

УДК 547.217.1

Татьяна С. Оковитая, Игорь Н. Тарабара*

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

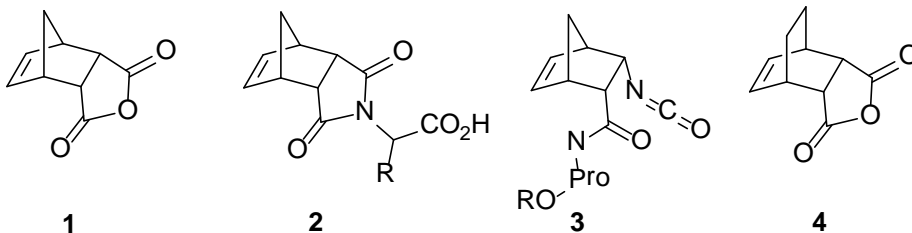
СИНТЕЗ И НЕКОТОРЫЕ РЕАКЦИИ 2-(3,5-ДИОКСО-4-АЗАТРИЦИКЛО[5.2.2.0^{2,6}]УНДЕЦ-8-ЕН-4-ИЛ)ПРОПАНОВОЙ КИСЛОТЫ

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].

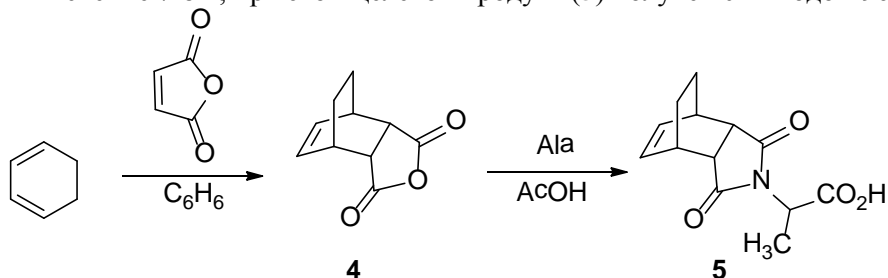
Позже изучены реакции ангидрида (1) с гидрохлоридами метиловых эфиров глицина, аланина, фенилглицина, валина, изолейцина, серина и цистина, взятых в рацемической и оптически активной формах [2]. Важные продукты получены на основе эфиров пролина [3; 4], в их числе – конформационно жесткие аналоги энзимов, пептиды, псевдопептиды и синтоны для их создания, в частности, соединения (3) [5].



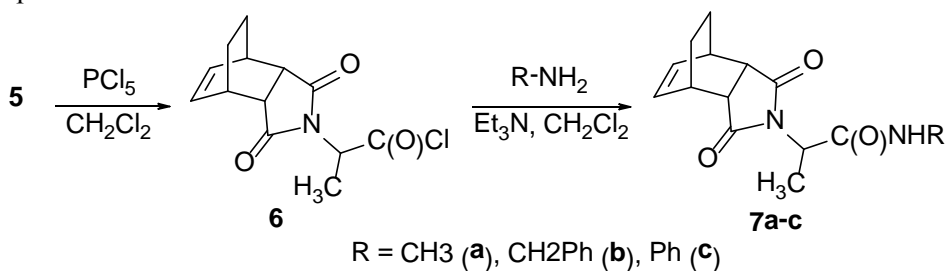
Ряд работ в этой области выполнен ранее и на нашей кафедре, на основе молекул типа (2) получен обширный ряд новых амидов, мочевины, уретанов [6-8]. С другой стороны, мы не нашли ни одной работы, посвященной производным, синтезированным на основе аналога (1) – 4-оксатрицикло[5.2.2.0^{2,6}]ундец-8-ен-3,5-диона (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.

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

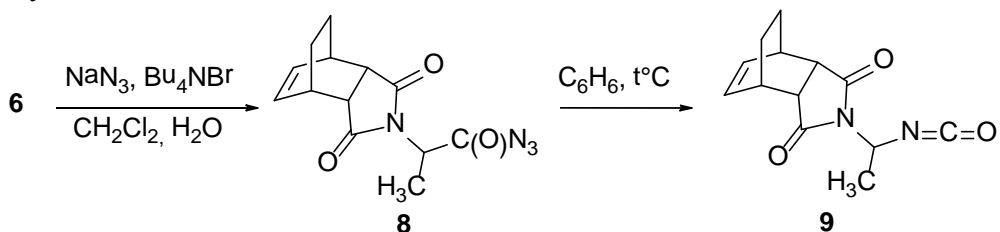
Результаты и их обсуждение. 4-Оксатрицикло[5.2.2.0^{2,6}]ундец-8-ен-3,5-дион (**4**) синтезирован по классической методике [9] реакцией 1,3-циклогексадиена с малеиновым ангидридом в бензоле. Конденсацию ангидрида (**4**) с аланином проводили в стандартных условиях – кипячением в избытке ледяной уксусной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



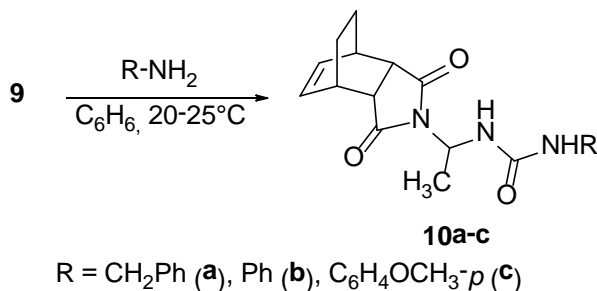
Далее при действии небольшого избытка пентахлорида фосфора в хлористом метиле кислота (**5**) легко трансформирована в хлорангидрид (**6**), который в реакциях с рядом простых аминов в присутствии триэтиламина превращен в амиды (**7a-c**); структура последних подтверждена с помощью данных ИК-спектров 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 азиды (**8**) в бензоле в течение 1-1,5 ч получен изоцианат (**9**), структура которого косвенно подтверждена превращением в соответствующие мочевины (**10 a-c**); 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.

Експериментальна частина

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 TMC 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-с). 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 послідовально промивали водою, розбавленою мінеральною кислотою, 5 %-ним розчином гідрокарбонату натрію, висушували і кристалізували із 2-пропанолу.

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

N-Бензил-2-(3,5-діоксо-4-азатрицикло[5.2.2.0^{2,6}]ундец-8-ен-4-ил)пропанамід (7б). Вихід 83.5 %, т. пл. 124-126 °С. ІК-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-Феніл-2-(3,5-діоксо-4-азатрицикло[5.2.2.0^{2,6}]ундец-8-ен-4-ил)пропанамід (7с). Вихід 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-Діоксо-4-азатрицикло[5.2.2.0^{2,6}]ундец-8-ен-4-ил)пропанойл азид (8). К інтенсивно перемішуваної суміші 7.0 г (26.2 ммоль) хлорангідрида (6) і 0.05 г (0.15 ммоль) ТБАБ в 40 мл сухого хлористого метилена при зовнішньому охолодженні холодною водою по краплям додавали розчин 2.2 г (33.8 ммоль) азиду натрію в 5-6 мл води і продовжували перемішування до закінчення реакції (данні ТСХ). Органічний шар відділяли, промивали водою, короткочасно висушували прокаленим сульфатом магнія і видаляли хлористий метилен в вакуумі водоструйного насоса без зовнішнього нагрівання. Утворений твердий залишок одразу ж використовували без додаткової очистки на наступній стадії; вихід 7.0 г (97.2 %).

Обща методика отримання мочевин, похідних 2-(3,5-діоксо-4-азатрицикло[5.2.2.0^{2,6}]ундец-8-ен-4-ил)пропанової кислоти (10 а-с). Отриманий на попередній стадії азид (8, 7.0 г, 26 ммоль) розчиняли в 30 мл абсолютного бензолу і обережно кип'ятили отриману суміш до закінчення виділення азоту (1.0-1.5 ч). Після охолодження отриману суміш розділяли на три частини і до кожної частини без перемішування додавали 8.5 ммоль відповідного аміна. При цьому практично одразу ж спостерігалося утворення осаду, супроводжується підвищенням температури реакційної суміші до 35-40 °С. На наступний день утворився осадок відфільтровували, промивали бензолом, висушували і двічі кристалізували із 2-пропанолу.

1-[1-(3,5-Діоксо-4-азатрицикло[5.2.2.0^{2,6}]ундец-8-ен-4-ил)етил-3-бензилмочевина (10а). Вихід 81.5 %, т. пл. 144-146 °С. ІК-спектр, см⁻¹: 3380, 3360, 1770, 1720, 1670, 1550, 1250.

1-[1-(3,5-Діоксо-4-азатрицикло[5.2.2.0^{2,6}]ундец-8-ен-4-ил)етил-3-фенілмочевина (10б). Вихід 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-Діоксо-4-азатрицикло[5.2.2.0^{2,6}]ундец-8-ен-4-ил)етил-3-(4-метоксифеніл)мочевина (10с). Вихід 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.

Tetiana S. Okovyntaya, Igor 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**

Novel 2-(3,5-dioxo-4-azatricyclo[5.2.2.0^{2,6}]undec-8-ene-4-yl)propanoic acid was synthesized from easily accessible starting material, 4-oxatricyclo[5.2.2.0^{2,6}]undec-8-ene-3,5-dione. Chemical reactivity of the title was investigated. In particular, it was converted into the corresponding acyl chloride and simple amides. Curtius rearrangement of the acyl azide delivered an isocyanate, which was then transformed into a series of polycyclic ureas. Noteworthy, the thermal rearrangement of the azide underwent without interference from the strained double bond present in the parent compound.

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.

Тетяна С. Оковита, Ігор М. Тарабара

*Дніпропет ровський національний університ ет імені Олесея Гончара, пр. Гагаріна, 72,
Дніпропет ровськ 49010, Україна*

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

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 хлорангідриду 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 ангідриду, 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.

References

1. Koch, H., Kotlan, J., Farkouh, E., Linder M. Thalidomid-Analoga, 3.Mitt. Mh. Chem., 1971, 102, p. 609-621.
2. Biagini, S. C. G., Bush, S. M., Gibson, V. C. The Synthesis of N-Norbornenyl-Amino Acids and Esters: Monomers for the Preparation of Well Defined Polymers. Tetrahedron Lett., 1995, 51, no. 26, p. 7247-7262.
3. Jones, I. G., Jones, W., North, M. Synthesis of Enantiomerically Pure, All Syn, Tetra and Pentasubstituted Cyclopentanes by the Desymmetrisation of Endo-Norborn-5-ene-2,3-dicarboxylic Anhydrides. Synlett., 1997, no. 12, p. 1478-1480.
4. Jones, I. G., Jones, W., North, M. The Synthesis of Conformationally constrained Analogues of the ACE Inhibitor Idrapril. Tetrahedron Lett., 1999, 55, no. 1, p. 279-290.
5. Hibbs, D. E., Hursthouse, M. B., Jones, I. G. Synthesis of Peptides and Pseudopeptides Incorporating an Endo-(2S,3R)-norborn-5-ene Residue as a Turn Inducer. J. Org. Chem., 1998, 63, p. 1496-1504.
6. Tarabara, I. N., Yarovoy, M. Yu., Isaev, A. K., Kasyan, L. I. Synthesis and epoxidation amides of bicyclo[2.2.1]hept-2-ene-endo-5,endo-6-dicarboximidoacetic acids. Visn. Dnipropetr. Univ.: Khim., 2002, no. 7, p. 36-41.
7. Tarabara, I. N., Yarovoy, M. Yu., Bondarenko, Ya. S., Kasyan, L.I. Synthesis and some reaction azide of bicyclo[2.2.1]hept-2-ene-endo-5,endo-6-dicarboximidoacetic acids. Russ. J. Org. Chem., 2003, 39, no. 11, p. 1745-1746.
8. Tarabara, I. N., Bondarenko, Ya. S., Kasyan L. I. New ureas of norbornene fragmebt containing. 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