

Химия

УДК 547.775+547.854

Р. Ф. ПАПОЯН

АНОМАЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ КОНДЕНСАЦИИ 1-ЭТОКСИКАРБОНИЛЦИКЛОПЕНТАНОНА-2 С БИНУКЛЕОФИЛАМИ, ПРОТЕКАЮЩИЕ С РАСКРЫТИЕМ ЦИКЛА

Изучены закономерности реакций конденсации 1-этоксикарбонилциклопентанона-2 с некоторыми бинуклеофилами, протекающих с раскрытием цикла. Исследованы продукты реакций и приведены возможные причины получения аномальных продуктов. Разработаны двухстадийные методы синтеза целевых труднодоступных гетероциклов.

Пиримидины и пиразолонны являются важными гетероциклическими соединениями, т.к. их синтетические производные обладают широким спектром биологической активности. Так, производные пиразола проявляют бактериостатическую, бактерицидную, инсектицидную, седативную, противоопухолевую активность [1], производные барбитуровой кислоты являются основой структуры различных снотворных, наркотических и противосудорожных средств [2], а многочисленные замещенные урацилы проявляют антиканцерогенную активность [3].

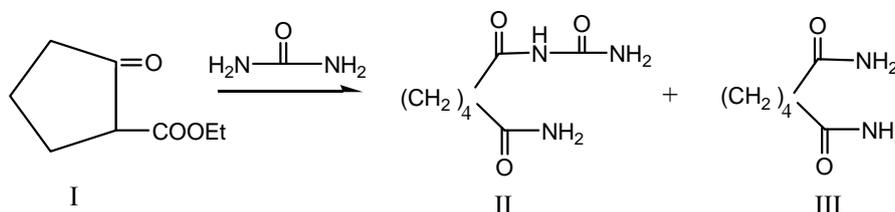
Важным способом синтеза этих гетероциклов является конденсация β -кетозэфиров с различными нуклеофилами. В то же время под действием тех же нуклеофилов часто происходит раскрытие образующегося или имеющегося в исходной молекуле цикла, иногда и последующее его замыкание. Это часто сопровождается сужением или расширением цикла, вхождением в цикл гетероатома или его заменой на другой гетероатом [4, 5], а иногда и деструкцией исходного соединения [6]. При проведении целевых синтезов весьма важно иметь точное представление о протекающих при этом процессах.

Ранее взаимодействием 1-этоксикарбонилциклопентанона-2 с тиомочевинной, гуанидином и гидразином нами были синтезированы соответствующие гетероциклические системы, конденсированные с пятичленным карбоциклом [7]. Однако аналогичные реакции, проведенные с мочевиной и фенилгидразином, не только не привели к образованию ожидаемых гетероциклических систем, но дали продукты расщепления исходного алицикла.

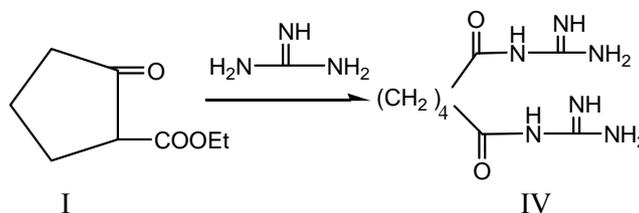
В литературе описаны случаи аномального протекания аналогичных реакций конденсации [8, 9], но в большинстве случаев ход подобных реакций не ясен.

Изучение продуктов проведенных нами реакций позволило обобщить результаты и привело к мнению, что в ходе конденсации целевые гетероциклы могли быть получены, однако под действием находящихся в среде нуклеофилов имело место расщепление не только их, но и исходного карбоцикла.

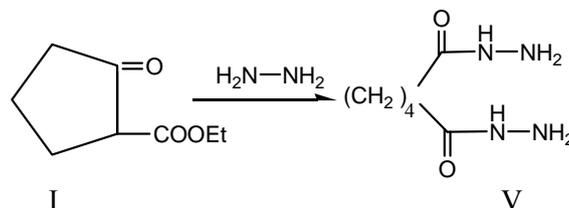
Взаимодействие эквимольных количеств 1-этоксикарбонилциклопентанона-2 (I) с мочевиной в среде этилата натрия без нагревания не происходит, а кипячение реакционной смеси приводит не к образованию целевого урацила, а к деструкции исходного карбоцикла. Проведение конденсации при небольшом избытке кетоэфира в условиях сильного разбавления не привело к получению продукта внутримолекулярной циклизации соединения. Выделенными нами во всех случаях продуктами были амид-карбамид и диамид адипиновой кислоты (II и III).



Ранее проведенная нами конденсация гуанидина с I протекала гладко и приводила к получению целевого гетероцикла с высоким выходом [7]. Однако при изменении последовательности прибавления реагирующих веществ в среду этилата натрия выделенным продуктом оказался не замещенный аминопиримидин, а снова имела место деструкция исходного алицикла с образованием линейного соединения IV (N1, N6-дикарбаминоиладипамида).

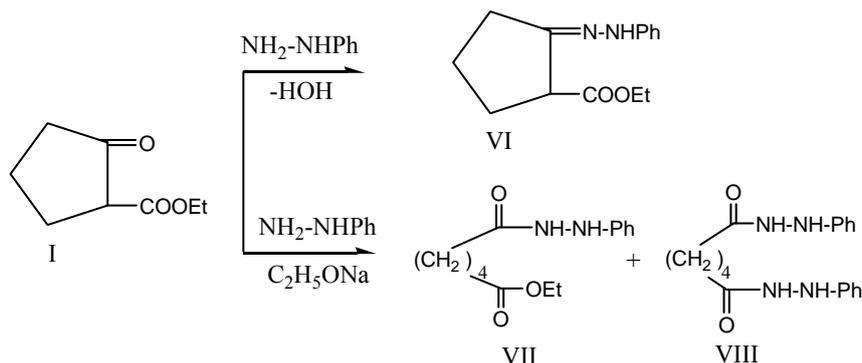


Расщепление алицикла было зафиксировано нами также в случае конденсации кетоэфира с фенилгидразином и гидразином. Хотя конденсация I с гидразином при соблюдении температурного режима протекает гладко с образованием целевого бицикла [10], однако реакция экзотермична, и если не остужать реакционную смесь до комнатной температуры, то имеет место деструкция исходного алицикла с образованием дигидразида адипиновой кислоты (V).

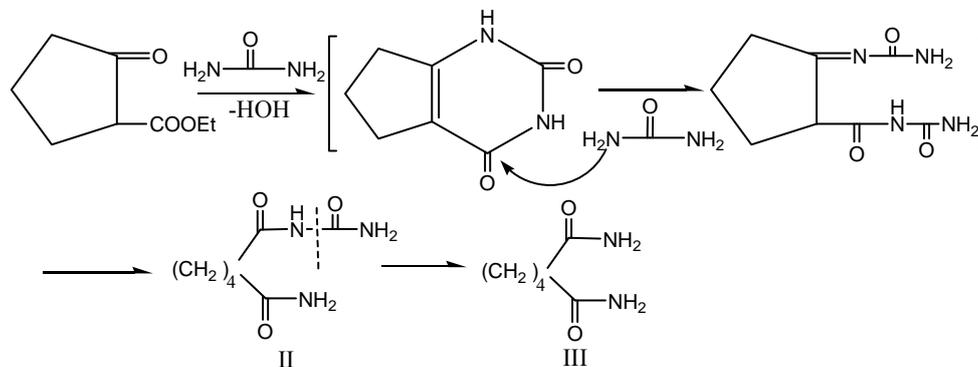


Одностадийный синтез фенилпиразолона взаимодействием кетоэфира I с фенилгидразином, как и при конденсации с мочевиной, осуществить не

удалось. Взаимодействие реагентов имело место уже при перемешивании эквимольных количеств веществ, однако при этом образовался лишь фенилгидразон (VI). Нагревание реакционной среды привело к получению продуктов полимеризации, а проведение реакции в среде алкоголята натрия, как и при конденсации с мочевиной, привело к деструкции исходного алицикла с образованием моно- и дифенилгидразида адипиновой кислоты (VII и VIII), а не продуктов внутримолекулярной циклизации.



Нами было сделано предположение о том, что в ходе конденсации с образованием линейных продуктов при использовании различных бинуклеофилов на промежуточной стадии реакций гетероциклические кольца могли бы образоваться, однако при нагревании под действием находящихся в среде нуклеофилов имело место расщепление не только их, но и карбоцикла. Последовательность имеющих место при конденсации с мочевиной процессов может быть представлена следующей схемой.

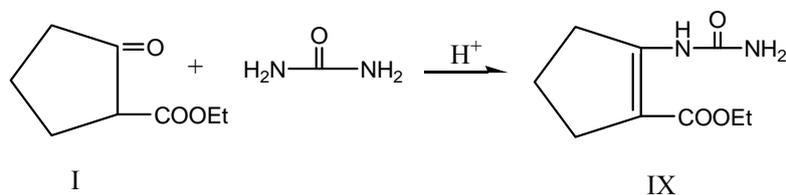


Аналогичным образом может быть представлен ход других реакций, протекающих с расщеплением исходного цикла.

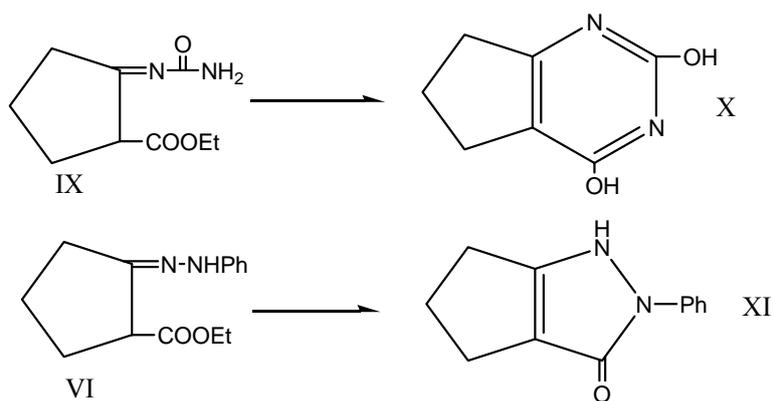
На основании вышесказанного было сделано предположение о целесообразности осуществления циклизации не за одну реакцию, а в ходе двухстадийного синтеза – выделение продуктов полуконденсации на первой стадии и их циклизация в среде, не содержащей исходных бинуклеофилов, на второй стадии.

Для получения продукта полуконденсации кетоэфира I с мочевиной на первой стадии смесь исходных веществ вместе с каталитическим количест-

вом соляной кислоты была помещена в эксикатор с концентрированной серной кислотой на 2–3 дня, что привело к образованию 1-карбэтокси-2-карбамидоциклопентена-1 (IX) [11].



На второй стадии циклизация выделенного и очищенного продукта IX, как и полученного ранее соединения VI, была осуществлена в среде водного раствора гидроксида натрия, а также в спиртовом растворе этилата натрия. В обоих случаях отсутствие в реакционной среде нуклеофилов, способствующих расщеплению алициклического и гетероциклического кольца, позволило выделить целевые продукты – 5,6-циклотриметиленурацил (X) и 4,5-циклотриметилен-2-фенилпиразолон-3 (XI).



Для подтверждения нашего предположения о том, что находящиеся в реакционной среде нуклеофилы способствуют расщеплению гетероциклических колец, синтезированный урацил X нагревали до 50⁰C в спиртовом растворе мочевины и этилата натрия в течение 1 часа. В результате были выделены те же продукты II и III, что и при попытке конденсации исходного кетозфира I с мочевиной в среде алкоголята натрия.

Аналогичный результат был получен при нагревании XI с фенилгидразином до 50⁰C в спиртовом растворе этилата натрия – имело место расщепление как гетероциклического, так и алициклического колец с получением выделенных ранее соединений VII и VIII.

Экспериментальная часть. Спектры ЯМР ¹H и ¹³C получены при 30⁰C в присутствии ДМСО-d₆/CCl₄ (1:3) на спектрометре Mercury-300Vx с резонансной частотой 300,08 МГц и при 75,46 МГц соответственно. Химические сдвиги приведены относительно внутреннего стандарта ТМС. При отнесении сигналов ¹³C использован метод DEPT. Индивидуальность и чистота полученных соединений установлены методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254, проявление парами йода.

Амид-карбамид и диамид адипиновой кислоты (II и III). К раствору этилата натрия, приготовленного из 0,4 г (0,017 моль) натрия и 50 мл абсолютного этанола, добавляли 2,65 г (0,017 моль) 1-этоксикарбонилциклопентанона-2 (I), перемешивали при комнатной температуре 2 ч, затем кипятили 8 ч. Из раствора отогнали 30 мл этанола, остаток нейтрализовали разбавленной соляной кислотой. Выпавшие кристаллы отфильтровали, промыли на фильтре водой. Выделили кристаллы II, $T_{пл}=240^{\circ}C$.

Спектр ЯМР 1H , δ , м.д. (J , Гц): 1,43–1,56 м (4H, $-\underline{CH_2-CH_2}$); 2,03 т (2H, J 6,6; $\underline{CH_2-C=O}$); 2,26 т (2H, J 6,6; $\underline{CH_2-C=O}$); 6,63 уш.с. (1H); 7,11 уш.с. (1H); 7,17 уш.с. (1H); 7,73 уш.с. (1H, CONH₂); 10,06 уш.с. (1H, NH).

Фильтрат выпарили, осевшие кристаллы промыли этанолом. Из фильтрата при упаривании осели кристаллы III, $T_{пл}=220^{\circ}C$.

Спектр ЯМР 1H , δ , м.д. (J , Гц): 1,43 м (4H, $-\underline{CH_2-CH_2}$); 2,02 м (4H, $-\underline{CH_2CO}$); 6,65 уш.с. (2H); 7,19 уш.с. (2H, CONH₂). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 24,8 ($\underline{CH_2}$); 34,9 (C_2CO); 174,1 (C=O).

NI,N6-Дикарбамидоиладиамид (IV). Приготовили раствор этилата натрия из 1,5 г (0,064 моль) натрия и 50 мл абс. этанола, прибавили к нему 3,9 г (0,032 моль) азотнокислого гуанидина, перемешали 10 мин и по каплям добавили 5 г (0,032 моль) 1-этоксикарбонилциклопентанона-2 (I). Смесь перемешивали при комнатной температуре 3 ч, затем кипятили 4 ч. Остудили до $0^{\circ}C$, нейтрализовали разбавленной соляной кислотой, выпавшие кристаллы отфильтровали, промыли на фильтре водой, затем этанолом. Получили 3 г (выход 41%) кристаллов, $T_{пл}=243^{\circ}C$. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 1,85 м (4H, $\underline{CH_2-CH_2}$); 2,20 м (4H, $-\underline{CH_2CO}$); 6,95 с (4H, NH₂); 7,8–8,0 уш.с. (4H, NH).

Дигидразид адипиновой кислоты (V). К 7,8 г (0,05 моль) 1-этоксикарбонилциклопентанона-2 (I) добавили 5,5 г 60%-го водного раствора гидразина. Наблюдали экзотермическую реакцию. Смесь перемешивали 10 ч при температуре $50^{\circ}C$. Выпавшие желтые кристаллы отфильтровали, промыли сначала водой, затем небольшим количеством (10 мл) спирта. Получили 4 г (выход 48%) кристаллов V, $T_{пл}=70^{\circ}C$. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 1,65 м (4H, $-\underline{CH_2-CH_2}$); 2,20 м (4H, $-\underline{CH_2-CH_2}$); 5,08 м (4H, NH₂); 8,85 уш.с. (2H, NH).

Фенилгидразон 1-этоксикарбонилциклопентанона-2 (VI). Смешали 1,56 г (0,01 моль) кетозфира I с 0,11 г (0,01 моль) фенилгидразина. Сразу наблюдали разогревание смеси и образование суспензии. Смесь оставили на ночь. Выпавшие кристаллы отфильтровали, промыли ацетоном и высушили. Получили 2 г (выход 75%) кристаллов VI, $T_{пл}=85^{\circ}C$, R_f 0,83 (диоксан:уксусная кислота = 1:2,5). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 1,31 т (3H, J 7,1; $\underline{CH_3-CH_2-O-}$); 1,84 м (1H, $-\underline{CH_2-}$); 2,02 м (1H, $-\underline{CH_2-}$); 1,98–2,13 м (2H, $-\underline{CH_2-}$); 2,38–2,44 м (2H, $-\underline{CH_2-}$); 3,40 м (1H, CH); 4,05–4,24 м (2H, $\underline{CH_3-CH_2-O-}$); 6,64 м (1H, Ph); 6,99 м (2H; 2,2'-H Ph); 7,09 м (2H; 3,3'-H Ph); 8,38 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 13,8 (CH₃); 22,9 (CH₂); 26,89 (CH₂); 28,8 (CH₂); 48,9 (CH); 59,4 (OCH₂); 112,2 (2,2'-CH, Ph); 117,8 (4CH, Ph); 128,0 (3,3'-CH, Ph); 145,9 (1C, Ph); 150,6 (N=C); 171,8 (CO).

Моно- и дифенилгидразид адипиновой кислоты (VII и VIII). Раствор этилата натрия готовили из 0,23 г (0,01 моль) натрия и 50 мл абс. этанола. К нему по каплям прибавили 1,56 г (0,01 моль) кетозфира I, перемешали при

комнатной температуре 30 мин, прибавили 0,11 г (0,01 моль) фенилгидразина. Смесь перемешивали 1 ч при комнатной температуре, затем кипятили в течение 3 ч. Отогнали 30 мл спирта, остывшую смесь нейтрализовали разбав. соляной кислотой. Выпавший осадок промыли водой, затем ацетоном. Выделили розовые кристаллы VII, $T_{\text{пл}}=107^{\circ}\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д. (J , Гц): 1,25 т (3H; J 7,1; CH_3); 1,63 м (4H, $-\text{CH}_2-$); 2,18 м (2H, CH_2CO); 4,08 к (2H, OCH_2-); 6,67 м (1H, 4-H Ph); 6,72 м (2H; 2,2'-H Ph); 7,09 м (2H; 3,3'-H Ph); 7,32 д (1H; J 1,6; NH); 9,48 д (1H; J 1,6; NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 13,9 (CH_3); 24,4 (CH_2); 32,8 (CH_2); 33,2 (CH_2); 59,1 (OCH_2); 112,2 (2,2'-CH Ph); 118,3 (4-CH Ph); 128,1 (3,3'-CH Ph); 149,1 (1-C Ph); 171,1 (CO); 171,8 (CO).

При упаривании фильтрата осталась твердая масса, которую промыли 10 мл воды, затем небольшим количеством этанола. Отделились кристаллы VIII, $T_{\text{пл}}=207^{\circ}\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д. (J , Гц): 1,66 м (4H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$); 2,21 м (4H, $\text{CO}-\text{CH}_2-$); 6,64–6,75 м (6H; 2,2' 4H Ph); 7,06–7,13 м (4H; 3,3'-H Ph); 7,34 д (2H; J 1,5; NH); 9,52 д (1H; J 1,5; NH).

1-Карбэтокси-2-карбамидоциклопентен-1 (IX). Смесь 3,12 г (0,02 моль) 1-этоксикарбонилциклопентана-2 и 1,32 г (0,022 моль) мочевины перетерли, добавили 1–2 капли конц. соляной кислоты и поместили в эксикатор с конц. серной кислотой. Смесь время от времени перетирала и держали в эксикаторе до постоянной массы. Через 2–3 дня сухую массу промыли теплой водой для удаления остатков непрореагировавшей мочевины и высушили. Получили 2,4 г кристаллов IX (выход 62%), которые использовали на второй стадии.

$T_{\text{пл}}=220^{\circ}\text{C}$, Rf 0,58 (уксусная кислота). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д. (J , Гц): 1,27 т (3H; J 7,1; CH_3); 1,80 м (2H, $\beta-\text{CH}_2$); 2,42 тт (2H; J_1 7,4; J_2 1,5; $-\text{CH}_2-$); 3,1 тт (2H; J_1 7,7; J_2 1,5; $-\text{CH}_2-$); 4,12 к (2H; J 7,1; $\text{O}-\text{CH}_2$); 6,36 уш.с. (2H, CONH_2); 9,43 уш.с. (1H, NH).

5,6-Циклотриметиленурацил (X). К 30 мл водного раствора, содержащего 0,52 г (0,013 моль) гидроксида натрия, добавили выделенный на предыдущей стадии продукт VII. Раствор оставили на ночь, затем кипятили 2 ч. Остывший раствор нейтрализовали разбав. соляной кислотой, выпавший осадок отфильтровали и промыли на фильтре водой, затем этиловым спиртом. Получили 2,1 г (выход 57%) 5,6-циклотриметиленурацила (VIII). $T_{\text{пл}}=250^{\circ}\text{C}$ (возг.); Rf 0,8 (уксусная кислота). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2,05 м (2H, $-\text{CH}_2-$); 2,52 м (2H, $-\text{CH}_2-$); 2,93 м (2H, CH_2-); 3,00–5,20 уш.с (1H, NH или OH); 8,20–10,00 уш.с (1H, NH, OH).

4,5-Циклотриметилен-2-фенилтиразолон-3 (XI): В 20 мл воды растворили 0,32 г (0,008 моль) гидроксида натрия, добавили 2 г (0,008 моль) кристаллов IV, оставили на ночь, затем кипятили 3 ч. Остывший раствор нейтрализовали разбав. соляной кислотой, выпавший осадок отфильтровали, промыли водой, затем этанолом. Получили 0,9 г (56%) сероватых кристаллов IX. $T_{\text{пл}}=183^{\circ}\text{C}$, Rf 0,6 (диоксан:уксусная кислота = 1:2,5). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д. (J , Гц): 2,34 м (2H, $-\text{CH}_2-$); 2,54 м (2H, $-\text{CH}_2-$); 2,61 м (2H, $-\text{CH}_2-$); 7,08 тт (1H; J_1 7,4; J_2 1,1; 4-H Ph); 7,32 м (2H; 3,3'-H Ph); 7,70 м (2H; 2,2'-H Ph); 10,62 уш.с. (1H, NH).

ЛИТЕРАТУРА

1. **Гриммет М.Р.** Общая органическая химия. М.: Химия, 1985, т. 8, с. 430.
2. **Машковский М.Д.** Лекарственные средства. М.: Медицина, 1986, т. 1, с. 26.
3. Европатент № RU221406.
4. **Данагулян Г.Г.** ХГС, 2005, № 10, с. 1445–1480.
5. **Швайка О.П. и Артемов В.Н.** Успехи химии, 1972, т. 41, № 10, с. 1788–1823.
6. **Jones A.S., Mian A.M., Walker R.T.** J. Am. Chem. Soc. (C), 1968, p. 1784.
7. **Хачатрян Л.А., Папоян Р.Ф., Саакян Л.А., Аветисян А.А.** Ученые записки ЕГУ, 2002, № 1, с. 67.
8. Гетероциклические соединения. Т. 6. Под ред. Эльдерфильда. М.: ИЛ, 1960, с. 197.
9. **Todd, Bergel, Karimullah** J. Chem. Soc., 1936, p. 1557.
10. **Хачатрян Л.А., Саакян Л.А., Грнчиар П., Маргарян Н.О., Аветисян А.А.** Ученые записки ЕГУ, 1990, № 3, с. 73–77.
11. **Агрономов А.Е., Шабаров Ю.С.** Лабораторные работы в органическом практикуме. М.: Химия, 1974, сс. 108, 218.

Ռ. Ֆ. ՊԱՊՈՅԱՆ

ՅԻՎԼԻ ԴԵՂԸՈՒՄՈՎ ԸՆԹԱՅՈՂ
1-ԷԹՕՔՍԻԿԱՐԲՈՆԻԼՑԻԿԼՈՊԵՆՏԱՆՈՆ-2-Ի ԿՈՆՌԵՆՍԱՅՄԱՆ
ԱՆՈՍԱԼ ՌԵԱԿՑԻԱՆԵՐԸ ԲԻՆՈՒԿԼԵՈՖԻԼՆԵՐԻ ՀԵՏ

Ամփոփում

Հետազոտվել են 1-էթօքսիկարբոնիլցիկլոպենտանոն-2-ի կոնդենսացման ռեակցիաները որոշ նուկլեոֆիլների հետ, որոնք ընթանում են ցիկլի ճեղքումով: Ուսումնասիրվել են ռեակցիաների արգասիքները և ներկայացվել են ռեակցիաների նման ընթացքի հնարավոր պատճառները: Մշակվել է նպատակային դժվարամատչելի հետերոցիկլների ստացման երկփուլ եղանակ:

R. F. PAPOYAN

ANOMALOUS CONDENSATION REACTIONS OF
1-ETHOXYCARBONYLCYCLOPENTANONE-2 WITH BINUCLEOPHILS
OCCURRING BY MEANS OF CYCLE OPENING

Summary

The peculiarities of the condensation reactions of 1-ethoxycarbonylcyclopentanone-2 with some binucleophils taking place with cycle opening have been studied. The reaction products have been investigated and possible reasons for obtaining anomalous products have been proposed. The double-stage methods for synthesis of target hard-to-reach heterocycles have been elaborated.