

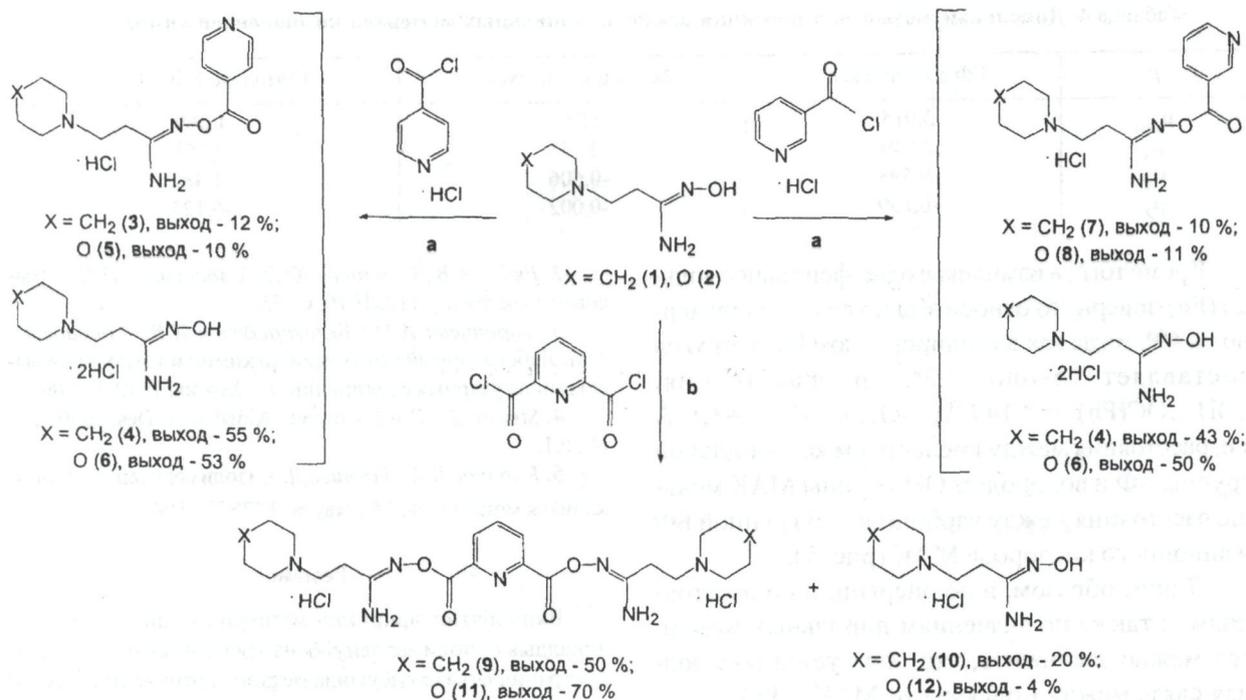
М. А. ОРАЗБАЕВА, Л. А. КАЮКОВА, К. Д. ПРАЛИЕВ

МИКРОВОЛНОВАЯ РАДИАЦИЯ И 18-КРАУН-6 ДЛЯ АКТИВАЦИИ АЦИЛИРОВАНИЯ β -АМИНОПРОПИОАМИДОКСИМОВ ХЛОРАНГИДРИДАМИ ПИРИДИНКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

Взаимодействие β -(пиперидин-1-ил)- и β -(морфолин-1-ил)пропиоамидоксимов с гидрохлоридами хлорангидридов никотиновой и изоникотиновой кислот в условиях микроволновой радиации и с дихлорангидридом 2,6-пиридиндикарбоновой кислоты с использованием катализа реакции 18-краун-6 приводит к гидрохлоридам продуктов О-ацилирования амидоксимов и гидрохлоридам исходных амидоксимов.

Как оказалось, получение продуктов ацилирования β -аминопропиоамидоксимов хлорангидридами никотиновой и изоникотиновой кислот ис-

пытывает трудности. Сами ацилирующие агенты в коммерческом виде предлагаются как гидрохлориды. Присутствие молекулы HCl в хлоран-



a: Al_2O_3 , MW (360 Вт), 4 мин; b: CHCl_3 , 18-краун-6, комн. темп.

гидриде делает малоактивной хлорангидридную группу, ацилирование с использованием этих реагентов требует активации реакции. Ранее нами было проведено ацилирование β -аминопропиоамидоксимов гидрохлоридами хлорангидридов 3(4)-пиридинкарбонновых кислот в растворителях разной природы [1]. Ацилирование в хлороформе только для β -(морфолин-1-ил) пропиоамидоксима дает дигидрохлорид *O*-изоникотиноилэфира амидоксима и гидрохлорид 3-(β -морфолин-1-ил) этил-5-(пиридо-3'-ил)-1,2,4-оксадиазола. Другие амидоксимы не вступают в реакцию. Реакция в ДМФА в присутствии триэтиламина, выполненная для β -(пиперидин-1-ил) пропиоамидоксима и гидрохлорида изоникотиноилхлорида, приводит к 3-[[β -(пиперидин-1-ил)]этил-5-(пиридо-4'-ил)-1,2,4-оксадиазолу и гидрохлориду *N*-[[β -(пиперидин-1-ил)]этилмочевины.

Известно, что для активации органических реакций может быть использована микроволновая радиация [2]. При этом достигается увеличение скорости и выхода реакций. В нашем случае реакция проводилась в бытовой микроволновой печи между двумя твердыми реагентами [β -аминопропиоамидоксимами (1, 2) и гидрохлоридами хлорангидридов пиридин-3(4)-карбонновых кислот], нанесенными на твердую подложку ней-

трального оксида алюминия. В статье приведены экспериментально найденные оптимальные условия реакций.

Кроме того, также в целях активирования ацилирования β -аминопропиоамидоксимов (1, 2) дихлорангидридом 2,6-пиридиндикарбонновой кислоты, имеющим трудноуходящий хлорангидридный атом хлора, в CHCl_3 при комнатной температуре и соотношении реагентов и катализатора 1:1:0,1 был использован краун-эфир – 18-краун-6.

В результате выделены продукты (3-12), указанные на схеме и в табл. 1.

В ИК-спектрах гидрохлоридов продуктов ацилирования β -(пиперидин-1-ил)пропиоамидоксима (1) – соединений 3 и 7 имеются характеристичные полосы валентных колебаний связей: $\nu_{\text{C=O}}$ при 1712 и 1705 см^{-1} ; $\nu_{\text{C=N}}$ при 1649 см^{-1} ; $\nu_{\text{N(+)H}}$ 2556 и 2675 см^{-1} и 2468 и 2578 см^{-1} соответственно; $\nu_{\text{N(-H)2}}$ при 2960, 3289 и 3419 см^{-1} и 2960, 3192 и 3323 см^{-1} соответственно (табл. 2).

В спектре ПМР 3 (табл. 3) присутствуют: симметричный сигнал 4-пиридинового заместителя при δ 7,80 и 8,76 м.д. интенсивностью в 4 протона; сигналы, отвечающие ключевой структуре β -пиперидинопропиоамидоксима: δ 1,51 и 1,74 м.д. (метиленовые протоны пиперидинового цикла интенсивностью в шесть протонов);

Таблица 1. Физико-химические характеристики соединений 3-12

Соед.	Выход, %	R _f	Т. пл., °С	Найдено, % Вычислено, %				Брутто-формула
				С	Н	Cl	N	
3	12	0,05	298	<u>53,49</u> 53,76	<u>6,45</u> 6,76	<u>11,06</u> 11,33	<u>18,15</u> 17,91	C ₁₄ H ₂₁ Cl N ₄ O ₂
4	55	0,06	166	<u>39,20</u> 39,35	<u>8,00</u> 7,84	<u>29,65</u> 29,04	<u>16,69</u> 17,21	C ₈ H ₉ Cl ₂ N ₃ O
5	10	0,57	290	<u>50,12</u> 49,60	<u>5,47</u> 6,08	<u>11,57</u> 11,26	<u>18,13</u> 17,79	C ₁₃ H ₁₉ ClN ₄ O ₃
6	53	0,01	150	<u>39,55</u> 34,15	<u>7,01</u> 6,96	<u>28,55</u> 28,80	<u>17,03</u> 17,07	C ₇ H ₁₆ Cl ₂ N ₃ O ₂
7	10	0,25	210	<u>53,55</u> 53,76	<u>6,15</u> 6,76	<u>11,97</u> 11,33	<u>18,27</u> 17,91	C ₁₄ H ₂₁ ClN ₄ O ₂
8	11	0,28	220	<u>50,15</u> 49,60	<u>5,85</u> 6,08	<u>11,60</u> 11,26	<u>18,25</u> 17,79	C ₁₃ H ₁₉ ClN ₄ O ₃
9	50	0,15	260	<u>51,10</u> 50,54	<u>7,18</u> 6,82	<u>12,47</u> 12,97	<u>17,94</u> 18,05	C ₂₃ H ₃₇ Cl ₂ N ₇ O ₄
10	20	0,05	160	<u>46,60</u> 46,26	<u>8,23</u> 8,73	<u>16,83</u> 17,06	<u>20,50</u> 20,33	C ₈ H ₁₈ ClN ₃ O
11	70	0,16	140	<u>45,20</u> 45,82	<u>6,45</u> 6,04	<u>12,58</u> 12,88	<u>17,03</u> 17,81	C ₂₁ H ₃₃ Cl ₂ N ₇ O ₆
12	4	0,05	126-8	<u>40,38</u> 40,08	<u>7,80</u> 7,68	<u>17,20</u> 16,94	<u>20,53</u> 20,03	C ₇ H ₁₆ Cl N ₃ O ₂

Таблица 2. ИК-спектры соединений 3-12

Соед.	Валентные и деформационные колебания связей, см ⁻¹ , табл. KBr								
	v _{C=O}	v _{C=N}	δ _{NH}	v _{C=C}	v _{N-O}	v _{C-O}	v _{C-N}	v _{N(+)-H}	v _{N(-)H2}
3	1712	1649	1564	1615	943	1231	1333	2556; 2675	2960; 3289; 3419
4	-	1680	1647	-	970	1091	1376	2545; 2647	2987; 3067; 3249
5	1712	1690	1565	1615	1027	1232; 1215	1027	2422	2921; 3054; 3104
6	-	1676	1610	-	912	982	1260	2460; 2545	3189; 3326; 3454
7	1705	1649	1596	1612	1039	1300; 1267	1322	2468; 2578	2960; 3192; 3323
8	1716	1685	-	1596	811	1039	1323	2447	2851; 2921; 3071
9	1748	1647	1650	1603	1143	1238; 1299	1183	2547; 2697	3054; 3253; 3353
10	-	1649	1613	-	969	-	1336	2557; 2718	3193; 3288; 3424
11	1747	1645	1628	1611	912	1239; 1260	1129	2458; 2545	3188; 3329; 3454
12	-	1654	1596	1596	1088	1259; 1282	1127	2471; 2611	3166; 3320; 3424

сигналы α- и β-метиленовых групп каждый интенсивностью в два протона при δ 2,60 и 3,19 м.д.; сигналы протонов метиленовых групп пиперидинового цикла, стоящих у атома азота, интенсивностью в четыре протона при δ 3,11 м.д. Сигналы протонов групп N(+)-H и NH₂ скрыты широ-

ким сигналом влаги, находящейся в растворителе, при δ 3,88 м.д.

В спектре ПМР соединения 7 сигнал 3-пиперидинового заместителя ацильной группы интенсивностью в четыре протона представляет собой мультиплет в области δ 7,52–9,06 м.д. Сигналы

Таблица 3. Спектры ПМР продуктов взаимодействия β-аминопропиоамидоксимо (1, 2) с хлорангидридами пиридинкарбоновых кислот (3-12) (10 % в ДМСО-d₆)

Соед.	Химический сдвиг, δ, м.д. в ДМСО-d ₆							
	-(CH ₂) ₃	N(CH ₂) ₂	O(CH ₂) ₂	α-CH ₂	β-CH ₂	NH ₂	N(+H)	C _{sp²} -H (3- или 4-пиридил)
3	1,51; 1,74	3,11	-	2,60	3,19	*	*	7,80 д; 8,76 д
4	1,53; 1,77	3,10	-	1,99	3,16	5,71	9,10	-
5	-	3,95	2,84	2,97	3,95	7,00	10,34	7,81 д; 8,76 д
6	-	3,87	2,90	2,66	3,95	7,15	10,75	-
7	1,52; 1,74	3,11	-	2,63	3,18	*	*	7,52-9,06 м
8	-	3,34	3,16	2,88	3,42	*	*	7,54-9,06 м
9	1,41; 1,81	2,94	-	2,71	3,49	6,90	10,58	8,18-8,52
11	-	3,90	3,26	3,17	3,79	6,89	11,73	7,76-8,46

* Сигналы скрыты сигналом влаги в растворителе при δ 3,88 м.д.

β-пиперидинопропиоамидоксимного фрагмента находятся при δ 1,52 и 1,74 м.д. (метиленовые протоны пиперидинового цикла интенсивностью в шесть протонов); 3,11 м.д. (сигналы протонов метиленовых групп пиперидинового цикла, стоящие у атома азота интенсивностью в четыре протона). При δ 2,63 и 3,18 м.д. проявляются сигналы α- и β-метиленовых групп интенсивностью в два протона каждый. Как и в предыдущем случае, сигналы протонов групп N(+H) и NH₂ скрыты сигналом влаги растворителя при δ 3,88 м.д. (табл. 3).

Продукты ацилирования β-морфолинопропиоамидоксима (2) – соединения 5 и 8 в ИК-спектрах имеют характеристичные полосы валентных колебаний связей: ν_{C=O} при 1712 и 1716 см⁻¹; ν_{C=N} при 1690 и 1685 см⁻¹; ν_{N(+)-H} 2422 и 2447 см⁻¹ соответственно; ν_{N(-H)₂} при 2921, 3054 и 3104 см⁻¹ и 2851, 2921 и 3071 см⁻¹ соответственно (см. табл. 2).

В спектре ПМР β-морфолинопропиоамидоксимного производного (8) имеются сигналы протонов 3-пиридинового заместителя в области δ 7,54–9,06 м.д., а также сигналы протонов морфолинового цикла при δ 3,16 м.д. [(CH₂)₂O] и 3,34 м.д. [(CH₂)₂N]; сигналы протонов α- и β-метиленовых групп находятся при δ 2,88 и δ 3,42 м.д. Сигналы протонов групп N(+H) и NH₂ скрыты сигналом влаги растворителя при δ 3,88 м.д. соответственно (табл. 3).

ИК-спектры дигидрохлоридов 4 и 6 имеют полосы валентных колебаний связей: ν_{C=N} при 1680 и 1676 см⁻¹; ν_{N(+)-H} 2545 и 2647 см⁻¹ и 2460 и 2545 см⁻¹ соответственно; ν_{N(-H)₂} при 2987, 3067 и 3249 см⁻¹ и 3189, 3326 и 3454 см⁻¹ соответственно (табл. 2).

Ацилирование 1 и 2 дихлорангидридом 2,6-пиридиндикарбоновой кислоты приводит к симметричным продуктам ацилирования по атомам кислорода двух молекул амидоксимо – дигидрохлоридам ди-[О-(β-аминопропиоамидоксим)]-эфира-2,6-пиридиндикарбоновой кислоты (9 и 11) с замещением двух атомов хлора в ацилирующем агенте (табл. 1).

В ИК-спектрах 9 и 11 имеются характеристичные полосы валентных и деформационных колебаний связей: 1748 и 1747 см⁻¹ (ν_{C=O}); 1647 и 1645 см⁻¹ (ν_{C=N}); 1650 и 1628 см⁻¹ (δ_{N-H}); 1603 и 1611 см⁻¹ (ν_{C=C}); 2547 и 2697 см⁻¹ (ν_{N(+)-H}) и группы полос выше 3000 см⁻¹, относящиеся к валентным колебаниям связей аминогрупп – ν_{N(-H)₂} (см. табл. 2).

В ИК-спектрах моногидрохлоридов 10 и 12 полосы характеристичных валентных колебаний связей имеют значения: ν_{C=N} при 1649 и 1654 см⁻¹; ν_{N(+)-H} 2555; 2718 см⁻¹ и 2471; 2611 см⁻¹; ν_{N(-H)₂} при 3193; 3288; 3424 см⁻¹ и 3166; 3320; 3424 см⁻¹ (см. табл. 2).

Таким образом, синтез пиридоильных производных β-аминопропиоамидоксимо, выполненный при активации реакций микроволновой активацией и с помощью катализатора 18-краун-6 приводит к образованию гидрохлоридов продуктов О-ацилирования и к гидрохлоридов исходных β-аминопропиоамидоксимо, обладающих основными центрами, способными удерживать до двух молекул хлористого водорода.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ПМР записаны на приборе Mercury-300 (300 МГц) с внутренним стандартом ГМДС.

ИК-спектры сняты на приборе NICOLET 5700 FT-IR в таблетках KBr. Контроль за ходом реакции осуществлялся с помощью ТСХ на пластинках Silica gel (Fluka). Условия получения исходных амидоксимов (1, 2) разработаны нами [3, 4]. Растворители, использованные при ацилировании (хлороформ), а также при осаждении, перекристаллизации (ацетон, этанол, *i*-PrOH) и ТСХ (этанол:бензол; 3:1) приготовлены по стандартным методикам [5].

Взаимодействие β -пиперидинопропиоамидоксима (1) с гидрохлоридом хлорангидрида изоникотиновой кислоты. 0,5 г (0,0029 моль) β -пиперидинопропиоамидоксима (1) и 0,51 г (0,0029 моль) гидрохлорида хлорангидрида изоникотиновой кислоты растиранием в ступке нанесли на 5 г нейтрального оксида алюминия и поместили в бытовую микроволновую печь LD MS-202 Y; синтез проводили в течение 4 мин при 360 Вт. Реакционную смесь промывали метанолом. Фильтрат упарили досуха, образовался светло-коричневый осадок, при перекристаллизации которого из этанола с выходом (12 %) выделен гидрохлорид продукта ацилирования 3, т. пл. 298 °С. К этанольному фильтрату добавлено равное количество ацетона; при этом с выходом (55 %) получен дигидрохлорид β -пиперидинопропиоамидоксима (4).

Аналогично при взаимодействии 1 с гидрохлоридом хлорангидрида никотиновой кислоты в этих же условиях выделены гидрохлорид О-никотиноил- β -пиперидинопропиоамидоксима (7) и дигидрохлорид (4) (см. табл. 1).

Ацилирование 2 гидрохлоридами хлорангидридов изоникотиновой и никотиновой кислот, выполненное в указанных выше условиях, приводит к продуктам ацилирования 5 и 8, а также к дигидрохлориду амидоксима (6), физико-химические характеристики которых указаны в табл. 1.

Взаимодействие β -пиперидинопропиоамидоксима (1) с дихлорангидридом 2,6-пиридинкарбоновой кислоты в присутствии катализатора 18-краун-6. В трехгорлой круглодонной колбе, снабженной механической мешалкой, обратным холодильником и хлоркальциевой трубкой растворили 0,5 г (0,0029 моль) β -пиперидинопропиоамидоксима (1) и 0,08 г (0,0003 моль)

18-краун-6 в 20 мл хлороформа; медленно прикапали раствор 0,29 (0,00145 моль) дихлорангидрида 2,6-пиридинкарбоновой кислоты в 3 мл хлороформа. Обработка реакции выполнялась после исчезновения пятен исходных реагентов на пластинке Silica gel. Реакционную смесь отфильтровывали, белые гелеобразные кристаллы промывали ацетоном, получили кристаллы гидрохлорида исходного амидоксима (10), которые не расплываются на воздухе (20 %); т. пл. 160 °С. К хлороформному фильтрату добавлено равное количество ацетона, при этом получен продукт ацилирования (9) с выходом 50 % и т. пл. 260 °С.

Аналогично проведено взаимодействие β -морфолинопропио-амидоксима (2) с дихлорангидридом 2,6-пиридиндикарбоновой кислоты. Физико-химические характеристики продуктов ацилирования 11 и 12 приведены в табл. 1.

ЛИТЕРАТУРА

1. Оразбаева М.А., Каюкова Л.А., Пращев К.Д. Поиск условий синтеза О-пиридо-3'(4')-ил-3-(β -амино)этил-5-[пиридо-3'(4')-ил]-1,2,4-оксадиазолов // Изв. НАН РК. Сер. хим. 2005. №6. С.45-50.
2. Deshayes S., Liagre M., Loupy A., Luche J.-L., Petit A. Microwave Activation in Phase Transfer Catalysis // Tetrahedron. 1999. V.55. P.10851-10870.
3. Каюкова Л.А., Поплавская И.А., Замураева Н.Г., Досанов К.Ш., Дермичева С.Г., Кожажметова К.Д. Синтез амидоксимов β -аминопропионовых кислот и их антибактериальная активность // Изв. НАН РК. Сер. хим. 1994. №6. С.49-53.
4. Каюкова Л.А., Дульбеева Н.Г., Мирфаизова Р.Х. β -(Бензимидазол-1-ил)пропионитрил и амидоксимы β -аминопропионовых кислот // Изв. НАН РК. Сер. хим. 1996. №2. С.80-85.
5. Гордон А., Форд Р. Спутник химика. М., 1976. С.437.

Резюме

Микротолкынды радиация жағдайында 18-краун-6 реакция катализін қолдана отырып 2,6-пиридин карбон қышқылының дихлорангидридімен β -(пиперидин-1-ил) және β -(морфолин-1-ил) пропиоамидоксимдерінің никотин және изоникотин қышқылдарының хлорангидридтерінің гидрохлоридтерімен әрекеттесуі О-ацилденген амидоксим өнімдерінің гидрохлоридтеріне және амидоксим гидрохлоридтеріне өкеледі.

Институт химических наук
им. А.Б. Бектурова МОН РК
г. Алматы

Поступила 24.04.2007 г.