

УДК 547.466.3-318:546.268.2

**СТРУКТУРА ПРОДУКТА ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ N-ВИНИЛКАПРОЛАКТАМА  
С 3-ХЛОРФЕНИЛИЗОЦИАНАТОМ**© 2011 А.Р. Зарипова<sup>1\*</sup>, Р.Р. Спиридонова<sup>1</sup>, О.И. Гнездилов<sup>2</sup>, И.Х. Ризванов<sup>3</sup>,  
И.А. Литвинов<sup>3</sup>, А.Т. Губайдуллин<sup>3</sup>, Я.Д. Самуилов<sup>1</sup><sup>1</sup>Казанский государственный технологический университет<sup>2</sup>Казанский физико-технический институт КНЦ РАН<sup>3</sup>Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова КНЦ РАН, Казань

Статья поступила 18 марта 2010 г.

С доработки — 2 июня 2010 г.

N-Винилкапролактама вступает в реакцию [2+2]-циклоприсоединения с 3-хлорфенилизоцианатом с образованием 1-(3-хлорфенил)-4-[1Н-пергидроазепинон-2]-азетидинона-2. Методом РСА определена структура полученного соединения.

**Ключевые слова:** N-винилкапролактама, 3-хлорфенилизоцианат, хромато-масс-спектрометрические исследования, РСА.

**ВВЕДЕНИЕ**

Ранее нами было показано, что N-алкилированные лактамы, в частности N-метилпирролидон [1], взаимодействуют с изоцианатами с образованием комплексных соединений изоциануратов с лактамами. Возможности реакций N-винилзамещенных лактамов с изоцианатами до настоящего времени не исследованы. Целью данной работы являлось изучение взаимодействия N-винилкапролактама с 3-хлорфенилизоцианатом и установление структуры образующегося соединения.

**ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ**

В работе были использованы реагенты I и III производства фирмы "Sigma Aldrich" с содержанием основного вещества 99 %. В синтезах использовались свежеперегранные образцы вещества I, триэтиламина и растворителей.

Реакцию взаимодействия вещества III с I проводили в атмосфере аргона в запаянных ампулах. В ампулы помещали 5,77 мл (0,0543 моль) толуола и 6,93 мл (0,0512 моль) реагента III. Затем к полученному раствору добавляли каталитическое количество триэтиламина (концентрацию катализатора варьировали от 0 до  $1,35 \cdot 10^{-2}$  моль/л). После этого в смесь вводили эквивалентное по отношению к веществу III количество реагента I — 6,20 мл (0,0512 моль). Синтез проводили при 70 °С в течение 70 ч. В ходе реакции наблюдалось образование в реакционной среде твердой фазы. Полученный осадок фильтровали. Для удаления примесей реагентов его растворяли в ацетоне, и продукты реакции высаживали гексаном. Образовавшийся продукт сушили в вакууме при 30 °С до постоянного веса.

Строение образовавшихся продуктов устанавливали методами элементного анализа, ИК, ЯМР <sup>1</sup>H спектроскопии, хромато-масс-спектрометрическими методами с использованием высокоэффективной жидкостной и газовой хроматографии, методом РСА и рентгендифракционными исследованиями.

---

\* E-mail: arzaripova@mail.ru, aliazari@rambler.ru

Элементный анализ образцов проводили на анализаторе CHN-3. ИК спектры были получены на ИК Фурье спектрометре Spectrum BX II фирмы Perkin Elmer Inc. с нанесением образцов на стекла из КВг.

ЯМР  $^1\text{H}$  спектры были получены на спектрометре фирмы Bruker AVANCE с рабочей частотой 400 МГц. Длительность  $90^\circ$ -импульса составляла 0,5 мкс. Задержка между импульсами 10 с. Число накоплений ССИ — 16 или 32. В качестве растворителя применяли диметилсульфоксид- $d_6$ .

Идентифицированы следующие соединения. Соединение II:  $T_{\text{пл}}$  223  $^\circ\text{C}$ ; ЯМР  $^1\text{H}$ :  $\delta$ , м.д.: 7,41—7,55 (2H, аром. протоны); найдено, %: C 55,46, H 2,57, N 9,30. Вычислено, %: C 55,59, H 2,56, N 8,95. Соединение IV:  $T_{\text{пл}}$  132  $^\circ\text{C}$ ; ЯМР  $^1\text{H}$ :  $\delta$ , м.д.: 1,17 м (2H,  $\text{CH}_2$ ), 1,45 м (2H,  $\text{CH}_2$ ), 1,56 м (2H,  $\text{CH}_2$ ), 2,53 м (2H,  $\text{CH}_2$  C(O)), 3,08 дд (1H,  $\text{CH}_2$ ), 3,27 м (2H,  $\text{NCH}_2$ ), 3,38 дд (1H,  $\text{CH}_2$ ), 6,52 дд (1H, CH), 7,1—7,4 м (4H, аром. протоны); найдено, %: C 61,45, H 5,83, N 9,74. Вычислено, %: C 61,54, H 5,81, N 9,57.

Хромато-масс-спектрометрические исследования с использованием высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) проводили на масс-спектрометре Agilent 6210 Time-of-Flight, снабженном высокоэффективным жидкостным хроматографом. Ионизацию проводили в присутствии иодида калия. Регистрировались положительные ионы. Условия анализа: скорость подачи газового потока 5 мл/мин, температура 150  $^\circ\text{C}$ , время анализа от 100 до 3200 с, растворитель MeOH+H $_2$ O.

Хромато-масс-спектрометрические исследования с использованием газовой хроматографии проводили на масс-спектрометре DFS производства "Thermo Fisher Electron Corporation". Условия хроматографирования: температура инжектора 280  $^\circ\text{C}$ , скорость потока 1 мл/мин, деление потока 1:20, газ-носитель — гелий, капиллярная колонка типа DB-MS. Начальная температура термостата 120  $^\circ\text{C}$ , скорость нагрева 10 град./мин. Конечная температура термостата 280  $^\circ\text{C}$ . Условия получения масс-спектров: метод ионизации — электронная ионизация. Ионизирующее напряжение 70 В. Диапазон масс: 50—500. Масс-спектр электронной ионизации монокристаллов продукта взаимодействия вещества III с I при  $2,71 \cdot 10^{-3}$  моль/л триэтиламина  $m/z$  ( $I_{\text{отн.}}$ ):  $M^+$  292 (18), 266 (2), 153 (11), 140 (100).

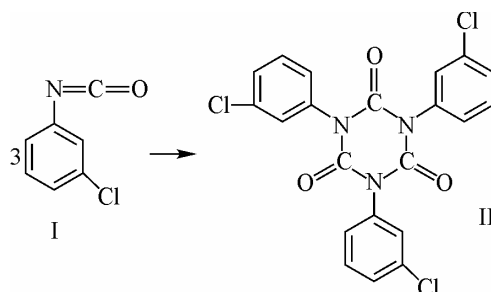
Монокристаллы продукта взаимодействия вещества III с I при  $2,71 \cdot 10^{-3}$  моль/л триэтиламина получали из ацетонового раствора соединения при медленном испарении растворителя. РСА монокристаллов выполняли на автоматическом дифрактометре Bruker Smart Apex II, оснащенном плоским CCD-детектором. Кристаллы  $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}_2$ , триклинные, при 23  $^\circ\text{C}$ :  $a = 8,648(2)$ ,  $b = 9,061(2)$ ,  $c = 10,229(3)$  Å,  $\alpha = 75,939(3)$ ,  $\beta = 68,574(3)$ ,  $\gamma = 89,303(3)^\circ$ ,  $V = 721,2(3)$  Å $^3$ ,  $M = 292,76$ ,  $d_{\text{выч}} = 1,348$  г/см $^3$ ,  $Z = 2$ , пространственная группа  $P\bar{1}$ . Параметры ячейки и интенсивности 10049 отражений, из них 3408 независимых, 3095 из которых с  $I \geq 2\sigma$  ( $R_{\text{int}} = 0,018$ ), измерены при температуре 23  $^\circ\text{C}$  ( $\lambda\text{MoK}_\alpha$ , графитовый монохроматор,  $\lambda = 0,71073$  Å,  $\phi$ - и  $\omega$ -сканирование, область измерения:  $-11 \leq h \leq 11$ ,  $-12 \leq k \leq 11$ ,  $-13 \leq l \leq 13$ ,  $2,21 \leq \theta \leq 28,48^\circ$ ). Проведен полуэмпирический учет поглощения с использованием программы SADABS [2] ( $\mu\text{MoK}_\alpha = 2,68$  см $^{-1}$ ). Структура расшифрована прямым методом и уточнена вначале в изотропном, затем в анизотропном приближении с использованием программ SHELXL-97 [3] и WinGX [4]. Атомы водорода выявлены из разностных рядов электронной плотности и уточнены изотропно. Окончательные значения факторов расходимости  $R = 0,0362$ ,  $R_w = 0,0951$  по 3095 отражениям с  $F^2 \geq 4\sigma$ , параметр добротности 1,024, число уточняемых параметров 250. Сбор, индексирование, уточнение параметров элементарной ячейки и обработка данных проведены с использованием программы APEX2 [5]. Координаты атомов структуры и их температурные параметры депонированы в Кембриджской базе кристаллоструктурных данных (<http://www.ccdc.cam.ac.uk>), номер депозита CCDC 763965. Анализ межмолекулярных взаимодействий и рисунки выполнены с использованием программы PLATON [6].

Порошковые дифрактограммы получены на автоматическом рентгеновском дифрактометре Bruker D8 Advance, оборудованном приставкой Vario и линейным координатным детектором Vantec. Использовано  $\text{CuK}_\alpha$ -излучение, монохроматизированное германиевым изогнутым мо-

нохроматором Йохансона, режим работы рентгеновской трубки 40 кВ, 40 мА. Эксперименты выполнены при температуре 23 °С в геометрии Брэгг—Брентано с плоским образцом. Препарат предварительно прессовался и снимался в виде тонкой таблетки (2—4 мм) на стеклянной подложке. Во время проведения эксперимента образец вращался со скоростью 15 об/мин. Дифрактограмму регистрировали в диапазоне углов рассеяния  $2\theta$  4—70°, инкремент 0,0081°, время набора спектра в точке 0,5 с. Для каждого из образцов было получено несколько дифрактограмм в различных экспериментальных режимах и с различным временем набора данных. Для соединения IV, структура которого была установлена методом РСА, была построена теоретическая порошковая дифрактограмма. Сравнение этой порошковой дифрактограммы с полученными экспериментальными дифрактограммами позволило идентифицировать соединение.

### ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Первоначально нами было исследовано поведение отдельных соединений в условиях взаимодействия. Было обнаружено, что в присутствии каталитических количеств триэтиламина при 70 °С в течение 70 ч в среде толуола N-винилкапролактама не претерпевает никаких изменений. 3-Хлорфенилизоцианат I в данных условиях образует 1,3,5-три(3-хлорфенил)изоцианурат II:



Структура соединения II была подтверждена анализом ИК и ЯМР  $^1\text{H}$  спектров и результатами элементного анализа.

В ходе реакций N-винилкапролактама с веществом I в отсутствие и в присутствии триэтиламина происходило образование твердой фазы. Переосаждением ацетонового раствора полученного твердого осадка гексаном были выделены порошкообразные продукты желтого цвета, растворимые в ацетоне, толуоле, хлороформе, диметилформамиде, диметилсульфоксиде, ацетонитриле и горячем четыреххлористом углероде. Выход синтезированных веществ составил около 70 %.

Методом ИК спектроскопии было обнаружено, что синтезированные соединения имеют одинаковую структуру. ИК спектры продуктов содержат полосы поглощения в области 1600—1500  $\text{cm}^{-1}$ , которые свидетельствуют о наличии бензольного кольца. Полосы поглощения 2850  $\text{cm}^{-1}$  — выше 3000  $\text{cm}^{-1}$  относятся к валентным колебаниям групп  $\text{CH}_2$ . В области 1800—1600  $\text{cm}^{-1}$  наблюдаются полосы поглощения, соответствующие концевой винильной группе и группе  $\text{C}=\text{O}$  N-замещенного лактама. В ИК спектрах отсутствует полоса поглощения при 2275—2250  $\text{cm}^{-1}$ , отвечающая колебаниям изоцианатной группы. Исчезновение изоцианатных групп было изучено методом ИК спектроскопии в реакции N-винилкапролактама с веществом I, которая проводилась в массе в присутствии  $1,35 \cdot 10^{-2}$  моль/л триэтиламина при 70 °С. Сравнение ИК спектров показывает постепенное снижение интенсивности полосы поглощения в области 2262—2263  $\text{cm}^{-1}$ , характеризующей антисимметричные валентные колебания группы  $\text{N}=\text{C}=\text{O}$  при увеличении времени реакции и ее полное исчезновение (табл. 1).

Для установления структуры полученных соединений были проведены хромато-масс-спектрометрические исследования с точным определением масс с использованием ВЭЖХ.

Анализ масс спектров продуктов (табл. 2) показал, что при взаимодействии N-винилкапролактама III с изоцианатом I образуется соединение с  $M$  292,1006. Веществу с указанной молекулярной массой соответствует 1-(3-хлорфенил)-4-[1Н-пергидроазепинон-2]-азетидинон-2 IV:

Т а б л и ц а 1

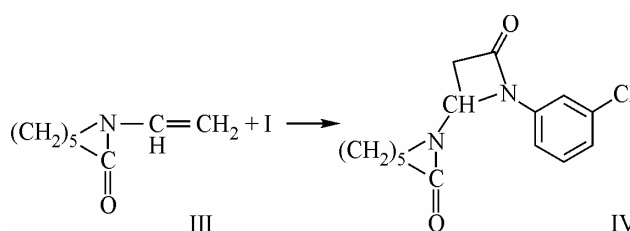
Отношение интенсивности полосы поглощения изоцианатной группы к интенсивности полосы поглощения группы  $\text{CH}_2$  лактамного цикла соединения III в ИК спектрах

Время синтеза, ч	Отношение интенсивностей полос поглощения	Время синтеза, ч	Отношение интенсивностей полос поглощения
1	1,25	25	0,06
5	0,97	40	0
10	0,66	70	0

Т а б л и ц а 2

Значения молекулярных масс соединений, идентифицированных хромато-масс-спектрометрическим методом с использованием ВЭЖХ во взаимодействии вещества III с веществом I

Соединение	Ион	Молекулярная масса	
		экспериментальная	теоретическая
III	$[\text{M} + \text{K}]^+$	178,0640	178,0634
IV	$[\text{M} + \text{K}]^+$	331,0638	331,0610



С целью уточнения структуры соединения IV нами были выращены монокристаллы из продукта взаимодействия вещества III с I при использовании  $2,71 \cdot 10^{-3}$  моль/л триэтиламина и проведен их РСА. Исследования показали, что синтезированное соединение IV кристаллизуется индивидуально с одной независимой молекулой в асимметрической части триклинной элементарной ячейки. Геометрия молекулы показана на рис. 1. В молекуле соединения IV  $\beta$ -лактамное кольцо — плоское в пределах экспериментальной погрешности  $0,0032(2)$  Å, семичленный капролактамыный цикл в конформации *кресло* расположен ортогонально к плоскости четырехчленного цикла.

Хлорфенильный заместитель незначительно развернут по связи N9—C13 относительно плоскости четырехчленного цикла — двугранный угол между соответствующими плоскостями равен  $6,0^\circ$ . Такому его положению, вероятно, способствует и наблюдающаяся в кристалле внутримолекулярная водородная связь типа С—Н...О между кислородом O10 карбонильной группы и атомом водорода H14 хлорфенильного заместителя ( $d(\text{O}10 \dots \text{H}14)$   $2,49$  Å,  $\angle(\text{O}10 \dots \text{H}14 \text{—} \text{C}14)$   $122^\circ$ ). Положение капролактамыного цикла, по-видимому, стабилизируется взаимодействием типа С—Н...N между атомом азота N9  $\beta$ -лактамного кольца и атомом водорода H71 метиленовой группы капролактама ( $d(\text{N}9 \dots \text{H}71)$   $2,48$  Å,  $\angle(\text{N}9 \dots \text{H}71 \text{—} \text{C}7)$   $110^\circ$ ). Кроме этого, в кристалле соединения наблюдаются и межмолекулярные взаимодействия типа С—Н...О. Совокупное влияние С—Н...О взаимодействий приводит к образованию в кристалле Н-связанных слоев молекул, расположенных параллельно кристаллографическим плоскостям 101 (рис. 2, а), параметры этих взаимодействий достаточно близки — расстояния Н...О находятся в диапазоне величин  $2,44 \text{—} 2,60$  Å, угол С—Н...О в пределах  $131 \text{—} 159^\circ$ .

Между собой подобные супрамолекулярные слоевые структуры связываются за счет контактов типа  $\pi \dots \pi$  между электронными системами хлорфенильных заместителей двух связанных центром симметрии молекул (из соседних

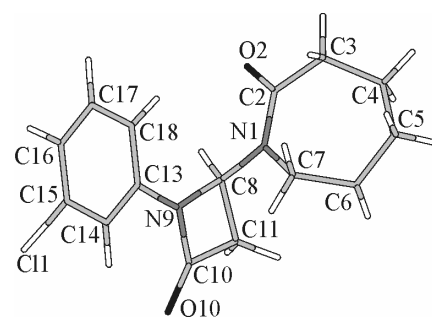


Рис. 1. Геометрия молекулы соединения IV в кристалле и схема нумерации атомов.

Некоторые длины связей в молекуле: N9—C8  $1,483(1)$ , C8—C11  $1,552(2)$ , C13—N9  $1,399(1)$ , C10—N9  $1,381(2)$ , C10—C11  $1,526(2)$ , N1—C8  $1,448(1)$ , N1—C2  $1,362(1)$ , N1—C7  $1,468(2)$

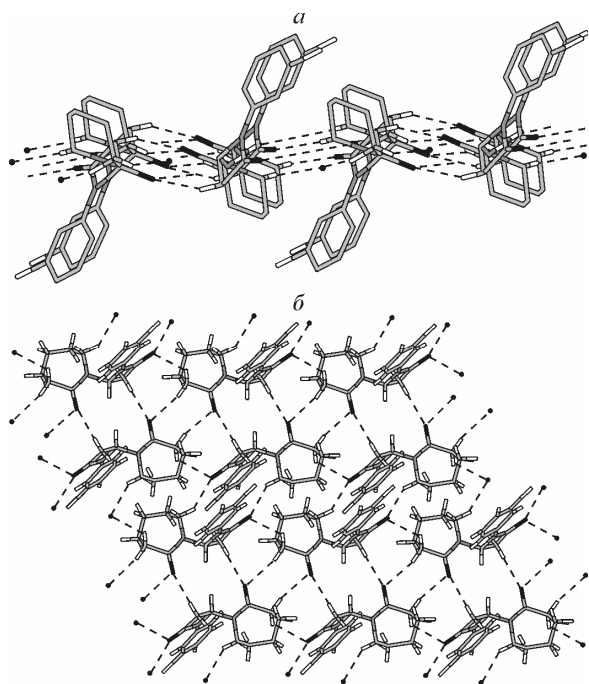


Рис. 2. Две проекции образующихся слоев Н-связанных молекул соединения IV в кристалле: *a* — вид вдоль кристаллографической оси *b*; *b* — вид вдоль оси *a*. Водородные связи С—Н...О показаны пунктиром

слоев), что приводит к образованию трехмерной сетки молекул, причем в двух направлениях она образована С—Н...О взаимодействиями, а в третьем —  $\pi$ -электронными взаимодействиями (расстояние между центрами циклов 3,74 Å, диэдральный угол 0°, кратчайшее расстояние между плоскостями 3,45 Å, операция симметрии (1-x, 1-y, 1-z)). Подобная упаковка молекул приводит к практическому отсутствию в кристалле пустот, потенциально доступных для молекул растворителя, и к достаточно плотной кристаллической упаковке — рассчитанный коэффициент упаковки молекул 68,3 % оказывается в середине диапазона (0,65—0,75), характерного для кристаллов органических соединений.

На основании данных РСА (координат атомов и параметров ячейки) для соединения IV была рассчитана теоретическая порошковая дифрактограмма. Также была рассчитана теоретическая порошковая дифрактограмма для соединения III, кристаллографические данные для которого были найдены в Кембриджской базе кристаллоструктурных данных (Rcfcod — NUQYED) [7]. Теоретические дифрактограммы сравнивались с экспериментальными дифрактограммами продуктов, синтезированных в отсутствие и в присутствии триэтиламина (рис. 3).

Из приведенного рисунка видно, что теоретическая дифрактограмма для соединения IV (см. рис. 3, кривая 5) совпадает с экспериментальными дифрактограммами, полученными для продуктов, синтезированных при взаимодействии вещества III с I при концентрации триэтиламина 0 и  $1,35 \cdot 10^{-3}$  моль/л (см. рис. 3, кривые 1 и 2 соответственно). Однако наблюдаются разли-

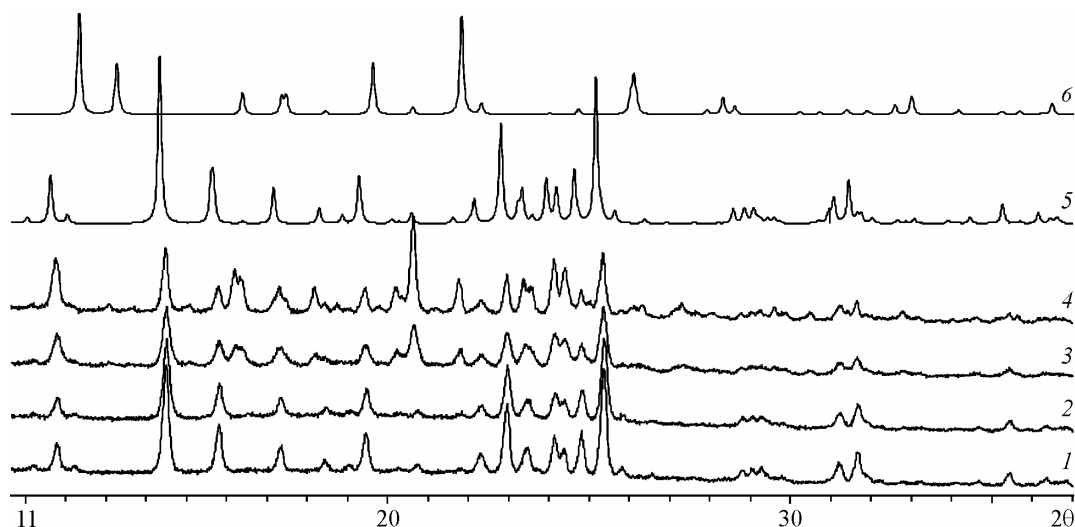


Рис. 3. Фрагменты дифрактограмм для продуктов взаимодействия вещества III с I при концентрации триэтиламина: 1 — 0, 2 —  $1,35 \cdot 10^{-3}$ , 3 —  $2,71 \cdot 10^{-3}$ , 4 —  $1,35 \cdot 10^{-2}$  моль/л и 5 — теоретическая дифрактограмма для IV, 6 — теоретическая дифрактограмма для III



чия с экспериментальными дифрактограммами продуктов, синтезированных в присутствии триэтиламина в количестве  $2,71 \cdot 10^{-3}$  и  $1,35 \cdot 10^{-2}$  моль/л (см. рис. 3, кривые 3 и 4 соответственно). На данных экспериментальных дифрактограммах имеются дополнительные интерференционные пики, соответствующие, как показывает сравнение указанных дифрактограмм с теоретической дифрактограммой для соединения III (см. рис. 3, кривая б), кристаллической фазе этого соединения. При этом содержание соединения III в продуктах реакции увеличивается при увеличении концентрации триэтиламина в реакционной смеси. Данный факт подтверждает также сравнение интенсивностей пиков на хроматограммах, полученных хромато-масс-спектрометрическим методом с использованием ВЭЖХ, для соответствующих соединений в продуктах реакции, синтезированных в отсутствие триэтиламина и при его содержании в реакционной смеси в количестве  $1,35 \cdot 10^{-2}$  моль/л (табл. 3).

Результаты настоящей работы указывают на то, что триэтиламин оказывает на изучаемую реакцию ингибирующее влияние.

Таким образом, N-винилкапролактама вступает в реакцию [2+2]-циклоприсоединения с 3-хлорфенилизоцианатом с образованием 1-(3-хлорфенил)-4-[1Н-пергидроазепинон-2]-азетидинона-2. Структура данного соединения содержит четырехчленный  $\beta$ -лактамный цикл, ответственный за антибиотическое действие пенициллинов, цефалоспоринов и целого ряда других природных и синтетических антибиотиков [8]. Возможность образования азетидинового цикла в превращениях N-винилзамещенных лактамов с изоцианатами представляет практический интерес в области получения новых синтетических  $\beta$ -лактамных антибиотиков широкого спектра биологической активности.

Т а б л и ц а 3

Отношение интенсивности пика для IV  
к интенсивности пика для III  
на хроматограмме

Концентрация триэтиламина в реакционной смеси, моль/л	Отношение интенсивностей пиков
0	843
$1,35 \cdot 10^{-2}$	79

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Запорова А.Р., Спиридонова Р.Р., Галибеев С.С. и др. // Журн. общ. химии. – 2010. – 5. – С. 848 – 853.
2. Sheldrick G.M. SADABS. – Bruker-Nonius, 1990—2004.
3. Sheldrick G.M. SHELX-97, release 97-2. – Germany, University of Göttingen, 1997.
4. Farrugia L.J. WinGX // J. Appl. Crystallogr. – 1999. – 32. – P. 837 – 838.
5. APEX2. Version 2.1. SAINTPlus. Version 7.31 A. – Madison, Wisconsin, USA, 2006.
6. Spek A.L. PLATON. Version 98 // Acta Crystallogr. – 1990. – 46. – P. 34 – 41.
7. Cambridge Structural Database. Version 5.31. University of Cambridge, UK.
8. Основы органической химии лекарственных веществ / А.Т. Солдатенков, Н.М. Колядина, И.В. Шендрик. – М.: Химия, 2001.