

SYNTHESIS AND PROPERTIES OF 2-SUBSTITUTED-4-CHLORO-5,6-DIHYDROSPIRO[BENZO(h)QUINAZOLINE-5,1'-CYCLOPENTANES]

A. I. MARKOSSIAN, M. H. HOVHANNISSIAN and R. H. KUROYAN

The interaction of 2-substituted 4-oxo-3,4,5,6-tetrahydrospiro[benzo[h]quinazoline-5,1'-cyclopentanes] with a mixture of phosphorus pentachloride and phosphorus oxychloride yielded 2-substituted-4-chloro-5,6-dihydrospiro[benzo(h)quinazoline-5,1'-cyclopentanes], which were subsequently used for the preparation of 4-thio- and 4-amino derivatives.

ЛИТЕРАТУРА

1. Маркосян А. И., Оганисян М. Г., Куроян Р. А., Григорян Р. Т. — Арм. хим. ж., 1992, т. 45, с. 208.

Армянский химический журнал, т. XLV, № 3—4, стр. 221—226 (1992 г.)

УДК 547.787:541+547.11.07

ХОЛИНОВЫЕ ЭФИРЫ N-ЗАМЕЩЕННЫХ АМИНОКИСЛОТ

V. ВЛИЯНИЕ НЕКОТОРЫХ ДОБАВОК НА РЕАКЦИЮ O-АЦИЛИРОВАНИЯ 2-(ДИМЕТИЛАМИНО)-1-ЭТАНОЛА 2-ФЕНИЛ-4-БЕНЗАЛЬ-5-ОКСАЗОЛОНОМ

И. С. НЕСУНЦ и В. О. ТОПУЗЯН

Институт тонкой органической химии им. А. Л. Миджояна
АН Республики Армения, Ереван

Поступило 26 XII 1990

Изучено влияние некоторых добавок на реакцию O-ацилирования 2-(диметиламино)-1-этанола 2-фенил-4-бензаль-5-оксазолоном. Установлено, что 1-оксибензотриазол, N-оксисукцинамид, имидазол способствуют протеканию исследуемой реакции, тогда как *p*-нитрофенол ингибирует этот процесс.

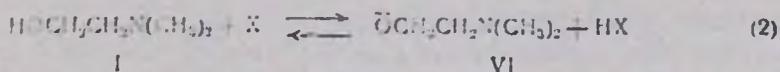
Табл. 1, библиограф. ссылок 10.

Ранее было установлено, что реакции азлактонов с диалкиламиноалкиловыми спиртами приводят к аминоалкиловым эфирам N-замещенных аминокислот [1—3]. В настоящем сообщении приводятся экспериментальные результаты по влиянию некоторых добавок на реакцию O-ацилирования 2-(диметиламино)-1-этанола (I) 2-фенил-4-бензаль-5-оксазолоном (II).

В качестве добавок применялись 1-оксибензотриазол (HOBt), N-оксисукцинимид (HOSu), *p*-нитрофенол (HONp) и имидазол (Im), известные как вещества, способствующие ацилированию нуклеофилов [4]. Реакцию O-ацилирования проводили в ацетонитриле и хлороформе в условиях кипячения реакционной смеси на водяной бане. За ходом реакции следили методом ТСХ до полного исчезновения пятна, соответствующего азлактону II.

В таблице представлены данные зависимости времени завершения реакции, ее относительной скорости, выхода целевого продукта от количества добавок в ацетонитриле (оп. 1—16) и хлороформе

опытов 1—3 показывают, что уменьшение количества аминоспирта I приводит к увеличению времени расхода азлактона при взаимодействии этих веществ в отсутствие каких-либо добавок. В связи с этим из-за наличия равновесия I следует ожидать, что присутствие 0,5 эквивалента HOBT или HOSu уменьшит скорость процесса. Однако данные опытов (сравни 2 с 4, 9) показывают, что скорость расхода азлактона II высока. Аналогичное сокращение времени реакции наблюдается при сопоставлении также опытов 3 и 6. Таким образом, экспериментальные данные, представленные в таблице, указывают, что добавки HOBT и HOSu в количестве до одного эквивалента катализируют исследуемый процесс. Наблюдаемый эффект может быть объяснен возникновением в равновесии (1) основания X, которое в условиях реакции наряду с катионом V может взаимодействовать также со свободным аминоспиртом I.



Очевидно, что анион VI, образующийся в условиях равновесия (2), должен являться активной частицей для взаимодействия с азлактоном II. В пользу справедливости сделанного предположения свидетельствуют данные опытов 4—8, где увеличение в реакционной смеси количества HOBT более одного эквивалента приводит к уменьшению скорости завершения реакции O-ацилирования. То же самое наблюдается в случае HOSu (оп. 9—11). Это объясняется тем, что увеличение количества кислотных добавок HOBT и HOSu приводит к возрастанию количества соединения V в равновесии (1), уменьшая возможность реализации равновесия (2). Результаты опытов 12 и 13 показывают, что при применении в качестве добавки HONp скорость реакции ощутимо уменьшается. Такой результат объясняется сравнительно высоким значением pKa этого вещества. По данным [6], pKa HONp составляет 7,15. По-видимому, в этом случае затруднено образование X в виде ONp в равновесии (1).

При применении же в качестве добавки имидазола, который можно рассмотреть как основание, не протонирующее аминоспирт I, наблюдается катализ исследуемого процесса. При этом, как показывают данные опытов 14—16, увеличение количества этого основания заметно увеличивает скорость расхода азлактона II. Естественно полагать, что в этом случае имеет место стимулирование равновесия (2), где вместо основания X с аминоспиртом взаимодействует Im.

Результаты исследований, проведенных в хлороформе (оп. 17—20), также свидетельствуют в пользу приведенного выше механизма действия добавок на реакцию. Известно, что при увеличении диэлектрической проницаемости (ϵ) растворителя в результате увеличения возможности диссоциации ионных пар возрастает также возможность стабилизации ионной формы молекул [7]. В связи с этим можно было ожидать, что в ацетонитриле ($\epsilon=38,0$ [8]), по сравнению с хлороформом ($\epsilon=4,7$ [8]), равновесие (1) в результате высокой степени диссоциации увеличивает долю образования аниона X, и, тем самым, способствует реализации равновесия (2).

Таким образом, можно заключить, что HOEt , HOEt и Im способствуют протеканию реакции O -алкилирования аминок спирта I азлактоном II, выступая как основания, обеспечивающие основной катализ, в то время как HONr ингибирует этот процесс. Отметим также, что в случае HOEt и HOEt наблюдаемый катализ сравнительно ощутим в растворителях с высоким значением диэлектрической проницаемости как ацетонитрил.

Экспериментальная часть

2-Фенил-4-бензаль-5-оксазолон получен по методу, описанному в работе [9]. Аминос спирт I очищен перегонкой, т. кип. $129-130^\circ$. ПМР спектры сняты на спектрометре «Varian T-60», ИК спектры — на «UR-20». Использованные растворители очищены по [10]. Для ТСХ использованы пластинки «Silufol UV-254», проявление — парами йода.

Таблица

Влияние добавок на реакцию O -алкилирования аминок спирта I 2-фенил-4-бензаль-5-оксазолоном (II) в среде ацетонитрила (1—15) и хлороформа (17—20)

№ опыта	Соотношение II:I	Соотношение добавок по отношению к II				Время завершения реакции мин*	Относительная скорость**	Выход соединения IV, %
		HOEt	HOEt	HONr	Im			
1	1:2	—	—	—	—	360	—	82,1
2	1:3	—	—	—	—	240	100	90,4
3	1:4	—	—	—	—	45	—	85,7
4	1:3	0,5	—	—	—	120	50,0	—
5	1:3	1	—	—	—	70	29,2	76,5
6	1:4	1	—	—	—	30 (75***)	—	—
7	1:3	2	—	—	—	120	50,0	—
8	1:3	3	—	—	—	240	100	—
9	1:3	—	0,5	—	—	90	37,5	—
10	1:3	—	1	—	—	60	25,0	81,9
11	1:3	—	3	—	—	160	66,6	—
12	1:3	—	—	1	—	>360	>100	—
13	1:3	—	—	3	—	>360	>100	—
14	1:3	—	—	—	0,5	210	87,5	—
15	1:3	—	—	—	1	120	50,0	84,4
16	1:3	—	—	—	3	90	37,5	—
17	1:4	—	—	—	—	390	100	80,7
18	1:4	1	—	—	—	240	61,5	78,1
19	1:4	—	1	—	—	240	61,5	76,9
20	1:4	—	—	—	1	150	33,4	81,4

* Условия проведения реакции приведены в экспериментальной части.

** Значения принята скорость реакции при отсутствии добавок (опыты 2 и 17).

*** Данные опыта при $60 \pm 2^\circ$.

2-(Диметиламино)этиловый эфир N -бензоил- α,β -дегидрофенилаланина (IV). Синтез проводили аналогично работе [2] при соотноше-

ниях аминоспирта I и азлактона II в ацетонитриле 2:1, 3:1, 4:1, а в хлороформе—4:1, соответственно. Выходы приведены в таблице. Полученные в различных растворителях и соотношениях исходных веществ соединения IV по физико-химическим свойствам идентичны. Т. пл. 109—111° (из смеси хлороформ-гексан, 1:3). В работе [2] т. пл. 110—111°, R_f 0,20 (пропанол—вода, 7:3). ПМР спектр (СДCl₃), δ , м. д.: 2,20 с (6H, NMe₂); 2,60 т (2H, CH₂N); 4,30 т (2H, OCH₂); 7,10—8,00 м (12H, CH, NH и ароматические протоны). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1640 (CO—амидн.); 1715 (CO—эфирн.); 3320 (NH).

Определение времени полного расхода азлактона II при реакции O-ацилирования аминоспирта I в присутствии различных добавок. Эксперименты проводились при концентрации азлактона II 0,004 моля. Соотношения аминоспирта I и добавок HOEt, HO₂Et, HONp, Im по отношению к II приведены в таблице. Реакционную смесь кипятили на водяной бане. Пробы для ТСХ (бензол—эфир, 1:1, проявка УФ-лучами) брали каждые 10 мин. Завершение реакции установлено отсутствием пятна, соответствующего азлактону II ($R_f=0,85$), при нанесении на хроматограмме 0,01 мл реакционной смеси. Пятна, соответствующие аминоспирту I и аминоэфиру IV, в данной системе находятся на старте. Обработку опытов проводили аналогично [2].

N-ՏԵՂԱԿԱԼՎԱՆ ԱՄԻՆԱԲՔՈՒՆԵՐԻ ԽՈՒԼԵԱՅԻՆ ԼՍՔԵՐՆԵՐ:

V. ՄԻ ՔԱՆԻ ՀԱՎԱԼՈՒՅՑՆԵՐԻ ԱՂԻՅՑՈՒԹՅՈՒՆԸ 2-(ԴԻՄԵԹԻԼԱՄԻՆՈ)-1-ԷԹԱՆՈՒ 2-ՖԵՆԻԼ-4-ՐԵՆՉԱԼ-5-ՕՔՍԱԶՈԼՈՆՎ Օ-ԱՑԻԼԱՑՄԱՆ ԻՆՎԱՑԻԱՅԻ ՎՐԱ:

Ն. Ս. ՆԵՍՈՒՆՑ Լ Վ. Օ. ԹՈՓՈՒԶՅԱՆ

Հետազոտված է 1-օքսիբենզոտրիազոլի, N-օքսիսուկցինիմիդի, պ-նիտրոֆենոլի և իմիդազոլի ազդեցությունը 2-ֆենիլ-4-բենչալ-5-օքսազոլոնով 2-(դիմեթիլամինո)-1-էթանոլի O-ացիլացման ռեակցիայի վրա:

CHOLINE ESTERS OF N-SUBSTITUTED AMINO ACIDS

V. INFLUENCE OF SOME ADDITIVES ON THE REACTION OF O-ACYLATION OF 2-(DIMETHYLAMINO)-1-ETHANOL WITH 2-PHENYL-4-BENZAL-5-OXAZOLONE

N. S. NESSUNTS and V. O. TOPUZIAN

The influence of 1-hydroxybenzotriazole, N-hydroxysuccinimide, *p*-nitrophenol and imidazole on the reaction of O-acylation of the 2-(dimethylamino)-1-ethanol with 2-phenyl-4-benzal-5-oxazoline has been studied.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Топузян В. О., Алебян Г. П., Мнджоян О. Л. — ЖОрХ, 1983, т. 19, вып. 4, с. 827.
2. Топузян В. О., Герасимян Д. А., Эдилян А. С., Мнджоян О. Л. — Хим.-фарм. ж., 1986, т. 20, № 6, с. 675.
3. Пароникян Р. Г., Несунц Н. С., Топузян В. О., Мнджоян О. Л. — Тезисы докладов VIII Молодежной конференции по синтетическим и природным физиологически активным соединениям. Ереван, 1986, с. 42.

