
СТРАНИЧКА МОЛОДОГО УЧЕНОГО

УДК 547.945

DOI: 10.15372/KhUR20160614

Взаимодействие гомовератриламина с яблочной и фумаровой кислотамиА. Ш. САИДОВ¹, М. Г. ЛЕВКОВИЧ², В. И. ВИНОГРАДОВА²¹Самаркандский государственный университет,
Самарканд, Узбекистан

E-mail: a-saidov85@mail.ru

²Институт химии растительных веществ им. С. Ю. Юнусова АН РУз,
Ташкент, Узбекистан

(Поступила 29.12.15)

Аннотация

Исследовано взаимодействие гомовератриламина с яблочной и фумаровой кислотами. Показано, что оно протекает с образованием трех продуктов: целевых амидов, имида 1-(3,4-диметоксифенилэтил)-1*H*-пирролин-2,5-диона и оксоазетидин-2-карбоксамида.

Ключевые слова: гомовератриламин, яблочная и фумаровая кислоты, получение амидов, гетероциклизация**ВВЕДЕНИЕ**

Соединения, имеющие дикарбонильные фрагменты, представляют интерес для теоретической и синтетической химии. Это обусловлено, с одной стороны, удобными методами их синтеза, а с другой – их способностью относительно легко превращаться в разнообразные гетероциклические соединения: пирролы, хинолины, изохинолины и др. [1–3].

В предыдущих сообщениях [3–5] мы показали, что образование амидов на основе гомовератриламина и ряда кислот зависит от количества углеродных атомов кислоты и от ее структуры. Так, при конденсации гомовератриламина с двухосновными жирными кислотами C5–C10 образуются в основном целевые амиды [6], тогда как с янтарной кисло-

той (C4) получена смесь двух веществ – амида (48 %) и имида (37 %) [4].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В продолжение наших исследований по синтезу бистетрагидроизохинолинов было изучено взаимодействие гомовератриламина (**1**) с C4-двухосновными кислотами **2**, **3** (яблочная и фумаровая соответственно). Известно, что яблочная кислота (**2**) при нагревании может превращаться в ангидрид, фумаровую кислоту и малеиновый ангидрид, поэтому результаты в двух реакциях оказались схожими. Особенностью данных конденсаций, проведенных по ранее разработанной методике (нагревание соли при 178 °С, а не смеси реагентов), является

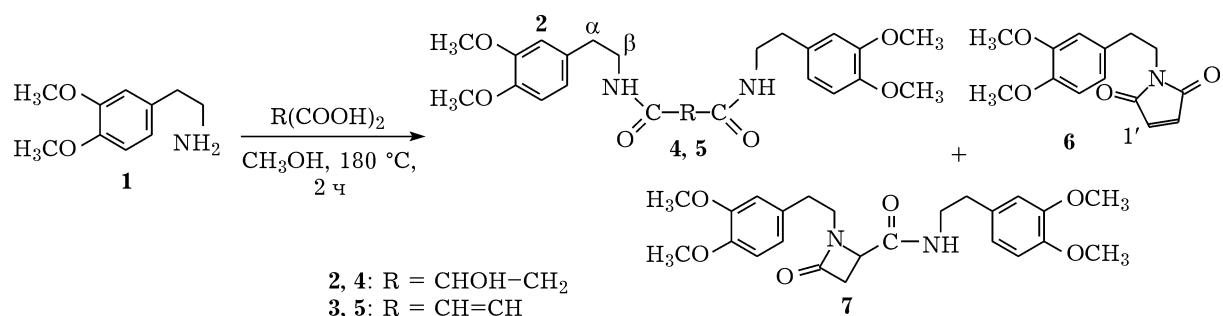


Схема 1.

ся получение β -лактама **7** наряду с ожидаемыми амидами **4** или **5** и имидом **6**. Варьирование условий проведения реакции показало, что при нагревании смеси веществ **1** и **2** без предварительного солеобразования образуется только имид **6** (65 %) и амид **4** (20 %).

Очевидно, что параллельно процессу образования амидов **4** или **5** осуществляется внутримолекулярная циклоконденсация, которая может идти по двум направлениям. С одной стороны, циклизация протекает за счет двух карбоксильных групп и одной аминогруппы. В результате образуется имид **6** с выходом 11–15 %. Другой возможный путь – это отщепление молекулы воды от амида **4** или исходной яблочной кислоты, приводящее к образованию не амида **5**, а нового лактама – **7** (20 %). С более высоким выходом (35 %) он получен в реакции с фумаровой кислотой (**3**) (схема 1).

Строение амидов **4** и **5** подтверждено присутствием в ИК-спектре сильных полос при 1635–1622, 3106 и 3294–3290 cm^{-1} , которые соответствуют валентным колебаниям CO- , OH- и NH- групп соответственно. В ПМР-спектре соединений **4** и **5** присутствуют метиленовые протоны $\text{H-}\alpha$ и $\text{H-}\beta$ в виде триплета и квинтета при 2.68, 2.74 м. д. и 3.40, 3.52 м. д. соответственно. Протоны метоксильных групп резонируют при 3.78–3.79 и 3.79–3.80 м. д. в виде синглетов, а сигналы ароматических протонов $\text{H-}2$, $\text{H-}5$ и $\text{H-}6$ проявляются при 6.67, 6.66 м. д., 6.63, 6.74 м. д., 6.72, 6.64 м. д. соответственно.

Структура соединения **7** доказана на основании совокупности данных ^1H , ^{13}C ЯМР-спектроскопии и масс-спектрометрии высокого разрешения. ИК-спектр содержит сильные

полосы поглощения лактама и амидного карбонила (1702 и 1623 cm^{-1}) и NH- групп (3462 и 3291 cm^{-1}). В ПМР-спектре **7**, помимо характерных α - и β -метиленовых и ароматических протонов фенилэтиламинных фрагментов, имеются сигналы от группы $\text{CH}_2\text{-CH}$ при 2.40 (1H, дд, $J = 4.9, 7.9$, $3'\text{-H}$); 2.65 (1H, дд, $J = 3.6, 7.1$, $3'\text{-H}$) и 3.62 (1H, дд, $J = 4.9, 8.3$, $2'\text{-H}$). Следует отметить, что в литературе приводится целый ряд веществ, содержащих 2-оксоазетидиновый скелет, строение которых доказано методами РСА [7, 8]. Самым близким аналогом **7** оказался (S)-(-)-1-(3-бромбензил)-4-оксоазетидино-2-карбоксамид [9], что свидетельствует о стабильности этого гетероцикла.

Таким образом, нами обнаружен необычный β -лактама, образование которого зависит от условий проведения конденсации гомовератриламины с яблочной и фумаровой кислотами.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК-спектры записывали на приборе FTIR system 2000 (фирма Perkin-Elmer) в таблетках с KBr ; ^1H ЯМР-спектры регистрировали на UNITY-400+Varian (400 МГц) (растворитель CDCl_3 и $\text{DMSO-}d_6$, внутренний стандарт-ГМДС). Масс-спектры высокого разрешения записаны на приборе Agilent Technologies 6420 Triple Quad LC/MS. Температуры плавления всех синтезированных веществ определены на микростолике Voetius. Значения R_f определены на пластинках силикагеля LS 5/40 (Чехословакия), используя систему растворителей хлороформ/метанол – система 1 (12 : 1), 2 (10 : 1).

Реакция взаимодействия гомовератриламина и яблочной кислоты

Метод А. Смесь 7 ммоль (1.26 г) гомовератриламина и 4.1 ммоль (0.55 г) яблочной кислоты нагревают на масляной бане в течение 2 ч при температуре 178 °С. Реакционную смесь после охлаждения растворяют в 100 мл хлороформа, промывают 3 % раствором соляной кислоты, 2 % раствором NaOH, водой до нейтральной среды промывных вод. Хлороформ сушат Na_2SO_4 и отгоняют. Остаток кристаллизуют из ацетона. Получено два продукта: амид **4** (20 %), имид **6** (65 %).

1-(3,4-Диметоксифенилэтил)-1Н-пирролин-2,5-дион (6). $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}_4$. Выход 0.96 г (65 %), т. пл. 136–138 °С (CH_3COCH_3), R_f 0.84 (система 1).

ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3442, 3090, 2952, 2836 (Ar–CH), 1702 (N–C=O), 1592, 1515.

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 2.78 (2H, т, $J = 7.7$, $\alpha\text{-CH}_2$); 3.68 (2H, т, $J = 7.6$, $\beta\text{-CH}_2$); 3.78 (3H, с, OCH_3); 3.80 (3H, с, OCH_3); 6.59 (2H, с, H-1',2'); 6.64 (1H, д, $J = 1.8$, H-2); 6.67 (1H, д, $J = 1.9$, $J = 8.1$, H-6); 6.72 (1H, д, $J = 8.1$, H-5).

Метод В. К раствору 22 ммоль (4.5 г) гомовератриламина в 5 мл метанола добавляют 12 ммоль (1.8 г) яблочной кислоты для образования соли. Далее соль нагревают на масляной бане в течение 2 ч при температуре 178–180 °С. Затем реакционную смесь обрабатывают аналогично методу А. Получена смесь трех продуктов: амид **4**, имид **6** и оксоазетидин-2-карбоксамид **7**.

После удаления хлороформа остаток (5 г) делят на колонке с силикагелем (50 г), элюируют хлороформом и смесью хлороформ/метанол в соотношении (100 : 0.5)–(0 : 100). Получено три кристаллических соединения **4** (2.6 г), **6** (0.5 г, 11 %) и **7** (0.94 г).

N^1, N^4 -бис(3,4-диметоксифенилэтил)-2-гидроксисукцинамид (4). $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_7$. Выход 2.6 г (52 %), т. пл. 114–116 °С (CH_3COCH_3), R_f 0.6 (система 1).

ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3294 (NH), 3106 (OH), 2942, 2840 (Ar–CH), 1635 (N–C=O), 1590, 1547.

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 2.41 (1H, дд, $J = 7.7$, $J = 15.4$, 2'-a-H); 2.63 (1H, д, $J = 3.9$, 2'-e-H); 2.68 (4H, т, $J =$

6.7, $\alpha\text{-H}_2$); 3.40 (4H, кв, $J = 6.8$, 13, $\beta\text{-H}_2$), 3.78 (6H, с, $2 \times \text{OCH}_3$); 3.79 (6H, с, $2 \times \text{OCH}_3$); 4.24 (1H, квинтет, $J = 3.8$, $J = 7.6$, H-1'), 5.32 (1H, д, $J = 4.5$, OH), 6.39 (1H, т, $J = 5.6$, NH), 6.63 (2H, д, $J = 8.8$, H-5); 6.67 (2H, д, $J = 1.6$, H-2); 6.72 (2H, дд, $J = 1.6$, $J = 8.7$, H-6); 7.06 (1H, т, $J = 5.8$, NH).

Спектр ЯМР ^{13}C (400 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 35.25, 35.51 (C- α); 38.44 (C-2'); 40.63, 40.97 (C- β); 55.99–56.05 (OCH_3); 69.5 (C-1'); 111.45 (C-2); 111.89, 111.98 (C-5); 120.74, 120.77 (C-6); 131.05, 131.23 (C-1); 147.82–149.16 (C-3,4); 172.31, 172.70 (C=O).

Масс-спектрометр: +ESI TIC Scan Frag=40.0V: 461 $[M+1]^+$.

N^1 -бис(3,4-диметоксифенилэтил)-4-оксоазетидин-2-карбоксамид (7). $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_6$. Выход 0.94 г (20 %), т. пл. 103–105 °С (CH_3COCH_3), R_f 0.8 (система 2).

ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3462, 3291, 2943, 2839, 1702, 1623, 1590, 1547, 1519.

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 2.40 (1H, дд, $J = 4.9$, $J = 7.9$, 3'-H); 2.65 (1H, дд, $J = 3.6$, $J = 7.1$, 3'-H); 2.69–2.84 (м, 4H- α , 2H- α - β -H $_2$); 3.62 (1H, дд, $J = 4.9$, $J = 8.3$, 2'-H); 3.65 (2H, т, $J = 7.7$, Heq- β -H $_2$); 3.78 (3H, с, OCH_3); 3.80 (3H, с, OCH_3); 3.81 (3H, с, OCH_3); 3.82 (3H, с, OCH_3); 6.65 (1H, д, $J = 2$, H-2); 6.66 (1H, дд, $J = 2$, $J = 8$, H-6); 6.67 (1H, дд, $J = 2$, $J = 8$, H-6); 6.68 (1H, д, $J = 2$, H-2); 6.71 (1H, д, $J = 8$, H-5); 6.75 (1H, д, $J = 8$, H-5).

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO-d_6), δ , м. д. (J , Гц): 2.33 (1H, дд, $J = 4.6$, $J = 7.7$, H-3'); 2.54 (2H, т, $J = 7.2$, $\alpha^a\text{-H}_2$); 2.64 (2H, т, $J = 7$, $\beta^a\text{-H}_2$); 2.67 (1H, д, $J = 7.8$, H-3'); 2.82 (2H, т, $J = 8.3$, β -H); 3.50 (2H, т, $J = 7.9$, α -H); 3.63 (3H, с, OCH_3); 3.65 (3H, с, OCH_3); 3.67 (3H, с, OCH_3); 3.68 (3H, с, OCH_3); 3.7 (1H, т, $J = 4.6$, 2'-H), 6.60 (1H, дд, $J = 2$, $J = 8.2$, H-6), 6.65 (1H, дд, $J = 1.9$, $J = 8.1$, H-6); 6.70 (1H, д, $J = 2$, H-2); 6.75 (1H, д, $J = 1.9$, H-2); 6.76 (1H, д, $J = 8.2$, H-5); 6.79 (1H, д, $J = 8.2$, H-5).

Спектр ЯМР ^{13}C (400 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 33.21, 35.96 (C- α); 36.21 (C-2'); 40.15, 48.82 (C- β , β'); 56.03 (C-3'); 56.04–56.27 (OCH_3); 111.28, 111.49 (C-2); 111.97, 112.04 (C-5); 120.70, 121.04 (C-6); 130.18, 131.75 (C-1); 147.79–149.14 (C-3,4); 175.24, 177.78 (C=O).

Масс-спектрометр: найдено, m/z : 442.2104 $[M]^+$. $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_6$. Вычислено, m/z : 442.2098 $[M]^+$.

**Реакция гомовератрилами́на
с фумаровой кислотой**

К раствору 12 ммоль (2.14 г) гомовератрилами́на в 5 мл метанола добавляют 7 ммоль (0.8 г) фумаровой кислоты для образования соли. Затем соль нагревают на масляной бане в течение 2 ч при температуре 178–180 °С. После соответствующей обработки и удаления растворителя получена смесь продуктов, состоящая в основном из трех веществ с величиной R_f , равной 0.5, 0.64, 0.84 (система 12 : 1).

Реакционную смесь (2.5 г) делят на колонке с силикагелем (40 г), элюируя хлороформом и смесью хлороформ/метанол = (100 : 0.5)–(0 : 100). Получено три кристаллических соединения: **6** (15 %), **7** (35 %) и **5** (20 %).

1-(3,4-Диметоксифенилэтил)-1H-пирролин-2,5-дион (6). $C_{14}H_{15}NO_4$. Выход 0.4 г (15 %).

Спектр ЯМР ^{13}C (400 МГц, $CDCl_3$), δ , м. д. (J , Гц): 34.0 (С- α); 39.13 (С- β); 55.85 (OCH_3); 111.24 (С-2); 111.91, 111.98 (С-5); 120.83 (С-6); 134.02 (С-1',2'); 147.75–148.88 (С-3,4); 170.57 (С=О).

N,1-бис(3,4-диметоксифенилэтил)-4-оксоазетидин-2-карбоксамид (7). $C_{24}H_{30}N_2O_6$. Выход 0.95 г (35 %), т. пл. 103–105 °С (CH_3COCH_3), R_f 0.64 (система 1).

N¹,N⁴-бис(3,4-диметоксифенилэтил)фумарамид (5). $C_{24}H_{30}N_2O_6$. Выход 0.53 г (20 %), т. пл. 236–238 °С (CH_3COCH_3), R_f 0.5 (система 1).

ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3290, 3069, 2941, 2836, 1622, 1592, 1549, 1519.

Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$), δ , м. д. (J , Гц): 2.74 (4H, т, $J = 7$, α -H₂); 3.52 (4H, кв, $J = 7$, β -H₂), 3.79 (6H, с, OCH_3); 3.80 (6H, с, OCH_3); 5.95 (2H, т, $J = 6$, NH), 6.64 (2H, дд,

$J = 2$, $J = 8$, H-6); 6.66 (2H, д, $J = 2$, H-2); 6.74 (2H, д, $J = 8.6$, H-5); 6.77 (2H, с, H-1', 2').

Масс-спектрометр +ESI TIC Scan Frag = 40.0 V: 443 [$M+1$]⁺.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате реакции конденсации гомовератрилами́на с яблочной и фумаровой кислотами помимо целевых амидов образуются имид и оксоазетидин-2-карбоксамид. Структуры всех полученных соединений доказаны данными ИК-, ЯМР 1H и масс-спектров.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Андин А. Н., Каминский В. А., Дубовицкий С. В. // Химия гетероцикл. соед. 2001. № 9. С. 1211.
- 2 Khalili B., Jajarmi P., Eftekhari-Sis B., Hashemi M. M. // J. Org. Chem. 2008. Vol. 73. P. 2090.
- 3 Saidov A. Sh., Mazur E. Yu., Turgunov K. K., Tashkhodzhaev B., Levkovich M. G., Vinogradova V. I. // Chem. Nat. Compd. 2014. Vol. 49. P. 503.
- 4 Saidov A. Sh., Turgunov K. K., Levkovich M. G., Vinogradova V. I. // Chem. Nat. Compd. 2015. Vol. 51. P. 316.
- 5 Saidov A. Sh., Turgunov K. K., Tashkhodzhaev B., Levkovich M. G., Vinogradova V. I. // Chem. Nat. Compd. 2014. Vol. 49. P. 892.
- 6 Saidov A. Sh., Alimova M., Levkovich M. G., Vinogradova V. I. // Chem. Nat. Compd. 2013. Vol. 49. P. 302.
- 7 Bin Wu, Wenwu Sun, Pei Cao, Ren-Qiang Mei, Yue Li, Yuan-Liang Ma // Org. Lett. 2014. Vol. 16. P. 480.
- 8 Hui Wang, Shifa Zhu, Chunhui Xing, Wan Pang, Qinying Deng, Shizeng Zhu // J. Fluorine Chem. 2006. Vol. 127. P. 1195.
- 9 Dong-Hui Leng, De-Xian Wang, Zhi-Tang Huang, Mei-Xiang Wang // Org. Biomol. Chem. 2010. Vol. 8, No. 20. P. 4736.