

- Klumpp, A. H. Veeffkind, W. L. De Graaf, F. Bichelhanpt // *Ann. Chem.* – 1967. – Bd. 706. – S. 47–67.
11. **Koch, H.** Thalidomid-Analoga / H. Koch, J. Kotlan // *Monatsh. Chem.* – 1966. – Bd. 97, № 6. – S. 1648–1659.
 12. **Koch, H.** Thalidomid-Analoga. 2. Mitt. / H. Koch, J. Kotlan, H. Braun // *Monatsh. Chem.* – 1967. – Bd. 98, № 3. – S. 702–712.
 13. **Koch, H.** Thalidomid-Analoga. 3. Mitt. / H. Koch, J. Kotlan, E. Farkouh, M. Linder // *Monatsh. Chem.* – 1971. – Bd. 102. – S. 609–621.
 14. **L'abbe, G.** Decomposition and addition reactions of organic azides / G. L'abbe // *Chem. Rev.* – 1969. – Vol. 69, № 3. – P. 345–363.
 15. **Oakland, J. S.** Studies in the Norbornene Series. Part II. Synthesis and Reactions Some Norbornanes carrying Fused Heterocycles / J. S. Oakland, F. Scheinmann // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1.* – 1973. – № 4. – P. 800–806.
 16. **Oehlschlager, A. C.** Evidence for the formation of exo and endo aziridines in the reaction of cis-endo and cis-exo-bicyclo[2.2.1]-5-heptene-2,3-dicarboxylic anhydride and benzenesulfonyl azide / A. C. Oehlschlager, L. H. Zalkow // *Can. J. Chem.* – 1969. – Vol. 47. – P. 461–465.
 17. **Ranganathan, D.** Norbornene-constrained cyclic peptides with hairpin architecture: design, synthesis, conformation and membrane ion transport / D. Ranganathan, V. Haridas, S. Kurur, R. Nagaraj, E. Bikshapathy, A. C. Kunwar, A. V. S. Sarma, M. Vairamani // *J. Org. Chem.* – 2000. – Vol. 65. – P. 365–374.
 18. **Scriven, E. F. V.** Azides: Their preparation and synthetic uses / E. F. V. Scriven, K. Turnbull // *Chem. Rev.* – 1988. – Vol. 88, № 3. – P. 297–368.
 19. **Zalkow, L. H.** The reaction of benzenesulfonyl azide with bicyclo[2.2.1]-2-heptene / L. H. Zalkow, A. C. Oehlschlager // *J. Org. Chem.* – 1963. – Vol. 28 – P. 3303–3309.

Надійшла до редколегії 12.06.08

УДК 547.3+542.943-92

А. А. Жураковский, И. Н. Тарабара

Днепропетровский национальный университет им. Олеся Гончара

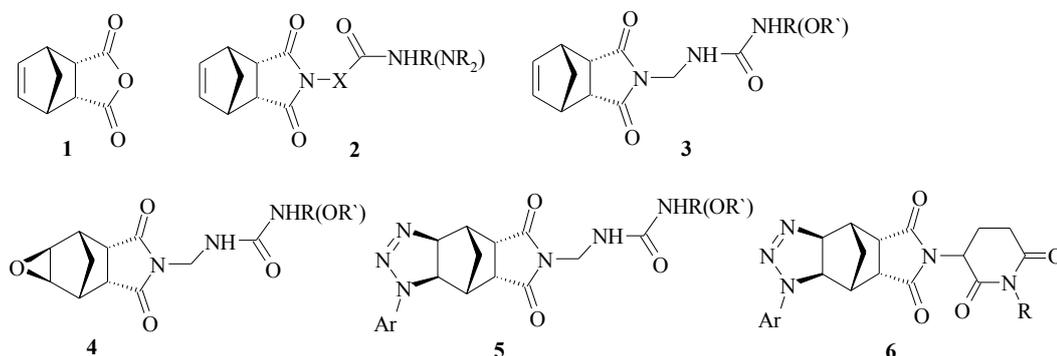
НОВЫЕ ЭПОКСИДНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ НА ОСНОВЕ ПРОДУКТОВ КОНДЕНСАЦИИ ЭНДИКОВОГО АНГИДРИДА С АМИНОКИСЛОТАМИ

Здійснено синтез нових епоксидів на основі продуктів конденсації ендикового ангідриду з амінокислотами – (\pm)- α -аланіном, ($-$)- α -аланіном і β -аланіном. Вибрано оптимальну послідовність реакцій та умов синтезу. Будову продуктів підтверджено методами ІЧ-спектроскопії та спектроскопії ЯМР ^1H .

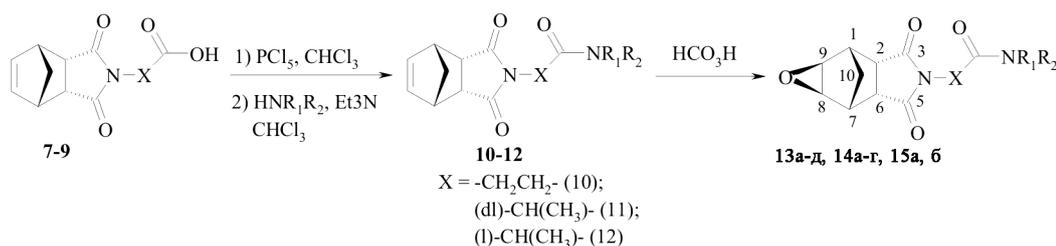
Продукты конденсации эндикового ангидрида (**1**) с алифатическими аминокислотами неоднократно использованы нами для получения различных типов соединений как с участием карбоксильной группы, так и напряженной двойной связи, в частности, для синтеза амидов (**2**, X = CH₂, CH(CH₃), R = Alk, Ar, Het) [2, 3], мочевины, уретанов (**3**) и их эпоксидных производных (**4**, R = Alk, Ar, Het, R' = Alk) [4; 5], а также более сложных соединений (**5**, **6**, R = Ar) [5; 6]. Целью данной работы явилась разработка удобного метода синтеза новых эпоксидных производных на основе продуктов конденсации эндикового ангидрида с изомерными аминокислотами, причем, в случае α -аланина использованы как рацемическая,

© А. А. Жураковский, И. Н. Тарабара, 2008

так и оптически активная L-форма. Как показали наши последние исследования, эпоксиды данного ряда могут быть использованы как удобные синтоны для получения новых гетерополициклических систем [7; 8].



Синтез исходных кислот (7–9) осуществлен по классической методике [2; 3] кипячением эквимольных количеств эндикового ангидрида и соответствующей аминокислоты в ледяной уксусной кислоте. Для получения целевых эпоксидов реализованы два подхода. В соответствии с первым кислоты (7–9) через промежуточное превращение в хлорангидриды и последующую обработку соответствующим амином трансформированы в амиды (10–12); окислением последних пероксимуравьиной кислотой в момент ее образования из 98 %-ной муравьиной кислоты и 50 %-ного пероксида водорода были получены эпоксиды (13–15), структура которых подтверждена с помощью данных ИК-спектров и спектров ЯМР ^1H (табл. 1, 2).



$\text{X} = -\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $\text{NR}_1\text{R}_2 = \text{NHCH}_2\text{Ph}$ (13а), NH_2 (13б), морфолил (13в), $\text{NHC}_6\text{H}_4\text{CH}_3\text{-p}$ (13г), NEt_2 (13д);

$\text{X} = (dl)\text{-CH}(\text{CH}_3)-$, $\text{NR}_1\text{R}_2 = \text{NHCH}_2\text{Ph}$ (14а), NH_2 (14б), морфолил (14в), $\text{NHC}_6\text{H}_4\text{CH}_3\text{-p}$ (14г);

$\text{X} = (l)\text{-CH}(\text{CH}_3)-$, $\text{NR}_1\text{R}_2 = \text{морфолил}$ (15а), $\text{NHC}_6\text{H}_4\text{CH}_3\text{-p}$ (15б)

Характерной особенностью ИК-спектров эпоксидов (13–15) является наличие полос поглощения в области $860\text{--}850\text{ см}^{-1}$, которые соответствуют валентным колебаниям связей С-О напряженного эпоксидного цикла [1].

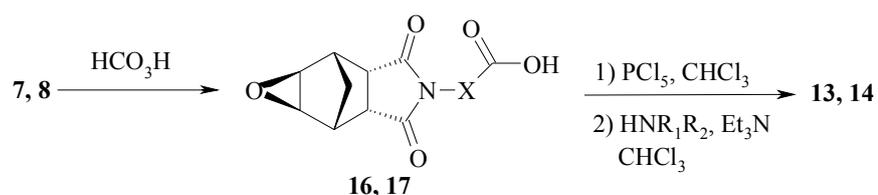
В спектрах ЯМР ^1H эпоксидов (табл. 2) исчезают сигналы в области 6.00–6.20 м. д., которые характеризовали резонанс протонов двойной связи, и появляются сигналы в области 3.25–3.10 м. д., относящиеся к резонансу протонов H^8 , H^9 эпоксидного цикла [9]. Примечателен также сдвиг в сильное поле (1.06–1.03 м. д.) сигнала протона H^{10a} , испытывающего магнитно-анизотропное влияние эпоксидного цикла.

Вследствие высокой активности пероксимуравьиной кислоты как окислителя, а также гидроксилирующего агента данный метод имеет некоторые ограничения, связанные, например, с невозможностью получения эпоксиамидов, содержащих

Свойства эпоксидных производных (13–15)

| № соединения | Выход, % | Т. пл., °С | Параметры ИК-спектров, см-1 | Данные элементного анализа, N, % | | |
|--------------|----------|------------|---|----------------------------------|---|-----------|
| | | | | Найдено | Формула | Вычислено |
| 13а | 90.9 | 198–199 | 3365, 3070, 3040, 1760, 1670, 1640, 1550, 1250, 1240, 870 | 8.17 | C ₁₉ H ₂₀ N ₂ O ₄ | 8.23 |
| 13б | 74.9 | 210–212 | 3330, 3064, 3020, 1765, 1680, 1655, 1540, 1245, 855 | 11.09 | C ₁₂ H ₁₄ N ₂ O ₄ | 11.19 |
| 13в | 95.1 | 145–147 | | 8.44 | C ₁₆ H ₂₀ N ₂ O ₅ | 8.74 |
| 13г | 81.7 | 202–205 | 3330, 3060, 3020, 1760, 1680, 1650, 1540, 1260, 860 | 8.15 | C ₁₉ H ₂₀ N ₂ O ₄ | 8.23 |
| 14а | 93.1 | 180–181 | 3280, 3080, 3020, 1770, 1700, 1660, 1550, 1260, 860 | 8.11 | C ₁₉ H ₂₀ N ₂ O ₄ | 8.23 |
| 14б | 91.8 | 219–221 | | 11.01 | C ₁₂ H ₁₄ N ₂ O ₄ | 11.19 |
| 14в | 82.0 | 209–211 | 3300, 3060, 3020, 1772, 1705, 1665, 1550, 1250, 855 | | C ₁₆ H ₂₀ N ₂ O ₅ | 8.74 |
| 14г | 76.2 | 205–208 | 3330, 3070, 3040, 3010, 1760, 1690, 1650, 1540, 1260, 860 | | C ₁₉ H ₂₀ N ₂ O ₄ | 8.23 |
| 15а | 81.3 | 130–133 | | 8.64 | C ₁₆ H ₂₀ N ₂ O ₅ | 8.74 |
| 15б | 83.2 | 215–217 | 3330, 3055, 3020, 1760, 1675, 1655, 1540, 1260, 860 | | C ₁₉ H ₂₀ N ₂ O ₄ | 8.23 |

остаток азот- или серусодержащего гетероцикла. В связи с этим нами был предложен второй подход, заключающийся в проведении эпоксирирования на первой стадии с образованием эпоксикислот (**16**, **17**), трансформированных далее в целевые эпоксины по стандартной схеме.



Структура новых эпоксинов (**16**, **17**) подтверждена анализом ИК-спектров и спектров ЯМР ¹H (табл. 1, 2), физико-химические свойства эпоксиамидов оказались идентичными со свойствами соединений, полученных по первому методу. Следует отметить, что второй подход оказался более удачным как с точки зрения выхода, так и чистоты полученных соединений, и может быть распространен для получения широкого ряда эпоксинов данного типа.

Параметры спектров ЯМР ^1H эпоксиамидов (13, 14), δ , м.д.

| № соединения | H ^{1,7} | H ^{2,6} | H ^{8,9} | H ^{10s} | H ^{10a} | H ¹¹ | H ¹² | Заместитель |
|--------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|-----------------|-----------------|--|
| 13а | 3.09 | 3.00 | 3.11 | 1.61 | 1.03 | 3.79 | 2.52 | 7.31 (5H, H ^{Ar}), 6.02 (1H, NH), 4.37 (2H, ArCH ₂) |
| 13б | 3.08 | 2.86 | 3.20 | 1.34 | 1.05 | 3.52 | 2.30 | 7.34 (1H, NH), 6.86 (1H, NH) |
| 13г | 3.06 | 2.85 | 3.21 | 1.33 | 1.04 | 3.64 | 2.56 | 9.86 (1H, NH), 7.39 (2H, H ^{Ar}), 7.07 (2H, H ^{Ar}), 2.23 (3H, ArCH ₃) |
| 14б | 3.03 3.16 | 2.87 | 3.25 | 1.37 | 1.06 | 4.43 | 1.37 | 7.36 (1H, NH), 7.11 (1H, NH) |
| 14в | 3.12 3.18 | 3.11 | 3.26 | 1.65 | 1.05 | 4.93 | 1.61 | |
| 14г | 3.18 3.25 | 3.03 | 3.18 | 1.62 | 1.03 | 4.84 | 1.65 | 7.96 (1H, NH), 7.33 (2H, H ^{Ar}), 7.10 (2H, H ^{Ar}), 2.30 (3H, ArCH ₃) |

Экспериментальная часть

ИК-спектры измеряли на спектрометрах UR-20 и NICOLET Impact 400 в области поглощения 4000–400 см⁻¹ для образцов соединений в таблетках с бромидом калия. Спектры ЯМР ^1H записывали на радиоспектрометре Varian VXR (рабочие частоты генератора 300 и 200 МГц) для растворов соединений в дейтерохлороформе и дейтеродиметилсульфоксиде с применением TMS в качестве внутреннего стандарта. Контроль за ходом реакций и чистотой синтезированных соединений осуществляли методом ТСХ на пластинах Silufol UV-254, элюент – 2-пропанол; проявитель – пары йода. Элементный анализ выполняли на анализаторе Carlo Erba.

Общая методика получения амидов (10–12).

К раствору 2,00 г (8,5 ммоль) соответствующей кислоты (7–9) в 5–7 мл сухого хлороформа добавляли небольшими порциями при перемешивании 2,13 г (10 ммоль) PCl₅ и продолжали перемешивание до окончания выделения хлористого водорода (10–20 мин). Летучие продукты удаляли в вакууме водоструйного насоса, к остатку добавляли гексан, выпавший осадок хлорангидрида отфильтровывали и без дополнительной очистки вводили в реакцию с соответствующим амином. Для этого к перемешиваемой смеси 4 ммоль амина и 5 ммоль (0,69 мл) триэтиламина в 10 мл сухого хлороформа в течение 20 мин добавляли 1,00 г (4 ммоль) соответствующего хлорангидрида и продолжали перемешивание до окончания реакции (данные ТСХ). Летучие вещества удаляли в вакууме, к остатку добавляли небольшое количество воды, выпавший осадок фильтровали, осторожно промывали на фильтре разбавленным раствором хлористоводородной кислоты и водой, высушивали на воздухе и перекристаллизовывали из бензола или 2-пропанола.

N-Бензиламид 3-(4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}-эндо]дец-8-ен-3,5-дион-4-ил)пропановой кислоты (10а). Выход 65.1%. Т.пл. 103–105 °С. ИК-спектр, см⁻¹: 3440, 3335, 3080, 3020, 2980, 1760, 1700, 1655, 1550, 1240, 720.

Амид 3-(4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}-эндо]дец-8-ен-3,5-дион-4-ил)пропановой кислоты амид (10б). Выход 49.1%. Т.пл. 185–187 °С (разл.).

Морфолиламид 3-(4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6-эндо}]дец-8-ен-3,5-дион-4-ил)пропановой кислоты (10в). Выход 65.2%. Т.пл. 116–118 °С. ИК-спектр, см⁻¹: 3070, 2990, 1770, 1695, 1640, 1230, 735

N-(п-Толиламид) 3-(4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6-эндо}]дец-8-ен-3,5-дион-4-ил)пропановой кислоты (10г). Выход 71.4%. Т.пл. 150–151 °С. ИК-спектр, см⁻¹: 3225, 3180, 3045, 3020, 2970, 1765, 1700, 1645, 1540, 1255, 720.

N,N-Диэтиламид 3-(4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6-эндо}]дец-8-ен-3,5-дион-4-ил)пропановой кислоты (10д). Выход 78.8%. Т.пл. 53–55 °С. ИК-спектр, см⁻¹: 3070, 2995, 1770, 1705, 1640, 1240, 735.

Свойства синтезированных по данной методике амидов (11, 12) соответствуют данным, приведенным в [3].

Общая методика получения эпоксидных производных (13–17). К раствору 2 ммоль соответствующего олефина в 4–5 мл 98 % муравьиной кислоты добавляли 5 ммоль 50% водного раствора пероксида водорода. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре до окончания реакции (данные ТСХ), летучие вещества удаляли при пониженном давлении, к остатку добавляли 3–4 мл воды, полученный осадок отфильтровывали, высушивали и перекристаллизовывали из 2-пропанола или бензола. Физические свойства и спектральные параметры синтезированных по данной методике эпоксидов приведены в табл. 1, 2.

Библиографические ссылки

1. **Наканиси К.** Инфракрасные спектры и строение органических соединений / К. Наканиси. – М., 1965. – 209 с.
2. **Тарабара И.Н.** 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. Хімія. – 2002. – Вип. 8. – С. 36–40.
3. **Тарабара И.Н.** 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. Хімія. – 2003. – Вип. 9. – С. 35–41.
4. **Тарабара И.Н.** 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. хим. – 2003. – Т. 39. – Вып. 11. – С. 1745–1746.
5. **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.
6. **Тарабара И.Н.** Синтез и превращения новых производных 2-(3,5-диоксо-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]-дец-8-ен-4-ил)пентандиовой кислоты / И.Н. Тарабара, Я.С. Бондаренко, А.А. Жураковский, А.В. Бондаренко, Л.И. Касьян // Вопросы химии и хим. технологии. – 2006. – № 4. – С. 46–49.
7. **Тарабара И.Н.** Имиды ряда норборнена в реакциях с реактивами Гриньяра / И.Н. Тарабара, И.В. Ткаченко, Л.И. Касьян // Тези доп. ХХІ Української конференції з органічної хімії. Чернігів, 2007. – С. 323.
8. **Шевченко О.Л.** Восстановление имидов ряда эпоксинорборнана в системе NaBH₄-MeOH-THF / О.Л. Шевченко, И.В. Ткаченко, В.А. Пальчиков, И.Н. Тарабара // Тези доп. V Всеукраїнської конференції молодих вчених та студентів з актуальних питань хімії. – Днепропетровск, 2007. – С. 52.
9. **Tori K.** Nuclear Magnetic Resonance Studies of bridged Ring Systems. IV. Epoxides / K. Tori, K. Kitahonoki, H. Tanida, T. Tsuji // Tetrahedron Lett . – 1964. – N 11. – P. 559–564.

Надійшла до редколегії 02.06.08