

Л. А. Каюкова

**УСЛОВИЯ ГЕТЕРОЦИКЛИЗАЦИИ
О-АРОИЛ-β-МОРФОЛИНОПРОПИОАМИДОКСИМОВ
В 3-(β-МОРФОЛИНО)ЭТИЛ-5-АРИЛ-1,2,4-ОКСАДИАЗОЛЫ**

Проведен поиск условий гетероциклизации О-ароил-β-морфолинопропиоамидоксимов в 3-(β-морфолино)этил-5-арил-1,2,4-оксадиазолы. Исследованы нагревание исходных соединений выше температуры плавления, при температуре плавления и выдерживание в полярных растворителях — ДМСО и ДМФА. Оптимальным оказалось нагревание гидрохлоридов О-ароил-амидоксимов в ДМФА.

Ключевые слова: β-аминопропиоамидоксимы. О-ароил-β-морфолинопропиоамидоксимы. 3-(β-морфолино)этил-5-арил-1,2,4-оксадиазолы, замедленная инверсия, ЯМР ¹Н спектроскопия.

Ранее нами была обнаружена гладко протекающая гетероциклизация основания О-бензоил-β-пиперидинопропиоамидоксима в 3-(β-пиперидино)этил-5-фенил-1,2,4-оксадиазол при многочасовом стоянии в ДМСО [1].

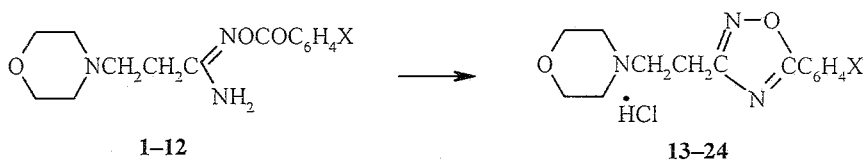
Общий характер найденного способа гетероциклизации подтвержден нами на примере О-ароил-β-морфолинопропиоамидоксимов **1–6**, описанных в работе [2], и их гидрохлоридов **7–12**. Так, при измерении спектров ЯМР ¹Н оснований **1–6** в ДМСО-*d*₆ мы наблюдали их переход в 1,2,4-оксадиазолы **13–18** — после растворения О-ароиламидоксимов в спектрах ЯМР ¹Н появлялись сигналы 1,2,4-оксадиазолов, со временем их интенсивность перекрывала интенсивность сигналов исходных соединений.

Поиск препаративного способа получения 1,2,4-оксадиазолов мы начали с известного метода гетероциклизации, заключающегося в нагревании О-ароиламидоксимов на 10 °С выше их температуры плавления [3]. Нагревание оснований **1–6** в этих условиях приводило к их разложению. Но, как мы обнаружили, в результате выдерживания оснований **1, 3, 5** при температуре их плавления в течение 20 с образуются 1,2,4-оксадиазолы **13, 15, 17** с выходами, соответственно, 65, 69, 63 %. Повышения выхода 1,2,4-оксадиазолов **13–18** нам удалось достичь при перемешивании О-ароиламидоксимов **1–6** в ДМФА в течение 1 ч при комнатной температуре (табл. 1). Более удобно нагревать гидрохлориды О-ароиламидоксимов **7–12** в ДМФА при 80 °С в течение 2–4 ч, что приводит к получению гидрохлоридов 3-(β-морфолино)этил-5-арил-1,2,4-оксадиазолов **19–24**. Этот путь предпочтителен еще и тем, что исключается стадия перевода гидрохлоридов исходных О-ароиламидоксимов в основания, используемые в описанных выше условиях. Необходимо отметить, что при таком способе дегидратации 1,2,4-оксадиазолы с электроноакцепторными заместителями в фенильном кольце выделены в форме оснований **16–18**.

Физико-химические данные соединений 13–24

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %				Т. пл., °C	Выход, %
		C	H	Cl (Br)	N		
13	C ₁₅ H ₁₉ N ₃ O ₃	62.14	6.70		14.13	196	83
		62.27	6.62		14.52		
14	C ₁₅ H ₁₉ N ₃ O ₂	66.44	6.83		14.86	194	85
		65.91	7.01		15.37		
15	C ₁₄ H ₁₇ N ₃ O ₂	65.20	6.46		15.73	198	79
		64.85	6.61		16.20		
16	C ₁₄ H ₁₆ BrN ₃ O ₂	49.28	5.02	(23.24)	12.23	193	81
		49.72	4.77	(23.63)	12.42		
17	C ₁₄ H ₁₆ ClN ₃ O ₂	56.88	5.40	12.30	13.28	189	79
		57.24	5.49	12.07	14.30		
18	C ₁₄ H ₁₆ N ₄ O ₄	55.33	5.30		18.86	197	91
		55.26	5.30		18.41		
19	C ₁₅ H ₁₉ N ₃ O ₃ •HCl	55.12	5.98	10.73	12.70	230	83
		55.30	6.19	10.88	12.90		
20	C ₁₅ H ₁₉ N ₃ O ₂ •HCl	58.52	6.24	11.38	14.00	246	87
		58.16	6.51	11.44	13.56		
21	C ₁₄ H ₁₇ N ₃ O ₂ •HCl	56.74	6.40	12.30	14.11	227	86
		56.85	6.13	11.99	14.21		
22	C ₁₄ H ₁₆ BrN ₃ O ₂ •HCl	44.34	5.02	9.18	10.90	244	78
		44.88	4.57	9.46	11.22		
23	C ₁₄ H ₁₆ ClN ₃ O ₂ •HCl	50.44	5.02	21.96	12.60	238	82
		50.92	5.19	21.47	12.73		
24	C ₁₄ H ₁₆ N ₄ O ₄ •HCl	49.34	5.09	9.94	16.30	255	86
		49.34	5.03	10.40	16.44		

Очевидно, в данном случае существенными факторами являются пониженная основность атома азота β-морфолинового цикла вследствие отрицательного индуктивного эффекта заместителей фенильного кольца.



1, 7, 13, 19 X = *p*-MeO, 2, 8, 14, 20 X = *p*-Me, 3, 9, 15, 21 X = H, 4, 10, 16, 22 X = *p*-Br, 5, 11, 17, 23 X = *m*-Cl, 6, 12, 18, 24 X = *p*-NO₂

В ИК спектрах 1,2,4-оксадиазолов 13–24 мощная полоса поглощения, включающая валентные колебания $\nu_{C=N}$ и деформационные колебания δ_{N-H} (δ^+_{N-H}), находится в области 1595–1680 см⁻¹ для оснований и в области 1656–1670 см⁻¹ для их гидрохлоридов. Полосы поглощения валентных колебаний связи N⁺–H в гидрохлоридах 19–24 находятся в области 2600–2800 см⁻¹ (табл. 2).

ИК спектры соединений 13–24

Соединение	ν (δ), cm^{-1}				
	$\nu_{\text{C}=\text{N}}, \delta_{\text{N}-\text{H}}, \delta_{\text{N}^+-\text{H}}$	$\nu_{\text{C}=\text{C}}$	$\nu_{\text{C}-\text{O}}, \nu_{\text{C}-\text{N}}$	$\nu_{\text{N}-\text{O}}$	$\nu_{\text{N}^+-\text{H}}$
13	1656	1600	1120	968	
14	1656	1610	1120	1078	
15	1660	1597	1120	970	
16	1670	1600	1130	1080	
17	1660	1600	1120	980	
18	1680	1610	1140	1080	
19	1660	1600	1310	1020	2400–2850
20	1660	1600	1120	1080	2400–2860
21	1665	1600	1125	1075	2400–2800
22	1660	1610	1250	950	2400–2850
23	1656	1590	1120	970	2400–2800
24	1670	1646	1120	1020	2400–2800

Спектры ЯМР ^1H соединений 13–24 (табл. 3) свидетельствуют, что в условиях записи спектров наблюдается замедленная инверсия морфолинового цикла – сигналы протонов метиленовых групп, связанных с атомом азота, проявляются в виде сигналов аксиальных (δ 3.7 м. д.) и экваториальных (δ 3.4 м. д.) протонов интенсивностью в два протона каждый. Отнесение сигналов к протонам аксиальной и экваториальной групп CH_2 сделано на том основании, что сигнал первых имеет большую полуширину; он расположен в более слабом поле, чем сигнал протона экваториальной группы CH_2 . Необходимо отметить, что в спектрах ЯМР ^1H *O*-ароил- β -морфолинопропиоамидоксимов сигналы протонов метиленовых групп, связанных с атомом азота морфолинового цикла, проявляются в виде триплетов интенсивностью в четыре протона при 2.40–2.52 для оснований 1–6 и при 3.4 м. д. для гидрохлоридов 7–12 [2]. Замедленная инверсия морфолинового цикла при переходе от *O*-ароил-амидоксимов 1–12 к оксадиазолам 13–24, возможно связана с уменьшением энтропии и увеличением жесткости системы.

Таким образом, оптимальными условиями получения потенциально биологически активных гидрохлоридов соединений 19–24 является нагревание гидрохлоридов *O*-ароил- β -морфолинопропиоамидоксимов 7–12 в ДМФА при 80 °С в течение 2–4 ч.

Спектры ЯМР ^1H соединений 13–24, записанные в ДМСО- d_6

Соединение	Химические сдвиги, δ , м. д. (J , Гц)						
	O(CH ₂) ₂ (м, 4H)	N(CH ₂) ₂		α -CH ₂ (т, 2H)	β -CH ₂ (т, 2H)	N ⁺ H	C ₆ H ₄ X
		акс. (δ 3.7, м, 2H)	экв. (δ 3.4, м, 2H)				
13	3.9	$^2J_{ae} = 12.6; ^3J_{aa} = 12.6; ^3J_{ae} = 3.3$	$^2J_{ae} = 12.6; ^3J_{ae} = 3.3$	3.2 (7.8)	3.9 (7.8)		3.7 (p -CH ₃ O); 6.8 (д, $J = 8.7$); 7.8 (д, $J = 8.7$)
14	3.9 м*	$^2J_{ae} = 14.1; ^3J_{aa} = 14.1; ^3J_{ae} = 4.2$	$^2J_{ae} = 14.1; ^3J_{ae} = 4.2$	3.2 (7.5)	3.9 м*		2.3 (p -CH ₃); 7.0 (д, $J = 7.8$); 7.7 (д, $J = 7.8$)
15	3.9	$^2J_{ae} = 12.9; ^3J_{aa} = 12.9; ^3J_{ae} = 3.3$	$^2J_{ae} = 12.9; ^3J_{ae} = 3.9$	3.2 (8.1)	3.9 (8.1)		7.2–7.8 м
16	3.9	$^2J_{ae} = 12.6; ^3J_{aa} = 12.6; ^3J_{ae} = 4.3$	$^2J_{ae} = 12.6; ^3J_{ae} = 4.3$	3.2 (5.1)	4.0 (5.1)		7.7 (д, $J = 8.7$); 7.9 (д, $J = 8.7$)
17	3.9	$^2J_{ae} = 12.0; ^3J_{aa} = 9.3; ^3J_{ae} = 3.3$	$^2J_{ae} = 12.0; ^3J_{ae} = 3.3$	3.2 (7.8)	3.9 (7.8)		7.2–7.8 м
18	4.0	$^2J_{ae} = 12.4; ^3J_{aa} = 12.4; ^3J_{ae} = 4.3$	$^2J_{ae} = 12.4; ^3J_{ae} = 4.3$	3.2 (7.5)	4.0 (7.5)		8.3 (д, $J = 8.1$); 8.4 (д, $J = 8.1$)
19	3.9	$^2J_{ae} = 9.2; ^3J_{aa} = 9.2; ^3J_{ae} = 3.9$	$^2J_{ae} = 9.2; ^3J_{ae} = 3.9$	3.2 (7.8)	3.9 (7.8)	11.0	3.4 (p -CH ₃ O); 7.5 с
20	3.9	$^2J_{ae} = 12.9; ^3J_{aa} = 12.0; ^3J_{ae} = 3.3$	$^2J_{ae} = 12.9; ^3J_{ae} = 3.3$	3.2 (8.1)	4.0 (8.1)	10.6	3.5 (p -CH ₃); 7.6 с
21	3.9	$^2J_{ae} = 8.7; ^3J_{aa} = 8.7; ^3J_{ae} = 4.2$	$^2J_{ae} = 8.7; ^3J_{ae} = 4.2$	3.2 (7.8)	4.0 (7.8)	10.2	7.6 с
22	3.9	$^2J_{ae} = 12.0; ^3J_{aa} = 12.0; ^3J_{ae} = 4.1$	$^2J_{ae} = 12.0; ^3J_{ae} = 4.1$	3.2 (6.0)	3.9 (6.0)	10.5	7.8 с
23	3.9	$^2J_{ae} = 12.3; ^3J_{aa} = 12.3; ^3J_{ae} = 3.0$	$^2J_{ae} = 12.3; ^3J_{ae} = 3.0$	3.2 (7.5)	4.0 (7.5)	10.0	7.6–8.0 м
24	4.0	$^2J_{ae} = 12.0; ^3J_{aa} = 8.7; ^3J_{ae} = 4.0$	$^2J_{ae} = 12.0; ^3J_{ae} = 4.0$	3.2 (7.0)	4.0 (7.0)	10.5	8.4 с

* Сигналы совпадают.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H записаны на приборе Mercury-300 (300 МГц) с внутренним стандартом ГМДС. ИК спектры сняты на приборе UR-20 в таблетках КВг. Контроль за ходом реакции осуществлялся с помощью ТСХ на пластинках Silufol UV-254 в системе метанол-бензол, 1:3.

3-(β -Морфолино)этил-5-(*n*-нитрофенил)-1,2,4-оксадиазол (18). К раствору 1.0 г (2.8 ммоль) гидрохлорида *O*-*n*-нитробензоил- β -морфолинопропиоамидоксима в минимальном количестве воды добавляют 0.19 г (2.8 ммоль) K_2CO_3 , и экстрагируют бензолом (3 \times 20 мл). После высушивания бензольного раствора MgSO_4 и отгонки растворителя получают 0.7 г (77%) *O*-*n*-нитробензоил- β -морфолинопропиоамидоксима **6**, который перемещивают в 15 мл ДМФА в течение 1 ч. Растворитель удаляют в вакууме масляного насоса и получают 0.6 г (91%) основания **18** с т. пл. 197 $^\circ\text{C}$. Найдено, %: С 55.33; Н 5.30; N 18.86. $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_4$. Вычислено, %: С 55.25; Н 5.30; N 18.41.

1,2,4-Оксадиазолы 13–17 синтезированы аналогично (табл. 1).

Гидрохлорид 3-(β -морфолино)этил-5-(*n*-метилфенил)-1,2,4-оксадиазола (20). Нагревают 0.37 г (1.1 ммоль) гидрохлорида *O*-*n*-метилбензоил- β -морфолинопропиоамидоксима **8** в 10 мл при температуре 80 $^\circ\text{C}$ в течение 2 ч и получают 0.3 г (87%) гидрохлорида 1,2,4-оксадиазола **20** с т. пл. 246 $^\circ\text{C}$. Найдено, %: С 58.52; Н 6.24; Cl 11.38; N 14.00. $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$. Вычислено, %: С 58.15; Н 6.51; Cl 11.44; N 13.56.

Гидрохлориды 1,2,4-оксадиазолов 19, 21 получены этим же способом.

1,2,4-Оксадиазолы с электроноакцепторными заместителями в фенильном ядре, выделенные при таком методе дегидратации (нагревание в ДМФА в течение 4 ч) в виде оснований, переведены в гидрохлориды **22–24** действием эфирного раствора HCl на их спиртовой раствор (табл. 1).

Исследование, представленное в публикации, стало возможным благодаря гранту CRDF № KS2-446.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Л. А. Каюкова, К. Д. Пралиев, И. С. Жумадильдаева, С. Г. Клепикова, ХГС, 701 (1999).
2. Л. А. Каюкова, И. С. Жумадильдаева, С. Г. Клепикова, *Изв. Мин. Науки-Акад. Наук РК. Сер. хим.*, № 4, 41 (2000).
3. H. Goncalves, A. Secces, *Bull. Soc. Chim. France.*, 2589 (1970).

Институт химических наук
им. А. Б. Бектурова МОиН РК,
Алматы 480100, Казахстан
e-mail: adm@chem.academ.alma-ata.su

Поступило в редакцию 08.02.2000
После доработки 25.10.2000