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 ^{1}H.

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$^{2,6\text{-}endo}$]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$^{2,6\text{-}ендо}$]ДЕЦ-8-ЄН-4-ІЛ)-БУТАНДІОВОЇ КИСЛОТИ

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

© Я. С. Бондаренко, 2013

Я. С. Бондаренко

Днепропетровский национальный университет имени Олеся Гончара, пр. Гагарина, 72, Днепропетровск 49010, Украина

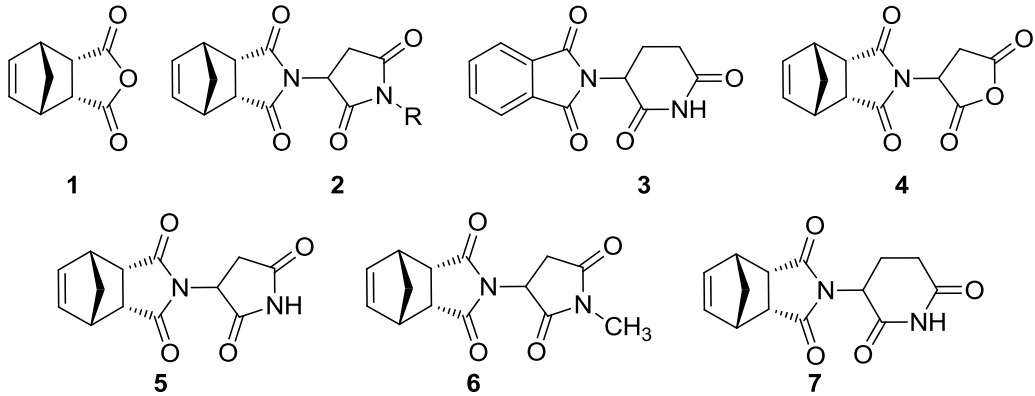
ОСОБЕННОСТИ АМИНОЛИЗА АНГИДРИДА 2-(3,5-ДИОКСО-4-АЗАТРИЦИКЛО[5.2.1.0$^{2,6\text{-эндо}}$]ДЕЦ-8-ЕН-4-ИЛ)-БУТАНДИОВОЙ КИСЛОТЫ

Описан синтез ряда новых амидных и имидных производных 2-(3,5-диоксо-4-азатрицикло[5.2.1.0$^{2,6\text{-эндо}}$]дец-8-ен-4-ил)бутандиовой кислоты – продукта конденсации эндикового ангидрида и аспарагиновой кислоты. Проведено квантово-химическое изучение распределения электронной плотности в ангидриде выше упомянутой кислоты, результаты которого свидетельствуют о предпочтительности атаки нуклеофильным реагентом атома углерода карбонильной группы, находящейся во втором положении ангидридного цикла. Региохимическому протеканию реакции способствуют как зарядовый, так и орбитальный факторы. Приведены спектральные параметры полученных соединений.

Ключевые слова: аспарагиновая кислота, амидокислота, региохимия, AM1.

Введение. Ранее было показано, что продукты конденсации эндикового ангидрида (**1**) с аминокислотами могут выступать в качестве синтонов при получении биологически активных соединений [1-4]. С другой стороны, изучению реакций ангидрида (**1**) с эндогенными организму аминодикарбоновыми кислотами, в частности – аспарагиновой, уделено мало внимания в литературе.

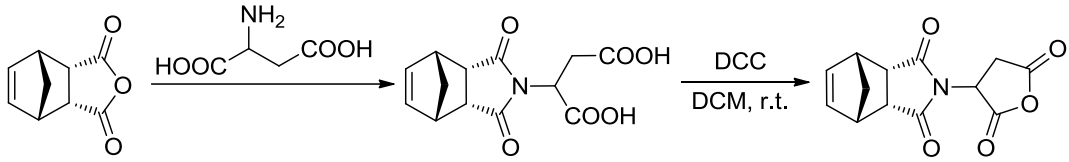
Единственный пример исследования конденсации ангидрида бицикло[2.2.1]гепт-2-ен-5,6-эндо-дикарбоновой кислоты с аспарагиновой кислотой касается получения аналогов (2) талидомида (3), в частности, были синтезированы ангидрид (4), имид (5) и метилзамещенный имид (6), изучена биологическая активность этих соединений [5; 6]. Также, было описано получение имида (7) на основе глутаминовой кислоты [7].



Целью данной работы является получение и изучение реакционной способности новых имидов (**2**) – производных 2-(3,5-диоксо-4-азатрицикло[5.2.1.0$^{2,6\text{-эндо}}$]дец-8-ен-4-ил)бутандиовой кислоты.

Результаты и их обсуждение. 2-(3,5-Диоксо-4-азатрицикло[5.2.1.0$^{2,6\text{-эндо}}$]дец-8-ен-4-ил)бутандиовая кислота (8) была получена кипячением эквимолярных количеств ангидрида (1) и 2-аминобутандиовой кислоты в ледяной уксусной кислоте [4]. Ангидрид (4) синтезирован с использованием предложенной нами ранее для аналогичных структур методики – путем обработки кислоты (8) эквимольным количеством дициклогексилкарбодиимида (DCC) в дихлорметане

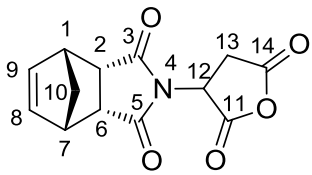
при комнатной температуре [7]. Применение этого метода позволило получить целевой продукт высокой степени чистоты.



Структура и особенности распределения электронной плотности ангидридного цикла (4) позволяет предполагать возможность протекания реакций нуклеофильного замещения по одному из двух атомов углерода карбонильных групп. С учетом полярного фактора следовало ожидать атаки нуклеофильных реагентов на атом углерода, приближенный к электроноакцепторному имидному заместителю. Квантово-химическое изучение проведенное в рамках метода AM1 [8; 9] для двух наиболее стабильных изомеров ангидрида (**4**) (табл. 1), подтверждает предпочтительность раскрытия ангидридного цикла путем атаки нуклеофила по атому C^{14}, чему благоприятствуют и большая величина заряда на атоме карбонильной группы C^{14} и меньший порядок связи C_{14}=O.

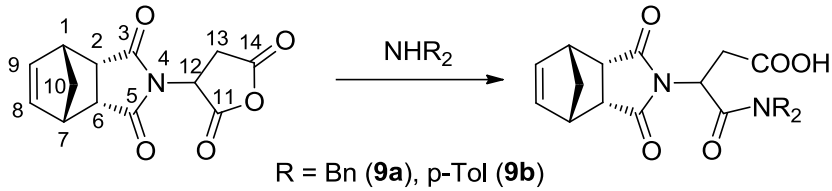
Таблица 1

Геометрия и распределение электронной плотности в изомерах (4a, b) ангидрида (4)



Параметр / Изомер	**4a** E = -0,19961 ккал/моль	**4b** E = -0,19949 ккал/моль
$E_{ВЗМО}$, еВ	-10,3876	-10,5856
$E_{НВМО}$, еВ	-0,0639	-0,0703
ΔE, еВ	10,3237	10,5153
%C_{14} в НВМО	0,0936	0,0677
%C_{12} в НВМО	0,1648	0,1149
Порядок C_{14}=O	1,9002	1,9002
Порядок C_{12}=O	1,9014	1,9023
Порядок C_{14}-O_{15}	0,9472	0,9474
Порядок C_{12}-O_{15}	0,9675	0,9675
Заряд C_{14}	0,3570	0,3569
Заряд C_{12}	0,3364	0,3360
Заряд $O_{=C14}$	-0,2795	-0,2796
Заряд $O_{=C12}$	-0,2772	-0,2755
Заряд O_{15}	-0,2809	-0,2802
Разность зарядов C_{14}=O	0,6365	0,6365
Разность зарядов C_{12}=O	0,6136	0,6136
Разность зарядов C_{14}-O_{15}	0,6379	0,6379
Разность зарядов C_{12}-O_{15}	0,6173	0,6173

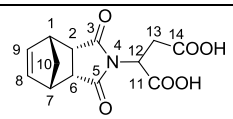
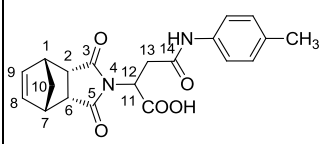
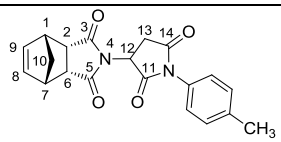
Проведено взаимодействие ангидрида (**4**) с аминами различной природы; получен ряда новых амидокислот (**9a, b**), структура амидокислоты была (**9b**) подтверждена с помощью спектральных данных.



В спектрах ЯМР ^{1}H, записанных для амидокислоты (**9b**), наряду с сигналами, относящимися к резонансу протонов каркасного фрагмента, присутствует группа сигналов, характеризующих резонанс протонов алифатических фрагментов и функциональных групп заместителей (табл. 2).

Таблица 2

Параметры спектров ЯМР ^{1}H синтезированных соединений, δ, м.д., КССВ, Гц

№ и структура соединения	H^8, H^9	H^2, H^6	H^1, H^7	H^{10s}, H^{10a}	H^{11}	H^{12}	H заместителя
 **8**	5.96	3.34	3.22 3.15	1.49	4.74 $^3J_{11,12}$ 6.1	2.41 1.83 $^2J_{12A,12B}$ 12.4	12.53 (2H, COOH)
 **9b**	5.97 5.85	3.39 3.35	3.23	1.50	5.00 $^3J_{11,12}$ 6.8	3.08 2.61 $^2J_{12A,12B}$ 15.6	12.36 (1H, COOH), 9.90 (1H, NH), 7.46 (2H, H аром.), 7.09 (2H, H аром.), 3.23 (3H, CH_3)
 **10**	6.15 6.02	3.44	3.28	1.56	5.06 $^3J_{11,12}$ 4.5	3.14 3.07 $^2J_{12A,12B}$ 10.0	7.31 (2H, H аром.), 7.09 (2H, H аром.), 2.35 (3H, CH_3)

Кипячением в безводном пиридине [7] амидокислота (**9b**) была превращена в соответствующий имид (**10**), структура которого подтверждена данными спектра ЯМР ^{1}H (табл. 2).

Экспериментальная часть. ИК-спектры измеряли на спектрометре «UR-20» для образцов соединений в таблетках с бромидом калия. Спектры ЯМР ^{1}H записывали на радиоспектрометре Varian (рабочие частоты генератора 200 МГц) для растворов соединений в ДМСО с применением ТМС в качестве внутреннего стандарта. Контроль за ходом реакций и чистотой синтезированных соединений осуществляли методом ТСХ на пластинках ”Silufol-UV-254”, элюент – 1,4-диоксан, проявитель – пары йода.

2-(3,5-Диоксо-4-азатрицикло[5.2.1.0$^{2,6\text{-}эндо}$]дец-8-ен-4-ил)бутандиовая кислота (**8**) синтезирована по методике [4] из 10.00 г (0.061 моль) эндикового ангидрида и 8.11 г (0.061 моль) рацемической 2-аминобутандиовой кислоты. Выход 14.43 г (84.8%), т.пл. 172-173˚С. ИК-спектр, см$^{-1}$: 3230, 1770, 1750, 1715, 1700, 1260, 720. Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д. (200 МГц, DMSO-d_6): 12.53 ушс (2H, COOH), 5.96 м (2H, H^8, H^9), 4.74 м (1H, H^{11}, $^3J_{11,12}$ 6.1), 3.34 м (2H, H^2, H^6), 3.22 м (1H, H^1), 3.15 м (1H, H^7), 2.41 дд (1H, H^{12A}, $^3J_{12,11}$ 6.1), 1.83 дд (1H, $H^{12Б}$), 1.49 д (2H, H^{10s}, H^{10a}).

Ангидрид 2-(3,5-диоксо-4-азатрицикло[5.2.1.0$^{2,6\text{-эндо}}$]дец-8-ен-4-ил)бутандиовой кислоты (**4**). К раствору 2.79 г (0.01 моль) кислоты (**8**) в смеси безводных дихлорметана и диоксана (5:1) добавляли при перемешивании раствор 2.02 г (0.01 моль) DCC в 10 мл безводного дихлорметана и продолжали перемешивание до окончания реакции (данные ТСХ). Осадок образовавшейся дициклогексилмочевины отфильтровывали, фильтрат упаривали, остаток кристаллизовали из безводного бензола. Выход 2.16 г (82.9%), т.пл. 161-163˚С, R_f 0.66.

***N*-(*n*-Толил)амид 2-(3,5-диоксо-4-азатрицикло[5.2.1.0$^{2,6\text{-эндо}}$]дец-8-ен-4-ил)-бутандиовой кислоты** (**9b**). К раствору 0.47 г (1.8 ммоль) ангидрида (**8**) в 10 мл сухого бензола при перемешивании добавляли 0.19 г (1.8 ммоль) *n*-толуидина и продолжали перемешивание до окончания реакции (данные ТСХ). Растворитель удаляли, остаток подвергали перекристаллизации из 2-пропанола. Выход 0.34 г (54.2%), т.пл. 186-187˚С. Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д. (200 МГц, DMSO-d_6): 12.36 ушс (1H, COOH), 9.90 с (1H, NH), 7.46 д (2H, H аром.), 7.09 д (2H, H аром.), 5.97 м (1H, H^8), 5.85 м (1H, H^9), 5.00 м (1H, H^{11}, ^{3}J$_{11,12}$ 6.8), 3.39 м (1H, H^2), 3.35 м (1H, H^6), 3.23 м (2H, H^1, H^7), 3.08 дд (1H, H^{12A}, ^{3}J$_{12,11}$ 6.8, ^{2}J$_{12,12}$ 15.6), 2.61 дд (1H, H^{12Б}), 3.23 с (3H, CH$_3$), 1.50 д (2H, H^{10s}, H^{10a}).

***N*-Бензиламид 2-(3,5-диоксо-4-азатрицикло[5.2.1.0$^{2,6\text{-эндо}}$]дец-8-ен-4-ил)-бутандиовой кислоты** (**9a**). Синтезирован по приведенной выше методике из 0.47 г (1.8 ммоль) ангидрида (**8**) с выходом 0.41 г (61.4%), т.пл. 178-179˚С.

***N*-(*n*-Толил)имид 2-(3,5-диоксо-4-азатрицикло[5.2.1.0$^{2,6\text{-эндо}}$]дец-8-ен-4-ил)-бутандиовой кислоты** (**10**). Раствор 0,48 г (1,3 ммоль) амидокислоты (**9b**) в 10 мл безводного пиридина кипятили до окончания реакции (данные ТСХ), пиридин удаляли в вакууме, остаток подвергали перекристаллизации из 2-пропанола. Выход 0.33 г (73.1%), т.пл. 238-240ºС. Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д. (200 МГц, DMSO-d_6): 7.31 д (2H, H аром.), 7.09 д (2H, H аром.), 6.15 м (1H, H^8), 6.02 м (1H, H^9), 5.06 м (1H, H^{11}, ^{3}J$_{11,12}$ 4.5), 3.44 м (2H, H^2, H^6), 3.28 м (2H, H^1, H^7), 3.14 дд (1H, H^{12A}, ^{3}J$_{12,11}$ 4.5, ^{2}J$_{12,12}$ 10.0), 3.07 дд (1H, H^{12Б}), 2.35 с (3H, CH$_3$), 1.56 д (2H, H^{10s}, H^{10a}).

Библиографические ссылки

1. Синтез и эпоксидирование 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. 8. – С. 36-40.
2. Бондаренко Я.С. Азотсодержащие производные моно- и дикарбоновых кислот с норборненовым фрагментом : дис. ... кандидата хим. наук : 02.00.03 / Бондаренко Ярослав Сергеевич. – Д., 2007. – 286 с.
3. Синтез и эпоксидирование амидов α-(бицикло[2.2.1]гепт-2-ен-эндо-5,эндо-6-дикарбоксимидо)пропионовой кислоты / И.Н. Тарабара, М.Ю. Яровой, Л.И. Касьян, Я.С. Бондаренко // Вісник Дніпропетр. ун-ту. Серія «Хімія». – 2003. – Вип. 9. – С. 35-41.
4. 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.
5. Koch H. Thalidomid Analoga / H. Koch, J. Kotlan // Monatsh. Chem. – 1966. – Vol. 97. – N 6. – S. 1648-1659.
6. Koch H. Thalidomid Analoga, 2. Mitt / H. Koch, J. Kotlan, H. Braun // Monatsh. Chem. – 1967. – Vol. 98. – N 3. – S. 702-712.
7. Синтез и превращения новых производных 2-(3,5-диоксо-4-азатрицикло-[5.2.1.02,6-эндо]дец-8-ен-4-ил)пентандиовой кислоты / Тарабара И.Н.,

Бондаренко Я.С., Жураковский А.А. и др. // Вопр. химии и хим. технологии. – 2006. – № 4. – С. 42-46.

8. Stewart J.J.P. MOPAC2007. Colorado Springs: Stewart Computational Chemistry, USA.

9. Dewar M.J.S. Development and use ofquantum mechanical molecular models. 76. AM1: A New General Purpose Quantum Mechanical Model / M.J.S. Dewar, E.G. Zoebisch, E.F. Healy, Stewart J.J.P. // J. Amer. Chem. Soc. – 1985. – V. 107. – № 13. – P. 3902-3909.

Описано синтез ряду нових амідних та імідних похідних 2-(3,5-діоксо-4-азатрицикло[5.2.1.0$^{2,6\text{-}endo}$]дец-8-єн-4-іл)бутандіової кислоти – продукту конденсації ендикового ангидриду та аспарагінової кислоти. Проведено квантово-хімічне дослідження розподілу електронної густини у ангідриді вище згаданої кислоти, результати якого свідчать про більшу вигідність атаки нуклеофільним реагентом атому Карбона карбонільної групи, яка знаходиться в другому положенні ангідридного циклу. Регіохімічному перебігу реакції амінолізу ангідриду сприяє як зарядовий так і орбітальний фактори. Наведено спектральні параметри отриманих сполук.

Ключові слова: аспарагінова кислота, амідокислота, регіохімія, AM1.

The synthesis of new amide and imide derivatives of 2-(3,5-dioxo-4-azathreecyclo[5.2.1.0$^{2,6\text{-}endo}$]-dec-8-en-4-yl)butanoic acid – perspective analogues of thalidomide and aspartates is described. Amides of 2-(3,5-dioxo-4-azathreecyclo[5.2.1.0$^{2,6\text{-}endo}$]dec-8-en-4-yl)butanoic acid are synthesized with the intermediate receipt of corresponding anhydride and his subsequent aminolysis by amines. It is shown that aminolysis anhydride of 2-(3,5-dioxo-4-azathreecyclo[5.2.1.0$^{2,6\text{-}endo}$]dec-8-en-4-yl)butanoic acid are with *p*-toluidine in direction formation of one product, namely 2-(3,5-dioxo-4-azathreecyclo[5.2.1.0$^{2,6\text{-}endo}$]dec-8-en-4-yl)-4-oxo-4-(*p*-tolilamino)butanoic acid. This regiochemistry flow the reaction seems to be determined by the favorable charge distribution in an anhydrides fragments and a much greater localization of the lowest unoccupied molecular orbital is attacked by amine atom of the carbonyl group. Boiling in anhydrous pyridine is one of the amido acid was converted to the corresponding imide – a close structural analogue of thalidomide. The spectral parameters of the compounds obtained.

Key words: aspartic acid, amido acid, regiochemistry, AM1.

References

1. Tarabara, I.N., Yarovoy, M.Yu., Isaev, A.K., Kasyan, L.I. Visn. Dnipropetr. Univ.: Khim, 2002, no. 8, p. 36-40.

2. Bondarenko, Ya.S. Nitrogen containing derivatives of mono- and dicarboxylic acids with norbornene fragment. PhD dissertation. Oles Gonchar Dnipropetrovs’k National University, Dnipropetrovs’k, 2007.

3. Tarabara, I.N., Yarovoy, M.Yu., Kasyan, L.I., Bondarenko, Ya.S. Visn. Dnipropetr. Univ.: Khim, 2003, no. 9, p. 35-41.

4. Tarabara, I.N., Bondarenko, Ya.S., Kasyan, L.I. Voprosyi khimii i khimicheskoy tehnologii, 2004, no. 3, p. 45-49.

5. Koch, H., Kotlan, J. Monatsh. Chem., 1966, 97, no. 6, p. 1648-1659.

6. Koch, H., Kotlan, J., Braun, H. Monatsh. Chem., 1967, no. 3, p. 702-712.

7. Tarabara, I.N., Bondarenko, Ya.S., Zhurakovskiy, A.A., Bondarenko, A.V., Kasyan, L.I. Voprosyi khimii i khimicheskoy tehnologii, 2006, no. 4, p. 42-46.

8. Stewart, J.J.P. MOPAC2007. – Colorado Springs: Stewart Computational Chemistry, USA.

9. Dewar, M.J.S., Zoebisch, E.G., Healy, E.F., Stewart, J.J.P. J. Amer. Chem. Soc., 1985, vol. 107, no. 13, p. 3902−3909.

Надійшла до редколегії 18.03.13