

Посвящается 70-летию академика Б. А. Трофимова

С. Ф. Василевский*, Т. Ф. Михайловская

НЕОЖИДАННОЕ НАПРАВЛЕНИЕ ЦИКЛИЗАЦИИ ГИДРАЗИДОВ *o*-ЭТИНИЛБЕНЗОЙНЫХ КИСЛОТ ПОД ДЕЙСТВИЕМ ОСНОВАНИЙ

Изучено взаимодействие гидразидов *o*-этинилбензойных кислот под действием оснований. Показано, что при наличии сильно донорного заместителя (1,5-диметилпиразолил-4) имеет место необычное направление циклизации – образование соответствующего бензопиридазинона вместо ожидаемого изоиндолинона.

Ключевые слова: арилацетилены, бензопиридазины, изоиндолины, эфиры этинилбензойных кислот, гетероциклизация, кросс-сочетание, реакции с гидразином.

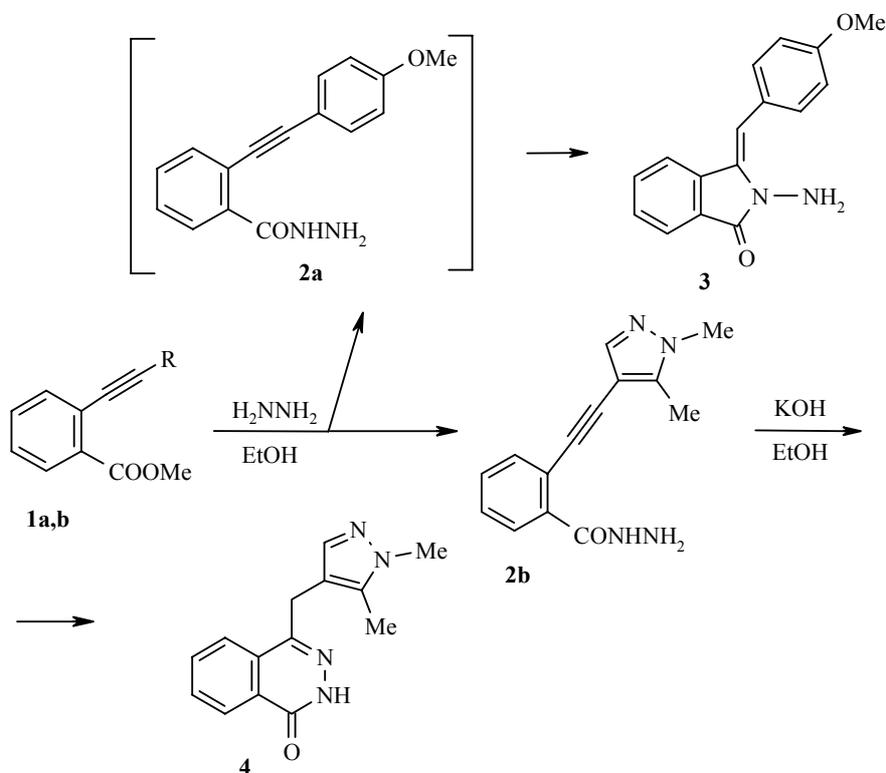
Высокий синтетический потенциал полифункциональных арил- и гетарилацетиленов предопределяет неослабевающий интерес химиков к этому классу соединений. Вицинальные функционально замещенные арил- и гетарилацетилены являются весьма удобными синтонами в синтезе конденсированных гетероциклов – перспективных биологически активных соединений [1].

Действительно, изучение реакционной способности вицинальных гидразидов ацетиленилбензол- и -пиразолкарбоновых кислот показало, что наличие α - и β -атомов углерода тройной связи и двух нуклеофильных центров ("аминный" и "амидный" атомы азота) гидразидной группы обеспечивает многоканальность этих превращений [2, 3]. Недавние исследования гетероциклизации гидразидов *виц*-ацетиленилпиразолкарбоновых кислот привели к неожиданному результату – наряду с формированием конденсированного diazepинонового цикла (что само по себе наблюдалось впервые) имело место окислительное сдваивание молекулы [4].

Вместе с тем, весьма ограниченное число исследованных ранее соединений ароматического ряда не дает полной картины хотя бы основных закономерностей направления гетероциклизации ненасыщенных гидразидов. Изучение циклизации гидразидов в ряду *виц*-ацетиленилбензойных кислот ограничивается лишь двумя примерами [2, 3]. Это обстоятельство, наряду с обнаруженным заметным влиянием природы заместителя при атоме углерода тройной связи на направление реакции [4], побудило нас расширить набор ацетиленовых заместителей в ряду гидразидов *орто*-ацетиленилбензойных кислот.

Синтез исходных соединений – эфиров *o*-ацетиленилбензойных кислот **1a,b** – был осуществлен реакцией метилового эфира *o*-иодбензойной кислоты с соответствующими терминальными алкинами в условиях медно-палладиевого катализа [5], в системе (Pd(PPh₃)₂Cl₂, CuI, NEt₃), выходы продуктов составили 67–97%.

Взаимодействие этинилбензоатов **1a,b** с гидразингидратом в этаноле показало существенные различия как в реакционной способности, так и в направлении реакции.



1,2 a R = *p*-MeOC₆H₄, **b** R = 1,5-диметилпиразолил-4

При нагревании (*n*-метоксифенил)этинилзамещенного бензоата **1a** с гидразингидратом в этаноле не удавалось зафиксировать стадию образования промежуточного гидразида **2a**, а реакция сразу приводила к продукту циклизации **3** (67%). Выбор в пользу 5-, а не 6-членного N-аминолактама основан на различии значений частот валентных колебаний группы CO в ИК спектрах для этих изомеров [6]. Известно, что повышение напряжения при переходе от 6- к 5-членному циклу вызывает увеличение ν_{CO} на 30–35 см^{-1} . В заведомых δ -лактамах частота валентных колебаний группы CO (ν_{CO}) составляет 1660–1680 см^{-1} , в то время как в γ -лактамах не менее 1695–1700 см^{-1} . Значение ν_{CO} в ИК спектре соединения **3** (1706 см^{-1}) полностью отвечает приписанной соединению **3** структуре N-аминозамещенного γ -лактама.

В случае 4-пиразолильного остатка, обладающего сильным +M-эффектом, был выделен промежуточный ацетиленгидразид **2b** (85%). Если в первом случае образование N-аминолактама **3** согласуется с нашими ранними данными [2, 3], то образование открытой формы (гидразида **2b**) с высоким выходом и без следов предполагаемого N-аминолактама наблюдалось впервые.

Поскольку гидразид **2b** проявил инертность по отношению к гидразину, для проведения циклизации было выбрано более сильное

основание – КОН в спирте. Результат превращения оказался неожиданным – основным продуктом реакции был бензопиридазинон **4** (70%). Следует отметить, что ранее, под действием оснований, гидразингидрата или КОН, как для ацетиленовых производных гидразидов бензойной, так и пиразолкарбоновых кислот наблюдалось образование только γ - и δ -N-аминолактамов, т. е. всегда имела место атака "амидного" атома азота на атом углерода тройной связи. Такое направление вполне согласуется с ожидаемым, поскольку реакция проводится в присутствии сильного основания, а значит, атакующей частицей был N-анион, образующийся из амидного фрагмента гидразидной группы.

В то же время, по нашим данным [2, 3], формирование диазинонового кольца (как в случае **4**) как для бензольных, так и пиразольных производных имело место только в нейтральных условиях под действием CuCl, т. е. когда "аминный" атом азота является более сильным нуклеофилом, чем "амидный" атом азота. Необычность описываемого в настоящей работе превращения состоит в том, что формально образование бензопиридазинона **4** представляет собой продукт атаки α -атома углерода тройной связи "аминным" атомом азота (менее сильным нуклеофилом, чем N-анион, образующийся под действием КОН) с последующей прототропной изомеризацией. Вероятно, образование диазинона протекает через перегруппировку. Механизм этого превращения в настоящее время изучается квантово-химическими методами.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H снимали на приборе Bruker AV-300 (300 МГц) в CDCl_3 , внутренний стандарт ТМС, ИК спектры – на приборе Vector 22 в пленке (соединение **1b**) и таблетках KBr (соединения **2b**, **3** и **4**). Температуры плавления определяли на столике Кофлера. Масс-спектры высокого разрешения получали на приборе Finnigan MAT, модель 8200 (ЭУ, 70 эВ). Элементный анализ выполняли на СНН-анализаторе (модель 1106, Carlo Erba, Италия). В работе использовали коммерчески доступные $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ и 2-метил-3-бутин-2-ол фирмы Aldrich.

Метилловый эфир 2-[(1,5-диметил-1Н-пиразол-4-ил)этинил]бензойной кислоты (1b). В токе аргона (1 мл/мин) при перемешивании к 30 мл бензола добавляют последовательно 1.31 г (5 ммоль) метилового эфира *o*-иодбензойной кислоты, 0.01 г (0.1 ммоль) CuI, 0.02 г (0.06 ммоль) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, 0.04 г (0.3 ммоль) PPh_3 , 3.0 мл (4.35 г, 43 ммоль) триэтиламина и 0.72 г (6 ммоль) (1,5-диметил-4-пиразолил)ацетилена. Смесь выдерживают в токе аргона 5 ч 40 мин при 80 °С. Контроль за ходом реакции осуществляют методом ТСХ (хлороформ). После завершения реакции смесь охлаждают до 25 °С, отфильтровывают через слой оксида алюминия (20 × 20 мм) и SiO_2 (10 × 20 мм), промывают сначала 2 × 5 мл бензола, затем 3 × 5 мл этилацетата, после отгонки растворителя продукт сушат в эксикаторе над КОН. Получают 1.51 г (97%) продукта **1b**, n_D^{20} 1.6195. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1728.4 (C=O); 2209.6 (C≡C). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.46 (3H, с, CH_3); 3.82 (3H, с, NCH_3); 3.94 (3H, с, OCH_3); 7.32 (1H, т, $J = 7.5$, H-5); 7.52 (1H, т, $J = 6.2$, H-4); 7.58–7.59 (2H, м, H-3, H пиразола), 7.94 (1H, д, $J = 7.9$, H-6). Масс-спектр, m/z : 254.1049 [M]. $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено: М 254.1046. Найдено, %: С 71.22; Н 5.53; N 11.22. $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: С 70.85; Н 5.55; N 11.02.

Метилловый эфир 2-[(4-метоксифенил)этинил]бензойной кислоты (1a) получают аналогично эфиру **1b**, выход 2.5 г (95%), т. пл. 65–67 °С (из гексана) (т. пл. 67–69 °С [7]).

2-[(1,5-Диметил-1Н-пиразол-4-ил)этинил]бензогидразид (2b). К раствору

0.72 г (2.8 ммоль) эфира **1b** в 5 мл этанола добавляют 0.21 г (4.2 ммоль) 80% $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, кипятят 8 ч 35 мин (контроль методом ТСХ). Смесь охлаждают до 25 °С, выпавший осадок отфильтровывают, перекристаллизовывают из 7 мл этилацетата. Получают 0.61 г (85%), т. пл. 109–110 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1641.2 (C=O), 2204.2 (C≡C). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.39 (3H, с, CH_3); 2.72 (2H, с, NH_2); 3.81 (3H, с, NCH_3); 7.35–7.55 (3H, м, H-3,4,5 аром.); 7.58 (1H, с, H пиразола); 7.98 (1H, д, $J = 8.0$, H-6); 8.53 (1H, с, NH). Масс-спектр, m/z : 254.1157 [M]. $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{N}_4\text{O}$. Вычислено: М 254.1167. Найдено, %: С 66.62; Н 5.75; N 20.37. $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}$. Вычислено, %: С 66.13; Н 5.55; N 22.02.

2-Амино-3-(4'-метоксибензилиден)изоиндолин-1-он (3). К раствору 1 г (3.8 ммоль) эфира **1a** в 5 мл этанола добавляют 0.40 г (10 ммоль) 80% $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, кипятят 14 ч 50 мин (контроль методом ТСХ, CH_2Cl_2 – AcOEt , 1:1). Смесь охлаждают до 25 °С, выпавший осадок отфильтровывают, перекристаллизовывают из 25 мл этанола. Получают 0.67 г (67%) продукта **3**, т. пл. 140–141 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1641.2 (C=O); 2204.2 (C≡C). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 3.78 (3H, с, OCH_3); 4.35 (2H, с, NH_2); 6.65 (1H, с, =CH); 6.85 (2H, д, $J = 8.7$, H o,o' -Ph); 7.65 (2H, д, $J = 8.7$, H m,m' -Ph); 7.65–7.84 (4H, м, H-4,5,6,7). Масс-спектр, m/z : 266.1048 [M]. $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено: М 266.1050. Найдено, %: С 72.05; Н 5.46; N 10.52; $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: С 72.16; Н 5.30; N 10.52.

4-[(1,5-Диметил-1H-пиразол-4-ил)метил]фталазин-1(2H)-он (4). К раствору 100 мг (39 ммоль) гидразида **2b** в 5 мл этанола добавляют 60 мг (110 ммоль) KOH, кипятят 15 ч (контроль методом ТСХ, AcOEt). Смесь охлаждают до 25 °С, выпавший осадок отфильтровывают, перекристаллизовывают из этанола. Получают 70 мг (70%) продукта **4**, т. пл. 236–238 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1675 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.21 (3H, с, CH_3); 3.73 (3H, с, NCH_3); 4.03 (2H, с, CH_2); 7.70–7.85 (4H, м, H-5,6,7,8); 9.93 (1H, с, NH). Масс-спектр, m/z : 254.1155 [M]. $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}$. Вычислено: М 254.1167. Найдено, %: С 66.42; Н 5.63; N 22.23. $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}$. Вычислено, %: С 66.13; Н 5.55; N 22.02.

Работа выполнена при финансовой поддержке грантов RUX0-008-NO-06/BR2M08, РФФИ № 07-03-00048а, Интеграционного гранта СО РАН № 54 и Химического сервисного центра СО РАН.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. T. Sakamoto, Y. Kondo, M. Yamanaka, *Heterocycles*, **27**, 2225 (1988).
2. С. Ф. Василевский, А. В. Поздняков, М. С. Шварцберг, *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 1367 (1985).
3. С. Ф. Василевский, А. В. Поздняков, М. С. Шварцберг, *Изв. СО АН СССР, Сер. хим. наук*, № 5, 83 (1985).
4. S. F. Vasilevsky, E. V. Mshvidobadze, V. I. Mamatyuk, G. V. Romanenko, J. Elguero, *Tetrahedron Lett.*, **46**, 4457 (2005).
5. K. Sonogashira, Y. Tohda, N. A. Nagihara, *Tetrahedron Lett.*, **16**, 4467 (1975).
6. С. Ф. Василевский, М. С. Шварцберг, *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 2089 (1990).
7. B. Keith, Kh. D. F. Ghadir, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 1333 (1990).

*Институт химической кинетики и горения
СО РАН, Новосибирск 630090, Россия
e-mail: vasilev@kinetics.nsc.ru*

Поступило 25.05.2008