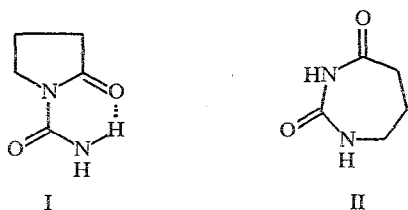


С. А. Аветисян, С. Л. Кочаров, Л. В. Азарян,
А. А. Карапетян, Ю. Т. Стручков

ЦИКЛИЗАЦИЯ 4-УРЕИДОБУТАНОВЫХ КИСЛОТ В УКСУСНОМ АНГИДРИДЕ

Предложен простой метод получения 1-карбамоил-2-пирролидонов циклизацией 4-уреидобутановых кислот в уксусном ангидриде.

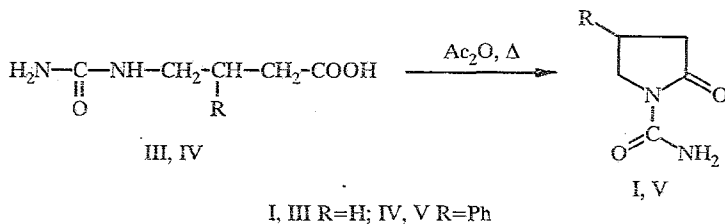
1-Карбамоил-2-пирролидон (I) и 2,4-диоксогексагидро-1,3-дiazепин (II) являются структурными изомерами.



Выделенный из растения *Anona squamosa* пирролидон I первоначально был идентифицирован как diaзепин II [1]. Описан синтез обоих соединений и представлены результаты исследования их строения [2]. Однако данные об их биологических свойствах в литературе отсутствуют.

Известно два способа получения пирролидона I: а) взаимодействием 4-аминобутановой кислоты с цианатом калия и последующей обработкой промежуточного продукта соляной кислотой [2] и б) циклизацией 4-уреидобутановой кислоты в присутствии хлороксида фосфора [2, 3]. Основными недостатками этих способов являются необходимость проведения реакции в атмосфере азота и частичное выделение целевого продукта сублимацией (а) или 12-кратная экстракция продукта хлороформом (б).

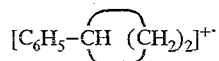
Нами предложен усовершенствованный метод получения 1-карбамоил-2-пирролидона циклизацией 4-уреидобутановой кислоты (III) в уксусном ангидриде, обеспечивающий как существенно более высокий выход продукта, так и упрощенное его извлечение из реакционной смеси. С использованием этого метода из 3-фенил-4-уреидобутановой кислоты (IV) получен 1-карбамоил-4-фенил-2-пирролидон (V)*



Наличие в структуре I внутримолекулярной водородной связи приводит к появлению двух различных сигналов протонов аминогруппы в спектре ПМР аналогично различию между сигналами протонов у двух атомов азота

* Результаты биологических и некоторых других исследований соединений I, V будут приведены в отдельной публикации.

соединения II [2]. Из этого следует, что метод спектроскопии ПМР не может служить в данном случае надежным доказательством строения. Это же относится и к методу масс-спектрометрии: фрагментация соединений I и II практически одинакова — их спектры разнятся лишь относительной интенсивностью пиков [2]. Нами показано, что масс-спектрометрическая фрагментация пирролидона V значительно отличается от таковой пирролидона I. Так, максимальную интенсивность имеет пик иона с m/z 104 ($[C_6H_5-CH=CH_2]^+$), в то время как интенсивность пика иона с m/z 161, соответствующего фрагменту $[M-HNCO]$, основному в спектре соединения I, составляет всего 2,3%. Различна интенсивность и иммониевых ионов с m/z 30: 69% (I) и 4,1% (V). Характерным для фрагментации пирролидона V является образование перегруппировочного иона с m/z 118



Подобный распад, приводящий к ионам, в состав которых входит арильный заместитель, наблюдался ранее при масс-спектрометрическом исследовании алкоксифенилсукцинимидов [4].

Для доказательства строения пирролидона V применены методы ИК спектроскопии и рентгеноструктурного анализа. В ИК спектре (KBr) отмечены полосы поглощения при 3210, 3370 (валентные колебания N—H связей) и 1675 cm^{-1} (C=O) групп, участвующих в образовании межмолекулярных водородных связей, а также полосы при 3030 (NH) и 1705 cm^{-1} (C=O), характеризующие внутримолекулярную водородную связь. Интенсивная полоса при 1585 cm^{-1} свидетельствует о N—H деформационных колебаниях (амид II). В ИК спектре соединения II данная полоса отсутствует [2]. В спектре соединения V, снятом в хлороформе, характерные для внутримолекулярной водородной связи полосы сохраняются, в то время как полосы, отражающие межмолекулярные водородные связи, исчезают с одновременным появлением полос свободных групп при 1715 (C=O), 3330 и 3490 cm^{-1} (NH).

Геометрия молекулы соединения V с длинами связей и значениями внутрициклических торсионных углов в пирролидиновом кольце показана на рис. 1. В табл. 1 приведены значения валентных углов. Геометрические параметры — длины связей и валентные углы — в целом имеют ожидаемые значения и не требуют особых комментариев. Пирролидиновый гетероцикл имеет искаженную конформацию конверта, о чем свидетельствуют значения внутрициклических торсионных углов и выход атома C(4) на $-0,497(2)$ Å из среднеквадратичной плоскости остальных атомов цикла (табл. 2).

Т а б л и ц а 1

Валентные углы в структуре соединения V

Угол	ω (°)	Угол	ω (°)
N(1)C(2)C(3)	107,5(2)	N(1)C(6)O(8)	119,0(1)
C(2)C(3)C(4)	105,0(2)	N(7)C(6)O(8)	124,3(1)
C(3)C(4)C(5)	102,4(2)	C(6)N(7)H(7a)	117(1)
C(4)C(5)N(1)	103,2(2)	C(6)N(7)H(7b)	118(1)
C(5)N(1)C(2)	111,7(2)	H(7a)N(7)H(7b)	125(2)
N(1)C(2)O(9)	125,2(1)	C(10)C(11)C(12)	120,8(2)
C(3)C(2)O(9)	127,4(1)	C(11)C(12)C(13)	120,6(2)
C(3)C(4)C(10)	117,6(2)	C(12)C(13)C(14)	119,1(2)
C(5)C(4)C(10)	113,4(2)	C(13)C(14)C(15)	120,5(2)
C(5)N(1)C(6)	119,7(2)	C(14)C(15)C(10)	121,0(2)
C(2)N(1)C(6)	128,6(2)	C(15)C(10)C(11)	118,0(2)
N(1)C(6)N(7)	116,7(2)		

Плоские фрагменты молекулы соединения V:

а) отклонения атомов (Δ) от среднеквадратичных плоскостей и коэффициенты уравнения плоскостей $Ax + By + Cz - D = 0$ в ортогональной системе координат, $\sigma = 0,002 \text{ \AA}$

Плоскость	Атом	$\Delta, \text{ \AA}$	Коэффициенты уравнения			
			A	B	C	D
I	C(2)	0,013	-0,6526	-0,7413	-0,1571	-3,1988
	C(3)	-0,007				
	N(1)	-0,008				
	C(5)	-0,008				
	C(4)*	-0,497				
	C(10)*	-0,094				
II	C(9)	-0,001	-0,6525	-0,7463	-0,1315	-2,9249
	C(2)	0,000				
	N(1)	0,002				
	C(6)	-0,005				
	N(7)	0,002				
	H(7a)	0,08(2)				
III	C(10)	-0,002	-0,5439	-0,7672	-0,3401	-6,2249
	C(11)	0,001				
	C(12)	0,000				
	C(13)	-0,002				
	C(14)	0,002				
	C(15)	0,000				
	C(4)*	-0,084				
	C(2)	-0,002				
IV	N(1)	-0,002	-0,6455	-0,7534	-0,1235	-2,8448
	C(5)	0,004				
	C(6)	0,009				
	N(7)	-0,002				
	H(7a)	0,06(2)				
	H(7b)	-0,08(2)				
	O(8)	-0,002				

б) двугранные углы между плоскостями

Плоскости	Угол, °	Плоскости	Угол, °	Плоскости	Угол, °
I—II	2	I—IV	3	II—IV	1
I—III	12	II—III	14	III—IV	14

* Атомы, не включенные в расчет среднеквадратичных плоскостей.

Фенильный заместитель в молекуле занимает экваториальное положение относительно пятичленного гетероцикла (отклонение атома C(10) от среднеквадратичной плоскости атомов C(3), C(2), N(1) и C(5) составляет $-0,094(2) \text{ \AA}$). Двугранный угол между среднеквадратичными плоскостями фенильного кольца и плоским 4-атомным фрагментом пирролидинового цикла составляет 12° .

В молекуле соединения V за счет внутримолекулярной водородной связи N(7)—H(7a)...O(9) (N...O $2,743(3)$, H...O $2,04(2) \text{ \AA}$) между заместителями в положениях 1 и 2 пирролидинового цикла образуется шестичленный псевдогетероцикл. Этот гетероцикл практически плоский (максимальное индивидуальное отклонение от среднеквадратичной плоскости, равное $0,08(2) \text{ \AA}$, имеет атом H(7a)) и копланарный к плоскому четырехатомному

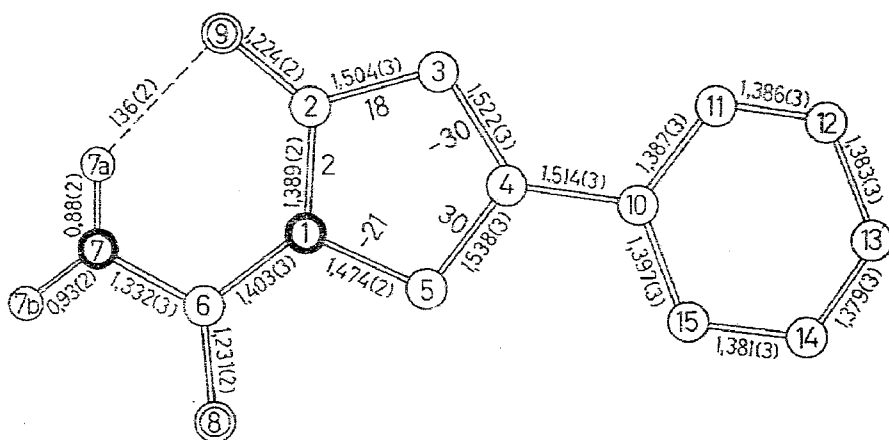


Рис. 1. Значения внутрициклических торсионных углов в пирролидиновом кольце и длины связей в молекуле соединения V

фрагменту пирролидинового гетероцикла (двугранный угол между среднеквадратичными плоскостями этих фрагментов составляет 2°).

Расположение молекул в кристалле показано на рис. 2. Второй активный атом водорода Н(7_b) при атоме N(7) участвует в образовании межмолекулярной водородной связи N(7)—H(7_b)...O(8) ($1-x, -y, 1-z$), (N...O 2,911(2), N—H 0,93(3), H...O 1,99(2) Å, N—H...O $168(2)^\circ$), за счет которой молекулы в кристалле образуют centrosymmetric димеры.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры сняты на приборе UR-20 в хлороформе и КВг, масс-спектр — на спектрометре МХ-1321-А с прямым вводом образца в область ионизации при ионизирующем напряжении 50 эВ и температуре напуска 80°C . ТСХ проведена на пластинках Армсорб ВЭТСХ-Си 10 в системе эфир—хлороформ, 50 : 1; проявление пятен с помощью фосфорномолибденовой кислоты.

Данные элементного анализа на С, Н, N для соединений I, V соответствуют расчетным.

4-Уреидобутановая (III) и 3-фенил-4-уреидобутановая (IV) кислоты получены по методике работы [2].

Рентгенструктурное исследование соединения V. Параметры элементарной ячейки и интенсивность отражений измерены при 20°C на 4-кружном автоматическом дифрактометре Hilger-Watts Y/290 ($\lambda_{\text{MoK}\alpha}$, графитовый монохроматор, $\theta/2\theta$ -сканирование, $\theta_{\text{max}} 28^\circ\text{C}$). Кристаллы

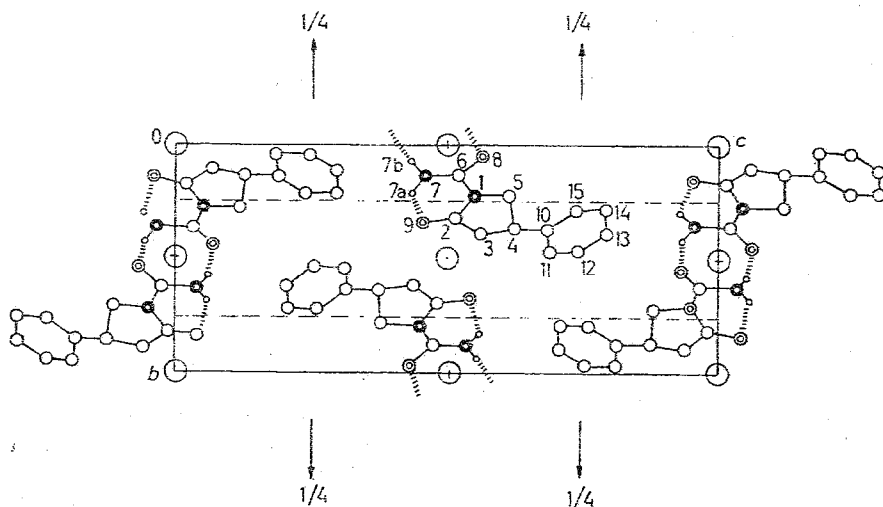


Рис. 2. Расположение молекул соединения V в кристалле.

Т а б л и ц а 3

Координаты неводородных атомов ($\times 10^4$) и их эквивалентные изотропные температурные параметры $V_{\text{Изо}}^{\text{ЭКВ}}$ (\AA^2) соединения V

Атом	x/a (σ)	y/b (σ)	z/c (σ)	$V_{\text{Изо}}^{\text{ЭКВ}}$
N(1)	193(3)	2256(2)	5501(1)	2,0
C(2)	-1352(4)	3235(2)	5157(1)	2,0
C(3)	-3051(4)	3976(2)	5627(1)	2,1
C(4)	-1814(4)	3746(2)	6279(1)	2,3
C(5)	-403(4)	2234(2)	6187(1)	2,1
C(6)	2089(4)	1320(2)	5273(1)	2,1
N(7)	2467(3)	1348(2)	4645(1)	2,6
O(8)	3321(3)	564(2)	5660(1)	2,7
O(9)	-1304(3)	3435(2)	4577(1)	2,7
C(10)	-3440(4)	3741(2)	6861(1)	2,1
C(11)	-5545(4)	4635(2)	6892(1)	2,4
C(12)	-6925(4)	4676(2)	7444(1)	2,6
C(13)	-6232(4)	3823(2)	7976(1)	2,7
C(14)	-4148(4)	2924(2)	7950(1)	2,6
C(15)	-2764(4)	2881(2)	7401(1)	2,4

$C_{11}H_{12}N_2O_2$ моноклинные: $a = 5,437(2)$, $b = 8,716(3)$, $c = 20,874(6)$ \AA , $\beta = 90,94(2)^\circ$, $V = 981(1)$ \AA^3 . $Z = 4$, $M = 204$, $d_{\text{взм}} = 1,37$ г/см³, пространственная группа $P2_1/n$. На дифрактометре в области $2^\circ < \theta < 24^\circ$ измерено 1378 независимых отражений методом $\theta/2\theta$ -сканирования. Структура расшифрована прямым методом по программе MULTAN и уточнена методом наименьших квадратов в полноматричном анизотропном приближении для неводородных атомов. Положения всех атомов водорода локализованы объективно из разностного ряда Фурье и включены в уточнение в изотропном приближении. Окончательные значения факторов расходимости $R = 0,039$ и $R_w = 0,047$ по 1202 отражениям с $F^2 \geq 4,5 \sigma$. Все расчеты проведены на ЭВМ Eclipse S/200 по программе INEXTL [5]. Координаты атомов приведены в табл. 3 и 4.

1-Карбамоил-2-пирролидон (I, $C_5H_8N_2O_2$). Кипятят 3,46 г (24 ммоль) кислоты III в 17 мл уксусного ангидрида в течение 1 ч. Растворитель отгоняют в вакууме, остаток перекристаллизовывают из бензола. Получают 2,09 г (69%) соединения I. $T_{\text{пл}} 147^\circ \text{C}$ (по данным [1—3]), $T_{\text{пл}} 145...146$; $142...143$; $143...144^\circ \text{C}$ соответственно), $R_f 0,66$.

Т а б л и ц а 4

Координаты атомов водорода ($\times 10^3$) и их изотропные температурные параметры $V_{\text{Изо}}$ (\AA^2) соединения V

Атом	x/a (σ)	y/b (σ)	z/c (σ)	$V_{\text{Изо}}$
H(3a)	-457(3)	349(2)	561(1)	2,6
H(3b)	-338(4)	496(2)	551(1)	3,1
H(4)	-46(4)	461(2)	632(1)	3,6
H(5a)	-140(4)	136(2)	627(1)	2,8
H(5b)	114(4)	224(2)	642(1)	3,1
H(7a)	142(4)	189(2)	441(1)	3,0
H(7b)	382(4)	81(2)	449(1)	3,6
H(11)	-601(4)	521(2)	653(1)	3,0
H(12)	-841(4)	531(2)	747(1)	3,3
H(13)	-721(4)	388(2)	836(1)	3,2
H(14)	-362(4)	234(2)	830(1)	3,1
H(15)	-133(3)	224(2)	739(1)	2,5

1-Карбамоил-4-фенил-2-пирролидон (V, $C_{11}H_{12}N_2O_2$). Смесь 1,7 г (7 ммоль) кислоты IV и 8,5 мл уксусного ангидрида нагревают на кипящей водяной бане 1 ч. К охлажденному до комнатной температуры раствору добавляют 10...15 г льда и гидроксид калия до pH 6. Образовавшиеся кристаллы отфильтровывают, промывают водой и перекристаллизовывают из 50% этанола. Получают 1,4 г (93%) соединения V. $T_{пл}$ 97...98 °C, R_f 0,72. Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 204 (57,2, M^+), 161 (2,3), 132 (4,2), 118 (23,1), 105 (15,2), 104 (100), 103 (10), 91 (10,8), 87 (5), 78 (6,7), 77 (8,8), 73 (3,8), 51 (6,7), 44 (7,9), 39 (3,2), 30 (4,1), 28 (5,9), 18 (7,8).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Yang T. H., Chen C. M. // J. Chin. Chem. Soc. — 1972. — Vol. 19. — P. 149.
2. Marquez V. E., Kelley J. A., Driscoll J. S. // J. Org. Chem. — 1980. — Vol. 45. — P. 5308.
3. Brandner A. // Synthesis. — 1982. — N 11. — P. 973.
4. Григорян Р. Т., Татевосян К. А., Аветисян С. А., Мнджоян О. Л. // Арм. хим. журн. — 1979. — Т. 32. — С. 379.
5. Герр Р. Г., Яновский А. И., Стручков Ю. Т. // Кристаллография. — 1983. — Т. 28. — С. 1029.

Институт тонкой органической химии
им. А. Л. Мнджояна НАН РА,
Ереван 375014

Поступило в редакцию 20.12.94