

А. А. Пименов, Н. В. Макарова, И. К. Моисеев, М. Н. Земцова

**ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ α,β -НЕПРЕДЕЛЬНЫХ КЕТОНОВ
АДАМАНТАНОВОГО РЯДА С N,N'-БИНУКЛЕОФИЛАМИ**

Установлено влияние строения исходного кетона, реагентов и условий реакции на направление взаимодействия α,β -непредельных кетонов адамантанового ряда с гидразином, фенилгидразином, семикарбазидом, тиосемикарбазидом, мочевиной и тиомочевиной. Найдено, что при взаимодействии с гидразином и фенилгидразином образуются как промежуточные гидразоны, так и продукты циклизации – пиразолины. Реакция с семикарбазидом и тиосемикарбазидом приводит только к синтезу производных по карбонильной группе – семикарбазонов и тиосемикарбазонов, а с мочевиной и тиомочевиной – к продуктам присоединения по двойной связи.

Ключевые слова: гидразоны, α,β -еноны, мочевины, α,β -непредельные кетоны, пиразолины, семикарбазоны, тиомочевины, тиосемикарбазоны, присоединение.

α,β -Непредельные кетоны служат исходными веществами для синтеза большого числа гетероциклических соединений [1, 2]. Вместе с тем использование их в синтезе гетерилзамещенных адамантанов в литературе встречается редко [3–5]. Так, описано взаимодействие 3-(1-адамантил)-1-арил-1-пропен-3-онов с гидросиламином [6]. При этом авторам удалось выделить замещенный изоксазол только в случае $Ar = 4-O_2NC_6H_4$.

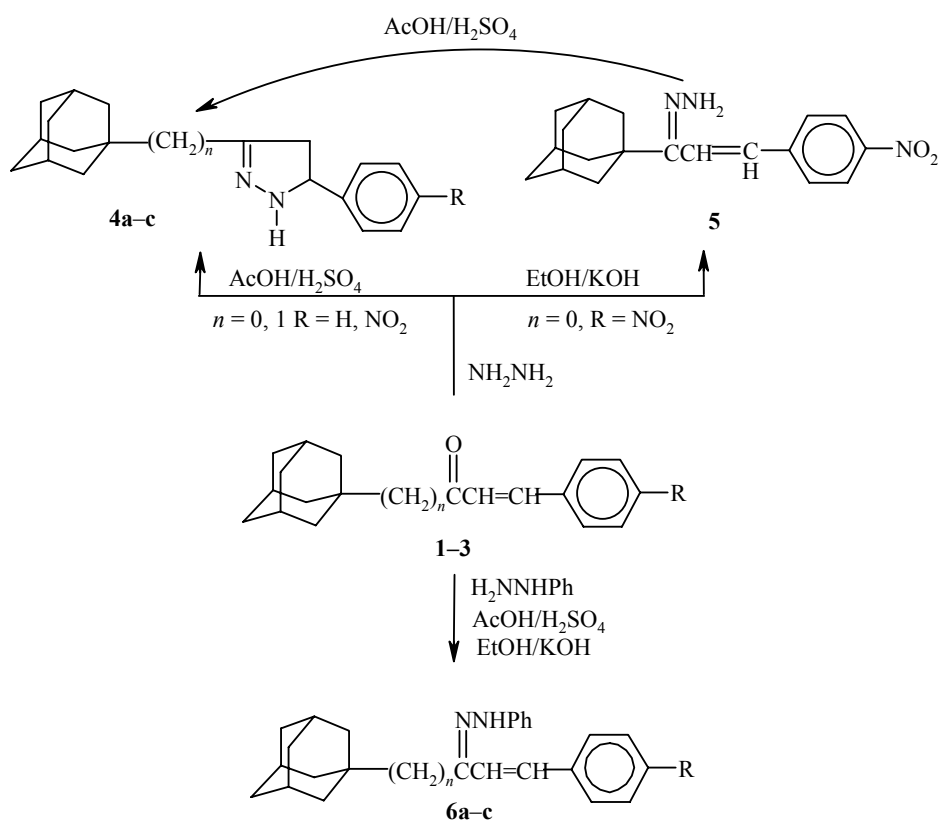
Ранее нами был описан синтез 4-(1-адамантил)-1-*R*-бутен-3-онов на основе (1-адамантил)ацетона [7]. С целью изучения химических свойств синтезированных нами α,β -непредельных кетонов ряда адамантана проведено взаимодействие 3-(1-адамантил)-1-фенил-1-пропен-3-она (**1**) [6], 4-(1-адамантил)-1-фенил-1-бутен-3-она (**2**) [7], 3-(1-адамантил)-1-(4-нитрофенил)-1-пропен-3-она **3** [6] с гидразинами. Выбор исходных соединений определяется следующими факторами:

1) кетон **2** по сравнению с непредельными кетонами **1** и **3** имеет метиленовую группу между адамантильным радикалом и карбонилем, что позволяет оценить степень влияния адамантильного радикала на процесс циклизации;

2) соединение **3** содержит в фенильном радикале нитрогруппу, оказывающую влияние на сопряженную систему $-C(=O)CH=CH-$.

Реакции проводили с 99% гидразином и свежеперегнанным фенилгидразином. В кислых условиях (уксусная кислота, серная кислота) кетоны **1–3** с 99% гидразином дают циклические продукты: 5-(1-адамантил)-3-фенилпиразолин (**4a**), 5-(1-адамантилметил)-3-фенилпиразолин (**4b**), 5-(1-адамантил)-3-(4-нитрофенил)пиразолин (**4c**). В щелочных условиях

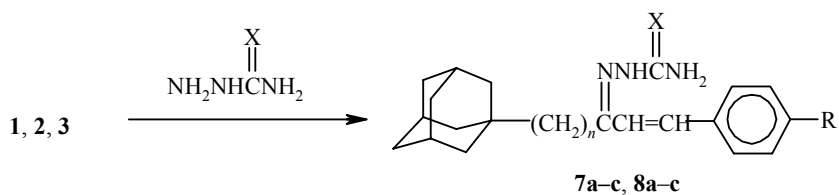
(этиловый спирт, KOH) реакция кетона **3** с гидразином приводит к синтезу гидразона **5**. Кипячение гидразона **5** в уксусной кислоте в присутствии серной кислоты также приводит к синтезу пиразолина **4с**. При реакции α,β -ненасыщенных кетонов **1–3** с фенилгидразином как в щелочных (этиловый спирт/KOH, этиловый спирт/EtONa, ДМСО/KOH, этиловый спирт/пиперидин), так и в кислых (уксусная кислота/серная кислота) условиях получены только гидразоны **6а–с**.



1, 4a, 6a $n = 0$, $R = H$; **2, 4b, 6b** $n = 1$, $R = H$; **3, 4c, 6c** $n = 0$, $R = NO_2$

Ранее с помощью полярографии были изучены кинетика и механизм образования пиразолинов из α,β -ненасыщенных кетонов и фенилгидразина [8–10]. В результате была предложена следующая схема реакции, вероятно, справедливая и в нашем случае. На первой стадии происходит присоединение более нуклеофильного β -атома азота к углероду карбонильной группы α,β -ненасыщенных кетонов. На второй – имеет место превращение продуктов присоединения в гидразоны. Именно эта стадия, по литературным данным, является лимитирующей. На третьей и последней стадии протекает циклизация гидразонов в пиразолины.

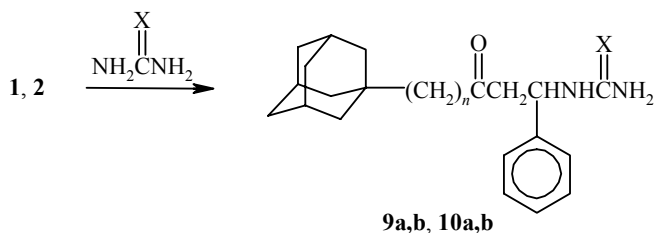
В продолжение работ по изучению взаимодействия α,β -ненасыщенных кетонов адамантанового ряда с N,N' -бинуклеофилами нами проведена реакция кетонов **1–3** с семикарбазидом и тиосемикарбазидом в спирте в присутствии каталитических количеств HCl. Как известно, взаимодействие α,β -ненасыщенных кетонов с семикарбазидом и тиосемикарбазидом приводит к синтезу пиразолинов [1, 2]. Однако нами были получены только производные по карбонильной группе – новые семикарбазоны и тиосемикарбазоны **7** и **8**, которые не проявили склонности к гетероциклизации при нагревании ни в основных (KOH/спирт, пиперидин/спирт, 10% EtONa, 20% MeONa, KOH/DMCO), ни в кислых (AcOH/H₂SO₄, пропионовая кислота/H₂SO₄) средах.



7, 8 a $n = 0$, $R = H$, **b** $n = 1$, $R = H$, **c** $n = 0$, $R = NO_2$; **7a–c** $X = O$; **8a–c** $X = S$

Реакция ненасыщенных кетонов с мочевиной и тиомочевиной в условиях основного катализа обычно приводит к получению гидрированных производных пиридина [1, 2].

Взаимодействие соединений **1** и **2** с тиомочевиной и мочевиной проведено нами в метаноле в присутствии метилата натрия. При этом, как показали данные ИК, ЯМР ¹H спектроскопии и элементного анализа, были получены продукты присоединения по двойной связи – [3-(1-адамантил)-3-оксо-1-фенилпропил]мочевина (**9a**), [4-(1-адамантил)-3-оксо-1-фенилбутил]мочевина (**10a**), [3-(1-адамантил)-3-оксо-1-фенилпропил]тиомочевина (**9b**), [4-(1-адамантил)-3-оксо-1-фенилбутил]тиомочевина (**10b**).



9 $n = 0$, **10** $n = 1$, **a** $X = O$, **b** $X = S$

Т а б л и ц а 1

Физико-химические характеристики синтезированных соединений

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °C	ИК спектр, ν , cm^{-1}		Выход, %
		C	H	N		CH ₂ Ad	другие	
4a	C ₁₉ H ₂₄ N ₂	<u>81.00</u>	<u>8.70</u>	<u>10.30</u>	177–179	2900, 2850	1640 (C=N), 3420 (NH)	51
		81.38	8.63	9.99				
4b	C ₂₀ H ₂₆ N ₂	<u>82.00</u>	<u>9.00</u>	<u>9.00</u>	96–98	2900, 2850	1670 (C=N), 3480 (NH)	42
		81.59	8.90	9.51				
4c	C ₁₉ H ₂₃ N ₃ O ₂	<u>70.25</u>	<u>7.15</u>	<u>12.54</u>	157–158	2900, 2850	1335, 1605 (NO ₂), 1665 (C=N), 3425 (NH)	63
		70.13	7.12	12.91				
5	C ₁₉ H ₂₃ N ₃ O ₂	<u>70.50</u>	<u>7.00</u>	<u>13.00</u>	>300	2900, 2850	1610 (C=N), 3260 (NH)	89
		70.13	7.12	12.91				
6a	C ₂₅ H ₂₈ N ₂	<u>84.55</u>	<u>8.00</u>	<u>7.45</u>	146–147	2900, 2850	1610 (C=N), 3150 (NH)	92
		84.23	7.92	7.85				
6b	C ₂₆ H ₃₀ N ₂	<u>84.10</u>	<u>8.60</u>	<u>7.30</u>	114–116	2900, 2850	1620 (C=N), 3130 (NH)	84
		84.28	8.16	7.56				
6c	C ₂₅ H ₂₇ N ₃ O ₂	<u>75.10</u>	<u>6.90</u>	<u>10.55</u>	278–280	2900, 2850	1305, 1600 (NO ₂), 1670 (C=N), 3230 (NH)	87
		74.79	6.78	10.47				
7a	C ₂₀ H ₂₅ N ₃ O	<u>74.77</u>	<u>8.00</u>	<u>12.16</u>	202–204	2900, 2850	1690 (C=N), 3340, 3120 (NH, NH ₂)	98
		74.27	7.79	12.99				

7b	$C_{21}H_{27}N_3O$	<u>75.00</u> 74.74	<u>8.23</u> 8.06	<u>12.45</u> 12.45	192–193	2900, 2850	1605 (C=N), 3480, 3170 (NH, NH ₂)	96
7c	$C_{20}H_{24}N_4O_3$	<u>65.37</u> 65.20	<u>6.94</u> 6.57	<u>15.79</u> 15.21	284–286	2900, 2850	1325, 1615 (NO ₂), 1670 (C=N), 3405, 3210 (NH, NH ₂)	97
8a	$C_{20}H_{25}N_5S$	<u>70.37</u> 70.76	<u>7.80</u> 7.42	<u>12.00</u> 12.38	185–187	2900, 2850	1630 (C=N), 3475, 3340 (NH, NH ₂)	99
8b	$C_{21}H_{27}N_3S$	<u>71.75</u> 71.35	<u>8.00</u> 7.70	<u>12.00</u> 11.89	184–186	2900, 2850	1610 (C=N), 3420, 3255 (NH, NH ₂)	98
8c	$C_{20}H_{24}N_4O_2S$	<u>62.84</u> 62.48	<u>6.00</u> 6.29	<u>15.12</u> 14.57	200–201	2900, 2850	1340, 1600 (NO ₂), 1610 (C=N), 3420, 3355 (NH, NH ₂)	95
9a	$C_{20}H_{26}N_2O_2$	<u>74.00</u> 73.59	<u>8.00</u> 8.03	<u>9.00</u> 8.58	192–193	2900, 2850	1695 (C=O), 3205, 3300 (NH, NH ₂)	82
9b	$C_{20}H_{26}N_2OS$	<u>70.00</u> 70.14	<u>8.00</u> 7.65	<u>8.00</u> 8.18	209–211	2900, 2850	1670 (C=O), 3230, 3410 (NH, NH ₂)	85
10a	$C_{21}H_{28}N_2O_2$	<u>75.00</u> 74.08	<u>9.00</u> 8.28	<u>8.00</u> 8.23	237–239	2900, 2850	1690 (C=O), 3220, 3350 (NH, NH ₂)	86
10b	$C_{21}H_{28}N_2OS$	<u>70.55</u> 70.75	<u>7.90</u> 7.92	<u>7.75</u> 7.86	160–161	2900, 2850	1680 (C=O), 3200, 3390 (NH, NH ₂)	87

Спектры ЯМР ^1H синтезированных соединений

Соединение	Химические сдвиги, δ , м. д. (J , Гц)	
	CH_2Ad , CHAd , 15H , м	другие протоны
4a	1.65–1.80	3.30 (1H, уш. с, NH); 4.70 (2H, д, $J = 5.6$, CH_2 пиразолина); 5.25–5.40 (1H, м, CH пиразолина); 6.64–7.72 (5H, м, C_6H_5)
4b	1.65–1.90	2.15 (2H, с, AdCH_2); 3.50 (1H, уш. с, NH); 5.20 (2H, д, $J = 6.0$, CH_2 пиразолина); 5.45 (1H, м, CH пиразолина); 7.00–7.42 (5H, м, C_6H_5)
4c	1.65–1.85	3.50 (1H, уш. с, NH); 5.20 (2H, д, $J = 5.8$, CH_2 пиразолина); 5.50 (1H, м, CH пиразолина); 7.40–8.20 (4H, м, C_6H_4)
5	1.50–1.95	3.50 (2H, уш. с, NH_2); 6.58 (1H, д, $J = 15.2$, $\text{CH}=\text{}$); 7.95 (1H, д, $J = 15.2$, $=\text{CHC}_6\text{H}_4$); 8.00–8.30 (4H, м, C_6H_4)
6a	1.65–1.90	5.00 (1H, уш. с, NH); 6.55 (1H, д, $J = 14.4$, $\text{CH}=\text{}$); 6.88 (1H, д, $J = 14.4$, $=\text{CHC}_6\text{H}_5$); 7.00–7.70 (10H, м, $2\text{C}_6\text{H}_5$)
6b	1.65–1.90	2.23 (2H, с, AdCH_2); 4.60 (1H, уш. с, NH); 6.98 (1H, д, $J = 13.1$, $\text{CH}=\text{}$); 7.18 (1H, д, $J = 13.1$, $=\text{CHC}_6\text{H}_5$); 7.26–7.80 (10H, м, $2\text{C}_6\text{H}_5$)
6c	1.65–1.95	5.00 (1H, уш. с, NH); 6.55 (1H, д, $J = 14.4$, $\text{CH}=\text{}$); 6.88 (1H, д, $J = 14.4$, $=\text{CHC}_6\text{H}_5$); 7.00–7.70 (10H, м, $2\text{C}_6\text{H}_5$)
7a	1.60–1.95	3.71–3.88 (3H, уш. с, NH, NH_2); 5.76 (1H, д, $J = 13.5$, $\text{CH}=\text{}$); 5.95 (1H, д, $J = 13.5$, $=\text{CH}$); 6.92–7.31 (5H, м, C_6H_5)
7b	1.55–1.80	2.10 (2H, с, AdCH_2); 3.23–3.34 (3H, уш. с, NH, NH_2); 5.28 (1H, д, $J = 12.9$, $\text{CH}=\text{}$); 5.69 (1H, д, $J = 12.9$, $=\text{CH}$); 7.12–7.24 (5H, м, C_6H_5)
7c	1.52–1.83	3.95–4.09 (3H, уш. с, NH, NH_2); 5.69 (1H, д, $J = 13.5$, $\text{CH}=\text{}$); 5.82 (1H, д, $J = 13.5$, $=\text{CH}$); 7.11–7.29 (4H, м, C_6H_4)
8a	1.65–1.80	3.24–3.46 (3H, уш. с, NH, NH_2); 5.69 (1H, д, $J = 13.7$, $\text{CH}=\text{}$); 5.82 (1H, д, $J = 13.7$, $=\text{CH}$); 7.10–7.25 (5H, м, C_6H_5)
8b	1.54–1.85	2.10 (2H, с, AdCH_2); 3.33–3.54 (3H, уш. с, NH, NH_2); 5.73 (1H, д, $J = 12.9$, $\text{CH}=\text{}$); 5.85 (1H, д, $J = 12.9$, $=\text{CH}$); 7.07–7.28 (5H, м, C_6H_5)
8c	1.65–1.80	3.57–3.69 (3H, уш. с, NH, NH_2); 5.81 (1H, д, $J = 13.7$, $\text{CH}=\text{}$); 5.96 (1H, д, $J = 13.7$, $=\text{CH}$); 7.17–7.28 (4H, м, C_6H_4)
9a	1.65–0.95	4.42 (2H, д, $J = 7.3$, CH_2); 4.90 (1H, м, CH); 6.95 (1H, уш. с, NH); 7.20–7.50 (5H, м, C_6H_5); 7.85 (2H, уш. с, NH_2)
9b	1.65–1.95	4.70 (2H, д, $J = 7.0$, CH_2); 4.95 (1H, м, CH); 7.20–7.50 (5H, м, C_6H_5); 8.80 (1H, уш. с, NH); 9.05 (2H, уш. с, NH_2)
10a	1.65–1.90	2.45 (2H, с, $\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$); 4.35 (2H, д, $J = 6.8$, CH_2); 4.95 (1H, м, CH); 7.00 (1H, уш. с, NH); 7.80 (2H, уш. с, NH_2)
10b	1.65–1.90	2.50 (2H, с, $\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$); 4.65 (2H, д, $J = 7.6$, CH_2); 4.95 (1H, м, CH); 7.20–7.45 (5H, м, C_6H_5); 8.75 (1H, уш. с, NH); 9.15 (2H, уш. с, NH_2)

Механизм взаимодействия мочевины и ее аналогов с ароматическими α,β -непредельными кетонами рассматривался в ряде работ [11–13]. Авторы предполагали, что первой стадией всегда является β -присоединение к двойной связи, независимо от типа используемого катализатора. Последовательность стадий 1,2- и 1,4-присоединения строго не доказывалась.

Выводы основывались лишь на том предположении, что мочевины и ее аналоги имеют низкую реакционную способность по отношению к карбонильным соединениям. Конденсация продуктов присоединения по карбонильной группе на второй стадии является внутримолекулярным процессом.

Полученные нами экспериментальные данные доказывают, что первой стадией процесса взаимодействия α,β -непредельных кетонов с мочевиной и тиомочевиной является присоединение по двойной связи. Пространственные затруднения со стороны адамантильного радикала делают невозможной циклизацию по карбонильной группе, что является отличительной особенностью синтезированных нами адамантилсодержащих α,β -непредельных кетонов **9**, **10**.

Таким образом, в реакции α,β -ненасыщенных кетонов адамантанового ряда с гидразином и фенилгидразином показано влияние строения исходного кетона, гидразина и условий реакции на ее направление. При взаимодействии адамантилсодержащих непредельных кетонов с семикарбазидом и тиосемикарбазидом получены производные по карбонильной группе – семикарбазоны и тиосемикарбазоны, а с мочевиной и тиомочевиной синтезированы продукты присоединения по двойной связи.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H регистрировали на приборе Bruker AC-300 (300 МГц) и Bruker DS-80 (80 МГц) в ДМСО и $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$, внутренний стандарт ГМДС. ИК спектры получали на приборе Specord M-80 в бромиде калия. Физико-химические и спектральные характеристики соединений приведены в табл. 1 и 2.

5-(1-Адамантил)-3-фенилпиразолин (4a), 5-(1-адамантилметил)-3-фенилпиразолин (4b), 5-(1-адамантил)-3-(4-нитрофенил)пиразолин (4c) (общая методика). Смесь 3.8 ммоль кетона **1** [6], **2** [7] или **3** [6], 0.12 мл (0.12 г, 3.8 ммоль) 99% гидразина и 10 мл уксусной кислоты нагревают до кипения, добавляют 1 каплю конц. H_2SO_4 , кипятят 8 ч. Затем реакционную массу разбавляют 100 мл воды, осадок отфильтровывают, перекристаллизовывают из этанола.

Гидразон 3-(1-адамантил)-3-(4-нитрофенил)-1-пропен-3-она (5). Раствор 0.5 г (1.6 ммоль) кетона **3**, 0.06 мл (0.06 г, 1.6 ммоль) 99% гидразина и 0.1 г (1.8 ммоль) КОН в 10 мл этанола кипятят 1 ч. Выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из ДМФА.

Фенилгидразоны 3-(1-адамантил)-1-фенил-1-пропен-3-она (6a), 4-(1-адамантил)-1-фенил-1-бутен-3-она (6b), 3-(1-адамантил)-3-(4-нитрофенил)-1-пропен-3-она (6c) (общая методика). Растворяют при нагревании в 8 мл этанола 10 ммоль кетона **1**, **2** или **3**, добавляют 0.97 мл (1.06 г, 10 ммоль) свежеперегнанного фенилгидразина и 5 мл 20% спиртового раствора КОН. Кипятят 1 ч, после чего реакционную массу охлаждают, выпавший осадок отфильтровывают, сушат, перекристаллизовывают из этанола.

Семикарбазоны (7a–c) и тиосемикарбазоны (8a–c) (общая методика). Раствор 7.5 ммоль кетона **1**, **2** или **3**, 7.5 ммоль семикарбазида (или тиосемикарбазида) и 3 мл концентрированной соляной кислоты в 10 мл спирта кипятят 1 ч, охлаждают, добавляют 100 мл воды, осадок отфильтровывают, высушивают и перекристаллизовывают из этанола.

[3(4)-(1-Адамантил)-3-оксо-1-фенилпропил(бутил)]мочевины (9a, 10a), [3(4)-(1-адамантил)-3-оксо-1-фенилпропил(бутил)]тиомочевины (9b, 10b) (общая методика). Раствор 1.9 ммоль кетона **1** или **2** и 1.9 ммоль мочевины (тиомочевины) в 15 мл 10% этилата натрия кипятят 5 ч. Реакционную массу охлаждают, выпавший осадок отфильтровывают, сушат, перекристаллизовывают из этанола.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. D. N. Dhar, *The Chemistry of Chalcones and Related Compounds*, Acad. Press, N. Y., 1981.
2. С. М. Десенко, В. Д. Орлов, *Азагетероциклы на основе ароматических непредельных кетонов*, Фолио, Харьков, 1998.
3. В. П. Литвинов, М.-Г. А. Швехгеймер, *ЖОрХ*, **33**, 1447 (1997).
4. М.-Г. А. Швехгеймер, В. П. Литвинов, *ЖОрХ*, **35**, 183 (1999).
5. В. П. Литвинов, М.-Г. А. Швехгеймер, *ЖОрХ*, **36**, 329 (2000).
6. Н. Г. Козлов, Е. Д. Скаковский, Г. П. Коротышова, *ЖОХ*, **67**, 1704 (1997).
7. И. К. Моисеев, М. Н. Земцова, Н. В. Макарова, А. А. Пименов, *ЖОрХ*, **36**, 454 (2000).
8. В. Ф. Лаврушин, В. Д. Безуглый, Г. Г. Белоус, В. Г. Тищенко, *ЖОХ*, **34**, 73 (1964).
9. В. Д. Безуглый, Л. А. Коток, Н. П. Шиманская, В. Е. Бондаренко, *ЖОХ*, **39**, 2167 (1969).
10. H. Ferres, M. S. Hamdam, W. R. Jackson, *J. Chem. Soc. (B)*, 1892 (1971).
11. F. H. Al-Nayyar, Y. A. Al-Farkh, H. S. Hamoud, *Can. J. Chem.*, **57**, 2734 (1979).
12. В. П. Мамаев, А. Л. Вайс, *ХГС*, 1108 (1975).
13. А. Л. Вайс, В. П. Мамаев, *ХГС*, 674 (1974).

Самарский государственный
технический университет,
Самара 443010, Россия
e-mail: moiseev@dp.sstu.samara.ru

Поступило в редакцию 23.01.2001