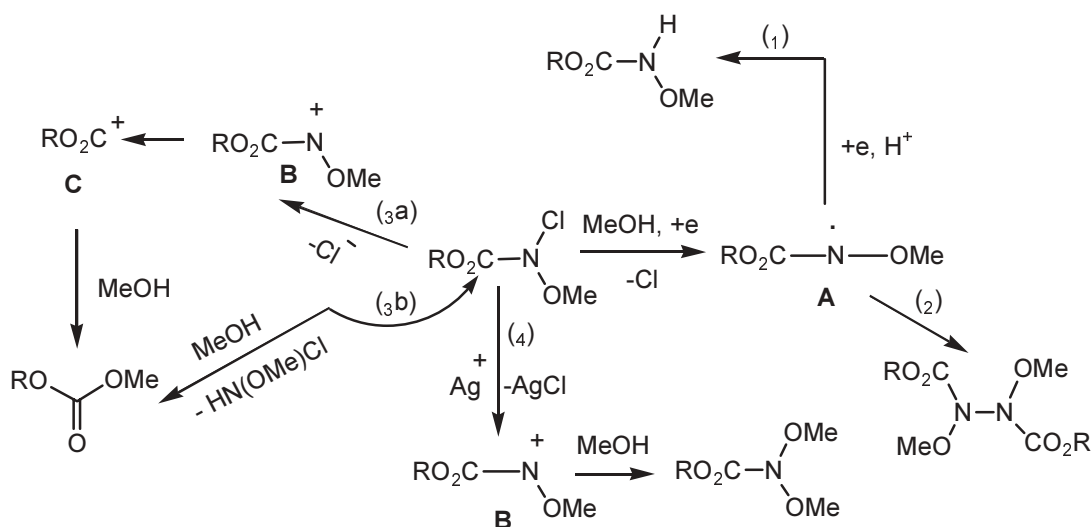


Схема 8

продукт одноэлектронного восстановления соединения (Ic).

Таким образом, в зависимости от условий проведения метанолиза *N*-хлор-*N*-алкоксикарбаматов, возможно протекание нескольких конкурирующих процессов (схема 8). Путь 1: одноэлектронное восстановление исходного соединения в *N*-алкоксиамидильный радикал А с последующей димеризацией в *N,N'*-диалкоксигидразин, описанное ранее [10]. Путь 2: двухэлектронное восстановление *N*-хлор-*N*-алкоксикарбаматов приводит к *NH-N*-алкоксикарбаматам. Путь 3: образование карбонатов может быть объяснено либо диссоциацией *N*-хлор-*N*-алкоксикарбаматов до *N*-алкоксинитрениевого иона В, который фрагментирует в более устойчивый ацильный катион С (путь 3а, схема 8); либо непосредственным замещением *N*(Cl)OR-группы метанолом (путь 3б, схема 8).

В пользу пути 3б свидетельствует отсутствие *N,N'*-диалкоксикарбаматов при проведении метанолиза во всех случаях, кроме случая с применением AgOAc. Правомерно было бы ожидать образование из *N*-алкоксинитрениевого иона В не только карбонатов вследствие фрагментации до катиона С, но и *N,N'*-диалкоксикарбаматов под действием метанола. Путь 4: реализуется в при-

сутствии AcOAg, происходит действительное образование нитрениевого катиона В, далее с метанолом образующего *N,N'*-диалкоксикарбамат.

Работа выполнена в рамках госбюджетной темы Государственной летной академии Украины совместно с кафедрой органической химии ГВУЗ «Украинский государственный химико-технологический университет» «Азот и фосфорсодержащие органические соединения. Синтез, структура и реакционная способность» № госрегистрации 0108U000485, утвержденной Министерством образования и науки Украины.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^1H регистрировали на спектрометре “Varian VXR-300” (300 МГц, внутренний стандарт – Me_4Si , химические сдвиги в δ -шкале (м.д.), КССВ в герцах. ИК-спектры записывали на спектрометре UR-20 в тонком слое. Масс-спектры получали на приборе “Kratos Ms 890” в режиме химической ионизации (ХИ, газ-реагент – изобутан). ГЖХ-анализ выполняли с использованием хроматографа модели 3700 (пламенно-ионизационный детектор, металлическая колонка 3000x2, газ-носитель – азот). Метанол абсолютировали перегонкой над кальцием.

Метил-*N*-хлор-*N*-метоксикарбамат (Ia) получен согласно [10].

Этил-N-хлор-N-метоксикарбамат (1с) получен согласно [2].

Метил-N-хлор-N-изо-пропилкарбамат (Ib).

К раствору 2,66 г (20 ммоль) метил-N-изо-пропилкарбамата (V) в 15 мл дихлорметана при -15°C прибавили раствор 6,51 г (60 ммоль) *трет*-бутилгипохлорита в 5 мл дихлорметана, выдерживали 10 мин при -15°C , 1 ч при 5°C , 2 ч 30 мин при 15°C , затем упарили в вакууме (15 Торр). Остаток выдерживали 30 мин при 7 Торр и 15°C . Получено 3,29 г (98%) метил-N-хлор-N-изо-пропилкарбамата 7, желтая жидкость. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3): 1,28 д (6H, NOCHMe_2 , $J=6,3$); 3,91 с (3H, CO_2Me); 4,31 септ. (1H, NOCHMe_2 , $J=6,3$). Найдено, %: Cl 21,04. $\text{C}_3\text{H}_{10}\text{ClNO}_3$. Вычислено, %: Cl 21,15.

Метанолиз метил-N-хлор-N-метоксикарбамата (Ia) чистым метанолом.

Растворили 0,549 г (3,938 ммоль) карбамата (Ia) в 4,8 мл MeOH выдержали раствор 1 час при 15°C , отконденсировали метанол в вакууме в охлаждаемую ловушку, остаток экстрагировали смесью 7 мл диэтилового эфира и 7 мл гексана, экстракт упарили в вакууме (20 Торр, 17°C), остаток фракционировали на воротничковой разгонке при 3 Торр. Получено 0,221 г (53,4%) метил-N-метоксикарбамата (IV) и 0,144 г (35,2%) гидразина (II) идентифицированных по спектрам ЯМР ^1H [13] с известными образцами. Спектр ЯМР ^1H соединения (Ia) (CDCl_3): 3,74 с (3H, NOMe); 3,79 с (3H, CO_2Me) 7,53 уш. с (1H, NH). Спектр ЯМР ^1H соединения (II) (CDCl_3): 3,92 с (12H, NOMe , CO_2Me). В метанольном конденсате методом ГЖХ найдено 0,022 г (6,2%) диметилкарбоната.

Метанолиз метил-N-хлор-N-изо-пропилкарбамата (Ib).

К 0,570 г (3,40 ммоль) метил-N-хлор-N-изо-пропилкарбамата (Ib) прибавили 9,6 мл метанола, выдерживали реакционный раствор 20 ч при 16°C , затем упарили в вакууме (17 Торр), собирая конденсат в ловушку. Остаток выдерживали 1 ч при 20°C и 8 Торр. Получено 0,137 г (30,3%) метил-N-изо-пропилкарбамата (V), бесцветная жидкость, n_D^{21} 1,4250, идентифицированного по спектрам ЯМР ^1H и ИК. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3): 1,15 д (6H, NOCHMe_2 , $J=6,3$); 3,68 с (3H, CO_2Me); 3,98 септ. (1H, NOCHMe_2 , $J=6,3$); 7,33 уш. с (1H, NH). ИК спектр (cm^{-1}): 1745 (C=O). В метанольном конденсате методом ГЖХ найдено 0,072 г (23,5%) диметилкарбоната и 0,0013 г (0,3%) метил-изо-пропилкарбоната.

Метанолиз этил-N-хлор-N-метоксикарбамата (Ic) в присутствии триметилортоформиата.

К раствору 0,611 г (3,979 ммоль) этил-N-хлор-N-метоксикарбамата (Ic) при -8°C прибавили раствор 0,630 г (5,969 ммоль) триметилор-

тоформиата в 5 мл метанола., выдерживали реакционный раствор 1 ч при -8°C , 20 ч при 5°C , переконденсировали метанол в вакууме (18 Торр) в охлаждаемую ловушку, остаток выдерживали 20 мин при 8 Торр и 20°C . Получено 0,165 г (34,9%) этил-N-метоксикарбамата (VII), идентифицированного по спектру ЯМР ^1H с известным образцом [14]. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3): 1,30 т (3H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Me}$, $J=6,9$); 3,73 с (3H, NOMe); 4,23 кв (2H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Me}$, $J=6,9$); 7,87 уш. с (1H, NH). В метанольном конденсате найдено методом ГЖХ 0,093 г (22,4%) метилэтилкарбоната.

Метанолиз этил-N-хлор-N-метоксикарбамата (Ic) в присутствии AcONa.

К 1,23 г (7,312 ммоль) этил-N-хлор-N-метоксикарбамата (Ic) прибавили смесь 5 мл метанола и 1,85 г AcONa. Выдерживали реакционную смесь 4 суток при $30-31^{\circ}\text{C}$, затем отконденсировали в вакууме (20 Торр) метанол в охлаждаемую ловушку, остаток проэкстрагировали 40 мл диэтилового эфира. Эфирный экстракт упарили в вакууме (20 Торр). В остатке, согласно спектру ЯМР ^1H , смесь соединений (VII) и (VIII). После разделения колоночной хроматографией (окись алюминия, эфир-гексан) получено 0,092 г (10,6%) этил-N-метоксикарбамата (VII) и 0,124 г (14,4%) N,N'-диметокси-N,N'-ди(этоксикарбонил)гидразина (VIII), идентифицированных по спектрам ЯМР ^1H [14]. Спектр ЯМР ^1H гидразина (VIII) (CDCl_3): 1,35 т (6H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Me}$, $J=6,9$); 3,89 с (6H, NOMe); 4,32 кв (4H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Me}$, $J=6,9$). В метанольном конденсате методом ГЖХ найдено 0,230 г (30,2%) метилэтилкарбоната.

Метанолиз метил-N-хлор-N-метоксикарбамата (Ia) в присутствии AcOAg.

Прибавили 0,488 г (3,498 ммоль) соединения (Ia) к смеси 0,684 г (4,098 ммоль) AcOAg и 8 мл метанола. Реакционную смесь перемешивали 3 суток при 20°C , отфильтровывали осадок. Мыли 13 мл Et_2O . Объединенный фильтрат упарили в вакууме (15 Торр), остаток перегоняли в вакууме. Получено 0,117 г (24,1%) метил-N,N-диметоксикарбамата (IX), желтоватая жидкость, т. кип. $52-55^{\circ}\text{C}$ (9 Торр). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3): 3,83 с (6H, NOMe), 3,88 с (3H, MeO_2C). Масс-спектр: (ХИ6 m/z , $I_{\text{отн}}$, (%)): 136 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ (2,2), 134 [$\text{M}-\text{H}$] $^+$ (5,6), 133 (5,8), 105 (43,8), 104 (32,0), 76 (96,4), 61 (56,0), 58 (47,2), 46 (27,6), 45 (32,2), 44 (100). Найдено, %: C 35,43; H 6,81; N 10,60. $\text{C}_4\text{H}_9\text{NO}_4$. Вычислено, %: C 35,56; H 6,71; N 10,37.

Метанолиз этил-N-хлор-N-метоксикарбамата (Ic) в присутствии AcOAg.

К охлажденной (-25°C) смеси 10 мл метанола и 0,566 г (3,398 ммоль) AcOAg прибавили 0,348 г (2,266 ммоль) этил-N-хлор-N-метоксикарбамата (Ic). В течение 40 мин подняли реакционную температуру до 20°C , перемешивали еще

6 ч, отфильтровали осадок AgCl, промыли его 13 мл диэтилового эфира. Объединенный фильтрат упарили в вакууме (20 Торр), остаток перегоняли по фракциям на воротничковой разгонке. В первой фракции (3 Торр, t_b 60–80°C) получено 0,142 г (42,0%) этил-N,N-диметоксикарбамата (X), бесцветная жидкость. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3): 1,36 т (3H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Me}$, $J=7$); 3,83 с (6H, NOME); 4,32 кв (2H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Me}$, $J=7$). Масс-спектр (ХИ, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 150 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ (0,5); 149 M^+ (4,1); 148 (62,4); 118 (44,6); 117 (19,6); 116 (100); 104 (10,2) 76 (9,5); 75 (20,4); 73 (9,0). Во второй фракции (3 Торр, 90–108°C) получено 0,037 г (13,8%) N,N'-диметокси-N,N'-ди-(этоксикарбонил)гидразина (VIII), идентифицированного по спектру ЯМР ^1H .

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Asymmetrical Nonbridgehead Nitrogen-XXVI. Synthesis, Configurational stability, and Resolution of N,N-dialkoxyamines into Antipodes* / Kostyanovsky R.G., Rudchenko V.F., Shtamburg V.G., et al. // *Tetrahedron*. – 1981. – Vol.37. – № 24. – P.4245-4254.
2. *Геминальные системы. Сообщение 50. Синтез и алколиз N-алкокси-N-ацилосипроизводных мочевины, карбаматов, бензамидов* / Штамбург В.Г., Клоц Е.А., Цыганков А.В. и др. // *Изв. АН. Сер. Химия*. – 2003. – № 10. – С.2132-2140.
3. *Acyloxy group exchange in N-acyloxy-N-alkoxyamides* / V.G. Shtamburg, A.V. Tsigankov, E.A. Klots, R.G. Kostyanovsky // *Mendeleev Commun.* – 2004. – № 5. – P.208-210.
4. *N-Chloro-N-alkoxyureas: synthesis, structure and properties* / Shtamburg V.G., Tsigankov A.V., Kostyanovsky R.G. et al. // *Mendeleev Commun.* – 2006. – № 6. – P.323-325.
5. *Synthesis, structure and properties of N-alkoxy-N-(1-pyridinium)urea salts, N-alkoxy-N-acyloxyureas and N,N-dialkoxyureas* / Shtamburg V.G., Tsigankov A.V., Kostyanovsky R.G. et al. // *Mendeleev Commun.* – 2007. –

№ 17. – P.178-180.

6. *Синтез, структура и реакционная способность N-ацилокси-N-алкоксигеминальных систем* / Цыганков А.В., Кравченко С.В., Штамбург В.Г. и др. // *Вопр. химии и хим. технологии*. – 2009. – № 2. – С.21-36.

7. *Shtamburg V.G., Tsigankov A.V., Prosyaniuk A.V. Chiral ureas with Two electronegative substituents at 1-N and unusual case of coexisting a pyramidal and almost planar 1-N atom in the same* // *Chirality*. – 2009. – Vol.21. – Iss.7. – P.642-647.

8. *Glover S.A. Anomeric Amides – Structure, Properties and Reactivity* // *Tetrahedron*. – 1998. – Vol.54. – № 26. – P.7229-7271.

9. *Shustov G.V., Zolotoi A.B., Kostyanovsky R.G. Asymmetric Nitrogen – 30. Geminal Systems – 21. The influence of vicinal n – y*interaction on the pyramidal stability of tricoordinated nitrogen atom in the X–N–Y geminal system* // *Tetrahedron*. – 1982. – Vol.38. – № 15. – P.2319-2326.

10. *N-Хлор-N-метоксиуретилан* / Штамбург В.Г., Рудченко В.Ф., Насибов Ш.С. и др. // *Изв. АН СССР. Сер. Химия*. – 1981. – № 2. – С.449-452.

11. *Glover S.A., Mo G. Hindered ester formation by S_N2 azidation of N-acetoxy-N-alkoxyamides and N-alkoxy-N-chloromides- novel application of HERON rearrangements* // *J. Chem. Soc. Perkin Trans 2*. – 2002. – № 10 – P1728-1739.

12. *Рудченко В.Ф., Костяновский Р.Г. Геминальные системы кислород–азот–галоген. Производные N-галогенгидроксиламинов* // *Успехи химии*. – 1998. – Т.64. – Вып. 3. – С.203-218.

13. *Рудченко В.Ф., Шевченко В.И., Костяновский Р.Г. Геминальные системы / Сообщение 28. Алколиз N-хлор-N-алкоксиамидов и синтез N,N-диалкоксимочевины* // *Изв. АН СССР. Сер. Химия*. – 1986. – № 3 – С.598-606.

14. *Образование N-ацилокси-N-алкоксикарбаматов и N,N-диалкоксикарбаматов при нуклеофильном замещении хлора в N-хлор-N-алкоксикарбаматах* / Штамбург В.Г., Клоц Е.А., Сердюк В. Н др. // *Укр. хим. журн.* – 2001. – Т.67. – № 12– С.94-97.

Поступила в редакцию 5.10.2009