

3-Полифторалкил-2-(гет)арилгидразоно-1,3-дикарбонильные соединения как удобные синтоны для органического синтеза

Щегольков Е.В.,* Худина О.Г., Бургарт Я.В., Салоутин В.И.

Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН, ул. С.Ковалевской, 22, Екатеринбург.
Факс: 343 374 5954; тел: 343 362 3491; E-mail: schegolkov@ios.uran.ru

Рассмотрены возможности использования 3-полифторалкил-2-(гет)арилгидразоно-1,3-дикарбонильных соединений для синтеза функционализированных гетероциклов ряда азолотриазинов, пиразола, бензимидазола и бензодиазепина, а также хелатирующих лигандов, способных к комплексообразованию с катионами переходных металлов.

Введение

Производные 1,3-дикарбонильных соединений являются ценными блок-синтонами в органическом синтезе. Их получение основано на функционализации за счёт введения дополнительных групп, которые способны сами участвовать в химических превращениях или оказывать влияние на ход реакций. Одной из таких групп является (гет)арилгидразонный заместитель. В литературе имеются многочисленные примеры, демонстрирующие возможности 2-(гет)арилгидразоно-1,3-дикарбонильных соединений при химических трансформациях. Перспективность исследований в данном направлении обуславливается тем, что продукты их превращений проявляют разнообразное биологическое действие, каталитическую активность и комплексообразующую способность.

Результаты и обсуждение

Взаимодействие 1,3-дикарбонильных соединений с солями (гет)арилдiazония

1,3-Дикетоны **1** и 3-оксоэфир **2**, в том числе и фторалкилсодержащие, в реакциях азосочетания с солями арилдiazония, как известно, образуют 2-арилгидразоны 1,2,3-трионов **3** и 2-арилгидразоно-3-оксоэфиры **4** (Схема 1).

Нами показано, что на результат реакции азосочетания фторалкилированных 1,3-дикарбонильных соединений **1**, **2** с солями гетарилдiazония решающее влияние оказывает строение гетарильной компоненты. Так, с хлоридом антипирин-4-илдiazония они образуют открыто-цепные 2-антипиринилгидразоны **5** и **6**. В то время как при азосочетании фторалкилированных 1,3-дикетонов **1** и 3-оксоэфиров **2** с хлоридами гетарилдiazония, содержащих NH-группу в α -положении, вместо ожидаемых 2-гетарилгидразоно-1,3-дикарбонильных соединений **A** образуются устойчивые 4-гидрокси-4-фторалкил-1,4-дигидроазоло[5,1-с][1,2,4]триазины **7-10** (Схема 1).

Методом спектроскопии ЯМР установлено, что дигидроазоло[5,1-с][1,2,4]триазины **7-10** в растворах способны претерпевать кольчато-цепную изомерию за счёт раскрытия триазинового кольца по связи C⁴-N⁵ с образованием открыто-цепной гетарилгидразонной формы **A** (Схема 1).

Реакции фторалкилсодержащих 2-арилгидразоно-1,3-дикарбонильных соединений с аминами

Фторалкилсодержащие 2-арилгидразоно-1,3-дикарбонильные соединения **3**, **4** имеют в своем составе два неэквивалентных электрофильных центра (карбонильные группы при полифторалкильном и нефторированном заместителях), по которым возможна атака нуклеофильных реагентов.

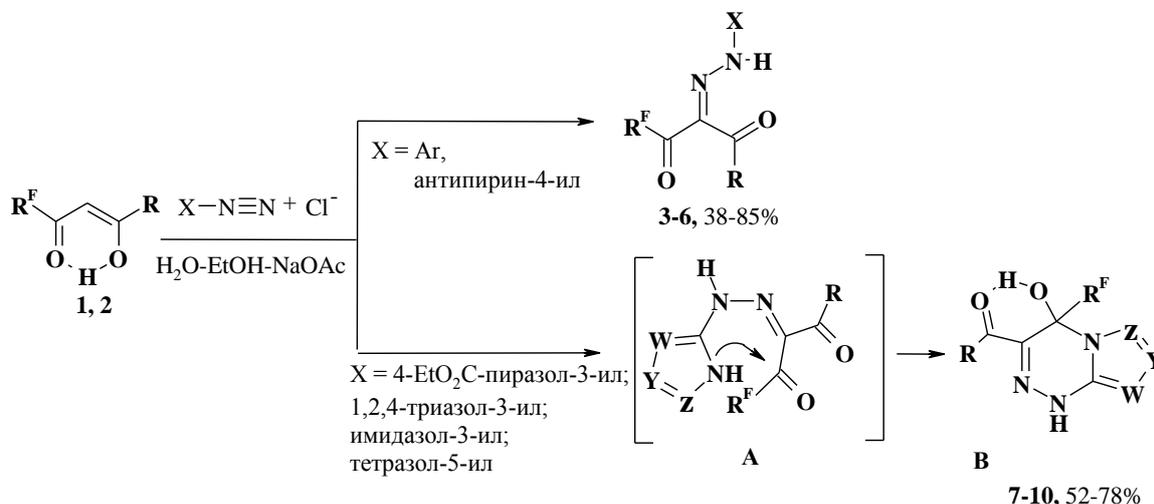
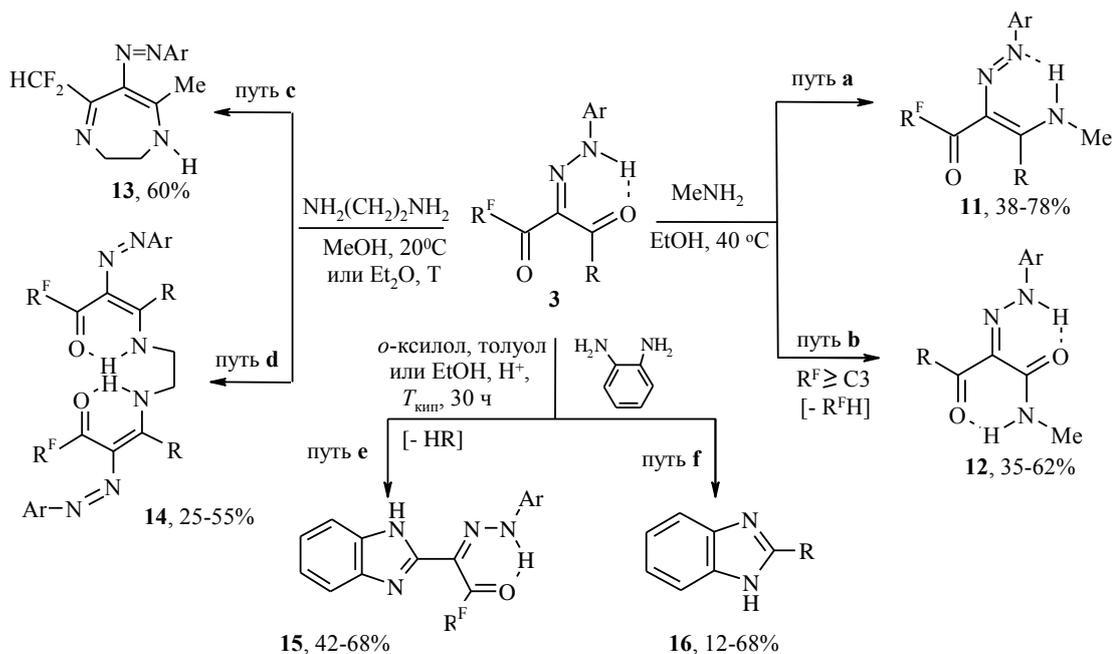
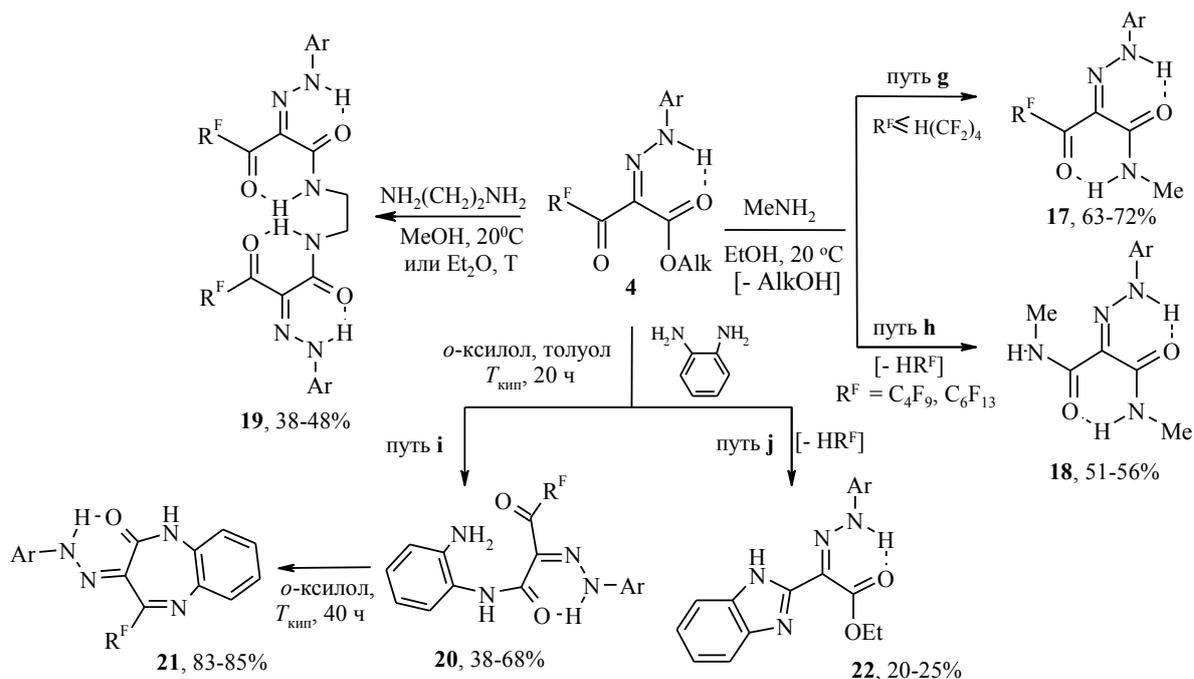


Схема 1



R^F = CF₃, HCF₂, H(CF₂)₂, C₃F₇, H(CF₂)₄, C₄F₉, Me; R = Me, t-Bu, Bu, Ph, CF₃; Ar = 4-MeC₆H₄, 4-MeOC₆H₄

Схема 2



R^F = CF₃, HCF₂, H(CF₂)₂, C₃F₇, H(CF₂)₄, C₄F₉, C₆F₁₃; Me; Alk = Me, Et; Ar = 4-MeC₆H₄, 4-MeOC₆H₄

Схема 3

Взаимодействие 2-арилгидразоно-1,3-дикарбонильных соединений с моно- и диаминами отличается неоднородностью протекания. В большинстве случаев направление реакции обусловлено строением исходных арилгидразонов, а именно, «длиной» полифторалкильной цепи (см. Схемы 2 и 3). При этом получены различные классы открыто-цепных и гетероциклических производных 2-арилгидразоно-1,3-дикарбонильных соединений 11-22.

Выявлено, что полифторалкилсодержащие 2-арилгидразоно-1,3-дикарбонильные соединения могут образовывать металлокомплексы в темплатных реакциях на матрице переходных металлов с метиламином, этилендиамином и о-фенилендиамином (Схема 4).

При этом обнаружено, что комплексы 23-25 характеризуются наличием тетразахватного узла, координированного с катионом металла.

Взаимодействие 2-(гет)арилгидразоно-1,3-дикарбонильных соединений с N,N-динуклеофилами

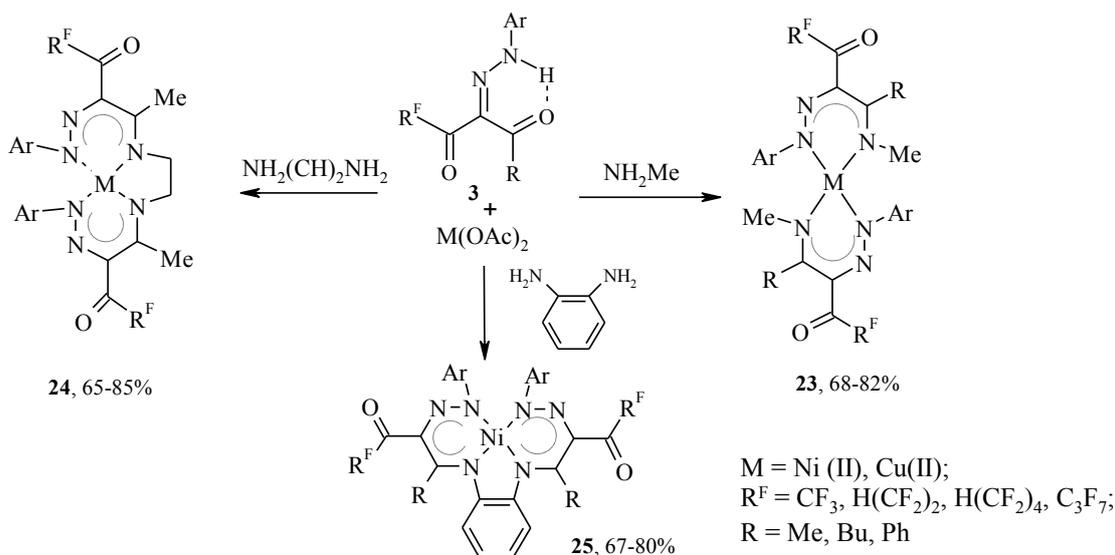


Схема 4

Фторалкилсодержащие 2-(гет)арилгидразоно-1,3-дикарбонильные соединения **3–6** и их циклические аналоги, дигидроазолотриазины **7–10**, могут быть использованы в качестве исходных синтонов для синтеза новых гетероциклических систем.

Установлено, что фторалкилсодержащие 2-(гет)арилгидразоны 1,2,3-трионов **3, 5** циклоконденсируются с гидразином и его замещенными аналогами по 1,3-дикарбонильному фрагменту, давая региоизомерные производные 3- R^F -пиразола **26, 27**. Обнаружено, что

Биологическая активность

Для ряда антипиринилгидразонов **5** и пиразолов **27** на их основе была изучена их анальгетическая и жаропонижающая активность. Установлено, что 2-(антипирин-4-ил)гидразоны пентан-2,3,4-трионов **5** и пиразол **27** обладают анальгетической активностью, равной активности препарата сравнения анальгина. При этом полифторалкилсодержащие соединения **5, 27** являются менее токсичными веществами ($LD_{50} > 2000$ мг/кг) по сравнению с нефторированным аналогом и анальгином ($LD_{50} > 1630$ мг/кг).

Найдено, что пиразолы **27, 28** и пиразолины **32**

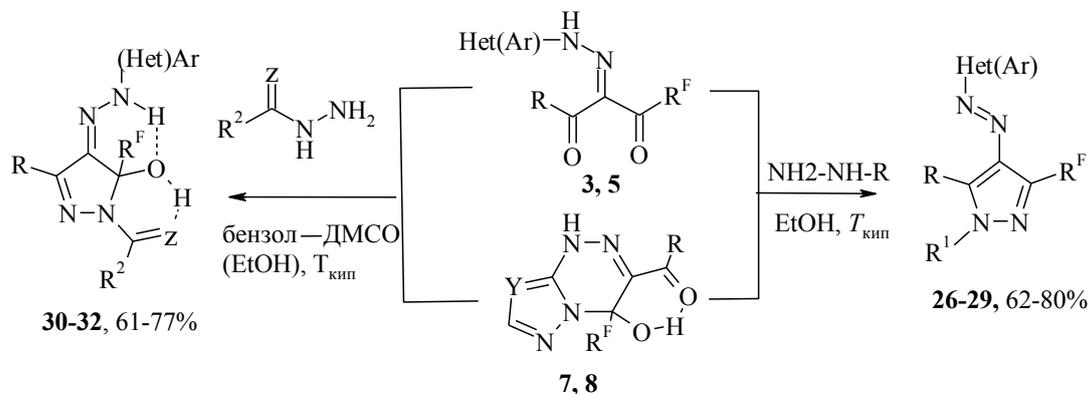
фторалкилированные дигидроазоло[5,1-с]триазины **7, 8** способны к рециклизации под действием гидразинов, давая замещенные 3- R^F -пиразолы **28, 29** (Схема 5).

В отличие от реакций с гидразинами, фторалкилированные 2-арилгидразоны 1,2,3-трионов **3** и их циклические аналоги, дигидроазолотриазины **7, 8**, взаимодействуют с гидразидами и тиосемикарбазидом, образуя 5- R^F -5-гидроксипиразолины **30–32** (Схема 5).

при концентрации 3.12 мкг/мл, а пиразол **26** при концентрации 0.75 мкг/мл, полностью подавляют рост микобактерий туберкулеза.

2-Арилазо-1,3-енаминокетон **11** обладает выраженной противовирусной активностью в отношении исследованных штаммов вируса гриппа А (H3N2). Минимальная цитотоксическая концентрация – 15 мкг/мл, концентрация противовирусной активности – 10 мкг/мл, снижение инфекционной способности Ig ИД₅₀ – 4.0.

Изучена актинобактериальная активность серии синтезированных продуктов на тест-системе



Ar = Ph, 4- MeC_6H_4 (**26, 30**); Het = антипирин-4-ил (**27**), Het = 1,2,4-триазол-3-ил (**28, 31**),

Het = Et_2OC -пиразол-3-ил (**29, 32**);

$R^F = HCF_2, CF_3, H(CF_2)_2$; R = Me, Bu, Ph, CF_3 ;

$R^1 = H, Me, (CH_2)_2OH, Ph$; Z = O, S; $R^2 = Ph, 4-Py, NH_2$

Схема 5

Streptomyces lividans AphVII. Выявлено, что пиразолы **26** и пиразолины **31** являются потенциальными антибиотиками.

Экспериментальная часть

Все синтезированные продукты охарактеризованы ранее в работах.¹⁻¹⁶

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проект № 09-03-00274а), Министерства образования и науки Российской Федерации (гос. контракт № 02.740.11.0260), программы УрО РАН (№ 09-И-3-2004), программы государственной поддержки Ведущих научных школ (грант № НШ-65261.2010.3).

Библиографический список

- 1 Щегольков Е.В., Бургарт Я.В., Худина О.Г., Салоутин В.И., Чупахин О.Н. // *Успехи химии*, **2010**, 79, 33.
- 2 Худина О.Г., Щегольков Е.В., Бургарт Я.В., Кодесс М.И., Салоутин В.И., Кажева О.Н., Шилов Г.В., Дьяченко О.А., Гришина М.А., Потемкин В.А., Чупахин О.Н. // *Журн. орган. химии*, **2007**, 43, 381.
- 3 Худина О.Г., Бургарт Я.В., Щегольков Е.В., Кажева О.Н., Чехлов А.Н., Дьяченко О.А., Салоутин В.И. // *Журн. орган. химии*, **2009**, 45, 819.
- 4 Щегольков Е.В., Бургарт Я.В., Худина О.Г., Салоутин В.И., Чупахин О.Н. // *Изв. АН. Сер. хим.*, **2004**, 2478.
- 5 Khudina O.G., Shchegol'kov E.V., Burgart Ya.V., Kodess M.I., Kazheva O.N., Chekhlov A.N., Shilov G.V., Dyachenko O.A., Saloutin V.I., Chupakhin O.N. // *J. Fluor. Chem.*, **2005**, 126, 1230.
- 6 Щегольков Е.В., Садчикова Е.В., Бургарт Я.В., Салоутин В.И. // *Изв. АН. Сер. хим.*, **2008**, 599.
- 7 Щегольков Е.В., Бургарт Я.В., Садчикова Е.В., Салоутин В.И. // *Журн. орган. химии*, **2009**, 45, 586.
- 8 Щегольков Е.В., Бургарт Я.В., Слепухин П.А., Кажева О.Н., Шилов Г.В., Дьяченко О.А., Салоутин В.И. // *Журн. орган. химии*, **2007**, 43, 1786.
- 9 Shchegol'kov E.V., Burgart Ya.V., Saloutin V.I. // *J. Fluor. Chem.*, **2007**, 128, 779.
- 10 Худина О.Г., Бургарт Я.В., Мурашова Н.В., Салоутин В.И. // *Журн. орган. химии*, **2003**, 39, 1493.
- 11 Khudina O.G., Burgart Ya.V., Saloutin V.I., Chupakhin O.N. // *J. Fluor. Chem.*, **2004**, 125, 401.
- 12 Khudina O.G., Shchegol'kov E.V., Burgart Ya.V., Saloutin V.I., Chupakhin O.N. // *J. Fluor. Chem.*, **2005**, 125, 1363.
- 13 Худина О.Г., Щегольков Е.В., Бургарт Я.В., Салоутин В.И. // *Журн. орган. химии*, **2004**, Т. 40, 854.
- 14 Худина О.Г., Щегольков Е.В., Бургарт Я.В., Салоутин В.И., Бухвалов Д.В., Стариченко Д.В., Швачко Ю.Н., Королев А.В., Устинов В.В., Кажева О.Н., Шилов Г.В., Дьяченко О.А., Александров Г.Г., Еременко И.Л., Чупахин О.Н. // *Изв. АН. Сер. хим.*, **2007**, 103.
- 15 Khudina O.G., Shchegol'kov E.V., Burgart Ya.V., Kodess M.I., Saloutin V.I., Chupakhin O.N. // *Heterocycles*, **2006**, 68, 2515.
- 16 Щегольков Е.В., Худина О.Г., Аникина Л.В., Бургарт Я.В., Салоутин В.И. // *Хим.-фарм. журн.*, **2006**, 40, 27.