

УДК 547.217.1

T. S. Okovyta, I. N. Tarabara*

*Oles Honchar Dnipropetrovsk National University, 72, Gagarin Ave.,
Dnipropetrovsk 49010, Ukraine*

SYNTHESIS AND SOME REACTIONS OF 2-(3,5-DIOXO-4-AZATRICYCLO[5.2.2.0^{2,6}])UNDEC-8-ENE-4-YL)- PROPANOIC ACID

T. C. Оковита, I. M. Тарабара

*Дніпропетровський національний університет імені Олеса Гончара, пр. Гагаріна, 72,
Дніпропетровськ 49010, Україна*

СИНТЕЗ І ДЕЯКІ РЕАКЦІЇ 2-(3,5-ДИОКСО-4-АЗАТРИЦИКЛО[5.2.2.0^{2,6}])УНДЕЦ-8-ЕН-4- ІЛ)ПРОПАНОВОЇ КИСЛОТИ

T. C. Оковитая, И. Н. Тарабара

*Днепрпетровский национальный университет имени Олеса Гончара, пр. Гагарина, 72,
Днепрпетровск 49010, Украина*

СИНТЕЗ И НЕКОТОРЫЕ РЕАКЦИИ 2-(3,5-ДИОКСО-4-АЗАТРИЦИКЛО[5.2.2.0^{2,6}])УНДЕЦ-8-ЕН-4- ИЛ)ПРОПАНОВОЙ КИСЛОТЫ

На основе доступного 4-оксатрицикло[5.2.2.0^{2,6}]ундец-8-ен-3,5-диона синтезирована новая 2-(3,5-диоксо-4-азатрицикло[5.2.2.0^{2,6}]ундец-8-ен-4-ил)пропановая кислота. Изучено поведение последней в ряде стандартных для карбоновых кислот реакций: осуществлен синтез хлорангидрида кислоты, получены простые амидные производные, показана возможность трансформации карбоксильной группы в изоцианатную в классических условиях перегруппировки Курциуса, а также осуществлен синтез новых каркасных мочевины. Следует отметить, что термическая перегруппировка азидов данного ряда, как и полученных ранее на основе эндикового ангидрида, протекает с сохранением напряженной двойной связи. Структура синтезированных соединений подтверждена данными ИК-спектров и спектров ЯМР ¹H.

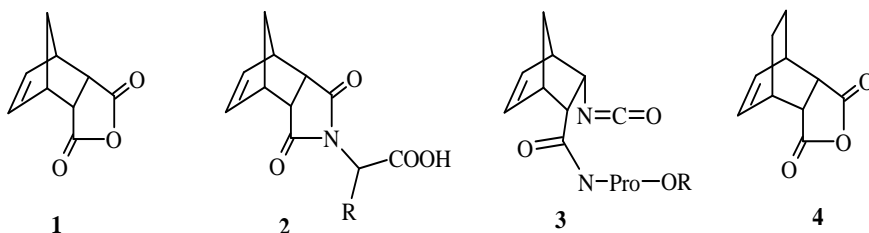
Ключевые слова: 4-оксатрицикло[5.2.2.0^{2,6}]ундец-8-ен-3,5-дион, 2-(3,5-диоксо-4-азатрицикло-
[5.2.2.0^{2,6}]ундец-8-ен-4-ил)пропановая кислота, амид, азид, перегруппировка Курциуса.

Введение. Продукты конденсации эндикового ангидрида (1) с аминокислотами – 2-(3,5-диоксо-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-ен-4-ил)карбоновые кислоты – достаточно широко представлены в научной литературе. В частности, Кохом с сотр. при получении бициклических аналогов талидомида охарактеризованы соединения (2, R = H, CH₃, C₂H₅) и продукты их взаимодействия с аммиаком [1].

Позже изучены реакции ангидрида (1) с гидрохлоридами метиловых эфиров глицина, аланина, фенилглицина, валина, изолейцина, серина и цистина, взятых в рацемической и оптически активной формах [2]. Важные продукты получены на основе эфиров пролина [3; 4], в их числе – конформационно жесткие аналоги

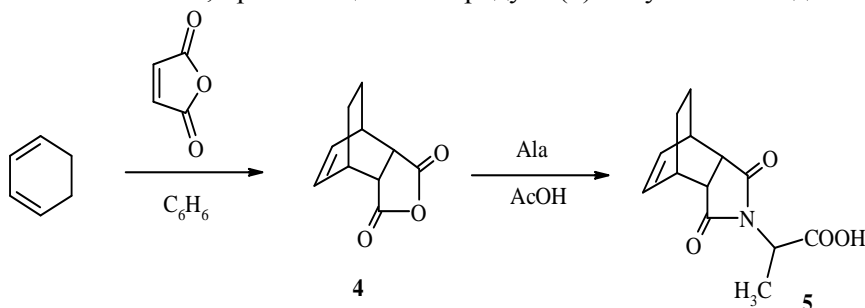
* Corresponding author: Tel.: 380567768223; fax: +380563749841; e-mail address: igor_nt@mail.ru

ензимов, пептиды, псевдопептиды и синтоны для их создания, в частности, соединения (3) [5].

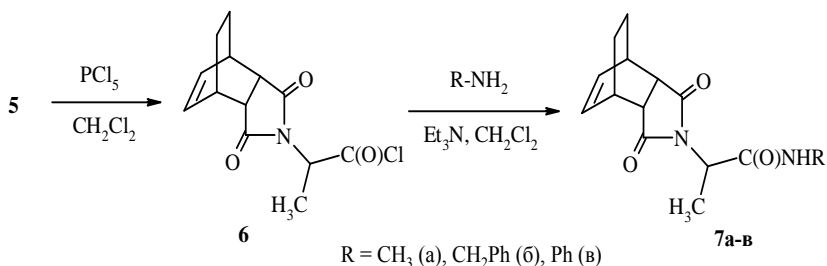


Ряд работ в этой области выполнен ранее и на нашей кафедре, на основе молекул типа (2) получен обширный ряд новых амидов, мочеви, уретанов [6-8]. С другой стороны, мы не нашли ни одной работы, посвященной производным, синтезированным на основе аналога (1) – 4-оксатрицикло[5.2.2.0^{2,6}]ундец-8-ен-3,5-диона (4). Это и определило цель данного исследования – синтез и изучение реакционной способности 2-(3,5-диоксо-4-азатрицикло[5.2.2.0^{2,6}]ундец-8-ен-4-ил)пропановой кислоты.

Результаты и их обсуждение. 4-Оксатрицикло[5.2.2.0^{2,6}]ундец-8-ен-3,5-дион (4) синтезирован по классической методике [9] реакцией 1,3-циклогексадиена с малеиновым ангидридом в бензоле. Конденсацию ангидрида (4) с аланином проводили в стандартных условиях – кипячением в избытке ледяной уксусной кислоты в течение 7-8 ч; при этом целевой продукт (5) получен с выходом 96%.

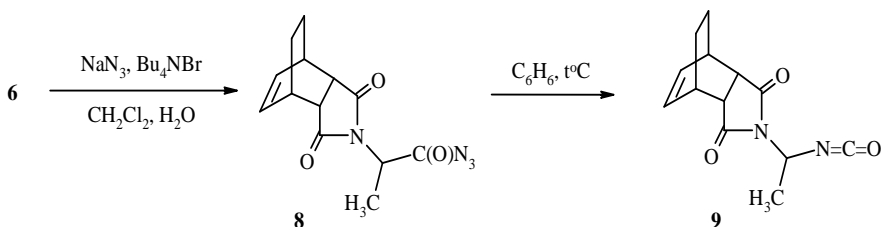


Далее при действии небольшого избытка пентахлорида фосфора в хлористом метиле кислота (5) легко трансформирована в хлорангидрид (6), который в реакциях с рядом простых аминов в присутствии триэтиламина превращен в амиды (7а-в); структура последних подтверждена с помощью данных ИК-спектров и спектров ЯМР ¹H.

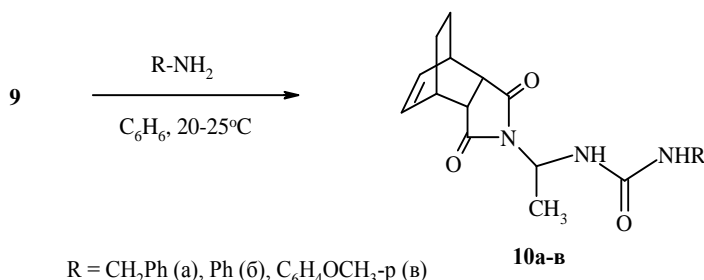


При действии на хлорангидрид (6) азиды натрия в двухфазной среде с выходом, близким к количественному, синтезирован соответствующий азид (8); вследствие лабильности соединений данного типа последний не подвергался

дополнительной очистке, а сразу после простой обработки использовался на следующей стадии.



Кипячением азида (**8**) в бензоле в течение 1-1,5 ч получен изоцианат (**9**), структура которого косвенно подтверждена превращением в соответствующие мочевины (**10 а-в**); для последних также записаны спектры ЯМР ^1H .



Таким образом, в работе продемонстрированы синтетические возможности нового продукта конденсации 4-оксатрицикло[5.2.2.0^{2,6}]ундец-8-ен-3,5-диона с аланином (**5**). В целом, поведение этого соединения практически ничем не отличается от аналогов – производных эндикового ангидрида (**1**). Вместе с тем, возможно, замена биогенного «норборненового» каркаса на бицикло[2.2.2]-октановую систему приведет к возникновению новых биологических свойств соединений данного ряда.

Экспериментальная часть

ИК-спектры измеряли на спектрометре Nicolet Impact-400 для образцов соединений в таблетках с бромидом калия. Спектры ЯМР ^1H записывали на радиоспектрометре Bruker с рабочей частотой генератора 400 МГц для растворов соединений в DMSO с использованием TMS в качестве внутреннего стандарта. Контроль над протеканием реакций и чистотой синтезированных соединений осуществляли методом ТСХ на пластинах Silufol UV-254, элюент – смесь этилацетат–гексан (2:1), проявитель – пары йода.

4-Оксатрицикло[5.2.2.0^{2,6}]ундец-8-ен-3,5-дион (4) синтезирован с выходом 72 % по методике, приведенной в [9].

2-(3,5-Диоксо-4-азатрицикло[5.2.2.0^{2,6}]ундец-8-ен-4-ил)пропановая кислота (5). Смесь 18.0 г (0.10 моль) ангидрида (**4**) и 9.0 г (0.10 моль) 2-аминопропановой кислоты кипятили в 60 мл ледяной уксусной кислоты до окончания реакции (данные ТСХ). Избыток уксусной кислоты удаляли в вакууме, к остатку добавляли воду, выпавшую кислоту отфильтровывали, тщательно промывали на фильтре водой, высушивали на воздухе и кристаллизовали из бензола или 2-пропанола. Выход 24.0 г (96.4 %), т. пл. 131-132 °С.

Хлорангидрид 2-(3,5-диоксо-4-азатрицикло[5.2.2.0^{2,6}]ундец-8-ен-4-ил)пропановой кислоты (6). К суспензии 16.0 г (0.064 моль) кислоты (**5**) в 40-50 мл

сухого хлористого метилена при перемешивании и внешнем охлаждении ледяной водой постепенно добавляли 17.4 г (0.083 моль) пентахлорида фосфора; при этом кислота (5) растворялась с образованием прозрачного раствора. После окончания реакции (2.5-3 ч, данные ТСХ) раствор упаривали наполовину, к остатку добавляли 50-60 мл гексана, выпавший осадок отфильтровывали, кратковременно высушивали в вакууме водоструйного насоса и использовали на следующих стадиях без дополнительной очистки. Выход 13.9 г (81.3 %), т. пл. 84-85 °С.

Общая методика получения амидов, производных 2-(3,5-диоксо-4-азатрицикло[5.2.2.0^{2,6}]ундец-8-ен-4-ил)пропановой кислоты (7 а-в). К перемешиваемой смеси 2.8 ммоль соответствующего амина и 0.50 мл (3.6 ммоль) сухого триэтиламина в 10 мл сухого хлороформа добавляли в один прием 0.75 г (2.8 ммоль) хлорангидрида (6). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре до окончания реакции (данные ТСХ), летучие продукты удаляли в вакууме, остаток последовательно промывали водой, разбавленной минеральной кислотой, 5 %-ным раствором гидрокарбоната натрия, высушивали и кристаллизовали из 2-пропанола.

N-Метил-2-(3,5-диоксо-4-азатрицикло[5.2.2.0^{2,6}]ундец-8-ен-4-ил)пропанамид (7а). Выход 68.4 %, т. пл. 114-115 °С. ИК-спектр, см⁻¹: 3330, 1770, 1690, 1655, 1570, 1245.

N-Бензил-2-(3,5-диоксо-4-азатрицикло[5.2.2.0^{2,6}]ундец-8-ен-4-ил)пропанамид (7б). Выход 83.5 %, т. пл. 124-126 °С. ИК-спектр, см⁻¹: 3350, 1758, 1695, 1660, 1580, 1536, 1290. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO-d₆), δ, м. д.: 7.76 (м, 1H, NH), 7.32 (м, 5H, H_{аром.}), 6.01 (м, 2H, H⁸, H⁹), 4.64 (м, 2H, CH₂), 4.48 (к, 1H, CH), 3.30 (м, 2H, H², H⁶), 3.26 (м, 2H, H⁷, H¹), 1.68 (м, 2H, H^{10s}, H^{11s}), 1.52 (м, 2H, H^{10a}, H^{11a}), 1.30 (д, 3H, CH₃).

N-Фенил-2-(3,5-диоксо-4-азатрицикло[5.2.2.0^{2,6}]ундец-8-ен-4-ил)пропанамид (7в). Выход 81.7 %, т. пл. 163-165 °С. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO-d₆), δ, м. д.: 8.94 (м, 1H, NH), 7.80-7.64 (м, 5H, H_{аром.}), 5.96 (м, 2H, H⁸, H⁹), 4.60 (к, 1H, CH), 3.58 (м, 2H, H², H⁶), 3.46 (м, 2H, H⁷, H¹), 1.72 (м, 2H, H^{10s}, H^{11s}), 1.60 (м, 2H, H^{10a}, H^{11a}), 1.32 (д, 3H, CH₃).

2-(3,5-Диоксо-4-азатрицикло[5.2.2.0^{2,6}]ундец-8-ен-4-ил)пропанойл азид (8). К интенсивно перемешиваемой смеси 7.0 г (26.2 ммоль) хлорангидрида (6) и 0.05 г (0.15 ммоль) ТБАБ в 40 мл сухого хлористого метилена при внешнем охлаждении холодной водой по каплям добавляли раствор 2.2 г (33.8 ммоль) азидата натрия в 5-6 мл воды и продолжали перемешивание до окончания реакции (данные ТСХ). Органический слой отделяли, промывали водой, кратковременно высушивали прокаленным сульфатом магния и удаляли хлористый метилен в вакууме водоструйного насоса без внешнего нагревания. Образовавшийся твердый остаток сразу же использовали без дополнительной очистки на следующей стадии; выход 7.0 г (97.2 %).

Общая методика получения мочевины, производных 2-(3,5-диоксо-4-азатрицикло[5.2.2.0^{2,6}]ундец-8-ен-4-ил)пропановой кислоты (10 а-в). Полученный на предыдущей стадии азид (8, 7.0 г, 26 ммоль) растворяли в 30 мл абсолютного бензола и осторожно кипятили полученную смесь до окончания выделения азота (1.0-1.5 ч). После охлаждения полученную смесь разделяли на три части и к каждой части без перемешивания добавляли 8.5 ммоль соответствующего амина. При этом практически сразу же наблюдалось образование осадка, сопровождающееся повышением температуры реакционной смеси до 35-40 °С. На следующий день

образовавши осадки отфільтровували, промивали бензолом, висушували і двічі кристалізували из 2-пропанола.

1-[1-(3,5-Диоксо-4-азатрицикло[5.2.2.0^{2,6}]ундец-8-ен-4-ил)этил-3-бензил-мочевина (10а). Выход 81.5 %, т. пл. 144-146 °С. ИК-спектр, см⁻¹: 3380, 3360, 1770, 1720, 1670, 1550, 1250.

1-[1-(3,5-Диоксо-4-азатрицикло[5.2.2.0^{2,6}]ундец-8-ен-4-ил)этил-3-фенил-мочевина (10б). Выход 73.1 %, т. пл. 178-180 °С. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO-d₆), δ, м. д.: 8.92 (м, 1H, NH), 7.84-7.70 (м, 5H, H_{аром.}), 7.26 (м, 1H, NH), 5.98 (м, 2H, H⁸, H⁹), 4.74 (к, 1H, CH), 3.52 (м, 2H, H², H⁶), 3.41 (м, 2H, H⁷, H¹), 1.84 (м, 2H, H^{10s}, H^{11s}), 1.66 (м, 2H, H^{10a}, H^{11a}), 1.30 (д, 3H, CH₃).

1-[1-(3,5-Диоксо-4-азатрицикло[5.2.2.0^{2,6}]ундец-8-ен-4-ил)этил-3-(4-метоксифенил)мочевина (10в). Выход 76.8 %, т. пл. 193-195 °С.

Библиографические ссылки

1. Thalidomid-Analoga, 3.Mitt / H. Koch, J. Kotlan, E. Farkouh, M. Linder // *Mh. Chem.* – 1971. – Bd.102. – P. 609-621.

2. The Synthesis of N-Norbornenyl-Amino Acids and Esters: Monomers for the Preparation of Well Defined Polymers / S.C.G. Biagini, S.M. Bush, V.C. Gibson et al. // *Tetrahedron Lett.* – 1995. – Vol.51. – № 26. – P.7247-7262.

3. Jones I.G. Synthesis of Enantiomerically Pure, All Syn, Tetra and Pentasubstituted Cyclopentanes by the Desymmetrisation of Endo-Norborn-5-ene-2,3-dicarboxylic Anhydrides / I.G. Jones, W. Jones, M. North // *Synlett.* – 1997. – № 12. – P. 1478-1480.

4. Jones I.G. The Synthesis of Conformationally constrained Analogues of the ACE Inhibitor Idrapril / I.G. Jones, W. Jones, M. North // *Tetrahedron Lett.* – 1999. – Vol. 55. – № 1. – P. 279-290.

5. Synthesis of Peptides and Pseudopeptides Incorporating an Endo-(2S,3R)-norborn-5-ene Residue as a Turn Inducer / D.E. Hibbs, M.B. Hursthouse, I.G. Jones et al. // *J. Org. Chem.* – 1998. – Vol. 63. – P. 1496-1504.

6. Синтез и эпоксирирование амидов бицикло[2.2.1]гепт-2-ен-эндо-5,эндо-6-дикарбоксимидоуксусной кислоты / И.Н. Тарабара, М.Ю. Яровой, А.К. Исаев, Л.И. Касьян // *Вісник Дніпропетр. ун-ту. Серія «Хімія».* – 2002. – Вип. 7. – С. 36-41

7. Синтез и некоторые реакции азида бицикло[2.2.1.]гепт-2-ен-эндо,эндо-5,6-дикарбоксимидоуксусной кислоты / И.Н. Тарабара, М.Ю. Яровой, Л.И. Касьян, Я.С. Бондаренко // *Журн. орган. химии.* – 2003. –Т. 39, вып. 11. – С. 1745-1746.

8. Тарабара И.Н. Новые мочевины с норборненовым фрагментом / И.Н. Тарабара, Я.С. Бондаренко, Л.И. Касьян // *Вопр. химии и хим. технологии.* 2004. – № 3. – С. 45-49.

9. Голодников Г.В. Практикум по органическому синтезу / Г.В. Голодников, Т.В. Мандельштам – Л., 1976. – 376 с.

На основі доступного 4-оксатрицикло[5.2.2.0^{2,6}]ундец-8-ен-3,5-діона синтезовано нову 2-(3,5-діоксо-4-азатрицикло[5.2.2.0^{2,6}]ундец-8-ен-4-іл)пропанову кислоту. Досліджено поведінку останньої в ряді стандартних для карбонових кислот реакцій: здійснено синтез хлорангіриду кислоти, отримано прості амідні похідні, показано можливість трансформації карбоксильної групи в ізоціанатну в класичних умовах перегрупування за Курциусом, а також здійснено синтез нових каркасних сечовин. Слід відзначити, що термічне перегрупування азидів даного ряду, як и отриманих раніше на основі ендикового ангіриду, перебігає зі збереженням напруженого подвійного зв'язку. Структуру синтезованих сполук підтверджено даними ІЧ-спектрів і спектрів ЯМР ¹H.

Ключові слова: 4-оксатрицикло[5.2.2.0^{2,6}]ундец-8-ен-3,5-діон, 2-(3,5-діоксо-4-азатрицикло[5.2.2.0^{2,6}]ундец-8-ен-4-іл)пропанова кислота, амід, азид, перегрупування за Курциусом.

On the base of accessible 4-oxatricyclo[5.2.2.0^{2,6}]undec-8-ene-3,5-dione new 2-(3,5-dioxo-4-azatricyclo[5.2.2.0^{2,6}]undec-8-ene-4-yl)propanoic acid was synthesized. The behavior of the last in a number of typical for carboxylic acids reactions was studied. In particular, the synthesis of chloro anhydride of acid was carried out, and simple amide derivatives were synthesized. In the classic terms of Curtius regrouping the possibility of transformation of carboxylic group into isocyanate group was shown, and also the synthesis of new carcass ureas was carried out. It should be noted that the thermal regrouping of azides of this row, as well as got before on the base of endic anhydride, flows with saving of strain double bond. The structure of synthesized compounds was confirmed by IR spectra and spectra NMR ¹H.

Keywords: 4-oxatricyclo[5.2.2.0^{2,6}]undec-8-ene-3,5-dione, 2-(3,5-dioxo-4-azatricyclo[5.2.2.0^{2,6}]undec-8-ene-4-yl)propanoic acid, amide, azide, Curtius regrouping.

References

1. Koch, H., Kotlan, J., Farkouh, E., Linder M. Mh. Chem., 1971, 102, p. 609-621.
2. Biagini, S. C. G., Bush, S. M., Gibson, V.C. Tetrahedron Lett., 1995, 51, no. 26, p. 7247-7262.
3. Jones, I. G., Jones, W., North, M. Synlett., 1997, no. 12, p. 1478-1480.
4. Jones, I.G., Jones, W., North, M. Tetrahedron Lett., 1999, 55, no. 1, p. 279-290.
5. Hibbs, D. E., Hursthouse, M. B., Jones, I. G. J. Org. Chem., 1998, 63, p. 1496-1504.
6. Tarabara, I. N., Yarovoy, M. Yu., Isaev, A. K., Kasyan, L. I. Visn. Dnipropetr. Univ.: Khim., 2002, no. 7, p. 36-41
7. Tarabara, I. N., Yarovoy, M. Yu., Bondarenko, Ya. S., Kasyan, L.I. Russ. J. Org. Chem., 2003, 39, no. 11, p. 1745-1746.
8. Tarabara, I. N., Bondarenko, Ya. S., Kasyan L. I. Vopr. khimii and khim. tekhnologii, 2004, no. 3, p. 45-49.
9. Golodnikov, G. V., Mandelshtam, T. V. Praktikum po organicheskomu sintezu, Leningrad, 1976, 376 p.

Надійшла до редколегії 11.06.13

УДК 547.312: 547.327

Ya. S. Bondarenko*

*Oles Honchar Dnipropetrovsk National University, 72, Gagarin Ave.,
Dnipropetrovsk 49010, Ukraine*

FEATURES OF AMINOLYSIS OF 2-(3,5-DIOXO-4-AZATHREECYCLO[5.2.1.0^{2,6-endo}]DEC-8-EN-4-YL)- BUTANOIC ACID ANHYDRIDE

Я. С. Бондаренко

*Дніпропетровський національний університет імені Олеся Гончара, пр. Гагаріна, 72,
Дніпропетровськ 49010, Україна*

ОСОБЛИВОСТІ АМІНОЛІЗУ АНГІДРИДУ 2-(3,5-ДІОКСО-4-АЗАТРИЦИКЛО[5.2.1.0^{2,6-ендо}]ДЕЦ-8-ЕН-4-ІЛ)- БУТАНДІОВОЇ КИСЛОТИ

* Corresponding author: Tel.: 380567768223; fax: +380563749841; e-mail address: yaroslav81@mail.ru