

Синтез некоторых гетероциклов на основе 6-(трифторметил)комановой кислоты

Обыденнов Д.Л.,* Усачев Б.И., Сосновских В.Я.

УрГУ им. А.М. Горького, пр. Ленина 51, г. Екатеринбург. Факс: 8 (343) 261 59 78; тел: 8 (343) 261 68 24;
E-mail: dobydenov@mail.ru

6-(Трифторметил)комановая кислота и ее этиловый эфир в присутствии HCl легко взаимодействуют с ароматическими аминами и гидразинами. Обнаружено сильное влияние природы растворителя на регионаправленность протекания реакций исследуемых 2-CF₃-4-пиранов с нуклеофилами. На основе 6-(трифторметил)комановой кислоты получен ряд новых фторсодержащих гетероциклов, таких как производные бензодиазепина, хиноксалина, 3-(пиразолил)индола, пиразоло[1,5-с]пиримидина.

Введение

Недавно нами был разработан простой и удобный метод синтеза таких высокорекреационных производных 2-(трифторметил)-4*H*-пиран-4-она, как 6-(трифторметил)комановая кислота, ее этиловый эфир и амид¹, и было показано, что данные соединения могут использоваться в качестве синтонов для построения различных гетероциклов, в частности, производных индола² и тиопирана³. Настоящая работа посвящена развитию химии трифторметилированных пиранов с целью получения новых функционализированных гетероциклов.

Результаты и обсуждение

В продолжение наших работ по исследованию взаимодействия 6-(трифторметил)комановой кислоты **1a** и ее производных с нуклеофилами были изучены реакции **1a,b** с ароматическими аминами и гидразинами. Нами найдено, что при нагревании в этаноле этил 6-(трифторметил)команоата **1b** с анилином и *o*-фенилендиамином (ФДА) без добавления каких-либо катализаторов реакция протекает с образованием сложной смеси продуктов, однако, при добавлении в реакционную массу конц. HCl, анилин и ФДА легко вступают во взаимодействие с **1a,b** (нагревание в EtOH), приводя к образованию, соответственно, этил *N*-фенил-6-(трифторметил)-4-пиридон-2-карбоксилата **2** и производного бензодиазепинкарбоновой кислоты **3** (схема 1). Образование продукта **3** свидетельствует о последовательной нуклеофильной атаке атомами азота ФДА по реакционным центрам С-2 и С-4 пиранового кольца пиранов **1**. Такая регионаправленность взаимодействия **1a** и ее производных ранее нами наблюдалась при использовании в качестве бинуклеофила фенилгидразина². При нагревании **3** в кипящем этаноле в присутствии HCl в течение 4 ч он полностью переходит в продукт термодинамического контроля, хиноксалион **4**. Соединение **4** также было получено в один прием, без выделения **3**, из **1b** и ФДА.

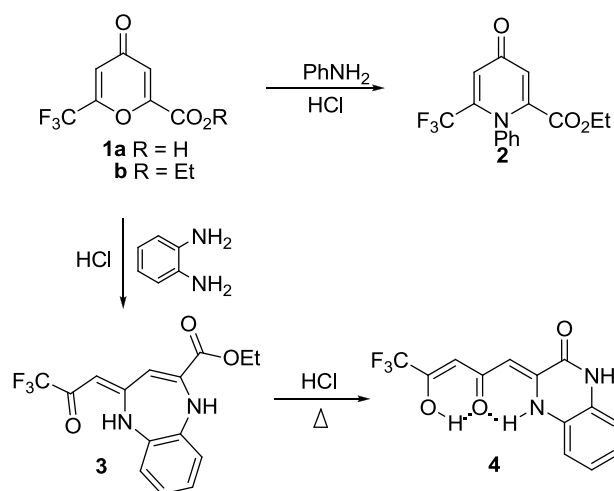


Схема 1. Взаимодействие **1a,b** с анилином и ФДА

Реакция **1a** с гидразином, как и в описанных выше примерах, легко протекает в кислой среде (без добавления в реакционную массу сильной кислоты, также наблюдалось образование сложной смеси продуктов), давая легко разделяемую смесь региоизомерных пиразолов **5** и **6** (схема 2). При этом малорастворимый в воде региоизомер **6** был отделен из реакционной смеси фильтрованием, а изомер **5** не был выделен в индивидуальном состоянии, а сразу переведен в фенилгидразон **7** (который по данным ЯМР ¹H спектроскопии представлен *E*-изомером (*E*-**7**) обработкой фильтрата PhNHNH₂·HCl (схема 2). В то же время, нагревание соединения **6** с PhNHNH₂·HCl привело к образованию 3-(пиразолил)индола **8** (выход 58%), что стало результатом последовательно протекающей в исследуемых условиях реакции Фишера. Соединение **8** является первым представителем трифторметилированных по пиразольному кольцу 3-(пиразолил)индол-2-карбоновых кислот. Таким образом, на примере взаимодействия **1a** с гидразинами, нами впервые показана возможность использования трифторметилированных 4-пиранов в синтезе труднодоступных фторсодержащих производных индола.

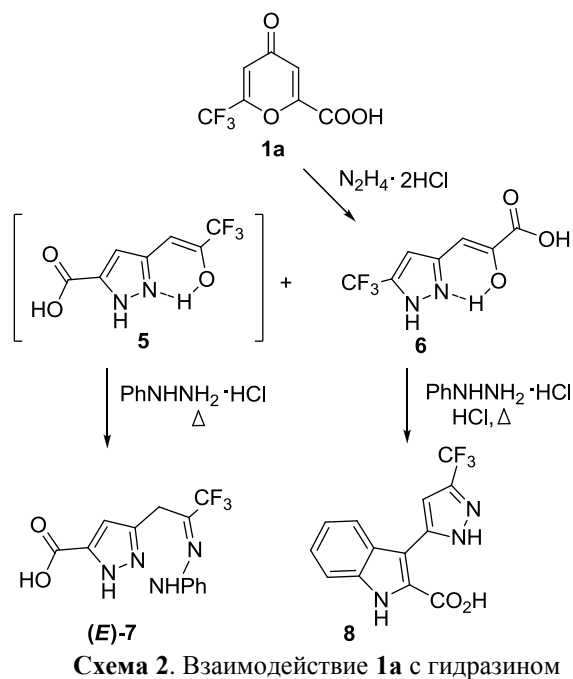


Схема 2. Взаимодействие **1a** с гидразином

Региоселективность взаимодействия 6-(трифторметил)комановой кислоты **1a** и ее производных с фенилгидразином исключительно сильно зависит от природы растворителя, в котором проводится реакция². При нагревании **1a** с 2.2 экв PhNHNH₂ в полярном апротонном растворителе диоксане в качестве единственного продукта была выделена 3-[3,3,3-трифтор-2-(фенилгидразо)пропил]-1-фенил-1*H*-пиразол-5-карбоновая кислота **9a** (выход 30%), тогда как при нагревании реагентов в воде (в этом случае использовали гидрохлорид фенилгидразина) была получена 5-[3,3,3-трифтор-2-(фенилгидразо)пропил]-1-фенил-1*H*-пиразол-3-карбоновая кислота **10a** с выходом 64% (схема 3).

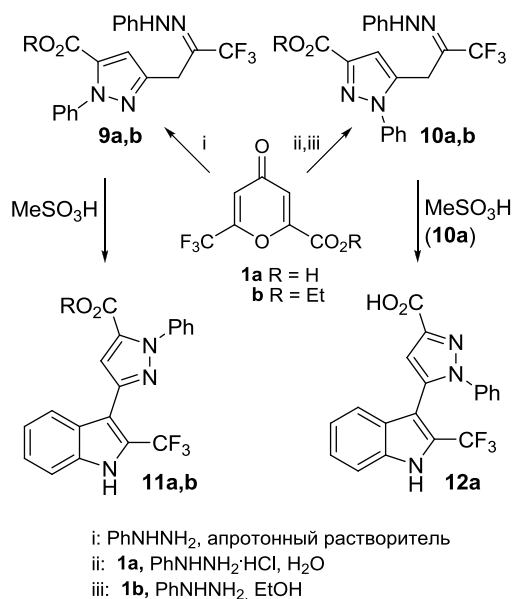


Схема 3. Взаимодействие **1a,b** с фенилгидразином

В случае использования в качестве субстрата эфира **1b** наблюдалась аналогичная закономерность², в результате чего были выделены фенилгидразоны **9b**

и **10b** с выходами 34% и 69%, соответственно. При кипячении фенилгидразонов **9a,b** и **10a** в AcOH с добавлением 2-х экв MeSO₃H, они претерпевали реакцию Фишера, превращаясь в 3-(пиразолил)-2-(трифторметил)индолы **11a,b** и **12a**.

Взаимодействие **1a,b** с таким производным гидразина, как гидрохлорид амингуанидина приводило к образованию, соответственно, 7-амино-5-(трифторметил)пиразоло[1,5-*c*]пиримидин-2-карбоновой кислоты **13a** (выход 65%) и ее этилового эфира **13b** (выход 17%), что является результатом первоначальной нуклеофильной атаки атома С-2 в пиронах **1** атомом N-1 молекулы амингуанидина (схема 4). Низкий выход **13b**, по-видимому, связан с протеканием конкурирующих реакций. Строение полученных продуктов подтверждено методами элементного анализа, ЯМР и ИК спектроскопии. Молекулярная структура **13a** представлена на рис. 1 (данные PCA).

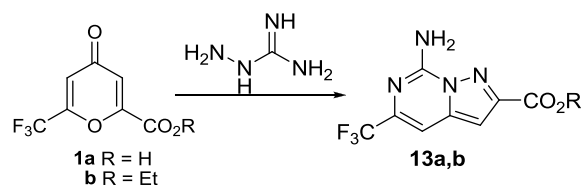


Схема 4. Взаимодействие **1a,b** с амингуанидином

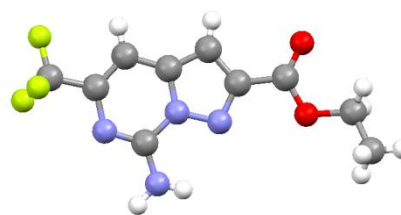


Рис. 1. Молекулярная структура **13b**

Таким образом, 6-(трифторметил)комановая кислота **1a** и ее этиловый эфир **1b** оказались хорошими субстратами в синтезе трифторметилированных гетероциклов, таких как производные бензодиазепина, хиноксалина, 3-(пиразолил)индола, пиразоло[1,5-*c*]пиримидина. В реакциях с некоторыми нуклеофилами необходим кислотный катализ, без которого взаимодействие происходит неоднозначно, приводя к образованию сложной смеси продуктов.

Экспериментальная часть

Этил 2-(2-оксо-3,3,3-трифторпропилиден)-1,5-дигидро-2*H*-1,5-бензодиазепин-4-карбоксилат (**3**). В 4 мл 40%-ного EtOH внесли 0.40 г (1.2 ммоль) этил 6-(трифторметил)команоата **1b**, 0.14 г (1.3 ммоль) *o*-ФДА и 0.2 мл конц. HCl. Реакционную смесь перемешивали при 50 °С в течение 1 ч, после чего ей дали остыть, выпавшие черные кристаллы диазепина

отфильтровали, промыли водой и высушили. Полученный таким образом неочищенный диазепин **3** содержал примесь дигидрохиноксалинона **4** (данные спектра ЯМР ^1H). Для выделения **3** в аналитически чистом виде неочищенный продукт смешали с 10 мл кипящего CCl_4 и нерастворимый в этом растворителе дигидрохиноксалинон **4** был отделен фильтрованием. После испарения CCl_4 из фильтрата остаток был перекристаллизован из 5 мл EtOH . Выход: 0.36 г (52%), черные кристаллы, т. пл. 157–158 °С. Найдено (%): С, 55.24; Н, 3.77; N, 8.52. $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3$. Вычислено (%): С, 55.22; Н, 4.02; N, 8.59. ИК-спектр, KBr , ν/cm^{-1} : 3333, 1712, 1644, 1624, 1591, 1564, 1495. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 1.37 (т, 3 Н, Me, $J = 7.1$); 4.32 (к, 2 Н, OCH_2 , $J = 7.1$); 5.30 (т, 1 Н, =CH, $J = 1.9$); 5.32 (с, 1 Н, =CH); 6.39–6.43 (м, 2 Н, NH, H–6); 6.54–6.58 (м, 1 Н, H–9); 6.77–6.83 (м, 2 Н, H–7, H–8); 11.43 (с, 1 Н, NH). Спектр ЯМР ^1H (DMCO-d_6 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 1.28 (т, 3 Н, Me, $J = 7.1$); 4.25 (к, 2 Н, OCH_2 , $J = 7.1$); 5.29 (т, 1 Н, H–3, $J = 1.9$); 5.54 (с, 1 Н, =CH); 6.52 (д.д, 1 Н, H–6, $^oJ = 7.4$, $^mJ = 1.9$); 6.83 (квинт.д, 2 Н, H–7, H–8, $^oJ = 7.4$, $^mJ = 1.8$); 6.92 (д.д, 1 Н, H–9, $^oJ = 7.5$, $^mJ = 1.9$), 8.06 (д, 1 Н, NH, $J = 1.6$); 11.22 (с, 1 Н, NH).

1-Фенил-3-[3,3,3-трифтор-2-(2-фенилгидразо)пропил]-1H-пиразол-5-карбоновая кислота (9a). Смесь кислоты **1a** (1.0 г, 4.8 ммоль) и свежеперегнанного PhNHNH_2 (1.15 г, 10.6 ммоль) кипятили в сухом диоксане (30 мл) в течение 1.5 ч. После охлаждения реакционной массы растворитель испарили, остаток обработали 5%-ной HCl (20 мл). Водный раствор декантировали, неочищенный продукт перекристаллизовали из толуола и отфильтровали. Выход: 30%, бесцветный порошок, т.пл. 222–223 °С. Найдено (%): С, 58.54; Н, 3.77; N, 14.61. $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2$. Вычислено (%): С, 58.76; Н, 3.89; N, 14.43. ИК-спектр, KBr , ν/cm^{-1} : 3289, 1708, 1604, 1533, 1500. Спектр ЯМР ^1H (DMCO-d_6 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 4.02 (с, 2 Н, CH_2); 6.84 (с, 1 Н, H–4); 6.90 (т.т, 1 Н, H–4', $J = 7.3$, 1.1); 7.19 (д.д, 2 Н, H–2', H–6', $J = 8.6$, 1.1); 7.28 (д.д, 2 Н, H–3', H–5', $J = 8.6$, 7.3); 7.40–7.49 (м, 5 Н, Ph); 10.29 (с, 1 Н, NH); 13.37 (уш. с., 1 Н, OH); Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, DMCO-d_6 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 23.16 (т, CH_2 , $J = 131.3$); 111.34 (д.т, C–4, $J = 179.1$, 2.8); 113.32 (д.т, C–2', C–6', $J = 161.1$, 6.7);

120.97 (д.т, C–4', $J = 160.3$, 7.1); 122.13 (к, CF_3 , $^1J_{\text{C,F}} = 272.4$); 125.57 (д, C–2'', C–6'', $J = 163.1$); 128.60 (к, C=N, $^2J_{\text{C,F}} = 32.9$); 128.22 (д.т, C–4'', $J = 162.1$, 7.5); 128.50 (д.д.д, C–3'', C–5'', $J = 162.7$, 7.0, 1.8); 129.14 (д.д.д, C–3', C–5', $J = 159.7$, 7.9, 1.5); 134.90 (д, C–5, $J = 7.7$); 139.90 (т, C–1'', $J = 8.3$); 144.02 (т, C–1', $J = 7.8$); 146.22 (м, C–3); 159.69 (д, C=O, $J = 0.9$).

5-[3,3,3-Трифтор-2-фенилгидразо)пропил]-1-фенил-1H-пиразол-3-карбоновая кислота (10a). Смесь кислоты **1a** (1.0 г, 4.8 ммоль) и $\text{PhNHNH}_2\cdot\text{HCl}$ (1.53 г, 10.6 ммоль) кипятили в 5%-ной HCl (10 мл) в течение 10 мин. После охлаждения реакционной массы выпавший осадок отфильтровали и перекристаллизовали из толуола (150 мл). Выход 64%, бесцветный порошок, т.пл. 230–232 °С. Найдено (%): С, 58.49; Н, 3.81; N, 14.64. $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2$. Вычислено (%): С, 58.76; Н, 3.89; N, 14.43. ИК-спектр, HPCO , ν/cm^{-1} : 3412, 1697, 1655, 1489. Спектр ЯМР ^1H (DMCO-d_6 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 4.05 (с, 2 Н, CH_2); 6.46 (с, 1 Н, H–4); 6.93 (т.т, 1 Н, H–4', $J = 7.3$, 1.1); 7.17 (д.д, 2 Н, H–2', H–6', $J = 8.6$, 1.1); 7.30 (д.д, 2 Н, H–3', H–5', $J = 8.6$, 7.3 Гц); 7.51 (т.т, 1 Н, H–4'', $J = 7.1$, 1.5); 7.59 (т, 2 Н, H–3'', H–5'', $J = 7.6$); 7.63 (д.д, 2 Н, H–2'', H–6'', $J = 8.5$, 1.5); 10.30 (с, 1 Н, NH); 12.5–13.8 (уш. с, 1 Н, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (DMCO-d_6 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 22.38 (т, CH_2 , $J = 131.3$); 108.21 (д.т, C–4, $J = 178.5$, 3.1); 113.46 (д.т, C–2', C–6', $J = 161.0$, 6.5); 121.27 (д.т, C–4', $J = 160.6$, 7.8); 121.94 (к.т, CF_3 , $^1J_{\text{C,F}} = 272.4$, 4.2); 124.98 (д.д.д, C–2'', C–6'', $J = 164.1$, 7.7, 4.2), 125.83 (к.т, C=N, $^2J_{\text{C,F}} = 33.7$, $^2J = 3.5$); 128.76 (д.т, C–4'', $J = 163.4$, 6.8); 129.19 (д.д.д, C–3', C–5', $J = 159.4$, 8.0, 1.3); 129.44 (д.д.д, C–3'', C–5'', $J = 163.5$, 7.5, 1.5), 137.81; (д.т, C–5, $J = 8.6$, 7.9); 138.63 (т, C–1'', $J = 7.8$); 143.77 (м, C–1'); 144.51 (д, C–3, $J = 3.7$); 162.98 (с, C=O).

Библиографический список

- 1 Усачев Б.И., Бизенков И.А., Сосновских В.Я. // *Известия Академии наук. Серия химическая*. **2007**. N 3. С. 537–538.
- 2 Usachev B.I., Obydenov D.L., Kodess M.I., Sosnovskikh V.Ya. // *Tetrahedron Letters*. **2009**, Vol. 50. P. 4446–4448.
- 3 Усачев Б.И., Усачев С.А., Рошенталер Г.В., Сосновских В.Я. // *Известия Академии наук. Серия химическая*. **2010**. N 4. С. 827–829.