

На правах рукописи



Обыденнов Дмитрий Львович

СИНТЕЗ АЗОТИСТЫХ ГЕТЕРОЦИКЛОВ НА ОСНОВЕ 4-ПИРОНОВ

Специальность 02.00.03 – Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Екатеринбург - 2012

Работа выполнена на кафедре органической химии Института естественных наук
Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего
профессионального образования «Уральский федеральный университет имени первого
Президента России Б.Н. Ельцина» (Екатеринбург)

Научный руководитель - доктор химических наук, профессор
Усачев Борис Иванович

Официальные оппоненты - доктор химических наук, профессор
Моржерин Юрий Юрьевич
(ХТИ, Уральский федеральный университет им.
первого Президента России Б.Н. Ельцина)

кандидат химических наук, научный сотрудник
Щегольков Евгений Вадимович
(Институт органического синтеза
им. И.Я. Постовского УРО РАН)

Ведущая организация - Пермский государственный национальный
исследовательский университет, г. Пермь

Защита состоится «1» октября 2012 года в 15-00 часов на заседании
диссертационного совета Д 212.285.08 в Уральском федеральном университете по адресу:
Екатеринбург, ул. Мира, 28, третий учебный корпус УрФУ, аудитория Х-420.

Ваш отзыв в одном экземпляре, заверенный гербовой печатью, просим направлять
по адресу: 620002, Екатеринбург К-2, Уральский федеральный университет, учёному
секретарю совета, тел. (343) 375-45-74, факс (343) 375-41-35.

Объявление о защите диссертации и автореферат диссертации размещены «29»
августа 2012 года на официальном сайте ФГАОУ ВПО «Уральский федеральный
университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина»: <http://urfu.ru> и направлены
для размещения в сети Интернет Министерством образования и науки Российской
Федерации по адресу: referat_vak@mon.gov.ru.

Автореферат разослан «29» августа 2012 года.

Учёный секретарь диссертационного совета,

кандидат химических наук, с.н.с.

Поспелова Татьяна Александровна



ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ*

Актуальность работы. 4-Пироны (4*H*-пиран-4-оны) – кислородсодержащие гетероциклические соединения, которые распространены в природе и обладают разнообразными видами полезной биологической активности. Кроме того, они интересны в качестве высокоактивных субстратов для синтеза широкого ряда гетероциклов, однако это направление, несмотря на свою актуальность, до сих пор остается малоисследованным.

Пироновое кольцо представляет собой сопряженную циклическую систему и имеет три электрофильных атома углерода, что делает 4-пироны привлекательными объектами для использования в различных региоконтролируемых синтезах. В литературе основное внимание уделяется реакциям симметричных 4-пиронов с бинуклеофилами, тогда как реакции несимметрично замещенных 4-пиронов с би- и полинуклеофилами практически не изучены. Так как данные соединения представляют собой скрытые 1,3,5-трикетоны, то использование их в качестве синтонов в реакциях с *N*-нуклеофилами приводит к новым подходам к получению широкого круга гетероциклических систем, что и легло в основу настоящей работы.

Введение в пироновое кольцо электроноакцепторного заместителя увеличивает электрофильность циклической системы, а значит, и расширяет круг нуклеофилов, с которыми могут взаимодействовать эти соединения. Литературные данные свидетельствуют о том, что методы синтеза и химические свойства 4-пиронов с акцепторными заместителями (CN, CF₃, CO₂H и др.) являются малоизученными. Поэтому остаются непроработанными и вопросы, связанные с использованием таких субстратов в органическом синтезе.

Работа была выполнена при поддержке Федерального агентства по образованию (Государственный контракт № П1370), DFG (грант № RO 362/45-1), а также при финансовой поддержке молодых ученых УрФУ в рамках реализации программы развития УрФУ.

Целью работы являлось развитие химии 4-пиронов в плане разработки методов синтеза их новых высокореакционных производных и изучения взаимодействия 4-пиронов с *N*-моно-, би- и полинуклеофилами для получения азотистых гетероциклов, представляющих интерес с точки зрения их биологической активности.

Научная новизна. Осуществлен синтез ряда ранее неописанных 6-замещенных 2-циано-4-пиронов: 2,6-дициано-4-пирона, 2-циано-4-пирона, 6-метил-2-циано-4-пирона, 6-трифторметил-2-циано-4-пирона и их производных. Обнаружено, что 2-циано-4-пироны взаимодействуют с аминами и гидразинами с раскрытием пиронового кольца и замещением циано группы.

Впервые осуществлен на основе 4-пиронов синтез производных бензодиазепина. Показано, что направление протекания реакции производных 4-пирон-2-карбоновой кислоты с *o*-фенилендиамином сильно зависит от кислотности

**Выражаю искреннюю благодарность профессору, доктору химических наук Сосновских Вячеславу Яковлевичу за постоянное внимание, помощь, ценные советы, содействие и консультации по этой работе.*

среды: в присутствии сильной кислоты происходит образование производных (Z)-4-(2-оксопропилиден)-1,5-дигидро-1,5-бензодиазепин-2-карбоновой кислоты, тогда как проведение реакции без добавления сильной кислоты приводит к производным (Z)-3-[1*H*-бензо[*b*][1,4]дiazепин-4-ил)метиле]-3,4-дигидрохиноксалин-2(1*H*)-она.

Найдено, что направление взаимодействия производных 4-пирон-2-карбоновой кислоты с фенилгидразином сильно зависит от природы растворителя, в котором проводится реакция: в протонных средах образуются производные *N*-фенилпиразолил-5-ацетальдегида, тогда как в апротонных – производные *N*-фенилпиразолил-3-ацетальдегида. Впервые показано, что на основе 4-пиранов можно осуществлять синтез региоизомерных 3-(пиразолил)индолов.

Найдена реакция взаимодействия 4-пиранов с полинуклеофилами на примере реакции 6-фторметилированных 4-пирон-2-карбоновых кислот с аминогуанидином, которая приводит к образованию производных пиразоло[1,5-*c*]пиримидинов.

Практическая ценность работы. В работе разработаны препаративные методы синтеза 2-циано-4-пиранов, представляющие собой доступные и высокореакционноспособные синтетические блоки. Развита химия 4-пиранов и на основе 4-пиранов синтезирован широкий ряд новых гетероциклических соединений: пиридонов, бензодиазепинов, хиноксалинонов, пиразоло[1,5-*c*]пиримидинов, 3-(пиразолил)индолов. Найдены новые эффективные методы синтеза пиридон-3-карбоксамидов и региоизомерных 3-(пиразолил)индолов, представляющих интерес в качестве веществ с широким спектром полезной биологической активности.

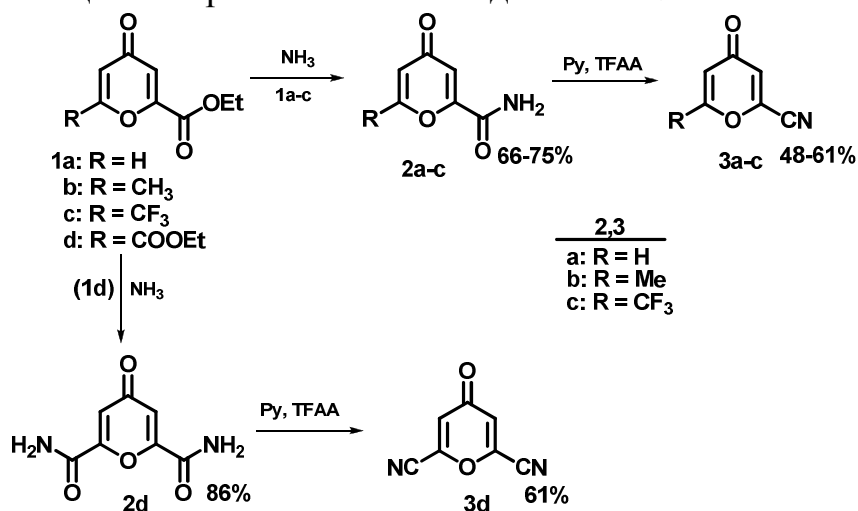
Апробация работы и публикации. По теме диссертации опубликовано 6 статей в российских и международных журналах, входящих в перечень рецензируемых научных журналов и изданий ВАК РФ, 7 тезисов докладов на международных и российских конференциях. Основные результаты были представлены на 15-м Европейском симпозиуме по химии фтора (Прага, 2007 г.), 21-м международном симпозиуме: Синтез в органической химии (Оксфорд, 2009 г.), конкурсе-конференции «Актуальные проблемы органического синтеза и анализа» (Екатеринбург, 2010 г.), конференции “Проблемы теоретической и экспериментальной химии” (Екатеринбург, 2010, 2011 гг.), на XIV Молодежной конференции по органической химии (Екатеринбург, 2011 г.), Всероссийской конференции «Органический синтез: химия и технология» (Екатеринбург, 2012 г.).

Объем и структура работы. Диссертация выполнена на 163 страницах, состоит из введения, трех глав: Литературный обзор (Глава 1), Обсуждение результатов (Глава 2), Экспериментальная часть (Глава 3) и выводов. Диссертация содержит 73 схемы, 3 таблицы, 4 рисунка. Библиографический список цитируемой литературы содержит 101 наименование. В главе 1 представлен аналитический обзор по методам синтеза и химическим свойствам 4-пиранов.

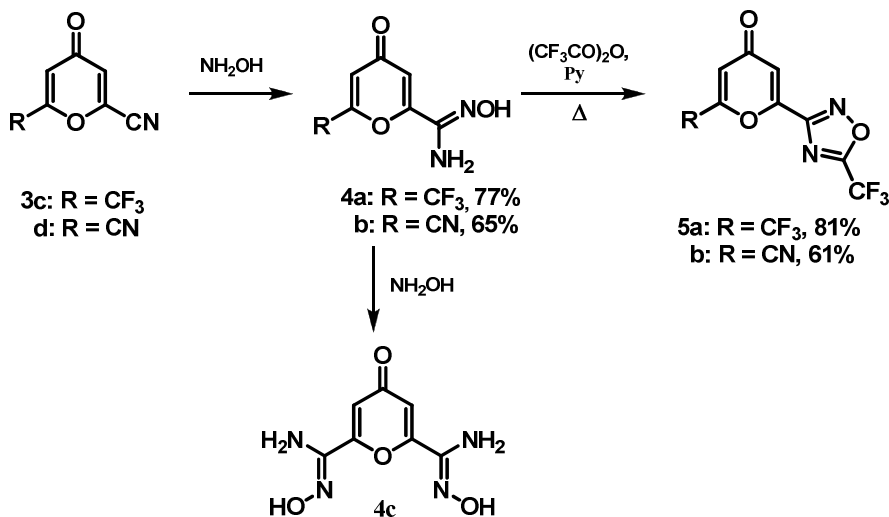
ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

2.1 Синтез новых производных 4-пиронов

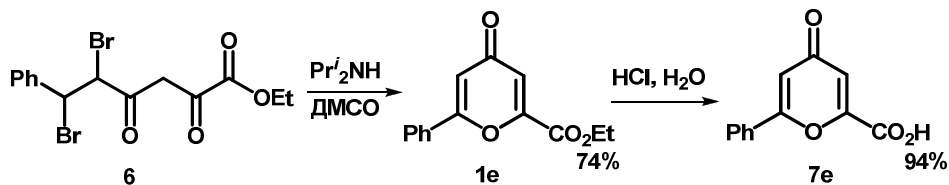
Нами найдено, что этиловые эфиры комановой кислоты и ее 6-замещенных производных (**1a–c**) взаимодействуют с водным NH_3 уже при $-10-0^\circ\text{C}$, давая амиды **2a–d** с выходами 66–86%. Использование более высоких температур приводило к уменьшению выходов **2** вследствие побочного взаимодействия пиранового кольца с аммиаком. Обработкой амидов **2a–d** смесью $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$ /пиридин были получены ранее неописанные цианопироны **3a–d** с выходом 48–61%.



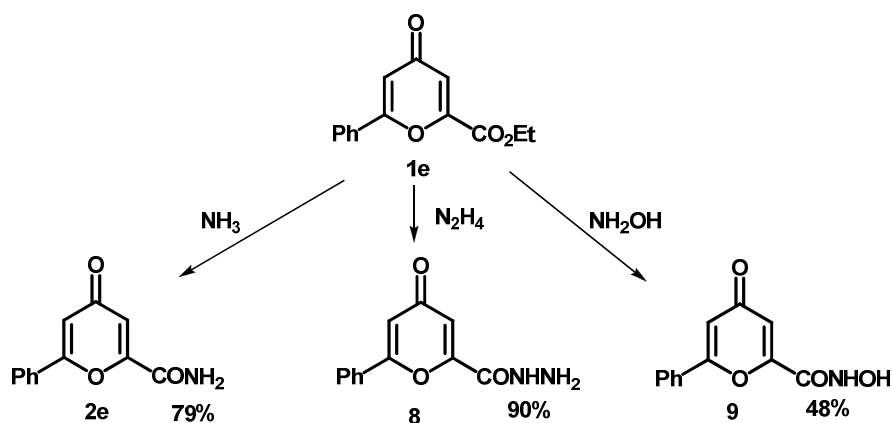
Взаимодействие 2-циано-4-пиронов **3c,d** с гидроксиламином протекало как нуклеофильное присоединение по циано группе с образованием амидоксимов **4c,d** (65–77%) без затрагивания пиранового кольца. При аккуратном добавлении эквимолярного количества NH_2OH к 2,6-дициано-4-пирону **3d** был получен моноамидоксим **4b**, который при дальнейшем выдерживании в избытке NH_2OH переходил в высокоплавкий бисамидоксим **4c**. Амидоксимы **4** явились исходными субстратами в синтезе новых производных 4-пирона, 2-(5-трифторметил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-4-пиранов **5a,b**. Соединения **5a,b** были получены обработкой **4a,b** смесью $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$ /пиридин с выходами 81 и 61% соответственно.



Мы обнаружили удобный метод получения этилового эфира 6-фенил-4-пирон-2-карбоновой кислоты **1e**, заключающийся в обработке этил 5,6-дибром-2,4-диоксо-6-фенилгексаноата **6** диизопропиламином в ДМСО при 0 °С в течение 30 мин. Полученный эфир **1e** при кипячении в 20%-ной HCl легко гидролизуется до 6-фенил-4-пирон-2-карбоновой кислоты **7e** с выходом 94%.



Реакции этил 6-фенилкоманоата **1e** протекают, не затрагивая пирановое кольцо, с образованием продуктов атаки по сложноэфирной группе. Взаимодействие **1e** с аммиаком в этаноле даже при нагревании 60 °С в течение 24 ч останавливается на стадии образования амида 6-фенил-4-пирон-2-карбоновой кислоты **2e**, а с сильными нуклеофилами, гидразином и гидроксиламином, приводит к образованию ранее неопisanного гидразида **8** (90%) и гидроксамовой кислоты **9** (48%).



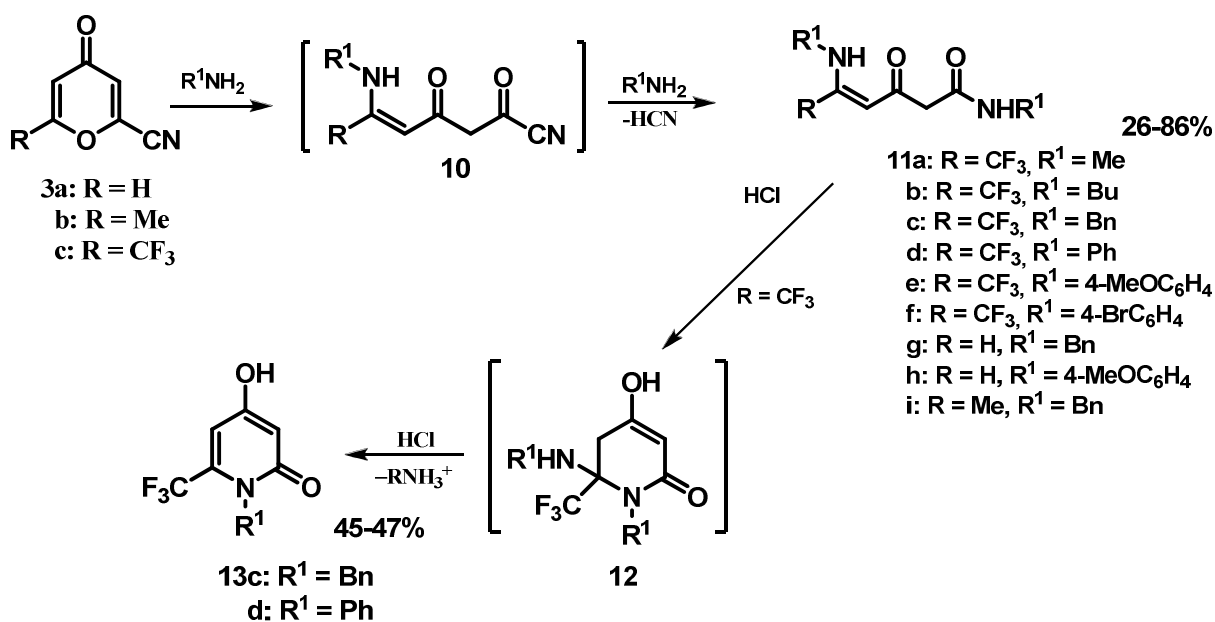
2.2 Взаимодействие 4-пиранов с первичными аминами

Несмотря на то, что реакция 4-пиранов с первичными аминами подробно изучена в литературе и приводит к производным 4-пиридона, данные о реакциях 2-циано-4-пиранов с первичными аминами отсутствуют.

2-Циано-4-пираны представляют собой скрытые ацилцианиды, поэтому их реакция с нуклеофилами может приводить к замещению циано группы. Было обнаружено, что 2-циано-4-пираны **3a–c** уже при –20 °С легко реагировали с первичными алифатическими и ароматическими аминами с раскрытием пиранового кольца, замещением циано группы и образованием соответствующих карбамоилированных енаминонов **11a–i** с выходами 28–86%. Использование низких температур является обязательным условием при взаимодействии 2-циано-4-пиранов с аминами: при проведении реакций при комнатной температуре происходило осмоление реакционной массы. Вероятный механизм реакции включает атаку амина по 6-му положению пиранового кольца с образованием промежуточного ацилцианида **10**, который затем взаимодействует со второй

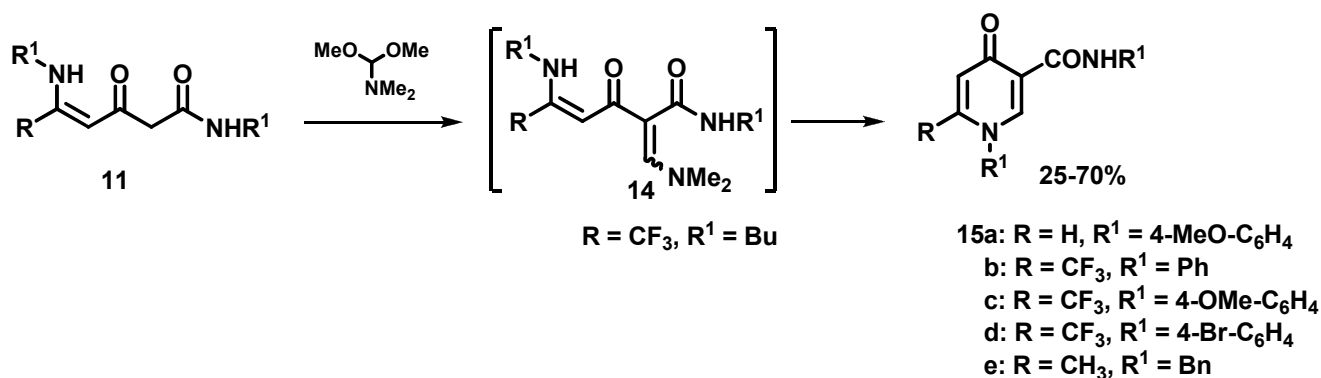
молекулой амина, давая **11**. Обнаружено существенное влияние заместителя, находящегося в 6-м положении пиронового кольца, на протекание реакции. Так, наиболее электрофильный субстрат 6-трифторметил-2-циано-4-пирон **3c** гладко реагировал с разнообразными аминами в результате чего были выделены производные **11a–f**. Несколько меньшую реакционную способность по отношению к аминам показал 2-циано-4-пирон **3a**, который легко вступал во взаимодействие с бензиламином и *n*-анизидином, давая продукты **11g,h**. 6-Метил-2-циано-4-пирон **3b** реагировал с бензиламином, приводя к образованию **11i**, но не вступал во взаимодействие с ароматическими аминами. Использование в реакциях с аминами 2,6-дициано-4-пирона **3d** приводило к осмолению реакционных масс и образованию сложных смесей продуктов, а 2-циано-6-фенил-4-пирон **3e** не реагировал с первичными аминами даже при выдерживании реагентов в течение 1 месяца.

5-Амино-3-оксо-4-енамиды **11**, как оказалось, являются важными интермедиатами в синтезе производных 2- и 4-пиридоны. Их трифторметилированные представители **11c,d** при кипячении в ТГФ в присутствии HCl претерпевали циклизацию с образованием ранее неописанных 4-гидрокси-6-трифторметил-2-пиридонов **13c,d**, с выходами 45 и 47% соответственно.



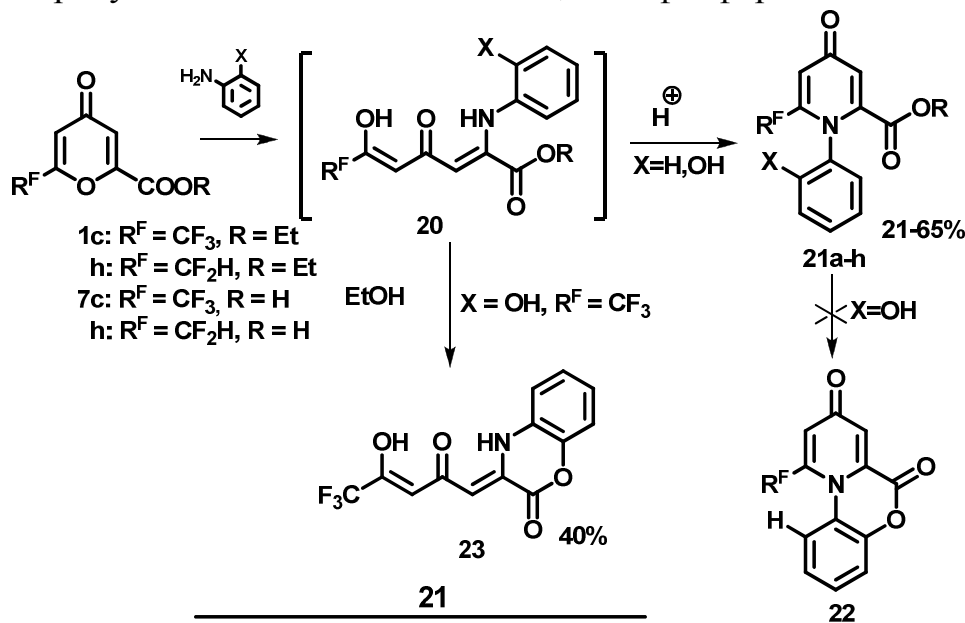
Соединения **11**, будучи активными метиленовыми компонентами, представляют собой доступные строительные блоки для синтеза самых разнообразных соединений. Обнаружено, что обработка **11** ДМА-ДМФ в апротонных растворителях (CH₂Cl₂, толуол) приводит к образованию 6,*N,N'*-тризамещенных 4-пиридон-3-карбоксамидов **15a–e** с выходами 25–70%.

Возможный механизм реакции **11**→**15** включает α-енаминирование **11** ДМА-ДМФ по метиленовой группе кетоамидного фрагмента до интермедиатов **14**, которые затем подвергаются циклизации до 4-пиридон-3-карбоксамидов **15**. Такой механизм подтверждается выделением одного такого интермедиата (R = CF₃, R¹ = Bu).



Во всех случаях описанные в литературе реакции нефторированных 4-пиронов с анилинами и его 2-замещенными производными давали 4-пиридоны или их аннелированные производные. Реакции 2- R^F -4-пиронов с ароматическими аминами ранее не исследовались.

Нами найдено, что реакция 2- R^F -4-пиронов **1c,h** и **7c,h** с анилином и *o*-аминофенолом проходит при нагревании в протонных растворителях в присутствии сильных кислот (HCl или H_2SO_4) с образованием соответствующих 2- R^F -1-фенилпиридин-4(1*H*)-онов **21a-h** с выходами 21–65%. Реакция 6-трифторметилкомановой кислоты **7c** с *o*-аминофенолом при кипячении с добавлением HCl давала фторметилированный пиридон **21c**, тогда как проведение реакции в отсутствие кислоты приводило к образованию (*Z*)-(5,5,5-трифтор-2,4-диоксопентилиден)-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-2-она **23** (40%). Пиридоны, полученные из *o*-аминофенола и фторированных пиронов, не подвергаются циклизации в присутствии сильных оснований, полифосфорной кислоты и $SOCl_2$.



R^F	R			
	H		Et	
	CF_3	a c	e g	
CF_2H		b d	f h	
		H OH	H OH	
		X		

2.3. Взаимодействие 4-пиронов с *o*-ФДА

Пирон-2-карбоновые кислоты **7b,c,h** реагировали с *o*-ФДА иначе, чем с анилином и *o*-аминофенолом, приводя к образованию (Z)-3-[(1*H*-бензо[*b*][1,4]дiazепин-4-ил)метиле]н]-3,4-дигидрохиноксалин-2(1*H*)-онов **27a–c**, которые выпадали из реакционной массы в осадок вместе с их дииминными таутомерами **28a–c**, причем **28** могут быть почти полностью переведены в **27** нагреванием смесей таутомеров в ДМСО при 80–120 °С. Такой результат взаимодействия 2-*R*^F-4-пиронов с *o*-ФДА можно объяснить тем, что первоначальная нуклеофильная атака молекулой *o*-ФДА происходит по 6-му положению пиринового кольца. Соотношения таутомеров **27** и **28**, образующихся в результате взаимодействия различных 6-замещенных комановых кислот, приведены в таблице 1. Как видно из таблицы 1, с увеличением донорных свойств заместителя, находящегося в 6-м положении, увеличивается доля таутомера **27**. В спектре ЯМР ¹³С бензодиазепинохиноксалинона **27b** имеются характеристические квартеты CF₃-группы (120.08 м.д., ¹*J* = 275.7 Гц) и diaзепиновых атомов углерода (133.4 м.д., ²*J* = 30.8 Гц; 98.1 м.д., ³*J* = 5.2 Гц), что подтверждает CF₃-дiazепиновую структуру.

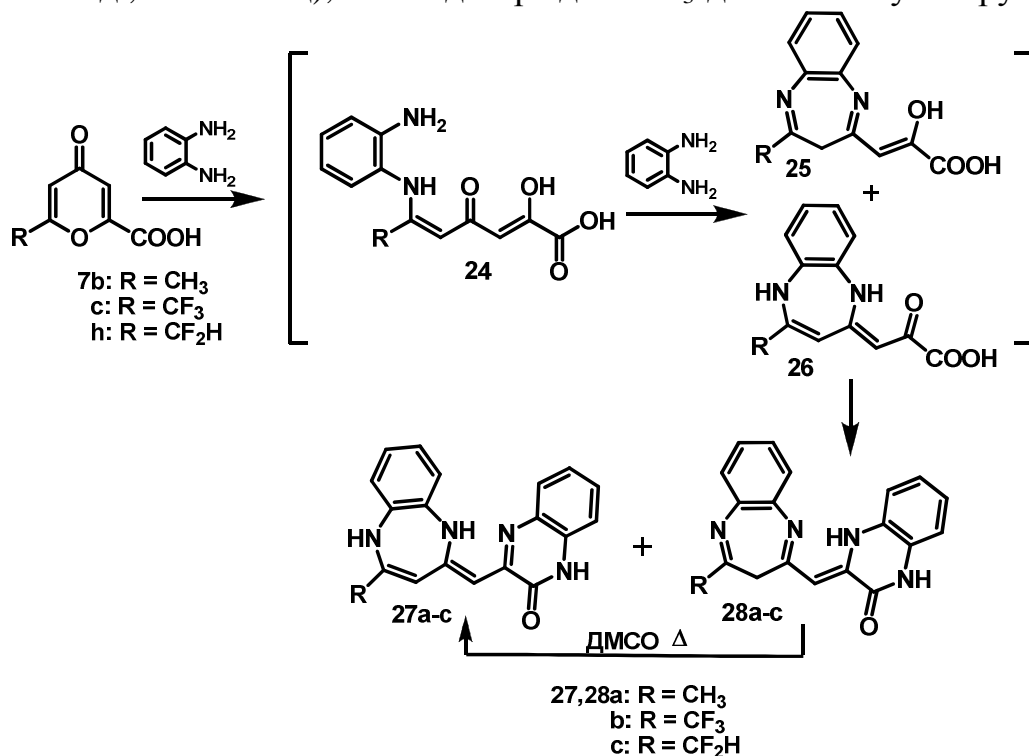


Таблица 1.

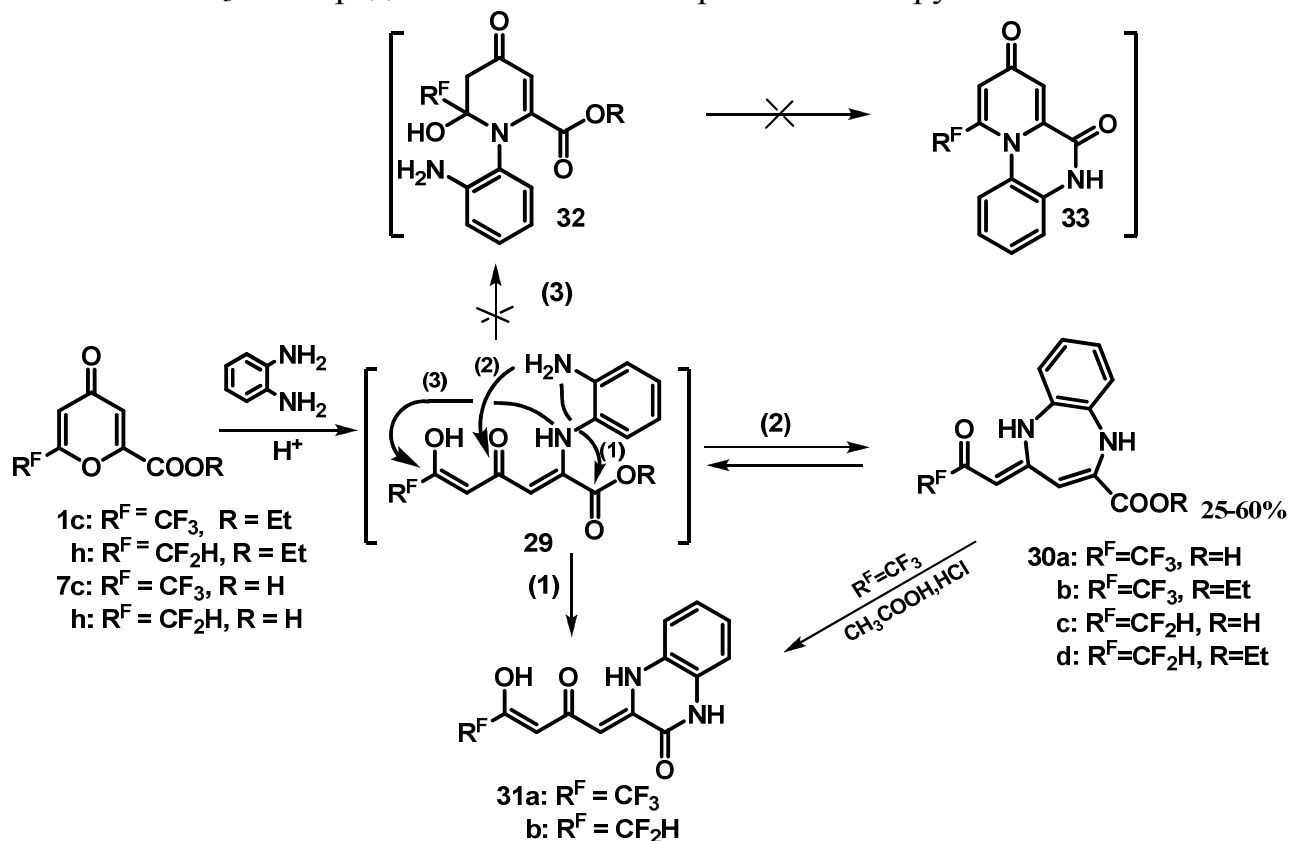
	Соотношение 27 : 28	Выход (%)
R = CF ₃	23 : 77	63%
R = CF ₂ H	65 : 35	44%
R = CH ₃	90 : 10	19%

2-CF₃(CF₂H)-4-Пироны реагировали с *o*-ФДА в присутствии сильных кислот (HCl, H₂SO₄) иначе, приводя к образованию R^F-бензодиазепинов **30a–d** с выходами

29–60%. При использовании в реакции с *o*-ФДА пиронов **1c,h** и **7c,h** помимо бензодиазепинов **30** в качестве побочных продуктов были выделены производные хиноксалин-2(1*H*)-она, которые выпадали из реакционных смесей в виде малорастворимых красных осадков.

Главный и общий интермедиат в реакции 2- R^F -4-пиронов с анилинами в присутствии сильных кислот, наиболее вероятно, является енаминдион **29**, который образуется в результате атаки по атому углерода С-2 пиронного кольца. Интермедиаты **29** затем могут трансформироваться либо в хиноксалины **31**, либо в Diazepines **30**. Реакция (2) – это обратимый процесс вследствие легкого раскрытия относительно неустойчивого семичленного диазепинового кольца, что подтверждается нагреванием диазепина **30a** в $AcOH/HCl$, приводящее к получению хиноксалинона **31a** (31%). С другой стороны, альтернативный реакционный путь (1) приводит к образованию стабильных пиразиновых шестичленных циклов. Таким образом, бензодиазепины можно рассматривать в качестве кинетических продуктов, тогда как хиноксалины – в качестве термодинамических продуктов реакции.

Соответствующих производных 4-пиридонов или пиридо[1,2-*a*]хиноксалинонов в неочищенных продуктах **30** и **31** не было обнаружено даже в качестве примеси. Строение соединения **30** подтверждено данными элементного анализа, ИК и ЯМР спектроскопии. В спектре ЯМР 1H бензодиазепина **30b** характеристический триплет СН-протона диазепинового кольца (в результате спин-спинового взаимодействия с двумя протонами NH групп) наблюдался при δ 5.30 м.д. ($J = 1.9$ Гц). В спектре ЯМР ^{13}C бензодиазепина **30a** трифторметильная и карбонильная группы проявляются в виде кватетов при δ 117,1 м.д. ($^1J = 289.1$ Гц) и δ 175.7 м.д. ($^2J = 32.4$ Гц) соответственно, подтверждая тем самым то, что заместитель CF_3 непосредственно связан с карбонильной группой.

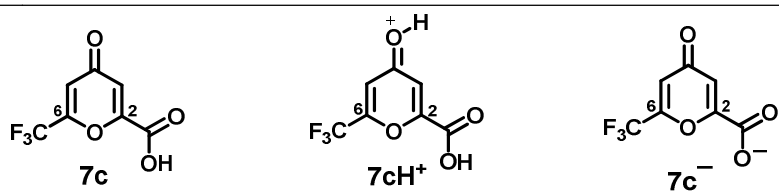


Сильное влияние кислоты на направление взаимодействия производных 4-пирон-2-карбоновых кислот можно объяснить, выполнив теоретические исследования с помощью функции Фукуи*. Функция Фукуи – это индекс реакционной способности, характеризующий орбитальное взаимодействие и хорошо описывающий электрофильные свойства разнообразных енонов. Расчеты проведены методом DFT B3LYP/6-31G(d) в программе GAMESS US. Рассмотрим взаимодействие кислоты **7c** с *o*-ФДА. При этом в реакцию могут вступать три формы: нейтральная **7c**, протонированная **7cH⁺** и анионная **7c⁻** формы (таблица 2).

Результаты расчета f_k^+ кислоты **7c** и ее протонированной и депротонированной форм приведены в таблице 2. В соответствии с данными таблицы 2 атомы C-2 в **7c** и **7cH⁺** имеют более высокие значения функции Фукуи ($f_2^+ = 0.066$ для **7c** и 0.072 для **7cH⁺**), чем атомы C-6 в тех же структурах ($f_6^+ = 0.017$ и 0.050 соответственно).

Таблица 2.

CF₃-Комановая кислота (**7c**), её протонированная (**7cH⁺**) и депротонированная (**7c⁻**) формы



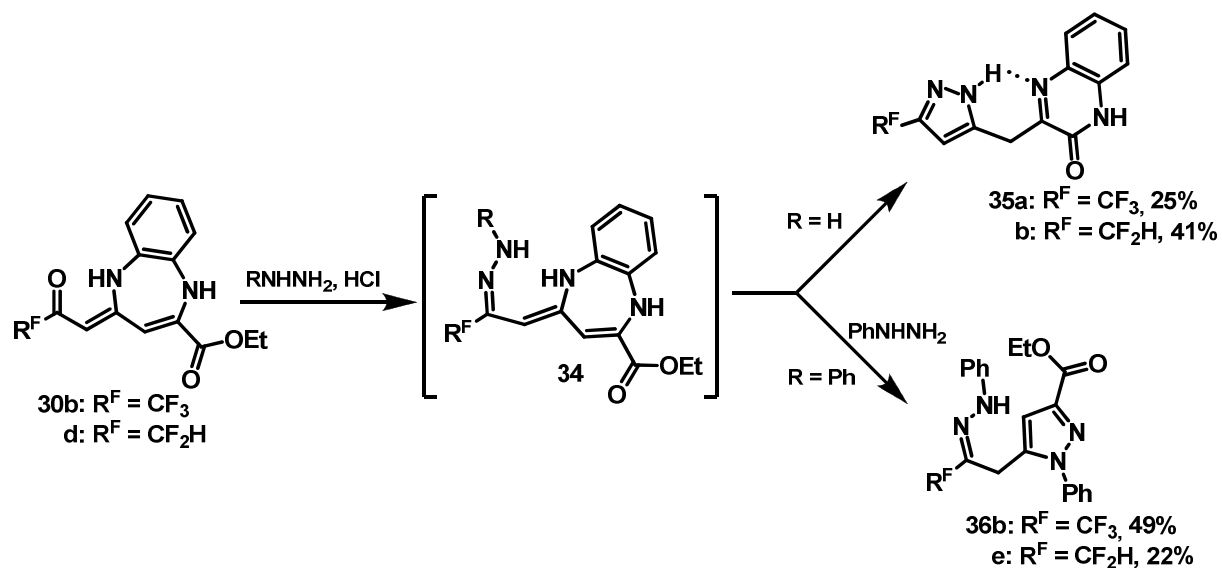
Функция Фукуи f_k^+ атомов C-2 (f_2^+) и C-6 (f_6^+)

R = CF ₃	7c	7cH⁺	7c⁻
f_2^+	0.066	0.072	0.050
f_6^+	0.017	0.050	0.072

Значения функции Фукуи атомов C-2 и C-6 в анионе **7c⁻** показывают, что в противоположность **7c** и **7cH⁺** функция Фукуи атома C-6 в анионе больше, чем у атома C-2. Таким образом, для 6-трифторметилкомановой кислоты **7c** и ее протонированной формы **7cH⁺** нуклеофильная атака преимущественно должна проходить по атому C-2 пиронного кольца, тогда как для аниона **7c⁻** по атому C-6.

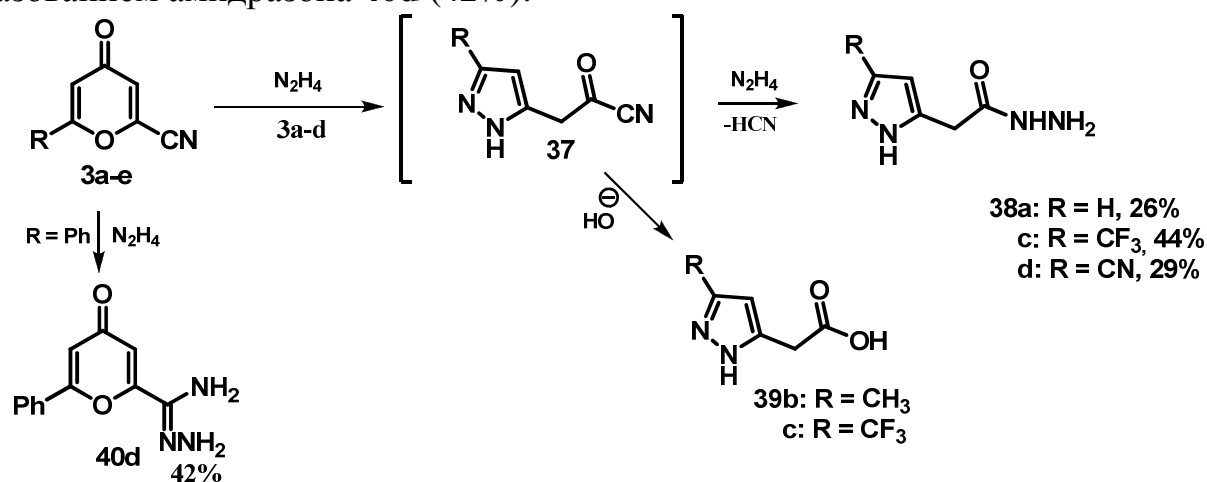
Бензодиазепины **30** являются химически активными соединениями в реакциях с нуклеофилами. Так, реакции **30b,d** с гидразином и с фенилгидразином в присутствии HCl приводят к разрушению диазепинового кольца и образованию производных пиразола **35–36** (24–49%). Наиболее вероятно, что эти реакции протекают через гидразоны **34**. Рециклизация *N*-незамещенного интермедиата-гидразона **34** приводит к образованию [(1*H*-пиразол-5-ил)метил]-1,2,3,4-тетрагидро-2-хиноксалинов **35**. Вместо этого, эти интермедиаты реагируют с избытком фенилгидразина с потерей молекулы *o*-ФДА и образованием пиразол-фенилгидразонов **36b,e**.

*Значение функции Фукуи f_k^+ определено выражением $f_k^+ = q_k(N+1) - q_k(N)$, где N – общее число электронов в изучаемой молекуле, $q_k(N)$ и $q_k(N+1)$ – электронные заселенности на атоме k в молекуле с N и $N+1$ электронами.

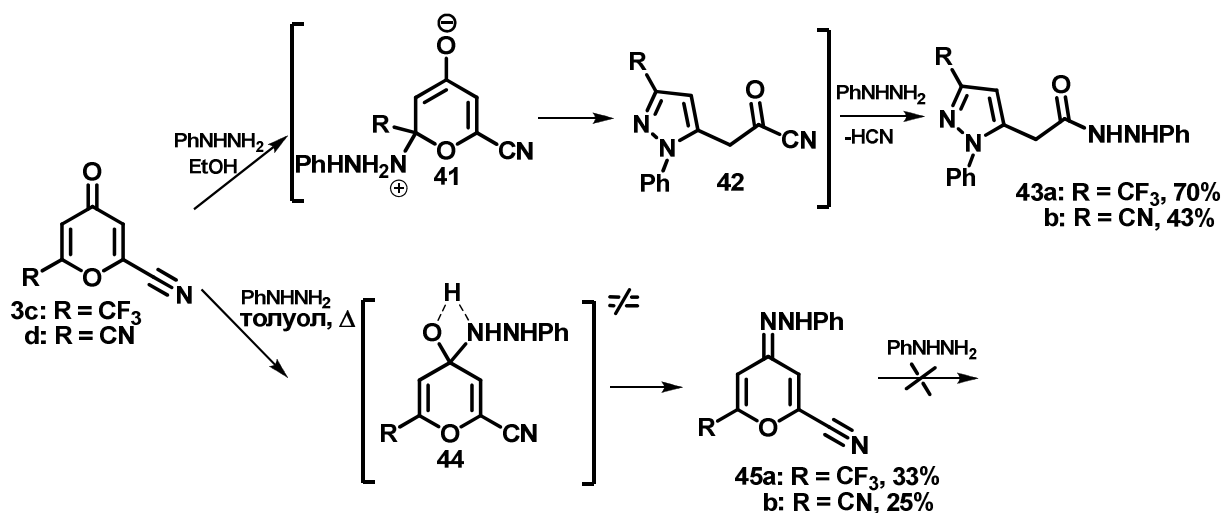


2.4. Реакции 4-пиранов с гидразинами

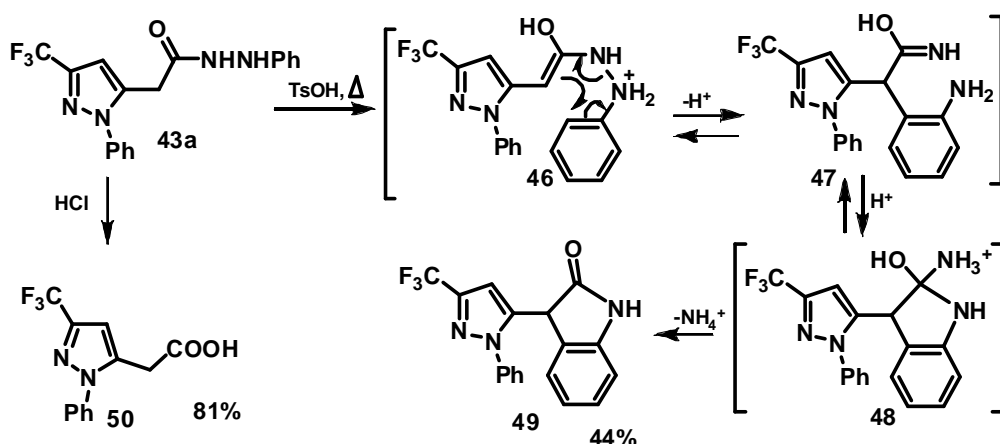
Обнаружено, что 2-циано-4-пираны **3a–d** реагируют с гидразином в этаноле аналогично реакции с первичными аминами, с раскрытием пиранового кольца и замещением циано группы, в результате чего были получены гидразиды пиразолилуксусных кислот **38a,c,d**. Образование таких продуктов можно объяснить результатом атаки молекулы гидразина по 6-му положению пиранового кольца. Образующиеся в результате такой атаки ацилцианиды **37** затем реагирует со второй молекулой гидразина, приводя к образованию **38**. В случае 2-циано-4-пирана **3a** и 2,6-дициано-4-пирана **3d** основными продуктами оказались гидразиды **38a,d** (26–29%). В результате реакции 6- CF_3 -2-циано-4-пирана **3c** с гидразином был получен гидразид **38c** с выходом 44%, а в фильтрате была обнаружена карбоновая кислота **39b**, что можно объяснить параллельно протекающей реакцией гидролиза интермедиата **37**. Использование в реакции с гидразином 6-метил-2-циано-4-пирана **3b** не позволило получить ожидаемый гидразид, однако при этом из фильтрата была выделена 5-(3-метилпиразолил)уксусная кислота **39b**. 6-Фенил-2-циано-4-пирон **3e** реагировал с гидразином по циано группе без затрагивания пиранового кольца с образованием амидразона **40d** (42%).



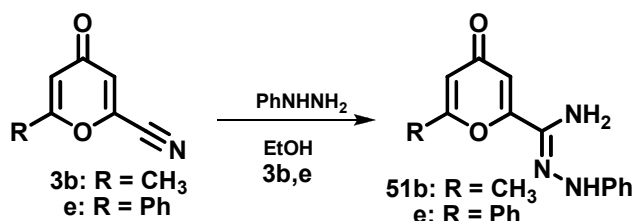
Пирон **3c** реагировал с фенилгидразином в этаноле при $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 2-х дней, а **3d** в метаноле с добавкой ТГФ при $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 1 месяца с образованием фенилгидразидов **43a,b** с выходами 70 и 43% соответственно. При проведении реакции с фенилгидразином в полярном растворителе, вероятнее всего, первоначальная нуклеофильная атака молекулы фенилгидразина происходит по 6-му положению пиринового цикла из-за стабильности интермедиата **41** в результате сопряжения диенового фрагмента с циано группой. При кипячении **3c,d** с фенилгидразином в толуоле были выделены фенилгидразоны **45a,b** (25–33%). Таким образом, регионаправленность взаимодействия 2-циано-4-пиринов **3c,d** с фенилгидразином сильно зависит от природы растворителя. Полученный эффект может быть объяснен стабилизацией в протонных растворителях бетаинового интермедиата **41** с более высоким дипольным моментом, тогда как в апротонных реакция протекает через переходное состояние **44** с внутримолекулярным переносом водорода. Фенилгидразоны **45** оказались соединениями с низкой реакционной способностью и не подвергались рециклизациям под действием нуклеофилов.



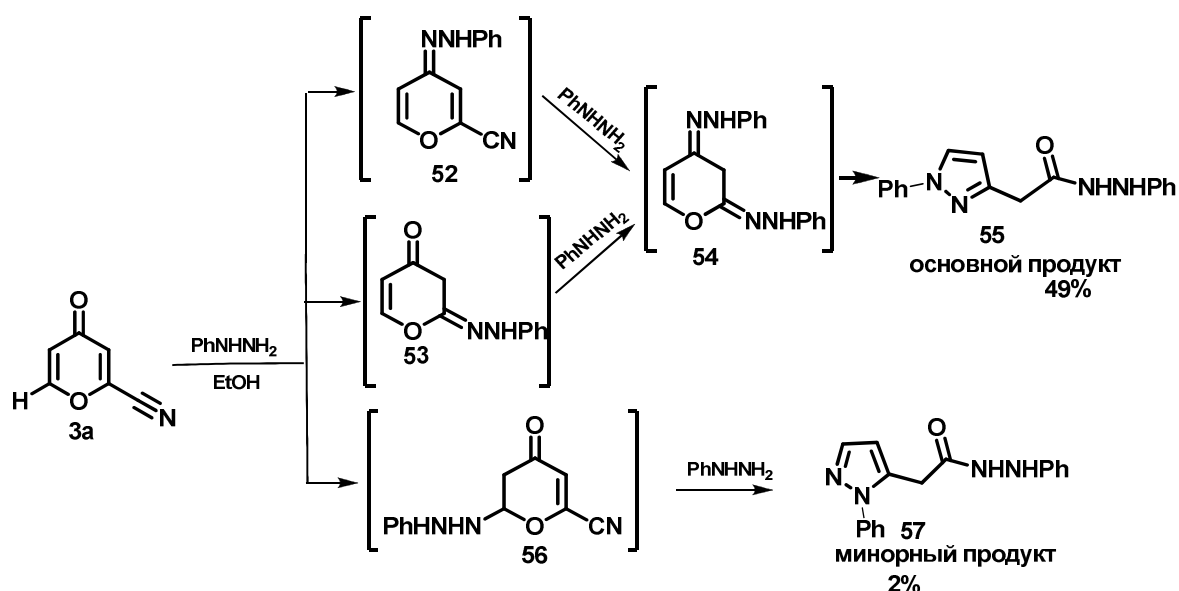
Обнаружено, что фенилгидразид **43a** при нагревании в толуоле в присутствии TsOH претерпевает перегруппировку с образованием индола **49** (44%). Эта реакция стала первым примером образования индола из фенилгидразида в условиях реакции Фишера. Образование оксиндола в кислых условиях может быть объяснено относительной стабильностью основного интермедиата **46** из-за пуш-пульной электронной структуры. Подобное превращение фенилгидразидов в оксиндолы обычно происходит под действием гидридов металлов в жестких условиях и называется реакцией Брюннера. Проведение аналогичной реакции с использованием HCl в протонных средах приводило к гидролизу гидразида и образованию пирозолилуксусной кислоты **50** с выходом 81%.



При взаимодействии 2-циано-4-пиранов, содержащих донорные заместители (**3b,e**, R = Me, Ph), атака молекулы фенилгидразина происходила исключительно по циано группе с образованием амидразонов **51a,b** с невысокими выходами (10–20%), что можно объяснить стабилизацией пиранового кольца в результате его сопряжения с донорным заместителем.

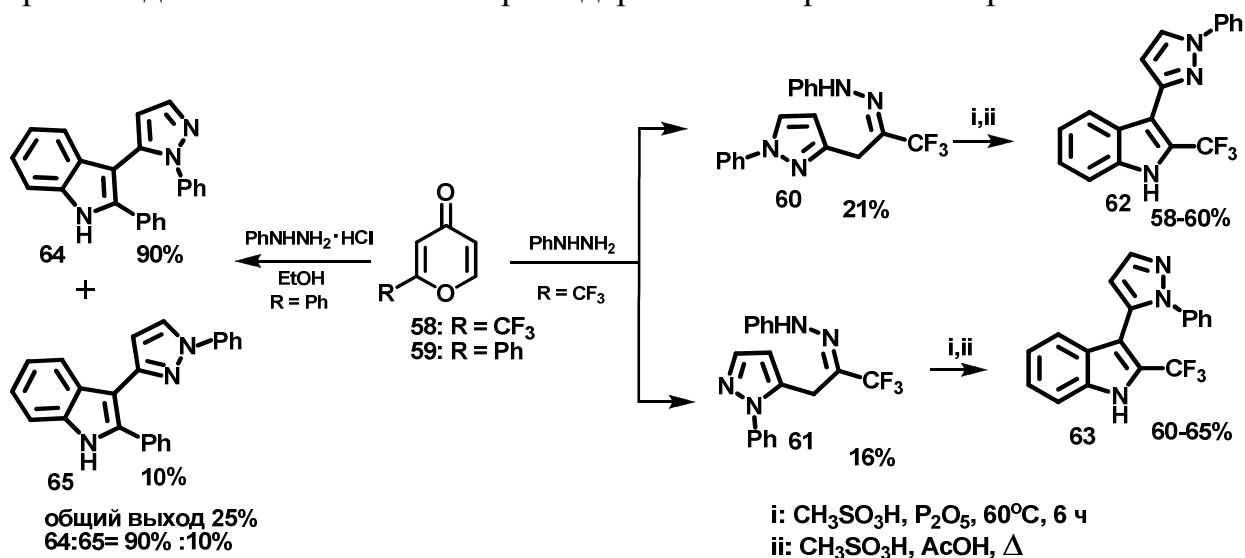


Незамещенный 2-циано-4-пирон **3a** вступал в реакцию с фенилгидразином в этаноле при комнатной температуре, давая в качестве основного продукта фенилгидразид **55** (49%), региоизомерный по строению фенилгидразидам, полученным из **3c,d**. Из фильтрата с очень низким выходом (2%) был выделен региоизомер **57**. Образование **55** вероятно происходит в результате атаки по атомам C-2 и C-4 (через интермедиат **54**). Анализ спектров ЯМР ¹H 3(5)-монозамещенных *N*-фенилпиразолов, полученных в работе, позволил установить, что в общем случае КССВ между протонами пиразольного цикла в 3-замещенных фенилпиразолах больше по сравнению с ее величиной в 5-замещенных фенилпиразолах (т.е. $J_{\text{H-4,H-5}} > J_{\text{H-3,H-4}}$, обычно $J_{\text{H-3,H-4}} \leq 2.0$ Гц, а $J_{\text{H-4,H-5}} > 2.0$ Гц). Так для основного продукта **55** $J_{\text{H4,H5}} = 2.4$ Гц, в то время как для региоизомера **57**, выделенного из фильтрата, $J_{\text{H3,H4}} = 1.2$ Гц.



Аналогично **3a** реакция монозамещенного 2-трифторметил-4-пирона **58** с фенилгидразином приводила к образованию смеси фенилгидразонов 1,1,1-трифтор-5-(1-фенилпиразол-3-ил)пропан-2-она **60** (21%) и 1,1,1-трифтор-3-(1-фенилпиразол-5-ил)пропан-2-она **61** (16%), которые были разделены перекристаллизацией из толуола. Фенилгидразоны **60** и **61** при нагревании в присутствии $\text{MeSO}_3\text{H}/\text{AcOH}$ или $\text{MeSO}_3\text{H}/\text{P}_2\text{O}_5$ подвергаются реакции Фишера с образованием 3-(пиразолил)-2-трифторметилиндолов **62** и **63**, причем использование $\text{HCl}/\text{CH}_3\text{COOH}$, полифосфорной кислоты или ZnCl_2 не позволяет получить соответствующие индолы с приемлемым выходом.

При взаимодействии 2-фенил-4-пирона **59** с фенилгидразином не удалось выделить какие-либо продукты реакции, однако при длительном кипячении **59** с гидрохлоридом фенилгидразина сразу образуется 3-(пиразолил)индол **64** (25%), который по данным ^1H ЯМР спектра содержал ~10% региоизомера **65**.



Наличие во 2-м положении пиронového кольца карбоксильной группы увеличивает реакционную способность пироновой системы в реакциях с фенилгидразином; при этом было найдено сильное влияние природы растворителя на регионаправленность данного взаимодействия. Нагревание 4-пирон-2-карбоновой

кислоты **7a** с фенилгидразином в апротонном растворителе диоксане в присутствии HCl приводит к индолу **67a** с выходом 35%, и выделить промежуточный фенилгидразон не удастся. Для 6-метилкомановой кислоты **7b** в диоксане был получен аналогичный региоизомер **66b** (32%). Строение **66b** подтверждено данными РСА (рис. 1). Полученный фенилгидразон **66b** при кипячении в AcOH/HCl переходит в соответствующий индол **67b**.

При нагревании **7a** с гидрохлоридом фенилгидразина в протонном растворителе, смеси AcOH–H₂O (2 : 1), реакция происходит иначе, в результате чего образуется изомерный индол **69a** с выходом 50%. При проведении реакции в воде при комнатной температуре удалось выделить с выходом 18% промежуточный фенилгидразон **68a**, кипячение которого в смеси AcOH–H₂O (2 : 1) с добавлением HCl приводит к образованию индола **69a** с выходом 67%. Нагреванием 6-метилкомановой кислоты **7b** с гидрохлоридом фенилгидразина в водном этаноле в течение 1 дня был получен индол **69b** (22%), а в качестве побочного продукта был выделен его региоизомер **67b** (5%).

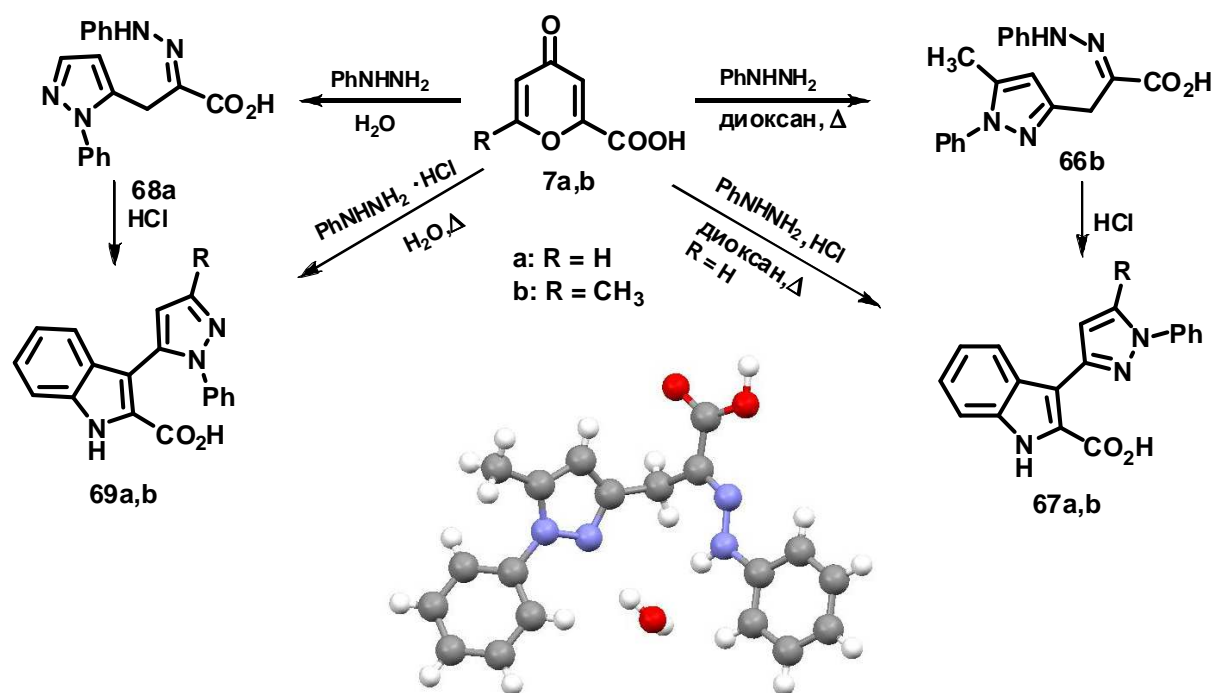
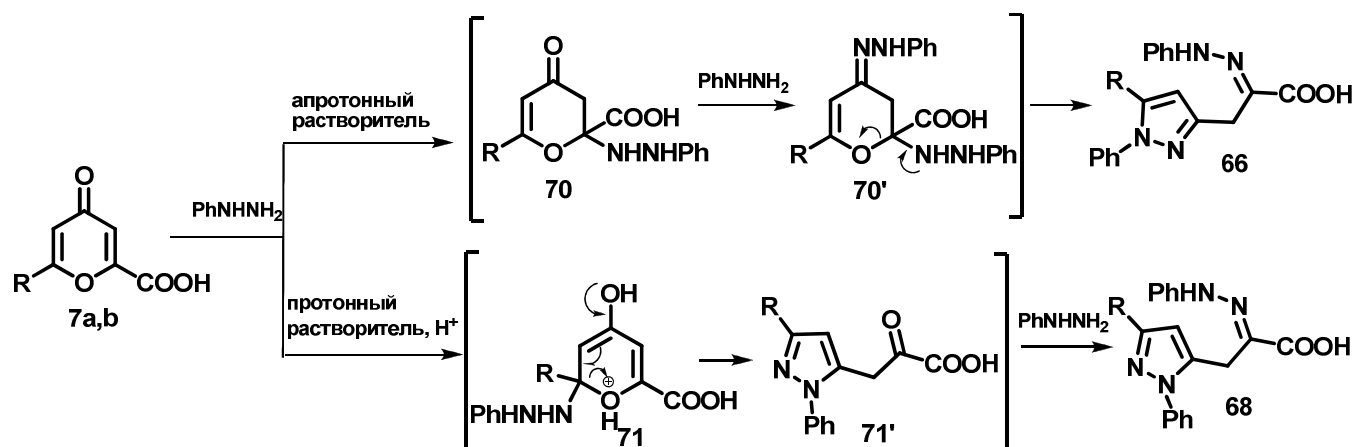


Рис. 1. Структура соединения **66b** по данным РСА

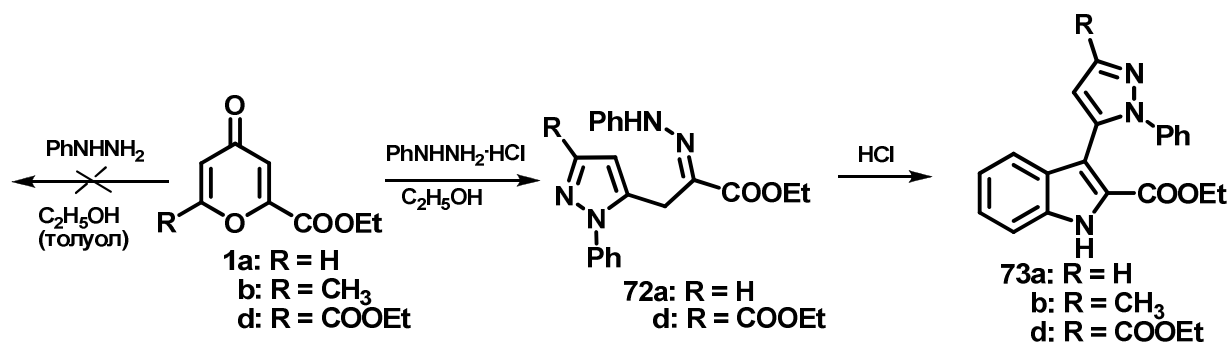
Объяснить влияние природы растворителя на регионаправленность взаимодействия 4-пирон-2-карбоновых кислот **7a,b** с фенилгидразином можно на основании теоретических расчетов (Kona J., Zahradnik P., Fabian W. M. F. Theor. Chem. Acc., 2003, 109, 176), которые показывают, что путь реакции 4-пиранов с аммиаком зависит от полярности среды: в неполярной среде реакция протекает через стабильные циклические еноны, тогда как в полярной – через нестабильные заряженные интермедиаты. В случае апротонной среды наиболее вероятным механизмом будет нуклеофильное присоединение молекулы фенилгидразина по атому С-2, где находится более акцепторный заместитель (R = COOH) и значение функции Фукуи больше (в случае **7a** $f_2^+ = 0.121$ по сравнению с $f_6^+ = 0.022$), в

результате чего образуется енон **70** без раскрытия пиранового цикла. Взаимодействию по атому С-2 также будет благоприятствовать координация молекулы фенилгидразина карбоксильной группой. Атака второй молекулы фенилгидразина происходит по 4-му положению **70** с последующей рециклизацией образующегося **70'** в **66**.

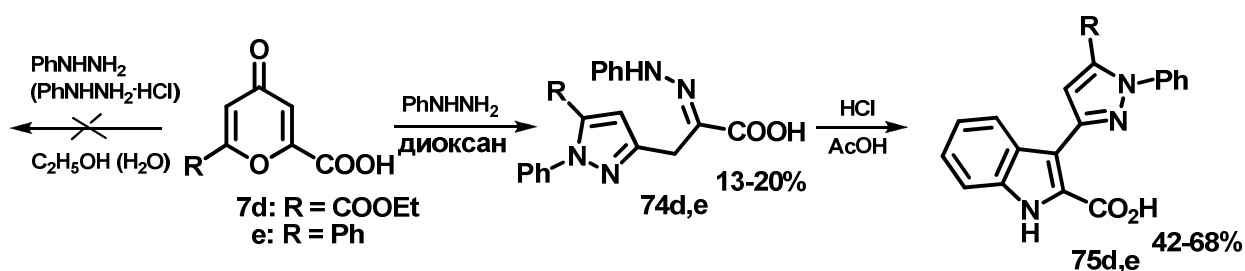
В протонном растворителе в присутствии кислоты происходит протонирование пиранового кольца и основным направлением реакции будет сопряженное присоединение по атому С-6, где находится более донорный заместитель ($R = H, CH_3$), с одновременным раскрытием пиранового цикла. Атака по атому С-6 связана с тем, что при протонировании на примере **7a** происходит резкое увеличение значения функции Фукуи f_6^+ (0.016 в **7a** и 0.059 в **7aH⁺**) и уменьшение величины f_2^+ (0.091 в **7a** и 0.084 в **7aH⁺**), нуклеофильной атаке по атому С-6 также будет благоприятствовать стабильность интермедиата **71** в результате сопряжения диеного фрагмента с карбоксильной группой. Образовавшийся пиразол **71'** реагирует со второй молекулой фенилгидразина с образованием фенилгидразона **68**.



Реакции 2-карбэтоксипиранов **1a,b,d** с фенилгидразином (свободным основанием) в протонных растворителях приводили к образованию сложной смеси продуктов, а в апротонных растворителях данное взаимодействие не протекало. Использование в качестве реагента гидрохлорида фенилгидразина способствовало регионаправленному прохождению реакции. Взаимодействием **1a,d** с $PhNHNH_2 \cdot HCl$ были выделены ожидаемые пиразолы **72a,d** (17–39%). Полученные фенилгидразоны **72a,d** при нагревании в CH_3COOH/HCl претерпевали реакцию Фишера с образованием соответствующих 3-(пиразолил)индолов **73a,d** (43–58%). При взаимодействии пирана **1b** не удалось выделить промежуточный фенилгидразон: в качестве единственного продукта был выделен индол **73b** (18%). Таким образом, реакция этиловых эфиров 4-пиран-2-карбоновых кислот **1a,b,d** (аналогично кислотам **7a,b**) в полярной среде в присутствии $PhNHNH_2 \cdot HCl$ приводит к продуктам михаэлевского присоединения по атому С-6, в которых более донорный заместитель оказывается в пиразольном кольце, тогда как при фенилгидразонном фрагменте – более акцепторный ($R = COOEt$).

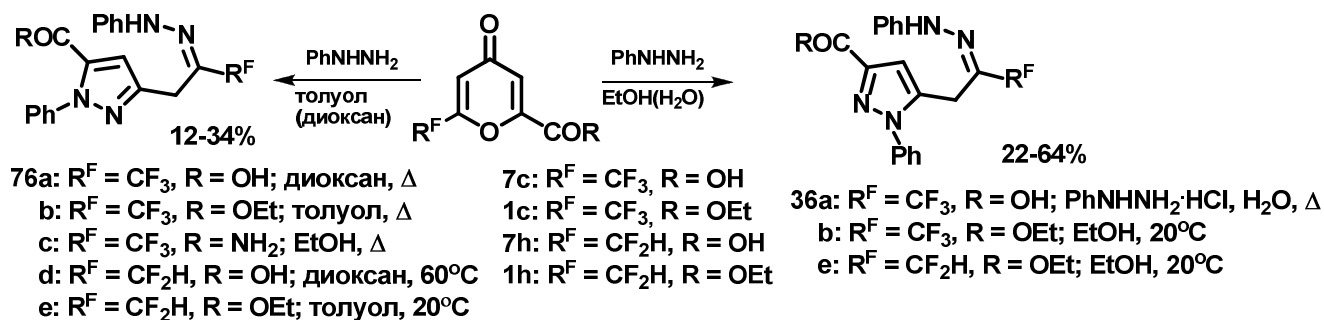


При взаимодействии 6-фенил-4-пирон-2-карбоновой кислоты **7e** и моноэтилхелидоната **7d** с фенилгидразином в диоксане были получены фенилгидразоны **74a,d**, продукты атаки по атомам С-2 и С-4, в которых карбоксильная группа находится при фенилгидразонном фрагменте. Фенилгидразоны **74d,e** легко вступали в реакцию Фишера, давая соответствующие индолы **75d,e**. Взаимодействие 6-фенилкомановой кислоты **7e** и моноэтилхелидоната **7d** с фенилгидразином в протонных средах приводило к образованию сложной смеси продуктов. Структура полученных пиразолов **74**, **75e** была подтверждена методами ¹H, ¹³C ЯМР (с использованием 2D ¹H–¹³C HMQSC и HMBC экспериментов) и ИК* спектроскопии, а также элементным анализом.



Обнаружено, что региоселективность взаимодействия 6-R^F-4-пирон-2-карбоновых кислот и их производных с фенилгидразином сильно зависит от природы растворителя, в котором проводится реакция. При реакции 6-R^F-4-пирон-2-карбоновых кислот и их этиловых эфиров с фенилгидразином (его гидрохлоридом) в протонных средах (вода, этанол) происходит образование производных пиразол-3-карбоновой кислоты **36a,b,e**, причем в продуктах реакции R^F-группа находится при фенилгидразонном фрагменте, что можно объяснить атакой фенилгидразина по атому С-2 (т.к. $f_2^+ > f_6^+$, см. таблицу 2). Проведение реакции в апротонной среде (диоксан, толуол) с фенилгидразином приводит к получению производных пиразол-5-карбоновой кислоты **76a–e** в результате атаки по атомам С-4 и С-6 в отличие от нефторированных производных 4-пирон-2-карбоновой кислоты **7a,b,d,e**, у которых атака в апротонной среде происходила по атомам С-4 и С-2, что вероятно связано с влиянием CF₃(CF₂H) группы, которая благоприятствует кватернизации атома С-6.

*Выражаю искреннюю благодарность к.х.н. Лировой Б.И., Лютиковой Е.А. и Центру Коллективного пользования УрФУ за снятие ИК-спектров полученных в работе соединений.



Строение соединений **36** и **76** подтверждено данными элементного анализа, ЯМР 1H , ^{13}C , ^{19}F и ИК спектроскопии. В спектрах ^{13}C ЯМР продуктов **36a** и **76a**, полученных в воде и диоксане соответственно, наблюдались характеристические квартеты гидразонных атомов углерода фрагмента $C=N$ при δ 126–129 м.д. ($^2J_{C,F} \sim 33$ Гц). В спектрах ^{13}C ЯМР, записанных без развязки от протонов, сигнал углерода C-3 (самый дезэкранированный атом углерода пиразольного цикла из-за $C=N$ группы) проявился у соединения **36a** в виде дублета при δ 144.5 м.д. ($^2J_{C3,H4} = 3.7$ Гц), а у **76a** – в виде мультиплета при δ 146.2 м.д. Строение соединения **76b** также подтверждено данными РСА (рис. 2), по которым установлено, что фенилгидразон **76b** представляет собой *E*-изомер из-за объемной CF_3 группы.

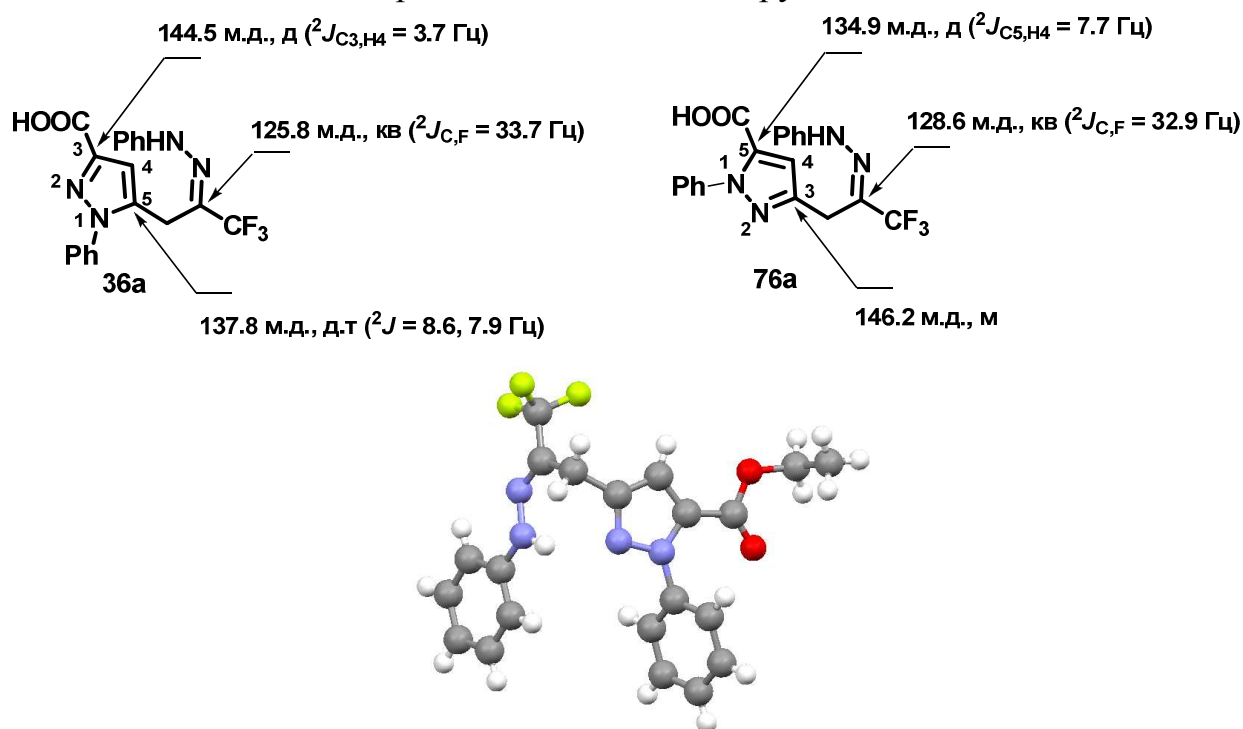
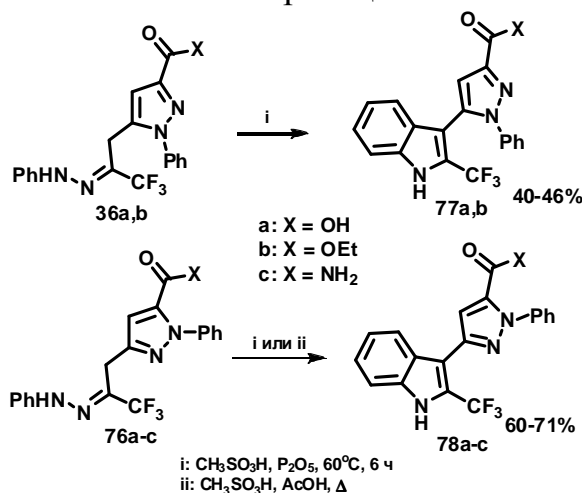


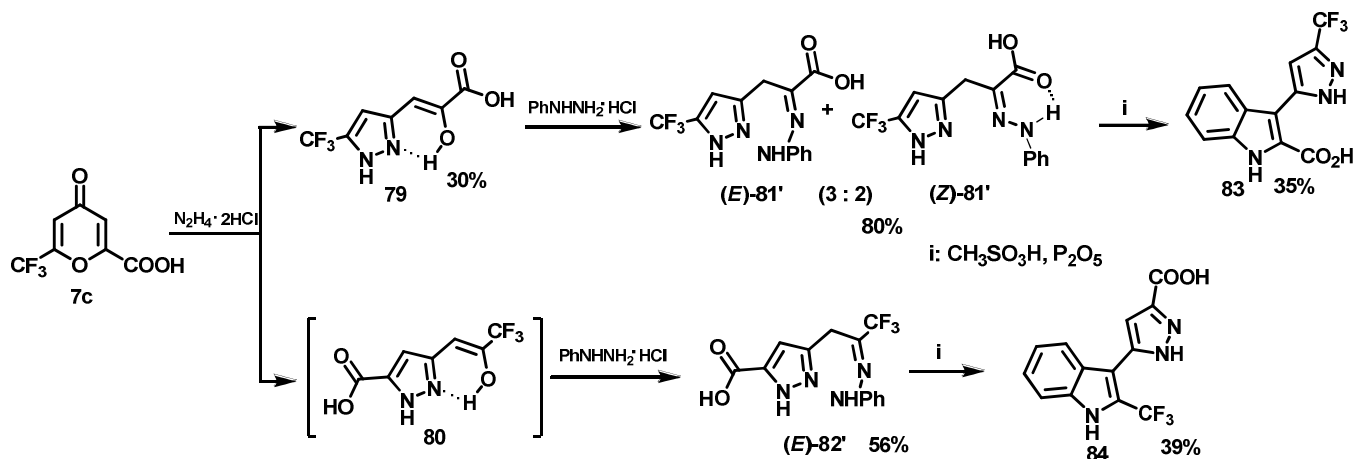
Рис. 2. Структура соединения **76b** по данным РСА

Мы нашли, что фенилгидразоны **36a,b**, как и **76a–c**, могут быть трансформированы в 2- CF_3 -3-(пиразолил)индолы, региоизомерные соединения **77** и **78** с выходами 40–73%. Наиболее оптимальными условиями проведения реакции Фишера в случае **36** оказалось нагревание в среде P_2O_5/CH_3SO_3H при $60^\circ C$ в течение 6 часов, что позволяет исключить протекание побочных реакций. 3-(Пиразолил)индолы **78**, производные пиразол-5-карбоновой кислоты, были

получены с использованием как $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}/\text{P}_2\text{O}_5$, так и $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}/\text{AcOH}$. CF_2H -Производные **36e** и **76d,e** не удалось применить в синтезе соответствующих CF_2H -индолов вследствие сильного осмоления реакционной массы.



Важным направлением был синтез 3-(пиразолил)индолов путем последовательной обработки 4-пиронов разными по природе нуклеофилами. Найдено, что при нагревании 6-трифторметил-4-пирон-2-карбоновой кислоты **7c** с 1.05 экв $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot 2\text{HCl}$ в воде были получены региоизомерные пиразолы **80** и **79** в результате первоначальной нуклеофильной атаки по 2-му и 6-му положениям пиринового кольца соответственно. Причем преимущественная атака происходит по 2-му положению, что согласуется со значением функции Фукуи ($f_2^+ > f_6^+$, см. таблицу 2). При этом минорный изомер **79**, не растворимый в воде в отличие от **80**, был отфильтрован из реакционной массы. Основной региоизомер **80**, который является продуктом атаки по 2-му положению, после выпаривания воды из фильтрата был превращен действием $\text{PhNHNH}_2 \cdot \text{HCl}$ в фенилгидразон (*E*)-**82'** с выходом 56%. При этом взаимодействие енола **79** с $\text{PhNHNH}_2 \cdot \text{HCl}$ привело к смеси *Z,E*-изомерных фенилгидразонов (*E*)-**81'** и (*Z*)-**81'** (3 : 2), которые отличаются химическим сдвигом сигнала NH-протона фенилгидразонной группы. В спектре ^1H ЯМР данный протон в изомере (*Z*)-**81'** проявляется при δ 12.2 м.д. за счет образования ВМВС, тогда как в (*E*)-**81'** – при δ 10.2 м.д. Фенилгидразоны **81'** и **82'** подвергались реакции Фишера при обработке смесью $\text{MeSO}_3\text{H}/\text{P}_2\text{O}_5$ с образованием 3-(пиразолил)индолов **83** и **84** с выходами 35–39%.



2.5. Взаимодействие 4-пиранов с амингуанидином

Реакции 4-пиранов с амингуанидином ранее не описаны. Нами найдено, что 6- CF_3 -комановая кислота **7c** и ее этиловый эфир **1c** взаимодействуют с гидроклоридом амингуанидина при нагревании в воде или в этаноле соответственно, в результате чего были выделены 7-амино-5-трифторметилпиразоло[1,5-*c*]пиримидин-2-карбоновая кислота **86a** (65%) и ее этиловый эфир **86b** (17%). Полученные продукты являются результатом атаки молекулы амингуанидина по 2-му положению пиранового кольца в соответствии со значением функции Фукуи ($f_2^+ > f_6^+$, см. таблицу 2). Как и в случае с **7c**, 6-дифторметилкомановая кислота **7h** реагировала с амингуанидином региоселективно, давая почти исключительно пиразолопиримидин **87a** (50%), в то время как реакция эфира **1h** приводила к смеси **87b** : **88** в соотношении 3 : 2 (17%).

Строение полученных продуктов подтверждено данными элементного анализа, ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{19}F и ИК спектроскопии. Данные рентгеноструктурного анализа **86b** (рис. 3) однозначно доказывают региохимию реакции. Проведение реакции на нефторированных производных 4-пирон-2-карбоновых кислот не привело к положительному результату.

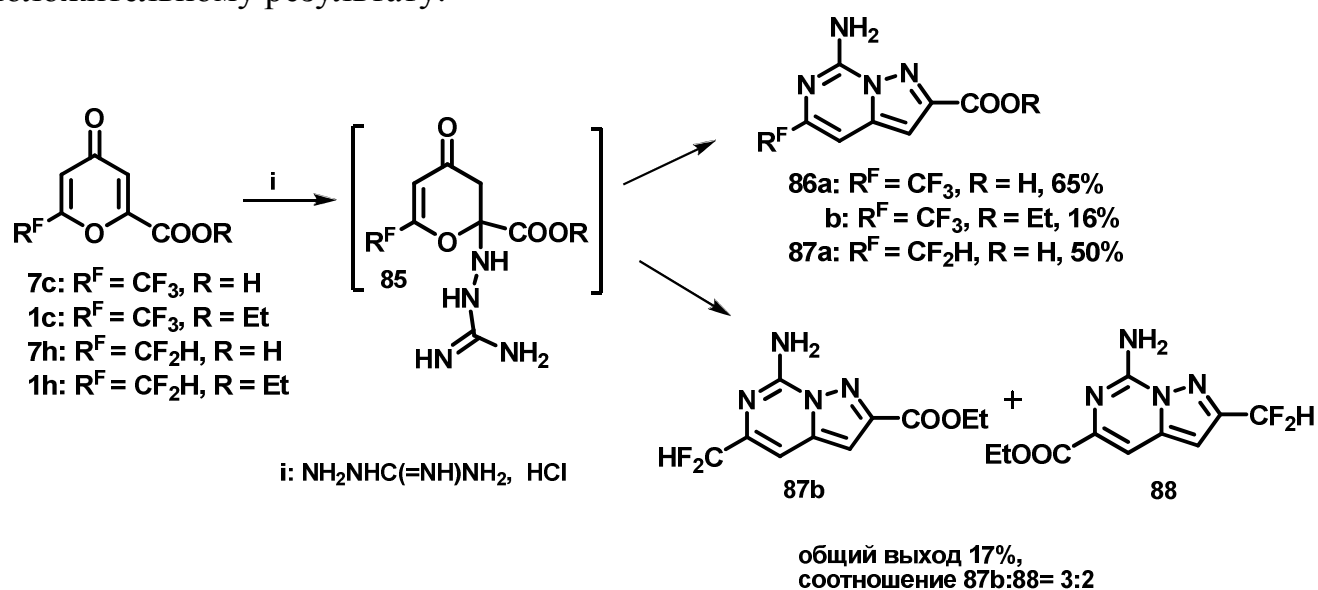


Рис. 3. Структура соединения **86b** по данным РСА

Выводы

- 1) Разработан удобный метод синтеза ранее неописанных высокореакционноспособных 2-циано-4-пиронов из соответствующих этилкоманоатов. Усовершенствован метод получения 6-фенилкомановой кислоты и получен ряд ее новых производных.
- 2) Найдены новые превращения с участием 4-пиронов и получен на их основе ряд гетероциклических систем: пиридоны, бензодиазепины, хиноксалины, пиразоло[1,5-*c*]пиримидины, 3-(пиразолил)индолы.
- 3) Обнаружено, что 2-циано-4-пироны в реакциях с первичными аминами и гидразинами ведут себя как скрытые ацилцианиды, реагируя с замещением циано группы и образованием продуктов раскрытия пиринового цикла. Введение донорного заместителя в пириновое кольцо благоприятствует нуклеофильной атаке по циано группе.
- 4) Найдено, что реакция производных 6- R^F -4-пирон-2-карбоновой кислоты с анилином и *o*-аминофенолом протекает с образованием производных 4-пиридоны. Реакция производных 4-пирон-2-карбоновой кислоты с *o*-ФДА приводит к получению производных диазепаина и хиноксалина, в отсутствие сильной кислоты основным направлением является атака по атому С-6, тогда как в присутствии – по С-2, что объясняется теоретическим исследованием взаимодействия с помощью индексов реакционной способности.
- 5) Изучена реакция 4-пиронов с фенилгидразином. Обнаружено сильное влияние растворителя на регионаправленность взаимодействия производных 4-пирон-2-карбоновых кислот с фенилгидразином и предложены возможные механизмы реакции, объясняющие влияние растворителя. Продукты взаимодействия 4-пиронов с фенилгидразином оказались ценными субстратами в синтезе региоизомерных 3-(пиразолил)индолов.
- 6) Показано, что реакция $CF_3(CF_2H)$ -4-пирон-2-карбоновых кислот с аминоксантином протекает с образованием пиразоло[1,5-*c*]пиримидинов, основным направлением является атака по С-2.

Основное содержание диссертации изложено в публикациях

1. Obydenov D. L., Usachev B. I. Reactions of 6-(tri- and 6-(difluoromethyl)comanic acids and their ethyl esters with aniline and its 2-substituted derivatives // Journal of Fluorine Chemistry. – **2012**. – V. 141. – P. 41-48.
2. Usachev B. I., Obydenov D. L., Rösenthaller G.-V., Sosnovskikh V. Ya. 2-Cyano-6-(trifluoromethyl)-4H-pyran-4-one: A novel versatile CF_3 -containing building block // Journal of Fluorine Chemistry. – **2012**. – V. 137. – P. 22-26.
3. Usachev B. I., Obydenov D. L., Sosnovskikh V. Ya. Regioselective synthesis of trifluoromethylated 3-(pyrazolyl)indoles on the basis of 6-(trifluoromethyl)comanic acid // Journal of Fluorine Chemistry. – **2012**. – V. 135. – P. 278-284.

4. Усачёв Б. И., Обыденнов Д. Л., Сосновских В. Я. Синтез региоизомерных 3-(*N*-фенилпиразолил)индолов из комановой кислоты и фенилгидразина // Изв. АН. Сер. хим. – **2010**. – № 1. – С. 291-292.
5. Usachev B. I., Obydenov D. L., Kodess M. I., Sosnovskikh V. Ya. Regioselective solvent-sensitive reactions of 6-(trifluoromethyl)comanic acid and its derivatives with phenylhydrazine // Tetrahedron Lett. – **2009**. – V. 50. – P. 4446-4448.
6. Усачёв Б. И., Обыденнов Д. Л., Кодесс М. И., Рошенталер Г.-В., Сосновских В. Я. Новые производные 6-фенилкомановой кислоты // Изв. АН. Сер. хим. – **2009**. – № 6. – С. 1213-1217.

Материалы конференций

1. Обыденнов Д.Л., Усачев Б.И. 2-Циано-4-пироны: синтез и реакции на их основе // Всероссийская конференция «Органический синтез: химия и технология». Тезисы докладов. – Екатеринбург, 2012. – У. 32.
2. Обыденнов Д.Л., Усачев Б.И., Сосновских В.Я. Синтез некоторых гетероциклов на основе 6-(трифторметил)комановой кислоты // XIV Молодежная конференция по органической химии. Тезисы докладов. – Екатеринбург, 2011. – С. 199-197.
3. Сидорова Е. С., Обыденнова Д. Л., Власова А. А., Усачев Б. И., Сосновских В. Я. 6-(Трифторметил)-4-оксо-4*H*-пиран-2-карбонитрил: синтез и реакции с *N*-нуклеофилами // XXI Российская молодежная конференция «Проблемы теор. и эксп. химии». Тезисы докладов. – Екатеринбург, 2011. – С. 75-76.
4. Обыденнов Д. Л., Усачев Б. И., Сосновских В. Я. 2,6-Дизамещенные 4-пироны в синтезе 3-(пиразолил)индолов // В кн.: Актуальные проблемы органического синтеза и анализа. – Екатеринбург: УрО РАН, 2010. – С. 110-117.
5. Usachev B. I., Obydenov D. L., Sosnovskikh V. Ya. Novel 6-fluoroalkylated derivatives of 2- and 4-pyrones: convenient synthesis and use as highly reactive R^F-containing building blocks // 21st International symposium: Synthesis in organic chemistry. Abstracts.– Oxford, 2009. – P. P01.
6. Обыденнов Д. Л., Усачёв Б. И., Сосновских В. Я. Взаимодействие производных 6-(трифторметил)комановой кислоты с *N*-нуклеофилами // XX Российская молодежная научная конференция «Проблемы теор. и эксп. химии». Тезисы докладов.– Екатеринбург, 2010. – С. 446.
7. Usachev B. I., Bizenkov I. A., Obydenov D. L., Sosnovskikh V. Ya., Röschenthaler G.-V. 6-(Trifluoromethyl)comanic acid and its derivatives – novel synthons for the preparation of trifluoromethylated compounds // 19th International symposium on fluorine chemistry. Abstracts. – Prague, 2007. – P. A36.