

УДК 547.312: 547.327

Ярослав С. Бондаренко*

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

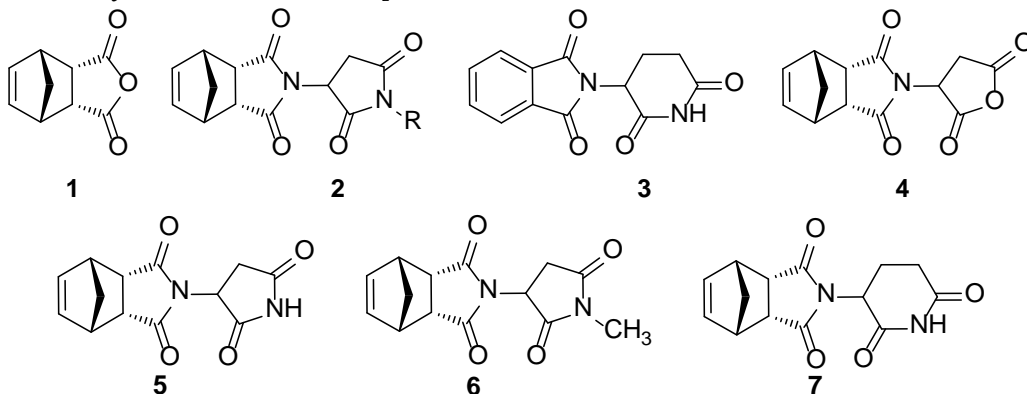
ОСОБЕННОСТИ АМИНОЛИЗА АНГИДРИДА 2-(3,5-ДИОКСО-4-АЗАТРИЦИКЛО[5.2.1.0^{2,6-эндо}]ДЕЦ-8-ЕН-4-ИЛ)- БУТАНДИОВОЙ КИСЛОТЫ

Описан синтез ряда новых амидных и имидных производных 2-(3,5-диоксо-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6-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 аминокислотами, 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].

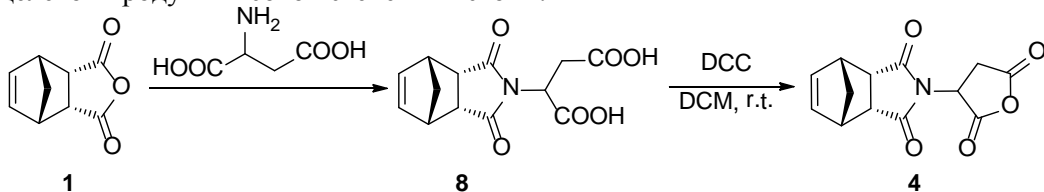


Целью данной работы является получение и изучение реакционной способности новых имидов (2) – производных 2-(3,5-диоксо-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6-эндо}]дец-8-ен-4-ил)бутандиовой кислоты.

Результаты и их обсуждение. 2-(3,5-Диоксо-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6-эндо}]дец-8-ен-4-ил)бутандиовая кислота (8) была получена кипячением эквимольных

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

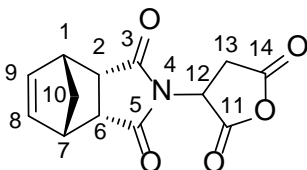
количество ангидрида (1) и 2-аминобутандиовой кислоты в ледяной уксусной кислоте [4]. Ангидрид (4) синтезирован с использованием предложенной нами ранее для аналогичных структур методики – путем обработки кислоты (8) эквимольным количеством дициклогексилкарбодиимида (DCC) в дихлорметане при комнатной 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 C¹⁴, чему благоприятствуют и большая величина заряда на атоме карбонильной группы C¹⁴ и меньший порядок связи C₁₄=O.

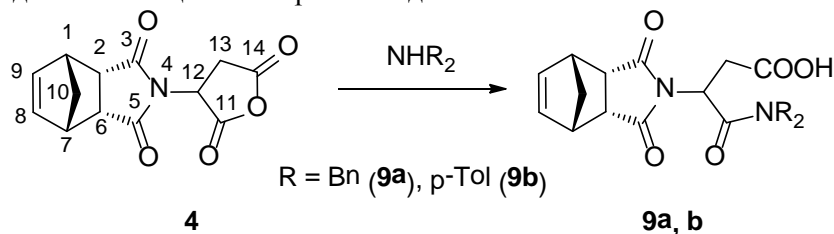
Таблица 1

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} , eV		-10.3876	-10.5856
E _{НВМО} , eV		-0.0639	-0.0703
ΔE, eV		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=C ₁₄		-0.2795	-0.2796
Заряд O=C ₁₂		-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

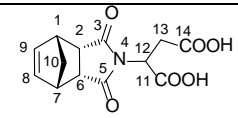
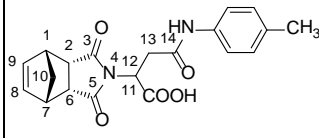
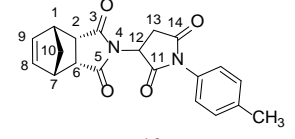
Проведено взаємодіє ангідриду (4) с амінами різної природи; отримано ряд нових амідокислот (9a, b), структура амідокислоти була (9b) підтверджена с допомогою спектральних даних.



В спектрах ЯМР ^1H , записаних для амідокислоти (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 ^1H 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] амідокислота (9b) была превращена в соответствующий имид (10), структура которого подтверждена данными спектра ЯМР ^1H (табл. 2).

Експериментальная часть

ИК-спектры измеряли на спектрометре «UR-20» для образцов соединений в таблетках с бромидом калия. Спектры ЯМР ^1H 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-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°C. ИК-спектр, см⁻¹: 3230, 1770, 1750, 1715, 1700, 1260, 720. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д. (200 МГц, DMSO-*d*₆): 12.53 ушс (2H, COOH), 5.96 м

(2H, H⁸, H⁹), 4.74 м (1H, H¹¹, ³J_{11,12} 6.1), 3.34 м (2H, H², H⁶), 3.22 м (1H, H¹), 3.15 м (1H, H⁷), 2.41 дд (1H, H^{12A}, ³J_{12,11} 6.1), 1.83 дд (1H, H^{12B}), 1.49 д (2H, H^{10s}, H^{10a}).

Ангидрид 2-(3,5-диоксо-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6-ендо}]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°C, R_f 0.66.

N-(*n*-Толлил)амид 2-(3,5-диоксо-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6-ендо}]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 ¹H, 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, H⁸), 5.85 м (1H, H⁹), 5.00 м (1H, H¹¹, ³J_{11,12} 6.8), 3.39 м (1H, H²), 3.35 м (1H, H⁶), 3.23 м (2H, H¹, H⁷), 3.08 дд (1H, H^{12A}, ³J_{12,11} 6.8, ²J_{12,12} 15.6), 2.61 дд (1H, H^{12B}), 3.23 с (3H, CH₃), 1.50 д (2H, H^{10s}, H^{10a}).

N-Бензиламид 2-(3,5-диоксо-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6-ендо}]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°C.

N-(*n*-Толлил)имид 2-(3,5-диоксо-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6-ендо}]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. 238-240 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д. (200 МГц, DMSO-*d*₆): 7.31 д (2H, H аром.), 7.09 д (2H, H аром.), 6.15 м (1H, H⁸), 6.02 м (1H, H⁹), 5.06 м (1H, H¹¹, ³J_{11,12} 4.5), 3.44 м (2H, H², H⁶), 3.28 м (2H, H¹, H⁷), 3.14 дд (1H, H^{12A}, ³J_{12,11} 4.5, ²J_{12,12} 10.0), 3.07 дд (1H, H^{12B}), 2.35 с (3H, CH₃), 1.56 д (2H, H^{10s}, H^{10a}).

Библиографические ссылки

1. 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. 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 эпоксирирование 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[5.2.1.0^{2,6-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 of quantum 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.

Yaroslav 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

The synthesis of new amide and imide derivatives of 2-(3,5-dioxo-4-azatricyclo[5.2.1.0^{2,6-endo}]dec-8-en-4-yl)butanedioic acid is described. The title amides were synthesized via corresponding diacid anhydride, which was treated with various amines. It has been shown that aminolysis with *p*-toluidine selectively delivers a single product, namely 2-(3,5-dioxo-4-azatricyclo[5.2.1.0^{2,6-endo}]dec-8-en-4-yl)-4-oxo-4-(*p*-tolylamino)butanedioic acid. This selectivity can be explained by the charge distribution in the starting anhydride and by larger LUMO coefficient on one of the carbonyl groups. One of the title amido acids could be converted into the corresponding cyclic imide by refluxing in pyridine. This imide is a close structural analog of thalidomide.

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

Ярослав 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

Описано синтез ряду нових амідних та імідних похідних 2-(3,5-діоксо-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6-ендо}]дец-8-ен-4-іл)бутандіової кислоти – продукту конденсації ендикового ангідриду та аспарагінової кислоти. Проведено квантово-хімічне дослідження розподілу електронної густини у ангідриді вище згаданої кислоти, результати якого свідчать про більшу вигідність атаки нуклеофілним 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; амінокислота; регіохімія; AM1.

References

1. 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. 8, p. 36-40.
2. Bondarenko, Ya. S. Nitrogen containing derivatives of mono- and dicarboxylic acids with norbornene fragment. PhD dissertation. Oles Gonchar Dnipropetrovsk National University, Dnipropetrovsk, 2007.

3. Tarabara, I. N., Yarovoy, M. Yu., Kasyan, L. I., Bondarenko, Ya. S. Synthesis and epoxidation amides of α -(bicyclo[2.2.1]hept-2-ene-endo-5,endo-6-dicarboximido)-propionic acids. *Visn. Dnipropetr. Univ.: Khim*, 2003, no. 9, p. 35-41.
4. Tarabara, I. N., Bondarenko, Ya. S., Kasyan, L. I. New ureas of norbornene fragment containing. *Voprosyi khimii i khimicheskoy tehnologii*, 2004, no. 3, p. 45-49.
5. Koch, H., Kotlan, J. Thalidomid Analoga. *Monatsh. Chem.*, 1966, 97, no. 6, p. 1648-1659.
6. Koch, H., Kotlan, J., Braun, H. Thalidomid Analoga, 2. *Mitt. Monatsh. Chem.*, 1967, no. 3, p. 702-712.
7. Tarabara, I. N., Bondarenko, Ya. S., Zhurakovskiy, A. A., Bondarenko, A. V., Kasyan, L. I. Synthesis and transformations of new derivatives of 2-(3,5-dioxo-4-azathreecyclo[5.2.1.0^{2,6-endo}]dec-8-ene-4-yl)pentanedioic acid. *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. Development and use of quantum mechanical molecular models. 76. AM1: A New General Purpose Quantum Mechanical Model. *J. Amer. Chem. Soc.*, 1985, vol. 107, no. 13, p. 3902–3909.

Надійшла до редколегії 18.03.13