

А. А. Уткина*, А. В. Куркин, М. А. Юровская

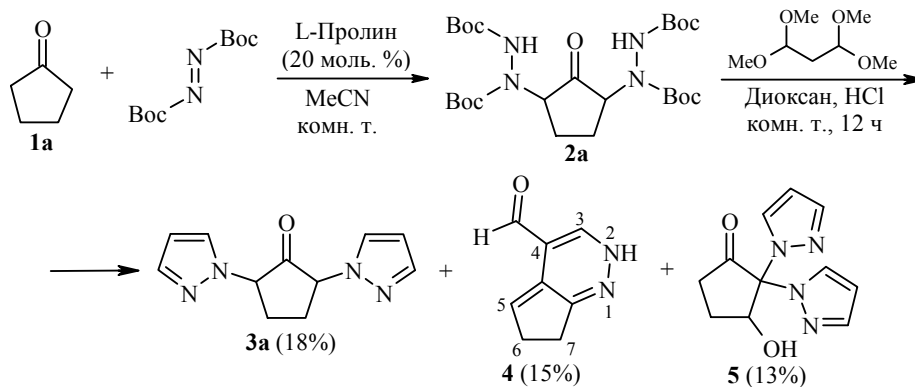
**НЕОЖИДАННОЕ НАПРАВЛЕНИЕ ЦИКЛИЗАЦИИ
 α,α' -ДИАМИНИРОВАННОГО ЦИКЛОПЕНТАНОНА
ТЕТРАМЕТИЛАЦЕТАЛЕМ МАЛОНОВОГО ДИАЛЬДЕГИДА**

При детальном исследовании процесса циклизации α -аминированных карбоциклических кетонов тетраметилацеталем малонового диальдегида, наряду с образованием соответствующих пиразолов, неожиданно были обнаружены новые соединения. Для циклопентанона это – 6,7-дигидро-4*H*-циклопента[с]пиридазин-4-карбальдегид и 3-гидрокси-2,2-ди(1*H*-пиразол-1-ил)циклопентанон. Для циклогексанона удалось выделить интермедиат циклизации в пиразол – *трет*-бутиловый эфир 1-(2-оксоциклогексил)-2-(3-оксопроп-1-ен-1-ил)гидразинкарбоновой кислоты.

Ключевые слова: *трет*-бутиловый эфир 1-(2-оксоциклогексил)-2-(3-оксопроп-1-ен-1-ил)гидразинкарбоновой кислоты, ди-*трет*-бутиловый эфир азодикарбоновой кислоты, 6,7-дигидро-4*H*-циклопента[с]пиридазин-4-карбальдегид, 3-гидрокси-2,2-ди(1*H*-пиразол-1-ил)циклопентанон, пиразолы, L-пролин, тетраметилацеталь малонового диальдегида, циклогексанон, циклопентанон, стереоселективное α -аминирование, циклизация.

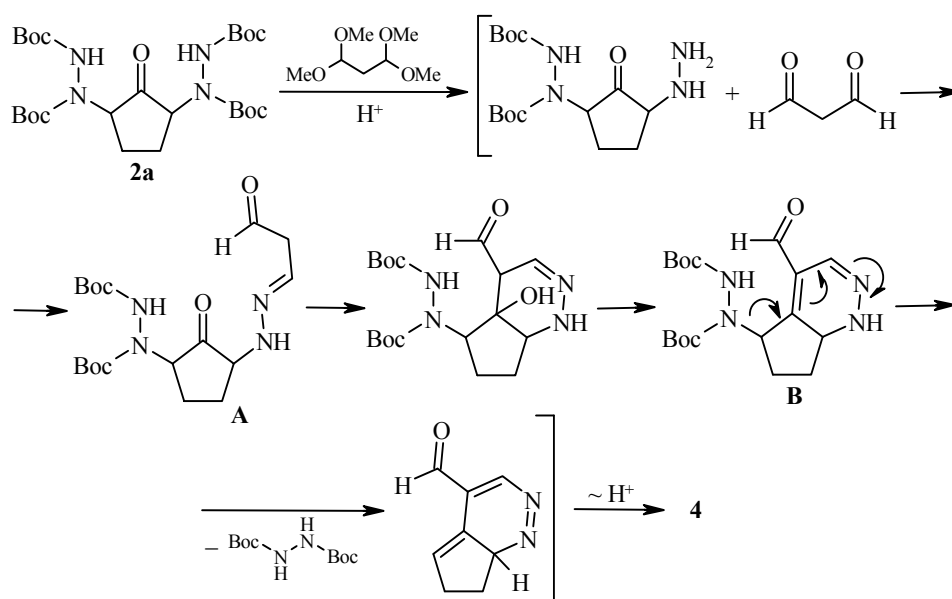
Ранее мы разработали оригинальный метод синтеза производных пиразола с хиральным заместителем при атоме азота с очень высокой степенью оптической чистоты (*ee* 99%) [1]. Метод основан на стереоселективной реакции α -аминирования 3-фенилпропаналя, катализируемой L-пролином, с последующей циклизацией тетраметилацеталем малонового диальдегида [2]. Распространение этой синтетической последовательности на карбоциклические кетоны также показало возможность получения соответствующих производных пиразола, однако для циклопентанона их выходы не превышали 35% [3]. Это побудило нас детально исследовать состав образующихся сложных реакционных смесей, при этом были обнаружены неожиданные новые параллельно протекающие побочные процессы.

Действительно, в реакции соединения **2a** (продукта α,α' -диаминирования [4] циклопентанона (**1a**) с тетраметилацеталем малонового диальдегида, помимо пиразола **3a** [3], образуются ещё два новых неожиданных соединения **4** и **5**.



Следует отметить, что для разделения полученной сложной реакционной смеси, потребовалось многократное хроматографирование с использованием различных элюентов, которое, как известно [3, 4], приводит к рацемизации как исходного продукта α -аминирования, так и соответствующих пиразолов. Впрочем, изучение стереохимических аспектов образующихся побочных продуктов не входило в задачи этой работы, поэтому приведённые на схемах структуры условно изображены как рацематы. Структура соединения **4** установлена ЯМР ^1H и ^{13}C спектроскопией, а также масс-спектрометрией. Действительно, в спектре ЯМР ^1H соединения **4** проявляется дублетный сигнал протона альдегидной группы при 8.54 м. д. и отсутствуют сигналы протонов *трет*-бутильных групп, а специальные эксперименты (^1H - ^1H COSY, ^1H - ^{13}C HMBC и HSQC) позволили сделать корректные отнесения сигналов остальных протонов (таблица).

Образование соединения **4** можно представить следующей схемой:



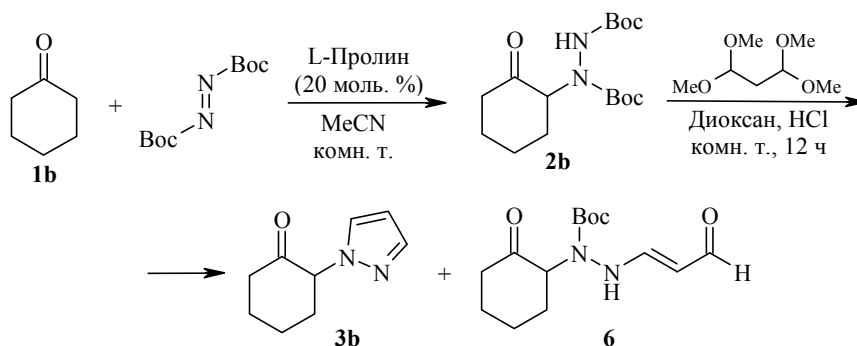
Результаты структурно значимых корреляций в спектрах 2D ^1H - ^1H и ^1H - ^{13}C для соединения **4**

Группа атомов	Химические сдвиги, δ , м. д.				
	Спектр ЯМР ^1H	Спектр ЯМР ^{13}C	Протоны и атомы углерода, с которыми есть корреляции		
			^1H - ^1H COSY	^1H - ^{13}C HSQC	^1H - ^{13}C HMBC
CH_2	2.65–2.70	23.9	7.87	23.9	2.73–2.79, 7.87
CH_2	2.73–2.79	35.2	7.87	35.2	2.65–2.70
H-3	6.38	106.8	7.67, 8.54	106.8	7.67, 8.54
NH	7.67	–	6.38	–	–
H-5	7.87	146.0	2.65–2.70, 2.73–2.79	146.0	2.65–2.70, 2.73–2.79
C-4	–	141.3	–	–	8.54, 7.67, 7.87
CHO	8.54	200.8	6.38	–	7.87

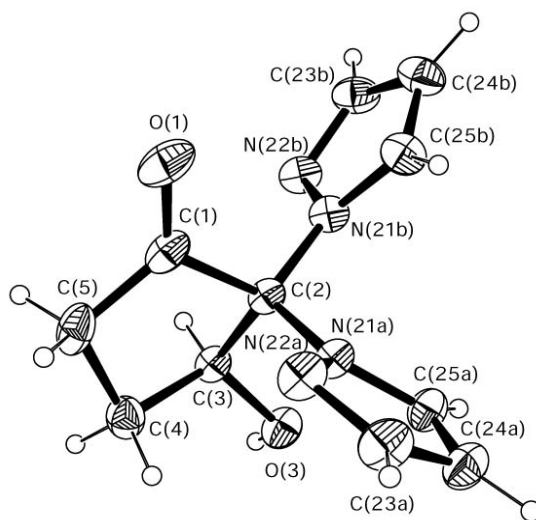
По-видимому, в кислой среде одновременно происходит удаление защитных Boc-групп и гидролиз 1,1,3,3-тетраметоксипропана, что сопровождается образованием гидразона **A**, который претерпевает внутримолекулярную кротоновую конденсацию с участием кетогруппы (образование интермедиата **B**). Элиминирование защищённого гидразина из интермедиата **B** и приводит к образованию соединения **4**.

Структура соединения **5** установлена на основании данных РСА (рисунок). Возможно, интермедиатом при его образовании может быть продукт до сих пор не обнаруженного процесса α,α -диаминирования. Механизм образования соединения **5** в настоящее время изучается.

В аналогичной реакции циклогексанона (**1b**) процесс идёт иначе: преимущественно образуется продукт α -моноаминирования, дальнейшая циклизация которого приводит к образованию ожидаемого замещённого пиразола **3b** [3], кроме него был выделен *трет*-бутиловый эфир 1-(2-оксоциклогексил)-2-[(1)-3-оксопроп-1-ен-1-ил]гидразинкарбоновой кислоты (**6**), являющийся непосредственным предшественником циклизации в пиразол.



В спектре ЯМР ^1H соединения **6** помимо сигналов протонов циклогексанового фрагмента наблюдаются характеристические для этой структуры сигналы альдегидного протона (9.14 м. д.), протонов *трет*-бутильной группы (1.39 м. д.) и винильных протонов при 5.31 и 6.98 м. д.



Молекулярная структура соединения **5** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью

Таким образом, нам удалось обнаружить, помимо описанного ранее и ожидаемого образования пиразолов при циклизации продуктов α -аминирования карбоциклических кетонов с 1,1,3,3-тетраметоксипропаном [3], ряд новых процессов, приводящих к образованию неизвестных до сих пор структур.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C с использованием двумерной спектроскопии ^1H - ^1H COSY, ^1H - ^{13}C HMBC и ^1H - ^{13}C HSQC записаны в CDCl_3 на спектрометре Bruker AMX-400 с рабочей частотой 400 и 100 МГц для ядер ^1H и ^{13}C соответственно, внутренний стандарт ТМС. Масс-спектры зарегистрированы на приборе MC Finnigan MAT ITD-700 (ЭУ, энергия ионизации 70 эВ). Хромато-масс-спектральные исследования реакционных смесей и полученных соединений проведены на жидкостном хроматографе Shimadzu Analytical HPLC SCL10Avp, масс-спектрометр PE SCIХ API 150 (электро-распыление, положительная ионизация). Масс-спектр высокого разрешения (ESI) записан на спектрометре Bruker micrOTOP-2 при потенциале капилляра 4.5 мВ с прямым (шприцевым) вводом раствора образца в MeCN (3 мкл/мин) в режиме регистрации положительных ионов (диапазон масс 50–3000 Да), основной поток азота 4 л/мин (180 °С). Удельное вращение измерено на поляриметре Jasco DIP-360 (589 нм). Контроль за ходом реакций и чистотой полученных соединений осуществлён методом ТСХ (в системах петролейный эфир – EtOAc, Et₂O–CH₂Cl₂ в различных соотношениях, проявление парами иода, раствором KMnO₄).

Коммерчески доступные соединения – ди-*трет*-бутиловый эфир азодикарбоновой кислоты, циклопентанон, циклогексанон, L-пролин ($[\alpha]_D^{20}$ –84°, $c = 2$) – использовали без дополнительной очистки.

Тетра-трет-бутиловый эфир 1,1'-(2-оксоциклопентан-1,3-диил)дигидразин-1,2-дикарбоновой кислоты (2a) и ди-трет-бутиловый эфир 1-(2-оксоциклогексил)гидразин-1,2-дикарбоновой кислоты (2b) получены по методикам работы [3]. Физико-химические характеристики и спектры ЯМР совпадают с литературными данными.

Взаимодействие гидразинов 2a,b с тетраметилацеталем малонового диальдегида (общая методика). К раствору 2.75 ммоль соединения **2a** или **2b** в 5 мл диоксана, насыщенного HCl, добавляют 1.36 г (8.30 ммоль) тетраметилацетала малонового диальдегида и перемешивают при комнатной температуре 12 ч. Реакционную смесь упаривают в вакууме досуха, добавляют воду, нейтрализуют раствором NaHCO₃ и экстрагируют CH₂Cl₂ (3 × 15 мл). Органический слой отделяют, сушат над Na₂SO₄, растворитель удаляют в вакууме. Остаток разделяют хроматографически на колонке с силикагелем.

2,5-Ди-(1H-пиразол-1-ил)циклопентанон (3a). Хроматографическое разделение проводят элюируя смесью петролейный эфир – EtOAc, 3:1, выделяют 0.11 г (18%) соединения **3a** в виде желтоватого масла, затвердевающего при стоянии (R_f 0.8), и смесь соединений **4** и **5** (R_f 0.3). Спектры и константы соединения **3a** идентичны описанным в работе [3].

6,7-Дигидро-4H-циклопента[c]пиридазин-4-карбальдегид (4). Элюируют смесью петролейный эфир – MeOH, 10:1 (R_f 0.3). Выход 0.06 г (15%). Бесцветное масло. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.65–2.70 (2H, м, CH₂); 2.73–2.79 (2H, м, CH₂); 6.38 (1H, д. д., $J = 2.6, J = 1.6$, H-3); 7.67 (1H, д., $J = 1.6$, NH); 7.87 (1H, т., $J = 3.1$, H-5); 8.54 (1H, д., $J = 2.6$, CHO). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 23.9; 35.2; 106.8; 128.7; 141.3; 146.0; 148.2; 200.8. Найдено, m/z : 149.0636 $[\text{M}+\text{H}]^+$. C₈H₈N₂O. Вычислено, m/z : 149.0631.

3-Гидрокси-2,2-ди(1H-пиразол-1-ил)-циклопентанон (5). Элюируют смесью петролейный эфир – MeOH, 10:1 (R_f 0.2). Выход 0.08 г (13%). Прозрачное кристаллическое вещество. Т. пл. 111–113 °С (с разл.). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.98–2.08 (1H, м) и 2.09–2.18 (1H, м, 4-CH₂); 2.70 (0.60H, д. д. д., $J = 9.3, J = 4.6, J = 0.5$), 2.65

(0.40H, д. д. д, $J = 9.3, J = 4.6, J = 0.5$), 2.89 (0.35H, д. д. д, $J = 9.3, J = 7.7, J = 0.6$) и 2.84 (0.65H, д. д. д, $J = 9.3, J = 7.7, J = 0.6, 5\text{-CH}_2$); 4.88 (1H, уш. с, OH); 5.25 (1H, т, $J = 4.6$ СНОН); 6.34–6.37 (2H, м, Н-4,4' пиразол); 7.49 (1H, д. д, $J = 2.6, J = 0.6$, Н-5 пиразол); 7.58 (1H, д. д, $J = 1.8, J = 0.5$, Н-5' пиразол) 7.62 (1H, д. д, $J = 1.8, J = 0.5$, Н-3' пиразол); 7.67 (1H, д. д, $J = 2.6, J = 0.6$, Н-3 пиразол). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 25.0, 34.1; 76.0; 94.7; 107.1; 107.7; 128.4; 130.7; 140.2 (2C); 203.6. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 165 [$\text{M}-\text{C}_3\text{H}_3\text{N}_2$] $^+$ (62), 137 (22), 119 (72), 95 (100), 81 (22), 69 (18). Найдено, %: С 56.40; Н 5.68; N 23.98. $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_2$. Вычислено, %: С 56.89; Н 5.21; N 24.12.

2-(1-Пиразол-1-ил)циклогексанон (3b). Остаток после упаривания реакционной смеси (соединения **3b** и **6**) разделяют на колонке с силикагелем в системе петролейный эфир – EtOAc, 1:1. Выход 0.28 г (61%). R_f 0.7. Спектры и константы соединения **3b** идентичны описанным в работе [3].

трет-Бутиловый эфир 1-(2-оксоциклогексил)-2-[(1)-3-оксопроп-1-ен-1-ил]-гидразинкарбоновой кислоты (6). Выход 0.10 г (13%). R_f 0.2. Светло-жёлтое масло, затвердевающее при стоянии. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.39 (9H, с, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 1.53–1.64 (1H, м) и 1.66–1.76 (1H, м, CH_2); 1.76–1.86 (1H, м) и 1.95–2.02 (1H, м, CH_2); 2.04–2.10 (1H, м) и 2.30 (1H, д. д. д, $J = 6.1, J = 14.0, J = 14.0$, CH_2); 2.39–2.52 (2H, м, CH_2); 4.06–4.14 (1H, м, CH_2CH); 5.31 (1H, д. д, $J = 12.8, J = 7.9$, СНСНО); 6.80 (1H, уш. с, NH); 6.98 (1H, д, $J = 12.8$, СНNH); 9.14 (1H, д, $J = 7.9$, СНО). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 24.2; 26.8; 28.1; 31.5; 41.3; 72.8; 82.1; 104.4; 153.8; 158.0; 189.9; 206.9. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 283 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ (100), 227 (87), 165 (48). Найдено, %: С 59.83; Н 7.82; N 9.87. $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: С 59.56; Н 7.85; N 9.92.

Рентгеноструктурное исследование соединения 5. Кристаллы соединения **5**, выращенные из MeOH при 22 °С, моноклинные: a 11.4360(11), b 9.5925(9), c 11.5968(11) Å; β 117.25(2)°; V 1131.0(3) Å³; M_r 232.25; Z 4; пространственная группа $P2_1/c$; $\mu(\text{AgK}\alpha)$ 0.06 мм⁻¹; $F(000)$ 488. Параметры элементарной ячейки и интенсивности 2458 отражений (2458 независимых, $R_{\text{int}} = 0.026$) измерены на дифрактометре CAD4 [5] (AgK α -излучение, точечный сцинтилляционный детектор, графитовый монохроматор, ω -сканирование, $\theta_{\text{макс}}$ 21°). Полная кристаллографическая информация опубликована в работе [6].

Авторы благодарят А. О. Чижова (ИОХ РАН) за регистрацию масс-спектров высокого разрешения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. А. В. Куркин, А. А. Уткина, М. А. Юровская, ХТС, 127 (2008). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **44**, 106 (2008).]
2. В. List, *J. Am. Chem. Soc.*, **124**, 5656 (2002).
3. А. А. Уткина, А. В. Куркин, М. А. Юровская, ХТС, 347 (2012). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **48**, 327 (2012).]
4. Y. Hayashi, S. Aratake, Y. Imai, K. Hibino, Q.-Y. Chen, J. Yamaguchi, T. Uchimaru, *Chem.-Asian J.*, **3**, 225 (2008).
5. G. M. Sheldrick, *Acta Crystallogr., Sect. A: Found. Crystallogr.*, **A64**, 112 (2008).
6. V. B. Rybakov, A. A. Utkina, A. V. Kurkin, M. A. Yurovskaya, *Acta Crystallogr., Sect. E: Struct. Rep. Online*, **E68**, o844 (2012).

Московский государственный университет
им. М. В. Ломоносова,
Ленинские горы, д. 1, стр. 3, Москва 119991, Россия
e-mail: AnastasiaUtkina@mail.ru

Поступило 21.02.2012