

РЕГИОСЕЛЕКТИВНОЕ АЛКИЛИРОВАНИЕ ИЗОПРОПИЛИДЕН- И ЦИКЛОГЕКСИЛИДЕНПРОПАНДИНИТРИЛА ω -ФЕНАЦИЛБРОМИДАМИ

© В.Д.Дяченко,[@] А.Н.Павлова

Луганский университет им. Тараса Шевченко
91011, Луганск, ул. Оборонная, 2; e-mail: dyachvd@mail.ru

Поступила 21 марта 2015 г.

При алкилировании изопропилиден- и циклогексилиденпропандинитрила ω -фенацилбромидами получены 2,2-бис(2-арил-2-оксоэтил)пропандинитрилы. При непосредственном алкилировании пропандинитрила ω -фенацилбромидами образуются только 2-(2-арил-2-оксоэтил)пропандинитрилы.

Циклоалкилиден- и изопропилиденпропандинитрилы применяются в реакции Михаэля в качестве акцепторов электронной пары. Это их свойство использовано в синтезе производных спиропиранов [1, 2], дигидро- [3–5] и тетрагидропиридинов [6, 7]. Соединения этого класса могут димеризоваться в присутствии оснований по типу реакции Михаэля [8, 9], что указывает на их способность выступать и в качестве доноров электронной пары за счет подвижности протона α -углеродного атома у двойной связи.

Учитывая малоизученность циклоалкилиден- и изопропилиденпропандинитрилов **1–3** в качестве доноров электронной пары, мы впервые исследовали их алкилирование ω -фенацилбромидами **4a, b** и *N*-(4-бромфенил)- α -хлорацетамидом **5** в ДМФА в присутствии водного раствора KOH. В качестве продуктов реакции получили замещенные пропандинитрилы **6a, b** и *N*-(4-бромфенил)-3,3-дициано-3-(циклогекс-1-ен-1-ил)пропанамид **7** (схемы 1, 2).

Схема 1

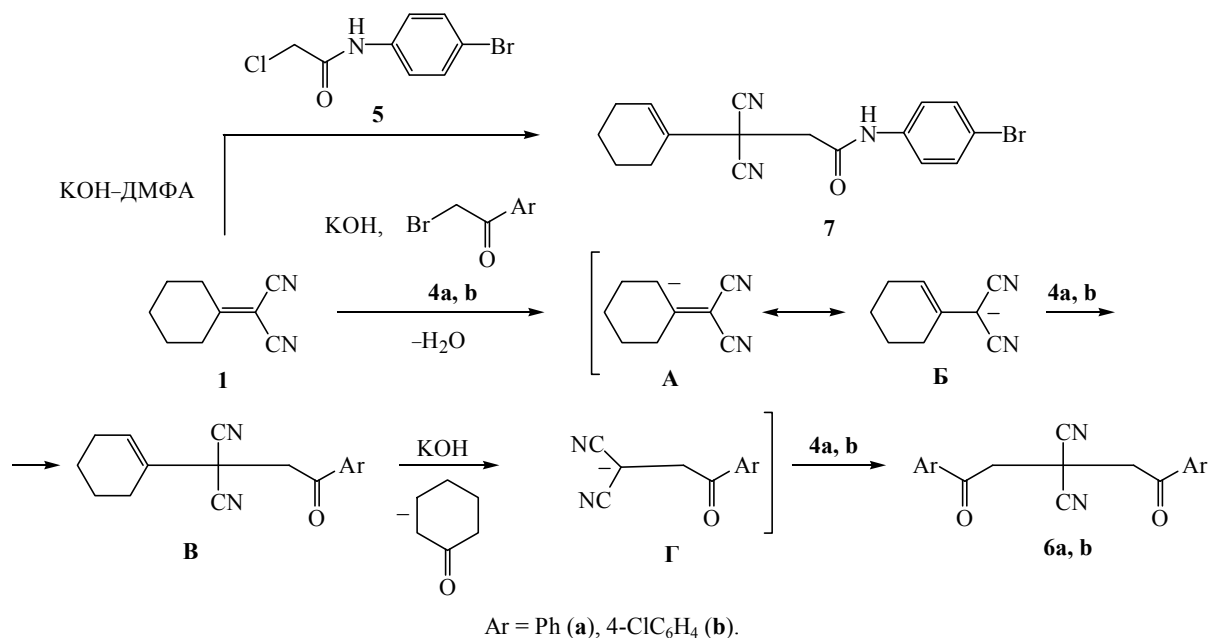
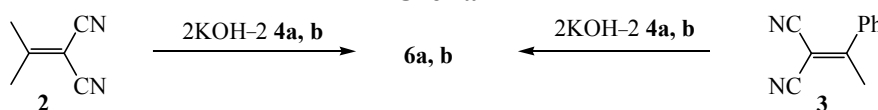


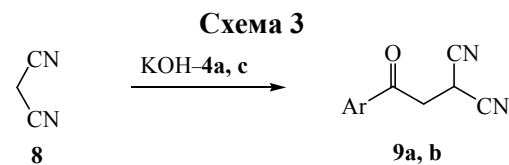
Схема 2



Маршрут реакции включает, вероятно, образование карбаниона **A**, стабилизирующегося в виде резонансного гибрида **B**. Последний подвергается региоселективному алкилированию по атому C^2 пропандинитрильного фрагмента с образованием интермедиата **B**, который гидролизуется в щелочной среде до карбаниона **Г** с последующим алкилированием и образованием соединения **6**. При использовании исходных реагентов **1–3** и **4** в соотношении 1:1 получаются только соединения **6a, b**, выход которых максимален при соотношении исходных алкенов **1–3** и ω -бромфенацилбромида **4** 1:2. Таким образом, реакция протекает настолько легко, что соединения **Г** не выделяются, вступая в дальнейшее превращение. Замена ω -бромацетофенонов **4a, b** на *N*-(4-бромфенил)- α -хлорацетамид **5** привела к продукту моноалкилирования – замещенному пропанамиду **7**.

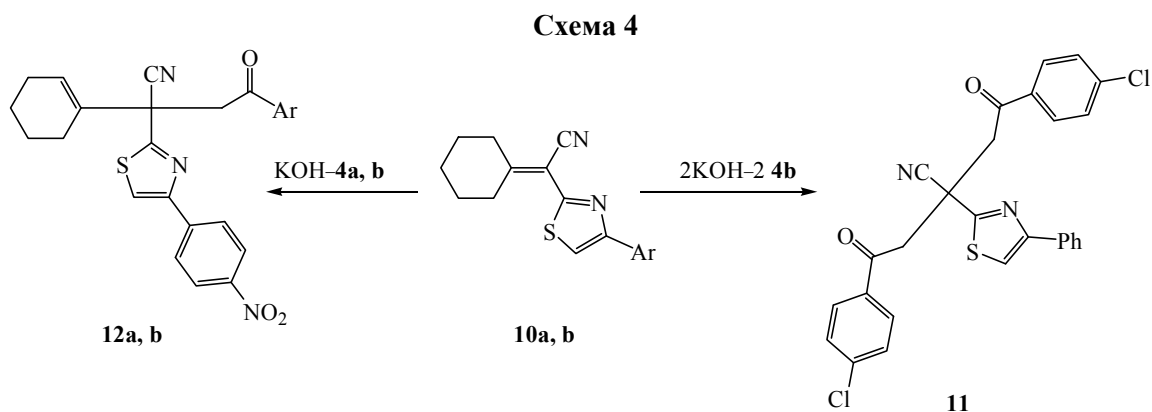
Такой результат можно объяснить пониженной реакционной способностью α -хлорацетамидов по сравнению с α -бромкетонами в реакциях алкилирования.

При непосредственном алкилировании пропандинитрила **8** ω -бромфенацилбромидами **4a, c** в аналогичных условиях образуются только известные [10, 11] продукты моноалкилирования **9a, b** независимо от соотношения исходных реагентов (схема 3).



4, Ar = 4-BrC₆H₄ (c); 9, Ar = Ph (a), 4-BrC₆H₄ (b).

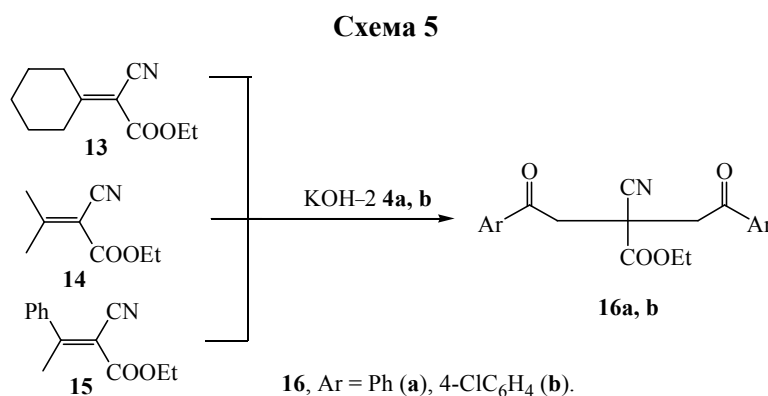
Алкилирование полученной нами ранее [12] СН-кислоты **10a** двукратным избытком 4-хлорфенацилбромида **4b** в тех же условиях приводит к образованию замещенного бутаннитрила **11**. Введение в реакцию с циклогексилиденацетонитрилом **10b** эквимольного количества фенацилбромидов **4a, b** в щелочной среде в ДМФА позволило синтезировать продукты моноалкилирования – 4-арил-4-оксо-2-[4-(4-нитрофенилтиазол-2-ил)]-2-(циклогекс-1-ен-1-ил)бутаннитрилы **12a, b** (схема 4).



10, Ar = Ph (a), 4-NO₂C₆H₄ (b); 12, Ar = Ph (a), 4-ClC₆H₄ (b).

Замещенные этилакрилаты **13–15** легко алкилируются ω -фенацилбромидами **4a, b** в аналогичных условиях с образованием диалкилпроизводных цианоксусного эфира **16a, b**, выход которых максимален

при соотношении исходных реагентов **13–15** и **4a, b** 1:2 (схема 5). Маршрут реакции, вероятно, аналогичен пути синтеза соединений **6**.



16, Ar = Ph (a), 4-ClC₆H₄ (b).

Спектральные характеристики синтезированных соединений подтверждают их строение. В ИК спектрах присутствуют полосы поглощения валентных колебаний нитрильной и карбонильной групп при 2235–2252 и 1666–1711 см^{-1} соответственно. В спектрах ЯМР ^{13}C проявляются сигналы всех атомов углерода в соответствующих диапазонах шкалы δ . Особенность спектров ЯМР ^1H соединений **7**, **11**, **12a**, **16a**, **b** – расщепление сигналов протонов фрагмента CH_2CO , 2J 16.8–18.2 Гц, что указывает на неэквивалентность протонов метиленовой группы, возникающую из-за отсутствия свободного вращения заместителя ArCOCH_2 вокруг простой связи.

Экспериментальная часть

ИК спектры синтезированных соединений получены на приборе FIR-spectrometer Spectrum ONE (Perkin Elmer) в таблетках KBr. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C записаны на приборе Varian VXR-400 (400.13 и 100 МГц) в $\text{DMSO}-d_6$, внутренний стандарт – TMS. Масс-спектры получены на приборе Agilent 1100 Series с селективным детектором Agilent LS/MSDSL. Образец вводили в матрице CF_3COOH , ионизация электронным ударом (70 эВ). Элементный анализ проводили на приборе Perkin Elmer CHN-analyser. Температуры плавления определяли на блоке Кофлера. Ход реакций и чистоту полученных соединений контролировали методом ТСХ на пластине Silufol UV-254 в системе ацетон–гексан, 3:5, проявление парами иода и УФ облучением.

Алкилирование СН-кислот (1–3, 8, 10a, b, 13–15).
Общая методика. К раствору 10 ммоль СН-кислоты в 20 мл ДМФА при 20°C последовательно прибавляли при перемешивании 5.6 мл (10 ммоль) 10%-ного водного раствора КОН и 10 ммоль алкилирующего реагента **4a–c**, **5**. Перемешивали 2 ч и разбавляли равным объемом воды. Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали водой, этанолом и гексаном. Для получения соединений **6a**, **b**, **11**, **16a**, **b** использовали 11.2 мл (20 ммоль) 10%-ного водного раствора КОН и 20 ммоль ω -бромацетофенона **4a**, **b**.

2,2-Бис(2-оксо-2-фенилэтил)пропандинитрил (6a) получен из СН-кислот **1**, **2**, **3** и алкилирующего реагента **4a**. Выход 78, 80, 74% соответственно, желтый порошок, т.пл. 203–205°C (EtOH). ИК спектр, ν , см^{-1} : 2248 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1693 ($\text{C}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 4.23 с (4H, 2CH_2), 7.57 т (4H, Ph, J 7.6 Гц), 7.68 т (2H, Ph, J 7.6 Гц), 8.02 д (4H, Ph, J 7.8 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 28.85, 44.55 (2C), 116.30 (2C),

128.54 (4C), 129.50 (4C), 134.82 (2C), 135.39 (2C), 194.40 (2C). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 301 (100) [$M - 1$] $^+$. Найдено, %: С 75.33; Н 4.55; N 9.16. $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: С 75.48; Н 4.67; N 9.27. M 302.336.

2,2-Бис[2-оксо-2-(4-хлорфенил)]пропандинитрил (6b) получен из СН-кислот **1**, **2**, **3** и алкилирующего реагента **4b**. Выход 76, 8, 84% соответственно, бесцветный порошок, т.пл. 250–252°C (AcOH). ИК спектр, ν , см^{-1} : 2251 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1698 ($\text{C}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 4.22 с (4H, 2CH_2), 7.59 т (4H_{аром.}, J 8.6 Гц), 8.04 д (4H_{аром.}, J 8.6 Гц). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 370 (100) [$M - 1$] $^+$. Найдено, %: С 61.32; Н 3.14; N 7.40. $\text{C}_{19}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: С 61.48; Н 3.26; N 7.55. M 371.226.

N-(4-Бромфенил)-3,3-дициано-3-(циклогекс-1-ен-1-ил)пропанамид (7) получен из СН-кислоты **1** и алкилирующего реагента **5**. Выход 2.72 г (76%), бесцветный порошок, т.пл. 142–143°C (EtOH). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3313 (NH), 2246 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1666 ($\text{C}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.34–1.65 м (4H, 2CH_2), 1.76–2.19 м (4H, 2CH_2), 3.14 д (1H, CH_2CO , 2J 16.8 Гц), 3.48 д (1H, CH_2CO , 2J 16.8 Гц), 6.10 уш.с (1H, =CH), 7.28 д (2H_{аром.}, J 7.1 Гц), 7.70 д (2H_{аром.}, J 7.1 Гц), 9.27 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 22.11, 22.19, 22.02, 22.10, 23.27, 24.74, 47.94, 48.69, 126.86, 131.35 (2C), 132.25 (2C), 133.00, 158.37, 161.22, 171.64. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 357 (100) [$M - 1$] $^+$. Найдено, %: С 56.91; Н 4.42; N 11.60. $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{BrN}_3\text{O}$. Вычислено, %: С 57.00; Н 4.50; N 11.73. M 358.241.

2-(2-Оксо-2-фенилэтил)пропандинитрил (9a) получен из пропандинитрила **8** и алкилирующего реагента **4a**. Выход 1.45 г (79%), бесцветный порошок, т.пл. 148–149°C (EtOH). ИК спектр, ν , см^{-1} : 2252 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1711 ($\text{C}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 3.99 д (2H, CH_2 , J 6.0 Гц), 5.01 т (1H, CHCN , J 6.0 Гц), 7.54 т (2H, Ph, J 7.5 Гц), 7.67 т (1H, Ph, J 7.5 Гц), 8.00 д (2H, Ph, J 7.6 Гц). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 183 (100) [$M - 1$] $^+$. Найдено, %: С 71.62; Н 4.29; N 15.14. $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{N}_2\text{O}$. Вычислено, %: С 71.73; Н 4.38; N 15.21. M 181.199.

2-[2-(4-Бромфенил)-2-оксоэтил]пропандинитрил (9b) получен из пропандинитрила **8** и алкилирующего реагента **4b**. Выход 2.16 г (82%), бесцветный порошок, т.пл. 99–100°C (EtOH). ИК спектр, ν , см^{-1} : 2249 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1698 ($\text{C}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 3.98 д (2H, CH_2 , J 6.1 Гц), 5.01 т (1H, CHCN , J 6.1 Гц), 7.71 д (2H_{аром.}, J 7.6 Гц), 7.93 д (2H_{аром.}, J 7.6 Гц). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 262 (100) [$M - 1$] $^+$. Найдено, %: С 50.14; Н 2.55; N 10.58. $\text{C}_{11}\text{H}_7\text{BrN}_2\text{O}$. Вычислено, %: С 50.22; Н 2.68; N 10.65. M 263.095.

4-Оксо-2-[2-оксо-2-(4-хлорфенил)этил]-2-(4-фенилтиазол-2-ил)-4-(4-хлорфенил)бутаннитрил (11) получен из СН-кислоты **10a** и алкилирующего реагента **4b**. Выход 2.5 г (70%), бесцветный порошок, т.пл. 255–257°C (BuOH). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2245 (C≡N), 1691 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 4.19 д (2H, CH_2CO , 2J 18.2 Гц), 4.33 д (2H, CH_2CO , 2J 18.2 Гц), 7.30 т (1H, Ph, J 7.2 Гц), 7.34 т (2H, Ph, J 7.5 Гц), 7.60 д (4H_{аром.}, J 8.2 Гц), 7.73 д (2H, Ph, J 7.5 Гц), 7.99 д (4H_{аром.}, J 8.2 Гц), 8.09 с (1H, H⁵, тиазол). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 46.46 (2C), 50.11, 115.53, 118.14, 121.02, 125.98 (2C), 128.26 (2C), 128.73 (2C), 129.03 (2C), 130.06 (2C), 133.61 (2C), 134.59, 138.84, 147.12, 153.50, 160.11, 167.67, 182.08, 194.40 (2C). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 504 (100) [$M - 1$]⁺. Найдено, %: C 64.02; H 3.44; N 5.47. $\text{C}_{27}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: C 64.16; H 3.59; N 5.54. M 505.426.

2-[4-(4-Нитрофенил)тиазол-2-ил]-4-оксо-4-фенил-2-(циклогекс-1-ен-1-ил)бутаннитрил (12a) получен из СН-кислоты **10b** и алкилирующего реагента **4a**. Выход 3.23 г (73%), бесцветный порошок, т.пл. 160–162°C (BuOH). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2235 (C≡N), 1689 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.51–1.72 м (4H, 2CH₂), 1.96–2.22 м (4H, 2CH₂), 4.05 д (1H, CH_2CO , 2J 18.2 Гц), 4.40 д (1H, CH_2CO , 2J 18.2 Гц), 6.11 уш.с (1H, =CH), 7.54 т (2H, Ph, J 7.5 Гц), 7.65 т (1H, Ph, J 7.1 Гц), 8.03 д (2H, Ph, J 7.5 Гц), 8.10 д (2H_{аром.}, J 8.3 Гц), 8.19 д (2H_{аром.}, J 8.3 Гц), 8.46 с (1H, H⁵, тиазола). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 21.19, 22.03, 24.18, 24.31, 37.22, 44.18, 46.02, 48.11, 121.02 (2C), 124.11 (2C), 127.15, 128.02 (2C), 128.93 (2C), 129.18 (2C), 133.18, 134.01, 140.00, 146.95, 168.30. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 442 (100) [$M - 1$]⁺. Найдено, %: C 67.60; H 4.35; N 9.32. $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: C 67.70; H 4.47; N 9.47. M 443.528.

2-[4-(4-Нитрофенил)тиазол-2-ил]-4-оксо-4-(4-хлорфенил)-2-(циклогекс-1-ен-1-ил)бутаннитрил (12b) получен из СН-кислоты **10b** и алкилирующего реагента **4b**. Выход 3.77 г (79%), бесцветный порошок, т.пл. 163–165°C (EtOH). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2246 (C≡N), 1691 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.48–1.66 м (4H, 2CH₂), 1.92–2.17 м (4H, 2CH₂), 6.09 уш.с (1H, =CH), 7.62 д (2H_{аром.}, J 7.6 Гц), 8.06 д (2H_{аром.}, J 8.4 Гц), 8.11 д (2H_{аром.}, J 8.4 Гц), 8.25 д (2H_{аром.}, J 7.6 Гц), 8.52 с (1H, H⁵, тиазола). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 476 (100) [$M - 1$]⁺. Найдено, %: C 62.71; H 4.16; N 8.66. $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: C 62.82; H 4.22; N 8.79. M 477.973.

Этил 4-оксо-2-(2-оксо-2-фенилэтил)-4-фенил-2-цианобутаноат (16a) получен из СН-кислоты **13** и алкилирующего реагента **4a** в соотношении 1:2. Выход 2.86 г (82%), бесцветные кристаллы, т.пл. 134–136°C (EtOH). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2248 (C≡N), 1710, 1693 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.29 т (3H, Me, J 7.0 Гц), 3.86 д (2H, CH_2CO , 2J 18.2 Гц), 3.99 д (2H, CH_2CO , 2J 18.2 Гц), 4.22 к (2H, OCH₂, J 7.0 Гц), 7.54 т (4H, Ph, J 7.6 Гц), 7.66 т (2H, Ph, J 7.2 Гц), 7.99 д (4H, Ph, J 7.6 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 14.16, 41.91, 44.35 (2C), 62.88, 119.18, 128.55 (4C), 129.35 (4C), 134.47 (2C), 135.89 (2C), 168.57, 195.75 (2C). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 348 (100) [$M - 1$]⁺. Найдено, %: C 72.01; H 5.30; N 3.95. $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{NO}_4$. Вычислено, %: C 72.19; H 5.48; N 4.01. M 349.390.

Этил 4-оксо-2-[2-оксо-2-(4-хлорфенилэтил)]-4-(4-хлорфенил)-2-цианобутаноат (16b) получен из СН-кислоты **13** и алкилирующего реагента **4b** в соотношении 1:2. Выход 2.93 г (70%), бесцветный порошок, т.пл. 148–150°C (EtOH). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2249 (C≡N), 1705, 1694 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.19 т (3H, Me, J 6.8 Гц), 3.89 д (2H, CH_2CO , 2J 18.2 Гц), 4.01 д (2H, CH_2CO , 2J 18.2 Гц), 4.18 к (2H, OCH₂, J 6.8 Гц), 7.64 д (4H_{аром.}, J 8.2 Гц), 8.10 д (4H_{аром.}, J 8.2 Гц). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 417 (100) [$M - 1$]⁺. Найдено, %: C 60.18; H 3.96; N 3.22. $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{NO}_4$. Вычислено, %: C 60.30; H 4.10; N 3.35. M 418.280.

Список литературы

1. El-Shafei A.K., Sultan A.A., Soliman A.M., Ahmed E.A. *Synth. Commun.* **1995**, 25, 3211.
2. Дяченко В.Д., Литвинов В.П. *Докл. АН.* **1997**, 355, 62.
3. Abdel-Latif F.F. *Pharmazie.* **1990**, 45, 283.
4. Дяченко В.Д., Литвинов В.П. *ЖОрХ.* **1998**, 34, 589.
5. Дяченко А.Д., Десенко С.М., Дяченко В.Д. *ХГС.* **2004**, 1179.
6. Bogdanowicz-Szwed K., Ciechanowicz-Rutkowska M., Camy A., Filippini G., Pilati T., Rys B. *Lieb. Ann. Chem.* **1994**, 6, 633.
7. Дяченко А.Д., Десенко С.М., Дяченко В.Д., Чернега А.Н. *ХГС.* **2004**, 1171.
8. Mirek J., Adamczyk M., Mokrosz M. *Synthesis.* **1980**, 296.
9. Mirek J., Milart P. *Z. Naturforsch. B.* **1986**, 416, 1471.
10. Miyazaki Y., Matsunaga S., Tang J., Maeda Y., Nakano N., Philippe R.J., Shibahara M., Liu W., Sato H., Wang L., Nolte R.T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, 15, 2203.
11. Saikia A., Chetia A., Bora U., Boruan R.C. *Synlett.* **2003**, 1506.
12. Дяченко А.Д., Десенко С.М., Дяченко В.Д. *Вестн. Харьковского ун-та. Химия.* **2002**, № 549, Вып. 8 (31), 46.