

ИССЛЕДОВАНИЕ ЦИКЛИЗАЦИИ N-ОКСИДОВ НЕКОТОРЫХ АРИЛМЕТИЛИДЕНАМИНОКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

Урмонов Дадахон Голибжон Угли

преподаватель кафедры химии,
Ферганский государственный университет,
Республика Узбекистан, г. Фергана
E-mail: dadahonu252@gmail.com

Жалолов Икболжон Жамолович

PhD по хим. наукам,
доц. кафедры химии,
Ферганский государственный университет,
Республика Узбекистан, г. Фергана

STUDY OF THE CYCLIZATION OF SOME ARYLMETHYLIDENEAMINOCARBOXYLIC ACID N-OXIDES

Dadakhon Urmonov

Assistant Lecturer,
Department of Chemistry, Fergana State University,
Republic of Uzbekistan, Fergana

Ikboljon Jalolov

PhD in Chemical Sciences, Docent
in the Department of Chemistry, Fergana State University,
Republic of Uzbekistan, Fergana

АННОТАЦИЯ

В данной статье рассматривается возможность образования тетрагидро-1,3-оксазин-6-оновых и 1,3-оксазол-5-оновых фрагментов за счет циклизации (R-метиленамино)уксусной и 3-(R-метиленамино) пропионовой кислот N-оксидов. Кроме того, предложены механизмы, которые предполагают образование циклических форм соответствующих N-оксидов.

ABSTRACT

This article discusses the possibility of the formation of tetrahydro-1,3-oxazin-6-one and 1,3-oxazol-5-one fragments due to the cyclization of N-oxides of (R-methylidenamino)acetic and 3-(R-methylidenamino)propionic acids, respectively. In addition, the mechanisms involving the formation of cyclic forms of the corresponding N-oxides have also been proposed.

Ключевые слова: циклизация, оксазолы, оксазины, азлактоны, оксимы, N-оксиды.

Keywords: cyclization, oxazolones, oxazinones, azlactones, oximes, N-oxides.

Введение. Тетрагидро-1,3-оксазин-6-оновые и 1,3-оксазол-5-оновые фрагменты являются важными фармакофорными группами, которые входят в структуру биологически активных соединений, в том числе природных, проявляющих противовирусные, антибактериальные и противоопухолевые свойства [1-3]. С другой стороны, гидролиз этих соединений лежит в основе синтеза непротеиногенных энантиомерно чистых аминокислот, производные которых используются в качестве химиотерапевтических средств при лечении онкологических заболеваний [4-6]. Свойства и синтетические возможности этих классов соединений и их производных хорошо изучены. Однако этого нельзя сказать об N-оксидах этих соединений, их химические превращения изучены недостаточно, хотя потенциально эти соединения могут

стать основой для синтеза широкого спектра классов соединений, в том числе нитроксильных радикалов.

Цель исследования. Синтез N-оксидов 2-(R-метиленамино) уксусной, (R-метиленамино) пропионовой кислот и изучение их циклизации для получения замещенных N-окси-1,4-оксазин- и 1,4-оксазолидин-2-онов.

Методика и обсуждение результатов. Для решения поставленной задачи был синтезирован Z-изомер 2-фуральдегидоксиима (**1**) из коммерчески доступного фурфурола. Реакцию проводили с использованием гидроксилamina солянокислого, поскольку известно, что замена его на гидроксилamin сернохислый в тех же условиях (так же как повышение температуры) приводит к образованию E-изомера [7].

Из оксима **1** под действием этилата натрия была получена соль, которую далее (без выделения) вводили в реакцию с бромацетатом натрия, образующимся в реакции *in situ* (Схема 1). Реакционную смесь

выдерживали при температуре 40 °С в течение 2 часов согласно методике [7].

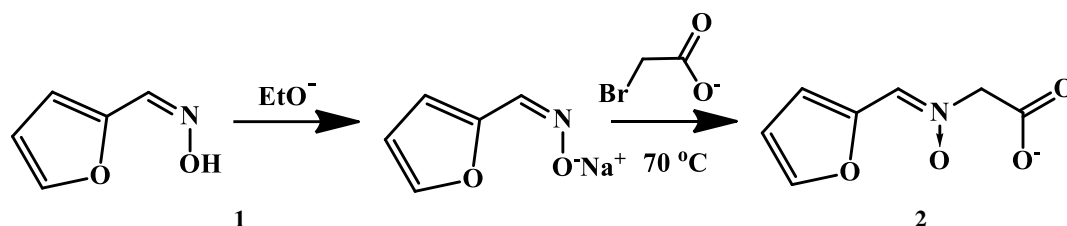


Схема 1.

После удаления растворителя остаток был проанализирован методом спектроскопии ЯМР ^1H . Из данных спектра следует, что реакция протекает селективно, поскольку образование продукта O-алкилирования не обнаружено. Более того, сигнал протона в спектре ЯМР ^1H при 7.98 м.д. ($\text{HC}=\text{N}$) свидетельствует о том, что в ДМСО- d_6 N-оксид 2-(1-фурилметилендиенамино)ацетат натрия (**2**) в циклической форме не существует. На основании литературных данных [8], соответствующий сигнал для циклической формы следует ожидать в области 6-6.5 м.д.

По методике [7] из соли **2** был получен N-оксид 2-(1-фурилметилендиенамино)уксусной кислоты (**3**), однако выход продукта составил 30%, что значительно ниже литературного. Одной из возможных причин снижения выхода соединения **3** является его гидролиз с образованием фурфурола и N-гидроксиглицина в процессе выделения [7].

Следует отметить, что методом ЯМР ^1H циклическая форма кислоты **3** в ДМСО- d_6 также не обнаружена, что согласуется с литературными данными [7].

Для синтеза N-оксида 3-(1-фурилметилендиенамино)-3-фенилпропиононовой кислоты была использована реакция оксима **1** с 3-бром-3-фенилпропиононовой кислотой в присутствии этилата натрия. Однако, вместо ожидаемого продукта из реакционной смеси была выделена 2-фуранкарбоновая кислота. Для объяснения полученного результата был предложен механизм, который предполагает образование циклической формы N-оксида 3-(1-фурилметилендиенамино)-3-фенилпропионата натрия, с последующей дегидратацией и раскрытием цикла, гидролиз этилового эфира N-фураил-3-амино-3-фенилпропиононовой кислоты происходит за счет образовавшейся воды (Схема 2). Следует отметить, что раскрытие цикла может происходить несколькими альтернативными путями.

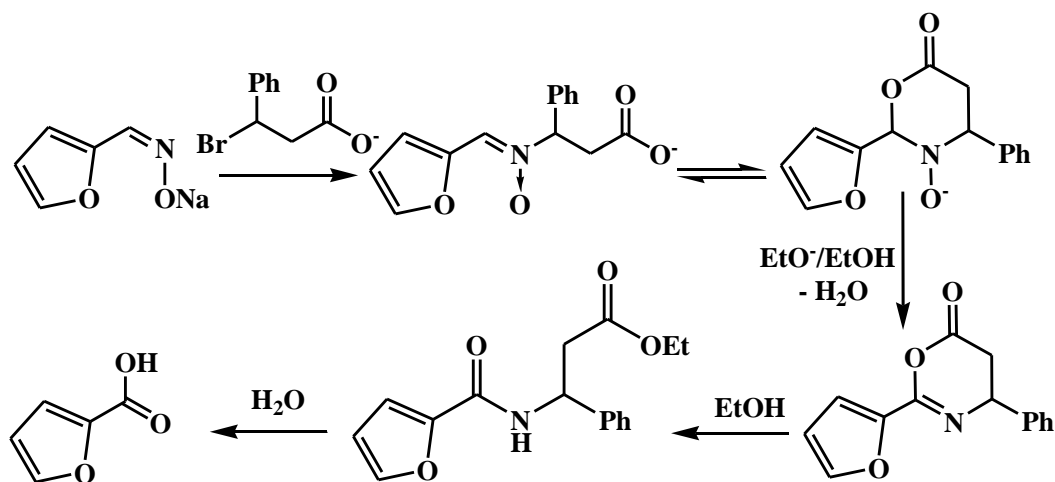


Схема 2.

Таким образом, в соответствии с предложенным механизмом N-оксид 3-(1-фурилметилендиенамино)-3-фенилпропионата натрия образует циклическую форму, которая является нестабильной и легко подвергается дальнейшим превращениям.

Необходимо отметить, что подобное превращение не было отмечено авторами [9] при щелочном гидролизе этил-3-(1-фенилметилендиенамино) пропио-

ната, полученного в реакции Z-бензальдоксима с этиловым эфиром коричной кислоты в присутствии триэтиламина. С другой стороны, ранее было показано, что взаимодействие N-оксида 3-(1-фенилметилендиенамино) пропиононовой кислоты с хлористым тионом приводит к N-бензоилглицину, что согласуется с предложенным механизмом [9].

Таким образом, образование циклической формы для N-оксида 3-(1-фенилметилендиенамино)

пропионовой кислоты становится возможным только при дополнительном содействии. Из этого следует вывод, что замена фенильной группы на фурильную в N-оксидах 3-(1-R-метиленамино) пропионовых кислот облегчает процесс циклизации.

Известно, что циклизацию замещенных N-оксидов 2-(1-фенилметиленамино)уксусных кислот проводят под действием уксусного ангидрида или хлористого ацетила, при этом образуется продукт, который далее может подвергаться элиминированию

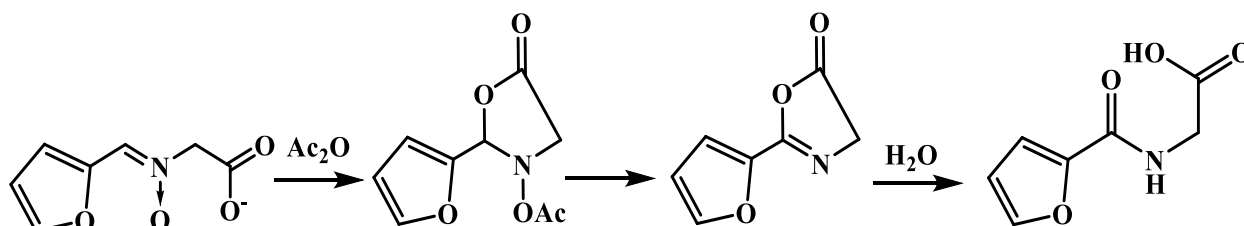


Схема 3.

Таким образом, образование циклической формы для N-оксидов 2-(1-R-метиленамино) уксусных кислот (R = Ph, C₄H₃O) возможно только при дополнительном содействии. Более того, азлактон, полученный в этой реакции, является нестабильным и раскрывается в присутствии воды.

Экспериментальная часть

N-оксид 2-(1-фурилметиленамино)уксусной кислоты (3)

Раствор готовили из 0,46 г (0,02 моль) натрия, 1,11 г (0,01 моль) Z-фуральдоксима и 40 мл абсолютного этанола. К прозрачному раствору добавляли одной порцией 0,011 моль α-бромуксусной кислоты. Реакционную смесь перемешивали примерно при 70 ± 2 °С. Растворитель упаривают, оставшееся твердое вещество растворяли в небольшом количестве воды, охлаждали и подкисляли 10-15 мл 1 н. соляной кислоты. Выпавшие кристаллы отфильтровали, высушили на воздухе. Выход: 56%.

¹H-NMR (DMCO-d₆) δ: 6.67 (1H, dd, furan-H4), 7.58 (1H, d, furan-H3), 7.83 (1H, d, furan-H5), 8.08 (1H, s, N=CH), 4.754 (2H, s, N-CH-CO), 13.2 (1H, brs, COOH)

Взаимодействие кислоты 3 с уксусным ангидридом

0,3 г (1,77 ммоль) кислоты 3 растворяли в 15 мл ТГФ и добавляли 0,19 мл (1,95 ммоль) ангидрида уксусной кислоты. Реакционную смесь перемешивали при температуре около 60 °С в течение дня. На следующий день добавили еще 1 эквивалент уксусного ангидрида (0,19 мл), и перемешивали еще один день

с образованием азлактона [7]. Для проверки возможности циклизации кислоты 3 была проведена реакция этого соединения с уксусным ангидридом в ТГФ. Обнаружено, что основным продуктом этой реакции является N-фурилглицин.

Для объяснения полученного результата был предложен механизм, который предполагает образование циклической формы N-оксида 3-(1-фурилметиленамино)ацетата натрия, с последующей стадией элиминирования и раскрытием цикла за счет присутствующей в ТГФ воды (Схема 3).

при 60 °С. После выпаривания растворителя получали продукт коричневатого цвета. Выход 90%.

¹H-NMR (DMCO-d₆) δ: 6.62 (1H, dd, furan-H4), 7.12 (1H, d, furan-H3), 7.84 (1H, s, furan-H5), 8.61 (1H, s, N-H), 3.87 (2H, d, CH₂), 9.6 (1H, s, COOH)

Взаимодействие оксима 1 с 1,2-дибромянтарной и 3-бром-3-фенилпропионовой кислотами в присутствии основания (общая методика)

(0,03 моль) Na добавляли к 50 мл абсолютного этилового спирта. После того как натрий полностью растворился, раствор охладили, затем добавили (0,01 моль) (Z)-2-фуральдегидоксима и (0,011 моль) соответствующей кислоты. Реакционную смесь перемешивали при температуре между 60 и 70 °С в течение двух дней, растворитель упаривали, добавляли 5 мл воды, подкисляли 10-15 мл 1 н. соляной кислоты. Выпавшие кристаллы отфильтровывали, сушили на воздухе. Выход: 70-80%.

¹H-NMR (DMCO-d₆) δ: 6.60 (1H, dd, furan-H4), 7.18 (1H, d, furan-H3), 7.86 (1H, s, furan-H5), 13.06 (1H, s, COOH)

¹³C-NMR (DMCO-d₆) δ: 159.05 (COOH), 147.11, 145.12, 117.85, 112.13 (фуран)

Заключение

Показано, что образование 3-окси-тетрагидро-1,3-оксазин-6-онов и 3-окси-1,3-оксазол-5-онов реакцией циклизации 2-(R-метиленамино)уксусных и 3-(R-метиленамино)пропионовых кислот N-оксидов потенциально возможно.

Список литературы:

- Lynch C.L., Gentry A.L., Hale J.J. //Bioorg Med Chem Lett. – 2002. – V. 12. P. 677.
- Raunak, Kumar V, Mukherjee S//Tetrahedron. – 2005. - V. 61. – P. 5687.
- Sadashiva MP, Malleshha H, Hitesh NA, Rangappa KS. //Bioorg. Med. Chem. – 2004. – V. 12. – P. 6389.
- Wagner, I.; Mueso, H. //Angew. Chem., Int. Ed. Engl. – 1983. – V. 22. P. 816.

5. J.F. Dellaria, Jr., and B.D. Santarsiero Enantioselective Synthesis of α -Amino Acid Derivatives via the Stereoselective Alkylation of a Homochiral Glycine Enolate Synthone // *J. Org. Chem.* – 1989. V. 54. P. 3916-3926.
6. S.W. Baldwin, B.G. Young, A.T. McPhail. Preparation and Evaluation of a Cyclic Acyl Nitronene Synthone for Stereospecific α -Amino Acid Synthesis // *Tetrahedron Letters*. 1998. -V.39. P. 6819-6822.
7. Goto G. et al. An improved synthesis of N-hydroxyamino acids and their esters using (Z)-2-furaldehyde oxime // *Chem. Pharm. Bull.* -1986. - Vol. 34. - No. 8. -P. 3202-3207.
8. Kliegel W und Graumann J. Ring-Ketten-Isomerie bei N-(1-Carboxyalkyl)nitronen // *Liebigs Ann. Chem.* -1984. - P. 1545-1562.
9. Bellasio, E., Testa, E. Synthesis of trans-3-(3,4-dichlorophenyl)-4-methylazetidin-2-one and stereochemistry of some intermediates // *Gazzetta Chimica Italiana.* – 1968. - V. 98. - P. 1014 – 1030.