

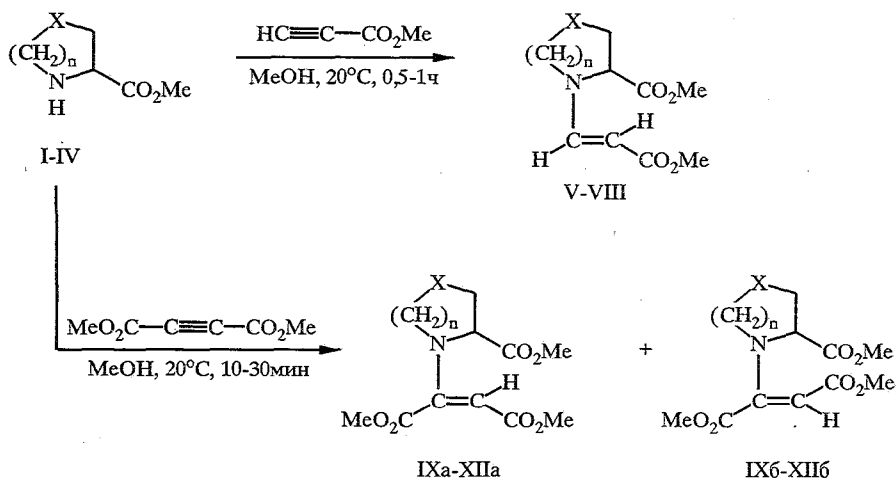
Р. Нурдинов, Э. Э. Лиепиньш, И. Я. Калвиньш

ПРОИЗВОДНЫЕ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ α -ИМИНОКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

3*. СИНТЕЗ N-АЛКОКСИКАРБОНИЛ- И N-АЛКОКСИКАРБОНИЛАЛКЕНИЛПРОИЗВОДНЫХ α -ИМИНОКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

Взаимодействием *L*-пролина, *L*-тиопролина, пипекотиновой и тетрагидро-1,4-тиазин-3-карбоновой кислот, а также диастереомеров эфиров тетрагидро-1,4-тиазин-3,5-дикарбоновой кислоты с метилхлорформиатом, метиловыми эфирами пропиоловой и ацетилендикарбоновой кислот получены соответствующие N-алкоксикарбонил- и N-алкоксикарбонилалкенилпроизводные α -иминокарбонновых кислот. Реакцией N-метоксикарбонилтетрагидро-1,4-тиазин-3-карбоновой кислоты с гидразингидратом получен 8-амино-7,9-диоксо-4-тиа-1,8-дизабицикло[4.3.0]нонан.

Синтез ди- и трикарбоксипроизводных в ряду гетероциклических иминокарбонновых кислот представляет определенный интерес в связи с возможным использованием таких соединений для конструирования новых полициклических гетеросистем. Известно, что N-алкоксипроизводные азиридин-2-карбоновой кислоты легко могут быть получены взаимодействием последней с хлормуравьиными эфирами [2]. N-Алкоксикарбонилалкенилпроизводные этого ряда образуются в реакции азиридин-2-карбоновых кислот с ацетиленкарбоновыми кислотами [3]. В настоящей работе мы изучили возможность функционализации эфиров *L*-пролина (I), *L*-тиопролина (II), пипекотиновой (IV) и тетрагидро-1,4-тиазин-3-карбоновой кислот (V), а также диастереомеров эфиров тетрагидро-1,4-тиазин-3,5-дикарбо-



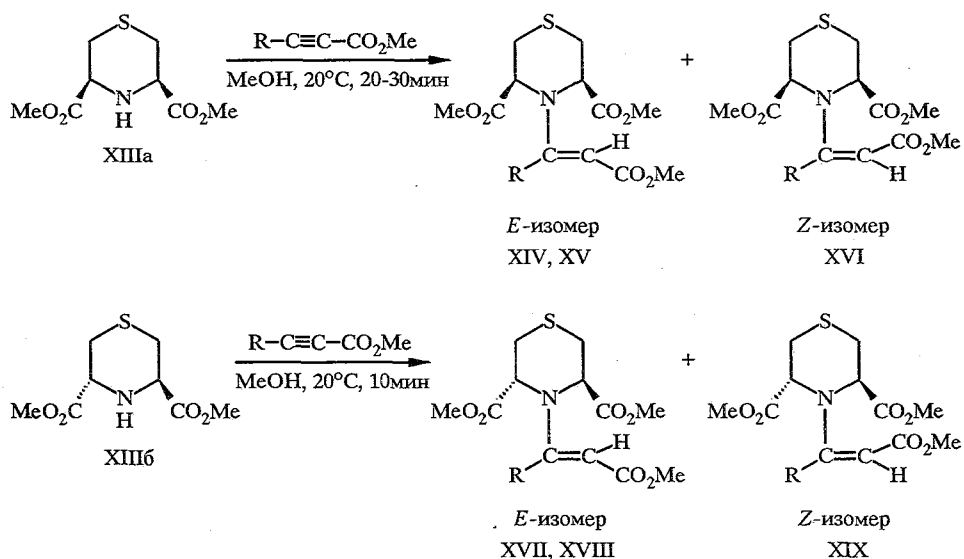
I, V, IXa, б n = 1, X = CH₂; II, VI, Xa, б n = 1, X = S; III, VII, XIa, б n = 2, X = CH₂;
IV, VIII, XIIa, б n = 2, X = S

* Сообщение 2 см. [1].

вой кислоты (XIIIa,б) путем их взаимодействия с эфирами хлоругольной и ацетиленкарбоновых кислот.

Во всех случаях реакция ацетиленкарбоновых кислот с α -иминокарбоновыми кислотами протекала гладко, целевые продукты образовывались за 0,5...1,0 ч при комнатной температуре с высокими выходами. Только при реакции эфира II с метиловым эфиром пропиоловой кислоты потребовалось кипячение в течение 6 ч. В результате этих реакций получены N-замещенные акриловые V—VIII, малеиновые IXa—XIa и фумаровые производные эфиров циклических α -иминокарбоновых кислот.

Реакционная способность *цис*- и *транс*-диэфиров тетрагидро-1,4-тиазиндикарбоновой кислоты XIIIa,б по отношению к эфирам ацетиленкарбоновых кислот существенно различается. Если из *транс*-изомера диэфира XIIIб продукты присоединения XVII—XIX образуются в течение 10 мин при комнатной температуре, то из *цис*-изомера диэфира XIIIa, вероятно, вследствие стерических затруднений аддукты XIV—XVIII образуются только через 20...30 ч.



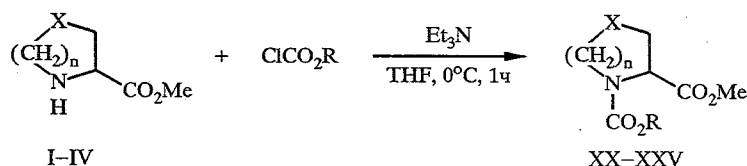
XIV, XXVII R = H; XV, XVI, XVIII, XIX R = COOMe

Известно, что, в отличие от незамещенного азиридина [4, 5], производные азиридин-2-карбоновой кислоты с эфирами ацетиленкарбоновой кислоты реагируют стереонаправленно с образованием *транс*-аминоакрилатов [3]. Взаимодействием метилпропиолата с вторичными аминами получены исключительно *транс*-аминоакрилаты [6]. Геометрия таких аддуктов легко определяется на основании того, что КССВ *транс*-винильных протонов существенно больше, чем *цис*-винильных и составляет не менее 13,0 Гц. Химический сдвиг 3-Н-протона акрилового фрагмента для *транс*-изомеров также больше, чем для *цис*-изомера. С учетом изложенного нами установлено, что при взаимодействии гетероциклических α -иминокарбоновых кислот 1—IV с эфирами пропиоловой кислоты образуются исключительно *транс*-изомеры, тогда как присоединением ацетилендикарбоновых кислот получены смеси Z- и E-изомеров с преобладанием последних. В последнем случае корректное отнесение полученных продуктов к малеиновому или фумаровому рядам несколько затруднено, так как химический сдвиг винильного протона в спектрах ПМР зависит как от растворителя, так и от природы аминного заместителя [7]. Поэтому в качестве модели мы более детально изучили строение продуктов

присоединения эфира IV к диметиловому эфиру ацетиленкарбоновой кислоты, причем исходили из того факта, что термодинамически более устойчивыми являются N-замещенные аминифумараты [6, 8—10]. При нагревании исходной смеси аддуктов (90 : 10) в смеси метанола с *трет*-бутанолом было установлено, что в течение 3 ч соотношение изомеров изменяется соответственно до 60 : 40.

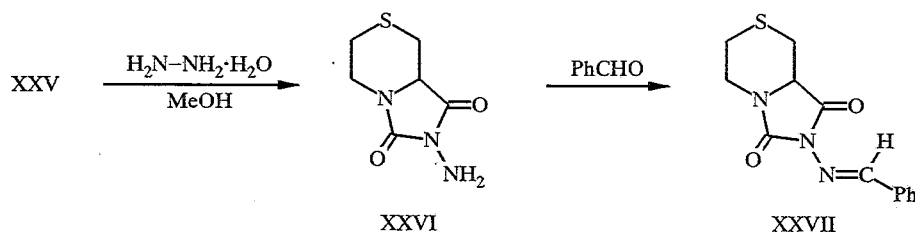
Таким образом, можно предположить, что изомер, составляющий 90% в исходной смеси, относится к производным аминомалеиновых кислот (таблица).

Ацилирование эфиров I—IV хлоругольным эфиром также протекает легко и с почти количественным выходом приводит к дикарбоновым кислотам XX—XXV:



I, XX, XXI $n=1$, X = CH₂; XX R = Me; XXI R = Bzl, X = S; II, XXII $n=1$, X = S; XXII R = Me; III, XXIII, XXIV $n=2$, X = S; XXIII R = Me; XXIV R = Bzl; IV, XXV $n=2$, X = S; XXV R = Me

Структура диэфиров XX—XXV подтверждена спектральными методами и элементным анализом, а также дальнейшими превращениями, результаты которых будут опубликованы позднее. Установлено, что из соединений XX—XXV с гидразингидратом в метаноле реагирует только диэфир XXV. В результате этого взаимодействия образуется 8-амино-7,9-диоксо-4-тиа-1,8-дизабицикло[4.3.0]нонан (XXVI). Для подтверждения образования N-аминоимидазолидинового фрагмента полученный бицикл XXVI был превращен в соответствующее азометиновое производное XXVII:



ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ¹H и ¹³C получены на приборах Bruker WH-90/OS (90 МГц) и Bruker WH-360 (360 МГц); внутренние стандарты ТМС и ГМДС (PMP), циклогексан и CDCl₃ (ЯМР ¹³C). Масс-спектры сняты на спектрометре MS-50 AEI (ионизирующее напряжение 70 эВ). Хромато-масс-спектры получены на приборе Kratos MS-25 (ионизирующее напряжение 70 эВ). Углы оптического вращения измерены на поляриметре Perkin-Elmer 141. ИК спектры сняты на спектрометрах UR-20 и Perkin-Elmer 580-B в нуйоле или в чистом виде. Аналитическая хроматография выполнена на приборе Chrom 5 на колонках с неподвижной фазой SE-30.

Аналитическая и препаративная высокоэффективная жидкостная хроматография осуществлена на приборе Du Pont-830 Prep., УФ детектор ($\lambda = 229, 254$ и 334 нм), аналитическая колонка Zorbax-Sil (250 × 4,6 мм), препаративная колонка Zorbax-Sil (250 × 22,4 мм). Для колоночной хроматографии использовали силикагель L 40/100. Контроль за ходом реакции и чистотой получаемых соединений осуществляли с помощью ТСХ на пластинках Silufol UV-254 с детектированием в УФ свете при 254 нм, а также проявлением пятен в парах йода.

Спектры ПМР соединений V—XIX в CDCl₃

Соединение	Изомер	Химический сдвиг, δ , м. д.				Содержание изомеров, %
		H	CO ₂ Me	H _R	протоны цикла	
V*	E	4,53	3,62 3,71	7,56	2,0...2,2 (4H, м, C ₍₃₎ H ₂ , C ₍₄₎ H ₂), 3,3...3,5 (2H, м, C ₍₅₎ H), 4,00 (1H, к, C ₍₂₎ H)	100
VI*	E	4,68	3,67 3,78	7,56	3,27 (2H, д-д, S-CH ₂), 4,33 (2H, д, S-CH ₂ -N), 4,49 (1H, т, C ₍₂₎ H)	100
VII*	E	4,61	3,62 3,80	7,30	2,0...4,3 (9H, м, протоны пиперидинового цикла)	100
VIII* ²	E	4,70	3,71 3,81	7,30	2,6...4,4 (7H, м, протоны тетрагидротиазинового цикла)	100
IX	E	4,57	3,62 3,70	3,80	1,8...2,3 (4H, м, C ₍₃₎ H ₂ , C ₍₄₎ H ₂), 3,5 (2H, м, C ₍₅₎ H ₂), 4,15 (1H, т, C ₍₂₎ H ₂)	96
X	Z	5,20				4
	E	4,78	3,64	3,91	3,2...3,4 (2H, д-д, S-CH ₂), 3,78 (3H, с, OCH ₃), 4,38 (2H, д-д, S-CH ₂ -N), 4,56 (1H, т, C ₍₄₎ H)	97
XI	Z	5,20				3
	E	4,67	3,64	3,71	2,2...4,45 (9H, м, протоны пиперидинового цикла), 3,80 (3H, с, CO ₂ CH ₃)	96
XII	Z	5,40				4
	E	5,10	3,60	3,90	2,9...4,4 (7H, м, протоны тетрагидро-1,4-тиазинового цикла)	90
XIV* ³	Z	5,40				10
	E	5,06	3,67	3,91	2,8...3,0 (4H, м, S-CH ₂), 3,79 (6H, с, CO ₂ Me), 4,26 (2H, т, C ₍₃₎ H)	100
XV	E	5,06	3,67	3,91	2,9...3,1 (4H, м, S-CH ₂), 3,80 (6H, с, CO ₂ Me), 4,26 (2H, т, C ₍₃₎ H)	77
XVI	Z	5,77	3,69	3,85	3,0...3,7 (4H, м, S-CH ₂), 3,79 (6H, с, CO ₂ Me), 4,30 (2H, т, C ₍₃₎ H)	23
XVII* ³	E	4,73	3,67	7,67	3,10...3,49 (4H, м, S-CH ₂), 3,82 (6H, с, CO ₂ Me), 4,50 (2H, т, C ₍₃₎ H)	100
XVIII	E	4,63	3,61	3,85	3,05...3,50 (4H, м, S-CH ₂), 3,80 (6H, с, CO ₂ Me), 4,49 (2H, т, C ₍₃₎ H)	90
XIX	Z	4,83	3,70	3,86	3,21...3,37 (4H, м, S-CH ₂), 3,80 (6H, с, CO ₂ Me), 5,73 (2H, т, C ₍₃₎ H)	10

* J_{H-H_R} = 12 Гц.*2 J_{H-H_R} = 13,2 Гц.*3 J_{H-H_R} = 12,6 Гц.

Общая методика синтеза продуктов присоединения эфиров ацетиленкарбоновых кислот к эфирам циклических α -иминокарбоновых кислот (V—XII, XIV—XXIX). При перемешивании к раствору 0,1 моль эфира циклической α -иминокарбоновой кислоты I—IV, XIIa, б в 50 мл метанола при 20 °С по каплям медленно добавляют 0,1 моль эфира ацетиленкарбоновой кислоты. После окончания реакции удаляют растворитель, остаток перегоняют в вакууме $1 \cdot 10^{-3}$ мм рт. ст./120...150 °С (спектры ПМР см. в табл.).

3-(2-Метоксикарбонилвинил)-4-метоксикарбонил-1,3-тиазолидин (VI). К раствору 14,7 г (0,1 моль) эфира II в 50 мл метанола добавляют 7,4 г (0,1 моль) метилового эфира ацетиленкар-

боновой кислоты. Смесь выдерживают 6 ч при 65 °С. Удаляют растворитель, остаток перегоняют при 150 °С/1.10⁻² мм рт. ст. Получают 2,1 г (95%) продукта VI (вязкое масло) (спектры ПМР см. в табл.).

Общая методика получения 4-(алкоксикарбонил)-3,5-диметоксикарбонилтетрагидро-1,4-тиазинов (XIV—XIX). Смесь 0,01 моль *цис*-изомера диэфира XIIIa с эквимольным количеством эфира ацетиленкарбоновых кислот в 10 мл метанола выдерживают при 20 °С до исчезновения исходных (20...30 ч). Удаляют растворитель, получают продукты присоединения XIV—XVI в виде вязкого масла.

Реакция *транс*-изомера диэфира XIIIb при 20 °С завершается за 10 мин; с количественным выходом образуются соединения XVII—XIX (спектры ПМР см. табл.).

3,4-Ди(метоксикарбонил)тетрагидро-1,4-тиазин (XXV). Раствор 8,0 г (50 ммоль) эфира IV и 8,4 мл (60 ммоль) триэтиламина в 50 мл сухого ТГФ охлаждают до 0 °С и при перемешивании по каплям прибавляют раствор 5,7 г (60 ммоль) метилового эфира хлоругольной кислоты в 10 мл сухого ТГФ, затем повышают температуру до комнатной и перемешивают еще 1 ч. Выпавшую соль триэтиламина отфильтровывают. Фильтрат упаривают досуха, образовавшееся масло перегоняют при 140 °С /0,02 мм рт. ст. Получают 10,6 г (96%) продукта XXV в виде желтого масла. ИК спектр: 1733 см⁻¹ (СО). Масс-спектр: 219(11), 187(4), 162(6), 161(9), 160(100), 159(4), 146(4), 145(4), 144(25), 132(5), 129(35), 115(5), 114(14), 112(6), 104(4), 103(5), 102(40), 101(25), 100(20).

N-Алкоксикарбонильные эфиры циклических α -аминокарбоновых кислот (XX—XXIV). Получают аналогично диэфиру XXV из эфиров циклических α -аминокарбоновых кислот и хлоругольных эфиров с выходами 95...100%.

1,2-Ди(метоксикарбонил)пирролидин (XX). $T_{\text{кип}}$ 100...104 °С /0,1 мм рт. ст. Спектр ПМР (CDCl₃): 1,2...2,2 (4H, м, β -CH₂, γ -CH₂), 3,3...3,5 (2H, м, δ -CH₂), 3,71 (3H, с, OCH₃), 3,80 (3H, с, OCH₃), 4,0 м. д. (1H, т, α -CH).

1-Бензоксикарбонил-2-метоксикарбонилпирролидин (XXI). $T_{\text{кип}}$ 178...183 °С /0,1 мм рт. ст. Спектр ПМР (CDCl₃): 1,08...2,23 (4H, м, α -CH₂, γ -CH₂), 3,28 (2H, д, NCH₂Ph), 3,34...3,55 (2H, м, δ -CH₂), 4,01 (1H, т, α -CH), 7,1...7,6 м. д. (5H, м, C₆H₅).

3,4-Ди(метоксикарбонил)-1,3-тиазолидин (XXII). Вязкое масло, $T_{\text{кип}}$ 110...112 °С /0,1 мм рт. ст. Спектр ПМР (CDCl₃): 3,21 (2H, д, д, S-CH₂), 3,71 (3H, с, CO₂CH₃), 3,80 (3H, с, CO₂CH₃), 4,33 (2H, д, SCH₂N) 4,50 м. д. (1H, т, α -CHCO).

1,2-Ди(метоксикарбонил)пиперидин (XXIII). $T_{\text{кип}}$ 116...121 °С /0,1 мм рт. ст. Спектр ПМР (CDCl₃): 1,20...4,2 (9H, м, протоны цикла), 3,76 (3H, с, OCH₃), 3,81 м. д. (3H, с, OCH₃).

1-Бензоксикарбонил-2-метоксикарбонилпиперидин (XXIV). Вязкое масло, при перегонке при 152...160 °С /0,01 мм рт. ст. разлагается. Спектр ПМР (CDCl₃): 1,21...4,8 (9H, м, протоны цикла), 3,60 (2H, д, NCH₂Ph), 3,80 (3H, с, OCH₃), 7,1...7,5 м. д. (5H, м, C₆H₅).

8-Амино-7,9-диоксо-4-тиа-1,8-диазабицикло[4.3.0]нонан (XXVI). Раствор 2,19 г (10 ммоль) тиазина XXV и 0,6 г (10 ммоль) гидразингидрата в 15 мл метанола выдерживают 3 сут при 25 °С. Выпавшие бесцветные кристаллы отфильтровывают и промывают сухим эфиром. Получают 1,6 г (85%) продукта XXVI. $T_{\text{пл}}$ 68...70 °С (из метанола). ИК спектр: 1677 и 1670 (СО амида), 3320 см⁻¹ (NH₂). Спектр ПМР (CDCl₃): 2,57 (1H, д, д, 5-He, J_{5e5a} = 13,0, J_{5e6a} = 3,6), 2,62 (1H, д, д, 5-Ha, J_{5a5e} = 13,0, J_{5a6a} = 10,8), 2,71 (1H, м, 3-Ha, J_{3a2a} = 10,6, J_{3a2e} = 2,8, J_{3a3e} = 13,2), 2,90 (1H, м, 3-He, J_{3e3a} = 13,2, J_{3e2a} = 3,2, J_{3e2e} = 2,4), 3,15 (1H, м, 2-Ha, J_{2a2e} = 13,0, J_{2a3e} = 10,6, J_{2a3e} = 3,2), 4,07 (1H, д, д, 6-Ha, J_{6a5a} = 10,8, J_{6a5e} = 3,6), 4,01 (2H, уш.с, NH₂), 4,45 м. д. (1H, м, 2-He, J_{2e2a} = 13,0, J_{2e3a} = 2,8, J_{2e3e} = 2,4). Масс-спектр: 187(100) [M]⁺, 171(11) [M-NH₂]⁺, 159(76), 149(10), 144(11), 128(9), 121(7), 104(14), 103(12), 102(86), 101(36), 100(14).

8-Бензилиденамино-7,9-диоксо-4-тиа-1,8-диазабицикло[4.3.0]нонан (XXVII). Раствор 0,2 г (1,07 ммоль) бицикла XXVI и 0,2 г (1,88 ммоль) бензальдегида в 2 мл метанола нагревают 30 мин при 50 °С. Смесь оставляют на ночь. Растворитель упаривают, остаток промывают эфиром. Получают 0,26 г (95%) бесцветных кристаллов гидразона XXVII. $T_{\text{пл}}$ 158...160 °С (из метанола). ИК спектр: 1638 (CN), 1662 и 1671 см⁻¹ (СО амида). Спектр ПМР (CDCl₃): 2,69 (1H, д, д, 5-He, J_{5a5e} = 13,2, J_{5a6a} = 11,2), 2,76 (1H, м, 3-Ha, J_{3a3e} = 13,4, J_{3a2a} = 11,9, J_{3a2e} = 3,4), 2,82 (1H, д, д, 5-He, J_{5e5a} = 13,2, J_{5e6a} = 3,8), 2,94 (1H, м, 3-He, J_{3e3a} = 13,4, J_{3e2e} = 2,8, J_{3e2a} = 3,4), 3,13 (1H, м, 2-Ha, J_{2a2e} = 13,4, J_{2a3a} = 11,9, J_{2a3e} = 3,4), 4,12 (1H, д, д, 6-Ha, J_{6a5a} = 11,2, J_{6a5e} = 3,8), 4,49 (1H, м, 2-He, J_{2e2a} = 13,4, J_{2e3e} = 3,4, J_{2e3e} = 2,8), 7,1...7,6 (5H, м, C₆H₅), 7,78 м. д. (1H, с, NCH). Масс-спектр: 275(12), 174(6), 173(9), 172(100), 159(9), 158(9), 157(82), 149(12), 144(32), 126(13), 125(53), 116(24), 113(59), 112(21), 104(15), 103(21), 102(35), 101(24).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Нурдинов Р. Лиепиньш Э. Э., Мажейка И. Б., Калвиньш И. Я. // ХГС. — 1993. — № 10. — С. 1415.
2. Трапенциер П. Т., Калвиньш И. Я., Лиепиньш Э. Э., Лукевиц Э. Я., Каусс В. Я. // ХГС. — 1985. — № 8. — С. 1070.
3. Трапенциер П. Т., Калвиньш И. Я., Лиепиньш Э. Э., Лукевиц Э. Я. // ХГС. — 1983. — № 4. — С. 481.
4. Doltini J. E. // J. Org. Chem. — 1965. — Vol. 30. — P. 1298.
5. Truce W. E., Brady D. G. // J. Org. Chem. — 1966. — Vol. 31. — P. 3543.
6. Huisgen R., Herbig H., Siegl A., Huber H. // Chem. Ber. — 1966. — Bd. 99. — S. 2526.
7. Capeller E., Griot R., Haring M. // Helv. Chim. Acta. — 1957. — Bd 40. — S. 1652.
8. Winterfeldt E., Preuss H. // Chem. Ber. — 1966. — Bd 99. — S. 450.
9. Giese B., Huisgen R. // Tetrah. Lett. — 1967. — N 20. — P. 1889.
10. McMullen C. H., Stirling C. J. M. // J. Chem. Soc. — 1966. — N 12. — P. 1217.

Латвийский Институт органического
синтеза, Рига LV-1006

Поступило в редакцию 18.10.93