

УДК 547.433.3

1,2-БИНУКЛЕОФИЛЫ В РЕАКЦИИ С АРИЛМАЛЕИНИМИДАМИ

© 2005 г. А.В. Зорина, Х.С. Шихалиев, Ю.А. Ковыгин

Воронежский государственный университет

Взаимодействием различных 1,2-N,N-бинуклеофилов (этилендиамина, циклогександиамина, N,N-дибензил-этилен-1,2-диамина) с арилмалеинимидами получены соединения ряда пиперазин-2-она.

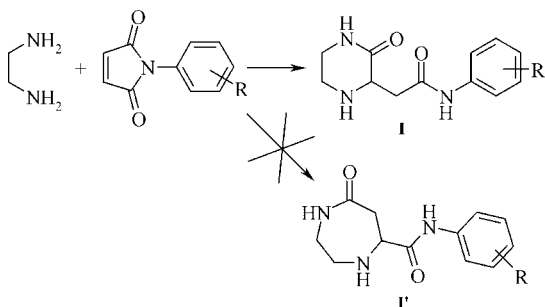
ВВЕДЕНИЕ

В литературе [1] встречаются упоминания об образовании эфиров 2-оксопиперазин-3-илуксусных кислот при взаимодействии этилендиамина с диэтилмалонатом и малеинимидом. Для получения иных производных этого ряда интересен ввод в реакцию в качестве электрофильных компонентов различных арилмалеинимидов. Использование этих процессов открывает широкие возможности для синтеза новых азотсодержащих гетероциклов.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В качестве N,N-бинуклеофилов нами были использованы 1,2-диаминоэтан, 1,2-диаминоциклогексан и N,N-дибензилэтан-1,2-диамин. Установлено, что взаимодействие 1,2-диаминоэтана и арилмалеинимидов происходит уже в результате непродолжительного перемешивания реагентов при комнатной температуре в метаноле. Циклизация с 1,2-нуклеофилом в данном случае может привести как к шести- так и к семичленному циклу.

По аналогии с описанными ранее реакциями арилмалеинимидов с 1,1-бинуклеофилами, следовало ожидать образования 7-оксо-5-карбанилидо-[1,4]дiazепина (Г'). Однако изучение ЯМР-¹H-спектров полученных веществ показывает, что в данном случае процесс приводит к образованию 2-(3-оксопиперазин-2-ил)-ацетанилидов (И).

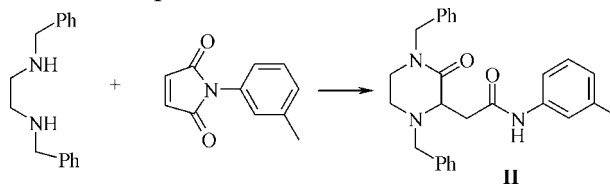


R = H (a); 4MeO (b); 4F (c); 3,4-OCH₂O (d)

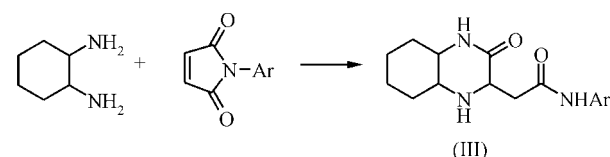
Структура полученных соединений установлена методом ЯМР-¹H-спектроскопии. В спектрах ПМР соединений Ia-g сигналу протона амидной группы соответствует синглет при 9.82 м.д. Два протона NH-групп пиперазинового кольца при 7.50 м.д и при 3.30 м.д, (смещение одного протона в слабое поле объясняется влиянием соседней карбонильной группы). Алифатическому CH-протону соответствует кватер при 3.55 м.д. Такая мультиплетность объясняется спин-спиновым взаимодействием этого протона с двумя эквивалентными протонами экзоциклического метиленового звена и NH-протоном. Данные ЯМР-¹H-спектроскопии соединений I a-d представлены в табл. 1.

Характеристики и выходы соединений I a-d представлены в таблице (табл. 2).

При использовании в качестве N,N-бинуклеофила N,N-дибензил-этилен-1,2-диамина, являющегося также симметричным субстратом, реакция рециклизации при его взаимодействии с арилмалеинимидом также протекает региоселективно. В результате был синтезирован 2-ацет-4-метиланилидо-1,4-дибензил-3-оксопиперазин (II).



Аналогично с образованием только одного возможного региоизомера идет взаимодействие 1,2-диаминоциклогексана с арилмалеинимидами. Реакцию проводили при кипячении в метаноле и в результате с выходами 47-70% выделены 2-ацетанилидо-3-оксодекагидрохиноксалины (IIIa-d).



R = H (a); 4MeO (b); 4F (c); 3,4-OCH₂O (d)

Данные ЯМР-¹H– спектров 2-(3-оксопиперазин-2-ил)-ацетанилидов (Ia-d)

Соединение	Химический сдвиг, д, м.д.
Ia	2.58, 2.89, 2д (4H, NHCH ₂ CH ₂ NH); 3.15, 3.27, 2д, (2H, CH ₂); 3.35, м (1H, CHNHCH ₂ , цикл.); 3.59, кв. (1H, CH(a)); 7.05 – 7.58, м (6H, аром + NHCO, цикл.); 9.86, с (1H, NH)
Ib	2.25, с (3H, Me); 2.55, 2.85, 2д (4H, NHCH ₂ CH ₂ NH); 3.05, 3.15, 2д, (2H, CH ₂); 3.30, м (1H, CHNHCH ₂ , цикл.); 3.55, кв. (1H, CH(a)); 7.00 – 7.55, м (5H, аром + NHCO, цикл.); 9.82, с (1H, NH)
Ic	2.52, 2.80, 2д (4H, NHCH ₂ CH ₂ NH); 3.00, 3.15, 2д, (2H, CH ₂); 3.26, м (1H, CHNHCH ₂ , цикл.); 3.45, кв. (1H, CH(a)); 7.00 – 7.55, м (5H, аром + NHCO, цикл.); 9.87, с (1H, NH)
Id	2.57, 2.85, 2д (4H, NHCH ₂ CH ₂ NH); 3.10, 3.18, 2д, (2H, CH ₂); 3.30, м (1H, CHNHCH ₂ , цикл.); 3.55, кв. (1H, CH(a)); 7.00 – 7.75, м (5H, аром + NHCO, цикл.); 9.82, с (1H, NH)

Таблица 2

Характеристики 2-(3-оксопиперазин-2-ил)-ацетанилидов (Ia-d) и 2-ацет-4-метиланилидо-1,4-дибензил-3-оксопиперазина (II)

Соединение	Брутто-формула	Выход, %	T _{пл} , °C	Данные элементного анализа, %, найд/выч.		
				C	H	N
Ia	C ₁₂ H ₁₇ N ₃ O ₂	72	151	61.87/61.82	6.39/6.43	18.10/18.03
Ib	C ₁₃ H ₁₇ N ₃ O ₂	84	167	63.21/63.17	6.97/6.88	17.11/17.01
Ic	C ₁₂ H ₁₄ N ₃ O ₂ Cl	78	153	53.82/53.85	5.31/5.23	15.67/15.70
Id	C ₁₃ H ₁₄ N ₃ O ₂ F ₃	58	139	51.92/51.85	4.69/4.65	13.94/13.96
II	C ₂₇ H ₂₉ N ₃ O ₂	28	72	76.02/75.89	6.92/6.79	9.98/9.84

Таблица 3

Данные спектрального анализа 2-ацетанилидо-3-оксодекагидрохиноксалинов (IIIa-d)

Соединение	Химический сдвиг, д, м.д.
IIIa	1.32 – 1.39, м (4H, 2CH ₂ , цикл.); 1.77, 1.85, 2д (6H, 2CHCH ₂ , цикл.); 2.52, 2.63, 2д (2H, CH ₂); 2.98, м (1H, CHNHCH); 3.65, д.д (1H, CH(a)); 6.76 – 7.48, м (6H, аром. + NHCO, цикл.); 9.78, с (1H, NH)
IIIb	1.30 – 1.40, м (4H, 2CH ₂ , цикл.); 1.75, 1.85, 2д (6H, 2CHCH ₂ , цикл.); 2.40 – 2.50, м (3H, CH ₃); 2.55, 2.65, 2д (2H, CH ₂); 2.95, м (1H, CHNHCH); 3.63, д.д (1H, CH(a)); 6.80 – 7.50, м (5H, аром. + NHCO, цикл.); 9.78, с (1H, NH)
IIIc	1.33 – 1.41, м (4H, 2CH ₂ , цикл.); 1.73, 1.86, 2д (6H, 2CHCH ₂ , цикл.); 2.55, 2.65, 2д (2H, CH ₂); 2.95, м (1H, CHNHCH); 3.63, д.д (1H, CH(a)); 6.80 – 7.50, м (5H, аром. + NHCO, цикл.); 9.78, с (1H, NH)
IIIд	1.32 – 1.43, м (4H, 2CH ₂ , цикл.); 1.77, 1.83, 2д (6H, 2CHCH ₂ , цикл.); 2.57, 2.67, 2д (2H, CH ₂); 2.95, м (1H, CHNHCH); 3.63, д.д (1H, CH(a)); 6.56 с (2H, OCH ₂ O); 6.83 – 7.54, м (5H, аром. + NHCO, цикл.); 9.79, с (1H, NH)

Физико-химические характеристики 2-ацетанилидо-3-оксодекагидрохиноксалинов (Ша-d)

Соединение	Брутто-формула	Выход, %	T _{пл} , °C	Данные элементного анализа найд/выч, %		
				C	H	N
Ша	C ₁₆ H ₂₁ N ₃ O ₂	65	158	66.84/66.92	7.25/7.31	14.50/14.64
Шб	C ₁₇ H ₂₃ N ₃ O ₃	67	80	64.25/64.37	7.30/7.25	13.40/13.25
Шв	C ₁₆ H ₂₀ N ₃ O ₂ F	70	156	63.04/62.97	6.40/6.55	13.35/13.17
Шг	C ₁₇ H ₂₁ N ₃ O ₄	47	127	61.50/61.65	6.46/6.34	12.83/12.69

Таблица 3 иллюстрирует данные ЯМР-1H-спектров 2-ацетанилидо-3-оксодекагидрохиноксалинов. Сигналу протона амидной группы полученных амидов 2-(3-оксо-декагидро-хиноксалин-2-ил)-N-арилуксусных кислот (Ша-г) соответствует синглет при 9.78 м.д. Алифатическому протону СН-группы соответствует квартет при 3.63 м.д. Двум протонам аминогрупп соответствуют сигналы при 7.46 м.д и 2.95 м.д. (табл.3).

Характеристики и выходы полученных соединений представлены в таблице 4.

Таким образом, нами получен ряд новых соединений 2-кетопиперазинового ряда.

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 этилацетат; проявление хроматограмм осуществлялось в UV и парах йода. Спектры ЯМР-¹H были сняты на приборе Bruker AC-300 (300 МГц); внутренний стандарт – тетраметилсилан, растворители – дейтерохлороформ и дейтеродиметилсульфоксид.

2-(3-Оксопиперазин-2-ил)-ацетанилиды (Ia-г). В круглодонной колбе емкостью 50 мл перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре растворен-

ные в небольшом количестве метанола 0.01 моль 1,2-диаминоэтана и 0.01 моль арилмалеинимида. По окончании реакции осадок отфильтровывали и промывали изопропиловым спиртом. Характеристики и выходы полученных соединений представлены в табл.1

2-Ацет-4-метиланилидо-1,4-добензил-3-оксопиперазин (II). В круглодонную колбу емкостью 50 мл помещали 0.01 моль N,N-добензил-этилен-1,2-диамина и 0.01 м-метилфенилмалеинимида. Кипятили с обратным холодильником в метаноле в течение 5 – 8 часов, затем упаривали метанол, добавляли петролейный эфир. Осадок отфильтровывали и промывали изопропиловым спиртом. Выход продукта 28%, T_{пл} = 72 °C

2-Ацетанилидо-3-оксодекагидрохиноксалин (Ша-г). В круглодонной колбе емкостью 50мл кипятили с обратным холодильником смесь, состоящую из 0.01 моль 1,2-диаминоциклогексана и 0.01 моль арилмалеинимида растворенных в метаноле, в течение 30 мин. Осаждение произошло из горячей реакционной массы, осадок отфильтровывали и промывали изопропиловым спиртом. Характеристики и выходы полученных соединений представлены в табл.4.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Matthew M. Abelman, Karl J. Fisher, Edward M. Doerffler and Paul J. Edwards. Tetrahedron Letters, Vol. 44, Issue 9, 24 February 2003, Pages 1823-1826.