

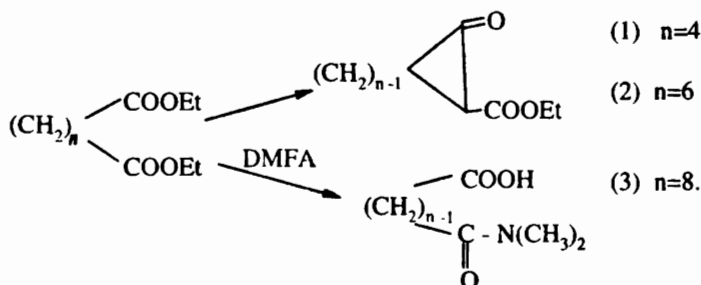
УДК 547+547.772

Լ.Ա. ԽԱՇԱՏՐՅԱՆ, Ր.Փ. ՓԱՊՕՅԱՆ, Լ.Ա. ՏԱԱԿՅԱՆ, Ա.Ա. ԱՎԵՏԻՅԱՆ

СИНТЕЗ НЕКОТОРЫХ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ N-СОДЕРЖАЩИХ ГЕТЕРОЦИКЛОВ НА БАЗЕ ЦИКЛИЧЕСКИХ КЕТОЭФИРОВ

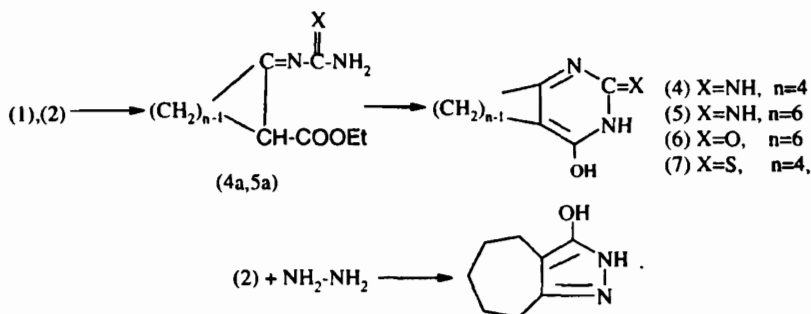
Осуществлен синтез 1-этоксикарбонилциклопентанона-2 и 1-этоксикарбонилциклогептанона-2 конденсацией Дикмана. При проведении этой реакции для диэтилового эфира себаценовой кислоты в присутствии ДМФА получен монодиметиламид себаценовой кислоты. Взаимодействием полученных кетозэфиров с бинуклеофилами синтезированы соответствующие производные пириимидина и пиразолона, которые взаимодействием с хлоридами меди (II), кобальта (II) и никеля (II) превращены в потенциально биологически активные вещества.

В литературе описаны методы получения циклических кетозэфиров (1) и (2) конденсацией Дикмана [1]. С целью повышения выхода реакции, а также оптимизации условий ее протекания разработан и осуществлен синтез 1-этоксикарбонилциклопентанона-2 (1) и 1-этоксикарбонилциклогептанона-2 (2) без нагрева в присутствии каталитических количеств этанола. Однако дикмановскую конденсацию диэтилового эфира себаценовой кислоты осуществить в этих условиях нам не удалось. С учетом ионного характера реакции была осуществлена попытка проведения конденсации с добавлением в реакционную среду полярного апротонного растворителя ДМФА [2]. Однако в этих условиях имело место реакция аминирования и был получен монодиметиламид себаценовой кислоты (3):



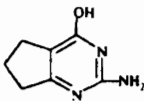
С целью получения производных N-содержащих гетероциклов изучено комплексообразование производных пириимидина и пиразолона, синтезированных конденсацией кетозэфиров (1) и (2) с бинуклеофилами – гуанидином, карбамидом, тиокарбамидом и гидразингидратом [3,4]. Исследовано влияние условий конденсации на ход реакции. Так, при проведении реакции конденсации кетозэфиров (1) и (2) с бинуклеофилами в среде абсолютного мета-

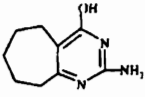
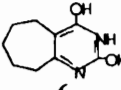
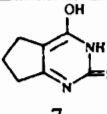
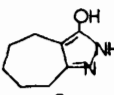
нола [5] с 80–90%-ым выходом получают продукты присоединения–циклизации сразу и по кето-, и по эфирной группам. При замене метанола на этанол [6] с сохранением остальных условий реакции выход несколько снижается (до 70%), и, кроме целевых, получают также продукты присоединения–замещения лишь по С=О связи. Дополнительный нагрев выделенных нами промежуточных продуктов (4а) и (5а) в основной среде приводит к образованию целевых бициклических соединений, что свидетельствует о протекании реакции присоединения–циклизации в две стадии – через промежуточное образование соответствующих гидразонов с дальнейшим замыканием цикла [7]:



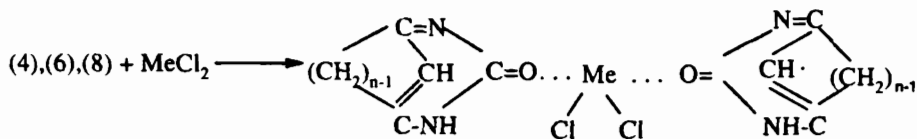
Данные ИК-, ПМР- и масс-спектропии позволили сделать заключение о строении и, в частности, о преобладании той или иной из возможных таутомерных форм полученных веществ. Так, в соединении (6) присутствуют и кето-, и енольная формы в соотношении 4:3. Подобно молекуле барбитуровой кислоты, здесь возможно образование межмолекулярных водородных связей между карбонильной группой и иминогруппой соседней молекулы [8]. Преобладающими таутомерами остальных соединений являются енол-, имино-, тио-формы.

Чистота полученных соединений контролировалась методом ТСХ. Физико-химические данные полученных кристаллических веществ приведены в таблице.

Формула	Т.пл./гидрохлорид, °C	ИК-спектр, см ⁻¹	ПМР-спектр, δ м.д.
$ \begin{array}{c} \text{O}=\text{C}-(\text{CH}_2)_n-\text{C}=\text{O} \\ \text{OH} \qquad \qquad \text{N}(\text{CH}_3)_2 \\ \text{3} \end{array} $	52	3300–3500 (ОН кисл.) 2775–2765 (N(CH ₃) ₂) 1650 (СО амидное)	3,0сс (6H, CH ₃) 2,3 тт (4H, CH ₂) 1,65м (4H, CH ₂) 1,35с (8H, CH ₂) 4,9с (1H, ОН)
 4	258/142	1340, 1290 (C–N) 1650 (NH деформ.) 3450 (вал NH или ОН)	1,6–2,3м (6H, CH ₂) 4,3 д (1H, ОН или NH)

 5	240/123	1340, 1290 (C-N) 1650 (NH деформ.) 3450(вал NH или OH)	1,9–2,2 м (10H, CH ₂) 4,0 м (1H, OH) 11,6 с (NH ₂)
 6	185/147	1640, (C=N колеб.) 3400–3240 (OH) 1660 (C=C вал) 1350 (C–N)	1,6–2,2 (10H, CH ₂) 11,6 уш. с (2H, NH) 2,43 т (1H, CH)
 7	280/160	1200 (C=S) 1580 (C–NH) 1650 (C=N)	2,05м д (2H, CH ₂) 2,72 т (2H, CH ₂) 2,58 т (2H, CH ₂) 4,8с (H, OH или NH)
 8	220/170	1645 (C=N) 1380 (C–OH) 3225 (NH) 1445(ц-пентан)	1,7–2,1 (6H, CH ₂) 4,3 (1H, NH, ON)

Известно [9], что соединения общего строения $\begin{array}{c} \text{NH} \\ \text{---} \\ (\text{CH}_2)_n \end{array} \text{---} \text{C=O}$ могут образовывать с некоторыми солями комплексные соединения, обладающие противораковыми и фунгицидными свойствами. Нами получены кристаллические цветные комплексы синтезированных гетероциклов с хлоридами меди (II), никеля (II), кобальта (II). В ИК-спектрах комплексных солей проявились наиболее характерные полосы поглощения: $\nu_{\text{NH}} = 3240 \text{ см}^{-1}$ и $\nu_{\text{C=O}} = 1670 \text{ см}^{-1}$. Частота валентного колебания карбонильной группы смещена на 20–25 см^{-1} по сравнению с исходными веществами, что свидетельствует об участии карбонильной группы в координации:



Экспериментальная часть. ИК-спектры сняты на приборе UR-20, ПМР-спектры – на спектрометре Меркури-300 при частоте 300 МГц в растворе ДМСО. Чистота полученных веществ контролировалась методом ТСХ на пластинках Silufol-U-V245 в системах элюентов: А (CCl₄/эфир – 2:1), Б (бензол/этилацетат – 2:1), В (уксусная кислота/эфир – 1:4), Г (уксусная кислота/эфир/ацетон/CCl₄ – 1:1:1:1,5), Д (диоксан/этанол/вода – 1,5:1:1), Е (хлороформ/эфир/этанол – 2:1:1), Ж (хлороформ/уксусная кислота – 1:2), З (хлороформ/этанол/вода – 1,5:1:0,5), И (хлороформ/этанол/уксусная кислота – 2:1:1), К (бензол/ацетон/эфир – 1:1:2).

1-этоксикарбонилциклопентанон (1) и 1-этоксикарбонилциклогептанон-2 (2). В круглодонной колбе, снабженной мощной механической мешалкой и обратным холодильником с хлоркальциевой трубкой, диспергируют 16г (0,7 моль) натрия в 300 мл абсолютного ксилола. Медленно прибавляют раствор 1 мл абсолютного этанола в диэтиловом эфире адипиновой или пробковой кислоты (0,5 моль). Реакция экзотермична, масса силь-

но густеет. Продолжают перемешивание до полного исчезновения натрия примерно 1–2 часа. Затем охлаждают массу до -7°C , выливают на 100г льда, подкисляют разбавленной соляной кислотой, отделяют органический слой, а водный – два раза экстрагируют эфиром. Объединенный органический слой промывают разбавленным раствором соды, затем дважды водой и сушат над безводным сульфатом натрия. После отгонки растворителей перегоняют вещество под вакуумом. Данные полученных продуктов (1) и (2) совпали с литературными. (1) $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{O}_3$; т. кип. = 88°C (4мм рт. ст.); $n_{\text{d}}^{20} = 1,4460$; $R_f = 0,7$ (А); выход 85%. (2) $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_3$; т. кип. = 123°C (4мм рт. ст.); $n_{\text{d}}^{20} = 1,4410$; выход 76%.

Монодиметиламид себаценовой кислоты (3). В тубусе, снабженном механической мешалкой и обратным холодильником с хлоркальциевой трубкой, готовят раствор алкоголята натрия из 3,65г натрия (0,15моль) и 10мл абсолютного этилового спирта. Избыток спирта отгоняют, в колбу приливают 100мл абсолютного ксилола и 50мл ДМФА и при перемешивании по каплям прибавляют раствор 39г (0,15моль) диэтилового эфира себаценовой кислоты в ксилоле (100мл). Нагревают 8 часов, отгоняют растворители, твердый остаток охлаждают до -7°C , прибавляют соляную кислоту до кислой реакции. Слой разделяют, водный – экстрагируют эфиром, экстракты приливают к основному органическому слою и сушат над сульфатом натрия. После отгонки растворителей остаток перегоняют под вакуумом при температуре $150\text{--}200^{\circ}\text{C}$ (8мм рт. ст.). При стоянии этого продукта оседают кристаллы, которые отфильтровывают и перекристаллизовывают из воды. Получают белые игольчатые кристаллы. $\text{C}_{12}\text{H}_{23}\text{O}_3\text{N}$; т. пл. = 52°C ; $R_f = 0,6$ (В).

4,5-циклотриметилен-2-имино-6-гидроксипиримидин (4). В круглодонной колбе с механической мешалкой, капельной воронкой и обратным холодильником с хлоркальциевой трубкой готовят раствор метилата (этила-та) натрия из 2,3г натрия (0,1моль) и 50мл алкоголя. Прибавляют 15,6г (0,1моль) кетозфира (1). К образующейся суспензии прибавляют горячий раствор 5,9г (0,1моль) гуанидина в спирте (50 мл). Нагревают 7– 8 часов до образования стабильного количества осадка, фильтруют, осадок обрабатывают разбавленной соляной кислотой до кислой реакции. При 10-часовом охлаждении из этого раствора выпадают игольчатые кристаллы гидрохлорида (4). При их обработке эквимолярным количеством NaOH отделяют белые кристаллы (4). $\text{C}_7\text{H}_9\text{ON}_3$, т. пл. = 258°C ; $R_f = 0,6$ (Г). $\text{C}_7\text{H}_9\text{ON}_3 \times \text{HCl}$; т.пл. = 142°C (с разложением); $R_f = 0,62$ (В). При проведении реакции в среде этанола кислый слой экстрагируют эфиром, после удаления которого остаток перегоняют под вакуумом и получают (4а). $\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_2\text{N}_3$, т. кип. = $124\text{--}127^{\circ}\text{C}$ (5мм рт. ст.); $n_{\text{d}}^{20} = 1,4260$; $R_f = 0,86$ (Г).

4,5-циклопентаметилен-2-имино-6-гидроксипиримидин (5). Синтез аналогичен предыдущему. Получены кристаллы $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{ON}_3$; т. пл. = 240°C , $R_f = 0,51$ (Е).

4,5-циклопентаметилен-2,6-гидроксипиримидин (6). Проведена аналогичная реакция с карбамидом, получены кристаллы (6). $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{O}_2\text{N}_2$, т. пл. = 185°C , $R_f = 0,672$ (Ж), выход 75%.

4,5-циклотриметилен-2-тио-6-гидроксипиримидин (7). $\text{C}_7\text{H}_8\text{ON}_2\text{S}$; т.пл.= 280°C , $R_f = 0,69$ (И), выход 63%; $\text{C}_7\text{H}_8\text{ON}_2\text{S} \times \text{HCl}$, т.пл.= 160°C ; $R_f = 0,68$ (З).

3,4-циклопентаметиленпиразолон (8) получен в тех же условиях при

взаимодействии (2) с гидразингидратом. $C_8H_{12}ON_2$; т.пл. = $220^{\circ}C$; $R_f = 0,45$ (K), выход 66%. Целевой продукт был получен также встречным синтезом по методике [10]: 0,5 мл (2) растворяют в 2 мл этанола, прибавляют воду до появления легкой мути, исчезающей при встряхивании. К полученному раствору приливают 0,2 моль гидразина и катализируют реакцию 1–2 каплями уксусной кислоты. Слегка нагревают смесь на водяной бане. Полученный таким образом гидразон 1-этоксикарбонилциклопентанона-2, перекристаллизованный из воды, имеет т.пл. = $184^{\circ}C$. При нагревании его в присутствии метилата натрия получены белые кристаллы (8) с теми же константами.

Получение комплексных солей. К раствору 0,15 г (0,001 моль) пиримидина (4) в абсолютном этаноле (10 мл) прибавляют 0,07 г (0,0005 моль) хлорида меди (II), растворенного в абсолютном этаноле (5 мл). Реакционную смесь нагревают на водяной бане в течение 30 мин. Спирт отгоняют, образовавшиеся кристаллы промывают эфиром и высушивают над пятиокисью фосфора. Получают зеленые кристаллы с т.пл. = $250^{\circ}C$.

Аналогично получают комплексы (4) с $NiCl_2$ – желтые кристаллы с т.пл. = $280^{\circ}C$ (с разложением) и с $CoCl_2$ – яркоголубые кристаллы с т.пл. = $320^{\circ}C$ (с разложением).

Аналогично получают зеленоватые кристаллические комплексы (6) и $CuCl_2$ (т.пл. = $270^{\circ}C$), а также комплексные соединения (8) с $CuCl_2$ – оливкового цвета (т.пл. = $250^{\circ}C$) и с $NiCl_2$ – изумрудно-зеленого цвета (т.пл. = $300^{\circ}C$).

Кафедра органической химии

Поступила 20.11.2000

ЛИТЕРАТУРА

1. Реакции и методы исследования органических соединений. М., 1963, т. 12, с. 73.
2. Паркер /Дж. – Успехи химии, 1963, вып. 10, с. 1287.
3. Гудман, Бейкер. – J. Am. Chem. Soc., 1959, v. 81, N12, p. 3108–3114.
4. Де Стивенс, Халамандрис и др. – Arch. Biochem and Biophys, 1959, v. 83, N1, с. 141–151.
5. Вейганд-Хильгетаг. Методы эксперимента в органической химии. М.: Химия, 1968, с. 459.
6. Dickej J.B., Gray A.R. – Org. Synth, 1943, Coll., v. 2, p. 60.
7. Шрайнер Р., Фьюзон Р., Кертин Д., Моррил Т. Идентификация органических соединений. М., 1983, с. 189.
8. Jeffery G.A., Ghose S., Warwicker J.O. – Acta crystallog., 1961, v. 14(8), p. 881.
9. АС СССР, 1978, N 704067, кл. CO7 F 1/08.
10. Органикум, М.: Мир, 1979, т. 2, с. 60.

Լ.Ա. ԽԱՉԱՏՐՅԱՆ, Ռ.Ֆ. ՊԱՊՈՅԱՆ, Լ.Ա. ՍԱՀԱԿՅԱՆ, Ա.Ա. ԱՎԵՏԻՍՅԱՆ

ՄԻ ՔԱՆԻ ՆՈՐ N-ՊԱՐՈՒՆԱԿՈՂ ՀԵՏԵՐՈՑԻԿԼԵՐԻ ՄԻՆԹԵԶ
ՑԻԿԼԻԿ ԿԵՏՈԷՍԹԵՐՆԵՐԻ ՀԻՍԱՆ ՎՐԱ

Ամփոփում

Սինթեզված են 1-էթօքսիկարբոնհիցիկլոպենտանոն-2-ը և 1-էթօքսիկարբոնհիցիկլոհեպտանոն-2-ը Դիկմանի կոնդենսացումով: ԴՄՖԱ-ի ներկայությամբ սեբացինաթթվի դիէթիլէսթերի կոնդենսումից ստացվել է սեբացինաթթվի մոնոդիմեթիլամիդ: Ստացված կետոէսթերների և բինուկլեոֆիլների փոխազդեցությամբ սինթեզված են պիրիմիդինի և պիրազոլոնի ածանցյալները:

L.A. KHACHATRIAN, R.F. PAPOYAN, L.A. SAHAKIAN, A.A. AVETISIAN

THE SYNTHESIS OF SOME N-CONTAIN DERIVATIVES OF
HETEROCYCLES ON THE BASE OF KETOESTHERS

Summary

Realized the synthesis of 1-ethoxycarbonylcyclopentanone-2 and 1-ethoxycarbonylcycloheptanone-2 through Dickmans condensation. During this reaction for diethylesters of sebacic acid in the presence of DMFA have been received monodimethylamid of sebacic acid. In a process of interaction received ketoesters with binucleofiles have been synthesized corresponding derivatives of pyrimidine and pyrazolone.