A 02.00.03
Խ - 29

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ
ԱԶԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
ՕՐԳԱՆԱԿԱՆ ՔԻՄԻԱՅԻ ԻՆՍՏԻՏՈՒՏ

ԽԱՉՎԱՆՔՅԱՆ ԳԱՅԱՆԵ ՅՈՒՐԱՅԻ

3-ԷԹՕՔՍԻԿԱՐԲՈՆԻԼԲԵՆԶԱՏՐԻԱԶՈԼ-1-ՕՔՍԻԴԻ ՍԻՆԹԵԶԻ ԵՂԱՆԱԿՆԵՐԻ ԵՎ ՔԻՄԻԱԿԱՆ ՀԱՏԿՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ՈՒՍՈՒՄՆԱՍԻՐՈՒՄԸ

Բ.00.03 - Օրգանական քիմիա մասնագիտությամբ
քիմիական գիտությունների թեկնածուի գիտական աստիճանի
հայցման ատենախոսության

ՍԵՂՄԱԳԻՐ

ԵՐԵՎԱՆ -1998

НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ АРМЕНИЯ
ИНСТИТУТ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ

ХАЧВАНКЯН ГАЯНЕ ЮРЬЕВНА

ИССЛЕДОВАНИЕ МЕТОДОВ СИНТЕЗА И ХИМИЧЕСКИХ СВОЙСТВ 3-ЭТОКСИКАРБОНИЛБЕНЗОТРИАЗОЛ-1-ОКСИДА

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени кандидата химических
наук по специальности Б.00.03 - Органическая химия

ЕРЕВАН-1998

© National Library of Armenia OCR by Portmind

Ատենախոսության թեման հաստատված է Ա.Լ. Մնջոյանի անվան ՀՀ ԳԱԱ Նուրբ օրգանական քիմիայի ինստիտուտում

Գիտական ղեկավար՝
քիմիական գիտությունների թեկնածու — Վ.Օ. ԹՈՓՈՒԶՅԱՆ

Պաշտոնական ընդդիմախոսներ՝
քիմիական գիտությունների դոկտոր, ակադեմիկոս — Մ.Հ. ԻՆՃԻԿՅԱՆ
քիմիական գիտությունների թեկնածու — Գ.Հ. ԴԱՆԱԳՈՒԼՅԱՆ

Առաջատար կազմակերպություն՝
ԵՊՀ-ի քիմիական ֆակուլտետի օրգանական քիմիայի ամբիոն

Պաշտպանությունը կայանալու է "26 " հունիսի 1998թ. ժամը 12^{00} ՀՀ ԳԱԱ Օրգանական քիմիայի ինստիտուտին կից մասնագիտացված խորհրդի (010) քննանիստում (375094 ք.Երևան, Զաքարիա Քանաքեռցի փող., $167^{ա}$):

Ատենախոսությանը կարելի է ծանոթանալ ՀՀ ԳԱԱ Օրգանական քիմիայի ինստիտուտի գրադարանում

Սեղմագիրը առաքվել է "20" մայիսի 1998թ.

Մասնագիտական խորհրդի
գիտական քարտուղար,
ք.գ.դ. — Է.Հ. ՉՈՒԽԱՋՅԱՆ

Тема диссертации утверждена в Институте тонкой органической химии им. А.Л. Мнджояна НАН Республики Армения

Научный руководитель:
кандидат химических наук, — Топузян В.О.

Официальные оппоненты:
доктор химических наук, академик — Инджикян М.Г.
кандидат химических наук — Данагулян Г.Г.

Ведущая организация: кафедра органической химии химического факультета ЕГУ

Защита состоится 26 июня 1998г. в 12^{00} часов на заседании Специализированного совета(010) при Институте органической химии НАН РА (375094, г. Ереван, ул. Закария Канакерци $167^{а}$).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Института органической химии НАН РА

Автореферат разослан "20" мая 1998г.

Ученый секретарь
Специализированного совета
д.х.н. — Э.О. Чухаджян

1403-98

ԱՇԽԱՏԱՆՔԻ ԸՆԴՀԱՆՈՒՐ ԲՆՈՒԹԱԳԻՐԸ

Պրոբլեմի հրատապությունը: Օրգանական քիմիայի կարևորագույն խնդիրներից մեկը նոր սինթեզի եղանակների մշակումն ու ռեագենտների ստեղծումն է: Վերջիններիս դերը շատ է մեծանում հատկապես ֆիզիոլոգիապես ակտիվ միացությունների սինթեզի գործընթացում: Կարբոնաթթուների, հատկապես ամինաթթուների կարբօքսիլ խմբի ակտիվացման խնդիրը միշտ էլ եղել է հետազոտողների ուշադրության կենտրոնում: Վերջին տարիներին այս բնագավառում կարևորվում են վերաէսթերացնող (վերաացիլացնող) ռեագենտները: Ստեղծված լինելով որպես պեպտիդային սինթեզի ժամանակ ամիդային կապ գոյացնող ռեագենտներ, այս միացությունները կարող են իրենց կիրառությունը գտնել նաև օրգանական այլ միացությունների պրեպարատիվ սինթեզներում: Այդ պատճառով վերաէսթերացնող ռեագենտների նախագծման, սինթեզի եղանակների և հատկությունների ուսումնասիրման հարցերի նկատմամբ հետաքրքրությունը անընդհատ աճում է՝ կատարելագործվում են նրանց կիրառման հնարավորությունները, առաջարկվում են նորերը: Այդ տեսակետից արդիական է ածխաթթվի խառը ածանցյալների սինթեզի և հատկությունների հետազոտման հետ կապված խնդիրների ուսումնասիրումը:

Հետազոտման նպատակը և խնդիրները: Այս հետազոտության նպատակն է 1-հիդրօքսիբենզատրիազոլի հիմքի վրա, ածխաթթվի մնացորդ պարունակող, նոր վերաէսթերացնող ռեագենտի ստեղծումը, արդյունավետ սինթեզի եղանակի մշակումը, կառույցի և քիմիական հատկությունների բացահայտումը:

Գիտական նորույթը: Հետազոտել 1-հիդրօքսիբենզատրիազոլի էթօքսիկարբոնիլային ածանցյալի սինթեզի եղանակները, կառուցվածքը և քիմիական հատկությունները:

Աշխատանքի գիտական ու գործնական նշանակությունը: Մշակված է նպատակային միացության սինթեզի մատչելի եղանակ՝ ելնելով միջֆազային խթանիչի ներկայությամբ ածխաթթվի էթիլ էսթերի քլորանհիդրիդի և 1-հիդրօքսիբենզատրիազոլի փոխազդեցությունից: Օգտվելով ժամանակակից ֆիզիկաքիմիական մեթոդներից, որոշված է սինթեզված միացության քիմիական կառուցվածքը, որը համապատասխանում է 3-էթօքսիկարբոնիլբենզատրիազոլ-1օքսիդին: Պարզված է, որ լուծույթում այդ միացությունը ենթարկվում է իզոմերիզացման՝ ներառնելով ալկօքսիկարբոնիլային խմբի N→ O վերախմբավորումը: Մշակված է 3-էթօքսիկարբոնիլբենզատրիազոլ-1-օքսիդի օգնությամբ ամինների, այդ թվում ամինաթթուների, սպիրտների և ֆենոլների N- և O-էթօքսիկարբոնիլացման եղանակ: Ելնելով սինթեզված ռեագենտի և կարբոնաթթուների փոխազդեցության մեխանիզմից, մշակված են կարբոնաթթուների, այդ թվում N-տեղակալված ամինաթթուների 1-օքսիբենզատրիազոլոյին և էթիլ էսթերների, ստացման եղանակների բարենպաստ պայմաններ: Ուսումնասիրված է 3-էթօքսիկարբոնիլբենզատրիազոլ-1-օքսիդի օգնությամբ օքսազոլոնների սինթեզի հնարավորությունը՝ ելնելով հիպուրաթթվից և ալդեհիդից: Մշակված է հագեցած, չհագեցած օքսազոլոնների և 3-ացիլամինակումարինների սինթեզի եղանակ՝ դիէթօքսիդիկարբոնատի օգտագործմամբ: Առաջարկված է 3-էթօքսիկարբոնիլբենզատրիազոլ-1-օքսիդի օգնությամբ սուկցինիմիդների սինթեզի եղանակ: Պարզված է, որ N-տեղակալված α,β-դեհիդրաամինաթթուների և 3-էթօքսիկարբոնիլբենզատրիազոլ-1-օքսիդի փոխազդեցությունը հանգեցնում է չհագեցած 5(4H)-օքսազոլոնների առաջացմանը: Ուսումնասիրված է C-ծայրում γ-ամինակարագաթթվային մնացորդ պարունակող N-տեղակալված α,β-դեհիդրադիպեպտիդների և 3-էթօքսիկարբոնիլբենզատրիազոլ-1-օքսիդի փոխազդեցության ռեակցիան: Պարզված է, որ եթե սենյակային ջերմաստիճանում այն հանգեցնում է N-ացիլ-γ-լակտամի և դիպեպտիդի էթիլ էսթերի խառնուրդի գոյացմանը, ապա ջրային բաղնիքի պայմաններում ավարտվում է պեպտիդային կապի ճեղքմամբ:

Աշխատանքի փորձաhավանությունը: Ներկա հետազոտության հիմնական նյութերը զեկուցվել են սինթետիկ և բնական ֆիզիոլոգիապես ակտիվ միացությունների X երի-

© National Library of Armenia

տասարդական կոնֆերանսում (Երևան,1990), օրգանական սինթեզին նվիրված Հանրապետական կոնֆերանսում (Երևան, 1996) և Հետերոցիկլիկ միացությունների քիմիայի XII ու Հետերոցիկլիկ քիմիայի VI սիմպոզիումներում (Բռնո, Չեխիա, 1996):

<u>Հրատարակությունները:</u> Ատենախոսության բովանդակությունը հրատարակված է հինգ հոդվածների ձևով - հանրապետական և ռուսական գիտական ամսագրերում, ինչպես նաև 4 հանրապետական և միջազգային կոնֆերանսների թեզիսների ձևով:

<u>Ատենախոսության ծավալը և կառուցվածքը:</u> Ատենախոսությունը շարադրված է 124 մեքենագիր էջի վրա, ներառնելով 10 նկար և կազմված է ածխաթթվի դիէթիլ էսթերների սինթեզի եղանակներին նվիրված գրականության ակնարկից, արդյունքների քննարկումից, փորձարարական մասից, եզրակացություններից, 220 անուն պարունակող գրականության ցանկից և օգտագործված հապավումների ցանկից:

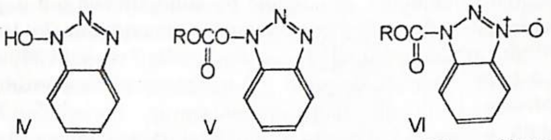
1. 1-ՀԻԴՐՕՔՍԻԲԵՆԶԱՏՐԻԱԶՈԼԻ ԷԹՕՔՍԻԿԱՐԲՈՆԻԼԱՅԻՆ ԱԾԱՆՑՅԱԼԻ ՆԱԽԱԳԾՄԱՆ, ՍԻՆԹԵԶԻ ԵՂԱՆԱԿՆԵՐԻ ԵՒ ԿԱՌՈՒՅՑԻ ՈՒՍՈՒՄՆԱՍԻՐՈՒՄԸ

Վերաէսթերացնող ռեագենտների առաջին ներկայացուցիչը սինթեզվել է 1957թ., հիմք դնելով N-տեղակալված ամինաթթուների ակտիվ էսթերների ստացման նոր եղանակի: Այս ռեագենտների գործունեության հիմքում ընկած է ացիդոլիզի ռեակցիան: Գրականության վերլուծությունից պարզ է դառնում, որ վերաէսթերացնող ռեագենտների պարտադիր բաղադրիչներից մեկը՝ թթվային հատկություններով օժտված, հիդրօքսիլ խումբ պարունակող միացություններն են: Աշխատանքի նախագծման փուլում, որպես այդպիսին, մեր ընտրությունը կանգ առավ 1-հիդրօքսիբենզատրիազոլի վրա: Պատճառն այն է, որ այս միացությունը լայնորեն կիրառվում է որպես կարբօքսիլ խմբի ակտիվացման միջոց՝ պեպտիդների և β-լակտամների սինթեզում: Նախագծվող ռեագենտի երկրորդ բաղադրիչի՝ ացիլային մնացորդի, ընտրության ժամանակ կանգ առանք էթօքսիկարբոնիլային մնացորդի վրա, ելնելով ածխաթթվի էթիլ էսթեր պարունակող խառը անհիդրիդների (I) հնարավոր փոխարկումներից:

Այսպիսով նախագծվող միացությունը՝ 1-հիդրօքսիբենզատրիազոլի էթօքսիկարբոնիլային ածանցյալը, պետք է որ բավարարի վերաէսթերացնող ռեագենտներից ակնկալվող պահանջներին և հնարավորություն կտա օգտվել ինչպես սպիրտային մասի, այնպես էլ թթվային մնացորդի քիմիական հատկությունների ընձեռած հնարավորություններից:

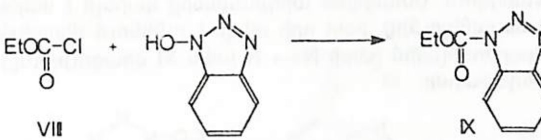
1.1. Սինթեզի եղանակների և կառույցի ուսումնասիրումը

Գրականության մեջ 1-հիդրօքսիբենզատրիազոլի (IV) ալկօքսիկարբոնիլային ածանցյալների վերաբերյալ տեղեկությունները փոքրաթիվ են: Որոշ աշխատանքներում այդ միացություններին վերագրվում է V կարբոնատային կառույցը, մինչդեռ այլ տվյալներով IV միացության ալկօքսիկարբոնիլային ածանցյալներն ունեն VI կարբամիդային կառույցը:



IV V VI

Նպատակային միացության սինթեզն իրականացրել ենք ածխաթթվի էթիլ էսթերի քլորանհիդրիդի (VIII) և IV միացության փոխազդեցությամբ: Վերջինս իրականացվել է երկու ճանապարհով՝ Ա) քլորոֆորմի միջավայրում էկվիմոլյար քանակությամբ տրիէթիլամինի ներկայությամբ կամ Բ) քլորոֆորմ-ջուր (1:5) խառնուրդում նատրիումի հիդրօքսիդի ներկայությամբ, միջֆազային կատալիզի պայմաններում: Վերջին դեպքում որպես միջֆազային կատալիզատոր օգտագործել ենք բենզիլտրիմեթիլամմոնիումի քլորիդը (ԲՏՄԱ):

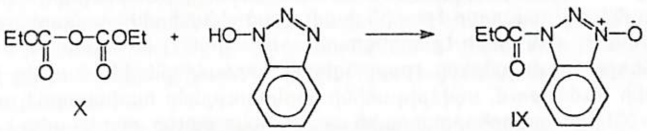


VIII IX

Ա ճանապարհով սինթեզի իրականացման դեպքում, նրբաշերտ քրոմատոգրաֆիական մեթոդով ռեակցիոն խառնուրդի ուսումնասիրման ժամանակ բացահայտվում են երկու նոր, ելանյութերին չհամապատասխանող, կետեր: Առաջին կետը (R_f 0,48) երևակվում է ռեակցիայի առաջին իսկ րոպեներից, մինչդեռ երկրորդը (R_f 0,86) ի հայտ է գալիս մոտ 45 րոպե անց: Ռեակցիայի սկզբից երկու ժամ անց ռեակցիոն խառնուրդի մշակումից ստացվում է համասեռ, բյուրեղային միացություն՝ R_f 0,48 արժեքով: Այդ միացության մոնոբյուրեղի ռենտգենկառուցվածքային հետազոտությունը վկայում է, որ ստացված նյութը հանդիսանում է 3-էթօքսիկարբոնիլբենզատրիազոլ-1-օքսիդը (IX):

Միացություն IX-ի կառուցվածքը հաստատված է նաև ՄՄՌ ^{1}H և ^{13}C սպեկտրներով:

Նպատակային միացության սինթեզն իրականացված է նաև ելնելով դիէթիլդիկարբոնատից (X), քլորոֆորմ-ջուր միջավայրում, նատրիումի հիդրօքսիդի ներկայությամբ (միջոց Գ): Որպես միջֆազային կատալիզատոր օգտագործվել է ԲՏՄԱ:



X IX

Նշենք, որ բոլոր երեք միջոցների դեպքում 3-էթօքսիկարբոնիլբենզատրիազոլ-1-օքսիդը ստացվում է բարձր ելքով: Սակայն միջֆազային կատալիզի պայմաններում սինթեզի համար համեմատաբար քիչ ժամանակ է ծախսվում, և ռեակցիոն խառնուրդի մշակումը իրականացվում է ավելի պարզ եղանակով: Պարզված է, որ IX ռեագենտը, սենյակային պայմաններում, երկու տարվա ընթացքում չի ենթարկվում փոփոխության:

2. 3-ԷԹՕՔՍԻԿԱՐԲՈՆԻԼԲԵՆԶԱՏՐԻԱԶՈԼ-1-ՕՔՍԻԴԻ ՔԻՄԻԱԿԱՆ ՀԱՏԿՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ՈՒՍՈՒՄՆԱՍԻՐՈՒՄԸ

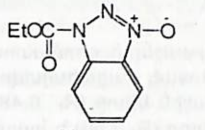
<u>2.1. Վերախմբավորում 1-հիդրօքսիբենզատրիազոլի ալկօքսիկարբոնիլային ածանցյալների շարքում</u>

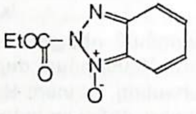
Ուսումնասիրել ենք IX միացության վարքը օրգանական լուծույթներում:

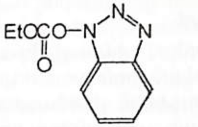
Ացետոնիտրիլի միջավայրում IX միացության վարքին ՆՔ մեթոդով հետևելով պարզված է, որ, 24 ժամ անց, բացի IX միացությունից երևակվում է նաև կետ՝ R_f 0,86 արժեքով: Նույն պատկերն է դիտվում նաև էթիլացետատում և քլորոֆորմում: Այս երևույթը արագանում է երրորդային ամինների (տրիէթիլամին, պիրիդին) ներկայությամբ: Ացետոնիտրիլում արդեն 0,5 էկվիվալենտ տրիէթիլամինի ներկայությամբ նոր՝ R_f 0,86 արժեքով կետը երևակվում է անմիջապես խառնուրդը պատրաստելուց հետո: Լուծույթում IX միացությունից գոյացող խառնուրդը հետազոտել ենք ԻԿՍ մեթոդով: Նշենք, որ կալիումի բրոմիդի հաբի ձևով IX միացության ԻԿ սպեկտրում կարբոնիլային խմբի մարզում, նկատվում է կլանում՝ 1755 $սմ^{-1}$ մարզում: Նույն միացության տետրաքլորածխածնային թարմ լուծույթի ԻԿ սպեկտրում, բացի նշվածից գրանցված է նաև կլանում՝ 1783 $սմ^{-1}$ մարզում: Ժամանակի ընթացքում լուծույթի սպեկտրում հայտնվում և մեծանում է կլանում՝ 1816 $սմ^{-1}$ մարզում: Վերջինիս ինտենսիվության աճը իր վերջնակետին է հասնում մի քանի օր անց: Այս երևույթը նկատելիորեն արագանում է տրիէթիլամինի ներկայությամբ և ավարտվում է մի քանի րոպեում: Դիֆերենցիալ ԻԿ սպեկտրը միանշանակ ցույց է տալիս, որ 1816 $սմ^{-1}$ մարզում կլանման ինտենսիվության աճը տեղի ունի 1755 $սմ^{-1}$ մարզում կլանման անկման հաշվին, իսկ 1783 $սմ^{-1}$ մարզում կլանման ինտենսիվությու-

© National Library of Armenia

նը փոփոխության չի ենթարկվում: Ստացված արդյունքները կարելի է մեկնաբանել IX միացության իզոմերման տեսանկյունից, ըստ որի տեղի է ունենում վերախմբավորում, որը ներառնում է էթօքսիկարբոնիլային խմբի N → N (տես XI միացությունը) և N → O (տես XII միացությունը) տեղաշարժը:


IX


XI

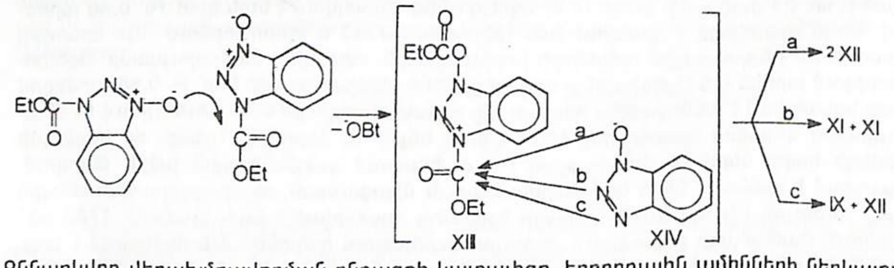

XII

IX-ից XI իզոմերին անցման ժամանակ կարբոնիլային խմբի կլանման հաճախականության աճը բացատրվում է վերջինում կարբոնիլային խմբի ածխածնի և ազոտի ատոմների միջև կրկնակի կապով ռեզոնանսային կառույցի իրականացման դժվարությամբ: XII իզոմերի գոյացման օգտին է խոսում նաև դիֆերենցիալ սպեկտրում N^+–O^- նիտրոզիլային խմբի վալենտական տատանումներին բնորոշ, 1255 սմ$^{-1}$ մարզում կլանման ինտենսիվության նվազումը:

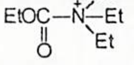
Համաձայն ԻԿ սպեկտրների, IX և XII միացությունները բնութագրվում են կարբոնիլային խմբի կլանման հավասար էքստինցիայի գործակիցներով: Համարելով, որ XI միացության կարբոնիլային խմբի էքստինցիայի գործակիցն էլ իր արժեքով մոտ է IX և XII միացությունների նույն խմբերի էքստինցիայի գործակիցներին, հաշվել ենք տետրաքլորածխածնի լուծույթում, տրիէթիլամինի ներկայությամբ հավասարակշռական վիճակում IX - XI - XII իզոմերների տոկոսային պարունակությունը, որը կազմել է 82 : 6 : 12 %, համապատասխանաբար:

IX միացության լուծույթներում էթօքսիկարբոնիլային խմբի N → O տեղաշարժի օգտին է վկայում նաև նրա քլորոֆորմային լուծույթի ՄՄՌ ^{13}C մեթոդով ուսումնասիրումը: Այդ տվյալների համաձայն, ժամանակի ընթացքում երևակվում է էսթերային կարբոնիլի ածխածնի ատոմին բնորոշ կլանում (δ 154 մ.մ.), որը երեք օր անց խառնուրդում կազմում է 15 %:

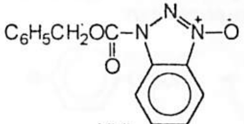
Լուծույթում IX միացության էթօքսիկարբոնիլային խմբի վերախմբավորման երևույթը կարելի է բացատրել այդ միացության երկու մոլեկուլների փոխազդեցությամբ: Արդյունքում գոյանում է 1-օքսիբենզատրիազոլի N,O-երկտեղակալված էթօքսիկարբոնիլային ածանցյալը (XIII), որն էլ երեք տարբեր ուղիներով (ա, բ և գ), փոխազդվելով օքսիբենզատրիազոլային անիոնի (XIV) հետ հանգեցնում է սպասվելիք XI և XII իզոմերների գոյացմանը:

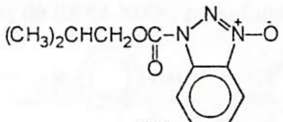


Քննարկվող վերախմբավորման ընթացքի կատալիզը, երրորդային ամինների ներկայությամբ, կարելի է բացատրել IX միացության և ամինի փոխազդեցության հետևանքով XV տիպի միջանկյալ ացիլամմոնիումային աղի գոյացմամբ, որն էլ իր հերթին, վերը նշված Ա, Բ և Գ ուղիներով, փոխազդվելով XIV անիոնի հետ, գոյացնում է XI և XII իզոմերները:


XV

Նշենք, որ նրբաշերտ քրոմատոգրաֆիական մեթոդի օգնության հետազոտված 3-բենզիլօքսիկարբոնիլ- (XVI) և 3-իզոբութիլօքսիկարբոնիլբենզատրիազոլ-1-օքսիդի (XVII) ացետոնիտրիլային լուծույթները նույնպես ցուցաբերում են IX միացության լուծույթին հատուկ երևույթներ:


XVI

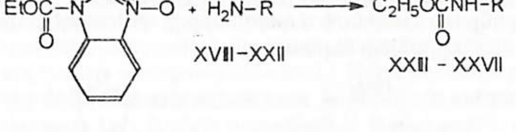

XVII

Այսպիսով, բոլոր հիմքերը կան եզրակացնելու, որ գործ ունենք լուծույթում 1-օքսիբենզատրիազոլի ալկօքսիկարբոնիլային ածանցյալների իզոմերիզացիայի հետ, որն իր մեջ ներառնում է ալկօքսիկարբոնիլային խմբի N → O վերախմբավորումը:

Լուծույթում IX կարբամիդային և XII կարբոնատային իզոմերների գոյության փաստը հիմք է տալիս ենթադրելու, որ մեր կողմից սինթեզված 1-հիդրօքսիբենզատրիազոլի էթօքսիկարբոնիլային ածանցյալը կարող է ցուցաբերել կարբոնատներին բնորոշ հատկություններ:

2.2. Փոխազդեցությունը ամինների, սպիրտների և ֆենոլների հետ

Հետազոտել ենք ռեագենտ IX-ի և տարբեր ամինների, այդ թվում ամինաթթուների էսթերների, փոխազդեցության ռեակցիան:



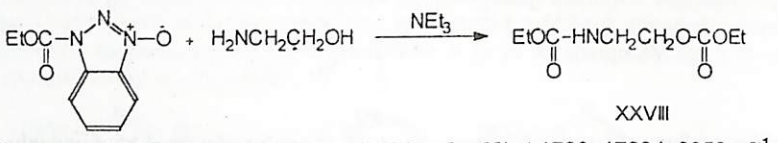
XVIII, XXIII R = C_6H_5; XIX, XXIV R = $CH_2COOC_2H_5$; XX, XXV R = $CH_2COOCH_2C_6H_5$; XXI, XXVI R = $CH(CH_2C_6H_5)COOC_2H_5$; XXII, XXVII R = $CH(CH_2CHMe_2)COOCH_2C_6H_5$.

Վերջինս իրականացրել ենք էկվիմոլյար քանակությամբ տրիէթիլամինի ներկայությամբ,կանխելու համար պրոցեսում անջատվող 1-օքսիբենզատրիազոլի և ռեակցիային մասնակցող ամինի աղագոյացման հնարավորությունը: Փոխազդեցությունը բոլոր դեպքերում հանգեցնում է օգտագործված XVIII-XXII առաջնային ամինների էթօքսիկարբոնիլացմանը (XXIII-XXVII): Ստացված XXIII-XXVII ուրետանների ԻԿ սպեկտրներում առկա են կլանումներ 1705 -1735 սմ$^{-1}$ և 3345-3360 սմ$^{-1}$ մարզերում, որոնք հատկանշանական են կարբոնիլային և N-H կապերին, համապատասխանաբար: Բացի նշված կլանումներից, ամինաթթուների էսթերների էթօքսիկարբոնիլային ածանցյալների նույն սպեկտրներում առկա են կլանումներ 1750-1755 սմ$^{-1}$ մարզում, որոնք համապատասխանում են C=O էսթերային խմբի կլանմանը:

Ստացված արդյունքները վկայում են, որ IX ռեագենտը կարող է օգտագործվել ամինային խմբի պաշտպանության համար կիրառելի էթօքսիկարբոնիլային N-պաշտպանիչ խումբ ներմուծելու համար:

Ամինալեթանոլի և IX ռեագենտի փոխազդեցությունը տրիէթիլամինի ներկայությամբ ավարտվում է առաջինի N- և O-էթօքսիկարբոնիլացմամբ (XXVIII): Վերջինի ելքը զգալիորեն մեծանում է փոխազդեցությանը մասնակցող նյութերի 1:2 հարաբերության դեպքում, IX ռեագենտի ավելցուկի պայմաններում:

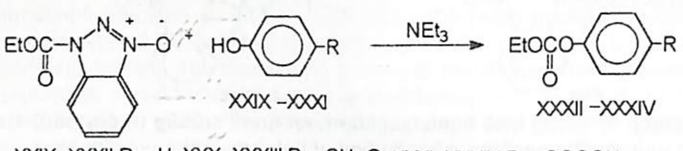
© National Library of Armenia



XXVIII

XXVIII միացության ԻԿ սպեկտրում գտնված են կլանումներ՝ 1730, 1760 և 3350 սմ$^{-1}$ մարզերում, որոնք հանդիսանում են ուրետանային, էսթերային C=O և NH խմբերին բնութագրական կլանումներ:

Ուսումնասիրել ենք նաև IX ռեագենտի փոխազդեցության ռեակցիան ֆենոլային հիդրոքսիլ խումբ պարունակող (XXIX-XXXI) մի շարք նյութերի հետ:



XXIX-XXXI XXXII-XXXIV

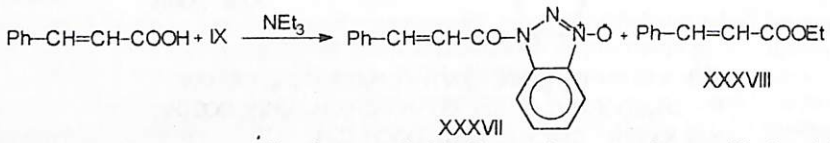
XXIX, XXXII R = H; XXX, XXXIII R = CH=O; XXXI, XXXIV R = $COOCH_3$

Արդյունքում պարզված է, որ բոլոր դեպքերում ընթանում է հիդրոքսիլ խմբի էթօքսիկարբոնիլացում: Ստացված XXII-XXIV կարբոնատների ելքերը տատանվում են 50-67 % սահմաններում, որը և վկայում է IX միացության՝ որպես ֆենոլային հիդրոքսիլ խմբեր էթօքսիկարբոնիլացնող ռեագենտի, կիրառելիության մասին: XXXI-XXXIII միացությունների ԻԿ սպեկտրներում առկա են կարբոնատային կարբոնիլային խմբին բնութագրական կլանումներ՝ 1765-1795 սմ$^{-1}$ մարզում:

2.3. Փոխազդեցությունը կարբոնաթթուների հետ

2.3.1. 1-Հիդրօքսիբենզատրիազոլի կարբոնաթթվային ածանցյալների սինթեզը:

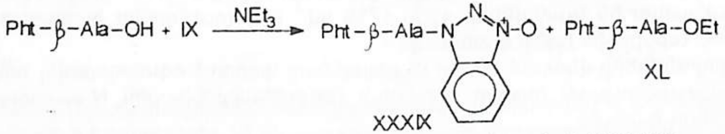
Ուսումնասիրել ենք IX ռեագենտի և դարչնաթթվի փոխազդեցության ռեակցիան՝ էկվիմոլյար քանակով տրիէթիլամինի ներկայությամբ:



XXXVII XXXVIII

Ռեակցիոն խառնուրդի ուսումնասիրությունը ՆՔ մեթոդով ցույց տվեց, որ IX ռեագենտի լրիվ ծախսը ավարտվում է 45 րոպե անց: Միաժամանակ, քրոմատոգրամայի վրա երևակվում են նոր կետեր՝ R_f 0,28 և R_f 0,64 արժեքներով: Ռեակցիոն խառնուրդի մշակմամբ պարզված է, որ սպասվող դարչնաթթվի 1-օքսիբենզատրիազոլային ածանցյալը (XXXVII) գոյացել է 68,7%-ով: Բացի վերջինից, ռեակցիոն խառնուրդից անջատված է նաև նույն թթվի էթիլ էսթերը (XXXVIII)՝ 16,8% ելքով:

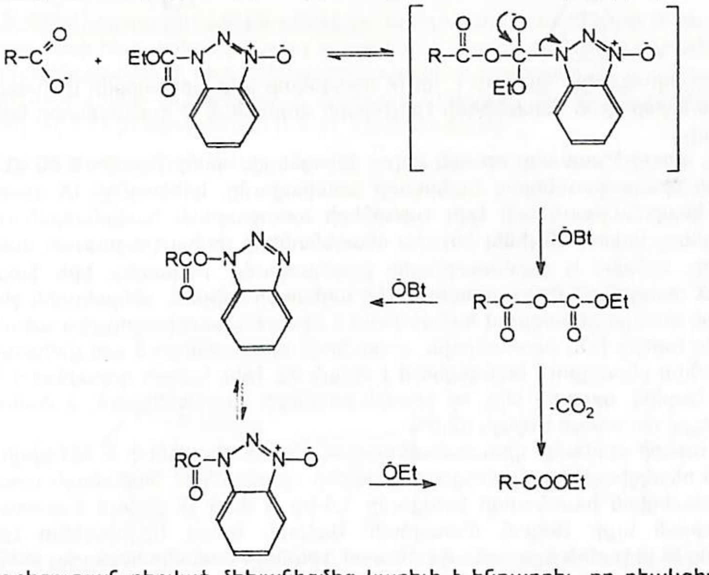
Նույն պատկերն է դիտվում նաև ֆտալիլ-β-ալանինի և IX ռեագենտի փոխազդեցության ժամանակ:



XXXIX XL

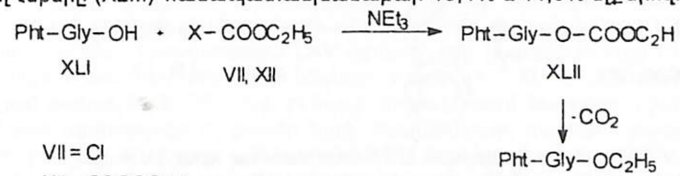
Այս դեպքում, 3-(ֆտալիլ-β-ալանիլ)բենզատրիազոլ-1-օքսիդի (XXXIX) ելքը կազմել է 25,4%, երբ ֆտալիլ-β-ալանինի էթիլ էսթերը (XL) գոյացել է 37,8% ելքով: Ելնելով այս

տվյալներից, կարելի է ենթադրել, որ 3-(էթօքսիկարբոնիլ)բենզատրիազոլ-1-օքսիդի փոխազդեցությունը կարբոնաթթուների հետ ընթանում է հետևյալ կերպ՝



Փոխազդեցության բերված մեխանիզմից կարելի է ենթադրել, որ ռեակցիոն խառնուրդում 1-հիդրօքսիբենզատրիազոլի քանակի մեծացումը կարող է բերել նրա կարբոնաթթվային ածանցյալի ելքի մեծացմանը: Արված ենթադրությունը ստուգել ենք IX ռեագենտի և դարչնաթթվի փոխազդեցության օրինակի վրա, այն իրականացնելով 0,5 կամ 1 էկվիվալենտ 1-հիդրօքսիբենզատրիազոլի ներկայությամբ: Արդյունքում պարզված է, որ կողմնակի՝ XXXVIII էթիլ էսթերի գոյացումը նվազում է մինչև հետքերի քանակի:

<u>2.3.2. N-Տեղակալված ամինաթթուների էթիլ էսթերների սինթեզը:</u> Վերը բերված մեխանիզմում կարբոնաթթվի էթիլ էսթերի գոյացման Ա ճանապարհը ստուգելու համար հետազոտել ենք ֆտալիլգլիցինի (XLI) փոխազդեցությունը ածխաթթվի էթիլ էսթերի քլորանհիդրիդի(VII) և դիէթիլդիկարբոնատի (X) ռեագենտների հետ: Արդյունքում պարզված է, որ իրականացված երկու փոխազդեցությունների վերջանյութ է հանդիսանում ֆտալիլգլիցինի էթիլ էսթերը (XLIII)՝ համապատասխանաբար 48,4% և 44,0% ելքերով:



XLI VII, XII XLII

VII = Cl

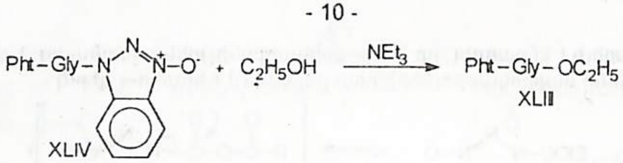
XII = $OCOOC_2H_5$

XLIII

Այսպիսի արդյունքը վկայում է այն մասին, որ XLII տիպի խառը անհիդրիդները կարող են հումք հանդիսանալ կարբոնաթթուների էթիլ էսթերների սինթեզի համար, ուստի բերված ռեակցիայի մեխանիզմի Ա ճանապարհը հավանական է:

Ուսումնասիրել ենք նաև 1-օքսիբենզոտրիազոլի ֆտալիլգլիցինային ածանցյալի (XLIV) և էթանոլի փոխազդեցության ռեակցիան: Այս դեպքում XLIII էթիլ էսթերը գոյանում է 90% -ով:

© National Library of Armenia



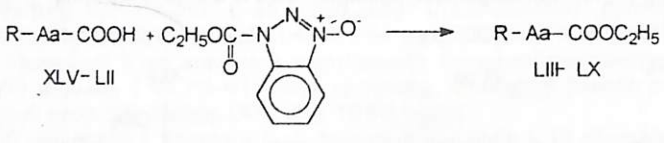
Այս արդյունքը, իր հերթին, վկայում է, որ IX ռեագենտի և կարբոնաթթվի փոխազդեցության վերը առաջարկված մեխանիզմի էթիլէսթերի գոյացման Բ ճանապարհը նույնպես իրականանալի է:

Այսպիսով, պետք է սպասել, որ այն բոլոր միջոցները, որոնք խթանում են XLII կամ XLIV տիպերի միացությունների էսթերների առաջացումը, կմեծացնեն IX ռեագենտի օգնությամբ կարբոնաթթուների էթիլ էսթերների առաջացման հավանականությունը: Նշված միջոցները կարող են լինել ինչպես ռեագենտների փոխազդեցության ժամանակի մեծացումը, այնպես էլ ջերմաստիճանի բարձրացումը: Իսկապես, եթե ֆտալիլ-β-ալանինի և IX ռեագենտի փոխազդեցությունը ացետոնիտրիլում, սենյակային ջերմաստիճանում մեկ ժամվա ընթացքում հանգեցնում է օքսիբենզատրիազոլային ածանցյալի (XXXIX) և էթիլ էսթերի (XL) խառնուրդին, ապա նույն պայմաններում այդ փոխազդեցությունը 48 ժամվա ընթացքում հանգեցնում է միայն XL էթիլ էսթերի գոյացմանը` 57,6% ելքով: Մյուս կողմից, պարզել ենք, որ ջրային բաղնիքի պայմաններում, 3 ժամում, XL միացության ելքը մեծանում է մինչև 62,5%:

XLIII էթիլ էսթերի օրինակի վրա ուսումնասիրել ենք IX ռեագենտի և XLI թթվի փոխազդեցության ռեակցիայի իրականացման տարբեր պայմաններ: Համաձայն ստացված տվյալների, ռեակցիոն խառնուրդի եռացումը 1,5-ից 5 ժամ չի բերում նպատակային XLIII միացության ելքի էական մեծացման: Սակայն երկու էկվիվալենտ էթանոլի ներկայությամբ XLIII էսթեի ելքը աճում է 10%-ով: Էթանոլի քանակի հետագա մեծացումը մինչև ռեակցիոն խառնուրդի միջավայրի, բացասաբար է անդրադառնում վերջանյութի ելքի վրա:

Տրիէթիլամինի փոխարինումը պիրիդինով նույնպես չի հանգեցնում XLIII վերջանյութի ելքի էական փոփոխության: Կուտակված տվյալների անալիզը հիմք է տալիս նշելու, որ N-տեղակալված ամինաթթուների էթիլ էսթերների սինթեզի լավագույն տարբերակը հանդիսանում է կարբոնաթթվի և IX ռեագենտի ացետոնիտրիլային լուծույթի երկու ժամ եռացումը` մեկ էկվիվալենտ երրորդային ամինի և երկու էկվիվալենտ էթանոլի ներկայությամբ:

Այս եղանակով սինթեզել ենք մի շարք N-տեղակալված (Boc, Cbo, Pht) ամինաթթուների էթիլ էսթերներ (LII-LVIII), որոնց ելքերը տատանվում են 48-65% սահմաններում:

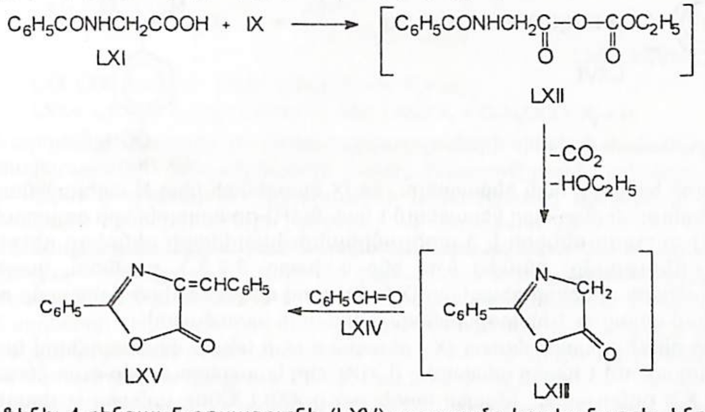


XLV, LIII R= Boc, Aa=Gly; XLVI, LIV R=Boc, Aa=Phe; XLVII, LV R=Cbz, Aa=Gly; XLVIII, LVI R=Pht, Aa= γ-Abu; XLIX, LVII R=Pht, Aa=Val; L, LVIII R=Pht, Aa=Phe; LI,LIX R=p-MeOBz, Aa=Phe; LII, LX R= p-$MeOC_6H_4CH$=CHCO, Aa=β-Ala.

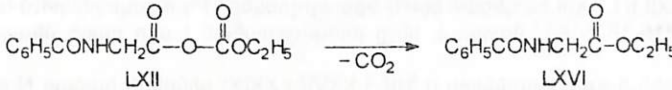
Այսպիսով, առաջարկվում է IX ռեագենտի կիրառության ևս մեկ միջոց: N-տեղակալված ամինաթթուների էթիլ էսթերների սինթեզը այս ռեագենտով ունի այն առավելությունը, որ հնարավորություն է տալիս նպատակային միացությունների սինթեզն իրականացնել տարբեր N-պաշտպանիչ խմբերի առկայությամբ: Այդ շարքում հատկանշա-

նական է թթվաանկայուն այնպիսի N-պաշտպանիչ խմբերի հարցը, ինչպիսին է օրինակ Boc-խումբը:

<u>2.3.3. 5(4H)-օքսազոլոնների սինթեզը</u>: Ելնելով այն փաստից, որ IX ռեագենտը կարբոնաթթուների հետ փոխազդվելուց գոյացնում է խառը անհիդրիդ, կարելի էր ենթադրել N-ացիլամինաթթուների հետ 5(4H)-օքսազոլոնների առաջացումը: Այդ կապակցությամբ ուսումնասիրել ենք IX ռեագենտի փոխազդեցությունը N-բենզոիլգլիցինի (LXI) հետ տրիէթիլամինի և բենզալդեհիդի (LXIV) ներկայությամբ:



2-ֆենիլ-4-բենզալ-5-օքսազոլոնի (LXV) ստացումը իրականացրել ենք երկու ճանապարհով` Ա) LXIV ալդեհիդը ռեակցիոն միջավայր է մտցվում IX և LXI միացությունների փոխազդեցությունից որոշ ժամանակ անց, և Բ) ռեակցիային մասնակցող բոլոր բաղադրիչները միաժամանակ են մտցվում փոխազդեցության մեջ: Համաձայն ստացված տվյալների, Բ) ճանապարհը բերում է համեմատաբար բարձր ելքերի: Այսպիսի արդյունքը, հավանաբար, կարելի է բացատրել LXIII օքսազոլոնի` ռեակցիոն խառնուրդում ներկա նուկլեոֆիլ մասնիկների (OBt կամ OEt) նկատմամբ բարձր ռեակցիոնունակությամբ: Այդ իսկ պատճառով, ռեակցիոն խառնուրդում ի սկզբանե LXIV ալդեհիդի ներկայությունը որոշ չափով կանխում է LXIV և LXV միացությունների առաջացման հավանականությունը, դրանով իսկ բարձրացնելով նպատակային LXV չհագեցած օքսազոլոնի ելքը: Ինչպես Ա), այնպես էլ Բ) ճանապարհով սինթեզի իրականացման դեպքում, տրիէթիլամինի քանակի մեծացումը հանգեցնում է LXV վերջանյութի ելքի մեծացմանը: Բ) ճանապարհով սինթեզի դեպքում, LXIV ալդեհիդի քանակի մեծացումը կամ ռեակցիոն խառնուրդի եռման ժամանակահատվածի երկարացումը չի հանգեցնում LXV օքսազոլոնի ելքի մեծացմանը: Նպատակային LXV օքսազոլոնի լավագույն ելքը (35%) ստացվում է 2,5 էկվիվալենտ տրիէթիլամինի ներկայությամբ, IX, LXI, և LXIV միացությունների էկվիմոլյար քանակների` 30 րոպե բենզոլի միջավայրում եռացման պայմաններում: LXV չհագեցած օքսազոլոնի ոչ բարձր ելքը, հավանաբար, կարելի է բացատրել միջանկյալ առաջացող LXII խառը անհիդրիդից LXIII հագեցած օքսազոլոնի ստացմանը մրցունակ ռեակցիայի առկայությամբ: Վերջինս կարող է լինել բարձր ջերմաստիճաններում LXII խառը անհիդրիդից, նախորդ բաժնում նկարագրված, ածխածնի երկօքսիդի անջատմամբ N-պաշտպանված ամինաթթվի էթիլ էսթերի (LXVI) գոյացման ռեակցիան:

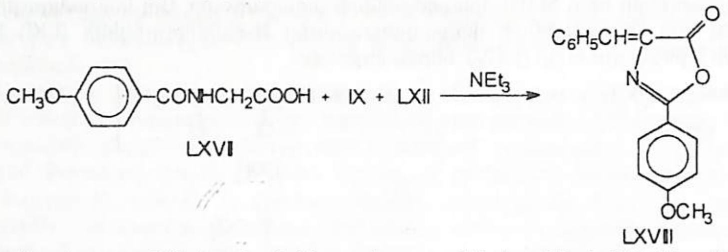


Օքսազոլոն LXIII սինթեզի հնարավորությունը ուսումնասիրված է նաև IX ռեագենտին անալոգ` 3-իզոբութօքսիկարբոնիլբենզատրիազոլ-1-օքսիդի (XVII) օգնությամբ: XVII

© National Library of Armenia

միացության օգնությամբ սինթեզված նպատակային LXIII միացության ելքերը շատ չեն տարբերվում IX ռեագենտի օգտագործման դեպքում ստացված ելքերից:

Որպես ելանյութ օգտագործելով N-պ-մեթօքսիբենզոիլգլիցինը (LXVII), իրականացված է 2-պ-մեթօքսիբենզիլ-4-բենզալ-5-օքսազոլոնի (LXVIII) սինթեզը՝ 21% ելքով:



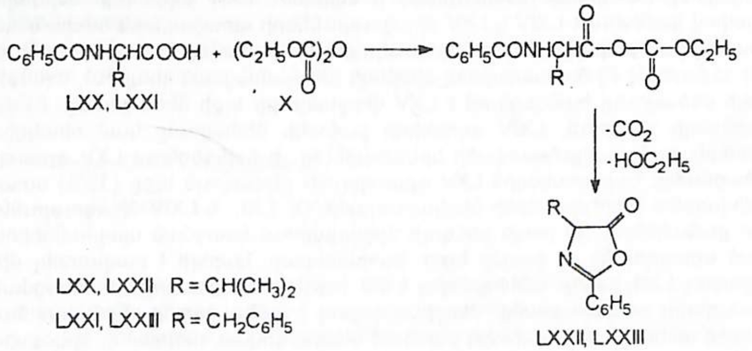
LXVI LXVII

Այսպիսով, բոլոր հիմքերը կան ենթադրելու, որ IX ռեագենտի հետ N-ացիլամինաթթուների փոխազդեցության ընթացքը ներառնում է նաև 5(4H)-օքսազոլոնների գոյացումը:

<u>2.3.4. 5(4H)-օքսազոլոնների և 3-ացիլամինակումարինների սինթեզը դիէթիլդիկարբոնատի օգնությամբ:</u> Ինչպես նշել ենք նախորդ՝ 3.2.3.3. բաժնում, հագեցած 5(4H)-օքսազոլոնների սինթեզը ռեագենտ IX-ի միջոցով դժվարացված է՝ մասամբ ռեակցիայի ընթացքում գոյացող 1-հիդրօքսիբենզոտրիազոլի պատճառով:

Հայտնի է, որ դիէթիլդիկարբոնատը (X), ռեագենտ IX-ի նման, փոխազդվելով կարբոնաթթվի հետ՝ գոյացնում է խառը անհիդրիդ (LXIX): Այդ կապակցությամբ ուսումնասիրել ենք ռեագենտ X-ի օգնությամբ, ինչպես հագեցած (LXXII,LXXIII), այնպես էլ չհագեցած (LXIII, LXXIV-LXXVI) 5(4H)-օքսազոլոնների սինթեզի հնարավորությունը:

N-ացիլ-α-ամինաթթուների (LXX, LXXI) ցիկլիզացիան ռեագենտ X-ով իրականացված է բենզոլի միջավայրում, տրիէթիլամինի ներկայությամբ, սենյակային ջերմաստիճանում: Ստացվող հագեցած LXXII և LXXIII օքսազոլոնները կորզված են համապատասխանաբար 63% և 68% ելքերով: Այսպիսի արդյունքը, վկայելով նախորդ բաժնում արված եզրակացության օգտին, հիմք է հանդիսանում ենթադրելու, որ ռեագենտ X կարող է կիրառություն գտնել չհագեցած 5(4H)-օքսազոլոնների սինթեզում ևս:



LXX, LXXI X

LXX, LXXII $R = CH(CH_3)_2$

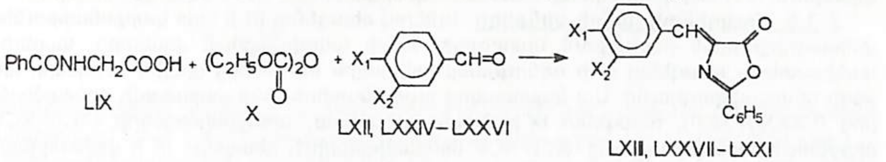
LXXI, LXXIII $R = CH_2C_6H_5$

LXXII, LXXIII

Սինթեզված LXXII և LXXIII հագեցած 5(4H)-օքսազոլոնների ԻԿ սպեկտրներում առկա են կլանումներ՝ 1815-1825 $սմ^{-1}$ մարզում, ինչը բնութագրական է այդ դասի միացությունների համար:

4-արիլիդեն-5-օքսազոլոնների (LXIII, LXXVII-LXXIX) սինթեզի համար N-բենզոիլգլիցինի (LIX) ցիկլիզացիան ռեագենտ X-ով իրականացված է բենզոլում, LXII, LXXIV-LXXVI ալդեհիդների և տրիէթիլամինի ներկայությամբ, ռեակցիոն խառնուրդը ջրային

բաղնիքի վրա եռացնելով: Նշենք նաև, որ օգտագործված է երկու էկվիվալենտ տրիէթիլամին: Ինչպես ցույց են տալիս արդյունքները, այս եղանակով սինթեզված 4-արիլիդեն-5-օքսազոլոնների ելքերը տատանվում են 48-65%-ի սահմաններում:



LIX X LXII, LXXIV–LXXVI LXIII, LXXVII–LXXI

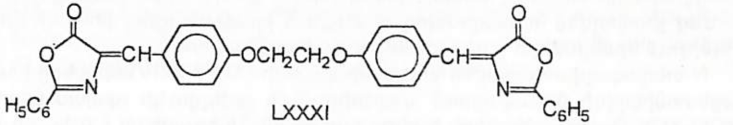
LXII, LXIII $X_1=X_2=H$; LXXIV, LXXVII $X_1 = H, X_2 = NO_2$

LXXV, LXXVIII $X_1=X_2= OCH_2O$; LXXVI, LXXIX $X_1 = C_2H_5OCO, X_2 = H$.

Նման արդյունքը վկայում է չհագեցած օքսազոլոնների սինթեզի ժամանակ, ռեագենտ X-ի առավելությունը՝ բենզոտրիազոլի ալկօքսիկարբոնիլային ածանցյալների նկատմամբ: Նշված ռեակցիայում տրիէթիլամինի փոխարինումը պիրիդինով հանգեցնում է նպատակային օքսազոլոնի ելքի իջեցմանը: պ-Հիդրօքսիբենզալդեհիդի (LXXX X_1 = OH, X_2 = H) դեպքում, ռեակցիոն խառնուրդից անջատված է 2-ֆենիլ-4-պ-էթօքսիկարբոնիլօքսիբենզալ-5-օքսազոլոն (LXXIX): Այս ճանապարհով սինթեզված օքսազոլոնի ելքը չի գերազանցում 20%-ը: Ակնհայտ է, որ այս դեպքում X ռեագենտի մի մասը ծախսվում է LXXX ալդեհիդի հիդրօքսիլ խմբի էթօքսիկարբոնիլացման վրա: Ինչպես ցույց է տրված վերը, այդ գործընթացը իրականանալի է: Ռեագենտ X-ի մինչև երկու էկվիվալենտ ավելցուկով օգտագործելու դեպքում, LXXIX օքսազոլոնի ելքը աճում է մինչև 38%, մինչդեռ պ-էթօքսիկարբոնիլօքսիբենզալդեհիդը (LXXVI) ռեակցիայի մեջ մտցնելիս, նպատակային LXXIX օքսազոլոնը գոյանում է 52% ելքով:

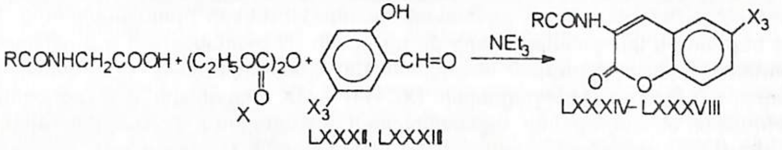
Սինթեզված բոլոր չհագեցած օքսազոլոնների ԻԿ սպեկտրներում առկա է կարբոնիլ խմբի կլանում՝ 1765-1780 $սմ^{-1}$ մարզում, իսկ ՄՄՌ սպեկտրներում 4-C=CH պրոտոնի սինգլետ ազդանշանը բացահայտվում է 7.10-7.42 մ.մ., որը վկայում է այդ միացությունների Z-կոնֆիգուրացիայի մասին:

Երկու էկվիվալենտ N-բենզոիլգլիցինի և X ռեագենտի փոխազդեցությունը α,β-բիս-(4-ֆորմիլֆենօքսի)էթանի հետ, տրիէթիլամինի ներկայությամբ, հանգեցնում է LXXXI 4,4-բիսօքսազոլոնի առաջացմանը:



LXXXI

Այն դեպքում, երբ փոխազդեցության մեջ է մտցվում էկվիմոլյար քանակներով N-ացիլգլիցին, X ռեագենտը և սալիցիլալդեհիդը (LXXXII), 2,5 էկվիվալենտ տրիէթիլամինի ներկայությամբ, ռեակցիայի արդյունքը են հանդիսանում 3-ացիլամինակումարինները (LXXXIV-LXXXVI): Նմանօրինակ եղանակով, 5-բրոմսալիցիլալդեհիդից (LXXXIII) ստացված են 3-ացիլամինա-6-բրոմկումարիններ (LXXXVII, LXXXVIII): Այս եղանակով սինթեզված 3-ացիլամինակումարինների ելքերը տատանվում են 10-54% սահմաններում:



X LXXXII, LXXXIII LXXXIV–LXXXVIII

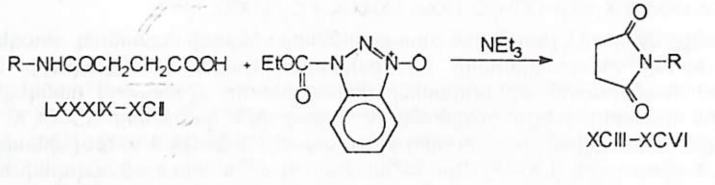
LXXXII, LXXXIV R=Me, X_3=H; LXXXV R=Bz, X_3=H; LXXXVI R=Phac. X_3=H;

LXXXIII, LXXXVII R=Bz, X_3=Br; LXXXVIII R=Phac, X_3=Br.

© National Library of Armenia

LXXXIV-LXXXVIII կումարինների ԻԿ սպեկտրներում առկա են կլանումներ 1625-1635, 1655-1680 և 1705-1715 $սմ^{-1}$ մարզերում, որոնք հատուկ են կրկնակի, ամիդային և էսթերային կարբոնիլային խմբերի կապերի տատանմանը: Նույն միացությունների սպեկտրներում, N-H ամիդային կապի տատանումը երևակվում է 3320-3370 $սմ^{-1}$ մարզում:

2.3.5. Սուկցինիմիդների սինթեզը: Ելնելով ռեագենտ IX-ի հետ կարբոնաթթուների փոխազդեցության ընթացքում կարբօքսիլ խմբի ակտիվացման փաստից, կարելի է կանխատեսել ռեագենտ IX-ի օգնությամբ ամիդային թթուներից ցիկլիկ իմիդների սինթեզի հնարավորությունը: Այս նպատակով ուսումնասիրել ենք սաթաթթվի մոնոամիդներից (LXXXIX-XCII), ռեագենտ IX-ի մասնակցությամբ, սուկցինիմիդների (XCIII-XCVI) սինթեզի հնարավորությունը: XCII-XCV մոնոամիդների և ռեագենտ IX-ի փոխազդեցությունը իրականացվել է տրիէթիլամինի ներկայությամբ՝ ացետոնիտրիլում:



LXXXIX, XCII $R = C_6H_5$; XC, XCIV $R = CH_2C_6H_5$;

XCI, XCV $R = C_6H_4COCH_3$-p; XCII, XCVI $R = C_6H_4NO_2$-p

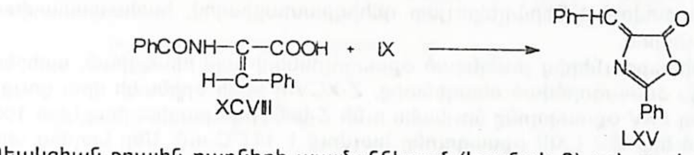
N-ֆենիլսուկցինիմիդի (XCIII) ստացման օրինակի վրա հետազոտել ենք ռեագենտ IX-ի և սաթաթթվի մոնոանիլիդի (LXXXIX) փոխազդեցության ռեակցիան՝ տարբեր պայմաններում: Ինչպես վկայում են ստացված տվյալները, ռեակցիային մասնակցող տրիէթիլամինի քանակության մեծացումը՝ մինչև երկու էկվիվալենտի, զգալի նպաստում է առաջացող XCIII իմիդի ելքերի մեծացմանը: XCIII սուկցինիմիդի ստացման ռեակցիան սենյակային ջերմաստիճանում հիմնականում ընթանում է 15 ժամվա ընթացքում: Մինչդեռ ացետոնիտրիլի միջավայրում, ջրային բաղնիքով տաքացման պայմաններում, նպատակային XCIII սուկցինիմիդը բարձր ելքերով սինթեզվում է 2-3 ժամվա ընթացքում: Նույն ռեակցիան, բացի ացետոնիտրիլից, իրականացված է նաև քլորոֆորմի, էթիլացետատի և ացետոնի միջավայրում: Ստացված տվյալները վկայում են, որ XCIII սուկցինիմիդի սինթեզի համար փորձարկված լուծիչներից լավագույնը ացետոնիտրիլն է: Մեզ չհաջողվեց հետազոտվող ռեակցիան իրականացնել բենզոլի միջավայրում՝ այդ լուծիչում ելանյութերի ցածր լուծելիության պատճառով:

N-տեղակալված տարբեր սուկցինիմիդների (XCIV-XCV) սինթեզը իրականացրել ենք ացետոնիտրիլի միջավայրում՝ տրիէթիլամինի ավելցուկի պայմաններում: Սինթեզված XCIII-XCV սուկցինիմիդների ելքերը բարձր են: Անհրաժեշտ է նշել, որ համեմատաբար ցածր արդյունք է ստացվում N-պ-ացետիլֆենիլսուկցինիմիդի (XCV)՝ սենյակային ջերմաստիճանում սինթեզի ժամանակ, իսկ սաթաթթվի պ-նիտրոանիլիդի (XCII) դեպքում մեզ չի հաջողվել իրականացնել ցիկլիզացիա:

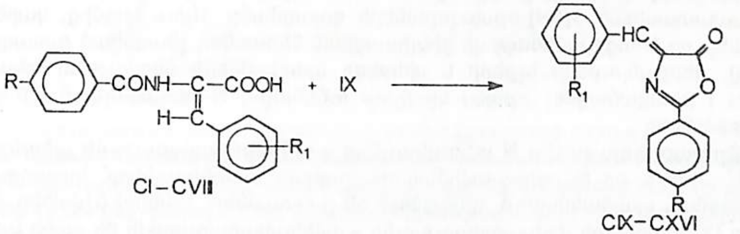
Այսպիսով, ցույց է տրված IX ռեագենտի կիրառելիությունը՝ երկհիմնանի կարբոնաթթուների մոնոանիլիդներից N-տեղակալված սուկցինիմիդների սինթեզի համար:

2.3.6. Փոխազդեցությունը N-տեղակալված α,β -դեհիդրաամինաթթուների հետ: Շարունակելով IX ռեագենտի քիմիական հատկությունների ուսումնասիրումը, հետազոտել ենք նրա և կարբոնաթթուների մի այլ դասի՝ N-տեղակալված α,β-դեհիդրաամինաթթուների, փոխազդեցության ռեակցիան: Այս կապակցությամբ, ուսումնասիրել ենք N-բենզոիլ-α,β-դեհիդրաֆենիլալանինի (XCVIII) և IX ռեագենտի փոխազդեցությունը տրիէթիլամինի ներկայությամբ, ացետոնիտրիլի միջավայրում: Փոխազդեցությունը սենյակային ջերմաստիճանում (եղանակ Ա) իրականացնելիս, նրբաշերտ քրոմատոգրաֆիայի օգնությամբ պարզել ենք, որ IX ռեագենտի լրիվ ծախսը տեղի է ունենում 20 ժամ անց: Այս դեպքում, սպասված N-բենզոիլ-α,β-դեհիդրաֆենիլալանինի էթիլ (XCIX) կամ 1-

օքսիբենզատրիազոլային (C) էսթերների փոխարեն, ռեակցիոն խառնուրդից անջատված է 2-ֆենիլ-4-բենզալ-5-օքսազոլոն (LXV):



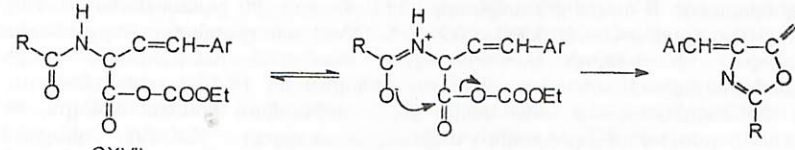
Ռեակցիան ջրային բաղնիքի պայմաններում (եղանակ Բ) ավարտվում է երկու ժամում, հանգեցնելով նույն՝ LXIII օքսազոլոնի գոյացմանը ,80% ելքով: Այլ՝ N-տեղակալված α,β-դեհիդրաամինաթթուների (CI-CIV) օրինակի վրա ցույց է տրված այս երևույթի օրինաչափ լինելը:



CI, CIX $R = H$, $R_1 = OCH_3$; CII, CX $R = H$, $R_1 = OC_3H_7$-i-p; CIII, CXI $R = C_4H_9O$, $R_1 = H$; CIV, CXII $R = i\text{-}C_4H_9O$, $R_1 = OC_3H_7$-i-p; CV, CXIII $R = H$, $R_1 = NO_2$-p; CVI, CXIV $R = H$, $R_1 = Cl$-p; CVII, CXV $R = H$, $R_1 = Br$-p; CVIII, CXVI $R = H$, $R_1 = F$-o

Նշված ճանապարհով, CI-CVIII թթուներից բոլոր դեպքերում ստացված են համապատասխան չհագեցած օքսազոլոնները CIX-CXVI, որոնց ելքերը տատանվում են՝ 80-98% սահմաններում: Այսպիսի բարձր ելքերի պատճառը կարելի է բացատրել ռեակցիայի արդյունքում ստացվող չհագեցած օքսազոլոնների ռեակցիոնունակությամբ՝ հիդրօքսիլ անիոն պարունակող մասնիկների ($^-$OBt, $^-$OEt) հանդեպ:

Դիտվող երևույթը կարելի է բացատրել 2.3.1 բաժնում բերված՝ կարբոնաթթուների հետ ռեագենտ IX-ի փոխազդեցության մեխանիզմով: Նշվածին համաձայն, այս դեպքում գոյանում է N-պաշտպանված α,β-դեհիդրաամինաթթվի ևածխաթթվի էթիլ էսթերի խառը անհիդրիդ (CXVII), որը ենթարկվում է ներմոլեկուլյար ցիկլման:



CXVII

Վերջինիս պատճառը, հավանաբար, կարելի է բացատրել ամիդներում ազոտի ատոմի չզուգավորված էլեկտրոնների դելոկալիզացմամբ կարբոնիլ խմբի π- էլեկտրոնների հետ՝ դրանով իսկ մեծացնելով թթվածնի ատոմի նուկլեոֆիլությունը: Մենք հակված ենք ենթադրելու, որ α,β-դեհիդրաամինաթթուների ածանցյալների դեպքում այս հավասարակշռությունը թեքված է աջ՝ շնորհիվ դեհիդրաամինաթթվային մնացուկի հետ զուգորդման հնարավորության: Այսպիսով, հնարավոր է դառնում CXVII խառը անհիդրիդում դեհիդրաամինաթթվի N-տեղակալիչի համեմատաբար մեծ նուկլեոֆիլությամբ թթվածնի ատոմի ներմոլեկուլյար հարձակումը՝ դեհիդրաամինաթթվային մնացորդի բարձրացված էլեկտրաֆիլությամբ կարբոնիլ խմբի ածխածնի ատոմի վրա: Նշենք, որ N-տեղակալված

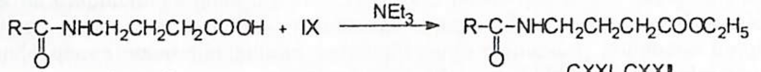
© National Library of Armenia

α,β-դեհիդրաամինաթթուների փոխազդեցությունը 3-(իզոբութիլօքսիկարբոնիլ)բենզատրիազոլ-1-օքսիդի (LVII) և 1-(օ-նիտրաֆենիլսուլֆոնիլօքսի)բենզատրիազոլի (CXVIII) հետ նույնպես ավարտվում է ներմոլեկուլյար դեհիդրատացիայով, համապատասխանաբար 85 և 89% ելքերով:

α,β-դեհիդրաամինաթթուներից չհագեցած օքսազոլոնների այս ռեակցիան, ստերեոսելեկտիվ է: Անկախ օգտագործված ռեագենտից, Z-XCVIII թթվի օրինակի վրա ցույց է տրված, որ գոյացող LXV օքսազոլոնը նույնպես ունի Z-կոնֆիգուրացիա (հալ.կետ 165-166 °C):Այն դեպքում երբ E - LXIII օքսազոլոնը հալվում է 147°C-ում: Մեր կողմից սինթեզված LXV օքսազոլոնի Z-կոնֆիգուրացիայի օգտին է վկայում նաև նրա ՄՄՌ սպեկտրում, 7,26 մ.մ. մարզում, սինգլետ ազդանշանի առկայությունը:

Այսպիսով, բոլոր հիմքերը կան եզրակացնելու, որ N-տեղակալված α,β-դեհիդրաամինաթթուների փոխազդեցությունը IX և CXVIII տիպի ռեագենտների հետ հանգեցնում է համապատասխան 5(4H)-օքսազոլոնների գոյացմանը: Մյուս կողմից, կարելի է եզրակացնել, որ N-ացիլամինաթթվի ցիկլիզացիան ներառնող չհագեցած օքսազոլոնների սինթեզը, վերջանյութերի ելքերի և սինթեզի պայմանների մեղմության տեսակետից, ձեռնտու է իրականացնել՝ որպես ելանյութ ունենալով N-տեղակալված α,β-դեհիդրաամինաթթուները:

<u>2.3.7.Փոխազդեցությունը N-տեղակալված γ-ամինակարագաթթվի ածանցյալների հետ:</u> Հայտնի է, որ N-ացիլ-γ-ամինակարագաթթվի ածանցյալները, կարբօքսիլ խմբի ակտիվացման պայմաններում, գոյացնում են լակտամներ: Ելնելով նշվածից, հետազոտել ենք IX ռեագենտի փոխազդեցությունը γ-ամինակարագաթթվի մի քանի ածանցյալների հետ: N-բենզոիլ- (CXIX) կամ N-բենզիլօքսիկարբոնիլ-γ-ամինակարագաթթվի (CXX) և ռեագենտ IX-ի փոխազդեցությունը իրականացված է երկու էկվիվալենտ տրիէթիլամինի ներկայությամբ, եռացող ացետոնիտրիլի միջավայրում: Այս դեպքում, ռեակցիոն միջավայրից անջատված են համապատասխան թթուների էսթերները (CXXI, CXXII): Վերջիններիս ելքերը բարձր են և կազմում են համապատասխանաբար 71 և 80%:

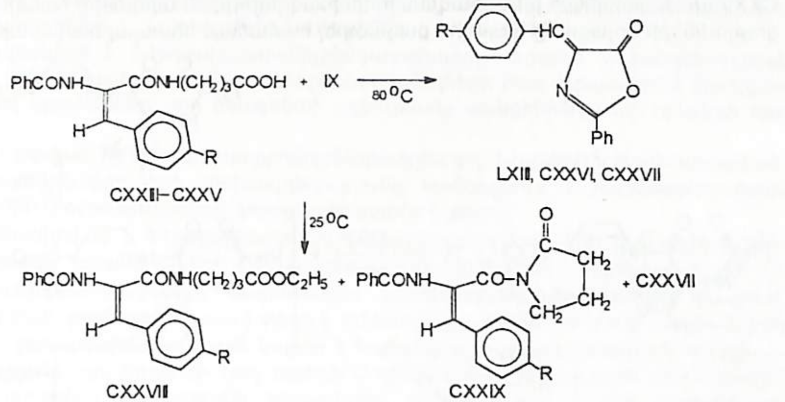


CXIX, CXX — CXXI, CXXII

CXIX, CXXI $R = C_6H_5$; CXX, CXXII $R = C_6H_5CH_2O$

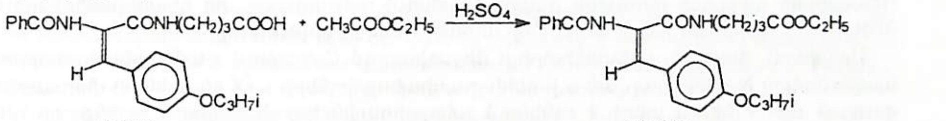
Սակայն նույն պայմաններում N-բենզոիլ-α,β-դեհիդրաֆենիլալանիլ-γ-ամինակարագաթթուների (CXXIII-CXXV) և IX ռեագենտի փոխազդեցությունը բոլոր դեպքերում հանգեցնում է դիպեպտիդի N-ծայրային ամինաթթվային մնացորդին համապատասխանող, չհագեցած 5(4H)-օքսազոլոնների (LXIII, CXXVI, CXXVII) առաջացմանը: Վերջիններիս ելքերը՝ կախված դիպեպտիդի կառուցվածքից, ռեակցիոն խառնուրդում հիմքի քանակից կամ ռեակցիայի տևողությունից, տատանվում են 16-72% սահմաններում: Վերոհիշյալ փոխազդեցությունը սենյակային ջերմաստիճանում իրականացնելիս, N-բենզոիլ-α,β-դեհիդրա-O-մեթիլթիրոզիլ-γ-ամինակարագաթթվի (CXXIV) դեպքում գոյացող CXXVI ազլակտոնի ելքը ցածր է: Այս դեպքում ելային դիպեպտիդը հետ է ստացվում՝ ացետոնիտրիլի մեջ վատ լուծվելու պատճառով:

N-բենզոիլ-α,β-դեհիդրա-O-իզոպրոպիլթիրոզիլ-γ-ամինակարագաթթվի (CXXV) մասնակցությամբ, սենյակային ջերմաստիճանում իրականացված փոխազդեցության արդյունքում էլ համապատասխան CXXVII օքսազոլոնի ելքը ցածր է: Սակայն այս դեպքում ռեակցիոն միջավայրից հաջողվեց անջատել երկու նյութերի խառնուրդ՝ R_f 0,26 և R_f 0,44 արժեքներով:



CXXIII, LXIII R = H; CXXIV, CXXVI R = OCH_3; CXXV, CXXVII, CXXVIII, CXXIX R = OC_3H_7-i

Պարզելու համար խառնուրդի պարունակությունը իրականացված է N-բենզոիլ-α,β-դեհիդրա-O-իզոպրոպիլթիրոզիլ-γ-ամինակարագաթթվի էթիլ էսթերի (CXXVIII) սինթեզը՝ փոխազդեցության մեջ դնելով CXXIII դիպեպտիդը էթիլացետատի հետ՝ ծծմբական թթվի ներկայությամբ:



CXXV — CXXVIII

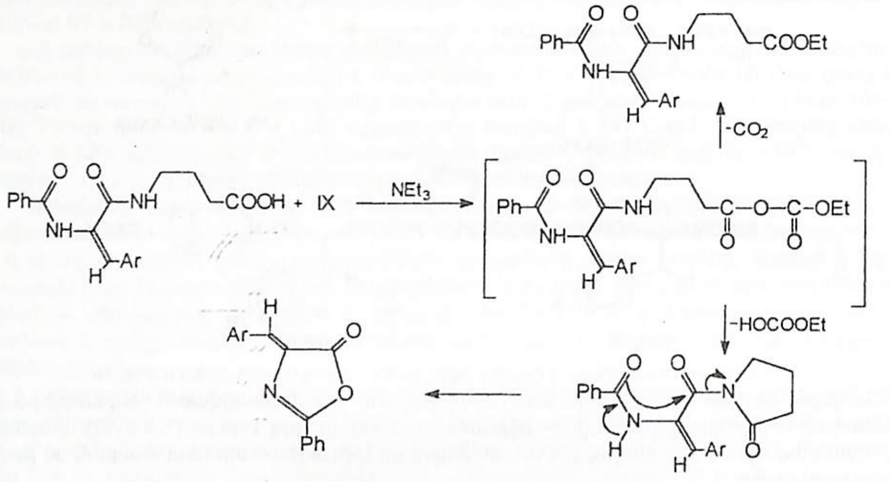
Նշենք, որ այս դեպքում էլ է նկատվում համապատասխան CXXVII օքսազոլոնի գոյացում՝ մինչև 12% ելքով: Սակայն ռեակցիայի հիմնական վերջանյութը՝ CXXVIII էսթերը, ստացվում է 65% ելքով: Այս միացության ՆՔ ուսումնասիրությամբ պարզ դարձավ, որ այն համընկնում է վերը նշված խառնուրդի՝ R_f 0,25 արժեքով միացությանը: Այս փաստը և այն հանգամանքը, որ խառնուրդի ՄՄՌ ^{1}H սպեկտրում առկա են CXXVIII էսթերին հատուկ կլանումներ, հիմք են տալիս ենթադրելու, որ վերը նշված խառնուրդի բաղադրիչներից մեկը նույն CXXVIII էսթերն է: Համեմատելով CXXVIII էսթերի և նշված խառնուրդի ՄՄՌ ^{1}H սպեկտրները հեշտ է նկատել խառնուրդի 3,73 մ.մ. մարզում եռագագաթ կլանման առկայությունը: Բնական է ենթադրել, որ այն պատկանում է CXXIX տիպի ացիլլակտամի երրորդային ազոտի ատոմին կից մեթիլենային խմբի ջրածիններին:

Այսպիսով, կարելի է եզրակացնել, որ խառնուրդը բաղկացած է դիպեպտիդի էթիլ էսթերից (CXXVIII) և N-ացիլլակտամից (CXXIX): Հիմնվելով խառնուրդի ՄՄՌ սպեկտրի տվյալների վրա. պարզված է, որ նրանում CXXVIII և CXXIX միացությունները կազմում են համապատասխանաբար 70 և 30%:

Պարզելու համար CXXV դիպեպտիդի և IX ռեագենտի փոխազդեցության արդյունքում չհագեցած օքսազոլոնի գոյացման ճանապարհը, ստացված դիպեպտիդի էսթերի և ացիլլակտամի խառնուրդը եռացրել ենք ջրային բաղնիքի վրա, ացետոնիտրիլում, տրիէթիլամինի ներկայությամբ: Հետևելով այս գործընթացին նրբաշերտ քրոմատոգրաֆիայով պարզել ենք, որ երեք ժամում անհետանում է R_f 0,44 արժեքով CXXIX ացիլլակտամին համապատասխանող կետը: Դրան զուգահեռ, նախ հայտնվում և ապա շատանում է չհագեցած CXXVII օքսազոլոնին համապատասխանող կետ՝ R_f 0,80 արժեքով: Նույն պայմաններում, CXVIII էթիլ էսթերի ու տրիէթիլամինի ռեակցիան չի հանգեցնում համապատասխան CXXVII օքսազոլոնի առաջացմանը: Ելնելով ասվածից, CXXIII-

© National Library of Armenia

CXXV դիպեպտիդների և IX ռեագենտի փոխազդեցության արգասիք հանդիսացող միացությունների գոյացումը կարելի է բացատրել համաձայն հետևյալ հավասարման՝



Ռեակցիայի այսպիսի ընթացքի օգտին է խոսում այն փաստը, որ դիացիլամիդներում մեծանում է կարբոնիլ խմբի ածխածնի ատոմի էլեկտրոֆիլությունը:

Այսպիսով, եռացող ացետոնիտրիլի միջավայրում C-ծայրում γ-ամինակարագաթթու պարունակող N-տեղակալված α,β-դեհիդրոդիպեպտիդների և IX ռեագենտի փոխազդեցության արդյունքում տեղի է ունենում պեպտիդային կապի ճեղքում: Նշենք, որ դեհիդրոամինաթթու պարունակող պեպտիդի կապի սպեցիֆիկ ճեղքման նման փաստ նկարագրվում է առաջին անգամ:

ԵԶՐԱԿԱՑՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ

1.Մշակված է 1-հիդրօքսիբենզոտրիազոլի էթօքսիկարբոնիլային ածանցյալի ստացման հարմար եղանակ: Օգտվելով ժամանակակից ֆիզիկաքիմիական մեթոդներից, ցույց է տրված, որ այն ունի 3-էթօքսիկարբոնիլբենզոտրիազոլ-1-օքսիդի կառուցվածքը:

2.Պարզված է, որ լուծույթներում 3-էթօքսիկարբոնիլբենզոտրիազոլ-1-օքսիդը ենթարկվում է վերախմբավորման, ներառնելով էթօքսիկարբոնիլային խմբի N → N' և N → O տեղաշարժը: Առաջարկված է այդ վերախմբավորման ընթացքի բացատրությունը:

3.Ուսումնասիրված են 3-էթօքսիկարբոնիլբենզոտրիազոլ-1-օքսիդի ռեակցիաները ամինների, սպիրտների և ֆենոլների հետ: Ցույց է տրված նրա կիրառելիությունը այդ միացությունների էթօքսիկարբոնիլացման գործընթացում:

4.Ուսումնասիրված է 3-էթօքսիկարբոնիլբենզոտրիազոլ-1-օքսիդի փոխազդեցությունը կարբոնաթթուների հետ.

ա) պարզված է, որ այն հանգեցնում է 1-հիդրօքսիբենզոտրիազոլային ածանցյալի և էթիլ էսթերի խառնուրդի գոյացմանը,

բ) առաջարկվում է այդ գործընթացի մեխանիզմը,

գ) մշակված է եղանակ՝ 3-էթօքսիկարբոնիլբենզոտրիազոլ-1-օքսիդի օգնությամբ N-տեղակալված ամինաթթուների էթիլ էսթերների ստացման համար:

5.Հետազոտված է 3-էթօքսիկարբոնիլբենզոտրիազոլ-1-օքսիդի կիրառելիության հնարավորությունը՝ 5(4H)-օքսազոլոնների սինթեզի համար: Պարզված է, որ ացիլգլիցինի, ալդեհիդի և ռեագենտի փոխազդեցությունը, տրիէթիլամինի ներկայությամբ, հանգեցնում է 5(4H)-օքսազոլոնների գոյացմանը համեմատաբար ցածր ելքերով:

6. Ցույց է տրված դիէթօքսիդիկարբոնատի կիրառելիությունը՝ հագեցած, չհագեցած 5(4H)-օքսազոլոնների և 3-ացիլամինակումարինների սինթեզի համար:

7. Հետազոտված է 3-էթօքսիկարբոնիլբենզոտրիազոլ-1-օքսիդի փոխազդեցության ռեակցիան երկհիմնանի կարբոնաթթուների մոնոամիդների հետ: Արդյունքում մշակված են օպտիմալ պայմաններ՝ այդ ռեագենտի օգնությամբ սուկցինիմիդների սինթեզի համար:

8. Ցույց է տրված, որ 3-էթօքսիկարբոնիլբենզոտրիազոլ-1-օքսիդի և N-տեղակալված α,β-դեհիդրոամինաթթուների փոխազդեցությունը հանգեցնում է համապատասխան չհագեցած 5(4H)-օքսազոլոնների գոյացմանը բարձր ելքերով:

9. Ուսումնասիրված է 3-էթօքսիկարբոնիլբենզոտրիազոլ-1-օքսիդի և N-ացիլ-γ-ամինակարագաթթվի ածանցյալների փոխազդեցության ռեակցիան: Պարզված է, որ C-ծայրում γ-ամինակարագաթթու պարունակող α,β-դեհիդրոդիպեպտիդների դեպքում, ջրային բաղնիքի ջերմաստիճանում տեղի է ունենում պեպտիդային կապի ճեղքում, իսկ սենյակային ջերմաստիճանում այն կարող է հանգեցնել համապատասխան N-ացիլ-γ-բութիրոլակտամի, դիպեպտիդի էթիլ էսթերի և դիպեպտիդի N-ծայրային ամինաթթվին համապատասխանող օքսազոլոնի գոյացմանը: Առաջարկվում է այդ գործընթացի մեխանիզմը:

Աշխատանքի հիմնական արդյունքները ներկայացված են հետևյալ հրատարակություններում

1.Хачванкян Г.Ю., Топузян В.О. 1-(этоксикарбонилокси)бензотриазол - реагент для этоксикарбонилирования аминов. Тезисы докладов X Молодежной конференции по синтетическим и природным физиологически активным соединениям. Ереван, 1990, с.17.

2. Топузян В.О., Хачванкян Г.Ю. Синтез и свойства 1-(этоксикарбонилокси)бензотриазола. Арм.хим.ж., 1991, т.44, No 5, с.316-321.

3. Топузян В.О., Хачванкян Г.Ю. Взаимодействие N-бензоил-α,β-дегидрофенилаланина с 1-(о-нитрофенилсульфонилокси)бензотриазолом. ЖОрХ, 1993, т.29, вып. 1, с.212-213.

4. Топузян В.О., Хачванкян Г.Ю. Химические свойства 1-окси-3-(этоксикарбонил)-бензотриазола.Органический синтез. Тезисы республиканской конференции, Ереван, 1996, с.36.

5. Топузян В.О., Хачванкян Г.Ю. Синтез 5(4H)-оксазолонов и 3-ациламинокумаринов с применением диэтилпирокарбоната.Химический журнал Армении, 1996, т.49, No 1-3, с.138-141.

6. Topuzian V., Khachvankian G., Mkrtchian M., Karapetyan H. Synthesis, structure and chemical properties of the ethoxycarbonyl derivative of 1-hydroxybenzotriazole.12th Sympozium on Chemistry of Heterocyclic Compounds and 6th Blue Danube Symposium on Heterocyclic Chemistry. Proceedings. Brno, Czech Republic September 1-4, 1996, p.C20.

7. Topuzian V., Khachvankian G., Kirakossian N., Kotolikian A. Interaction of α,β-dehydroamino acid derivatives with anhydrides of carboxylic acids. 12th Sympozium on Chemistry of Heterocyclic Compounds and 6th Blue Danube Symposium on Heterocyclic Chemistry. Proceedings. Brno, Czech Republic September 1-4, 1996, p.P150.

8. Топузян В.О., Хачванкян Г.Ю., Шахбазян Л.И. Холиновые эфиры N-замещенных аминокислот. IX. Синтез β-диметиламиноэтиловых эфиров N-замещенных аминокислот с помощью 1-(о-нитрофенилсульфонилокси)бензотриазола. Хим.-Фарм.ж., 1997, т.31, No 1, с.25-28.

9. Топузян В.О., Хачванкян Г.Ю., Карапетян А.А., Терзян С.С., Куртикян Т.С. Синтез. структура и изомеризация в растворах 1-окси-3-(этоксикарбонил)бензотри-

© National Library of Armenia

азола. ЖОрХ, 1997, т. 33, вып. 10, с. 1537-1540.

Хачванкян Гаяне Юрьевна

ИССЛЕДОВАНИЕ МЕТОДОВ СИНТЕЗА И ХИМИЧЕСКИХ СВОЙСТВ 3-ЭТОКСИКАРБОНИЛБЕНЗАТРИАЗОЛ-1-ОКСИДА

Настоящая работа посвящена созданию нового переэтерифицирующего реагента и исследованию его химических свойств. Исходя из взаимодействия 1-гидроксибензатриазола с этиловым эфиров хлоругольной кислоты или диэтилдикарбоната разработан доступный метод синтеза 3-этоксикарбонилбензотриазол-1-оксида. Структура последнего доказана современными физико-химическими методами. Установлено, что синтезированный реагент в органических растворителях (ацетонитрил, этилацетат, хлороформ, тетрахлоруглерод) подвергается изомеризации, включающей N→O миграцию алкоксикарбонильной группы. Сделана попытка объяснить механизм этой перегруппировки. Показана пригодность 3-этоксикарбонилбензотриазол-1-оксида для этоксикарбонилирования различных аминов, спиртов и фенолов. Разработаны оптимальные условия синтеза оксибензотриазоловых и этиловых эфиров различных кислот, в том числе N-замещенных аминокислот. С целью синтеза ненасыщенных 5(4H)-оксазолонов, в различных условиях, изучена реакция взаимодействия реагента с гиппуровой кислотой в присутствии альдегидов. Исходя из диэтилдикарбоната разработаны методы синтеза как насыщенных, так и ненасыщенных 5(4H)-оксазолонов и 3-ациламинокумаринов. Предложен метод синтеза сукцинимидов с помощью 3-этоксикарбонилбензотриазол-1-оксида. Установлено, что взаимодействие синтезированного реагента с N-замещенными α,β-дегидроаминокислотами приводит к образованию соответствующих ненасыщенных 5(4H)-оксазолонов. Изучена реакция взаимодействия 3-этоксикарбонилбензотриазол-1-оксида с α,β-дегидродипептидами содержащими остаток γ-аминомасляной кислоты. При этом установлено, что при комнатной тепературе образуется смесь продуктов, в основном состоящая из этилового эфира исходного дипептида и N-ацилрованного γ-бутиролактама, тогда как в условиях кипящей водяной бани наблюдается разрыв пептидной связи. Выявлен механизм этой реакции.

© National Library of Armenia

05.02.2013

Տպագրված է ՀՀ ԲՈՀ-ի պարտվերով

Հանձնված է տպագրության 6.05.98 թ: Պատվեր 72: Տպաքանակ 60:

Տպագրված է «Դավիթ» կոոպերատիվի տպարանում:
Երևան, Տերյան 72:

ՀՀ Ազգային գրադարան
NL1644739
© National Library of Armenia

© National Library of Armenia

© National Library of Armenia