

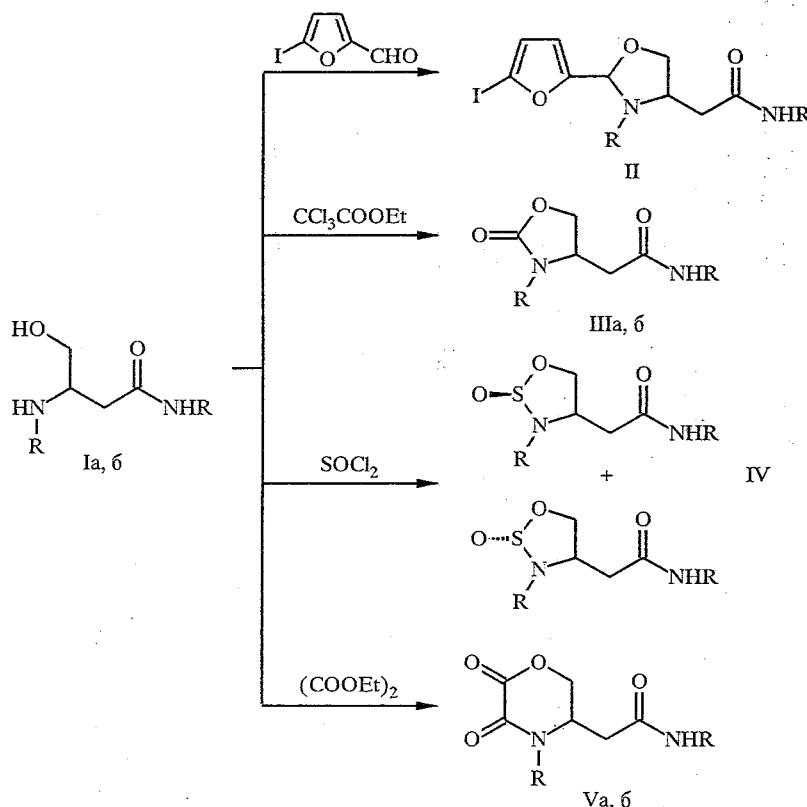
М. А. Тлехусеж, Л. А. Бадовская, З. И. Тюхтенева

СИНТЕЗ НОВЫХ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ
НА ОСНОВЕ N-БЕНЗИЛ(ГЕПТИЛ)-3-БЕНЗИЛ(ГЕПТИЛ)-
АМИНО-4-ГИДРОКСИБУТАНАМИДОВ

Взаимодействием N-бензил(гептил)-3-бензил(гептил)амино-4-гидроксибутанамидов с 5-йодфуруролом, этиловым эфиром трихлоруксусной кислоты, тионилхлоридом и диэтиловым эфиром щавелевой кислоты синтезированы новые производные 1,3-оксазолидина, 1,3-оксазолидин-2-она, 1,2,3-оксатиазолидин-2-она и морфолин-2,3-диона соответственно, содержащие заместитель CH_2CONHR . Изучена биологическая активность полученных соединений.

Известно, что производные 1,3-оксазолидина, 1,3-оксазолидин-2-она, 1,2,3-оксатиазолидин-2-она и морфолин-2,3-диона обладают высокой и разнообразной биологической активностью [1—4], применяются в органическом синтезе [5, 6], а также имеют ряд других полезных свойств [7, 8].

В настоящей работе нами осуществлен синтез новых производных указанных гетероциклов на основе N-бензил(гептил)-3-бензил(гептил)амино-4-гидроксибутанамидов (Ia, б) (см. схему). Исходные оксиаминоамиды Ia, б получены взаимодействием 2-бутенолида с первичными аминами по разработанной нами ранее методике [9].



Ia, II, IIIa, IV, Va R = CH_2Ph ; Iб, IIIб, Vб R = C_7H_{13}

Характеристики 2-(5-йодфурил-2)-оксазолидина II, оксазолидин-2-онов III_{a,b},
оксатиазолидин-2-она IV и морфолин-2,3-дионов V_{a,b}

Соединение	Брутто-формула	Найдено, %			R _f *	T _{пл.} , °C	УФ спектр, λ _{max} (lg ε)	ИК спектр, см ⁻¹	Выход, %* ²
		С	Н	Н					
II* ³	C ₂₃ H ₂₃ IN ₂ O ₃	54,38 54,69	4,69 4,61	5,45 5,58	0,37	142...143	215 (4,34), 237 (4,25)	3250, 3050, 1625, 1600, 1550...1540	90
III _a	C ₁₉ H ₂₀ N ₂ O ₃	70,28 70,36	6,26 6,21	8,69 8,63	0,27	157...158	213 (4,18), 261 (3,63)	3320, 3040, 1710, 1655, 1600, 1580, 1550	75
III _b	C ₁₉ H ₃₆ N ₂ O ₃	67,34 67,02	10,69 10,66	8,18 8,23	0,45	53...54	209 (3,67), 245 (3,60)	3300, 1715, 1620, 1540	81
IV* ⁴	C ₁₈ H ₂₁ N ₂ O ₃ S	62,34 62,59	6,08 6,13	8,14 8,11	0,30, 0,35	102...103	215 (4,14), 260 (1,25)	3220, 3050, 1620, 1600, 1540, 1150	66
V _a	C ₂₀ H ₂₀ N ₂ O ₄	68,16 68,38	5,52 5,41	8,04 7,98	0,29	79...80	211 (4,32), 250 (3,73)	3300, 3050, 1750, 1670, 1640, 1595, 1540, 1510	94
V _b	C ₂₀ H ₃₆ N ₂ O ₄	65,79 65,93	8,01 7,89	7,81 7,69	0,27	66...67	208 (3,72), 248 (3,61)	3300, 1750, 1640 _d , 1520	91

* В системе толуол—этанол, 20 : 3.

² Приведены выходы неочищенных продуктов.

³ Найдено, %: I 25,19. Вычислено, %: I 25,30. ⁴ Найдено, %: S 9,20. Вычислено, %: S 9,27.

Кипячением амида Ia с 5-йодфурфуролом в хлороформе в присутствии *n*-толуолсульфокислоты и молекулярных сит в качестве водоотнимающего средства синтезирован 3-бензил-4-(N-бензилкарбамоилметил)-1,3-оксазолидин (II).

Реакцией оксиаминоамидов Ia,b с этиловым эфиром трихлоруксусной кислоты в кипящем толуоле получены 3-бензил(гептил)-4-[N-бензил(гептил)карбамоилметил]-2-оксо-1,3-оксазолидины (IIIa,b). Взаимодействие соединения Ia с хлористым тионилом в бензole при комнатной температуре в присутствии основания (триэтиламина) привело к 3-бензил-4-(N-бензилкарбамоилметил)-2-оксо-1,2,3-оксатиазолидину (IV). Наконец, в результате выдерживания амидов Ia,b с диэтиловым эфиром щавелевой кислоты при 120...130 °C получены 4-бензил(гептил)-5-[N-бензил(гептил)карбамоилметил]-2,3-диоксоморфолины (Va,b). Выходы синтезированных веществ II—V составляют 66...94%. Их строение подтверждено спектральными методами (см. табл. 1, 2).

Общим структурным фрагментом в молекулах всех синтезированных соединений является заместитель CH_2CONHR . Это обуславливает наличие в их ИК спектрах ряда соответствующих полос поглощения амидной группы. Так, в области 1625...1655 cm^{-1} имеется интенсивная полоса, принадлежащая валентным колебаниям амидного карбонила (амид I). Деформационные колебания группы NH проявляются в интервале 1520...1550 (амид II), а валентные колебания — в области 3220...3320 cm^{-1} . Кроме того, в ИК спектрах соединений IIIa,b, IV и Va,b имеются полосы, характерные для их гетероциклов. Так, у оксазолидинов IIIa,b наблюдается полоса при 1710...1715 cm^{-1} , обусловленная поглощением карбонильной группы циклического карбамата. Спектр оксатиазолидина IV содержит интенсивную полосу при 1150 cm^{-1} , принадлежащую валентным колебаниям сульфоксидной связи. В случае диоксоморфолинов Va,b поглощение при 1750 cm^{-1} обусловлено валентными колебаниями сложноэфирной карбонильной группы. Для соединений V a,b расщепление полосы при 1640...1670 cm^{-1} (амид I) связано с наличием двух амидных групп.

В спектрах ПМР всех синтезированных соединений сигналы амидных протонов представляют собой уширенные синглеты в области 5,94...7,50 м. д. В спектрах соединений II, IIIa, IV, Va имеется мультиплет ароматических протонов при 7,00...7,40 м. д. Отличительным признаком спектра оксазолидина II является наличие синглета протона 2-Н при 5,12, а также двух дублетов протонов фуранового цикла при 6,03 и 6,33 м. д. с КССВ 3,5 Гц. Двойной набор сигналов в спектре ПМР оксатиазолидин-2-она IV можно объяснить существованием этого соединения в виде смеси двух конфигурационных изомеров, что характерно для гетероциклических молекул с сульфоксидной связью [10—12]. Химические сдвиги в более сильном поле принадлежат протонам, находящимся в *цис*-положении относительно сульфинильной группы. Соотношение интенсивностей сигналов *цис*- и *транс*-изомеров равно примерно 5 : 1, что свидетельствует о преимущественном образовании соединения с *цис*-конфигурацией.

Строение оксазолидина II подтверждает также его масс-спектр, в котором обнаружены пики со следующими значениями m/z (I_{отн.}, %): 502(95) M^+ , 472(31) $[\text{M}-\text{HCHO}]^+$, 309(4) $[\text{M}-\text{IFur}]^+$, 281(87) $[\text{309}-\text{CO}]^+$, 280(98) $[\text{M}-\text{IFurCHO}]^+$, 279(41) $[\text{280}-\text{H}]^+$.

Синтезированные соединения были испытаны на некоторые виды биологической активности. Так, оксазолидин II и оксатиазолидинон IV при первичном скрининге проявили пестицидную активность в различных биотестах (подавление роста бактерий, мицелия грибов) на уровне 7...70%.

Спектры ПМР синтезированных соединений. Химические сдвиги, δ , м. д., КССВ* (J), Гц

Соединение	N ₁ O (N,O,S)-гетероцикль		CH ₂ CONH		R		
	OSiPh ₃ , два д. д.	CH ₂ CH ₂ X, м	CH ₂ NH ₂ , два д. д.	NH ₂ , ущ. с	NCH ₂ , два д. д.	NH ₂ CH ₂ Q, два д. д.	Ph, 10 H, м / C ₆ H ₁₁
II ^{*2}	4,49, 4,37, $J_{DP} = 15,0$, $J_{DX} = 5,6$, $J_{PX} = 6,5$	3,45	2,27, 2,33, $J_{AB} = 16,0$, $J_{AX} = 5,5$, $J_{BX} = 6,0$	7,40	3,73, 3,76 $J = 13,0$	3,81, 4,12, $J_{CQ} = 8,2$, $J_{CY} = 6,5$, $J_{QY} = 8,0$	7,03...7,30
III ^a	4,28, 4,33, $J_{DP} = 14,0$, $J_{DX} = 5,6$, $J_{PX} = 6,0$	4,08	2,25, 2,57, $J_{AB} = 15,5$, $J_{AX} = 4,5$, $J_{BX} = 9,0$	6,03	4,16, 4,54, $J = 16,0$	4,02, 4,42, $J_Q = 8,0$, $J_{CY} = 5,5$, $J_{QY} = 8,0$	7,08...7,40
III ^b	4,02, 4,44	4,25	2,30, 2,66	6,23	2,95, 3,44	3,20, 3,26	0,87, т, CH ₃ ; 1,28, м, (CH ₂) ₄ ; 1,50, к, CH ₂
IV	4,13, 4,86 (цик), 4,48, 4,90 (транс), $J_{DP} = 9,0$, $J_{DX} = 5,5$, $J_{PX} = 7,0$	3,90	2,21, 2,31 (цик), 2,54, 2,64 (транс), $J_{AB} = 15,0$	5,94 (цик), 6,14 (транс)	4,00, 4,18, $J = 14,0$	4,25, 4,27, $J_{CQ} = 0$, $J_{CY} = 9,0$, $J_{QY} = 9,5$	7,00...7,30
V ^a	4,40 (д), $J = 6,0$	4,05	2,72, 2,79, $J_{AB} = 16,0$, $J_{AX} = 7,0$, $J_{BX} = 8,0$	7,50	3,98, 5,13 $J = 15,0$	4,34, 4,25, $J_{CQ} = 12,5$, $J_{CY} = 3,0$, $J_{QY} = 1,2$	7,28...7,35
V ^b	4,40, м	4,07	2,71, м	7,21	* ³	* ³	0,81, м, CH ₃ , 1,26, м, (CH ₂) ₅

^{*2} В связи с наложением сигналов не все значения КССВ определены точно.
^{*2} В спектре присутствуют также синглетный сигнал протона 2-Н при 5,12 и два дублета сигналов протонов фуранового цикла при 6,03 и 6,33 м. д. ($J = 3,5$ Гц).

^{*3} Сигнал перекрывается мультиплетом при 4,07 м. д.

Изучение противомикробного действия, проведенное в Естественно-научном институте Пермского госуниверситета, показало, что соединения II и IV малотоксичны и обладают выраженным противомикробным действием, во много раз превосходящим эталон сравнения.

Таким образом, полученные результаты показали перспективность применения производных 4-гидроксибутанамида для построения новых гетероциклических соединений, среди которых могут быть обнаружены биологически активные вещества.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры сняты на приборе UR-20 в вазелиновом масле. Спектры ПМР записаны на спектрометре Tesla BS-467 A (60 МГц), Tesla BS-487 C (80 МГц), Bruker AC-200 (200 МГц) или Bruker WM-250 (250 МГц) в CDCl_3 , внутренний стандарт ГМДС. УФ спектры сняты на приборе Specord UV-vis в этаноле. Масс-спектр получен на приборе Varian CH-6 при ионизирующем напряжении 70 эВ, температуре ионизационной камеры 180 °С. ТСХ выполнена на пластинках Silufol (элюент толуол—этанол, 20 : 3), проявление пятен парами йода.

Данные элементного анализа синтезированных соединений соответствуют вычисленным (табл. 1).

Синтез исходных амидов Ia, б описан в работе [9].

3-Бензил-4-(N-бензилкарбамоилметил)-2-(5-йодфурил-2)-1,3-оксазолидин (II). Смесь 2,98 г (10 ммоль) N-бензил-3-бензиламино-4- гидроксибутанамида Ia, 2,22 г (10 ммоль) 5-йод-фурфурола, 20 г молекулярных сит с размером ячейки 4 Å, 0,02 г *p*-TsOH и 50 мл сухого хлороформа кипятят 1 ч. Затем реакционную массу фильтруют, фильтрат упаривают, остаток (масло) закристаллизовывают, растирая в гексане. Получают 4,52 г продукта II, который очищают перекристаллизацией из этанола.

3-Бензил(гептил)-4-[N-бензил(гептил)карбамоилметил]-2-оксо-1,3-оксазолидины (Ша, б). Смесь 1,49 г (5 ммоль) амида Ia, 1,05 г (5,5 ммоль) этилового эфира трихлоруксусной кислоты и 12 мл толуола кипятят 10 ч. Выпавшие после охлаждения реакционной массы кристаллы отфильтровывают, получают 1,20 г продукта Ша, который очищают перекристаллизацией из этанола.

Соединение Шб синтезируют аналогично из N-гептил-3-гептиламино-4-гидроксибутанамида Iб и этилового эфира трихлоруксусной кислоты.

3-Бензил-4-(N-бензилкарбамоилметил)-2-оксо-1,2,3-оксатиазолидин (IV). К раствору 2,98 г (10 ммоль) амида Ia и 2,43 г (24 ммоль) триэтиламина в 60 мл бензола добавляют по каплям раствор 1,28 г (10,8 ммоль) тионилхлорида в 20 мл бензола. Реакционную массу выдерживают 5 ч при комнатной температуре, затем выпавший осадок гидрохлорида триэтиламмония отфильтровывают, фильтрат промывают водой (50 мл × 3), высушивают безводным сульфатом натрия, упаривают. Остаток — кристаллы продукта IV (2,6 г) перекристаллизовывают из бензола.

4-Бензил(гептил)-5-[N-бензил(гептил)карбамоилметил]-2,3-диоксоморфолин (Va, б). Смесь 1,4 г (5 ммоль) амида Ia, 1,46 г (10 ммоль) диэтилоксалата выдерживают на масляной бане при 120...130 °С до прекращения выделения этанола. Далее в охлажденную реакционную массу добавляют петролейный эфир и выдерживают в холодильнике 16 ч. Кристаллы продукта Va (1,65 г) отфильтровывают и перекристаллизовывают из бензола.

Соединение Vb получают аналогично из амида Iб и диэтилового эфира щавлевой кислоты.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Gregory W. A., Brittelli D. R., Wang C.-L. J., Kezar H. C., Carlson R. K., Park Chund-Ho, Corless P. F., Miller S. J., Pajagopalan P., Wuonola M. A., McRipley R. J., Eberly V. S., Slee A. M., Forbes M.* // *J. Med. Chem.* — 1990. — N 33. — P. 2569.
2. Pat. 3884671 USA / *Albright J. A., Dorschner K. R.* // РЖХ. — 1976. — 70508.
3. *Prücher H., Gottschlich R., Haase A., Stohrer M., Seyfried C.* // *Bioorg. and Med. Chem. Lett.* — 1992. — Vol. 2. — P. 165.
4. *Bieker E., Hoffmann D., Enslen L.* // *Chem. Ber.* — 1961. — Bd 94. — S. 2778.

5. Pridgen L. N., Mokhallaati M. K., Wu Ming-Jung. // J. Org. Chem. — 1992. — Vol. 57. — P. 1237.
6. Poindexter G. S., Owens D. A., Dolan P. L., Woo E. // J. Org. Chem. — 1992. — Vol. 57. — P. 6257.
7. Николаев В. Н., Файнлейб А. М., Ляшевская Н. В. / Деп. в ОНИИТЭХИМ, 03.12.87, № 1430-хп-87. — Чебоксары, 1987. — 31 с.
8. Недвига А. А., Гершун А. В. / Деп. в УкрНИИНТИ, 08.09.87, № 2325-Ук-87. — Днепропетровск, 1987. — 28 с.
9. Тюхтенева З. И., Бадовская Л. А., Козловская И. Н., Музыченко Г. Ф. // ХГС. — 1985. — № 12. — С. 1629.
10. Deurup J. A., Moyer C. L. // J. Org. Chem. — 1969. — Vol. 34. — P. 175.
11. Bartnik R., Cebulska Z., Orlowska B., Faure R., Laurent A., Loiseleur H. // Bull. Soc. chim. Fr. — 1986. — N 3. — P. 397.
12. Nishiyama T., Takahama Y., Yamada F. // J. Heterocycl. Chem. — 1990. — Vol. 27. — P. 195.

Кубанский государственный технологический
университет, Краснодар 350072

Поступило в редакцию 06.09.95
После переработки 29.01.96