

УДК 547.861.6

МЕТИЛ 2-(3-ОКСО-2-ПИПЕРАЗИНИЛ)АЦЕТАТ В РЕАКЦИИ С ИЗОЦИАНАТАМИ И ИЗОТИОЦИАНАТАМИ

© 2004 г. С.М.Медведева, Х.С.Шихалиев, И.С.Фролова, А.С.Соловьев

Воронежский государственный университет

Взаимодействие метил 2-(3-оксо-2-пиперазинил)ацетата, полученного взаимодействием этилендиамина с диметилловым эфиром малеиновой кислоты, с изоцианатами и изотиоцианатами приводит к метил 2-(3-оксо-1-R-карбамоил-2-пиперазинил)ацетатам и метил 2-[1-R(тиоксо)метил-3-оксо-2-пиперазинил]ацетатам, соответственно.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время возрос интерес к соединениям, содержащим оксопиперазиновый цикл, которые из-за сходства с конформационно напряженными пептидами, а также благодаря своей противотромботической, противоопухолевой, противовоспалительной и анальгетической активности, широко используются в медицинской химии [1-6]. При этом одной из ключевых проблем конструирования новых и труднодоступных производных оксопиперазина остается выбор доступного субстрата, обладающего большими препаративными возможностями.

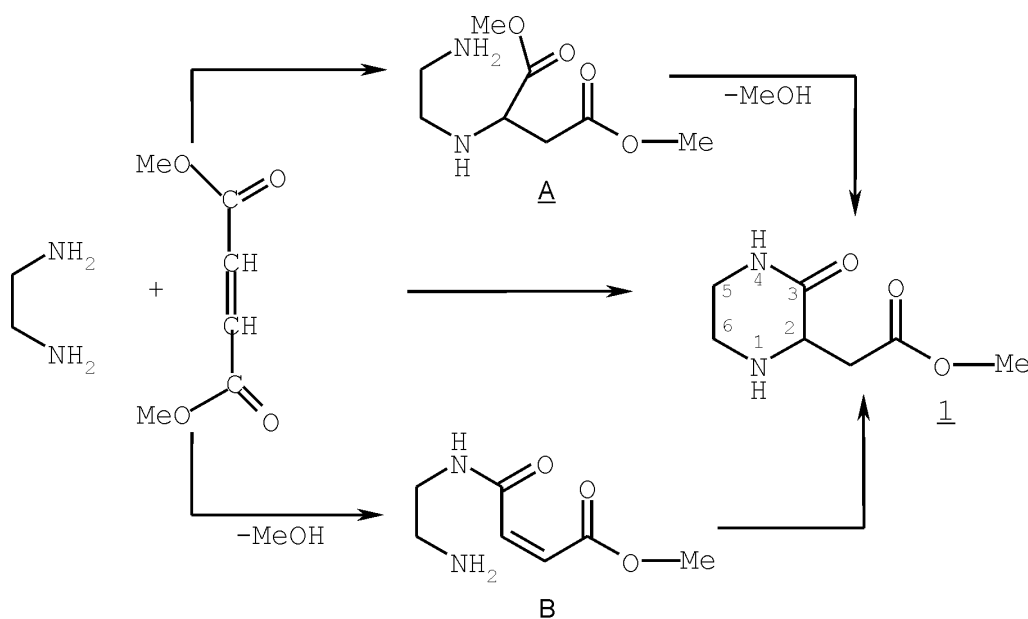
В этом плане перспективными являются различные легкодоступные бинуклеофилы. В частности, на основе этилендиамина можно получить замещенный оксопиперазин, имеющий несколько реакционных центров, по которым возможна дальнейшая модифи-

кация. Большие препаративные возможности этого соединения делают привлекательной разработку удобных методов синтеза новых производных этой гетероциклической системы. В связи с этим, цель данной работы заключалась в получении, на основе взаимодействия этилендиамина с диметилловым эфиром малеиновой кислоты, метил 2-(3-оксо-2-пиперазинил)ацетата и изучении его реакционной способности при взаимодействии с изоцианатами и изотиоцианатами.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Исходя из строения и реакционной способности исходных этилендиамина и диметиллового эфира малеиновой кислоты (далее ДММ), можно предположить два возможных пути этого взаимодействия: 1) Взаимодействие может вначале проходить как обычное присоединение аминогруппы этилендиамина по кратной связи ДММ по Михаэлю. При этом

Схема 1



образуется промежуточное соединение **A** (схема 1), которое далее замыкается в цикл при внутримолекулярном отщеплении молекулы метанола.

2) Кроме того, взаимодействие может начинаться с атаки аминогруппы этилендиамина по сложноэфирной группе ДММ. В результате этого при отщеплении молекулы метанола образуется промежуточное соединение **B**, которое, благодаря внутримолекулярному присоединению по Михаэлю, также замыкается в цикл (схема 1).

При этом, независимо от пути взаимодействия этилендиамина с ДММ, строение продуктов циклизации соединений **A** и **B** должно быть идентично.

Взаимодействие этилендиамина с ДММ проводилось при перемешивании эквимольных количеств реагентов в метаноле при охлаждении до 20°C (1 ч.), с последующим кипячением реакционной смеси в течение 20 мин. Таким образом, было получено (с выходом 80%) хроматографически чистое соединение, которому приписали структуру метил2-(3-оксо-2-пиперазинил)ацетата **1**.

Полученное соединение **1** представляет собой порошкообразное вещество белого цвета с четкой температурой плавления: Т.пл. = 91-92°C. Оно ограничено растворимо в диоксане, тетрагидрофуране, хлороформе; нерастворимо в бензоле, толуоле, петролейном эфире; хорошо растворимо в метаноле, ДМФА, ДМСО.

Строение полученного метил2-(3-оксо-2-пиперазинил)ацетата **1** доказано методом ПМР-спектроскопии. В спектре ПМР этого соединения в низком поле в области, характерной для сигналов протонов амидной группы [7], 7,56 м.д. проявляется сигнал протона амидной группы в виде уширенного синглета. Сигнал протона аминогруппы также проявляется в характерной области [7] сильного поля в районе 2,44 м.д. Химические сдвиги протонов метиленовых групп пиперазинового цикла наблюдаются в виде мультиплетов в районе 2,76 – 2,92 м.д., что характерно для всех протонов пиперазинового цикла [7]. Также в характерной области 3,62 м.д. наблюдается синглет трех протонов метоксигруппы [7]. Сигнал метинового протона в виде мультиплета находится в области 3,52 м.д., а сигналы двух магнитно неэквивалентных экземе-

тиленовых протонов наблюдаются в виде мультиплетов в области 3,12 – 3,24 м.д. Все это является убедительным доказательством того, что продукт взаимодействия этилендиамина с ДММ действительно имеет приписанную нами структуру.

Наличие в структуре оксопиперазина **1** нескольких реакционных центров: amino- и амидогрупп, карбонильной, а так же сложноэфирной групп делает возможным его дальнейшую модификацию. Нами были проведены реакции замещения водорода аминогруппы при взаимодействии с изоцианатами и изотиоцианатами.

Взаимодействие оксопиперазина **1** с изоцианатами проводилось при перемешивании эквимольных количеств реагентов в абсолютном тетрагидрофуране (ТГФ) при комнатной температуре. Продолжительность этих реакций – от 1 до 3 часов в зависимости от реакционной способности изоцианатов, которая падает при переходе от более реакционноспособных толуолсульфонил- и 3,4-дихлорфенилизотиоцианатов к 4- и 3-хлорфенил-, к фенилизотиоцианату и далее к менее реакционноспособному этилизотиоцианату.

Продуктам взаимодействия оксопиперазина **1** с изоцианатами была приписана структура метил2-(3-оксо-1-R-карбамоил-2-пиперазинил)ацетата **2a-f**.

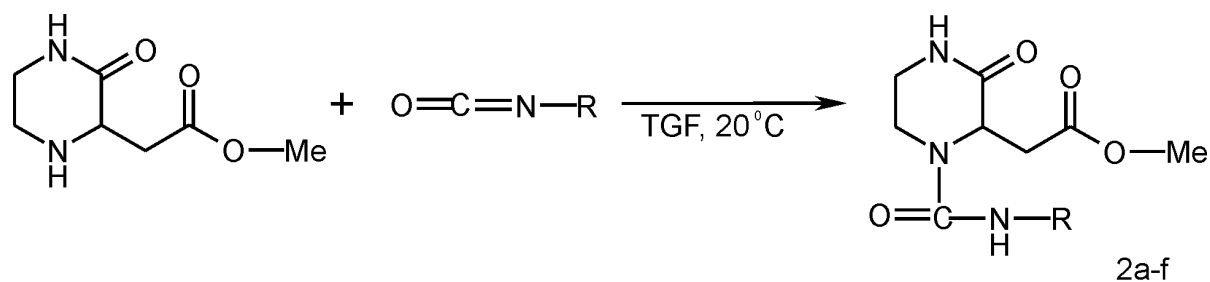
Выходы соединений **2a-f** варьируются в пределах от 55 до 70 %.

Соединения **2a-f** представляют собой порошкообразные вещества белого цвета с четкими температурами плавления. Они трудно растворимы во многих органических растворителях, за исключением ДМФА и ДМСО.

Характеристики соединений **2a-f** представлены в таблице 1.

Строение метил2-(3-оксо-1-R-карбамоил-2-пиперазинил)ацетатов **2a-f** подтверждается данными элементного анализа на углерод, водород и азот (Таблица 1) и доказывается данными ПМР-спектроскопии.

В спектрах ПМР соединений **2a-f** (Таблица 2), по сравнению со спектрами исходного соединения **1**, исчезает сигнал протона аминогруппы и появляется в районе слабого поля сигнал протона еще одной амидной группы в районе 8,5 – 8,7 м.д. [7]. Сигналы остальных протонов проявляются в обычных для



R = Ts (a), 3,4-ди-Cl-Ph (b), 4-Cl-Ph (c), 3-Cl-Ph (d), Ph (e), Et (f)

Характеристики соединений **2a-f**

№ соед.	Брутто-Формула	М	Содержание *, %			Т.пл., °С	Выход, %
			С	Н	N		
2a	C ₁₅ H ₁₉ N ₃ O ₆ S	369,41	<u>48,82</u> 48,77	<u>5,25</u> 5,18	<u>11,32</u> 11,37	197-199	60
2b	C ₁₄ H ₁₅ N ₃ O ₄ Cl ₂	360,2	<u>46,76</u> 46,68	<u>4,15</u> 4,20	<u>11,61</u> 11,66	167-169	70
2c	C ₁₄ H ₁₆ N ₃ O ₄ Cl	325,75	<u>51,59</u> 51,62	<u>4,91</u> 4,95	<u>12,96</u> 12,90	162-164	66
2d	C ₁₄ H ₁₆ N ₃ O ₄ Cl	325,75	<u>51,65</u> 51,62	<u>4,98</u> 4,95	<u>12,85</u> 12,90	155-157	68
2e	C ₁₄ H ₁₇ N ₃ O ₄	291,3	<u>57,79</u> 57,72	<u>5,82</u> 5,88	<u>14,38</u> 14,42	142-144	59
2f	C ₁₀ H ₁₇ N ₃ O ₄	243,26	<u>49,27</u> 49,38	<u>7,09</u> 7,04	<u>17,25</u> 17,27	97-98	55

* – в числителе приведены найденные значения, в знаменателе – вычисленные

Таблица 2

Спектры ПМР соединений **2a-f**

№ соед.	Химический сдвиг, δ, м.д.							
	NHCH ₂ м, 2H	CH ₂ NCO м, 2H	CH ₂ CO 2м, 2H	CH м, 1H	NHCO с, 1H	CONHR с, 1H	OCH ₃ с, 3H	R
2a	2,88	3,26	3,36; 4,14	4,86	8,14	8,68	3,66	2,11 с(3H) 6,86–7,08м (4H, аром.)
2b	2,84	3,24	3,30; 4,10	4,84	8,1	8,64	3,62	7,32–7,36м (3H, аром.)
2c	2,88	3,22	3,34; 4,16	4,86	8,08	8,7	3,64	7,26–7,38м (4H, аром.)
2d	2,86	3,22	3,32; 4,18	4,82	8,04	8,66	3,60	7,24–7,34м (4H, аром.)
2e	2,86	3,28	3,28; 4,08	4,92	7,98	8,54	3,58	6,88–7,46м (5H, аром.)
2f	2,84	3,30	3,32; 4,12	4,90	8,02	8,58	3,62	1,12 т(3H) 3,38 м(2H)

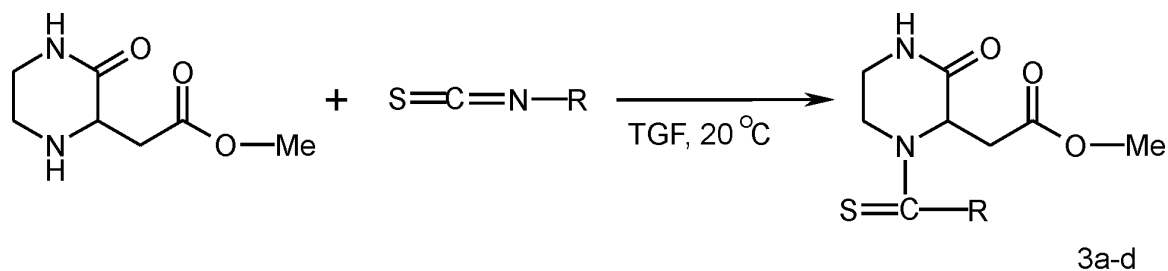
соответствующих групп областей.

Взаимодействие оксопиперазина **1** с изоцианатами осуществляли также в других условиях, а именно при кипячении эквимольных количеств реагентов в диоксане. В результате были выделены продукты, полностью идентичные соединениям **2a-f**. Установлено, что скорость реакции увеличивается не значительно, а продукт после отгонки растворителя образуется в виде масла и требует дополнительной кристаллизации. Выходы при этом существенно не изменяются.

Взаимодействие метил2-(3-оксо-2-пиперазинил)ацетата **1** с изотиоцианатами проводилось так же при

перемешивании эквимольных количеств реагентов в абсолютном тетрагидрофуране при комнатной температуре. При этом реакции длились от 3 до 5 часов, в зависимости от реакционной способности изотиоцианатов, которая, аналогично реакционной способности изоцианатов, падает при переходе от реакционноспособных 2- и 4-хлорфенил- к фенилизотиоцианату и далее к менее реакционноспособному этилизотиоцианату.

В результате взаимодействия оксопиперазина **1** с изотиоцианатами были получены соединения, которым приписали структуру метил2-[1-R (тиоксо)-метил-3-оксо-2-пиперазинил]ацетата **3a-d**.



R = NH-(4-Cl-Ph) (a), NH-(2-Cl-Ph) (b), NH-Ph (c), NH-Et (d)

Из-за более низкой растворимости соединений 3a-d, по сравнению с соединениями 2a-f, удалось достичь более полного выделения продуктов из реакционной массы, что привело к увеличению их выходов до 80 %.

Полученные соединения 3a-d представляют собой порошкообразные вещества белого цвета с четкими температурами плавления. Они трудно растворимы во многих органических растворителях, за исключением ДМФА и ДМСО.

Характеристики соединений 3a-d представлены в таблице 3.

Строение метил 2-[1-R (тиоксо)метил-3-оксо-2-пиперазинил]ацетатов 3a-d подтверждается данными элементного анализа на углерод, водород и азот (Таблица №3) и доказывается данными ПМР-спектроскопии.

В спектрах ПМР этих соединений (Таблица 4), в отличие от спектров соединений 2a-f, сигнал протона тиоамидной группы, по сравнению с сигналом протона амидной группы, смещается в область более

Таблица 3

Характеристики соединений 3a-d

№ соед.	Брутто-Формула	М	Содержание *, %			Т.пл., °С	Выход, %
			С	Н	Н		
3a	C ₁₄ H ₁₆ N ₃ O ₃ SCl	341,82	<u>49,24</u> 49,19	<u>4,76</u> 4,72	<u>12,27</u> 12,29	184-186	78
3b	C ₁₄ H ₁₆ N ₃ O ₃ SCl	341,82	<u>49,16</u> 49,19	<u>4,78</u> 4,72	<u>12,24</u> 12,29	174-176	76
3c	C ₁₄ H ₁₇ N ₃ O ₃ S	307,37	<u>54,67</u> 54,71	<u>5,52</u> 5,57	<u>13,60</u> 13,67	172-174	80
3d	C ₁₀ H ₁₇ N ₃ O ₃ S	259,33	<u>46,36</u> 46,32	<u>6,57</u> 6,61	<u>16,26</u> 16,20	100-102	79

* - в числителе приведены найденные значения, в знаменателе - вычисленные

Таблица 4

Спектры ПМР соединений 3a-d

№ соед.	Химический сдвиг, δ, м.д.						
	NHCH ₂ м, 2H	CH ₂ NCS м, 2H	CH ₂ CO 2м, 2H	CH м, 1H	NHCO с, 1H	OCH ₃ с, 3H	R
3a	2,98	3,48	3,58; 4,78	5,48	8,18	3,68	9,54 с(1H) 7,24 – 7,38 м (4H, аром.)
3b	2,96	3,44	3,56; 4,76	5,46	8,22	3,64	9,52 с(1H) 7,08 – 7,34 м (4H, аром.)
3c	3,04	3,44	3,58; 4,76	5,48	8,20	3,56	9,50 с(1H) 7,10 – 7,30 (5H, аром.)
3d	3,08	3,46	3,54; 4,80	5,44	8,18	3,52	9,54 с(1H) 1,16 т(3H) 3,42 м(2H)

слабого поля в район 9,5 м.д.[7]. Сигналы остальных протонов проявляются в соответствующих областях.

Таким образом, на основе взаимодействия этилендиамина с диметиловым эфиром малеиновой кислоты было получено новое соединение – метил2-(3-оксо-2-пиперазинил)ацетат и изучена его реакционная способность, при взаимодействии с изоцианатами и изотиоцианатами.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Контроль за индивидуальностью реагентов и полученных веществ, а также за ходом протекания реакции осуществлялся методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254. В качестве элюента использовался метанол; проявление хроматограмм осуществлялось в УФ-свете и парах йода. Спектры ПМР были сняты на приборе Bruker AC-300 (300 МГц); внутренний стандарт – тетраметилсилан, растворители – дейтерохлороформ и дейтеродиметил-сульфоксид.

СИНТЕЗ МЕТИЛ 2-(3-ОКСО-2-ПИПЕРАЗИНИЛ)АЦЕТАТА 1

К раствору 0,5 моль (30 г, 33,3 мл) этилендиамина в 50 мл метанола при охлаждении до 20°C добавляли по каплям при перемешивании раствор 0,5 моль (72,06 г, 62,67 мл) диметилового эфира малеиновой кислоты в 50 мл метанола. После чего реакционную смесь кипятили 20 минут. Затем ее выливали в стакан и оставляли при комнатной температуре. По мере испарения избытка растворителя продукт выпадал в осадок. Образовавшиеся кристаллы отфильтровывали и перекристаллизовывали из метанола.

Характеристики соединения 1 приведены в Обсуждении результатов.

ОБЩАЯ МЕТОДИКА СИНТЕЗА МЕТИЛ 2-(3-ОКСО-1-R-КАРБАМОИЛ-2-ПИПЕРАЗИНИЛ)-АЦЕТАТОВ 2А-Ф

а) К 0,01 моль оксопиперазина 1 в 30 мл абсолютного тетрагидрофурана при перемешивании при комнатной температуре добавляли 0,01 моль соответствующего изоцианата. Затем перемешивали реакционную смесь до полного исчезновения исходных веществ (1–3 ч.). При необходимости избыток растворителя удаляли в вакууме водоструйного насоса. Выпавший

осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из тетрагидрофурана. Характеристики полученных соединений 2а-ф приведены в таблице № 1.

б) К 0,01 моль оксопиперазина 1 в 30 мл абсолютного диоксана добавляли 0,01 моль соответствующего изоцианата и кипятили реакционную смесь до полного исчезновения исходных веществ. После чего растворитель отгоняли в вакууме водоструйного насоса. Вещество кристаллизовали, отфильтровывали, а затем перекристаллизовывали из тетрагидрофурана. Выделяли продукты по ТСХ идентичные соединениям 2а-ф.

ОБЩАЯ МЕТОДИКА СИНТЕЗА МЕТИЛ 2-[1-(ТИОКСО)МЕТИЛ-3-ОКСО-2-ПИПЕРАЗИНИЛ]АЦЕТАТОВ 3А-Д

К 0,01 моль оксопиперазина 1 в 30 мл абсолютного тетрагидрофурана при перемешивании при комнатной температуре добавляли 0,01 моль соответствующего изотиоцианата. Затем реакционную смесь перемешивали до полного исчезновения исходных веществ (3–5 ч.). При необходимости избыток растворителя удаляли в вакууме водоструйного насоса. Выпавшие в осадок кристаллы отфильтровывали и перекристаллизовывали из тетрагидрофурана.

Характеристики полученных соединений 3а-д приведены в таблице № 3.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Милютин А.В., Сафонова Н.В., Махмудов Р.Р., Новоселова Г.Н. и др. Хим.фарм.ж. 1996, 30, 3, 42-44.
2. Милютин А.В., Сафонова Н.В., Голенева А.Ф., Андрейчиков Ю.С. и др. Хим.фарм.ж. 1994, 28, 12, 37-39. Екатеринбург. УрОРАН, 2000, 38.
3. Sugihara H., Terashita Z. Пат.5294713 (1994). США. РЖХим. 1995, 11 О68П.
4. Takada Sh., Kurokawa T., Iwasa S. Пат.5876758 (1999). США. РЖХим. 2000, 00.05-19О.144П.
5. Fukishi H., Naka T., Terashita Z., Miyawaki T. Пат.5935963 (1999). США. РЖХим. 2000, 00.14-190.99П.
6. Yue C., Henry M., Giboulot T., Lesur B. Пат.2781221 (2000). Франция. РЖХим. 2000, 00.17-190.113П.
7. Жунке А. Ядерный магнитный резонанс в органической химии. М. Мир, 1974, 176.