

Исследование взаимодействия amino-содержащих подандов с ацетоуксусным эфиром и его циклическим аналогом

Е.С. Радионова,^{*1} Ю.А. Титова,^{1,2} О.В. Федорова,^{1,2} Г.Л. Русинов,^{1,2} В.Н. Чарушин^{1,2}

¹Уральский федеральный университет им. первого Президента России Б. Н. Ельцина, ул. Мира, 19, Екатеринбург. E-mail: sintonin@mail.ru

²Институт органического синтеза им. И. Я. Постовского УрО РАН, ул. С. Ковалевской, 22 / Академическая, 20, Екатеринбург.

Поданды с фрагментами аминокротоната и ацетоацетамида получены в толуоле при нагревании в отсутствии катализатора amino-содержащих подандов с ацетоуксусным эфиром и 2,2,6-триметил-4Н-1,3-диоксин-4-оном, соответственно. Повысить селективность процесса получения подандов с фрагментами аминокротоната удалось путем использования наноразмерных оксидов TiO₂, TiO₂-SiO₂ и ультразвуковой обработки. В результате трехкомпонентной конденсации Биджинелли ацетоацетамид-содержащих подандов с бензальдегидом и мочевиной получены поданды с фрагментами 3,4-дигидропириимидин-2-(1Н)-она.

Введение

Аминокротонаты и ацетоацетамиды являются интересными классами органических соединений, которые нашли широкое применение в органической химии для синтеза разнообразных гетероциклов. Аминокротонаты являются синтонами для синтеза целого ряда биологически активных соединений, содержащих пирролохинолон-, имидазол- и др. гетероцикл-содержащие системы^{1,2}. Ацетоацетамиды были успешно применены в мультикомпонентной реакции Биджинелли для синтеза дигидропириимидинов³.

Важность ациклических аналогов краун-эфиров (подандов) в разных областях химии хорошо известна. Большое разнообразие структурных фрагментов, которые могут быть введены по обоим концам полиэтиленгликолевой цепи подандов, позволяет в широких пределах изменять их спектр действия. Показано, к примеру, что поданды можно использовать в качестве межфазных катализаторов и комплексообразователей, кроме того соединения этого типа обладают способностью проникать через биологическую мембрану^{4,5,6}. Таким образом, соединения, содержащие фрагменты аминокротоната и

ацетоацетамида, соединенные гибким линкером, могут представлять интерес как для органической, так и для фармацевтической химии. Ранее нами уже были синтезированы ацетоацетанилид-содержащие поданды с различной длиной полиэфирной цепи. Продолжая исследования в этом направлении, мы изучили взаимодействие аминоподандов с ацетоуксусным эфиром и его циклическим аналогом в синтезе дизамещенных полиэфиров с фрагментами ацетоацетамида и аминокротоната.

Результаты и обсуждение

С целью получения подандов с фрагментом ацетоацетамида, нами была проведена реакция amino-содержащих подандов 1a и 1b с 2,2,6-триметил-4Н-1,3-диоксин-4-оном 2, который уже был нами ранее использован для синтеза ацетоацетанилид-содержащих подандов⁷. Показано, что соединения 4a и 4b образуются при нагревании исходных реагентов в толуоле без катализатора (рис. 1). В спектре ЯМР ¹H соединения 4a наблюдаются сигналы протонов метоксигрупп при 2.13 м. д., протонов NH-групп в области 8.07 м. д., а также сигналы мультиплетов при 3.21–3.24 и 3.40–3.43 м. д., соответствующих оксипропиленовому фрагменту. Взаимодействие аминов 1a и

1b с ацетоуксусным эфиром 3 в тех же условиях (толуол, 90 °С) не привело к образованию подандов 4a и 4b. Вместо них были получены дизамененные полиэфиры с фрагментами аминокротоната 5a и 5b (рис. 1). Нами было отмечено, что при использовании в качестве катализатора наноразмерных оксидов TiO_2 или $\text{TiO}_2\text{-SiO}_2$ селективность образования подандов 5a и 5b повышается и можно обойтись без дополнительной очистки реакционной массы. Дальнейшие исследования этой реакции с участием аминов 1a показали, что при использовании ультразвукового облучения аминокротонат-содержащие поданды 5a образуются за 10 мин (вместо 21 ч. при нагревании) с аналогичными выходами (55%). В спектре ЯМР ^1H подандов 5a и 5b присутствуют сигналы протонов этоксигрупп при 1.13 м. д. (OCH_2CH_3) и 3.95 м. д. (OCH_2CH_3), протоны групп CH при 4.34 м.д., а также сигналы протонов групп NH при 8.58 м. д.

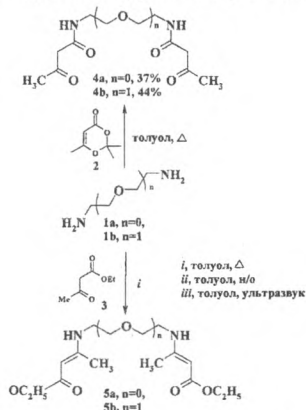


Рис.1. Синтез ацетоацетамид- и аминокротонат-содержащих подандов

Поскольку одна из важных областей применения ацетоацетамидов связана с получением на их основе различных производных пиридина, далее нами был осуществлен синтез дигидропиридин-содержащих подандов 6a, по средствам трехкомпонентной конденсации Биджинелли между бензальдегидом, мочевиной и ацетоацетамид-содержащим подандом 4a, выступающим в роли СН-

активного компонента. Опираясь на предыдущую работу⁷, в которой поданды с фрагментами 3,4-дигидропиридин-2-(1H)-она были получены в условиях реакции Биджинелли в присутствии полифосфорной кислоты, синтез подандов 6a был осуществлен в аналогичных условиях (рис. 2).

Формирование дигидропиридинового цикла на полиэфирной матрице поданда подтверждается спектральными данными. Об этом свидетельствует наличие в спектре ЯМР ^1H синтезированного соединения 6a сигналов протонов группы CH при 5.23 м.д., появление двух групп NH дигидропиридинового цикла при 7.47 и 7.57 м. д., а также смещение сигналов протонов оксэтиленового фрагмента в более слабое поле по сравнению с исходным amino-содержащим подандом 4a.

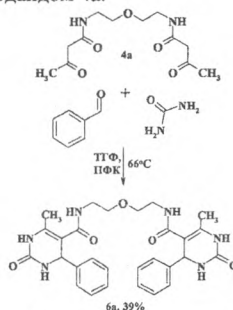


Рис.2. Синтез дигидропиридин-содержащего поданда 6a

характерных сигналов протонов. Таким образом, в результате проведенных исследований разработан метод синтеза ацетоацетамид- и аминокротонат-содержащих подандов, отличающихся длиной оксэтиленового фрагмента. Оптимизировано получение последних с использованием ультразвуковой обработки или наноразмерных оксидов TiO_2 , $\text{TiO}_2\text{-SiO}_2$. На основе ацетоацетамид-содержащих подандов получены дигидропиридин-содержащие поданды по реакции Биджинелли в присутствии каталитических количеств полифосфорной кислоты.

Экспериментальная часть

ИК спектры зарегистрированы на фурье-спектрометре Spectrum One фирмы Perkin Elmer в интервале 4000–400 см^{-1} с помощью приставки диффузного отражения. Спектры ЯМР ^1H зарегистрированы на спектрометре Bruker DRX 400 (400 МГц) в $\text{DMSO-}d_6$, внутренний стандарт ТМС. Элементный анализ (С, Н, N) выполнен на анализаторе Carlo Erba 1108. Температуры плавления определены на комбинированных столиках Boettius и не корректировались. Контроль за ходом реакций и чистотой синтезированных соединений осуществлён методом ТСХ на пластинках Sorbfil, проявитель – пары иода.

В работе использованы наноразмерные оксиды TiO_2 и $\text{TiO}_2\text{-SiO}_2$, полученные по описанной ранее методике⁸, 2,2'-оксибис(этиламин) (98%) и 2,2'-(этилендиокси)диэтиламин (98%) фирмы Реахим, 2,2,6-триметил-4Н-1,3-диоксин-4-он (94%) и ПФК (84%) фирмы Lancaster, ацетокислый эфир (99%), бензальдегид (98%) и мочевины (98%) фирмы Acros Organics, органические растворители (х. ч.) фирмы Вектон.

Синтез ацетоацетамид-содержащих подандов 4а, 4б (общая методика). Смесь 1.0 г (7 ммоль) 2,2,6-триметил-4Н-1,3-диоксин-4-она (2), 2.3 ммоль аминокислотного поданда 1а, 1б и 3.5 мл толуола перемешивают при 90 °С в течение 21 ч. По окончании реакции (контроль методом ТСХ, элюент EtOAc –гексан– CHCl_3 , 5:4:1) толуол отгоняют, сухой остаток растирают с Et_2O , отфильтровывают и перекристаллизуют из EtOAc .

N,N' -(2,2'-Оксибис(этан-2,1-диил)бис(3-оксобутанамид) (4а). Выход 0.23 г (37%), бежевый порошок, т. пл. 99–100 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1129 (ν_{as} , $-\text{O}-\text{C}_{\text{Alk}}$); 1363, 1417 ($-\text{CO}-\text{C}_{\text{Alk}}$); 3270 (N–H); 1712 (C=O); 1640, 1556, 1314 ($-\text{CO}-\text{NH}-$); 3089, 2883 ($\text{C}_{\text{Alk}}-\text{H}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J, Гц): 2.13 (6H, с, 2 CH_3); 3.21–3.24 (4H, м) и 3.40–3.43 (4H, т, J=5.7, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2$); 3.30 (4H, с, 2 COCH_2CO); 8.07 (2H, с, 2NH). Найдено, %: С 53.15; Н 7.49; N 10.17.

$\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5$. Вычислено, %: С 52.94; Н 7.35; N 10.29.

N,N' -(2,2'-(Этан-1,2-диилбис(окси)бис(этан-2,1-диил)бис(3-оксобутанамид) (4б). Выход 0.32 г (44%), бежевый порошок, т. пл. 80–81 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1140 (ν_{as} , $-\text{O}-\text{C}_{\text{Alk}}$); 1363, 1456 ($-\text{CO}-\text{C}_{\text{Alk}}$); 3243 (N–H); 1716 (C=O); 1666, 1574, 1320 ($-\text{CO}-\text{NH}-$); 3088, 2869 ($\text{C}_{\text{Alk}}-\text{H}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J, Гц): 2.13 (6H, с, 2 CH_3); 3.20–3.23 (4H, м), 3.41–3.43 (4H, т, J=5.7) и 3.51 (4H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2$); 3.30 (4H, с, 2 COCH_2CO); 8.12 (2H, с, 2NH). Найдено, %: С 53.16; Н 7.72; N 8.77. $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_6$. Вычислено, %: С 53.16; Н 7.59; N 8.86.

Синтез аминокротонат-содержащего поданда 5а. Смесь 3.75 г (28.8 ммоль) ацетокислого эфира (3), 1 г (9.6 ммоль) аминокислотного поданда 1а и 6 мл толуола перемешивают при 90 °С в течение 20 ч. По окончании реакции (контроль методом ТСХ, элюент EtOAc –гексан– CHCl_3 , 5:4:1) толуол отгоняют. Полученное масло очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя в качестве элюента CHCl_3 , сушат на воздухе. Выход 1.70 г (54%).

Б. К раствору, состоящему из ацетокислого эфира 3 (3.75 г, 28.8 ммоль), аминокислотного поданда 1а (1 г, 9.6 ммоль) в 6 мл толуола добавляют 1.9 ммоль нанооксида титана или двойного нанооксида $\text{TiO}_2\text{-SiO}_2$. Реакционную смесь нагревают при перемешивании в течение 20 ч. По окончании реакции (контроль методом ТСХ, элюент EtOAc –гексан– CHCl_3 , 5:4:1) толуол отгоняют. Полученное масло сушат на воздухе. Выход 2.33 г (74%).

В. Раствор 3.75 г (28.8 ммоль) ацетокислого эфира (3) и 1 г (9.6 ммоль) аминокислотного поданда (1а) в 6 мл толуола подвергают ультразвуковому воздействию в течение 10 мин. По окончании реакции (контроль методом ТСХ, элюент EtOAc –гексан– CHCl_3 , 5:4:1) толуол отгоняют. Полученное масло очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя в качестве элюента CHCl_3 , сушат на воздухе. Физико-химические характеристики

соединения 5а, полученного с использованием ультразвука, в условиях катализа ноназмерными оксидами и при обычном нагревании реакционной смеси, совпадают. Выход 1.71 г (55%).

(2Е,2'Е)-Диэтил 3,3'-(2,2'-Оксисбис(этан-2,1-диил)бис(азандиил))дибут-2-еноат (5а). Желтое масло. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1141 ($\nu_{\text{ас}}$, $-\text{O}-\text{C}_{\text{Алк}}$); 3291 (N-H); 1652, 1505 ($-\text{CO}-\text{NH}-$); 2930, 2978 ($\text{C}_{\text{Алк}}-\text{H}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J, Гц): 1.12–1.14 (6H, м, 2CH_3); 1.90 (6H, с, 2CH_3); 3.35–3.39 (4H, м) и 3.51–3.55 (4H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2$); 3.92–3.97 (4H, м, CH_3CH_2); 4.34–4.35 (2H, м, 2CH); 8.59 (2H, с, 2NH). Найдено, %: C 58.46; H 8.13; N 8.88. $\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_5$. Вычислено, %: 58.51; H 8.59; N 8.53.

Синтез аминокротонат-содержащего поданда 5b проводят аналогично предыдущей методике В для соединения 5а.

(2Е,14'Е)-Диэтил-3,14'-диметил-7,10-диоксо-4,13-диазагексадека-2,14-диен-1,16-диоат (4b). Выход 1.00 г (40%), светло-желтый порошок, т. пл. 65–66 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1140 ($\nu_{\text{ас}}$, $-\text{O}-\text{C}_{\text{Алк}}$); 3291 (N-H); 1652, 1505 ($-\text{CO}-\text{NH}-$); 2929, 2977 ($\text{C}_{\text{Алк}}-\text{H}$), 1605 ($\nu_{\text{с}}$, $-\text{C}=\text{C}-$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J, Гц): 1.11–1.14 (6H, м, 2CH_3); 1.89 (6H, с, 2CH_3); 3.34–3.37 (4H, м) и 3.51–3.56 (8H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2$); 3.92–3.97 (4H, м, CH_3CH_2); 4.34 (2H, с, 2CH); 8.58 (2H, с, 2NH). Найдено, %: C 58.05; H 8.45; N 7.62. $\text{C}_{18}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_6$. Вычислено, %: 58.04; H 8.66; N 7.52.

Синтез дигидропиримидин-содержащего поданда ба. Смесь 0.23 г (2.2 ммоль) бензальдегида, 0.39 г (6.6 ммоль) мочевины, 0.32 г (3.3 ммоль) ПФК и 7 мл ТГФ кипятят в течение 14 ч, затем добавляют 0.3 г (1.1 ммоль) ацетоацетамид-содержащего поданда 4а. Реакционную смесь продолжают кипятить при перемешивании в течение 18 ч. Выпавший осадок отфильтровывают, многократно промывают водой от

мочевины и перекристаллизовывают из 1-бутанола.

N,N' -(2,2'-окисбис(этан-2,1-диил)бис(6-метил-2-оксо-4-фенил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксаимид) (6а). Выход 0.23 г (39%), светло-бежевый порошок, т. пл. 209–210 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 757, 1459 (Ar); 1109 ($\nu_{\text{ас}}$, $-\text{O}-\text{C}_{\text{Алк}}$); 3249 (N-H); 1670, 1518, 1315 ($-\text{CO}-\text{NH}-$); 2930 ($\text{C}_{\text{Алк}}-\text{H}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J, Гц): 1.98 (6H, с, 2CH_3); 3.03–3.09 (2H, м), 3.16–3.21 (2H, м) и 3.23–3.26 (4H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2$); 5.23 (2H, с, $6,6'-\text{CH}$); 7.21–7.23 (6H, м, H Ar); 7.28–7.31 (4H, м, H Ar); 7.46 (2H, с, 2NH); 7.55–7.57 (2H, с, 2NH); 8.53 (2H, с, 2NH). Найдено, %: C 61.48; H 6.27; N 15.14. $\text{C}_{38}\text{H}_{36}\text{N}_6\text{O}_6 \cdot \text{H}_2\text{O}$. Вычислено, %: C 61.08; H 6.22; N 15.26.

Библиографический список

1. С. А. Ямашкин, Г. А. Романова, М. А. Юровская. *Вестн. Моск. ун-та, сер.2 химия*, **2004**, 45, 12.
2. H. Chai, Y. Zhao, C. Zhao and P. Gong. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **2006**, 14, 911.
3. A. Stadler, C. O. Kappe. *J. Comb. Chem.*, **2001**, 3, 624.
4. В. Вебер, Г. Гокель. *Межфазный катализ в органической химии*, Москва, **1980**.
5. F. Vogtle, H. Sieger, W. M. Muller, *HostQuestComplexChem. 1.*, Berlin, **1981**, 107 pp.
6. O. N. Chupakhin, G. L. Rusinov, N. A. Itsikson, D. G. Beresnev, O. V. Fedorova, I. G. Ovchinnikova. *Russ. Chem. Bull., Int.Ed.*, **2004**, 10, 2308.
7. Е. С. Радионова, Ю. А. Титова, М. Л. Иسنев, О. В. Фёдорова, Г. Л. Русинов, В. Н. Чарушин. *Химия гетероциклических соединений*, **2014**, 7, 1083.
8. О. А. Алисиенок, А. И. Максимовских, О. В. Фёдорова, А. Н. Мурашкевич, М. С. Валова, О. В. Корякова. *Журнал прикладной спектроскопии*, **2014**, 3, 402.