

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ
ԱԶԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ
АРМЕНИЯ

Հայաստանի քիմիական հանդես 63, №1, 2010 Химический журнал Армении

ИЗУЧЕНИЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ 3-Br- и 1-Br-1-ЭТОКСИКАРБОНИЛЦИКЛОПЕН-
ТАН-2-ОНА С НУКЛЕОФИЛАМИ

А. А. АВЕТИСЯН, Л. А. ХАЧАТРЯН и Р. Ф. ПАПОЯН

Ереванский государственный университет
Армения, 0025, Ереван, ул. А. Манукяна, 1
E-mail: ruzanpapoyan@yahoo.com

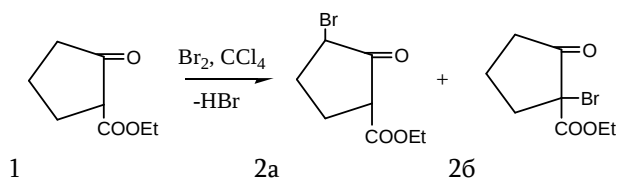
Поступило 23 XII 2009

Бромированием 1-этоксикарбонилциклопентан-2-она **1** получена смесь 3-Br- **2a** и 1-Br-1-этоксикарбонилциклопентан-2-онов **2b** и исследовано их взаимодействие с нуклеофилами: тиокарбамидом, тиосемикарбамидом, карбамидом, гуанидином и гидроксиламином. Выявлено, что при проведении синтезов без предварительной перегонки смеси **2a** и **2b** с первыми двумя нуклеофилами в условиях реакции Ганча с хорошим выходом получают целевые продукты конденсации – соответствующие гетероциклические соединения **4** и **5**. При проведении синтезов в среде сухого ацетона в случае тиомочевины удалось выделить промежуточные продукты **3a** и **3b**, которые циклизовались в один конечный продукт **4** при нагревании в абс. диосане. Целевой продукт конденсации с гуанидином **8** удалось получить в более мягких условиях, а нагревание сырой смеси **2a** и **2b** с карбамидом и гуанидином в водно-спиртовой среде привело к расщеплению циклопентанового кольца и получению оксирана **6**. При взаимодействии сырой смеси **2a** и **2b** с гидроксиламином в тех же условиях был получен пиридин.

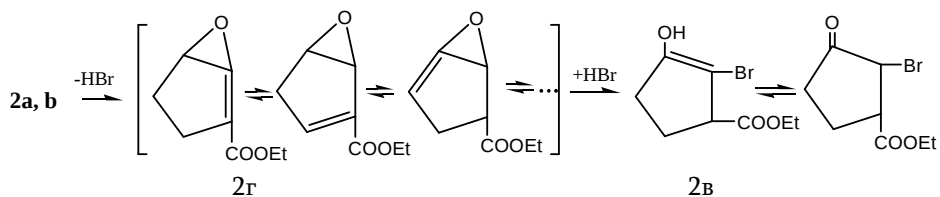
Библ. ссылок 5.

Одним из основных способов получения гетероциклических соединений является конденсация β -кетозэфиров с различными нуклеофилами. В то же время под действием тех же нуклеофилов часто имеет место раскрытие образующегося или имеющегося в исходной молекуле цикла, иногда и последующее его замыкание, что часто сопровождается сужением или расширением цикла, введением в цикл гетероатома или его заменой на другой гетероатом, а иногда деструкцией исходного соединения [1-3].

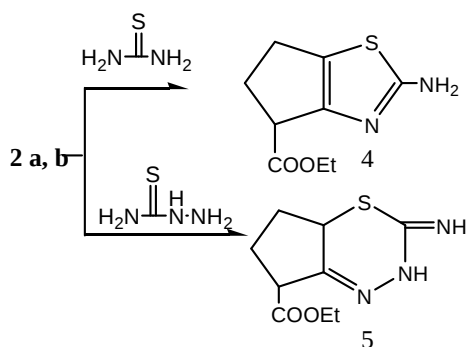
С целью изучения этих процессов нами проведено бромирование 1-этоксикарбонилциклопентанона-2 **1** [4] в среде абс. CCl_4 при 0°C . Установлено, что основными продуктами реакции являются 3-этоксикарбонил-3-бром-циклопентан-2-он **2a** и 1-этоксикарбонил-1-бром-2-циклопентан-2-он **2b**, причем соотношения продуктов могут меняться в зависимости от условий проведения реакции (температура, продолжительность) и длительности стояния продукта.



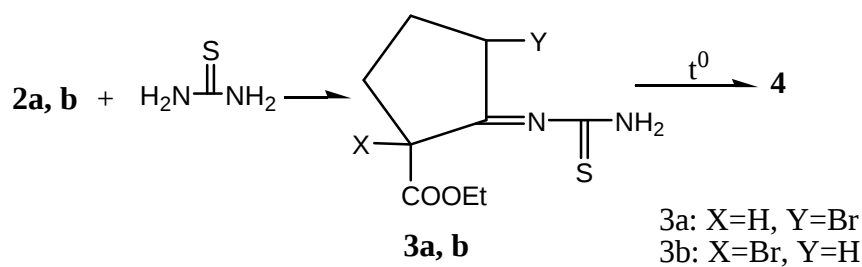
Попытки разделения полученных изомеров перегонкой продуктов под пониженным давлением привели к появлению в смеси также изомера **2в**, о чем свидетельствует дублет при 4.10 м.д в ЯМР ^1H спектре полученной смеси соединений. Образование соединения **2в** может быть представлено схемой, включающей интермедиат **2г**.



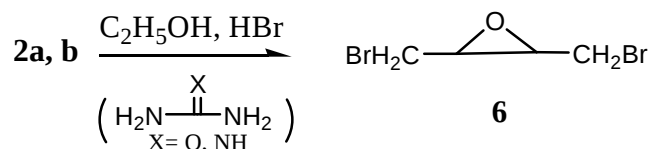
Учитывая вышесказанное, наиболее целесообразным оказалось изучение взаимодействия полученной смеси продуктов **2a** и **2б** с различными нуклеофилами без разделения. Взаимодействие смеси **2a** и **2б** с тиомочевинной и тиосемикарбазидом в условиях реакции Ганча (нагревание в среде водного этанола в присутствии бромоводорода) [5] привело к соединениям **4** и **5** с хорошими выходами.



При проведении реакции в среде сухого ацетона в случае взаимодействия **2a** и **2б** с тиомочевинной были выделены также промежуточные продукты **3a,б**, которые циклизовались в аминотиазол **4** при нагревании в абс.диоксане.

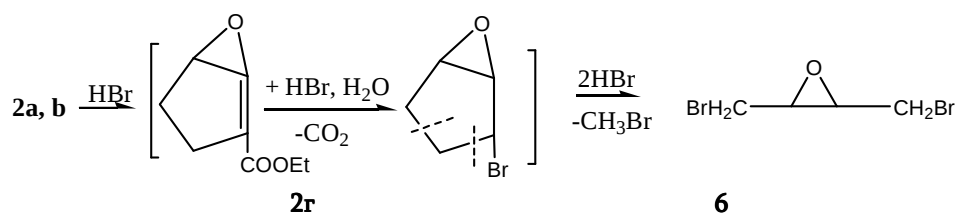


Реакции **2a, 2b** с мочевиной и гуанидином в водно-спиртовой среде привели к разрушению циклического бромкетозэфира, и в обоих случаях был выделен эпоксид **6**, строение которого удалось выяснить с помощью ИК- и ЯМР-спектроскопического исследования.



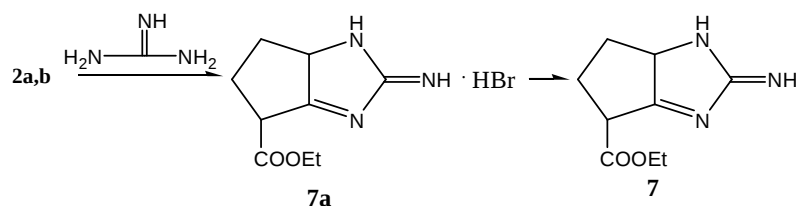
В полученном продукте отсутствовали фрагменты реагента, а полученные в ходе обеих реакций продукты были идентичны. Очевидно, роль нуклеофильного реагента в обеих реакциях ограничивается лишь промотированием имеющих место последовательных превращений.

Схему процесса можно представить следующим образом:

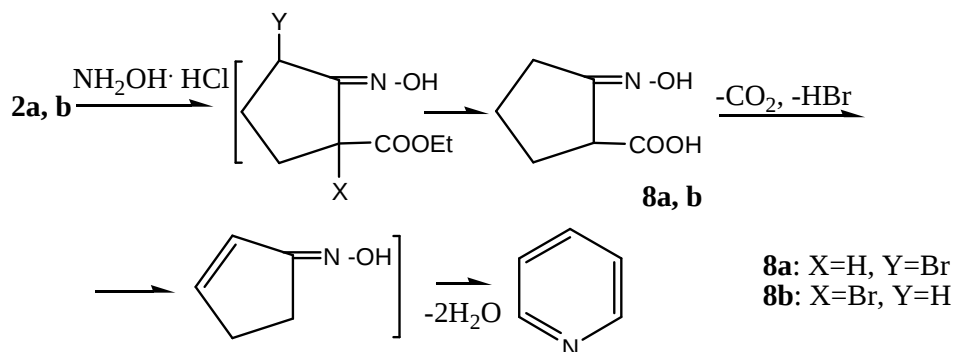


Такой ход синтеза **6** может служить косвенным доказательством образования промежуточного соединения **2r** при перегонке сырого продукта бромирования **1**.

Получить целевой имидазол **7** удалось при взаимодействии сырой смеси бромкетозэфиров с гуанидином при многодневном стоянии реагентов в среде четыреххлористого углерода при комнатной температуре.



Взаимодействие **2a, б** с гидроксиламином в условиях реакции Ганча привело к образованию пиридина. Видимо, промежуточно образовалось целевое соединение **8**, которое рециклизовалось в условиях реакции и стабилизировалось с образованием ароматического кольца. Возможный ход процесса можно представить схемой:



Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C получены при 30°C на спектрометре "Varian Mercury-300" (^1H при 300 МГц и ^{13}C при 75 МГц) в присутствии ДМСО- d_6 , внутренний стандарт – ТМС. ИК-спектры соединений сняты на спектрофотометре "UR-2" в вазелиновом масле, масс-спектры – на приборе "MX-1321A" (СССР) с использованием системы прямого ввода образца в ионный источник.

Индивидуальность и чистота полученных соединений установлены методом ТСХ на пластинках "Silufol UV-254", проявление – парами йода.

Синтез 3-бром-1-этоксикарбонилциклопентан-2-она (2). К раствору 7.8 г (0.05 моля) 1-этоксикарбонилциклопентан-2-она **1** в 10 мл абс. четыреххлористого углерода при интенсивном перемешивании при 0°C прикапывали раствор 3 мл (9.6 г, 0.06 моля) молекулярного брома в 10 мл абс. CCl_4 с такой скоростью, чтобы капля брома в растворе обесцвечивалась (приблизительно в течение 20 мин). Полученный раствор перемешивали еще в течение 1 ч при той же температуре и использовали в последующих реакциях без выделения продукта.

При перегонке продукта отделяется фракция с т.кип 110-113/3 мм, n_D^{20} 1.4800. При повторной перегонке основная часть продукта перегоняется при т.кип. 102-105/3 мм, n_D^{20} 1.5050.

2a. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.25 т (3H, $-\text{CH}_3$), 4.20 м (2H, $\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$), 2.20-2.50 м (4H, CH_2), 2.95 т (1H, CH), 4.02 т (CH-Br)

2б. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.25 т (3H, $-\text{CH}_3$), 4.20 м (2H, $\text{O}-\underline{\text{CH}_2}-\text{CH}_3$), 2.20-2.50 уш м (6H, CH_2).

2в. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц 1.25 т (3H, $-\text{CH}_3$), 4.20 м (2H, $\text{O}-\underline{\text{CH}_2}-\text{CH}_3$), 2.20-2,50 уш м (4H, CH_2), 3,32м (1H, CH); 4,10 д (1H, CH, $j=8,0$).

Синтез 1-Br- и 3-Br-карбэтокси-2-тиоурацилциклопентанов (3а, 3б). К полученному на предыдущей стадии раствору добавили 3,8 г (0.05 моля) тиомочевины и 20 мл сухого ацетона. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, в ходе чего имело место растворение тиомочевины, небольшое разогревание, затем образование осадка, количество которого постепенно увеличивалось. Перемешивали смесь при комнатной температуре еще 2 ч, затем нагревали до температуры кипения растворителя. Смесь остудили, выпавшие кристаллы отфильтровали, промыли на фильтре трет-бутиловым спиртом. Выделившиеся кристаллы промыли на фильтре хлороформом. На фильтре остались кристаллы **3а**, а из фильтрата осели кристаллы **3б**.

3а: т.пл. 167°C ; Rf 0.65 (элюент – уксусная кислота). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 1.25 т (3H, $-\text{CH}_3$), 4.20 м (2H, $\text{O}-\underline{\text{CH}_2}-\text{CH}_3$), 1.52-2.20 уш м (4H, CH_2), 2.35 т (1H, CH); 4.05 д (1H, CH-Br, $J=8,0$), 6.14 с (2H, NH_2).

3б: т.пл. 134°C ; Rf 0.88 (элюент – уксусная кислота). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.24 т (3H, $-\text{CH}_3$), 4.12 м (2H, $\text{O}-\underline{\text{CH}_2}-\text{CH}_3$), 1.52-2.45 ш м (6H, CH_2), 6.16 с (2H, NH_2).

Синтез 4-карбэтокси-5.6-дигидро-4Н-циклопента[d]тиазол-2-амин (4). 2.9 г (0.01 моля) смеси кристаллов **3а,б** кипятили с обратным холодильником в абсолютном диоксане в течение 3 ч, в ходе чего осадок растворился. Отогнали диоксан под водоструйным насосом, остаток растворили в воде и нейтрализовали раствором гидроксида аммония до $\text{pH}\approx 7-8$. Выпало 1.4 г кристаллов **4** (выход 67%) с т.пл 140°C ; Rf 0.5 (элюент – уксусная кислота).

Соединение **4** было получено также другим способом: раствор 3.8 г (0.05 моля) тиомочевины в 15 мл воды и 10 мл этанола смешали с сырым бромкетозэфиром **2а,б**, перемешивали при комнатной температуре 3 ч, затем кипятили 2 ч, нейтрализовали раствором гидроксида аммония до $\text{pH}\approx 7-8$. Выпавшие кристаллы отфильтровали, промыли четыреххлористым углеродом. Получили 5.5 г (выход 52%) кристаллов с т.пл. 140°C , которые не дали депрессии температуры плавления с кристаллами, полученными из предыдущего опыта.

Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.24 т (3H, $-\text{CH}_3$), 4.12 м (2H, $\text{O}-\underline{\text{CH}_2}-\text{CH}_3$), 2.40-2.80 м (4H, CH_2), 3.60 т (1H, CH), 6.50 с (2H, NH_2). ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 13.88; 25.46; 30.82; 45.11; 59.59. Масс спектр: 212 [M $^+$] (47)

Синтез 7-карбэтокси-4а,5,6,7-тетрагидроциклопента[е][1,3,4]тиадиазин-3(2H)-имина (5). К раствору **2а,б**, полученному на первой стадии, добавили раствор 4,5 г (0.05 моля) тиосемикарбазида в 15 мл воды и 10 мл этанола, перемешивали 1 ч при комнатной температуре, затем кипятили 3 ч. Реакционную смесь остудили, нейтрализовали аммиачным раствором до $\text{pH}\approx 7-8$. Осевшие кристаллы отфильтровали, промыли спиртом, затем петролейным эфиром. Получили 6 г белых кристаллов **7** (выход 60%) с т.пл. 154°C .

Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.24 т (3H, $-\text{CH}_3$), 4.15 м (2H, $\text{O}-\underline{\text{CH}_2}-\text{CH}_3$), 2.40-2.80 уш м (4H, CH_2), 2.95 т (1H, CH), 5.68 с (2H, NH), 9.18 с (H, NH).

Синтез 2,3-бис-бромметилоксирана (6). К раствору **2а,б**, полученному на первой стадии, добавили раствор 3 г (0.05 моля) мочевины или 6.15 г (0.05 моля) азотнокислого гуанидина в 25 мл воды и 10 мл этанола, перемешивали 1 ч при комнатной температуре, затем кипятили 3 ч. При остывании реакционной смеси осели кристаллы. Их отфильтровали, промыли спиртом, затем петролейным эфиром. Получили белые кристаллы **6** с д.пл. 118°C. Выход 49 и 53%, соответственно.

Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 4.12 д (4H, $\text{CH}_2\text{-Br}$), 4.65 т (2H, CH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 37.61; 53.22. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3070 (эпоксидн.)

Синтез 4-карбэтокси-4,5,6,6а-тетрагидроциклопента[d]имидазол-2(1H)-имина (7). К сырому раствору **2а,б** добавили 6.15 г (0.05 моля) азотнокислого гуанидина. Смесь перемешивали при комнатной температуре 4ч и оставили в эксикаторе с конц серной кислотой на 3-4 дня, время от времени перемешивая. Жидкость слили, осадок промыли эфиром. При его упаривании остались белые кристаллы **7а** с д.пл. 143°C. Полученные кристаллы растворили в воде, нейтрализовали раствором гидроксида аммония до $\text{pH} \approx 7-8$ и экстрагировали эфиром. При его упаривании осталась вязкая масса, которая кристаллизуется при длительном стоянии с образованием низкоплавких кристаллов **7** с т.пл. 92°C. Выделили 5.5 г (выход 56%) соединения **7**; Rf 0.56 (элюент – уксусная кислота-ацетон, 1:1).

Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.22 т (3H, $-\text{CH}_3$), 4.10 м (2H, $\text{O-CH}_2\text{-CH}_3$), 1.80-2.22 уш м (4H, CH_2), 2.45 м (1H, CH), 3.60 т (1H, CH), 8.50-8.85 уш с (2H, NH).

3- Br- եՎ 1-Br-Էթօքսիլաւրֆօսֆօնիւթիւլոդէնսսւն-2-ՈՒԻ ԲԻՆՈՒՎԵՈՖԻԼՆԵՐԻ ՀԵՏ ՓՈԽԱԶԴԵՑՈՒԹՅԱՆ ՀԵՏԱԶՈՏՈՒՄԸ

Ա. Ա. ԱՎԵՏԻՍՅԱՆ, Լ. Ա. ԽԱԶԱՏՐՅԱՆ և Ռ. Ֆ. ՊԱՊՈՅԱՆ

1-Էթօքսիլաւրֆօսֆօնիլցիկլոպէնտանօն-2-ի բրոմացմամբ ստացվել է 3-Br- **2а** և 1-Br-էթօքսիլաւրֆօսֆօնիլցիկլոպէնտանօն-2-ն **2б** խառնուրդ և հետազոտվել է նրա փոխազդեցությունը նուկլեոֆիլների՝ թիոմիզանյութի, թիոսեմիկարբազիդի, միզանյութի, գուանիդինի և հիդրօքսիլամինի հետ: Հայտնաբերվել է, որ **2а** և **2б** խառնուրդի փոխազդեցությունը առաջին երկու նուկլեոֆիլների հետ առանց նրա նախնական թորման Հանչի ռեակցիայի պայմաններում բերում է նպատակային **4** և **5** հետերոցիկլիկ միացությունների առաջացմանը: Չոր ացետոնի միջավայրում թիոմիզանյութի հետ փոխազդեցության արդյունքում հնարավոր եղավ անջատել միջանկյալ **3а** և **3б** միացությունները, որոնք բացարձակ դիօքսանում տաքացնելից ցիկլացվեցին մեկ վերջնական **4** արգասիքի առաջացումով: Գուանիդինի հետ կոնդենսումը նպատակային հետերոցիկլիկ առաջացմամբ իրականացվել է ավելի մեղմ պայմաններում, իսկ **2а** և **2б** խառնուրդի տաքացումը միզանյութի և գուանիդինի հետ ջրային էթանոլի միջավայրում հանգեցրել է ցիկլոպենտանային օդակի ճեղքմանը և օքսիրան **6**-ի ստացմանը: **2а** և **2б** խառնուրդի նույն պայմաններում հիդրօքսիլամինի հետ փոխազդեցությունից ստացվել է պիրիդին:

RESEARCH OF INTERACTION OF 3-Br- AND 1-Br- 1-ETHOXYCARBONYLCYCLOPENTAN-2-ONE WITH NUCLEOPHILES

A. A. AVETISSYAN, L. A. KHACHATRYAN and R. F. PAPOYAN

Yerevan State University
1 A. Manoukyan, Yerevan, 0025, Armenia
E – mail: ruzanpapoyan@yahoo.com

By bromination of ethoxycarbonylcyclopentan-2-one was obtained a mixture of 3-Br-(**2a**) and 1-Br-1-ethoxycarbonylcyclopentan-2-one (**2b**) and their interaction with nucleophiles: thiourea, thiosemicarbamide, urea, guanidine and hydroxylamine was researched. It is shown that in carrying out syntheses without preliminary distillation of a mixture of **2a** and **2b** with the first two nucleophiles in the reaction conditions of Hanch target condensation products-heterocyclic compounds **4** and **5** are obtained in good yields.

The syntheses in the environment of dry acetone in case of thiourea resulted in isolation of intermediate products **3a** and **3b**, which cyclized into one final product **4** when heated in dry dioxane.

The condensation product with guanidine **8** was obtained in milder conditions, but heating the mixture of **2a** and **2b** with urea and guanidine in aqueous alcohol media led to the splitting of the cyclopentane ring and obtaining of oxyrane **6**. While interaction of mixture of **2a** and **2b** with hydroxylamine under the same conditions was obtained pyridine.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Литвинов В.П. // Успехи химии, 1999, т. 68(1), с. 45.
- [2] Кочетков Н.В., Будовский Э.И. Органическая химия нуклеиновых кислот. М., Химия, 1970, с.437
- [3] Джоуль Дж, Миллс К. Химия гетероциклических соединений. М, Мир, 2004, с.275
- [4] Агрономов А.Е., Шабаров Ю.С. Лабораторные работы в органическом практикуме. М., Химия, 1974, с.108
- [5] Общая органическая химия / под ред. Кочеткова Н.В. в 12 томах. М., Химия, т. 5, с. 395.