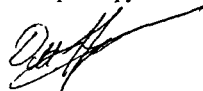


РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУК
ИНСТИТУТ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ имени Н Д ЗЕЛИНСКОГО

На правах рукописи



ДОРОХОВ
Дмитрий Владимирович

**Каскадные реакции диазочарбонильных соединений с илами пиридиния и
трифенилфосфония**

02.00 03 – Органическая химия



003 1700 18

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Москва – 2007

Работа выполнена в лаборатории химии diaзосоединений
Института органической химии имени Н. Д. Зелинского РАН

НАУЧНЫЙ РУКОВОДИТЕЛЬ: доктор химических наук
профессор
Томилов Юрий Васильевич

ОФИЦИАЛЬНЫЕ ОППОНЕНТЫ. доктор химических наук
профессор
Шестопалов Анатолий Михайлович

доктор химических наук
Кузнецова Тамара Степановна

ВЕДУЩАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ: Институт Органической химии УНЦ РАН,
г. Уфа

Защита диссертации состоится 10 июня 2008 г в 10 часов на заседании
Диссертационного совета Д 002.222.01 в Институте Органической химии имени
Н. Д. Зелинского РАН по адресу: 119991, Москва, Ленинский проспект, д. 47.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ИОХ РАН

Автореферат разослан «6» мая 2008 года

Ученый секретарь Диссертационного совета
Д 002.222.01 при ИОХ РАН,

Доктор химических наук Родиновская Людмила Александровна

Актуальность темы Высокая реакционная способность α -диазокарбонильных соединений и наличие в них нескольких реакционных центров делают химические превращения и синтетические возможности этих соединений весьма многообразными. При этом главной особенностью диазоэфиров и диазокетонов, как и вообще всех алифатических диазосоединений, является способность их реагировать с сохранением или элиминированием азота. Среди превращений первого типа наиболее характерными являются реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения к субстратам, содержащим кратные связи. Вторая группа реакций, протекающих с выделением молекулы азота, в основном характеризуется генерированием карбенов, их комплексов с переходными металлами, а также катионоидных реагентов и бирадикалов. Дальнейшие превращения этих высоко реакционноспособных интермедиатов достаточно многообразны и могут сопровождаться внедрением карбенового фрагмента в одинарные связи (в частности, в связи C–H и C–гетероатом), присоединением по кратным связям (в том числе ароматическим) с образованием трехчленных циклов или к гетероатомам, давая илиды и продукты их превращения и т.п.

Другим важным классом органических интермедиатов являются илиды — диполярные соединения, в которых карбанионная часть молекулы ковалентно связана с положительно заряженным гетероатомом. Помимо широко известных илидов серы и фосфора в последние годы значительное внимание уделяется реакционноспособным илидам азота, в частности илидам пиридиния. При этом среди химических превращения обоих классов рассматриваемых интермедиатов определенный интерес представляют процессы, связанные с возможностью совместного взаимодействия диазосоединений и илидов. На момент начала наших исследований были известны лишь единичные примеры реакций диазосоединений с илидами фосфора, приводящие к образованию азинов. Однако этот факт, в свое время, не получил должного внимания из-за возможности получения этих же соединений более традиционным способом — путем конденсации карбонильных соединений с гидразином.

В настоящей работе впервые исследованы каскадные превращения диазоэфиров и диазокетонов с α -карбонилсодержащими илидами азота и фосфора, позволяющие синтезировать полифункциональные пиразолы и пиридазины. При этом в одну экспериментальную стадию из простых и доступных соединений происходит формирование функционально замещенных азагетероциклов, которые трудно

осуществить другими методами, в частности методами, основанными на реакции производных гидразина с карбонильными соединениями, что делает актуальным развитие данной методологии

Цель работы Настоящая работа преследует две основные цели Первая из них заключается в изучении механистических аспектов каскадных реакций диазокарбонильных соединений с илидами, неожиданным образом приводящих к образованию производных пиразола и пиридазина, вторая — представляет собой создание селективных методов синтеза полифункциональных азаетероциклических соединений В рамках этой задачи предполагалось также изучение зависимости направления протекания реакции от природы заместителей в исходных субстратах, влияния стерических и электронных факторов, возможности модификации функциональных групп с целью получения замещенных пиридазинов как синтонов новых перспективных веществ, в том числе препаратов, применяемых в медицине

Научная новизна работы и практическая ценность Разработан новый метод синтеза полизамещенных азаетероциклов на основе реакций α -диазокарбонильных соединений с илидами пиридиния и трифенилфосфония, содержащими карбонильную группу Показано, что эти реакции носят каскадный характер и протекают путем последовательного взаимодействия двух молекул илида фосфора или трех молекул илида азота с молекулой диазоэфира с одновременным элиминированием илидообразующей молекулы При этом первоначальное взаимодействие илидов фосфора или пиридиния приводит к реакционноспособным азидам, способным реагировать еще с одной или двумя молекулами исходных илидов с образованием полифункциональных соединений, легко подвергающихся гетероциклизации в новые синтетически интересные пиразолы или пиридазины Установлено, что процессы, происходящие с участием илидов пиридиния, содержащих карбоксильную или карбонильную группы, различаются, как правило, последней стадией, а именно стадией гетероциклизации Изучены также некоторые химические превращения впервые синтезированных гетероциклов, протекающие с участием различных функциональных групп Полученные соединения могут представлять интерес в качестве близких аналогов соединений, проявляющих противовоспалительную (anti-inflammatory), снотворную (hypnotic) и болеутоляющую (analgesic) активность

Публикации и апробация работы По материалам диссертации опубликовано 10 научных работ, в том числе 4 статьи и 6 тезисов докладов. Материалы диссертации докладывались на IX и X молодежных школах-конференциях по органической химии в 2006 и 2007 годах, на Международной конференции «Современные проблемы органической химии», г. Новосибирск, 2007 г., а также были представлены на 14-ом Европейском симпозиуме по органической химии, г. Хельсинки, 2005 г., 4-ом Евразийском совещании по химии гетероцилических соединений, Греция, 2006 г. и 18-ом Менделеевском съезде по общей и прикладной химии, г. Москва, 2007 г.

Структура и объем диссертации Диссертация включает в себя введение, литературный обзор, обсуждение результатов, экспериментальную часть, выводы, список литературы, содержит 96 страниц, 125 рисунков и схем, 5 таблиц. Список литературы содержит ссылки на 150 литературных источников. Во введении сформулированы основные цели исследования. Литературный обзор посвящен методам генерирования и химическим превращениям илидов азота. В экспериментальной части приведены конкретные экспериментальные методики, физико-химические и спектральные характеристики соединений, полученных впервые.

Рентгеноструктурные исследования проведены в лаборатории рентгеноструктурного анализа ИНЭОС РАН.

Работа выполнена при финансовой поддержке программы фундаментальных исследований Президиума РАН «Разработка методов получения химических веществ и создание новых материалов» (подпрограмма «Развитие методологии органического синтеза и создание соединений с ценными прикладными свойствами») и Федерального агентства по науке и инновациям (грант Президента Российской Федерации НШ-6075 2006 3).

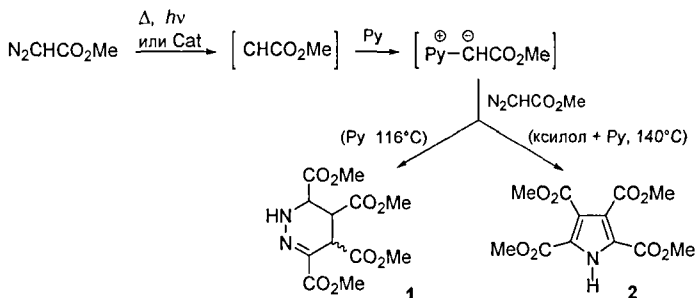
Основное содержание работы

1. Взаимодействие алкилдиазоацетатов с илидами пиридина

Недавно в нашей лаборатории было обнаружено*, что при нагревании метилдиазоацетата (МДА) в пиридине неожиданно образуется тетраметилловый эфир тетрагидропиридазин-3,4,5,6-тетракарбоновой кислоты (I) в виде смеси двух

* Ю.В. Томилов, Д.Н. Платонов, Б.Б. Аверкиев, Е.В. Шулишов, О.М. Нефедов *Изв. АН Сер. хим.*, 2003, 176–179

изомеров, а в кипящем ксилоле в присутствии пиридина — тетраметилловый эфир пирролтетракарбонной кислоты (2). Предварительное рассмотрение возможных направлений образования этих соединений показало, что начальной стадией процесса могло быть промежуточное генерирование илидов пиридиния и их взаимодействие с диазосоединением. Однако открытым оставался вопрос стехиометрического соотношения этих реагентов в формировании гетероциклических структур, содержащих четыре сложноэфирных группы в молекуле, и последовательности отдельных стадий процесса.



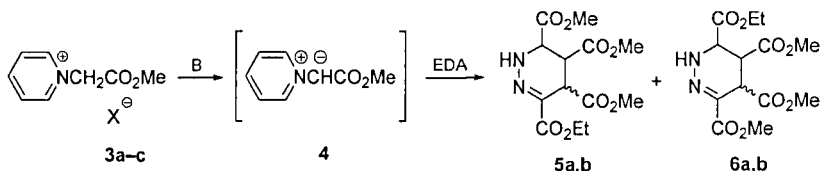
Для проверки этого предположения логичным представлялось изучение реакции алкилдиазоацетатов с илидами пиридиния, генерируемыми из других источников, в частности, методом депротонирования соответствующих четвертичных солей пиридиния и сложных эфиров галогенуксусных кислот под действием основания.

1.1 Установление стехиометрического соотношения реагентов, участвующих в образовании тетрагидропиридазинов

В ходе проверки предложенной гипотезы о пути протекания реакции, мы установили, что взаимодействие галогенидов (метоксикарбонил)метилпиридиния **3** с K_2CO_3 и метилдиазоацетатом в кипящем CHCl_3 , а также в пиридине или ацетонитриле при 25°C действительно дает тетраметилловый эфир тетрагидропиридазин-3,4,5,6-тетракарбонной кислоты (**1**), причем в виде смеси тех же самых двух стереоизомеров (~1 : 1), что и при карбеном разложении МДА в пиридине.

Чтобы определить, фрагменты каких исходных соединений со сложноэфирными группами участвовали в образовании тетрагидропиридазина **1**, нами было изучено взаимодействие (метоксикарбонил)метилпиридиний-иодида (**3с**) с K_2CO_3 и этилдиазоацетатом (ЭДА) в MeCN (25°C , 14 ч), позволяющее по количеству групп

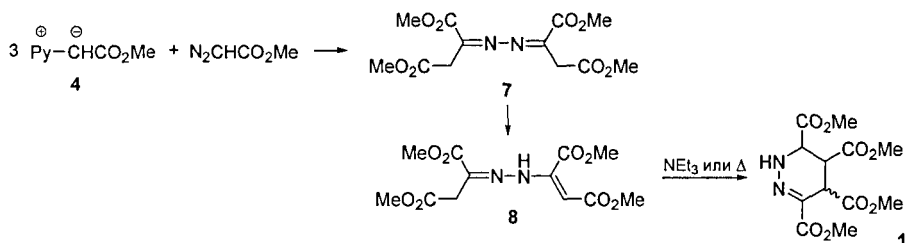
COOMe и COOEt в молекуле конечного продукта сделать заключение об их происхождении. Из реакционной смеси с помощью колоночной хроматографии на SiO₂, так же как и в случае тетраметилового эфира **1**, были выделены две фракции, спектральный анализ которых показал, что каждая из них является смесью двух изомеров **5a,b** и **6a,b**. Согласно данным масс-спектрометрии и спектров ЯМР ¹H в каждом из изомерных тетрагидропиридазинов **5** и **6** содержится лишь по одной этоксикарбонильной группе, что однозначно указывает на участие в рассматриваемой реакции трех молекул илида **4** и лишь одной молекулы диазоэфира. Таким образом, в отличие от тетраметилового эфира **1** взаимодействие ЭДА с илидом **4**, генерируемым из соли **1** и K₂CO₃, приводит к двум парам изомерных тетрагидропиридазинов **5** и **6**, образующимся примерно в равном соотношении с суммарным выходом 52%.



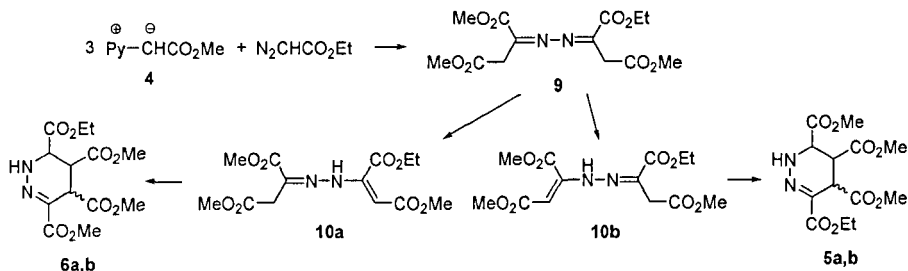
1.2 Ациклические диазидиены, предшествующие образованию азаетероциклов

Взаимодействие МДА с илидом пиридиния **4** при температуре 20 °С в CH₂Cl₂, позволяет идентифицировать ряд промежуточных продуктов, изомерных образующимся тетрагидропиридазином **1** и имеющих ациклическую структуру. По данным спектров ЯМР ¹H реакционная смесь наряду с сигналами двух изомерных тетрагидропиридазинов **1** содержит еще два набора сигналов, отвечающих тетраэфирам диазагексадиентетракарбонновых кислот **7** и **8**, причем через 4–5 ч соотношение соединений **1** **7** **8** составляет ~1 2 2, а через 14 ч ~8 1 2. И хотя по результатам проведенного эксперимента нельзя точно сказать, как происходит формирование молекулы азина **7** при взаимодействии диазоэфира с илидом пиридиния, тем не менее очевидно, что вместе с диазидиеном **8** эти структуры предшествуют образованию производных тетрагидропиридазина **1**. Действительно, нагревание выделенного в чистом виде диазидиена **8** в пиридине с высоким выходом приводит к образованию тех же самых двух изомерных тетрагидропиридазинов **1**.

Перегруппировка азина **7** в диазидиен **8** и циклизация последнего в тетрагидропиридазин **1** ускоряются как под действием основания, так и при повышении температуры. С целью повышения выхода ациклических структур **7** и **8** были найдены условия, при которых изомеризация азина **7** в диазидиен **8** останавливается на стадии образования диазидиена без последующей циклизации его в тетрагидропиридазин. Оказалось, что проведение реакции в CH_2Cl_2 при 20°C в присутствии небольшого количества воды дает с суммарным выходом до 60% азин **7** и диазидиен **8** (~1 : 2,3) без примеси тетрагидропиридазинов **1**. Разделение изомеров с помощью хроматографии позволило выделить чистый диазидиен **8**, а также азин **7**, содержащий 6–8% соединения **8**.



При проведении этой же реакции с ЭДА получают ациклические диазидиены **9**, **10a,b** (суммарный выход 52–57%), которые согласно спектрам ЯМР ^1H , являются смесью несимметричного азина **9** и двух изомерных диазидиенов **10**. Последние образуются примерно в равном соотношении в силу одинаковой легкости депротонирования схожих метиленовых групп азина **9**, и практически не разделяются при хроматографировании на SiO_2 . Азин **9**, как и следовало ожидать по аналогии с тетраметилловым эфиром **7**, в условиях реакции в присутствии K_2CO_3 медленно изомеризуется в диазидиены **10**, что препятствует его преимущественному образованию и затрудняет выделение в индивидуальном состоянии.

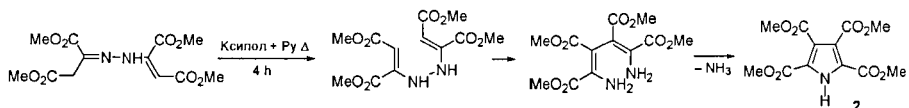


Следует отметить, что описанные в литературе азины, не содержащие электрооакцепторных заместителей в молекуле, например, азины, получающиеся из альдегидов или кетонов и гидразина, в подобную циклизацию не вступают, а под действием алкилирующих агентов или кислот циклизуются в соответствующие 2-пиразолины. По-видимому, наличие алкоксикарбонильных заместителей в азинах **7**, **9** приводит к легкому отрыву протона из метиленового фрагмента, способствуя превращению их в диазидены **8**, **10** и затем в тетрагидропиридазины.

Строение всех синтезированных соединений устанавливали на основании спектров ЯМР ^1H и ^{13}C . Например, спектр ЯМР ^1H азина **7** содержит два сигнала метокси-групп и один – группы CH_2 . Соотношение интегральных интенсивностей этих сигналов, равное 3 : 3 : 2, свидетельствует о симметричности молекулы азина. При изомеризации азина **7** в диазиден **8** симметрия молекулы нарушается, и сложнэфирные группы становятся неэквивалентными.

Нами показано, что диазиден **8** является также и промежуточным продуктом образования пирролтетракарбоксилата **2**. Так, кипячение в ксилоле выделенного в чистом виде диазидена **8** в присутствии небольшого количества пиридина в течение 4 ч дает пирролтетракарбоксилат **2**, выход которого достигает 92%.

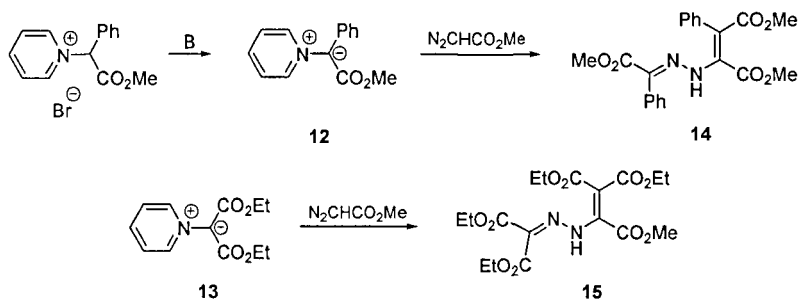
Таким образом, направление циклизации диазидена **8** в значительной степени зависит от условий реакции. В полярных растворителях в присутствии оснований в основном происходит легкое депротонирование и циклизация образующегося аниона в шестичленный гетероцикл. В менее полярном растворителе (например, ксилоле) и повышенной температуре (140–145°C), по-видимому, доминирует изомеризация диазидена **8** в дизамещенный гидразин, который по аналогии с образованием индолов по Фишеру, циклизуется в пирролтетракарбоксилат **2** с выделением NH_3 .



1.3 Реакции, протекающие с участием одной молекулы диазоэфира и двух молекул илида

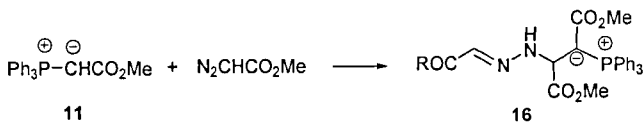
Проведенные исследования позволили нам установить лишь окончательные этапы многостадийного процесса взаимодействия метилдиазоацетата с илидами,

приводящего к образованию сначала открытых структур **7**, **8** или **9**, **10**, а затем и гетероциклических тетраэфиров **1** и **5**, **6**. Варьирование условий реакции не позволило объяснить происхождение азинов **7** и **9** из илида пиридиния и соответствующих диазоэфиров. Можно было ожидать, что использование других алифатических диазосоединений и илидов, обладающих различной реакционной способностью, приведет к выделению соединений, соответствующих ранним стадиям данного процесса. Поэтому, представлялось целесообразным использовать менее реакционно-способные илиды, в частности, стабильные в обычных условиях метил(трифенилфосфоранилиден)ацетат (**11**) и стерически затрудненные метоксикарбонил(фенил)- и бис-этоксикарбонилметилиды пиридиния (**12**, **13**). Оказалось, что взаимодействие МДА с илидами пиридиния **12** и **13** (предварительно приготовленными или генерируемыми путем разложения соответствующих солей пиридиния под действием K_2CO_3) приводит к образованию диазиденов **14** и **15** с выходами 40 и 36%, формально являющихся продуктами присоединения двух илидных фрагментов к одной молекуле диазоэфира. Образующиеся при этом замещенные диазидены, не претерпевают дальнейших изменений при нагревании даже в присутствии основания. Оказалось также, что дизамещенные илиды пиридиния, содержащие в анионной части наряду со сложноэфирной группой алкильный заместитель, с диазоэфирами уже не реагируют.



Илид трифенилфосфония **11**, содержащий сложноэфирную группу, также способен реагировать с диазоэфиром. Нами показано, что взаимодействие МДА в $CHCl_3$ при $25^\circ C$ происходит с двумя молекулами илида **11**, однако в этом случае, как оказалось, реакция останавливается еще на более ранней стадии — стадии образования соединения **16**, содержащего трифенилфосфоранильный заместитель

Это соединение было выделено в индивидуальном состоянии, и его строение установлено методами РСА и ЯМР-спектроскопии. В кристалле ему соответствует структура фосфорана с *транс*-ориентированными сложнэфирными группами при соседних атомах углерода. Длина связи P–C составляет 0,169 нм, что позволяет сделать вывод о илидной природе этой связи.

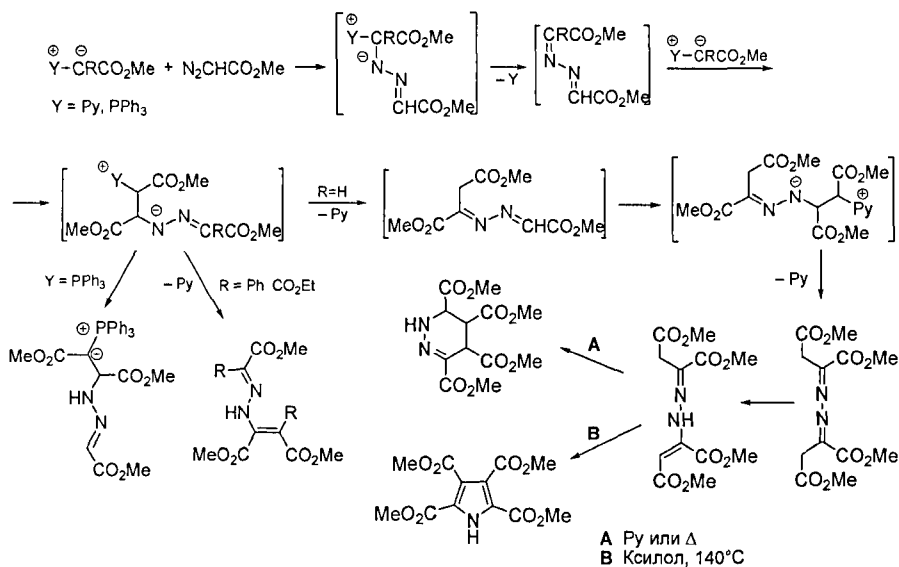


Исследование соединения **16** с помощью спектров ЯМР ^1H показало, что в растворе оно существует преимущественно в виде двух изомеров, соотношение между которыми зависит от полярности растворителя и температуры. Так, в CDCl_3 при 20 °C винильный протон и сигналы сложнэфирной группы при илидном атоме углерода проявляются в виде двух пар синглетов в соотношении 1 : 2,2, а сигнал метинового протона представляет собой плохо разрешенный мультиплет. Спектр ЯМР ^{31}P также содержит два близко расположенных сигнала (δ_{P} 23,5 и 22,4 м.д.) с примерно таким же соотношением их интегральных интенсивностей. Однако, если температуру съемки повысить до 55 °C, то соответствующие сигналы фрагментов =CH и COOMe превращаются в единичные сигналы с δ 6,70 и 3,28 м.д., а мультиплет метинового протона превращается в дублет дублетов. Эксперимент по двойному резонансу позволил определить значение констант спин-спинового взаимодействия $^3J_{\text{HCNH}}$ и $^3J_{\text{HP}}$, равные 7,3 и 16,4 Гц. Наблюдаемое упрощение спектра при повышении температуры можно интерпретировать либо как ускорение перехода между двумя конформерами, обусловленными затрудненностью вращения вокруг C—C связи, образованной илидным и хиральным атомами углерода, либо переходами *син*- и *анти*-изомеров относительно связи C=N, что и обуславливает коалесценцию сигналов в спектре.

1.4 Механизм каскадной реакции диазоэфиров с илидами

Образование диазидинов **14** и **15**, а также фосфорана **16**, содержащего 3,4-диазагекс-2-ен-5-ильный заместитель, свидетельствуют о том, что формированию их структуры должен предшествовать нестабильный азин **17**. В свою очередь образование данного азина можно легко представить путем взаимодействия исходных

илидов пиридиния или трифенилфосфония с алкилдиазоацетатом и последующим элиминированием пиридина или PPh_3 . Таким образом, можно предложить механизм процесса, согласно которому реакция носит каскадный характер и на первой стадии ее происходит образование ковалентной связи между илидным атомом углерода и терминальным атомом азота диазоэфиров с формированием диазидиновой структуры **17** за счет элиминирования илидообразующей молекулы (пиридина или PPh_3). Образовавшийся интермедиат вследствие наличия электроноакцепторных заместителей в терминальных положениях является высоко реакционноспособным и реагирует со следующей молекулой илида. При этом при использовании илида фосфония **11** реакция останавливается на образовании нового илида **16**, а при использовании дизамещенных илидов пиридиния — на стадии образования диазидинов **14** и **15**. В случае же монозамещенного илида **4** образовавшийся диазидиен, содержащий фрагмент $N=CH$, реагирует еще с одной молекулой исходного илида и после элиминирования молекулы пиридина дает диазидиены типа **7**, которые в данных условиях уже не способны к дальнейшим реакциям с илидами. Их реакционная способность обуславливается изомеризацией в диазидиены типа **8** и циклизацией в производные тетрагидропиридазина или пиррола.



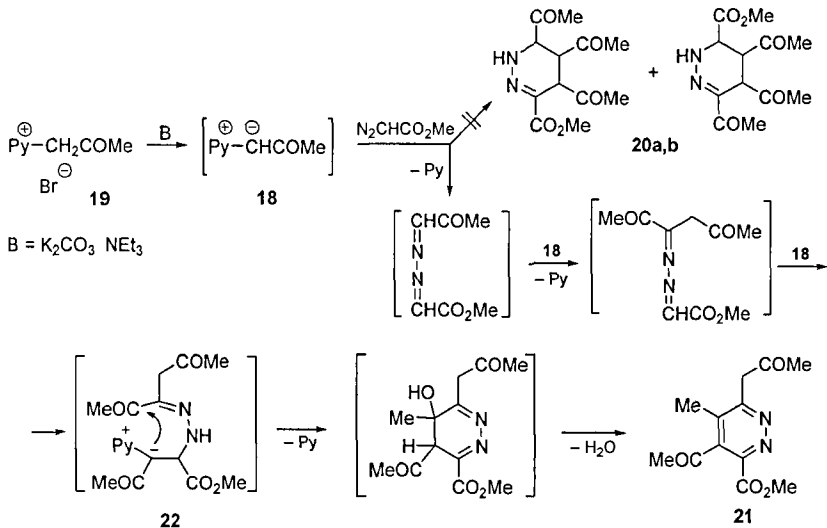
(отрицательный заряд в анионной части бетаиновых структур показан условно)

С целью установления влияния природы исходных субстратов на возможность протекания обнаруженных превращений мы провели ряд экспериментов с некоторыми другими диазосоединениями (CH_2N_2 , PhCHN_2) и илидами, не содержащими сложноэфирной группы (метилид-, 2-пропенилд и 2-пропинилд пиридиния). Оказалось, что ни диазометан, ни фенилдиазометан с илидом **4** не реагируют, а перечисленные илиды, генерируемые депротонированием соответствующих пиридиниевых солей, в свою очередь не вступают в реакцию с диазоэфирами. Из этих экспериментов был сделан вывод, что для успешного протекания реакции необходимо наличие электроноакцепторных заместителей как в молекуле илида, так и в молекуле диазосоединения. Поэтому для расширения области применения обнаруженных каскадных превращений мы исследовали взаимодействие диазоэфиров с α -карбонилсодержащими илидами.

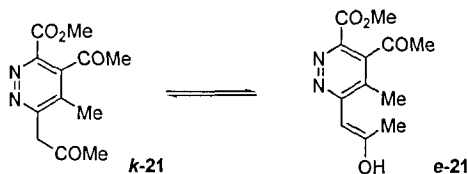
2. Реакции диазоэфиров с α -карбонилилидами пиридиния

Карбонильная группа по своим химическим свойствам заметно отличается от сложноэфирной. Действительно, нами показано, что введение карбонильной группы в илиды пиридиния при их взаимодействии с диазоэфирами в конечном итоге приводит к иному результату, чем при использовании алкоксикарбонилметилов пиридиния. Так, в реакции МДА с илидом **18**, генерируемым *in situ* из четвертичной соли пиридиния **19**, вместо ожидаемых тетразамещенных тетрагидропиридазинов **20** выделили замещенный пиридазин **21**, структура которого была доказана методом РСА.

По-видимому, механизм реакции образования пиридазина **21** аналогичен образованию тетрагидропиридазинов **1**, **5** и **6**. Наблюдаемый результат, как оказалось, связан с различиями, касающимися последней стадии процесса, а именно, с превращением илида пиридиния **22**. Наличие в этом интермедиате карбонильных групп (и, прежде всего, в δ -положении к илидному атому углерода) приводит к иному направлению реакции и доминирующим процессом становится внутримолекулярная кротоновая конденсация, протекающая по карбонильной группе, обеспечивающей наиболее выгодное образование шестичленного гетероцикла. В результате этого процесса и получается функционально замещенный пиридазин **21**, выделяемый с выходом 65%.

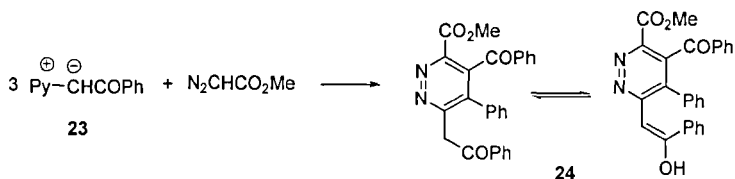


Согласно данным PCA, в твердом состоянии соединение **21** находится в кетонной форме, однако спектры ЯМР ^1H и ^{13}C этого соединения свидетельствуют о значительном присутствии в растворе енольной формы. Соотношение интегральных интенсивностей сигналов этих двух форм зависит как от температуры, так и от полярности растворителя, в частности, соотношение кетонной (**k-21**) и енольной (**e-21**) форм в диметилсульфоксиде составляет $\sim 13:1$, а в хлороформе — $1:1$, что говорит о существовании таутомерного равновесия между этими формами в растворе.



В отличие от илидов **4** и **18** бензоилметирид пиридиния (**23**) устойчив в обычных условиях, что позволяет использовать его как в индивидуальном состоянии, так и в условиях генерирования илидов из соответствующих солей пиридиния под действием оснований. Оказалось, что независимо от способа получения илида **23** (используя предварительно приготовленный илид и проводя реакцию в CH_2Cl_2 или исходя из фенацилпиридиний бромида и K_2CO_3 в ацетонитриле) взаимодействие его с МДА протекает аналогично илиду **18** и после серии поэтапных превращений приводит к

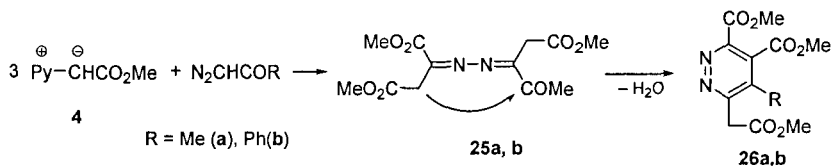
замещенному пиридазину **24**, выход которого составляет 64–71%. Реакция протекает путем последовательного присоединения трех молекул иллада **18** сначала к молекуле диазоацетата, а затем к образующимся реакционноспособным азинам, сопровождаясь каждый раз элиминированием молекулы пиридина, и заканчивается стадией циклоконденсации



При этом, как и в случае метилзамещенного пиридазина **21** фенилзамещенный пиридазин **24** в растворе существует в виде кетонной и енольной форм, причем в хлороформе согласно спектрам ЯМР ^1H и ^{13}C существенно преобладает енольная форма, тогда как в ДМСО соотношение их примерно одинаково. Химические сдвиги ключевых сигналов пиридазинов **21** и **24** приведены в таблице 1

3 Реакции иллидов пиридиния с диазокетонами

Взаимодействие диазокетонов, в частности, диазоацетона или диазоацетофенона с (метоксикарбонил)метилидом пиридиния (**4**), генерируемым разложением (метоксикарбонил)метилпиридинийбромида **3b** под действием K_2CO_3 , протекает аналогично диазоацетатам и в результате серии каскадных превращений и циклоконденсации промежуточно образующихся функционально замещенных азинов **25** приводит к тетразамещенным пиридазинам **26**, содержащим три сложноэфирные группы в молекуле. Несмотря на умеренные выходы пиридазинов (50–57%), синтез их в одну экспериментальную стадию из относительно простых соединений делает этот метод достаточно удобным и эффективным.

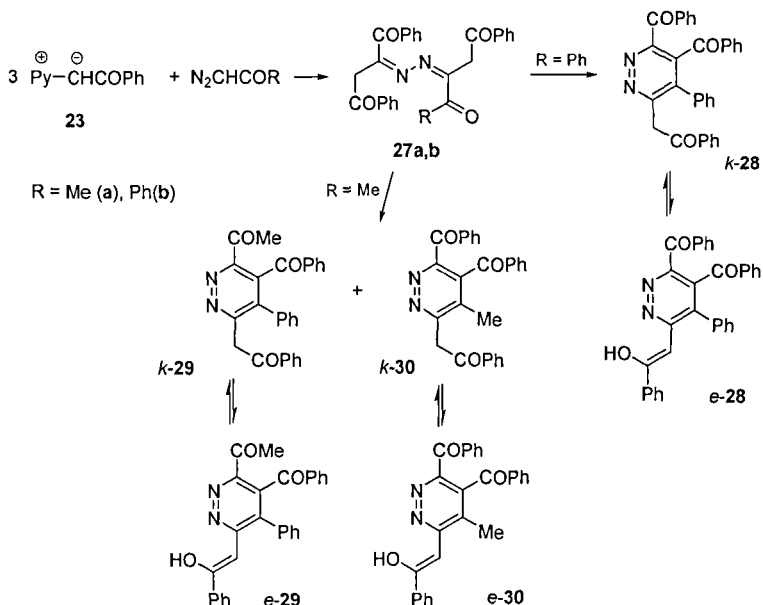


В отличие от МДА реализовать взаимодействие ацетилметилада пиридиния **18** с диазоацетоном или диазоацетофеноном оказалось более сложной задачей —

присутствие в реакционной смеси основания, необходимого для генерирования илида *in situ*, вызывало побочные превращения образующихся кетодиазидиенов и осмоление реакционной смеси

Чтобы провести реакцию α -карбонилилидов с диазокетонами, необходимо либо генерировать илид в условиях, не требующих присутствия основания, либо получить стабильный илид и выделить его в виде индивидуального соединения. Одним из таких илидов является упоминавшийся выше бензоилметирид пиридиния (**23**), легко получаемый из фенацилпиридиний бромид под действием водного раствора поташа.

Возможность использования предварительно полученного илида **23** позволяет успешно вовлечь его в реакции с диазокетонами и получить ожидаемые пиридазины с выходами 60–68%. При этом в случае диазоацетофена в силу симметричности промежуточного азина **27b** получается индивидуальный пиридазин **28**, в случае же диазоацетона азин **27a** имеет разные заместители при реакционноспособных карбонильных группах, что приводит к образованию двух разных пиридазинов **29** и **30** в соотношении ~2:6:1.



Следует отметить также, что каждый из синтезированных пиридазинов **28**–**30** подобно пиридазинам **21** и **24** находится в растворе в виде кетонной и енольной форм,

что отчетливо проявляется по характерным сигналам фрагментов метиленовых и олефиновых протонов в спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C . Химические сдвиги ключевых сигналов в спектрах ЯМР приведены в таблице 1

Таблица 1 Соотношение кетонной и енольной форм в синтезированных пиридазинах и ХС ключевых сигналов в спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C (δ , м д)

Соединение	Растворитель	Соотношение кетон/енол	ЯМР ^1H		ЯМР ^{13}C						
			кетон	енол	кетон			енол			
			CH_2	$=\text{CH}$	CH_2	C(6)	C=O при C(6)	$=\text{CH}$	$=\text{C}(\text{OH})$	C(6)	C=O при C(3) и C(4)
21	CDCl_3	1 6	4 29	5 30	49 0	163 3	202 7	89 0	189 7	153 8	164 5, 200 6
	DMSO-d_6	13 1	4 45	5 58	47 8	160 6	203 6	88 6	186 1	154 1	159 0, 200 0
24	CDCl_3	1 4	4 68	5 77	44 5	159 7	196 1	89 2	178 7	157 0	163 2, 192 2
	DMSO-d_6	1 1	4 78	5 65	44 2	160 0	195 9	88 3	177 5	156 5	162 7, 192 0
28	CDCl_3	1 6	4 72	5 83	44 4	158 8	196 0	88 9	182 0	154 9	189 6, 193 4
29	CDCl_3	1 5	4 68	5 73	44 5	159 3	196 0	89 1	182 5	155 3	192 6, 195 5
30	CDCl_3	1 5	4 94	6 10	44 4	*	*	86 1	185 1	156 1	192 2, 195 9

* Сигнал атома С не может быть однозначно интерпретирован из-за низкой концентрации изомера *k*-30 в смеси (соотношение 29 30 = 2 6 1)

Как уже отмечалось ранее характер заместителей в молекулах diazosоединения и илида существенно влияет на направление рассматриваемых реакций. Показано, что важную роль играет стерический фактор в молекуле diaзокетона. Увеличение объема заместителя в diaзокарбонильном соединении снижает скорость реакции, например, при переходе от diaзоацетона к diaзоацетофенону время образования производных пиридазина увеличивается вдвое, а 1-адамнтаноилдiazометан вообще не вступает в реакцию с илидами пиридиния, в том числе с предварительно полученным илидом 23. Удивительно, но в реакцию с илидами не удалось вовлечь диметилдiazомалонат или этилдiazопириуат — после длительного выдерживания соответствующие исходные diazosоединения выделялись в неизменном виде. Следовательно, отсутствие реакции проявляется уже на первой стадии процесса. Формально, механизм образования азина на этой стадии можно рассматривать как атаку илидного атома углерода терминальным атомом азота diazosоединения с последующим элиминированием илидообразующей молекулы. При таком рассмотрении заместитель R в $\text{N}=\text{N}=\text{CHCOR}$ находится на значительном расстоянии от реакционного центра и, формально, не должен оказывать пространственного влияния на образование связи C–N, а с точки зрения электронных факторов diaзомалонат должен быть активнее МДА.

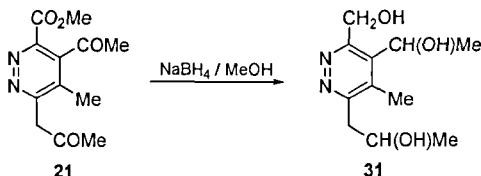
Однако эксперимент показывает обратное. По-видимому, предположение о том, что илидный атом углерода напрямую атакуется терминальным атомом азота диазосоединения недостаточно точно объясняет механизм протекания первой стадии каскадной реакции, в действительности же для формирования новой связи C–N важное значение может иметь определенная ориентация молекулы диазосоединения относительно поляризованной связи C–N иллада (например, переходное состояние, формально близкое к реакциям 1,3-диполярного присоединения). Тогда атом углерода при диазогруппе будет причастен к первой стадии реакции, и заместители при α -C атоме окажутся близко к реакционному центру, оказывая заметное влияние на скорость реакции.

Таким образом, стерически незатрудненные диазокетоны подобно диазоэфирам способны реагировать с илладами пиридиния, содержащими при илидном атоме углерода электроноакцепторные заместители (COR или CO₂R), давая в результате последовательного присоединения трех молекул иллада и последующей циклоконденсации тетразамещенные пиридазины. В случае дизамещенных илидов пиридиния процесс протекает с участием двух молекул иллада и останавливается на образовании устойчивых в условиях реакции диазаалкадиенов (енгидразонов), содержащих от трех до пяти сложноэфирных групп в молекуле. Полученные соединения могут представлять интерес в качестве полифункциональных синтонов для различных химических процессов.

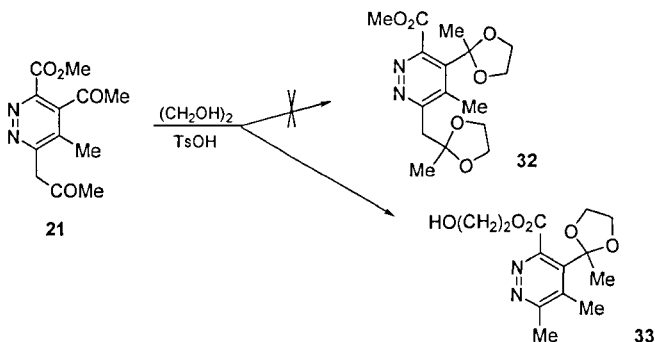
4. Химические превращения тетразамещенных пиридазинов и фосфорана 16

С целью повышения синтетической ценности полученных пиридазинов, содержащих несколько одинаковых функциональных групп в молекуле, мы изучили их химические свойства и провели ряд химических превращений функциональных групп, позволяющих вводить новые фрагменты в разные положения молекулы. Одной из задач данного исследования являлся поиск селективных методов модификации карбонильных или сложноэфирных групп путем проведения реакций по одной из них, не затрагивая других. Выявление направлений подобных трансформаций представляет определенный интерес, в частности, для поиска новых биологически активных соединений.

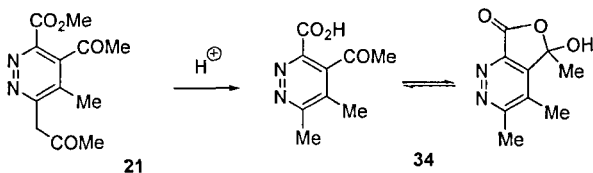
Мы попытались осуществить селективное восстановление двух кетогрупп в пиридазине **21** действием NaBH_4 в метаноле при $20\text{ }^\circ\text{C}$, однако в этих условиях восстановлению подверглись все три функциональных группы, и в результате реакции был получен 4-(1-гидроксиэтил)-5-метил-6-(2-гидроксипропил)-3-гидрокси-метилпиридазин (**31**) с выходом 77%



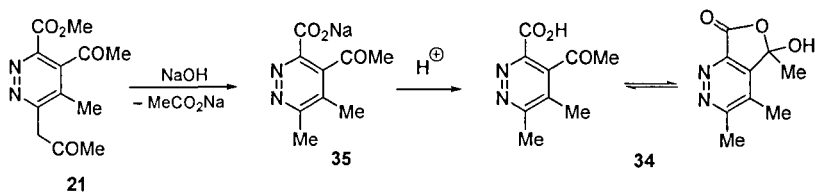
Далее мы изучили возможность защиты карбонильных групп в соединении **21** путем введения диоксоланового фрагмента в кислой среде. Однако соединение, выделенное с выходом $\sim 40\%$, не являлось ожидаемым диоксоланом **32**, и согласно спектрам ЯМР ^1H и ^{13}C оказалось производным 5,6-диметилпиридазина **33**, содержащим лишь один диоксолановый фрагмент. Кроме того, в спектрах ЯМР отсутствовал сигнал метоксильной группы, а вместо него наблюдались сигналы фрагмента $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, появляющиеся в результате перэтерификации исходного эфира.



По-видимому, наблюдаемый процесс деацилирования протекает под действием кислоты, что побудило нас специально исследовать поведение полученных пиридазинкарбоксилатов как в щелочной, так и в кислой среде. Оказалось, что кислотный гидролиз пиридазина **21** под действием HCl или *n*-толуолсульфокислоты приводит к 4-ацетил-5,6-диметилпиридазин-3-карбоновой кислоте (**34**) с выходом 86%

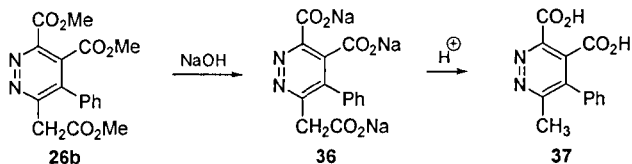


При омылении пиридазинкарбоксилата **21** под действием NaOH сначала получается соль **35**, в которой ацетонильный заместитель уже отсутствует, при подкислении соли **35** практически количественно образуется кислота **34**



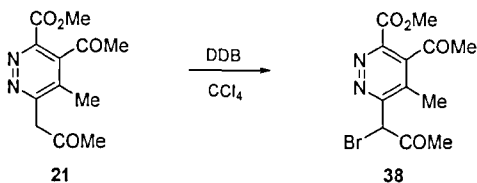
В спектре ЯМР ^1H кислоты **34** видны два набора сигналов, интегральная интенсивность которых меняется при изменении температуры и полярности растворителя, что говорит о наличии равновесной смеси двух изомеров. Известно, что ароматические *o*-кетокислоты, например, *o*-ацетилбензойная, находятся в двух таутомernihих формах: нециклической и циклической. Оказалось, что кислота **34** также существует в виде равновесной смеси двух таутомеров.

Омыление триэфира **26b** под действием NaOH приводит к образованию соли соответствующей трикислоты **36**, при подкислении которой легко происходит декарбоксилирование алифатического фрагмента с образованием 5-фенил-6-метилпиридазин-3,4-дикарбоновой кислоты **37** (выход 91%)



Таким образом, общим свойством пиридазинов, содержащих в цикле электроноакцепторные заместители и фрагмент CH_2COR или $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{R}$, является превращение их в метилпиридазины путем расщепления связи C-C в этих фрагментах подобно дебензоилированию или фрагментации β -дикарбонильных соединений.

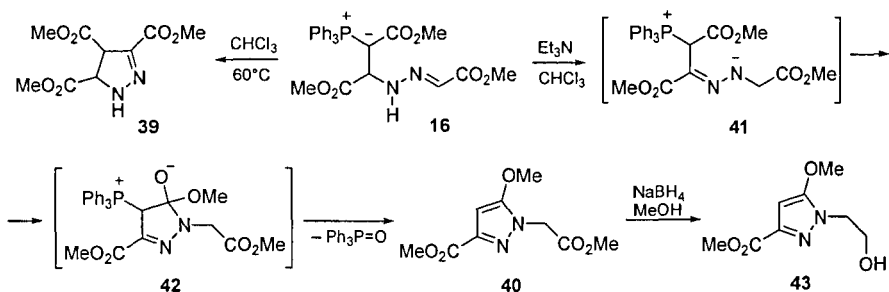
Несмотря на легкую трансформацию пиридазинов, содержащих ацетонильный заместитель, удастся провести некоторые реакции по активной метиленовой группе этих соединений. Так, если прямое бромирование пиридазина **21** молекулярным бромом приводит к смеси соединений, из которой выделить целевой продукт нам не удалось, то применение диоксандибромида в качестве бромлирующего реагента и использование малополярных растворителей (в частности CCl_4), в которых доля енольной формы максимальна, позволяет селективно провести бромирование пиридазина **16** и получить бромкетон **38** с выходом до 83%



Наряду с превращениями функционально замещенных пиридазинов нами также были изучены некоторые химические превращения трифенилфосфорана **16**. Оказалось, что при кипячении в CHCl_3 в течение 6 ч фосфоран полностью теряет PPh_3 и почти количественно превращается в известный 3,4,5-триметоксикарбонил-2-пиразолин (**39**). Однако под действием оснований, например, триэтиламина в кипящем хлороформе, реакция протекает иначе и фосфоран **16** с выходом 75% превращается в *N*-замещенный 5-метокси-3-метоксикарбонилпиразол **40**. Селективное образование этого соединения и расположение заместителей в нем доказаны спектрами ЯМР ^1H и ^{13}C . Образование пиразола **40**, по-видимому, происходит в результате изомеризации илида **16** под действием Et_3N в цвиттер-ион **41**, который превращается в циклический бетаин **42**, легко отщепляющий трифенилфосфиноксид. Предлагаемая схема превращений, включающая цвиттер-ионный механизм, имеет аналогию с реакцией образования 5-метокси-1-фенилпиразолов при взаимодействии метил(трифенилфосфоранилиден)ацетата (**11**) с замещенными иминонитрилами.

Синтез пиразола **40**, как оказалось, можно проводить и без предварительного получения илида **16**. Так, если взаимодействие фосфоранилиденацетата и МДА проводить в кипящем хлороформе в присутствии эквивалентного количества триэтиламина в течение 12 ч, то основным продуктом реакции, выделяемым с

выходом ~65%, является метоксипиразол **40**. При этом следует отметить существенное сокращение суммарного времени реакции (в несколько раз), необходимого для синтеза метоксипиразола **40**, прежде всего за счет стадии образования илида **16**. По-видимому, роль триэтиламина не исчерпывается стадией изомеризации илида **16** в интермедиат **41**, а предполагает его участие и на более ранних стадиях процесса, в частности на снижении прочности связи P-C в исходном и промежуточных фосфорных илидах, ведущих к образованию реакционноспособных диазидиенов, что вызывает увеличение скорости протекания этих стадий реакции



Интересно отметить, что пиразол **40**, содержащий в молекуле две различные сложноэфирные группы, легко восстанавливается NaBH_4 в метаноле (20°C , 3 ч) с образованием кристаллического *N*-(2-гидроксиэтил)пиразола **43**. При этом реакция происходит селективно лишь по алифатической сложноэфирной группе.

Таким образом, в данной работе нами изучен новый подход к синтезу функционально замещенных пиридазинов и пиразолов, который может служить полезным дополнением к уже существующим методам синтеза замещенных азагетероциклов. По сравнению с описанными в литературе методами синтеза близких по строению структур, данный метод является более простым и базируется на использовании доступных реагентов и проведении реакции в мягких условиях.

ВЫВОДЫ

- 1 На основе взаимодействия α -дiazокарбонильных соединений с илидами пиридиния и трифенилфосфония разработан новый метод синтеза функционально замещенных пиридазинов и пиразолов, изучены механистические аспекты каскадных реакций образования указанных гетероциклов и установлены основные факторы, влияющие как на начальную стадию взаимодействия diaзосоединений с илидами, так и на стадии присоединения еще одного или двух фрагментов илида к образующимся реакционноспособным алифатическим diaзидиенам
- 2 Показано, что взаимодействие алкилдиазоацетатов с (метоксикарбонил)метиридом пиридиния при 20 °C протекает как последовательное присоединение трех молекул илида сначала к молекуле алкилдиазоацетата, а затем к образующимся diaзидиенам с образованием эфиров замещенных 4,5-diaзооктадиеновых кислот, способных к дальнейшей циклизации в эфиры тетрагидропиридазин- или пирролтетракарбоновой кислоты
- 3 Установлено, что карбонилилиды пиридиния также вступают в каскадные реакции с diaзоэфирами и diaзокетонами, однако на стадии циклизации образующихся diaзидиенов процесс протекает по типу кротоновой конденсации, в результате которой получают тетразамещенные пиридазины
- 4 Показано, что дизамещенные илиды пиридиния или устойчивые в обычных условиях илиды трифенилфосфония реагируют с diaзоэфирами с образованием замещенных diaзидиенов — продуктов присоединения двух молекул илида к одной молекуле diaзоэфира
- 5 Предложен простой метод синтеза неизвестных ранее метил-1-(алкоксикарбонилметил)-5-метоксипиразол-3-карбоксилатов на основе каскадной реакции (метоксикарбонил)метирида трифенилфосфония с diaзоэфирами в присутствии триэтиламина
- 6 Изучены химические превращения полученных пиридазинов, протекающие с сохранением гетероциклического кольца, показано, что производные пиридазина, содержащие ацетонильный заместитель в α -положении, при кислотном или щелочном гидролизе претерпевают деацилирование, а пиридазины, содержащие метилметоксикарбонильный фрагмент, в условиях гидролиза декарбоксилируются

Основное содержание работы изложено в следующих публикациях

- 1 Томилов Ю В , Платонов Д Н , Дорохов Д В // Взаимодействие алкилдиазоацетатов с илидами пиридиния // - *Изв АН Сер хим* , 2005, № 4, С 984–988
- 2 Томилов Ю В , Платонов Д Н , Дорохов Д В , Костюченко И В // Каскадные реакции азот- и фосфорсодержащих илидов с метилдиазоацетатом и генерируемым *in situ* диазочиклопропаном // *Изв АН Сер хим* , 2006, № 1, С 108–113
- 3 Tomilov Yu V , Platonov D N , Dorokhov D V , Nefedov O M // New method of the synthesis of azaheterocycles based on cascade reactions of nitrogen- and phosphorus-containing ylides with methyl diazoacetate // *Tetrahedron Lett* , 2007, V 48, P 883–886
- 4 Томилов Ю В , Платонов Д Н , Дорохов Д В , Жалнина А А // Синтез тетразамещенных пиридазинов на основе каскадных реакций диазокарбонильных соединений с илидами пиридиния // *Изв АН Сер Хим* , 2008, (в печати)
- 5 Tomilov Yu V , Platonov D N , Dorokhov D V , Kostyuchenko I V // New reactions of nitrogen and phosphorus ylides with methyl diazoacetate and generated *in situ* diazocyclopropane // *14th European Symposium on Organic Chemistry*, July 4–8, 2005, Helsinki, Finland Abstracts, P 216
- 6 Tomilov Yu V , Platonov D N , Dorokhov D V // Cascade reactions of nitrogen and phosphorus-containing ylides with diazocompounds as new route to polyfunctional substituted azaheterocycles // 4th Eurasian Meeting on Heterocyclic Chemistry // August 27–31, 2006, Thessaloniki, Greece Book of Abstracts, P 298
- 7 Томилов Ю В , Платонов Д Н , Дорохов Д В // Разработка стратегии синтеза новых гетероциклических азотсодержащих соединений на основе реакций диазосоединений с илидами азота и фосфора // IX Научная школа-конференция по органической химии, 11–15 декабря 2006, г Москва Тезисы докладов, С 139
- 8 Томилов Ю В , Платонов Д Н , Дорохов Д В , Саликов Р Ф // Новые методы синтеза азотистых гетероциклов на основе каскадных реакций диазокарбонильных соединений с илидами азота и фосфора // Всероссийская научная конференция «Современные проблемы органической химии», 5–9 июня 2007, г Новосибирск Тезисы докладов, С 49
- 9 Томилов Ю В , Платонов Д Н , Дорохов Д В // Новые методы синтеза азотистых гетероциклических соединений на основе каскадных реакций диазокарбо-

- нильных соединений с илидами азота и фосфора //XVIII Менделеевский съезд по общей и прикладной химии // Тезисы докладов, Т 1 23–28 сентября 2007, г Москва, С 461
- 10 Дорохов Д В , Томилов Ю В , Платонов Д Н , Саликов Р Ф // Новые методы синтеза азотистых гетероциклических соединений на основе каскадных реакций диазокарбонильных соединений с илидами азота и фосфора // X Молодежная конференция по органической химии, 26–30 ноября 2007, г Уфа Тезисы докладов, С 43

Отпечатано в типографии ООО «Гипрософт»
г Москва, Ленинский пр-т, д 37А
Тираж 120 экз