

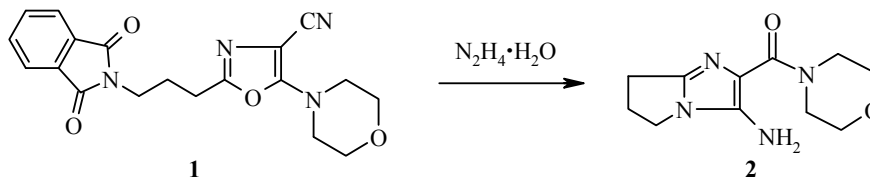
С. А. Чумаченко<sup>1</sup>, О. В. Шаблыкин<sup>1</sup>, В. С. Броварец<sup>1\*</sup>

**ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ**  
**5-(МОРФОЛИН-4-ИЛ)-2-(4-ФТАЛИМИДОБУТИЛ)-**  
**И 5-(МОРФОЛИН-4-ИЛ)-2-(5-ФТАЛИМИДОПЕНТИЛ)-**  
**1,3-ОКСАЗОЛ-4-КАРБОНИТРИЛОВ С ГИДРАЗИНГИДРАТОМ**

Синтезированы 5-морфолино-1,3-оксазол-4-карбонитрилы, содержащие в положении 2 оксазольного цикла 4-фталимидобутильный или 5-фталимидопентильный заместитель. При взаимодействии с гидразингидратом 5-(морфолин-4-ил)-2-(4-фталимидобутил)-1,3-оксазол-4-карбонитрила образуется продукт рециклизации – (3-амино-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-*a*]пиридин-2-ил)(морфолин-4-ил)метанон, а в случае 5-(морфолин-4-ил)-2-(5-фталимидопентил)-1,3-оксазол-4-карбонитрила после снятия защитной фталимидной группы реакция останавливается на стадии образования 2-(5-аминопентил)-5-(морфолин-4-ил)-1,3-оксазол-4-карбонитрила.

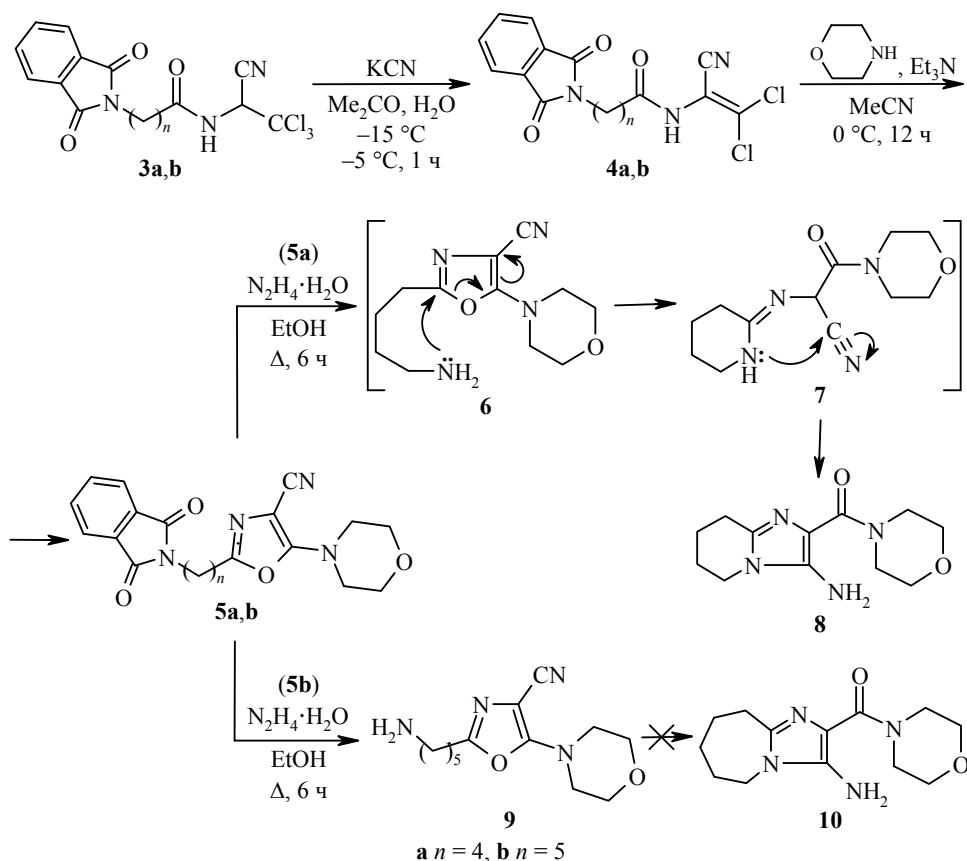
**Ключевые слова:** 2-(5-аминопентил)-5-(морфолин-4-ил)-1,3-оксазол-4-карбонитрил, (3-амино-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-*a*]пиридин-2-ил)(морфолин-4-ил)метанон, гетероциклизация, гидразинолиз, рециклизация.

Ранее нами найдено, что при гидразинолизе 5-(морфолин-4-ил)-2-(3-фталимидопропил)-1,3-оксазол-4-карбонитрила (**1**) образуется продукт рециклизации – (3-амино-6,7-дигидро-5*H*-имидазо[1,2-*a*]пиридин-2-ил)(морфолин-4-ил)метанон (**2**) [1].



Интересно было исследовать в данной реакции гомологи соединения **1**, содержащие в положении 2 оксазольного цикла 4-фталимидобутильный или 5-фталимидопентильный фрагмент, с целью получения конденсированных азотистых систем с шести- и семичленными циклами. Для этого нами использованы полученные ранее [2] 1-фталимидоалканоиламино-1,2,2,2-тетрахлорэтан-3-ил-3-амино-1,3-оксазол-4-карбонитрилы **3a,b**, которые при взаимодействии с водным раствором цианида калия дают *N*-(2,2-дихлор-1-цианоэтилен)- $\omega$ -фталимидоалканоиламиды **4a,b** с высокими выходами. При действии на последние морфолина в присутствии триэтиламина по аналогии с известной оксазольной циклизацией [3, 4] образуются 5-морфолино-2-фталимидоалкил-1,3-оксазол-4-карбонитрилы **5a,b** с выходами 67–75%. В ИК спектрах этих соединений появляется полоса в области 1633–1648 см<sup>-1</sup>, обусловленная 5-амино-1,3-оксазольным фрагментом [3].

Оказалось, что кипячение фталимидобутилпроизводного **5a** в этаноле с небольшим избытком гидразингидрата через предполагаемые промежуточные продукты **6** и **7** даёт ожидаемый продукт рециклизации – (3-амино-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-*a*]пиридин-2-ил)(морфолин-4-ил)метанон (**8**) с выходом 62%.



Подобная реакция с фталимидопентилпроизводным **5b** привела к 2-(5-аминопентил)-5-(морфолин-4-ил)-1,3-оксазол-4-карбонитрилу (**9**) с выходом 93%. Однако попытки осуществить рециклизацию соединения **9** в имидазо[1,2-*a*]азепин **10** нагреванием соединения **9** до 200 °C не увенчались успехом – образуется смесь неидентифицированных продуктов. Следует также отметить, что аналог соединений **1** и **5a,b** – 5-(морфолин-4-ил)-2-фталимидоэтил-1,3-оксазол-4-карбонитрил – при гидразинолизе образует 2-(2-аминоэтил)-5-(морфолин-4-ил)-1,3-оксазол-4-карбонитрил [1].

Таким образом, возможность рециклизации продуктов реакции после снятия защитной фталимидной группы в ряду 5-(морфолин-4-ил)-2-фталимидоалкил-1,3-оксазол-4-карбонитрилов ограничивается 2-(3-фталимидопропил)- и 2-(4-фталимидобутил)производными 1,3-оксазол-4-карбонитрилов.

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры зарегистрированы на спектрометре Vertex-70 в таблетках KBr (соединения **4a,b**, **5a,b** и **8**) и в растворе CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (соединение **9**). Спектры ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C записаны на приборе Bruker Avance DRX-500 (500 и 125 МГц соответственно) в ДМСО-*d*<sub>6</sub> (соединения **4a,b**, **5a,b** и **8**) и CDCl<sub>3</sub> (соединение **9**), внутренний стандарт ТМС. Хромато-масс-спектры записаны при использовании жидкостной хромато-масс-спектрометрической системы на высокоэффективном жидком хроматографе Agilent 1100 Series, оснащённым диодной матрицей с масс-селективным детектором Agilent LC/MSD SL. Параметры хромато-масс-анализа: колонка – Zorbax SB-C18 1.8 мкм 4.6×15 мм (PN 821975-932); растворители: А – ацетонитрил–вода,

95:5, 0.1% трифторуксусная кислота, Б – 0.1% водная трифторуксусная кислота; поток элюента – 3 мл/мин; объём впрыскивания – 1 мкл; УФ детекторы – 215, 254, 285 нм; метод ионизации – ХИ при атмосферном давлении, диапазон сканирования  $m/z$  80–1000. Элементный анализ проведён в аналитической лаборатории Института биоорганической химии и нефтехимии НАН Украины. Содержание углерода и водорода определено весовым методом Прегля, азота – газометрическим микрометодом Дюма, а хлора – титриметрическим методом Шёнигера [5]. Температуры плавления определены на приборе Fisher–Johns. Контроль за ходом реакций и чистотой синтезированных соединений осуществлён методом ТСХ на пластинах Silufol UV-254 в системе  $\text{CHCl}_3$ –MeOH, 50:1.

**1-Фталимидоалканоиламино-1,2,2,2-тетрахлорэтаны 3a,b** синтезированы по известной ранее методике [2].

**5(6)-(1,3-Диоксо-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-ил)-N-(2,2-дихлор-1-цианоэтирил)-пентан(гексан)амиды 4a,b.** К суспензии 0.715 г (11 ммоль) KCN в 15 мл ацетона, охлаждённой до  $-15^\circ\text{C}$ , при перемешивании добавляют порциями 5 ммоль соединения **3a** или **3b**. Затем к реакционной смеси добавляют по каплям 3 мл воды. Суспензию перемешивают в течение 1 ч при  $-5^\circ\text{C}$ , после чего температуру смеси доводят до комнатной. К реакционной смеси добавляют 50 мл воды, осадок отфильтровывают, промывают водой и очищают перекристаллизацией из хлороформа.

**5-(1,3-Диоксо-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-ил)-N-(2,2-дихлор-1-цианоэтирил)-пентанамид (4a).** Выход 81%, бесцветные кристаллы, т. пл.  $186\text{--}188^\circ\text{C}$ . ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1672 (CO), 1698 (CO, полоса с плечом), 2232 (CN), 3085–3251 (NH). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 1.53–1.61 (4H, м,  $2\text{CH}_2$ ); 2.35 (2H, т,  $J = 7.0$ ,  $\text{CH}_2$ ); 3.58 (2H, т,  $J = 6.5$ ,  $\text{NCH}_2$ ); 7.72–7.89 (4H, м, H Ar); 10.21 (1H, с, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 22.1; 27.5; 34.2; 37.2; 111.0; 112.7 (CN); 123.1; 131.0; 131.7; 134.5; 168.0 (CO); 171.3 (CO). Масс-спектр (для изотопа  $^{35}\text{Cl}$ ),  $m/z$ : 366  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Найдено, %: C 52.39; H 3.58; Cl 19.24; N 11.56.  $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_3$ . Вычислено, %: C 52.48; H 3.58; Cl 19.36; N 11.47.

**5-(1,3-Диоксо-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-ил)-N-(2,2-дихлор-1-цианоэтирил)-гексанамид (4b).** Выход 73%, бесцветные кристаллы, т. пл.  $154\text{--}156^\circ\text{C}$ . ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1672 (CO), 1701 (CO, полоса с плечом), 2232 (CN), 2935–3248 (NH). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 1.18–1.29 (2H, м,  $\text{CH}_2$ ); 1.52–1.60 (4H, м,  $2\text{CH}_2$ ); 2.29 (2H, т,  $J = 7.2$ ,  $\text{CH}_2$ ); 3.55 (2H, т,  $J = 6.8$ ,  $\text{NCH}_2$ ); 7.76–7.87 (4H, м, H Ar); 10.28 (1H, с, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 24.3; 25.8; 27.7; 34.5; 37.4; 111.1; 112.7 (CN); 123.1; 131.1; 131.7; 134.5; 168.0 (CO); 171.6 (CO). Масс-спектр (для изотопа  $^{35}\text{Cl}$ ),  $m/z$ : 380  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Найдено, %: C 53.84; H 3.87; Cl 18.82; N 11.15.  $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_3$ . Вычислено, %: C 53.70; H 3.98; Cl 18.65; N 11.05.

**2-[(1,3-Диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-ил)алкил]-5-(морфолин-4-ил)-1,3-оксазол-4-карбонитрилы 5a,b.** К суспензии 5 ммоль соединения **4a** или **4b** в 20 мл ацетонитрила при перемешивании и охлаждении до  $0^\circ\text{C}$  добавляют 1.5 мл (11 ммоль) триэтиламина, затем 0.43 мл (5 ммоль) морфолина. Перемешивают в течение 12 ч, ацетонитрил удаляют при пониженном давлении, остаток растворяют в 15 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , экстракт промывают водой ( $4 \times 5$  мл), сушат над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , упаривают и очищают перекристаллизацией из этанола.

**2-[4-(1,3-Диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-ил)бутил]-5-(морфолин-4-ил)-1,3-оксазол-4-карбонитрил (5a).** Выход 67%, бесцветные кристаллы, т. пл.  $129\text{--}131^\circ\text{C}$ . ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1633 (оксазол), 1704 (CO, полоса с плечом), 2208 (CN). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 1.62–1.70 (4H, м,  $2\text{CH}_2$ ); 2.65 (2H, т,  $J = 6.0$ ,  $\text{CH}_2$ ); 3.32–3.41 (4H, м,  $2\text{CH}_2$  морфолин); 3.58 (2H, т,  $J = 6.1$ ,  $\text{NCH}_2$ ); 3.64–3.72 (4H, м,  $2\text{CH}_2$  морфолин); 7.78–7.89 (4H, м, H Ar). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 23.2; 26.4; 27.2; 37.0; 46.1 ( $\text{NCH}_2$  морфолин); 65.1 ( $\text{OCH}_2$  морфолин); 84.5 (C-4 оксазол); 116.0 (CN); 123.1; 131.7; 134.5; 154.2 (C-2 оксазол); 160.5 (C-5 оксазол); 168.0 (CO). Масс-спектр,  $m/z$ : 381  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Найдено, %: C 63.08; H 5.47; N 14.76.  $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_4$ . Вычислено, %: C 63.15; H 5.30; N 14.73.

**2-[5-(1,3-Диоксо-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-2-ил)пентил]-5-(морфолин-4-ил)-1,3-оксазол-4-карбонитрил (5b)**. Выход 75%, бесцветные кристаллы, т. пл. 98–100 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1648 (оксазол), 1717 (СО, полоса с плечом), 2203 (CN). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 1.26–1.32 (2H, м,  $\text{CH}_2$ ); 1.53–1.62 (4H, м,  $2\text{CH}_2$ ); 2.55 (2H, т,  $J = 6.0$ ,  $\text{CH}_2$ ); 3.31–3.43 (4H, м,  $2\text{CH}_2$  морфолин); 3.53 (2H, т,  $J = 6.4$ ,  $\text{NCH}_2$ ); 3.65–3.71 (4H, м,  $2\text{CH}_2$  морфолин); 7.76–7.87 (4H, м, H Ar). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 25.4; 25.5; 26.7; 27.6; 37.3; 46.1 ( $\text{NCH}_2$  морфолин); 65.1 ( $\text{OCH}_2$  морфолин); 84.5 (C-4 оксазол); 116.1 (CN); 123.0; 131.7; 134.4; 154.3 (C-2 оксазол); 160.5 (C-5 оксазол); 168.0 (CO). Масс-спектр,  $m/z$ : 395  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Найдено, %: C 63.83; H 5.48; N 14.36.  $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_4$ . Вычислено, %: C 63.95; H 5.62; N 14.20.

**(3-Амино-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-*a*]пиридин-2-ил)(морфолин-4-ил)-метанон (8)**. К суспензии 1.9 г (5 ммоль) соединения **5a** в 15 мл этанола добавляют 0.25 мл (5.2 ммоль) гидразингидрата. Смесь кипятят в течение 6 ч, охлаждают, этанол удаляют при пониженном давлении. Остаток суспендируют в 14 мл 4% водного раствора HCl, отфильтровывают, к маточному раствору добавляют 25% водный раствор NaOH до pH ~10. Раствор экстрагируют  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5×5 мл), сушат над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , упаривают и очищают перекристаллизацией из этанола. Выход 62%, жёлтые кристаллы, т. пл. 191–193 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1600 (CO), 3249, 3403 ( $\text{NH}_2$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 1.73–1.78 (2H, м,  $\text{CH}_2$ ); 1.83–1.90 (2H, м,  $\text{CH}_2$ ); 2.59 (2H, т,  $J = 6.3$ ,  $\text{CH}_2$ ); 3.54–3.58 (4H, м,  $2\text{CH}_2$  морфолин); 3.63 (2H, т,  $J = 6.0$ ,  $\text{CH}_2$ ); 3.90–3.97 (4H, м,  $2\text{CH}_2$  морфолин); 5.96 (2H, с,  $\text{NH}_2$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 20.3; 21.9; 24.5; 41.2; 42.1 ( $\text{NCH}_2$  морфолин); 66.7 ( $\text{OCH}_2$  морфолин); 110.6 (C- $\text{NH}_2$ ); 135.4; 146.0; 163.9 (CO). Масс-спектр,  $m/z$ : 251  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Найдено, %: C 57.73; H 7.34; N 22.34.  $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2$ . Вычислено, %: C 57.58; H 7.25; N 22.38.

**2-(5-Аминопентил)-5-(морфолин-4-ил)-1,3-оксазол-4-карбонитрил (9)** получают аналогично соединению **8** из оксазола **5b**. Выход 93%, жёлтое масло. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1634 (оксазол), 2215 (CN), 3383 ( $\text{NH}_2$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 1.06–1.44 (6H, м,  $2\text{CH}_2$ ,  $\text{NH}_2$ ); 1.36–1.48 (2H, м,  $\text{CH}_2$ ); 2.31 (2H, т,  $J = 7.5$ ,  $\text{CH}_2$ ); 2.38 (2H, т,  $J = 6.8$ ,  $\text{CH}_2$ ); 3.19–3.32 (4H, м,  $2\text{CH}_2$  морфолин); 3.42–3.54 (4H, м,  $2\text{CH}_2$  морфолин). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 25.5; 25.6; 26.9; 32.6; 41.3 ( $\text{H}_2\text{NCH}_2$ ); 45.9 ( $\text{NCH}_2$  морфолин); 65.0 ( $\text{OCH}_2$  морфолин); 85.3 (C-4 оксазол); 115.1 (CN); 154.2 (C-2 оксазол); 159.8 (C-5 оксазол). Масс-спектр,  $m/z$ : 265  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Найдено, %: C 59.14; H 7.54; N 21.34.  $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2$ . Вычислено, %: C 59.07; H 7.63; N 21.20.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. S. A. Chumachenko, O. V. Shablykin, A. N. Vasilenko, V. S. Brovarec, *Chem. Heterocycl. Compd.*, **47**, 1020 (2011). [*Химия гетероцикл. соединений*, 1238 (2011).]
2. K. M. Kondratyuk, O. I. Lukashuk, A. V. Golovchenko, I. V. Komarov, V. S. Brovarets, V. P. Kukhar, *Tetrahedron*, **69**, 6251 (2013).
3. В. С. Драч, Э. П. Свиридов, А. А. Кисиленко, А. В. Кирсанов, *Журн. орган. химии*, **9**, 1818 (1973).
4. В. С. Драч, Г. Н. Миськевич, *Журн. орган. химии*, **13**, 1398 (1977).
5. В. А. Климова, *Основные микрометоды анализа органических соединений*, Химия, Москва, 1975.

<sup>1</sup> *Институт биоорганической химии и нефтехимии НАН Украины, ул. Мурманская, 1, Киев-94 02660, Украина e-mail: brovarets@bpci.kiev.ua*

*Поступило 13.10.2014*