

ISSN 1407-7353

RĪGAS TEHNISKĀS UNIVERSITĀTES
ZINĀTNISKIE RAKSTI

SCIENTIFIC PROCEEDINGS
OF RIGA TECHNICAL UNIVERSITY

SĒRIJA 1

MATERIĀLZINĀTNE UN LIETIŠĶĀ ĶĪMIJA
MATERIAL SCIENCE AND APPLIED CHEMISTRY

SĒJUMS 20

RĪGA 2009

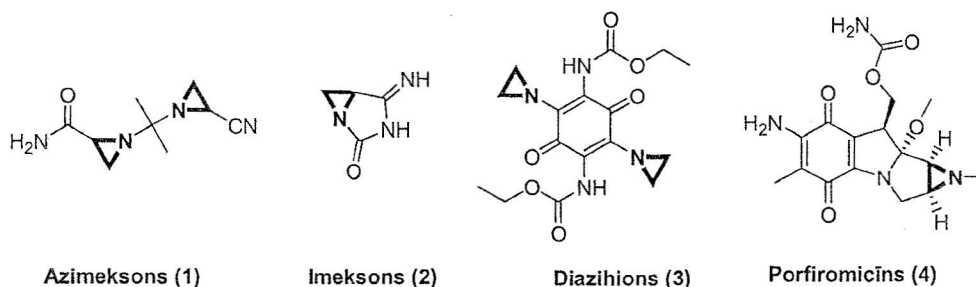
N-VINYLATION OF 2-SUBSTITUTED AZIRIDINES WITH DERIVATIVES OF MALONIC ACID

2-AIZVIETOTU AZIRIDĪNU N-VINILĒŠANA AR MALONSKĀBES ATVASINĀJUMIEM

I. Kreituss, K. Gorovojs, M. Turks, D. Zicāne

Atslēgas vārdi: aziridīns, alkoksietilēni, Meldrumskābe, malonskābe

Aziridīna cikls ietilpst daudzu farmācijā lietotu medikamentu sastāvā, piemēram, imūnās sistēmas modulātorī azimeksons (1) un imeksons (2), [1] nukleofosfoproteīna P 53 aktivātorā diazihions (3) [2], kā arī šūnu antiproliferācijas aktivātorā porfiromicīns (5) [3].

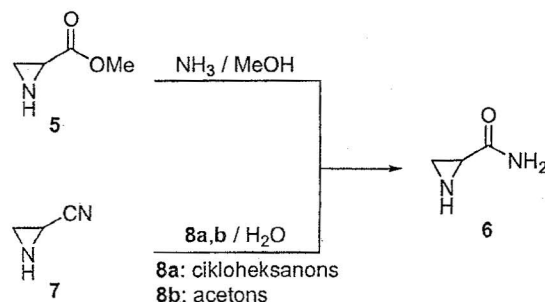


Zināms, ka aziridīna karbonskābes amīdi un to atvasinājumi reaģē ar vēža šūnu olbaltumvielām, padarot tās vieglāk eliminējamas ar imūnoaizsardzības sistēmas palīdzību [4].

Augstākminētie dati stimulēja mūs uzsākt pētījumus par jaunu, literatūrā neaprašītu aziridīna atvasinājumu sintēzi. Par izejvielām izvēlēti vienkāršākie aziridīna atvasinājumi – esteris 5 un amīds 6, kuri tālāk modificēti pie N(1)-atoma, tos vinilējot ar aktīviem alkoksietilēniem, piemēram, metoksimetilēnmalonskābes atvasinājumiem 9.

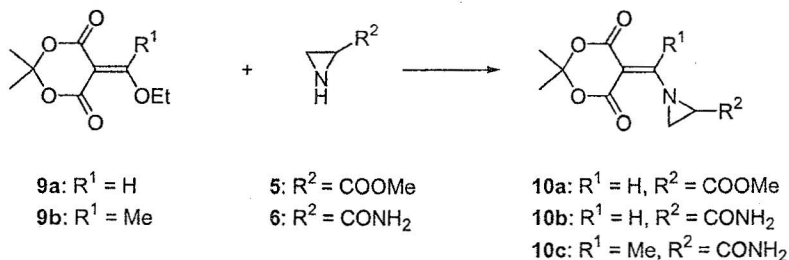
Aziridīna karbonskābes metilesteri (5) ieguvām pēc literatūrā [5] aprakstītas metodes no 3-(2,2,2-trimetilhidrazīnija)metilpropionāta bromīda un kālija karbonāta. Attiecīgā amīda 6 sintēzei izmantojam gan šo esterī, gan arī aziridīna karbonskābes nitrilu (7), kuru ieguvām no 2,3-dibrompropānnitrila [6] (1. shēma). Lietojot nitrilu 7, mums izdevās vienkāršot tā hidrolīzes procesu un līdz ar to veikt tehnoloģisku uzlabojumu, nomainot literatūrā [7] lietoto cikloheksanonu (8a) ar lēto un viegli pieejamo acetonu (8b).

1. shēma



N-aizvietotu aziridīna atvasinājumu sintēzei pielietojām izopropilidēnmalonāta (Meldrumskābes) etoksimetilēnatvasinājumus **9a** [8] un **9b** [9], etoksimetilēnmalonskābes dietilesteri, etoksimetilēnmalondinitrilu, etoksimetilēncianetiķskābes etilesteri un (1-etoksietilidēn)malondinitrilu. Eksperimentāli pierādījām, ka šīs reakcijas var veikt tikai temperatūrās, kas nepārsniedz 40 °C, jo augstākās temperatūrās iespējama aziridīna cikla šķelšanās. Diemžēl, minētajos apstākļos reaģē tikai Meldrumskābes etoksimetilēnatvasinājumi **9a,b**, veidojot attiecīgos *N*-vinilētos savienojumus **10a-c** (2. shēma).

2. shēma



Acikliskie malonskābes atvasinājumi istabas un nedaudz paaugstinātā temperatūrā nereaģē, bet paaugstinot temperatūru virs 50 °C, vai vārot reakcijas komponentes etanola šķīdumā, no reakcijas maisījuma individuālus produktus izdalīt nav iespējams. Sintezēto produktu struktūras pamatotas ar KMR spektru un elementanalīzes datiem.

Eksperimentālā daļa

Komerčiāli pieejamie reģenti lietoti bez papildus attīrīšanas. Šķīdinātāji pirms lietošanas tika destilēti: etanols un metanols no magnija un joda, dihlormetāns no kalcija hidrīda, *N,N*-dimetilformamīds un dimetilsulfoksīds no kalcija hidrīda vakuumā. Silikagela kolonu hromatogrāfija veikta uz *Rocc* silikagela (SI 1721, 40...63 nm, poru imērs 60±5 Å). Reakciju progress un vielu tīrības pirmējie testi veikti ar plānā slāņa hromatogrāfiju (PSH) uz Merka PSH plāksnītēm (*Merck*, 60 F₂₅₄ plāksnes), vizualizējot tās UV gaismā vai attīstot ar hlora-benzidīna metodi.

¹H-KMR spektri uzņemti uz *Varian Mercury 200* un *400* (200 un 400 MHz) spektrometriem. Ķīmiskā nobīde δ(H) izteikta miljonajās daļās (ppm), kalibrējot pret šķīdinātāja atlikušo ¹H signālu (CDCl₃: δ(H) 7,26 ppm, DMSO-*d*₆: δ(H) 2,50 ppm) kā iekšējo standartu. ¹³C-KMR spektri uzņemti uz augstākminētajiem aparātiem attiecīgi pie 100,6 MHz un 75 MHz. Ķīmiskā nobīde δ(C) izteikta miljonajās daļās (ppm), kalibrējot pret šķīdinātāja ¹³C signālu (CDCl₃: δ(C) 77,1 ppm, DMSO-*d*₆: δ(C) 39,4 ppm) kā iekšējo standartu.

Aziridīn-2-karboksamīds (6). Nitrila **7** (9,14 g, 0,14 mol, 1,0 ekviv.) šķīdumam ūdenī (300 ml) pievieno acetonu (**8b**) (5,10 g, 0,08 mol, 0,6 ekviv.) un iegūto reakcijas šķīdumu maisa istabas temperatūrā. Reakcijas norisi kontrolē ar PSH (eluents – CHCl₃:MeOH:THF:NH₃(20%)/H₂O = 40:30:5:5. Kad reakcijas maisījums vairs neuzrāda izejvielu **7** (~ 24 h), to ietvaicē līdz sausam un atlikumu pārkristalizē no abs. etanola. Iegūst amīdu **6** (7,31 g, 61%). K. t. 129-131 °C (lit.[7] k.t. 128-130 °C). ¹H-KMR (200 MHz, D₂O) δ: 2,60 (dd, 1H, ³J = 6,0 Hz, ³J = 3,1 Hz, H-C(2)), 1,92 (d, 1H, ³J = 6,0 Hz, Ha-C(3)), 1,85 (d, 1H, ³J = 3,1 Hz, Hb-C(3)). ¹H-KMR (200 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 7,90 (pl.s. 1H, H₂NC(O)-C(2)), 7,27 (pl.s. 1H, H₂NC(O)-C(2)), 2,27 (m, 1H, H-C(2)), 1,64 (d, 1H, ³J = 10,3 Hz, Ha-C(3)), 1,52 (t, 1H, ³J = 6,6 Hz, Hb-C(3)), 0,95 (q, 1H, ³J = 8,6 Hz, H-N(1)). Elementanalīze: aprēķināts (C₃H₆N₂O) C 41,85; H 7,02; N 32,54; Atrasts: C 41,96; H 7,03; N 32,68.

1-(2,2-Dimetil-4,6-diokso-[1,3]dioksān-5-ilidēnmetil)-aziridīn-2-karbonskābes metilesteris (10a). Meldrumskābes etoksimetilēnatvasinājuma **9a** (2,00 g, 10,0 mmol, 1,0 ekviv.) šķīdumam etanolā (30 ml) pie 0 °C pakāpeniski pievieno aziridīnu **5** (1,01 g, 10,0 mmol, 1,0 ekviv.). Pieliekot ~2/3 no nepieciešamā aziridīna masas, reakcijas maisījumā parādās nogulsnes. Tad pievieno papildus etanolu

(10 ml) un reakcijas maisījumam ļauj sasniegt istabas temperatūru. Iegūto suspensiju maisa šajā temperatūrā 5 h, filtrē un nogulsnes žāvē. Iegūst *N*-vinilētu aziridīna atvasinājumu **10a** (1,09 g, 40%). K. t. 120-122 °C. ¹H-KMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,76 (s, 1H, H-C(1')), 7,08 (pl.s., 2H, H₂O), 3,79 (s, 3H, H₃CO(O)C-C(2)), 2,85 (dd, 1H, ³J = 5,9 Hz, ³J = 2,3 Hz, H-C(2)), 2,20 (d, 1H, ³J = 2,3 Hz, Ha-C(3)), 2,17 (d, 1H, ³J = 5,9 Hz, Hb-C(3)), 1,72 (s, 6H, H₃C-*i*Pr). Elementanalīze: aprēķināts (C₁₁H₁₃NO₆ · H₂O) C 48,35; H 5,53; N 5,13; Atrasts: C 48,15; H 5,67; N 5,06.

1-(2,2-Dimetil-4,6-diokso-[1,3]dioksān-5-ilidēnmetil)-aziridīn-2-karboksamīds (10b). Amīda **6** (0,86 g, 10,0 mmol, 1 ekviv.) šķīdumam metanolā (80 ml) pie 0 °C pakāpeniski pievieno Meldrumskābes etoksimetilēnatvasinājuma **9a** (2,00 g, 10,0 mmol, 1,0 ekviv.) šķīdumu metanolā (25 ml). Iegūto šķīdumu maisa 3 h pie 0 °C un 8 h istabas temperatūrā. Izkritušās nogulsnes filtrē, uz filtra mazgā ar metanolu un žāvē vakuumeksikatorā virs kālija sārma. Iegūst *N*-vinilētu aziridīna atvasinājumu **10b** (1,22 g, 51%). K. t. 148-150 °C. ¹H-KMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8,40 (s, 1H, H-C(1')), 7,99; 7,42 (2 pl.s., 2H, H₂NC(O)-C(2)), 3,63 (dd, 1H, ³J = 5,5 Hz, ³J = 3,1 Hz, H-C(2)), 2,90 (d, 1H, ³J = 5,5 Hz, Ha-C(3)), 2,45 (d, 1H, ³J = 3,1 Hz, Hb-C(3)), 1,64; 1,62 (2s, 6H, H₃C-*i*Pr). ¹³C-KMR (100,6 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 166,7; 163,4; 163,0; 159,6; 103,3; 95,5; 39,9; 33,3; 26,6; 26,0. Elementanalīze: aprēķināts (C₁₀H₁₂N₂O₅) C 50,00; H 5,04; N 11,66; Atrasts: C 49,79; H 5,31; N 11,63.

1-[1-(2,2-Dimetil-4,6-diokso-[1,3]dioksān-5-ilidēn)-etil]-aziridīn-2-karboksamīds (10c). Amīda **6** (0,86 g, 10,0 mmol, 1 ekviv.) šķīdumam metanolā (80 ml) pie 0 °C pakāpeniski pievieno Meldrumskābes atvasinājumu **9b** (2,14 g, 10,0 mmol, 1,0 ekviv.). Iegūto šķīdumu maisa 12 h istabas temperatūrā, tad iztur pie -20 °C 12 h. Izkritušās nogulsnes filtrē, uz filtra mazgā ar metanolu un žāvē vakuumeksikatorā virs kālija sārma. Iegūst *N*-vinilētu aziridīna atvasinājumu **10c** (1,14 g, 45%). K. t. 182-183 °C. ¹H-KMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8,03; 7,45 (2 pl.s., 2H, H₂NC(O)-C(2)), 3,67 (dd, 1H, ³J = 5,5 Hz, ³J = 2,7 Hz, H-C(2)), 2,89 (d, 1H, ³J = 5,5 Hz, Ha-C(3)), 2,49 (s, 3H, H₃C-C(1')), 2,47 (d, 1H, ³J = 2,7 Hz, Hb-C(3)), 1,63; 1,58 (2s, 6H, H₃C-*i*Pr). Elementanalīze: aprēķināts (C₁₁H₁₄N₂O₅) C 51,97; H 5,55; N 11,02; Atrasts: C 51,97; H 5,64; N 10,99.

Pateicība.

Pateicamies Syntagon Baltic par KMR spektriem.

Literatūra

- Iyengar B. S., Dorr R. T., Alberts D. S., Hersh E. M., Salmon S. E., Remers W. A. Novel Antitumor 2-Cyanoaziridine-1-carboxamides. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 510-514.
- Ngo E. O., Nutter L. M., Sura T.; Gutierrez P. L. Mechanism of Cell Growth Inhibition by Menadine. *Chem. Res. Toxicol.* **1998**, *11*, 360-368.
- Wensheng L., Mao J., Qin W., Chuansheng N., Doyle T. W. Almassian B. Isolation and Identification of Metabolites of Porfiromycin Formed in the Presence of a Rat Liver Preparation. *J. Pharm. Sci.* **2000**, *89*, 191-198.
- Kalviņš I., Astapjonoka, E. Imūnstimulējošais līdzeklis „Leakadīns” onkoloģisko slimību ārstēšanā. Pat. LV 5182, 1993. gada 10. oktobris.
- Trapencieris P., Kalvins I., Kaulina L., Kauss V. Unnatural Amino Acids. 1. A Facile Synthesis of Methyl Ester of Aziridine-2-carboxylic Acid. *Org. Proc. Res. Dev.* **1997**, *1*, 259-263.
- Jänisch K., Weight E., Bosies E. Chemie von Aziridincarbonsäuren; 2. Mitteilung. Eine einfache Synthese von 2-Aminopropennitril. *Synthesis* **1992**, 1211-1212.
- Jänisch K., Schmitz E., Gründeman E. Reaktionen von 2-Cyan-aziridin mit Ketonen. *J. Prakt. Chem.* **1979**, *321*, 712-720.
- Bernasconi C. F., Ketner R. J., Chen X., Rappoport Z. Kinetics of the Reaction of Methoxybenzylidene Meldrum's Acid with Thiolate Ions, Alkoxide Ions, OH⁻, and Water in Aqueous DMSO. Detection and Kinetic Characterization of the S_NV Intermediate. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 7461-7468.
- Jourdain F., Pommelet J. C. Synthesis of New Sulfur Heterocycles. *Synth. Commun.* **1997**, *27*, 483-492.

Imants Kreituss, student

Faculty of Material Science and Applied Chemistry
Riga Technical University
14/24 Azenes Str., Riga, Latvia, LV-1048
Phone: 67089251
e-mail: imants.kreituss@gmail.com

Kirils Gorovojs, student

Faculty of Material Science and Applied Chemistry
Riga Technical University
14/24 Azenes Str., Riga, Latvia, LV-1048
Phone: 67089251
e-mail: k.gorovoj@gmail.com

Māris Turks, Dr. chem., Assoc. Professor

Faculty of Material Science and Applied Chemistry
Riga Technical University
14/24 Azenes Str., Riga, Latvia, LV-1048
Phone: 67089251
e-mail: maris_turks@ktf.rtu.lv

Daina Zicāne, Dr. chem., Principal Researcher

Faculty of Material Science and Applied Chemistry
Riga Technical University
14/24 Azenes Str., Riga, Latvia, LV-1048
Phone: 67089214
e-mail: daina_zi@ktf.rtu.lv

Kreituss I., Gorovojs K., Turks M., Zicāne D. 2-Aizvietotu aziridīnu N-vinilēšana ar malonskābes atvasinājumiem.

Darbā pētītas N-aizvietotu aziridīnu sintēzes iespējas aziridīna karbonskābes metilestera un amīda reakcijās ar dažiem alkoksietilēniem – izopropilidēnmalonāta (Meldrumskābes) etoksietilēnatvasinājumiem, etoksietilēnmalondinitrilu, etoksietilēnciānetiķskābes etilesteri un (1-etoksietilidēn)malondinitrilu. Eksperimentāli noteikti optimālie reakcijas apstākļi un pierādīts, ka reakcijas var veikt tikai temperatūrās, kas nepārsniedz 40 °C, jo augstākās temperatūrās iespējama aziridīna cikla šķelšanās. Minētajos apstākļos reaģē tikai Meldrumskābes etoksietilēnatvasinājumi, bet acikliskie malonskābes atvasinājumi istabas un nedaudz paaugstinātā temperatūrā nereaģē, bet paaugstinot temperatūru virs 50 °C vai augstāk, no reakcijas maisījuma individuālus produktus izdalīt nav iespējams. Piedāvāta lēta un vienkārša metode aziridīn-2-karboksamīda sintēzei no attiecīgā nitrila un acetona kā organokatalizatora ūdens vidē.

Kreituss I., Gorovojs K., Turks M., Zicane D. N-Vinylation of 2-substituted aziridines with derivatives of malonic acid.

Syntheses of N-substituted aziridines from aziridine-2-carboxylic acid methyl ester, aziridine-2-carboxamide and activated alkoxyethylenes were investigated. The latter included ethoxyethylene derivatives of isopropylidene malonate (Meldrum's acid), (ethoxyethylene)malononitrile, ethyl (ethoxyethylene)cianoacetate, and (1-ethoxyethylidene)malononitrile. It was demonstrated experimentally that the optimal reaction conditions include alcohols as a reaction medium and a temperature interval 0...40 °C. At higher temperatures one observes partial cleavage of aziridine ring. In the given conditions only the derivatives of Meldrum's acid were active in the N-vinylation of aziridines. Acyclic analogs of activated alkoxyethylenes required higher reaction temperatures and thus individual products from these reactions were not isolated. On the other hand, cheap and efficient method for mild hydrolysis of aziridine-2-carbonitrile into aziridine-2-carboxamide was presented. The latter uses water as a solvent and acetone as an organocatalyst.

И.Крейтус, К.Горовой, М.Туркс, Д.Зицане. N-Винилирование 2-замещенных азиридинов с производными малоновой кислоты.

В данной работе изучены возможности синтеза N-замещенных производных азиридина в реакциях метилового эфира и амида азиридинкарбоновой кислоты с некоторыми алкоксиэтиленами –

этоксиметиленпроизводными изопропилиденмалоната (кислота Мелдрума), этоксиметиленмалондинитрилом, этиловым эфиром этоксиметиленциануксусной кислоты и (1-этоксиэтилиден)малондинитрилом.

Экспериментально установлены оптимальные условия реакции и доказано, что реакции можно проводить в температурах, не превышающих 40 °С, поскольку в более высоких температурах возможно расщепление азиридинового цикла. В данных условиях реагируют лишь этоксиметиленпроизводные кислоты Мелдрума, но ациклические производные малоновой кислоты не реагируют, а при повышении температуры до 50 °С и выше, выделить индивидуальных продуктов невозможно.

Предложен дешевый и простой метод получения амида азиридинкарбоновой кислоты из соответствующего нитрила и ацетона в качестве органокатализатора в среде воды.