

Н. П. Соловьева, В. Д. Димитрова^а, М. П. Немерюк^а, О. С. Анисимова,
А. Л. Седов*, В. Ф. Травень^а

**ПРЕВРАЩЕНИЯ КУМАРИНОВ, СОПРОВОЖДАЮЩИЕСЯ
ПРОМЕЖУТОЧНЫМ РАСКРЫТИЕМ И РЕЦИКЛИЗАЦИЕЙ
ЛАКТОННОГО КОЛЬЦА**

**3*. ИЗУЧЕНИЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ 3-ЭТОКСИКАРБОНИЛКУМАРИНОВ
С ЦИАНАЦЕТИЛГИДРАЗИНАМИ МЕТОДОМ СПЕКТРОСКОПИИ ЯМР**

Методом спектроскопии ЯМР ¹Н исследовано взаимодействие 3-этоксикарбонилкумарина с производными цианацетилгидразина непосредственно в ампуле спектрометра ЯМР. Установлена структура компонентов реакционных смесей и проведена оценка их относительных концентраций на разных стадиях протекания реакции. Проанализирована последовательность процессов, происходящих в исследуемых реакциях. Установлены как общие закономерности, так и различия в ходе протекания данной реакции при использовании в качестве второго компонента цианацетилгидразина или его N-изопропилиденового производного.

Ключевые слова: производные цианацетилгидразина, 3-этоксикарбонилкумарин, раскрытие и рециклизация лактонного кольца кумаринов, реакция Михаэля, спектроскопия ЯМР ¹Н в изучении продуктов реакции и реакционных масс.

В продолжение работ, в которых ранее взаимодействие 3-этоксикарбонилкумарина **1** с цианацетилгидразинами **2** изучалось методом масс-спектрометрии [2, 3], мы провели исследование данной реакции методом спектроскопии ЯМР ¹Н непосредственно в ампуле для регистрации спектров. В качестве второго компонента реакции использовали как сам цианацетилгидразин (**2a**), так и его изопропилиденовое производное **2b**. Реакцию проводили в 1 мл метанола-d₄ при эквимолекулярном соотношении компонентов реакции **1** + **2a** и **1** + **2b**.

Характеристики полученных спектров ЯМР ¹Н представлены в табл. 1 и 2. Для надежной идентификации компонентов реакционной массы были проанализированы спектры ЯМР ¹Н индивидуальных исходных веществ **1** и **2a,b** (растворитель метанол-d₄ и ДМСО-d₆) и соединений, которые могли служить модельными структурами для продуктов реакций (аддукты **5** и **6**, см. далее). Следует отметить, что соединения **2a,b** в растворах, судя по спектрам ЯМР ¹Н, существуют в виде смеси амидных конформеров (см. табл. 1). При регистрации спектров ЯМР ¹Н растворов соединений **1** + **2** в метаноле-d₄** происходит достаточно быстрый дейтерообмен с образованием фрагментов CHD и CD₂, что приводит как к заметному

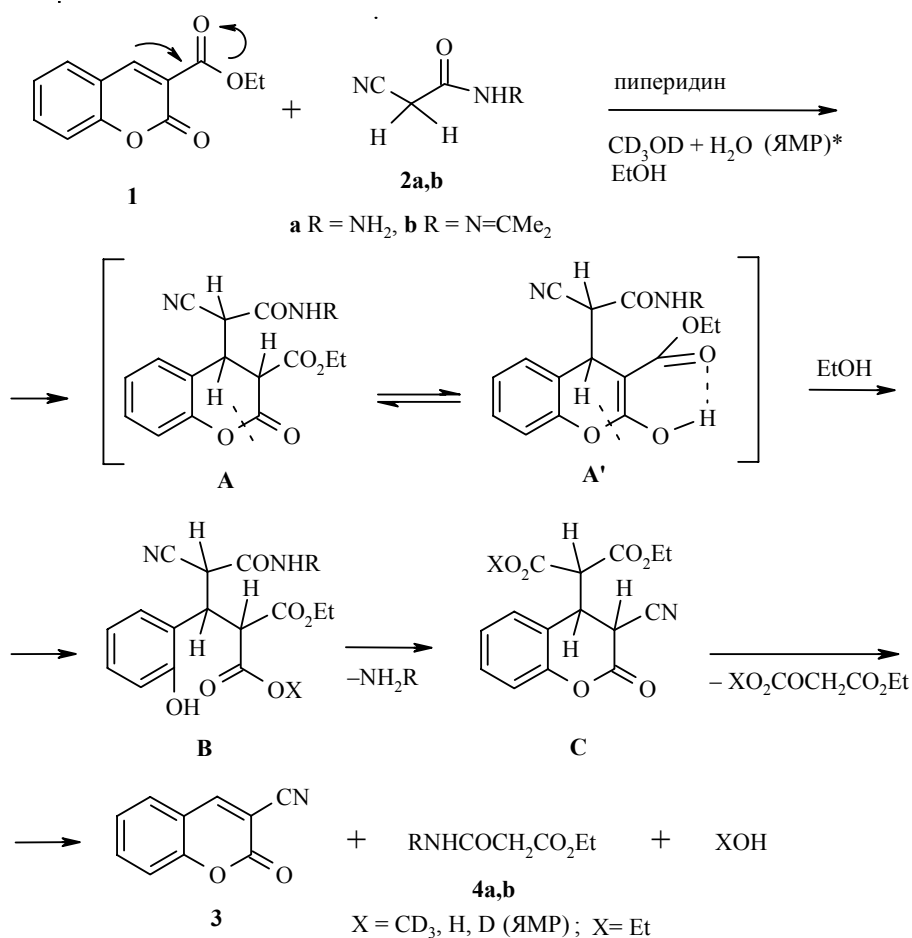
* Сообщение 2 см. [1].

** H₂O в метаноле-d₄ частично или полностью дейтерирована.

уменьшению интенсивности синглета метиленовых протонов в спектрах, так и к появлению триплетного сигнала, соответствующего фрагменту CHD (небольшое изменение значения химического сдвига происходит за счет изотопного замещения, $\Delta\delta = \delta\text{CH}_2 - \delta\text{CHD} \sim 0.01 - 0.02$ м. д., табл. 1).

Ранее, при масс-спектрометрическом исследовании [2] строения компонентов реакционных смесей, оставшихся после выделения 3-цианкумарина **3** из аналогичной реакции **1** + **2**, проведенной в лабораторных условиях в спирте в присутствии каталитического количества пиперидина, была предложена схема первого этапа взаимодействия 3-этоксикарбонилкумарина **1** с производными цианацетилгидразина **2a,b**, который приводит к образованию 3-цианкумарина. Согласно этой схеме, первоначально происходит присоединение гидразина **2** по положению 4 кумаринового

Схема 1



* При масс-спектрометрическом исследовании анализировали реакционные смеси **1** + **2** в спирте, для изучения реакции **1** + **2** методом спектроскопии ЯМР ^1H в качестве растворителя использовали метанол- d_4 , всегда содержащий небольшие количества H_2O , HDO и D_2O . В метаноле- d_4 метиленовые протоны соединений **2a,b** и **4a,b** легко обмениваются на D (см. текст), вследствие чего во всех структурах, рассмотренных в ходе исследования методом ЯМР, метиновые протоны (кроме H-4), а также протоны при группе NH реально замещены на D.

Спектры ЯМР ¹H соединений 1–3, 7

Соединение	Химические сдвиги, δ, м. д. (J, Гц)*									
	Кумариновый фрагмент					Фрагмент цианацетилгидрида				
	H-4 (с)	H-5 (д)	H-6 (м)	H-7 (м)	H-8 (д)	3-Z**	CH ₂	CH ₃	NH	
1	8.72	7.91 (³ J = 7.6)	7.40	7.73	7.42 (³ J = 8.4)	1.31 (т, ³ J = 7.2, CH ₃); 4.30 (к, ³ J = 7.2, CH ₂)	–	–	–	–
3	8.96	7.82 (³ J = 7.6)	7.47	7.81	7.52 (³ J = 8.8)	–	–	–	–	–
2b***	–	–	–	–	–	–	4.01 (с) 3.76 (с)	1.84, 1.90 (с) 1.85, 1.93 (с)	10.59 (уш. с) 10.30 (уш. с)	–
1 + 2a***	8.70	7.80 (³ J = 7.6)	7.42	7.74	7.38 (³ J = 8.4)	1.41 (т, ³ J = 7.2, CH ₃); 4.40 (к, ³ J = 7.2, CH ₂)	3.55 (с, CH ₂), 3.54 (т, ² J _{HD} = 2.8, CHD)	–	–	–
1 + 2b***	8.70	7.80 (³ J = 7.6)	7.42	7.74	7.39 (³ J = 8.4)	1.42 (т, ³ J = 7.2, CH ₃); 4.41 (к, ³ J = 7.2, CH ₂)	3.92 (с, CH ₂), 3.90 (т, ² J _{HD} = 2.8, CHD)	1.91, 2.00	–	–
	8.72	7.91 (³ J = 7.6)	7.40	7.73	7.42 (³ J = 8.4)	1.31 (т, ³ J = 7.2, CH ₃); 4.30 (к, ³ J = 7.2, CH ₂)	3.98 (с, CH ₂), 3.96 (т, ² J _{HD} = 2.8, CHD)	1.99, 2.06	–	–
							4.00 (с, CH ₂) 3.76 (с, CH ₂)	1.84, 1.89 1.85, 1.93	10.60 10.30	

7a	8.80	7.99 (³ J = 7.7)	7.44	7.73	7.48 (³ J = 8.0)	4.92 (уш. с, NH ₂); 9.59 (уш. с, NH)	-	-	-
7b	8.98	8.05 (³ J = 7.6)	7.42	7.78	7.48 (³ J = 8.2)	1.96, 2.04 (с, CH ₃); 11.20 (уш. с, NH)	-	-	-

* Спектры ЯМР ¹H снимали в ДМСО-d₆ (соединения **1**, **2b**, **3** и **7a**, **b**) и MeOH-d₄ (соединения **1+2a** и **1+2b**). 3-Цианокумарин **3** в метаноле-d₄ не растворим.

** **1** Z = CO₂Et, **7 a** Z = CONHNH₂, **b** Z = CONHNMe₂.

*** Соединения **2a,b** в растворах метанола-d₄ и ДМСО-d₆ представлены смесью амидных конформеров; в первой строке приведены химические сдвиги протонов преобладающего изомера, затем – минорной формы; относительное содержание амидных изомеров для **2b** (ДМСО-d₆) – 65 и 35%; для **1 + 2a** (метанол-d₄) – 80 и 20%; для **1 + 2b** (метанол-d₄) – 55 и 45%; для **1 + 2b** (ДМСО-d₆) – 65 и 35%. Растворы **1 + 2a** и **1 + 2b** не содержат катализатора (пиперидина); описание структуры минорных продуктов представлено в тексте. В растворе метанола-d₄ метиленовые протоны в **2a,b** обмениваются на D, вследствие чего данные протоны представлены в спектрах как синглетами (фрагмент CH₂), так и триплетами (фрагмент CHD).

ядра (структура **A**). Далее пирановый цикл размыкается с присоединением молекулы спирта (структура **B**). Последовательное отщепление молекулы гидразина и замыкание пиранового цикла (структура **C**), отщепление малонового эфира приводят в конечном итоге к образованию цианокумарина **3**. В свою очередь малоновый эфир легко взаимодействует с ранее выделившимся гидразином, что приводит к появлению в реакционной смеси моногидразидов малонового эфира **4**. Отщепляющиеся в процессе рециклизации гидразины вступают также в реакцию с исходным 3-этоксикарбонилкумарином **1**, причем взаимодействие идет как по этоксикарбонильной группе с образованием соответствующего гидразида кумарин-3-карбоновой кислоты, так и путем присоединения гидразинов по положению 4 лактонного кольца [2].

При изучении реакции методом ЯМР ^1H первоначально был проанализирован спектр свежеприготовленного раствора в метаноле- d_4 соединений **1** и **2a** без добавления катализатора – пиперидина. В записанном спектре наряду с сигналами исходных соединений **1** и **2a** (табл. 1) отчетливо фиксировались малоинтенсивные сигналы ($\leq 1\%$) цианокумарина **3** (синглет протона Н-4 при 8.69 м. д.); малоинтенсивные сигналы этильных протонов фрагмента EtOCO , принадлежащего моногидразиду малонового эфира **4a** (δ , м. д.: 1.29, т, 4.20, к), а также малоинтенсивный мультиплет ($\sim 1\%$) ароматических протонов в интервале 6.80–7.20 м. д. В спектре ЯМР ^1H исследуемого раствора, зарегистрированном спустя 20 мин, наблюдалось увеличение концентрации образовавшихся продуктов реакции до $\sim 5\%$ (относительно исходного **1**). Таким образом, из данного эксперимента следует, что образование цианокумарина **3** происходит даже в отсутствие катализатора. Аналогичный эксперимент был проведен для соединений **1** + **2b** (в метаноле- d_4), который также продемонстрировал образование минорного количества цианокумарина. Кроме того, реакция соединений **1** + **2b** без добавления катализатора (пиперидина) при эквимолекулярном соотношении компонентов была проведена также в ДМСО- d_6 , и в спектре ЯМР ^1H данного раствора тоже отчетливо наблюдались сигналы новых образовавшихся соединений (в концентрации $\sim 1\%$): цианокумарина **3** – 8.96 (с, Н-4) и 7.82 м. д. (д, Н-5)*, и промежуточного продукта реакции типа **A** (енольная форма **A'**), который характеризуется сигналами: 1.19 (с, $\text{N}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$); 1.17 (т, $^3J = 7.2$ Гц), 4.10 (уш. к) ($\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$); 3.47 (с, Н-4'), 4.79 (с, Н-4); 7.08–7.25 (м, СН аром.); 8.55 ($\text{NHC}=\text{O}$); 10.10 м. д. (2-ОН). Образование цианокумарина в данном случае можно объяснить только тем фактом, что в ДМСО- d_6 , использованном в эксперименте, присутствует некоторое количество воды, которое и способствует протеканию реакции Михаэля. При этом раскрытие пиранового цикла кумаринового ядра (структура **B**) происходит в результате гидролиза (а не алкоголиза, как при проведении реакции в этаноле), что и приводит в дальнейшем к образованию цианокумарина **3**. Поэтому при проведении реакции соединений **1** + **2** в метаноле- d_4 (в котором также присутствует вода) можно ожидать раскрытия пиранового цикла кума-

* Малоинтенсивные сигналы других ароматических протонов соединения **3** маскируются сигналами аналогичных протонов исходного **1**.

происходило в случае применения в качестве растворителя ДМСО-d₆). По данным масс-спектров реакционной смеси соединений **1** + **2a**, в метаноле раскрытие пиранового цикла происходит в основном за счет метанолиза [2].

В ходе дальнейшего исследования реакции Михаэля в свежеприготовленные растворы соединений **1** + **2a** и **1** + **2b** (в метаноле-d₄) было добавлено каталитическое количество пиперидина, после чего сразу был записан спектр № 1 ЯМР ¹H (20 мин ушло на приготовление раствора и регистрацию спектра № 1). Затем запись спектров ЯМР ¹H осуществлялась каждые 10 мин: спектр № 2 – 30 мин от начала реакции, № 3 – 40 мин, № 4 – 50 мин; далее – через 1ч 20 мин (спектр № 5); через 3 (спектр № 6) и 6 ч (спектр № 7). Наконец, последние два спектра были записаны, соответственно, через 1 и 2 сут после начала эксперимента.

В спектрах ЯМР ¹H № 1 для обеих реакций (**1** + **2a** и **1** + **2b**) кроме сигналов соединений **1** и **2** четко фиксируются интенсивные сигналы цианкумарина **3**, в частности, синглет протона Н-4 при 8.69 м. д. Одновременно наблюдаются сигналы моногидразидов малонового эфира **4a,b**: для гидразида **4a** характерны сигналы фрагмента CO₂C₂H₅ при 1.28 (т, ³J = 7.2) и 4.20 м. д. (к, ³J = 7.2 Гц); для соединения **4b**, которое в растворе существует в виде смеси изомерных форм с относительным содержанием 2:1, характерны синглетные сигналы фрагмента N=C(CH₃)₂ при 1.99, 2.00, 2.06, 2.07 и сигналы протонов группы CO₂C₂H₅ при 1.27, 1.30 (т, ³J = 7.2) и 4.18, 4.21 м. д. (к, ³J = 7.2 Гц). Из анализа приведенных в табл. 2 относительных концентраций основных компонентов реакции видно, что компоненты **3** и **4a,b** уже в начале реакции (спектр № 1) присутствуют в значительном количестве: 15 (**3**) и 16.5 (**4a**) для реакции **1** + **2a** и 30 (**3**) и 39% (**4b**) для **1**+**2b***. Первый этап реакции Михаэля протекает достаточно быстро. Промежуточные продукты реакции **A**, **B** и **C** являются короткоживущими и практически малофиксируемы в случае реакции соединений **1** + **2b** (~1%); для реакции **1** + **2a** суммарная концентрация этих соединений составляет ~4.5%** . Высокая скорость превращения промежуточных структур **A**→**B**→**C** в конечный продукт реакции **3** отмечалась и при масс-спектрометрическом исследовании данной реакции [2].

Как только в растворе образовался цианкумарин **3**, сразу же начинается второй этап реакции, в котором соединение **3** взаимодействует с исходными цианогидразидами **2a,b**. Присоединение последних идет по положению 4 кумаринового ядра (как и в случае соединения **1**) с образованием промежуточного дигидропиранового аддукта **D**, который достаточно быстро

* Здесь и далее приводятся и сравниваются значения относительных концентраций основных компонентов реакций, оцененных без учета концентрации соединения **2a,b** (см. табл. 2, примечание).

** Оценка относительной концентрации соединений **A**, **B** и **C** проведена на основе сопоставления интенсивностей сигналов сложноэфирных групп и мультиплетов ароматических протонов с аналогичными сигналами исходного **1**. Для форм **A**, **B** и **C**: 0.85–1.10 (уш. т, CH₃CH₂O), 3.70–3.90 (м, CH₃CH₂O), 6.70–7.00 м. д. (м, СН аром.).

превращается в трициклическую структуру типа **E**⇌**E'**. Для структур **E** (**E'**) в спектрах ЯМР ¹H характерен мультиплет ароматических протонов

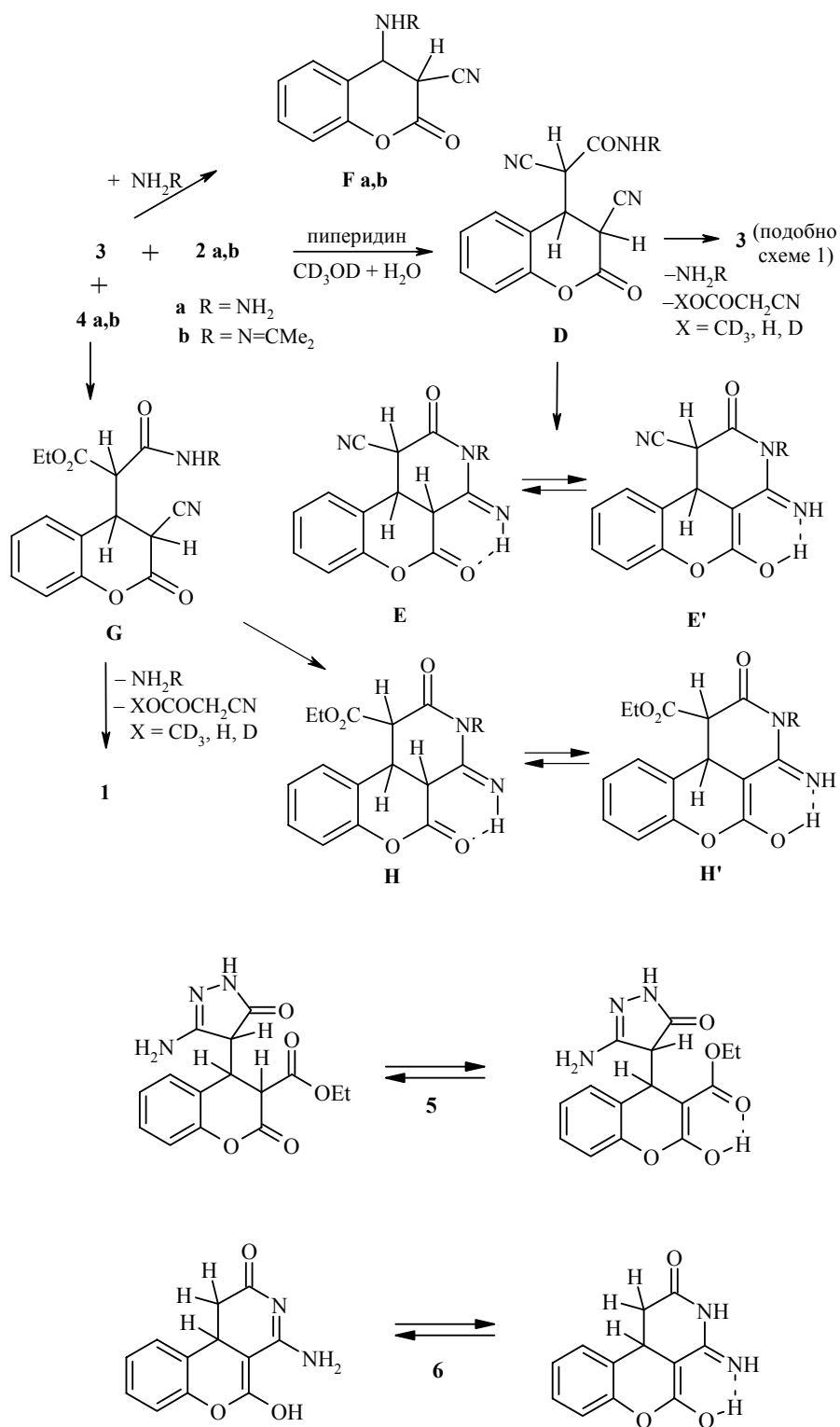
в интервале 7.0–7.4, для структур **D** он смещен в более сильное поле 6.70–6.95 м. д. Сигналы метиновых протонов Н-4 наблюдаются при 4.6–4.9 м. д.; сигналы протонов Н-3 и Н-4' вследствие дейтерообмена в спектре наблюдаются в виде сильно уширенных и малоинтенсивных сигналов в области 3.40–3.65 м. д.

В качестве модельных соединений для продуктов реакции **D** и **E** были использованы аддукты **5** (см. экспериментальную часть) и **6*** [1], соответственно, в спектрах ЯМР ^1H которых сигналы ароматических протонов представлены мультиплетами при 6.70–7.10 (**5**) и 7.00–7.40 м. д. (**6**).

Кроме того параллельно идет взаимодействие цианокумарина **3** с моногидразидами малонового эфира **4a,b** с образованием дигидропирановых аддуктов **G**, которые легко превращаются в трициклические соединения **H** (**H'**). Соединения **G** и **H** в спектрах ЯМР ^1H , аналогично соединениям **D** и **E**, характеризуются мультиплетами ароматических протонов в области 6.70–7.00 и 7.00–7.40 м. д., соответственно, а также наличием сигналов протонов сложноэфирных групп $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$: (аналогично **C**) 0.85–1.10 (т, $^3J = 7.2$, CH_3), 3.70–3.90 (м, CH_2) для **G**; 1.02–1.18 (т, $^3J = 7.2$ Гц, CH_3), ~4.05 м. д. (узкий м, CH_2) для **H**. Усложнение формы сигналов метиленовых протонов сложноэфирных групп в спектрах ЯМР ^1H происходит благодаря наличию в молекуле ассиметрических атомов углерода, причем в дигидропирановых структурах (**C**, **G**) мультиплет протонов группы CH_2 сложноэфирных групп (δ 3.70–3.90 м. д.) сильно вытянут, в то время как для трициклических структур **H** метиленовые протоны в спектре образуют узкий четкий мультиплет с центром ~ 4.05 м. д. Суммарную оценку относительного содержания дигидропирановых соединений с двумя группами CN (**D**) и трициклических структур **E** проводили на основе интегральной интенсивности сигналов ароматических протонов в интервале 6.70–7.40 м. д., из которой вычитали интегральную интенсивность ароматических протонов, соответствующих структурам дигидропирановых аддуктов типа **A**, **C**, **G** и трициклической структуры **H**. Последние две величины рассчитывали по интегральной площади мультиплетов метиленовых протонов фрагмента $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ при 3.70–3.90 и 4.05 м. д. соответственно.

В исследуемых растворах соединений **1 + 2** параллельно может идти процесс взаимодействия соединений **1** и **3** с выделяющимися в ходе реакции гидразинами NH_2R . Присоединение гидразинов идет по положению 4 кумаринового цикла с образованием дигидропирановых структур типа **Fa,b** (**3 + NH}_2\text{R}**) и **La,b** (**1 + NH}_2\text{R}**). Для структуры **La** возможна дальнейшая циклизация с отщеплением этилового спирта, приводящая к трициклическому соединению **M**, что невозможно в случае структуры **Lb**.

* Спектр ЯМР ^1H (DMCO-d_6), δ , м. д. (J , Гц): 2.40, 3.09 (1H каждый, д. д., $^2J_{\text{HA,HB}} = 15.7$, $^3J_{\text{CHA,CH}} = 13.6$, $^3J_{\text{CHB,CH}} = 4.6$, CH_2); 4.00 (1H, д. д., $^3J_{\text{CHA,CH}} = 13.6$, $^3J_{\text{CHB,CH}} = 4.6$, Н-10b); 7.00–7.40 (4H, м, Н аром.); 8.00 (2H, уш. с, 2NH); 10.2 (1H, с, OH).



Как и в случае ранее рассмотренных дигидропирановых структур сигналы ароматических протонов структур **F** и **L** в спектрах ЯМР ^1H

должны быть представлены мультиплетами в интервале $\sim 6.70\text{--}7.00$ м. д. Это затрудняет оценку вклада реакций $\mathbf{1} + \text{NH}_2\text{R}$ и $\mathbf{3} + \text{NH}_2\text{R}$ в общий ход взаимодействия соединений $\mathbf{1}$ и $\mathbf{3}$ с различными продуктами в исследуемых смесях. Однако поскольку относительное содержание моногидразидов малоновых эфиров $\mathbf{4a,b}$ в исследуемых реакциях сопоставимо или даже превышает относительное количество цианокумарина $\mathbf{3}$ (табл. 2), можно предположить, что большая часть выделенных в ходе реакции гидразинов NH_2R образует гидразиды $\mathbf{4a,b}$, и лишь небольшое количество участвует в реакциях $\mathbf{1} + \text{NH}_2\text{R}$ и $\mathbf{3} + \text{NH}_2\text{R}$. В статье, посвященной масс-спектрометрическому исследованию данной реакции, также отмечалось, что моногидразиды малонового эфира являются одними из основных компонентов реакционных смесей [2].

Параллельно описанным выше процессам в реакциях соединений $\mathbf{1} + \mathbf{2a,b}$ идет процесс образования нового кумаринового производного. Так, в спектрах ЯМР ^1H обеих реакций, зарегистрированных спустя 30 мин после начала реакции (табл. 2, спектр № 2), наряду с вышеописанными компонентами, наблюдаются малоинтенсивные сигналы ($\sim 1\text{--}2\%$) нового кумаринового производного: 8.78 (1H, с); 8.20 (1H, д, $^3J = 7.7$ Гц) в реакции $\mathbf{1} + \mathbf{2a}$ и 8.86 (1H, с), 8.19 м. д. (1H, д, $^3J = 7.7$ Гц) в реакции $\mathbf{1} + \mathbf{2b}$. Поскольку, согласно данным масс-спектрометрического исследования [2], среди продуктов реакции было обнаружено производное кумарина, образующееся при взаимодействии соединения $\mathbf{1}$ с выделяющимися в ходе реакции производными гидразина $\text{H}_2\text{N-R}$ (соединение $\mathbf{7}$), то естественно было приписать данные сигналы такого типа кумариновым производным.

Во время второго этапа реакции также возможна реакция исходного 3-этоксикарбонилкумарина $\mathbf{1}$ с образующимися моногидразидами малонового эфира $\mathbf{4a,b}$, в ходе которой первоначально образуются дигидропирановые аддукты $\mathbf{Ja,b}$, которые при отщеплении этилового спирта могут превращаться в трициклические соединения $\mathbf{Ka,b}$.

Нельзя исключить и возможность образования трициклических соединений типа $\mathbf{Ia,b}$ из промежуточного аддукта \mathbf{A} с отщеплением этилового спирта при условии, что интермедиат \mathbf{A} обладает достаточным временем жизни [2]. Однако, как уже отмечалось выше, в случае реакции соединений $\mathbf{1} + \mathbf{2b}$ структура \mathbf{A} является короткоживущей, суммарное содержание аддуктов \mathbf{A} , \mathbf{B} и \mathbf{C} не превышает 1%, и, следовательно, появление соединений с трициклической структурой типа \mathbf{Ib} мало вероятно. Для взаимодействия соединений $\mathbf{1} + \mathbf{2a}$, где суммарная концентрация продуктов реакции $\mathbf{A} + \mathbf{B} + \mathbf{C}$ составляет $\sim 4.5\%$, образование трициклической структуры \mathbf{Ia} несколько более вероятно. Резюмируя все сказанное выше о превращениях 3-этоксикарбонилкумарина $\mathbf{1}$ в ходе реакции соединений $\mathbf{1} + \mathbf{2}$, следует подчеркнуть, что образование трициклических структур типа \mathbf{K} , \mathbf{I} и \mathbf{M} должно протекать обязательно с отщеплением молекулы этанола. Выделяющийся этанол может, хотя бы частично, участвовать в процессе размыкания пиранового кольца кумаринового цикла (структура \mathbf{B}).

Таблица 2

Относительное содержание основных компонентов в реакционных смесях* 1 + 2a и 1 + 2b (растворитель – метанол-d₄, катализатор – пиперидин)

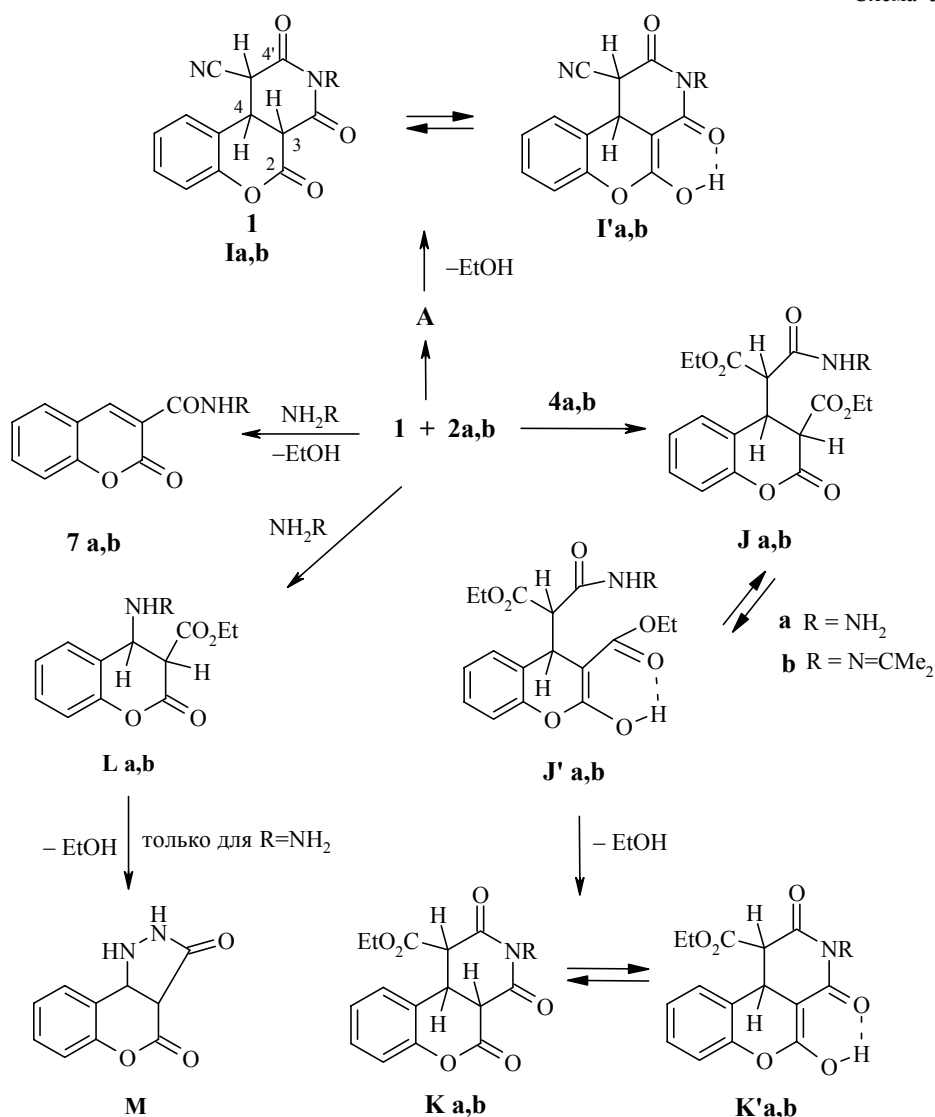
№ спектра	Время реакции	1 + 2a, %					1 + 2b**, %				
		1	3	4a	D + E(E') + F + I(I')	H(H') + K(K')	1	3	4b	D + E(E') + F	H(H') + K(K')
1***	20 мин* ⁴	38* ⁴	8.5	9.5	2	2	17	28	32	8	<1
1'	20 мин	58	15	16.5	3	3	22	30	39	6	<1
2	30 мин	44	20	21	6	5	21	25	38	11	2
3	40 мин	33	22	24	9	8	20	20	37	15	5
4	50 мин	21	23	27	13	12	18	15	35	20	8
5	1 ч 20 мин	16	20	30	15	15	15	9	31	25	14
6	3 ч	12	13	35	19	18	10	4	25	29	22
7	6 ч	6	8* ⁵	41	21	21	6	~0	20	30	29

* Суммарное содержание минорных компонентов в смеси не превышает 5%.

** В спектрах № 5–№ 7 реакции 1 + 2b появляются сигналы этанола, количество которого возрастает от 2 (спектр № 5) до 10% (спектр № 7). (δ CH₃ 1.20 м. д., т; $^3J = 7.2$ Гц, δ CH₂ 3.60 м. д., к, $^3J = 7.2$ Гц).

*** Свежеприготовленный раствор (время приготовления раствора и регистрации спектров № 1 и 1' занимает 20 мин).

*⁴ Относительные концентрации компонентов представлены с учетом компонента 2 (2a 37%, 2b 12%). Поскольку далее достоверная оценка концентрации соединения 2 затруднена вследствие быстрого D-замещения CH₂-протонов и сильного перекрывания синглетных сигналов метильных протонов изопропилиденового фрагмента (NCMe₂), последующие оценки относительных концентраций компонентов смеси (спектры №2–№7) сделаны без учета концентрации соединения 2. Вследствие этого для удобства сравнения значения для свежеприготовленного раствора (спектр № 1') представлены также без учета концентрации соединения 2.*⁵ В ампуле появился осадок цианкумарина 3.



Интересно проанализировать последовательность процессов, протекающих в реакциях **1** + **2**, выявить как общие закономерности реакций для **1** + **2a** и **1** + **2b**, так и различия между ними. В табл. 2 представлены значения относительного содержания основных компонентов реакций **1** + **2a** и **1** + **2b**, определенные для каждого из семи последовательно записанных спектров ЯМР ¹H, соответствующих конкретному времени протекания реакции. Как уже отмечалось выше, из анализа данных спектра № 1, записанного сразу же после приготовления раствора (время реакции 20 мин) следует что, цианокумарин **3** образуется очень быстро в обеих реакциях. Кроме того, судя по этому же спектру № 1, концентрации соединений **3** и **4** по сравнению с концентрацией исходного **1** значительно выше в случае реакции **1** + **2b** [22 (**1**), 30 (**3**), 39% (**4b**)], чем для реакции **1** + **2a** [58 (**1**), 15 (**3**), 16.5% (**4a**)], т. е. реакция Михаэля (на первом этапе) протекает заметно легче в случае изопропилиденового производного цианацетилгидразина **2**.

Далее из анализа оценочных значений, представленных в табл. 2, следует, что в обеих реакционных смесях в течение 40 мин (спектры №№ 1–3) основными компонентами являются соединения **1**, **3** и **4**. Однако ход протекания этих реакций различен. Для реакции **1** + **2a** характерно постепенное уменьшение концентрации исходного кумарина **1** и постепенное примерно одинаковое увеличение концентрации как цианокумарина **3**, так и моногидразида малонового эфира **4a**, и в спектре № 4 (через 50 мин после начала реакции) относительная концентрация основных компонентов составляет 21 (**1**), 23 (**3**) и 27% (**4a**). Параллельно в ходе этой реакции идет постепенное практически одинаковое нарастание относительного суммарного содержания би- и трициклических продуктов, содержащих только группы CN (структуры **D** + **E(E')** + **I(I')**) и трициклических структур, включающих фрагмент CO₂Et (**H(H')** и **K(K')**) от 3% (спектр № 1) до 12–13%* (спектр № 4). Такая ситуация предполагает протекание одновременно нескольких вторичных взаимодействий: взаимодействие соединений **3** и **2a**, приводящее к образованию структур **D** + **E(E')**; взаимодействие соединений **3** и **4a** с образованием структур **H(H')** и взаимодействие соединений **1** и **4a**, приводящее к образованию структур **K(K')**. Последняя реакция должна протекать с отщеплением спирта, однако, в спектрах данной реакционной массы его сигналы не были зафиксированы. Это позволяет предположить, что вклад структур **K(K')** невелик и образовавшийся этанол сразу же включается в реакцию **1** + **2a**.

В случае реакции **1** + **2b** ситуация иная. Из анализа спектров № 1–№ 4 следует, что уже в начале реакции относительное содержание цианокумарина **3** максимально (30%). Через 50 мин после начала реакции содержание этого вещества уменьшается в два раза (до 15%). Параллельно в анализируемом растворе идет значительное увеличение концентрации соединений, содержащих только группы CN: дигидропирановых производных **D** и **F** и трициклических структур **E**, общее суммарное количество которых за 50 мин возрастает от 6 до 20%. За этот же период времени концентрация моногидразида малонового эфира **4b** уменьшается только на 4%. Таким образом, в ходе второго этапа реакции **1** + **2b** цианокумарин **3** в основном реагирует с исходным **2b** и гидразином, выделяющимся в ходе данной реакции. Именно поэтому вклад трициклических структур типа **H(H')**, которые могут образовываться при взаимодействии соединений **3** и **4a**, достаточно мал.

Параллельно, в ходе этого же второго этапа реакции происходит небольшое постепенное симбатное уменьшение содержания соединений **1** и **4b**. Естественно предположить, что исходное **1** взаимодействует с гидразидом **4b**, в результате чего образуются дигидропирановые соединения, содержащие фрагменты CO₂Et (структуры **J(J')**), и далее при отщеплении молекулы этилового спирта идет образование трициклических структур **K(K')**, включающих в себя группу CO₂Et. Действительно,

* Суммарное содержание промежуточных структур с одним или двумя фрагментами CO₂Et (**A(A')** + **B** + **C** + **G** + **J** + **L**) составляет 4.5% в спектре № 1. В ходе реакции их общая концентрация уменьшается до 3%.

согласно данным табл. 2, в растворе **1** + **2b** в спектрах № 2–№ 4

фиксируется постепенное увеличение концентрации трициклических соединений **K(K')** от 2 до 8%. Суммарное содержание дигидро- пирановых соединений с фрагментом CO_2Et не превышает 1–2%. В анализируемых спектрах за первые 50 мин реакции не было зафиксировано наличие этилового спирта, что, по-видимому, связано с тем, что небольшое его количество, выделяющееся в результате реакции $\mathbf{1} + \mathbf{4b} \rightarrow \mathbf{J(J')} \rightarrow \mathbf{K(K')}$, сразу же включается в цепь превращений, имеющих место в данной реакционной смеси.

Итак, из приведенных экспериментальных данных следует, что на первом этапе протекания исследуемой реакции соединений $\mathbf{1} + \mathbf{2}$ цианокумарин **3** значительно быстрее образуется в случае использования в реакции N-изопропилиденцианацетилгидразина **2b**. Второй этап реакции, включающий в себя взаимодействие образовавшегося цианокумарина **3** с соединениями **2a** и **4a** для реакции $\mathbf{1} + \mathbf{2a}$, идет параллельно протеканию самой исходной реакции. В случае реакции $\mathbf{1} + \mathbf{2b}$ образовавшийся цианокумарин **3** начинает активно взаимодействовать с самим **2b**, практически выводя его из реакции и тем самым блокируя ход первичного процесса $\mathbf{1} + \mathbf{2b}$.

При дальнейшем протекании обеих реакций (от 1ч 20 мин до 6 ч) спектры ЯМР ^1H фиксируют постепенное уменьшение концентраций исходного 3-этоксикарбонилкумарина **1** и продукта реакции цианокумарина **3** и параллельно увеличение содержания дигидропирановых производных и трициклических структур. Содержание моногидразида малонового эфира **4** значительно в обеих реакциях, однако, если в ходе реакции $\mathbf{1} + \mathbf{2a}$ все время идет нарастание содержания этого соединения (от 16.5 до 41%), то в случае реакции $\mathbf{1} + \mathbf{2b}$ его концентрация постепенно уменьшается от 39 до 20%.

Интересно сопоставить данные по относительной концентрации компонентов исследуемых реакций спустя 6 ч с момента их начала (спектр № 7, табл. 2). Для реакции соединений $\mathbf{1} + \mathbf{2b}$ содержание исходного **1** составляет ~6%, цианокумарин практически отсутствует в реакционной смеси, основными компонентами являются моногидразид малонового эфира (20%) и различные дигидропирановые и трициклические производные, причем суммарное содержание производных с двумя фрагментами CN достигает 30%, суммарное содержание трициклических структур с фрагментами CN и CO_2Et или с двумя группами CO_2Et составляет 29% и суммарное количество дигидропирановых производных с фрагментами CN и CO_2Et или с двумя группами CO_2Et не превышает 5%. Таким образом, к данному моменту времени в растворе реакции соединений $\mathbf{1} + \mathbf{2b}$ образующийся первоначально цианокумарин **3** практически полностью уже прореагировал, превратившись в дигидропирановые производные, которые затем трансформировались в трициклические структуры, и в растворе далее идут процессы, обусловленные взаимодействием исходного 3-этоксикарбонилкумарина **1** с моногидразидом малонового эфира, приводящим к дигидропирановому производному **J**. При отщеплении этилового спирта **J** превращается в трициклическое

соединение **K**. В спектре фиксируются сигналы этилового спирта (табл. 2); относительное содержание этанола к данному моменту возрастает до 10%.

В аналогичном спектре реакции соединений **1** + **2a** (спектр № 7) ситуация схожа, однако есть и отличие, которое заключается в том, что, хотя в спектре и присутствуют сигналы цианкумарина **3** (~8%), в ампуле наблюдается образование осадка, который после отделения и растворения в ДМСО- d_6 был охарактеризован как индивидуальный цианкумарин **3**. Таким образом, в ходе данной реакции, в отличие от реакции соединений **1** + **2b**, образующийся цианкумарин не полностью вступает в дальнейшие превращения. Содержание моногидрида малонового эфира очень велико (41%), суммарное количество дигидропирановых и трициклических производных с двумя группами CN (21%) близко суммарному количеству аналогичных соединений, включающих группы CN и CO₂Et или две группы CO₂Et (21% трициклических структур и 3% дигидропирановых структур). Сигналы этилового спирта в спектре отсутствуют.

Все сказанное выше об особенностях протекания реакций **1** + **2a,b** наглядно проиллюстрировано графиками зависимости относительных концентраций компонентов реакций от времени протекания реакции (использованы данные табл. 2; рис. 1 – для реакции **1** + **2a**, рис. 2 – для реакции **1** + **2b**).

Следует отметить, что в ходе данной реакции из цианкумарина возможно также образование и исходного 3-этоксикарбонилкумарина **1** [1], при этом будут отщепляться гидразин и производные циануксусной кислоты типа CN-CD₂-CO₂X' (X' = H, D, CD₃) (из структуры **G**). Нельзя исключить и вторичное образование цианкумарина, возможно, из соединения **D**. Однако в спектрах, полученных спустя 6 ч после начала реакции, содержание исходного соединения **1** для обеих реакций мало, а в реакции с гидразидом **2b** наличие цианкумарина, как уже сообщалось выше, не фиксируется. Отсюда можно сделать вывод о том, что пути повторного образования соединений **1** и **3** не являются определяющими для данных реакций.

В спектрах, зарегистрированных спустя 1 сут после начала реакции, наблюдается существенное увеличение площади мультиплетных сигналов ароматических протонов в интервале 6.60–6.90 и 7.00–7.40 для реакции **1** + **2a** и 7.00–7.40 м. д. для **1** + **2b**, при этом происходит сглаживание формы мультиплетов. Это, по-видимому, связано с тем, что в обоих растворах интенсивно нарастают процессы димеризации, тримеризации и далее – полимеризации образующихся соединений, в которых могут участвовать как дигидропирановые производные, так и трициклические структуры.

Таким образом, исследование методом спектроскопии ЯМР ¹H реакции Михаэля для 3-этоксикарбонилкумарина **1** с производными цианацетилгидразина **2a,b**, осуществленное непосредственно в ампуле для регистрации спектров, позволило проследить весь ход превращений исходных соединений и продуктов, образующихся из них. Параллельно были установлены как общие закономерности, так и различия между этими реакциями.

С_{отн}, %

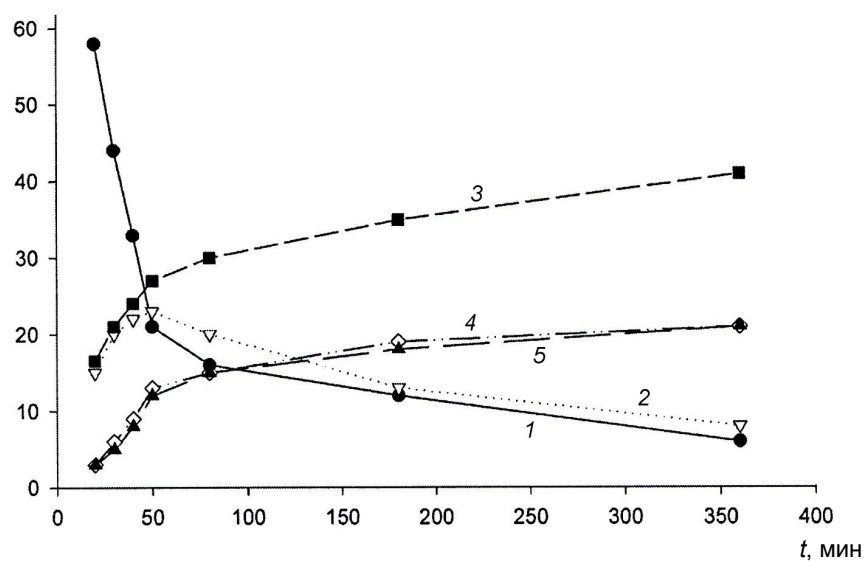


Рис. 1. Зависимость относительных концентраций компонентов реакции **1 + 2a** от времени протекания реакции: 1 – 3-этоксикарбонилкумарин **1**, 2 – цианкумарин **3**, 3 – малоновый эфир **4a**; 4 – $\mathbf{D} + \mathbf{E}(\mathbf{E}') + \mathbf{F} + \mathbf{I}(\mathbf{I}')$; 5 – $\mathbf{H}(\mathbf{H}') + \mathbf{K}(\mathbf{K}')$

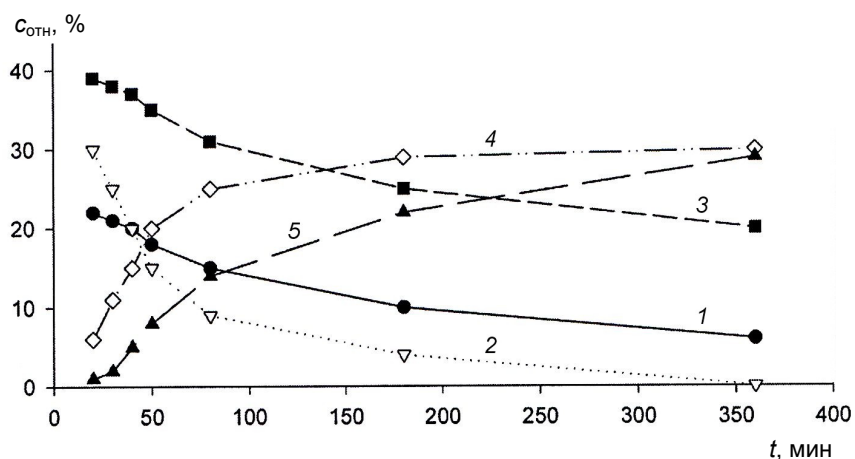


Рис. 2. Зависимость относительных концентраций компонентов реакции **1 + 2b** от времени протекания реакции: 1 – 3-этоксикарбонилкумарин **1**, 2 – цианкумарин **3**, 3 – малоновый эфир **4b**; 4 – $\mathbf{D} + \mathbf{E}(\mathbf{E}') + \mathbf{F}$; 5 – $\mathbf{H}(\mathbf{H}') + \mathbf{K}(\mathbf{K}')$

В заключение следует остановиться на сопоставлении данных, полученных при изучении продуктов реакции Михаэля методом масс-спектрометрии [2] и спектроскопии ЯМР ^1H . Существенно, что объекты, изученные этими методами, различались как по условиям получения, так и по условиям наблюдения, и поэтому не могли иметь совершенно одинаковый состав. Методом спектроскопии ЯМР ^1H наблюдалась динамика последовательных превращений в реакционной смеси без выделения во время процесса каких-либо отдельных компонентов, причем реакция осуществлялась непосредственно в ампуле для съемки спектров.

В случае масс-спектрометрии исследовались продукты реакции, проведенной в лабораторных условиях и остановленной после выпадения осадка. При этом анализировали как выпавший осадок 3-цианокумарина, так и реакционную смесь, оставшуюся после отделения 3-цианокумарина и удаления растворителя.

Тем не менее, подавляющее большинство продуктов взаимодействия удалось идентифицировать обоими спектральными методами. В то же время ряд продуктов последующего превращения 3-цианокумарина удалось зарегистрировать только методами спектроскопии ЯМР ^1H , что, вероятно, связано с удалением 3-цианокумарина **3** из реакционной смеси, изучаемой методом масс-спектрометрии.

Важно отметить, что методом спектроскопии ЯМР ^1H удалось однозначно доказать строение образующихся в процессе реакций **1** + **2a,b** трициклических соединений. Показано, что эти структуры содержат только шестичленные конденсированные циклы и, следовательно, циклизация осуществляется только с участием амидного атома азота. Другой возможный в случае соединения **2a** вариант циклизации с участием терминальной группы NH_2 и образованием diazepинового цикла не реализуется. В свое время сделать выбор между этими структурами на основании данных масс-спектрометрии не представлялось возможным в силу того, что обе структуры имеют одинаковую массу молекулярного иона и сходный характер фрагментации.

Интересным фактом представляется также отсутствие в реакционных смесях продуктов дегидрирования трициклических структур, которые были зарегистрированы в масс-спектрах. Это свидетельствует о том, что либо, как отмечалось ранее [2], появление этих соединений обусловлено легкостью ароматизации трициклов при нагревании образцов в условиях регистрации масс-спектров, либо связано с ароматизацией в результате окислительных процессов при длительном хранении упаренных реакционных смесей.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H записаны на спектрометре Varian Unity+400 (400 МГц), внутренний стандарт ТМС. Масс-спектры записаны на хромато-масс-спектрометре Finnigan SSQ-710 при непосредственном вводе образца в источник ионов. Энергия ионизирующих электронов 70 эВ, температура ионного источника 150 °С. ИК спектры в вазелиновом масле получены на приборе Perkin-Elmer 457.

4-(3-Амино-5-оксо-4,5-дигидро-1H-пиразолил-4)-3-этоксикарбонил-3,4-дигидрокумарин (5). К смеси 0.5 г (2.3 ммоль) 3-этоксикарбонилкумарина **1** и 0.20 г (2.4 ммоль) 3-амино-5-оксо-4,5-дигидропиразола в 20 мл метанола прибавляют 2 капли пиперидина и перемешивают 24 ч при ~ 20 °С. Образовавшийся раствор упаривают в вакууме при температуре не выше 30 °С, остаток обрабатывают водой и образовавшийся осадок отфильтровывают. Получают 0.6 г (69%) светло-желтого мелкокристаллического вещества, спекающегося при 117–120 °С и далее не плавящегося до 300 °С (из этанола). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2720 (N–H); 1710, 1680–1650 (C=O, C=N). Спектр ЯМР ^1H (DMSO-d_6), δ , м. д. (J , Гц): 1.13 (3H, т, $^3J = 7.2$, CH_3CH_2); 3.56 (1H, д, $^3J_{4,4'} = 2.1$, H-4'); 4.07 (2H, к, $^3J = 7.2$, CH_3CH_2); 4.71 (1H, д, $^3J_{4,4'} = 2.1$, H-4); 6.60–7.00 (4H, м, CH аром.); 10.36 (1H, с, OH енол);

11.40 (3H, уш. с, NH₂ + NH) (енольная форма). Спектр ЯМР ¹H (ацетон-d₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 1.18 (3H, т, ³*J* = 7.2, CH₃CH₂); 3.31 (1H, с, Н-3); 3.76 (1H, д, ³*J*_{4,4'} = 2.2, Н-4'); 4.13 (2H, к, ³*J* = 7.2, CH₃CH₂); 4.87 (1H, д, ³*J*_{4,4'} = 2.2, Н-4); 6.70–7.10 (4H, м, СН аром.); 9.52 (1H, сильно уш. сигнал, NH); протоны группы NH₂ быстро обмениваются с водой растворителя и образуют общий сильно уширенный сигнал при 3.00 м. д. (кетто-форма). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), *m/z* (*I*_{отн.}, %): 317 [M]⁺ (100). Найдено, %: С 56.64; Н 4.92; N 13.18. С₁₅Н₁₅Н₃О₅. Вычислено, %: С 56.78; Н 4.76; N 13.24.

Синтез соединений **7a,b** описан в [1].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. М. П. Немерюк, В. Д. Димитрова, О. С. Анисимова, А. Л. Седов, Н. П. Соловьева, В. Ф. Травень, *ХГС*, 1502 (2005). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **41**, 1255 (2005)].
2. М. П. Немерюк, В. Д. Димитрова, О. С. Анисимова, А. Л. Седов, Н. П. Соловьева, В. Ф. Травень, *ХГС*, 1652 (2003). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **39**, 1454 (2003)].
3. М. П. Немерюк, В. Д. Димитрова, А. Л. Седов, В. Ф. Травень, *ХГС*, 1417 (1997). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **33**, 1234 (1997)].

Российский химико-технологический
университет им. Д. И. Менделеева,
Москва 125047, Россия
e-mail: traven@muctr.edu.ru

Поступило 05.10.2007
После переработки 04.12.2009

^aФГУП Центр по химии лекарственных средств
(ФГУП ЦХЛС-ВНИХФИ), Москва 119815, Россия
e-mail: sedov-and@mail.ru