УДК 547.46.052

ГИДРОЛИЗ 2-АМИНО-6-АРИЛ-4-(ДИЦИАНОМЕТИЛЕН)-3-АЗАБИЦИКЛО[3.1.0]ГЕКС-2-ЕН-1,5-ДИКАРБОНИТРИЛОВ

© 2019 г. И. Н. Бардасов*, А. Ю. Алексеева, О. В. Ершов

ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова», 428015, Россия, г. Чебоксары, Московский пр. 15
**e-mail: bardasov.chem@mail.ru*

Поступила в редакцию 22 января 2019 г.
После доработки 4 марта 2019 г.
Принята к публикации 15 марта 2019 г.

При действии на 2-амино-6-арил-4-(дицианометилен)-3-азабицикло[3.1.0]гекс-2-ен-1,5-дикарбонитрилы серной кислоты в уксусной кислоте образуются 6-арил-2-(дицианометилен)-4-оксо-3-азабицикло[3.1.0]-гексан-1,5-дикарбонитрилы. При использовании водного раствора серной кислоты происходят более глубокие превращения, приводящие к 1-(1-амино-2,2-дициановинил)-3-арилциклопропан-1,2-дикарбонитрилам.

Ключевые слова: 3-азабицикло[3.1.0]гексан, циклопропан, пирролидин-2-он, цианогруппа, гидролиз.

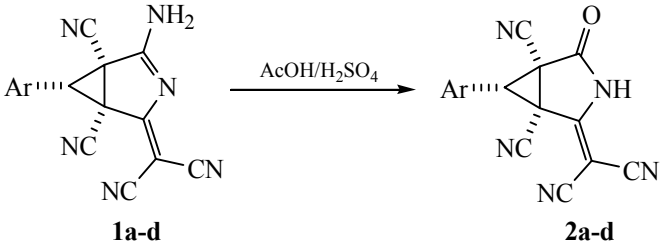
DOI: 10.1134/S0514749219080020

Химия производных 3-азабицикло[3.1.0]гексана, несмотря на большое число работ по методам их синтеза и изучению свойств, продолжает интенсивно развиваться [1]. Это связано как с наличием у некоторых представителей данного класса соединений различного рода биологической активности [2–7], так и высоким скелетным и функциональным синтетическим потенциалом [8–13]. Особенно разнообразно протекают превращения в цианозамещенных 3-азабицикло[3.1.0]гексанах, при этом в зависимости от функционального окружения удается получить производные пиридина [8], пирролидина [9], 3-азабицикло[3.1.0]октена [10], циклопропана [11–13].

Ранее нами сообщалось, что в результате взаимодействия бромпроизводных метиленактивных соединений и арилметилиденпроизводных димера малононитрила образуются полицианозамещенные 3-азабицикло[3.1.0]гексаны [14–16]. При этом с помощью NOE-спектроскопии было установлено пространственное строение 2-амино-6-арил-4-(дицианометилен)-3-азабицикло[3.1.0]-гекс-2-ен-1,5-дикарбонитрилов **1** [14].

В данной работе представлено исследование взаимодействия ранее синтезированных полифункциональных циклопропанов **1** с растворами серной кислоты в воде и уксусной кислоте. Обнаружено, что при нагревании 2-амино-6-арил-4-(дицианометилен)-3-азабицикло[3.1.0]гекс-2-ен-1,5-дикарбонитрилов **1** в 10%-ном растворе серной кислоты в уксусной кислоте происходит образование 6-арил-2-(дицианометилен)-4-оксо-3-азабицикло-[3.1.0]-гексан-1,5-дикарбонитрилов **2a–d** с выходами 73–85% (схема 1). В ходе взаимодейст-вия происходит

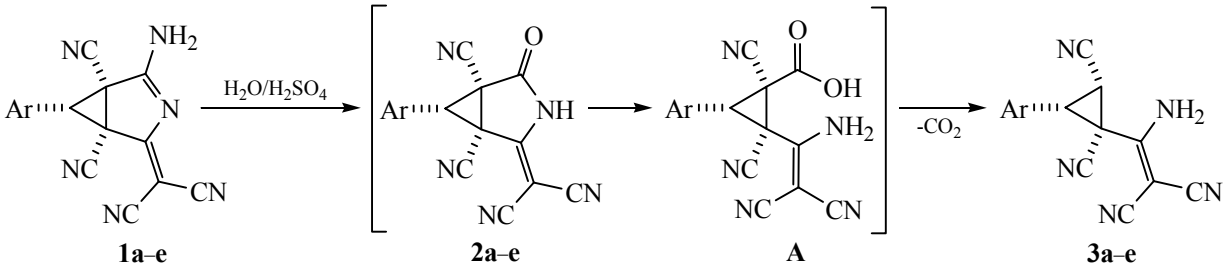
Схема 1.



1a-d **2a-d**

Ar = Ph (**a**), 3-$NO_2C_6H_4$ (**b**), 2-ClC_6H_4 (**c**), 3-BrC_6H_4 (**d**).

Схема 2.



Ar = Ph (**a**), 3-$NO_2C_6H_4$ (**b**), 2-ClC_6H_4 (**c**), 3-BrC_6H_4 (**d**), 3-ClC_6H_4 (**e**), 4-FC_6H_4 (**f**).

селективный гидролиз енамина в результате чего образуются производные пирро-лидин-2-она **2**.

При использовании водного раствора серной кислоты происходят более глубокие превращения. На первой стадии реакции в результате гидролиза, по-видимому, также происходит образование циклопропанов **2**, пиррольный цикл которых далее претерпевает раскрытие с образованием циклопропанкарбоновой кислоты **A**. Реакция заканчивается декарбоксилированием и формированием конечных 1-(1-амино-2,2-дициановинил)-3-арилциклопропан-1,2-дикарбонитрилов **3a–f** с выходом 65–78% (схема 2). Интересно отметить, что аминогруппа при дицианометилиденовом фрагменте в соединение **3** оказалась устойчива к гидролизу.

Строение синтезированных соединений доказано методами ИК и ЯМР ^{1}H спектроскопии, а также масс-спектрометрии. По данным ЯМР ^{1}H соединений **3** константа спин-спинового взаимодействия протонов циклопропанового кольца составляет 9.6–9.7 Гц, что говорит об их *цис*-расположении и полностью согласуется с данными о пространственном строении исходных циклопропанов **1** [15].

Таким образом, были исследованы превращения цианозамещенных циклопропанов аннелированных с пирролидин-2-оновым циклом в уксуснокислом и водном растворах серной кислоты. Обнаружено, что в уксусной кислоте образуются 6-арил-2-(дицианометилен)-4-оксо-3-азабицикло[3.1.0]-гексан-1,5-дикарбонитрилы, а в водном растворе 1-(1-амино-2,2-дициановинил)-3-арилциклопропан-1,2-дикарбонитрилы.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры зарегистрированы на Фурье-спектрометре ФСМ-1202 в тонком слое (суспензия в вазелиновом масле). Спектры ЯМР ^{1}H и ^{13}C зарегистрированы на спектрометре Bruker DRX-500 в ДМСО-d_6, внутренний стандарт ТМС. Масс-спектры записаны на приборе Finnigan MATINCOS-50 (ионизация ЭУ, 70 эВ). Элементный анализ выполнен на CHN-анализаторе vario Micro cube. Температуры плавления определены на автоматическом приборе OptiMelt MPA100. Контроль за ходом реакций и чистотой синтезированных соединений осуществлён методом ТСХ на пластинах Sorbfil ПТСХ-АФ-А-УФ, (элюент этилацетат, проявление УФ облучением, парами иода и термическим разложением).

2-(Дицианометилен)-4-оксо-6-фенил-3-аза-бицикло[3.1.0]гексан-1,5-дикарбонитрил (2a). Смесь 0.284 г (1 ммоль) циклопропана **1** кипятили 10 мин в 5 мл 10% раствора серной кислоты в ледяной уксусной кислоте. Осадок отфильтровывали, промывали дистиллированной водой. Выход 0.228 г (80%), т.пл. 215–216°C (разл.). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3538, 2256, 2235, 1775, 1620. Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6), δ, м.д.: 4.34 с (1H, CH), 7.48–7.56 м (5H, C_6H_5). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО-d_6), δ, м.д.: 32.89, 35.11, 46.51, 57.90, 110.22, 111.13, 112.20, 112.59, 128.53, 128.90, 129.15, 129.92, 166.54, 167.89. Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 285 $[M]^+$ (22). Найдено, %: C 67.45; H 2.51; N 24.48. $C_{16}H_7N_5O$. Вычислено, %: C 67.37; H 2.47; N 24.55. *M* 285.27.

Соединения **2b–e** получали аналогично.

2-(Дицианометилен)-6-(3-нитрофенил)-4-оксо-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1,5-дикарбонитрил (2b). Выход 78%, т.пл. 230–231°C (разл.). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3539, 2254, 2230, 1777, 1690, 1622. Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6), δ, м.д.: 4.50 с (1H, CH), 7.89 т (1H, C_6H_4, *J* 8.0 Гц), 7.95 д (1H, C_6H_4, *J* 8.0 Гц), 8.35 д.д (1H, C_6H_4, *J* 8.1, 1.8 Гц), 8.45 т (1H, C_6H_4, *J* 1.8 Гц). Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 330 $[M]^+$ (18). Найдено, %: C 58.29; H 1.91; N 25.31. $C_{16}H_6N_6O_3$.

Вычислено, %: C 58.19; H 1.83; N 25.45. *M* 330.26.

2-(Дицианометилен)-4-оксо-6-(2-хлорфенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1,5-дикарбонитрил (2c). Выход 85%, т.пл. 217–238°C (разл.). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3545, 2255, 2230, 1770, 1622. Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6), δ, м.д.: 4.33 с (1H, CH), 7.51–7.57 м (2H, C_6H_4), 7.64–7.70 м (2H, C_6H_4). Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 321 $[M]^+$ (8), 319 $[M]^+$ (22), 284 $[M – Cl]^+$ (35), 284 (55). Найдено, %: C 60.20; H 1.95; N 21.85. $C_{16}H_6ClN_5O$. Вычислено, %: C 60.11; H 1.89; N 21.91. *M* 319.71.

6-(3-Бромфенил)-2-(дицианометилен)-4-оксо-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1,5-дикарбонитрил (2d). Выход 73%, т.пл. 228–229°C (разл.). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 2252, 2235, 1775, 1618. Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6), δ, м.д.: 4.35 с (1H, CH), 7.50–7.55 м (2H, C_6H_4), 7.71–7.74 м (2H, C_6H_4). Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 365 $[M]^+$ (21), 363 $[M]^+$ (22), 284 $[M – Br]^+$ (35), 241 (100). Найдено, %: C 52.89; H 1.75; N 19.10. $C_{16}H_6BrN_5O$. Вычислено, %: C 52.77; H 1.66; N 19.23. *M* 364.16.

1-(1-Амино-2,2-дициановинил)-3-фенилциклопропан-1,2-дикарбонитрил (3a). Смесь 0.284 г (1 ммоль) циклопропана **1** кипятили в смеси 3 мл диоксана и 3 мл 10% водного раствора серной кислоты. Выпавший через несколько часов осадок отфильтровывали, промывали дистиллированной водой. Перекристаллизовывали из ацетонитрила. Выход 0.181 г (70%), т.пл. 231–232°C (разл.). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3376, 3330, 3214, 3039, 3001, 2251, 2215, 2208, 1656. Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6), δ, м.д.: 3.68 д (1H, CH, *J* 9.7 Гц), 3.75 д (1H, CH, *J* 9.7 Гц), 7.42–7.50 м (3H, C_6H_5), 7.60 д (2H, C_6H_5, *J* 7.5 Гц), 9.32 уш.с (1H, NH_2), 9.56 уш.с (1H, NH_2). Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 259 $[M]^+$ (100), 249 $[M – 27]^+$ (49). Найдено, %: C 69.51; H 3.55; N 26.85. $C_{15}H_9N_5$. Вычислено, %: C 69.49; H 3.50; N 27.01. *M* 259.27.

Соединения **3b–e** получали аналогично.

1-(1-Амино-2,2-дициановинил)-3-(3-нитрофенил)циклопропан-1,2-дикарбонитрил (3b). Выход 78%, т.пл. 200–201°C (разл.). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3401, 3324, 3232, 3024, 2254, 2215, 2209, 1648. Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6), δ, м.д.: 3.81 д (1H, CH, *J* 9.7 Гц), 3.95 д (1H, CH, *J* 9.7 Гц), 7.83 т (1H, C_6H_4, *J* 8.0 Гц), 8.07 д.т (1H, C_6H_4, *J* 7.9, 0.9 Гц), 8.32 д.д (1H, C_6H_4, *J* 8.2, 2.3 Гц), 8.56 с (1H, C_6H_4), 9.38 уш.с (1H, NH_2), 9.61 уш.с (1H, NH_2). Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 304 $[M]^+$ (3). Найдено, %: C 59.29; H 2.69; N 27.58. $C_{15}H_8N_6O_2$. Вычислено, %: C 59.21; H 2.65; N 27.62. *M* 304.27.

1-(1-Амино-2,2-дициановинил)-3-(2-хлорфенил)циклопропан-1,2-дикарбонитрил (3c). Выход 68%, т.пл. 228–229°C (разл.). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3406, 3326, 2254, 2215, 1681. Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6), δ, м.д.: 3.73 д (1H, CH, *J* 9.6 Гц), 3.88 д (1H, CH, *J* 9.6 Гц), 7.47–7.51 м (2H, C_6H_4), 7.63–7.65 м (1H, C_6H_4), 7.75–7.78 м (1H, C_6H_4), 9.37 уш.с (1H, NH_2), 9.49 уш.с (1H, NH_2). Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 295 $[M]^+$ (9), 293 $[M]^+$ (32), 258 $[M – Cl]^+$ (49). Найдено, %: C 61.47; H 2.83; N 23.71. $C_{15}H_8ClN_5$. Вычислено, %: C 61.34; H 2.75; N 23.84. *M* 293.71.

1-(1-Амино-2,2-дициановинил)-3-(3-бромфенил)циклопропан-1,2-дикарбонитрил (3d). Выход 65%, т.пл. 151–152°C (разл.). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3401, 3325, 3237, 3020, 2253, 2211, 2201, 1647. Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6), δ, м.д.: 3.71 д (1H, CH, *J* 9.7 Гц), 3.79 д (1H, CH, *J* 9.7 Гц), 7.46 т (1H, C_6H_4, *J* 7.9 Гц), 7.59–7.62 м (1H, C_6H_4), 7.64–7.67 м (1H, C_6H_4), 7.85 с (1H, C_6H_4), 9.33 уш.с (1H, NH_2), 9.53 уш.с (1H, NH_2). Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 339 $[M]^+$ (33), 337 $[M]^+$ (36), 258 $[M – Br]^+$ (77). Найдено, %: C 53.33; H 2.41; N 20.60. $C_{15}H_8BrN_5$. Вычислено, %: C 53.28; H 2.38; N 20.71. *M* 338.17.

1-(1-Амино-2,2-дициановинил)-3-(3-хлорфенил)циклопропан-1,2-дикарбонитрил (3e). Выход 72%, т.пл. 203–204°C (разл.). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3402, 3321, 3234, 3024, 2251, 2216, 2207, 1697. Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6), δ, м.д.: 3.71 д (1H, CH, *J* 9.7 Гц), 3.79 д (1H, CH, *J* 9.7 Гц), 7.52–7.58 м (3H, C_6H_4), 7.72 с (1H, C_6H_4), 9.33 уш.с (1H, NH_2), 9.54 уш.с (1H, NH_2). Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 295 $[M]^+$ (9), 293 $[M]^+$ (36), 258 $[M – Cl]^+$ (28). Найдено, %: C 61.47; H 2.83; N 23.71. $C_{15}H_8ClN_5$. Вычислено, %: C 61.34; H 2.75; N 23.84. *M* 293.71.

1-(1-Амино-2,2-дициановинил)-3-(4-фторфенил)циклопропан-1,2-дикарбонитрил (3f). Выход 65%, т.пл. 215–216°C (разл.). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3387, 3332, 3227, 3028, 3006, 2255, 2210, 2203, 1658. Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6), δ, м.д.: 3.67 д (1H, CH, *J* 9.7 Гц), 3.74 д (1H, CH, *J* 9.7 Гц), 7.34 т (2H, C_6H_4, *J* 8.9 Гц), 7.65 д.д (2H, C_6H_4, *J* 8.6, 5.4 Гц), 9.31 уш.с (1H, NH_2), 9.55 уш.с (1H, NH_2). Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 277 $[M]^+$ (100). Найдено, %: C 65.10; H 2.99; N 25.11. $C_{15}H_8FN_5$. Вычислено, %: C 64.98; H 2.91; N 25.26. *M* 277.26.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Исследование выполнено в рамках базовой части государственного задания Минобрнауки России № 4.6283.2017/8.9 (0849-2017-0001).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ершов О.В., Бардасов И.Н. *ХГС*. **2016**, *52*, 447. [Ershov O.V., Bardasov I.N. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2016**, *52*, 447.] doi 10.1134/S1070428016110075
2. McAllister L.A., Butler C.R., Mente S., O'Neil S.V., Fonseca K.R., Piro J.R., Cianfrogna J.A., Foley T.L., Gilbert A.M., Harris A.R., Helal C.J., Johnson D.S., Montgomery J.I., Nason D.M., Noell S., Pandit J., Bruce N. Rogers B.N., Samad T.A., Shaffer C.L., Silva R.G., Uccello D.P., Webb D., Brodney M.A. *J. Med. Chem*. **2018**, *61*, 3008. doi 10.1021/acs.jmedchem.8b00070
3. Patel S., Meilandt W.J., Erickson R.I., Chen J., Deshmukh G., Estrada A.A., Fuji R.N., Gibbons P., Gustafson A., Harris S.F., Imperio J., Liu W., Liu X., Liu Y., Lyssikatos J.P., Ma C., Yin J., Lewcock J.W., Siu M. *J. Med. Chem*. **2017**, *60*, 8083. doi 10.1021/acs.jmedchem.7b00843
4. Kallam S.R., Eda V.R., Sen S., Datrika R., Rapolu R.K., Khobare S., Gajare V., Banda M., Khan R.A.R., Singh M., Lloyd M., Kandagatla B., Janagili M.J., Tadikonda V.P., Vidavalur S., Iqbal J., Fox M.E., Dahanuk V.H., Oruganti S. *Tetrahedron*. **2017**, *73*, 4285. doi 10.1016/j.tet.2017.05.080
5. Chen P., Zhu C., Zhu R., Lin Z., Wu W., Jiang H. *Org. Biomol. Chem*. **2017**, *15*, 1228. doi 10.1039/C6OB02137A
6. Kuttruff C.A., Haile M., Kraml J., Tautermann C.T. *ChemMedChem*. **2018**, *13*, 983. doi 10.1002/cmdc.201800151
7. Jones C.K., Sheffler D.J., Williams R., Jadhav S.B., Felts A.S., Morrison R.D., Niswender C.M., Daniels J.S., Conn P.J., Lindsley C.W. *Bioorg. Med. Chem. Lett*. **2014**, *24*, 1067. doi 10.1016/j.bmcl.2014.01.013
8. Poschenrieder H., Eckl E., Stachel H.-D., Windt A., Polborn K. *J. Heterocycl. Chem*. **2000**, *37*, 839. doi 10.1002/jhet.5570370428
9. Vilsmaier E., Milch G., Bergsträßer U. *Tetrahedron*. **1998**, *54*, 6403. doi 10.1016/S0040-4020(98)00298-1
10. Ren Z., Cao W., Lu Y., Wang Y., Wang S. *Synth. Commun*. **2008**, *38*, 2215. doi 10.1080/00397910802031378
11. Каюков Я.С., Бардасов И.Н., Ершов О.В., Насакин О.Е., Каюкова О.В., Тафеенко В.А. *ЖОрХ*. **2012**, *48*, 487. [Kayukov Y.S., Bardasov I.N., Ershov O.V., Nasakin O.E., Kayukova O.V., Tafeenko V.A. *Russ. J. Org. Chem*. **2012**, *48*, 485.] doi 10.1134/S1070428012040033
12. Froehlich K., Wagemann R., Vilsmaier E. *Tetrahedron*. **1998**, *54*, 13115. doi 10.1016/S0040-4020(98)00794-7
13. Xin X., Zhang Q., Liang Y., Zhang R., Dong D. *Org. Biomol. Chem*. **2014**, *12*, 2427. doi 10.1039/C4OB00087K
14. Голубев Р.В., Алексеева А.Ю., Бардасов И.Н., Каюков Я.С., Ершов О.В., Насакин О.Е. *ЖОрХ*. **2011**, *47*, 370. [Golubev R.V., Alekseeva A.Y., Bardasov I.N., Kayukov Y.S., Ershov O.V., Nasakin O.E. *Russ. J. Org. Chem*. **2011**, *47*, 363.] doi 10.1134/S1070428011030055
15. Бардасов И.Н., Михайлов Д.Л., Алексеева А.Ю., Ершов О.В., Каюков Я.С., Насакин О.Е. *ЖОрХ*. **2015**, *51*, 866. [Bardasov I.N., Mikhailov D.L., Alekseeva A.Y., Ershov O.V., Kayukov Y.S., Nasakin O.E. *Russ. J. Org. Chem*. **2015**, *51*, 849.] doi 10.1134/S1070428015060056
16. Бардасов И.Н., Алексеева А.Ю., Михайлов Д.Л., Ершов О.В., Каюков Я.С. *ЖОрХ*. **2016**, *52*, 1374. [Bardasov I.N., Alekseeva A.Y., Mikhailov D.L., Ershov O.V., Kayukov Y.S. *Russ. J. Org. Chem*. **2016**, *52*, 1365.] doi 10.1134/S1070428016090220

Hydrolysis of 2-Amino-6-aryl-4-(dicianomethylene)-3-azabicyclo-[3.1.0]hex-2-en-1,5-dicarbonitriles

I. N. Bardasov*, A. U. Alekseeva, and O. V. Ershov

I.N. Ul'yanov Chuvash State University, 428015, Russia, Cheboksary, Moskovskii pr. 15
**e-mail: bardasov.chem@mail.ru*

Received January 22, 2019; revised March 4, 2019; accepted March 15, 2019

Under the action on 2-amino-6-aryl-4-(dicyanomethylene)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-2-ene-1,5-dicarbonitriles of solution of sulfuric acid in acetic acid the 6-aryl-2-(dicyanomethylene)-4-oxo-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-1,5-dicarbonitriles is formed. Reaction with aqueous sulfuric acid after deep transformations lead to 1-(1-amino-2,2-dicyanovinyl)-3-arylcyclopropane-1,2-dicarbonitriles.

Keywords: 3-azabicyclo[3.1.0]hexane, cyclopropane, pyrrolidin-2-one, cyano group, hydrolysis