

УТВ. ОД

На правах рукописи

00312416 2001

ЗВЕРЕВА Екатерина Евгеньевна

**РЕАКЦИИ ЭЛЕКТРОФИЛЬНОЙ ГЕТЕРОЦИКЛИЗАЦИИ
ФУНКЦИОНАЛИЗИРОВАННЫХ АРИЛГИДРАЗОНОВ**

Специальность 02.00.03 – Органическая химия

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Екатеринбург-2000

Работа выполнена на кафедре технологии органического синтеза Уральского государственного технического университета - УПИ.

Научные руководители: профессор, доктор химических наук
Бакулев В. А.;
старший научный сотрудник,
кандидат химических наук

Бельская Н. П.

Официальные оппоненты: профессор, доктор химических наук
Масливец А. Н.;
профессор, доктор химических наук

Салютин В. И.

Ведущая организация **Уральский государственный университет**

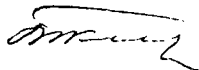
Защита состоится 25 декабря 2000 года в 15 часов на заседании диссертационного совета Д 063. 14. 09 в Уральском государственном техническом университете- УПИ по адресу: ул. Мира, 28, третий учебный корпус УГТУ-УПИ, аудитория Х- 420.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Уральского государственного технического университета - УПИ.

Автореферат разослан 24 ноября 2000 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

ст. науч. сотр., канд. хим. наук



Кокшарова Т.Г.

Г 26-4,0
2000 11 - 24 18 0

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы

Арилгидразоны известны уже более 100 лет, но до сих пор они привлекают внимание химиков-синтетиков. Такой интерес связан не только с их доступностью в синтетическом плане, но и с теми интересными химическими, физическими и биологическими свойствами, которыми они обладают. Известно, что гидразоны способны вступать в реакции с электрофильными, нуклеофильными агентами и радикалами, а также в реакции циклоприсоединения. Они являются удобными синтонами в синтезе разнообразных гетероциклических систем. Но, несмотря на многообразие превращений, которые использовались для модификации гидразонов, а также синтеза гетероциклических производных на их основе, реакции с такими эффективными электрофильными агентами, как ортоэфиры, галогенокетоны и галогенопиридины, для них практически не использовались.

Особый интерес в плане синтеза новых гетероциклов представляют функционализированные гидразонопроизводные, содержащие наряду с гидразонной группой еще один или несколько нуклеофильных центров. При исследовании их реакций с биелектрофилами возможна реализация различных направлений реакции циклизации с участием разных комбинаций нуклеофильных центров в зависимости от их реакционной способности, условий проведения реакции и природы используемого реагента. При этом последовательная защита наиболее реакционноспособных функциональных групп позволит изменять направление электрофильной атаки в исследуемых взаимодействиях и, в конечном счете, не только прогнозировать структуру образующихся продуктов, но и в некоторой степени управлять процессом гетероциклизации.

Таким образом, функционализированные гидразоны являются перспективными исходными соединениями для синтеза азотсодержащих гетероциклических систем.

Работа проведена при финансовой поддержке Минобрнауки РФ (С-Петербург, грант 97-0-9.4235).

Цель работы

Настоящая работа посвящена исследованию реакций производных 2-арилгидразоноуксусной кислоты, содержащих дополнительные функциональные

группы, в том числе проявляющих нуклеофильные свойства, с электрофильными агентами с целью изучения как фундаментальных аспектов реакционной способности функционализированных гидразонов, так и разработки новых методов синтеза азотсодержащих гетероциклических систем.

Научная новизна

В результате проведенных исследований арилгидразонов, содержащих дополнительные функциональные группы (амидную, циано, этоксикарбонильную, амидоксимную, азидную и фрагмент аминопиразолона) с биелектрофильными агентами, нами было показано, что строение полученных продуктов определяется как природой исходного гидразона, так и типом используемого реагента.

Систематическое исследование реакции арилгидразонацетамидов с ортоэфирами с использованием различных растворителей, катализаторов и температурных условий позволило идентифицировать ранее не описанный в литературе промежуточный циклический продукт этого взаимодействия.

Синтезирован широкий ряд новых 2,5-дигидро-1*H*-(1,2,3)-триазолов, 2,5-дигидро-1,2,4-триазин-5-онов, 2,3,4,5-тетрагидро-1,2,4-триазин-5-онов, *N*-гидрокси-2,5-дигидро-1,2,4-триазинов, арилгидразоно-1,2,4-оксадиазолил-ацетамидов и 2,6-дигидропиразолол[3,4-*e*][1,2,4]триазин-7-онов.

Показано, что наиболее реакционноспособным центром в реакции исследуемых соединений с электрофильными агентами является амидоксимная группа. Образующиеся при взаимодействии таких гидразонопроизводных с ортоэфирами 1,2,4-оксадиазолы уже при комнатной температуре претерпевают перегруппировку Боултона-Катрицкого с участием аминного атома азота гидразонной группы.

Впервые показано, что при нагревании гидразонопроизводных, содержащих *O*-замещенную амидоксимную группу, происходит образование 1,2,3-триазолов.

Впервые исследована реакционная способность 2-арилгидразоно-2-цианокрбоксазидов в условиях перегруппировки Курциуса и реакции Штаудингера. Показано, что введение гидразонной группировки приводит к снижению реакционной способности азидной и фосфоралиденамидной групп.

Практическая ценность

Синтезированы новые гидразонопроизводные, содержащие азидную,

фосфоралиденамидную и амидоксимную группы.

В результате проведенного исследования предложены новые удобные методы синтеза 1,2,4-дигидро- и тетрагидротриазинов, 5-амино- и 5-оксо-2,5-дигидро-1*H*-1,2,3-триазолов и 2,6-дигидропиразоло[3,4-*e*][1,2,4]триазинов, которые могут представлять интерес в качестве потенциальных биологически активных соединений.

Публикации и апробация работы

По материалам диссертации опубликовано три статьи. Результаты работы доложены на четырех международных (International Memorial I. Postovsky, Екатеринбург-1998; ICOS-12, Венеция-1998; ЕСНС-ХVIII, Руан-1998; ICOS-13, Варшава-2000) и шести российских (Екатеринбург-1998, 1999, 2000; Санкт-Петербург-1999, Байкальские чтения-2000, Суздаль-2000) конференциях по органическому синтезу.

Объем и структура работы

Диссертационная работа изложена на 134 страницах машинописного текста и состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части и выводов, а также содержит 34 таблицы и 7 рисунков. Список цитируемой литературы включает 175 наименований.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Первая глава представляет собой аналитический обзор литературы по реакциям гидразонов с электрофильными реагентами, на основании которого сделан выбор объекта исследования.

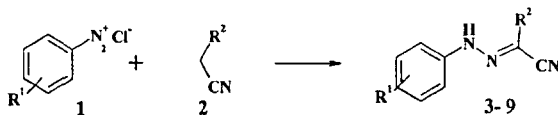
Во *второй главе* описаны результаты собственных исследований автора.

2.1. Синтез функционализированных арилгидразонов

Основным методом синтеза гидразонов является конденсация карбонильных соединений с различными гидразинопроводными. Подобные гидразоны обычно содержат в своей структуре алкильный, арильный или гетероарильный радикал, и дополнительная функционализация возможна лишь с помощью дальнейшей модификации различными агентами.

Классическим методом получения гидразонов, позволяющим сразу ввести в молекулу одну или даже несколько различных функциональных групп (карбонильную, амидную, эфирную, цианогруппу и т. д.), является со-

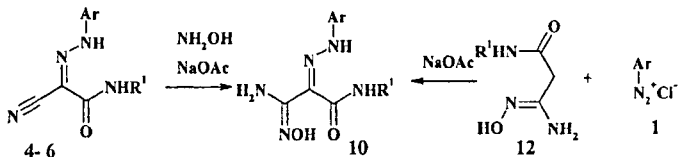
четание солей диазония в нейтральной среде с 1,3-дикарбонильными соединениями по активной метиленовой группе.



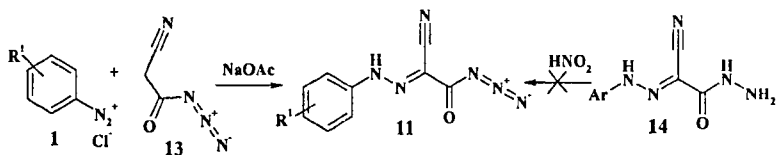
3-6 $R^2 = \text{CONHR}$ (3 $R = \text{H}$, 4 $R = \text{CH}_3$, $R = \text{C}_2\text{H}_5$, $R = \text{C}_2\text{H}_4\text{OCH}_3$, $R = \text{C}_4\text{H}_9$, $R = \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, 5 $R = \text{C}_6\text{H}_5$, 6 $R = \text{C}_6\text{H}_{11}$); 7 $R^2 = \text{COOC}_2\text{H}_5$, 8 $R^2 = \text{CN}$, 9 $R^2 = \text{CONHCONH}_2$
 $R^1 = 4\text{-OC}_2\text{H}_5$, 4- OCH_3 , 4- CH_3 , H , 4- Cl , 3- Cl , 2- F , 2- CH_3 -3- Cl , 4- F , 2,4-ди- Cl , 4- COOH , 3- CF_3 -4- Cl , 2- CF_3 , 3- CF_3 , 4- COOC_2H_5 , 3,5-ди- CF_3 , 4- NO_2

Таким образом, нами были получены арилгидразоноцианацетамиды 3- 6, арилгидразоноцианацетоацетаты 7, арилгидразономалононитрилы 8 и арилгидразоноцианоацетилкарбамиды 9 с выходами от 80 до 100%.

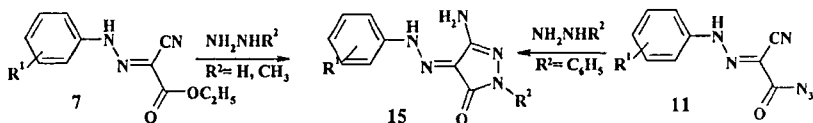
Синтез арилгидразоноамидоксимов 10 и гидразонокарбоксазидов 11 осуществлен аналогично соответствующим производным циануксусной кислоты, полученным либо взаимодействием гидроксиламина с цианоксусным эфиром, либо диазотированием цианоацетгидразида.



12а-д: а $R^1 = \text{CH}_3$, б $R^1 = \text{C}_2\text{H}_5$, в $R^1 = \text{C}_4\text{H}_9$, г $R^1 = \text{C}_6\text{H}_{11}$, д $R^1 = \text{C}_6\text{H}_5$; 10а-е: а $\text{Ar} = 4\text{-C}_6\text{H}_4\text{Cl}$, $R^1 = \text{CH}_3$, б $\text{Ar} = 4\text{-C}_6\text{H}_4\text{Cl}$, $R^1 = \text{C}_2\text{H}_5$, в $\text{Ar} = 4\text{-C}_6\text{H}_4\text{Cl}$, $R^1 = \text{C}_4\text{H}_9$, г $\text{Ar} = 4\text{-C}_6\text{H}_4\text{Cl}$, $R^1 = \text{C}_6\text{H}_{11}$, д $\text{Ar} = 4\text{-C}_6\text{H}_4\text{COOC}_2\text{H}_5$, $R^1 = \text{CH}_3$, е $\text{Ar} = 4\text{-C}_6\text{H}_4\text{Cl}$, $R^1 = \text{C}_6\text{H}_5$



11а-и: а $R^1 = 4\text{-OCH}_3$, б $R^1 = 4\text{-CH}_3$, в $R^1 = \text{H}$, г $R^1 = 4\text{-Cl}$, д $R^1 = 2\text{-CF}_3$, е $R^1 = 3\text{-CF}_3$, ж $R^1 = 4\text{-COOH}$, з $R^1 = 4\text{-COOC}_2\text{H}_5$, и $R^1 = 4\text{-NO}_2$



15а-е: а $R^2 = \text{CH}_3$, $R^1 = 4\text{-OCH}_3$; б $R^2 = \text{CH}_3$, $R^1 = \text{H}$; в $R^2 = \text{CH}_3$, $R^1 = 4\text{-Cl}$; г $R^2 = \text{CH}_3$, $R^1 = 4\text{-COOC}_2\text{H}_5$; д $R^2 = \text{C}_6\text{H}_5$, $R^1 = 4\text{-Cl}$; е $R^2 = \text{H}$, $R^1 = 2\text{-COOH}$

Для получения арилгидразонов **15**, содержащих в молекуле гетероциклический фрагмент, удобным является использование реакции гидразонов **7**, **11** с гидразином и его производными.

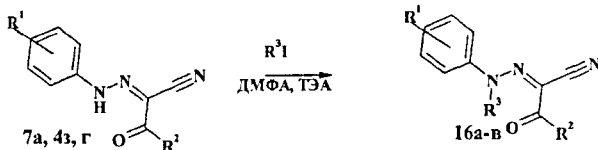
Таким образом, реакциями азосочетания ароматических солей диазотирования с производными малоновой кислоты и модификацией циано, сложноэфирной и карбоксазидной групп производных 2-арилгидразоноуксусной кислоты получены разнообразные по структуре функционализированные арилгидразоны- исходные соединения для проведения дальнейших исследований.

2.2. Реакции гетероциклизации арилгидразоноцианоацетамидов

Гидразоны вступают в реакции с различными электрофильными агентами, в том числе и с образованием гетероциклических производных. Однако, несмотря на обширность проведенных исследований, в литературе не представлены реакции с одновременным участием аминного атома азота гидразонной и амидной групп с такими электрофильными циклизующими агентами, как ортоэферы, а также с биелектрофильными агентами (галогенкетоны и пентафторпиридин).

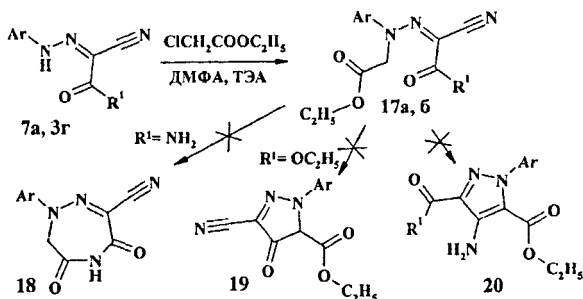
2.2.1. Реакции алкилирования и арилирования

С целью определения направления реакции алкилирования 2-арилгидразонопроизводных уксусной кислоты галоидпроизводными нами было изучено взаимодействие арилгидразонов **4** и **7** с йодистым метилом и йодистым этилом с использованием различных растворителей, основных агентов и температурных режимов. При этом было установлено, что оптимальными условиями протекания взаимодействия является нагревание от 40 до 80°C в диметилформамиде в присутствии триэтиламина. Во всех случаях, несмотря на наличие в молекуле нескольких реакционных центров, образуются продукты алкилирования по аминному атому азота гидразонного фрагмента молекулы **16**.



7a R¹= 4-COOC₂H₅, R²= OC₂H₅, **4z**, **7**: **з** R¹= 4-COOC₂H₅, R²= NHCH₃, **г** R¹= 4-Cl, R²= NHCH₃, **16a-в**: **а** R¹= 4-COOC₂H₅, R²= OC₂H₅, R³= CH₃; **б** R¹= 4-COOC₂H₅, R²= NHCH₃, R³= CH₃; **в** R¹= 4-Cl, R²= NHCH₃, R³= C₂H₅

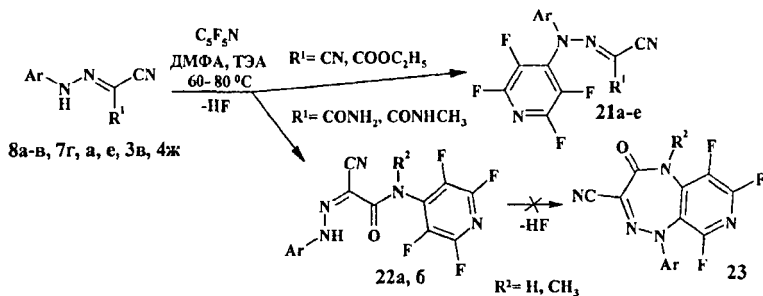
Использование в этой реакции этилхлорацетата, содержащего два электрофильных центра, также привело к образованию продуктов алкилирования по аминному атому азота 17.



17a Ar= 4-C₆H₄COOC₂H₅, R¹= OC₂H₅, 3r, 17b Ar= 4-C₆H₄COOC₂H₅, R¹= NH₂

Попытки интенсифицировать процесс с использованием более жестких оснований и повышения температуры к успеху не привели.

Известно, что высокой реакционной способностью по отношению к нуклеофильным реагентам обладают перфторпиридины. Для исследуемых нами гидразонов можно ожидать взаимодействия с образованием как линейного продукта замещения по одному из нуклеофильных центров, так и циклического продукта с участием одновременно двух нуклеофильных центров 23. Нами было показано, что при проведении реакции гидразонов 7, 8 с пентафторпиридином образуются соответствующие производные 2-арил-2-(2,3,5,6-тетрафторпиридил-4-ил)-гидразономаленовой кислоты 21.



8a-в, 7r, e, 21a-e: а R¹= CN, Ar= 3-C₆H₄Cl, б R¹= CN, Ar= 4-C₆H₄COOH, в R¹= CN, Ar= 2-C₆H₄F; г R¹= COOC₂H₅, Ar= 4-C₆H₄Cl, д R¹= COOC₂H₅, Ar= 4-C₆H₄COOC₂H₅, е R¹= COOC₂H₅, Ar=2-C₆H₄F; 3в, 22a R²= H, Ar= 4-C₆H₄Cl, 4ж, 22b R²= CH₃, Ar= 2,4-C₆H₄-ди Cl

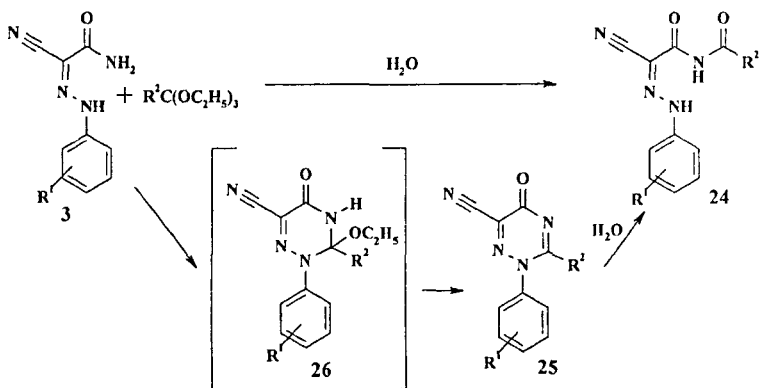
Использование в этой реакции арилгидразоноцианоацетамидов 3, 4 привело к образованию продуктов взаимодействия по атому азота амидной

функции. Проведение реакции в более жестких условиях для реализации дальнейшей гетероциклизации с образованием конденсированной системы с участием гидразонной группы не дало желаемого результата.

Таким образом, исследование реакций алкилирования и арилирования арилгидразонов фторпиридином показало, что строение образующихся продуктов зависит как от строения исходных гидразонопроизводных, так и от типа используемого агента. Так, реакция алкилирования галоидными алкилами протекает только по гидразонной функции. Для реакции арилирования пентафторпиридином возможно как образование N-пиридиниевых гидразонопроизводных, так и продуктов арилирования по карбамоильной группе в случае арилгидразоноцианацетамидов.

2.2.2. Реакции с ортоэфирами

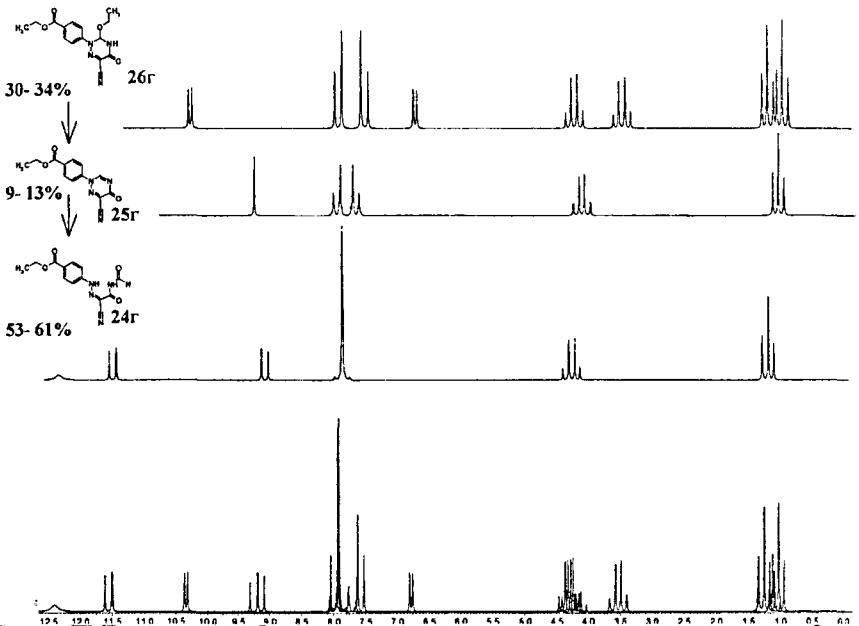
С целью синтеза новых триазинопроизводных нами была изучена реакция 2-арилгидразоноацетамидов с такими высокореакционноспособными циклизующими агентами, как ортоэфир. Взаимодействие арилгидразоноцианацетамидов **3** с триэтилортоформиатом и триэтилортоацетатом проводилось с использованием различных растворителей и температурных условий, а также с использованием каталитических добавок различных кислот. При кипячении **3** в течение 20 часов в уксусном ангидриде нами были получены гидразоноацетамиды **24**, которые могли быть продуктами гидролиза первоначально образующихся 2,5-дигидро-1,2,4-триазин-5-онов **25**.



3а-ж: а R¹ = 4-OCH₃, б R¹ = H, в 4-Cl, г R¹ = 4-COOC₂H₅, д R¹ = 4-NO₂, е R¹ = 3-CF₃, ж R¹ = 3,5-диCF₃; 24а-е: R² = H, а R¹ = 4-OCH₃, б R¹ = H, в R¹ = 4-Cl, г R¹ = 4-COOC₂H₅, д R¹ = 4-NO₂, е R¹ = 3-CF₃; 24ж-к: R² = CH₃, ж R¹ = 4-Cl, з R¹ = 4-COOC₂H₅, и R¹ = 4-NO₂, к R¹ = 3,5-диCF₃; 25а-е: R² = H, а R¹ = 4-OCH₃, б R¹ = H, в R¹ = 4-Cl, г R¹ = 4-COOC₂H₅, д R¹ = 4-NO₂, е R¹ = 3-CF₃; 25ж, з: R² = CH₃, ж R¹ = H, з R¹ = 4-NO₂; 25и R² = C₂H₅, R¹ = H.

Кипячение **3** в сухом *m*-ксилоле с отгонкой образующегося в ходе реакции этилового спирта позволило получить в качестве единственного конечного продукта исследуемой реакции 2,5-дигидро-2-арил-5-оксо-1,2,4-триазинкарбонитрилы **25**.

При исследовании реакции арилгидразона **3г** с этилортоформиатом при кипячении в диметилформамиде через 2 часа, а также в толуоле через 20 часов с помощью ТСХ было зафиксировано исчезновение исходного гидразона, и полученная смесь была исследована с помощью спектроскопии ПМР. Анализ полученного спектра (см. рисунок) показал наличие трех соединений, последовательно образующихся в ходе реакции.

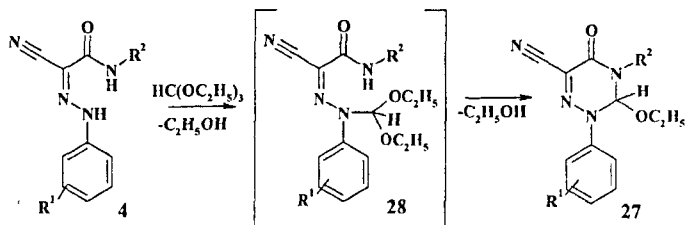


Спектр ПМР продуктов, образующихся в реакции арилгидразонаcianoацетамида **3г** с триэтилортоформиатом.

Так, были выделены сигналы ранее полученных в индивидуальном виде соединений **24** и **25**. Триазинон **25**, содержание которого в смеси минимально (9-13%), хорошо идентифицируется по присутствию в спектре ПМР синглета в области 9.5 м.д. Наибольшее количество **24** (53-61%) подтверждает, что реакция смещена в сторону образования более устойчивого линейного продукта **24**. Следует также отметить, что в ходе этого эксперимента нам удалось установить, что одним из промежуточных продуктов является

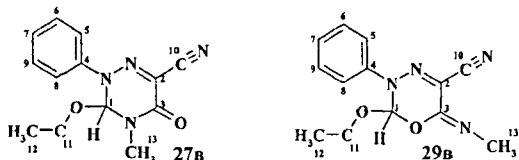
5-оксо-3-этокси-2-(4-этоксикарбонилфенил)-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,4-триазин-6-карбонитрил (**26г**). При этом процентное содержание циклического 2,3,4,5-тетрагидро-1,2,4-триазин-6-карбонитрила **26г** более высокое (30-34%), чем для 2,5-дигидропроизводного **25г**. По-видимому, в форме тетрагидропроизводного триазиновой структура более устойчива.

Для подтверждения сделанного предположения нами была проведена реакция ортоформиата с N-замещенными арилгидразоцианоацетамидами **4**, для которых становится невозможным отщепление третьей молекулы этилового спирта, и единственными продуктами взаимодействия являются 2-арил-5-оксо-3-этокси-2,3,4,5-тетрагидро[1,2,4]-триазин-6-карбонитрилы **27**, содержащие в положении 4 триазинового цикла алкильный заместитель.



4, 27 а-к: R² = CH₃, а R¹ = 4-OCH₃, **б** R¹ = 4-CH₃, **в** R¹ = H, **г** R¹ = 4-Cl, **д** R¹ = 4-F, **е** R¹ = 3-CF₃, **ж** R¹ = 2,4-ди-Cl, **з** R¹ = 4-COOC₂H₅, и R¹ = 4-NO₂, **к** ArR¹ = β-Нафтил; **4, 27 л-п:** R² = C₂H₅, **л** R¹ = 4-CH₃, **м** R¹ = 4-Cl, **н** R¹ = 3-CF₃; **4, 27 о-р:** R² = C₂H₄OCH₃, **о** R¹ = 4-OCH₃, **п** R¹ = 4-Cl, **р** R¹ = 4-NO₂; **4, 27 с-ф:** R² = C₄H₉, **с** R¹ = 4-OCH₃, **т** R¹ = 4-CH₃, **у** R¹ = 4-Cl, **ф** R¹ = 4-NO₂; **4, 27 х-ч:** R² = CH₂C₆H₅, **х** R¹ = 4-OCH₃, **ц** R¹ = 4-Cl, **ч** R¹ = 4-NO₂

Строение продуктов **27** было подтверждено данными ИК- спектроскопии, масс- спектрометрии, спектроскопии ЯМР ¹H и ¹³C, а также элементного анализа. Следует отметить, что в этой реакции не исключается возможность циклизации с участием другого нуклеофильного центра - атома кислорода карбоксамидной группы. Такое направление циклизации предполагает в качестве продукта реакции образование оксадиазина **29**.

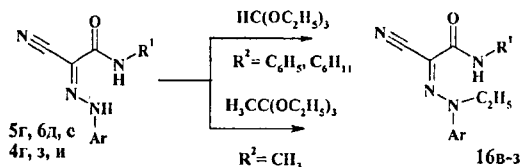


Однако характер наблюдаемых сигналов в спектре ЯМР ¹³C для атома C(1) (дублет кватетов), а также наличие соответствующих констант спин-спинового взаимодействия (³J_{C(13)-H(1)} = 2,0 Гц, ³J_{C(1)-H(13)} = 3,3 Гц) однозначно

говорит об образовании именно триазинового, а не оксадиазинового циклического продукта.

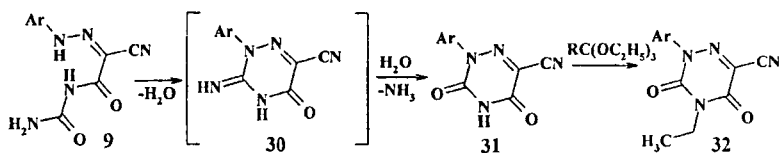
Известно, что 1,2,4-триазин-5-оны устойчивы к действию кислот и оснований. Синтезированные нами триазины **25** являются более лабильными соединениями. Выделить их в индивидуальном виде оказалось возможным только в специальных условиях, предполагающих полное отсутствие влаги: присоединение молекулы воды немедленно приводит к разрыву связи N(2)-C(3) и образованию N-ацилпроизводных **24**, причем добавление кислоты ускоряет процесс расщепления цикла. Триазины **27** являются более устойчивыми соединениями. При их кипячении в спирте в присутствии эквивалентных количеств серной кислоты происходит распад с образованием исходных гидразонов **4**.

В отличие от реакций гидразонов **4**, замещенных по атому азота амидной группы алкилами нормального строения, взаимодействие N-фенил- и N-циклогексилкарбоксамидопроизводных **5** и **6** с триэтилортоформиатом привело к образованию 2-(арилэтилгидразоно)-2-цианоацетамидов **16г-е**.



5г, 6д, и, 16 г-е: г Ar= 4-C₆H₄Cl, R¹= C₆H₅; д Ar= 4-C₆H₄COOC₂H₅, R²= C₆H₁₁.
е Ar= 4-C₆H₄OC₂H₅, R²= C₆H₁₁; **16 ж, з:** R¹= CH₃, **ж** Ar= 4-C₆H₄COOC₂H₅, **з** Ar= 4-C₆H₄NO₂

Использование в этой реакции в качестве исходных соединений гидразонопроизводных мочевины **9** привело к образованию триазиндионов **32**. При этом ортоэфир участвует в реакции только как алкилирующий агент, поскольку быстрее проходит реакция внутримолекулярной конденсации.



9а-м, 32а-м: а Ar= 4-C₆H₄OC₂H₅, б 4-C₆H₄OCH₃, в C₆H₅, г 4-C₆H₄CH₃, д 4-C₆H₄Cl.
е 4-C₆H₄F, **ж** 2-CH₃,3-Cl-C₆H₃, **з** 2,4-диCl-C₆H₃, **и** 2-C₆H₄CF₃, **к** 4-C₆H₄COOC₂H₅,
л 3-CF₃,4-Cl-C₆H₃, **м** 4-C₆H₄NO₂;

R= H, CH₃

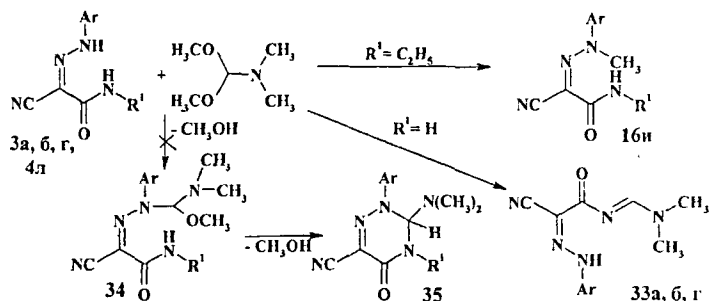
Таким образом, направление реакции производных 2-арилгидразоноацетамида с ортоэфирами определяется природой обоих реагентов. В результате спектрального исследования реакции 4-этоксикарбонилфенилгидразоноцианоацетамида с триэтилортоформиатом был идентифицирован промежуточный продукт исследуемой реакции - 2,3,4,5-тетрагидро-1,2,4-триазин-5-он и подтвержден механизм циклизации различных диаминпроизводных с ортоэфирами.

2.2.3. Реакции арилгидразоноцианоацетамидов с *N,N*-диметилформамидодиметилацеталем

С целью определения границ применения метода синтеза 1,2,4-триазин-5-онов мы исследовали реакцию арилгидразоноцианоацетамидов с диметилформамидодиметилацеталем. Наличие в этом реагенте только двух (в отличие от ортоэфиров) алкоксильных групп предполагает возможность получения продукта, характерного для одной из промежуточных стадий исследуемого процесса гетероциклизации арилгидразонов с ортоэфирами.

Было показано, что продуктами реакции арилгидразоноцианоацетамидов **3** с диметилформамидодиметилацеталем являются арилгидразоно-*N*-диметиламинотимелен-2-цианоацетамиды **33**.

В случае использования в этой реакции *N*-алкилкарбамоилзамещенных арилгидразонов **4** образование азометинов типа **16** с диметилацеталем невозможно. Поэтому мы предполагали, что для этой реакции, так же как и для реакции с ортоэфирами, можно ожидать образования циклических продуктов с участием обеих NH-групп. Однако выделенный с 57 %-ным выходом продукт представлял собой *n*-толилгидразоно-*N*-этилацетамид **16н**.



16н $R^1 = C_2H_5$, $Ar = 4-C_6H_4CH_3$; **33 а, б, г:** а $Ar = 4-C_6H_4OCH_3$, б $Ar = C_6H_5$, г $Ar = 4-C_6H_4COOC_2H_5$

Таким образом, как и для реакции с ортоэфирами, продукты, образующиеся при взаимодействии с диметилацеталем, определяются строением используемых гидразонов, и, в случае отсутствия заместителя в амидном фрагменте, атака электрофильного агента происходит по амидному атому азота. Это косвенно подтверждает возможность взаимодействия ортоэфиров в первую очередь с образованием прожutoчного имидоэфира с участием именно амидной группы. Для замещенных по амидной функции гидразонов не реализуется процесс гетероциклизации вследствие малой реакционной способности используемого реагента и, как и в реакции с триэтилортоацетатом, наблюдается исключительно алкилирование (метилирование) гидразонного атома азота.

2.3. Реакции гетероциклизации арилгидразоноамидоксимов

Синтез соединений, содержащих N-OH группу, является одним из путей получения новых потенциальных биологически активных соединений. Соединения, которые имеют в структуре наряду с гидразонной группой такие активные группировки, как амидная и амидоксимная, в литературе не представлены.

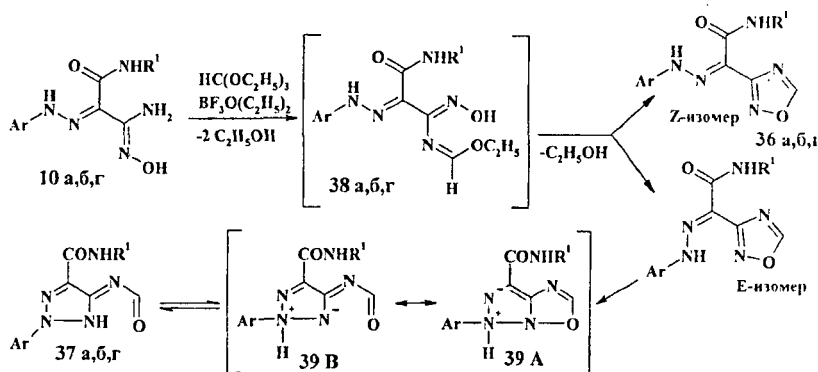
2.3.1. Взаимодействие арилгидразоноамидоксимов с ортоэфирами

Наличие в молекуле арилгидразоноамидоксимов нескольких нуклеофильных центров предполагает образование в их реакциях с электрофильными циклизующими агентами нескольких циклических продуктов в зависимости от реакционной способности функциональных групп. Согласно литературным данным, наиболее вероятным является образование 1,2,4-оксадиазолов, которое возможно уже при комнатной температуре.

Реакцию арилгидразонокарбамидоксимов **10** с триэтилортоформиатом проводили в диметилформамиде при комнатной температуре в присутствии каталитических количеств эфирата трехфтористого бора. С помощью ТСХ было зафиксировано образование двух соединений, которые удалось разделить методом дробной кристаллизации из этилового спирта.

На основании анализа данных ИК-, ПМР- и масс-спектров для одного из них была предложена структура 2-арилгидразоно-N-алкил-2-(1,2,4)-оксадиазол-3-ил-ацетамида **36** - продукта гетероциклизации с участием нуклеофильных центров только амидоксимной группы (NH₂ и N-OH). Образование в этих условиях второго продукта - 2-арил-5-формилимино-2,5-дигидро-1H-[1,2,3]триазолкарбоксамиды **37**, выделенного с выходом 25%, можно объ-

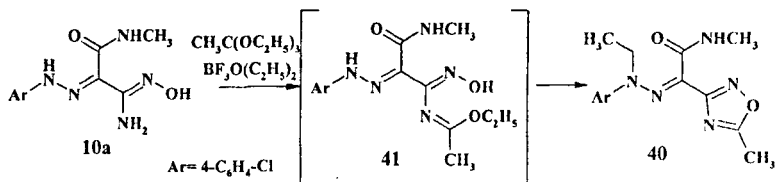
яснить как результат перегруппировки Боултона-Катрицкого, сопровождающейся 1,5-сдвигом протона.



36a, б, г, 37a, б: а Ar = 4-C₆H₄Cl, R¹ = CH₃, б Ar = 4-C₆H₄Cl, R¹ = C₂H₅, г Ar = 4-C₆H₄Cl, R¹ = C₆H₁₁

Следует отметить, что в перегруппировке участвует лишь **E**-изомер соединения **36**, поскольку только для него может реализоваться пространственно благоприятная структура для образования пенталеновой системы **39С** с линейной трехцентровой четырехэлектронной O-N-N связью. **Z**-Изомер в процессе перегруппировки не участвует и, по-видимому, в этих условиях выделяется в виде гидразоноизоксазола **36**. При кипячении в высококипящем растворителе процесс перегруппировки завершается полностью, вероятно, благодаря возможности перехода **Z**-изомера **36** при повышенной температуре в более выгодный для трансформации в триазольный цикл **E**-изомер.

Использование в исследуемой реакции арилгидразоноамидоксима **10a** с триэтилортоацетатом в качестве электрофильного агента приводит к образованию единственного конечного продукта **40**.



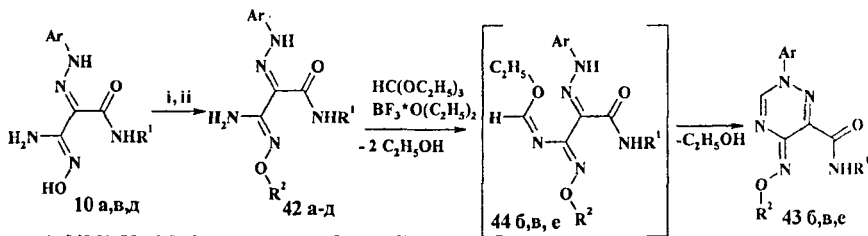
При этом наряду с гетероциклизацией произошло этилирование гидразонного атома азота исходного соединения **10a**. В этом случае описанная

выше перегруппировка становится невозможной, и единственным конечным гетероциклическим производным является оксадиазол 40.

Проведенное исследование показало, что основным продуктом в реакции арилгидразоаминоксидов с ортоэфирами при комнатной температуре являются арилгидразо-*N*-алкил-2-(1,2,4)-оксадиазол-3-ил-ацетамида, и реакция затрагивает лишь амидоксимную группу. Полученные продукты 36 в форме *E*-изомера подвергаются перегруппировке Боултона-Катрицкого в 2-арил-5-формилимино-(1,2,3)-триазол-4-алкилкарбоксамиды даже при комнатной температуре; при кипячении в ортоэфире перегруппировка происходит быстрее, чем циклизация с ортоэфирами. В случае использования в качестве циклизующего агента ортоацетата продуктом реакции являются более стабильные 2-арилэтилгидразо-*N*-алкил-2-(5-метил-(1,2,4)-оксадиазол)-3-ил-ацетамида.

2.3.2. Реакции гетероциклизации *O*-замещенных гидразоаминоксидов с ортоэфирами

Проведенные исследования реакции амидоксидов 10 с ортоэфирами показали, что в первую очередь в циклизации участвует амидоксимный фрагмент. С целью ограничения числа реакционных центров и изменения направления взаимодействия с этилортоэфирами нами была исследована возможность предварительной защиты одного из нуклеофильных центров гидразопроизводных 10. Для этого в реакции с алкилиодидами и хлорангиридами были получены их *O*-алкил- и *O*-ацилпроизводные 42.



i = R¹, NaOH, C₂H₅OH; ii = H₃C-C₆H₄-COCl-*n*, TФ

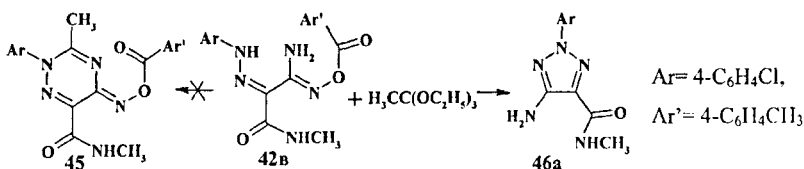
42а-е, 43б, в, е: а Ar = 4-C₆H₄Cl, R¹ = CH₃, R² = CH₃, б Ar = 4-C₆H₄Cl, R¹ = CH₃, R² = C₂H₅, в Ar = 4-C₆H₄Cl, R¹ = CH₃, R² = 4-COC₆H₄CH₃, г Ar = 4-C₆H₄Cl, R¹ = C₄H₉, R² = CH₃, д Ar = 4-C₆H₄COOC₂H₅, R¹ = CH₃, R² = C₂H₅, е Ar = 4-C₆H₄Cl, R¹ = C₆H₅, R² = C₂H₅

Исследование реакции *O*-замещенных арилгидразоаминоксидов 42 с триэтилортоформиадом проводили в диметилформамиде при 50-55⁰С в присутствии эфирата трехфтористого бора. На основании данных ИК, ПМР и

масс-спектров полученным продуктам предложена структура 2-арил-5-*N*-гидроксизамещенных-2,5-дигидро-1,2,4-триазин-6-карбонитрилов **43**.

Механизм образования триазинов **43**, вероятно, включает первоначальное образование иминоэфира **44** с последующей гетероциклизацией и отщеплением еще одной молекулы этилового спирта.

Исследование реакции 2-(*N*-(*n*-толуилацетокси)-амидино)-2-((4-хлорфенил)-гидразоно)-*N*-метилацетамида (**42в**) с триэтилортоацетатом в диметилформамиде в присутствии эфирата трехфтористого бора при 70 °С привело к образованию не триазинов типа **45**, как в случае реакции с триэтилортоформиатом, а 5-амино-1,2,3-триазола **46а**.



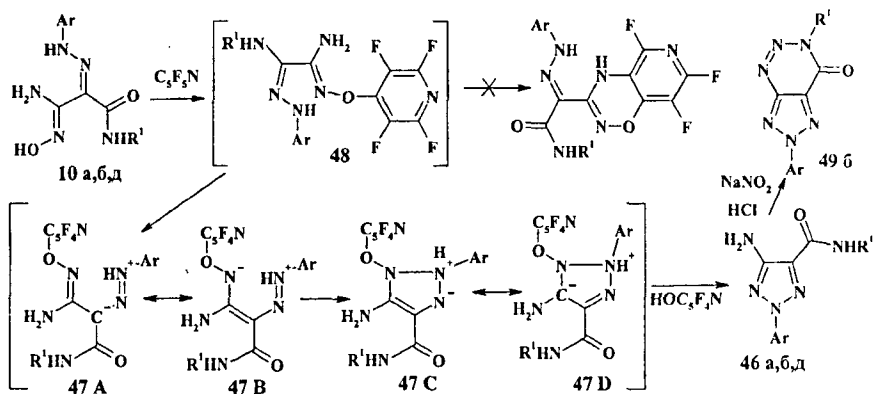
Таким образом, введение алкильных и ацильных заместителей в NOH-группу амидоксимного фрагмента позволило нам изменить направление реакции циклизации гидразонов **10** в реакции с ортоэфирами и разработать новый метод получения *N*-окситриазинопроизводных **43**. Следует отметить, что образование триазинового цикла для *N*-алкил-2-арилгидразоно-2-*N*-оксизамещенных амидоксимов **42** проходит в более мягких условиях в присутствии катализатора кислотного характера, что было невозможно для арилгидразоноцианацетамидов **3**. Введение оксимной группы и замена цианогруппы на карбоксамидную в структуре 2,5-дигидротриазин-5-онов **25** приводит к образованию более стабильных циклических триазинопроизводных по сравнению с ранее синтезированными нами соединениями типа **25**.

2.3.3. Взаимодействие арилгидразоно-*N*-гидроксиамидитов с пентафторпиридином

С целью получения новых гетероциклических производных нами была исследована реакция с пентафторпиридином.

Взаимодействие амидоксимов **10** с пентафторпиридином проводили в диметилформамиде, в присутствии эквимольного количества триэтиламина при 90°С. Данные физико-химических анализов позволили предложить для продуктов исследуемой реакции строение 4-амино-2-арил-1,2,3-триазол-5-карбоксамидов **46**. Образование таких соединений можно объяснить перво-

начальным арилированием N-гидроксигруппы с последующим протеканием реакции 1,5-электроциклизации через промежуточное образование дивиттерионов **47 А**, **47 В** с локализацией отрицательного заряда на атомах 3 и 5 в случае линейных форм **47 А** и **47 В** и на атомах 2 и 4 для циклических форм **47 С** и **47 D**.



Для подтверждения строения 1,2,3-триазола **46б**, нами была проведена характерная для аминогруппы реакция диазотирования аминогруппы нитритом натрия в смеси соляной и уксусной кислот. Соль диазония, образование которой фиксировали с помощью реакции с *m*-фенилендиамином, быстро циклизовалась с образованием 2-(4-хлорфенил)-6-алкил-2,6-дигидро-(1,2,3)-триазоло[4,5-*d*][1,2,3]-триазин-7-она (**49б**).

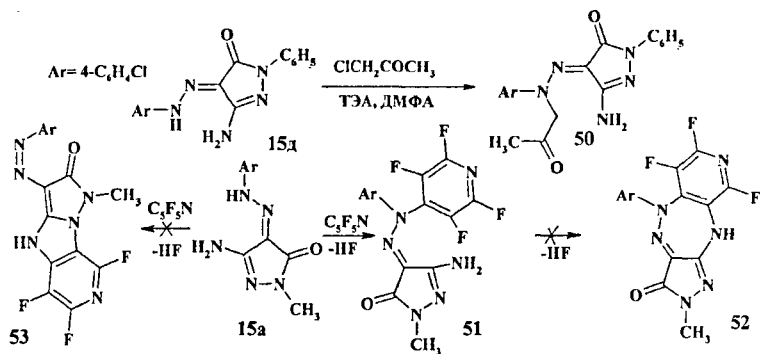
Таким образом, реакция арилгидразоно-N-гидроксиамидинов с пентафторпиридином через промежуточное образование O-арелированных производных **48** приводит к трансформации в триазольный цикл и 2,3,5,6-тетрафторпиридин-4-ол.

2.4. Синтез конденсированных гетероциклических систем на основе арилгидразонов

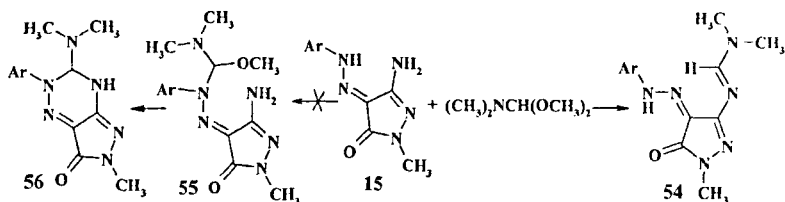
С целью расширения сферы применения предложенного нами метода синтеза 1,2,4-триазинонов реакцией гидразонопроизводных с ортоэфирами и получения конденсированных пиразоло[3,4-*e*][1,2,4]триазинов (близких структурных аналогов пуриновых оснований) нами было проведено исследование реакций арилгидразоноаминопиразолонов **15** с электрофильными циклизующими агентами.

Реакции 3-амино-4-(арилгидразоно)-2,4-дигидро-пиразол-5-онов **15**

с хлорацетоном и пентафторпиридином в диметилформамиде в присутствии триэтиламина приводят к образованию продуктов взаимодействия только по гидразонному фрагменту - соединений **50** и **51**. Попытки осуществить их дальнейшую гетероциклизацию к успеху не привели.

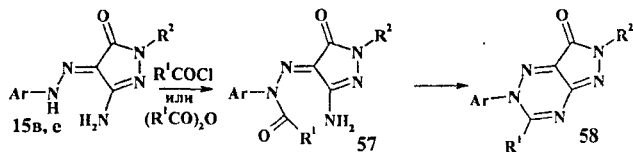


Взаимодействие пиразолонов **15** с *N,N*-диметилформаидодиметилацеталем, в отличие от других электрофильных агентов, протекает по аминному, а не по гидразонному, атому азота и приводит к азометинам **54**.



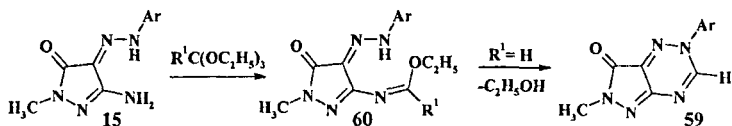
54 а-г: а Ar = 4-C₆H₄OCH₃, б Ar = C₆H₅, в Ar = 4-C₆H₄Cl, г Ar = 4-C₆H₄COOC₂H₅

Ацилирование соединения **15в** хлорангидридом *n*-толуиловой кислоты при кипячении в течение часа в пиридине привело к образованию *N'*-(3-амино-1-метил-5-оксо-1,5-дигидропиразол-4-илиден)-*N*'-(4-хлорфенил)-гидразида *n*-толуиловой кислоты (**57**). И только длительное кипячение пиразолона **15е** в уксусном ангидриде привело к циклизации в 2-арил-3-метил-2,6-дигидропиразоло[3,4-*e*][1,2,4]триазин-7-он **58**.



57 Ar = 4-C₆H₄Cl, R² = CH₃, R¹ = 4-C₆H₄CH₃; **58** Ar = 3-C₆H₄COOH, R² = COCH₃, R¹ = CH₃

Реакция пиразолонов **15** с триэтилортоформиатом при кипячении в сухом *m*-ксилоле дает с хорошими выходами подобные 2-арил-2,6-дигидропиразоло[3,4-*e*][1,2,4]триазин-7-оны **59**.



59а-в: а $Ar = 4-C_6H_4Cl$, б $Ar = 4-C_6H_4OCH_3$, в $Ar = 4-C_6H_4COOC_2H_5$; **60г, д:** г $Ar = 4-C_6H_4COOC_2H_5$, $R^1 = CH_3$, д $Ar = 4-C_6H_4COOC_2H_5$, $R^1 = C_2H_5$

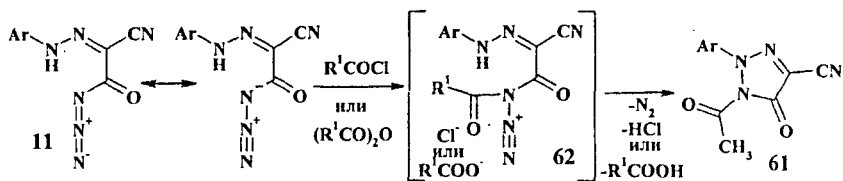
Предложенный механизм реакции гидразонопиразолов **15** с этилортоформиатом, включающий первоначальное образование азометина **60** по аминогруппе пиразольного цикла, подтверждается при использовании в данной реакции менее активных триэтилортоацетата и триэтилортопропионата. При этом единственными продуктами исследуемого взаимодействия были иминоэфиры **60г, д**, дальнейшая циклизация которых в пиразолотриазины типа **59** в этих условиях не происходит.

2.5. Реакции гетероциклизации карбоксазидогидразонов и их производных

Успешный синтез и наработка в достаточных количествах цианоарилгидразонов **11**, содержащих в молекуле карбоксазидную группу, позволили приступить к изучению характерных для карбоксазидов реакций, например перегруппировки Курциуса. В зависимости от условий проведения этой перегруппировки для арилгидразоноацетамидов можно было ожидать получения широкого ряда производных 1,2,4-триазола. Однако, как показали проведенные исследования, арилгидразоноцианоацетазиды **11** практически не подвергаются трансформациям при кипячении в абсолютном этиловом спирте с этилатом натрия и во влажных инертных растворителях с карбоновыми кислотами или алифатическими аминами.

Только при кипячении карбоксазидов **11** в уксусном ангидриде в течение 30 минут или в толуоле с эквимолярным количеством ацилирующего агента в течение 8 часов образуются 2-арил-1-ацил-5-оксо-2,5-дигидро-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбонитрилы **61**.

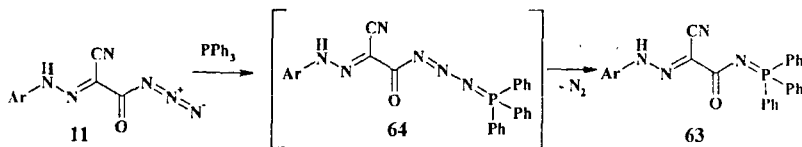
Механизм этого взаимодействия включает атаку ацилирующего агента по α -атому азота азидной группы с последующим взаимодействием с аминным атомом гидразона и отщеплением молекулы азота.



61а-д: а Ar = 4-C₆H₄CH₃, R¹ = CH₃, б Ar = 4-C₆H₄CH₃, R¹ = CF₃, в Ar = 4-C₆H₄CH₃, R¹ = C₆H₅; г Ar = C₆H₅, R¹ = CH₃; д Ar = 4-C₆H₄Cl, R¹ = C₆H₅.

Другим путем вовлечения азидопроизводных в реакции циклизации является получение фосфоралиденамидов в реакции с трифенилфосфинами с дальнейшим взаимодействием с карбонильными соединениями.

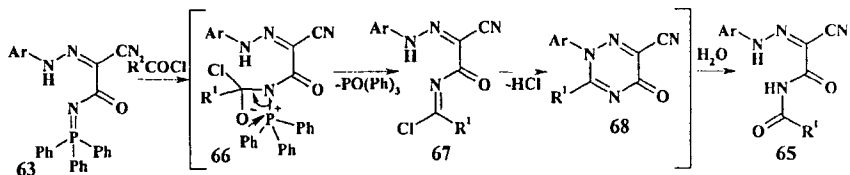
При взаимодействии арилгидразоноацетионитридов **11** с трифенилфосфином в инертном растворителе (эфире, хлороформе, хлористом метиле-не) при комнатной температуре образуются соответствующие арилгидразоноацетилтрифенилфосфоралиденамиды циануксусной кислоты **63**, представляющие собой желтые кристаллические вещества с высокой температурой плавления.



63а-е а Ar = 4-C₆H₄OCH₃, б Ar = 4-C₆H₄Cl, в Ar = 4-C₆H₄COOC₂H₅, г Ar = 4-C₆H₄COOH. д Ar = 2-C₆H₄CF₃, е Ar = 3-C₆H₄CF₃

Изучение реакций с изоцианатами и альдегидами показало, что полученные нами фосфоралиденамиды **63** мало активны и не вступают во взаимодействие с карбонильными соединениями даже при кипячении в высококипящих растворителях. И лишь при кипячении **63** в ксилоле с хлорангидридами удалось выделить новые продукты, которым на основании спектральных данных и элементного анализа было предложено строение дикарбонильных соединений **65**.

Вероятно, первоначально образующийся *N*-(хлорарилметил)-арилгидразоноацетамид **67** циклизуется с отщеплением молекулы хлороводорода в 1,2,4-триазин-5-оксо-6-карбонитрил **68**. Однако, как было нами показано ранее, такие триазинопроизводные очень лабильны и легко гидролизуются с образованием гидразонов типа **65**.



65а,б: а Ar= 4-C₆H₄Cl, R¹= C₆H₅, б Ar= 4-C₆H₄Cl, R¹= C₆H₄CH₃

Таким образом, проведенные нами исследования по изучению реакционной способности гидразонокарбоксазидов **11** и фосфоралиденамидов **63** показали, что синтезированные нами азиды типа **11** и их производные **63** являются малореакционными соединениями, способными вступать только в реакции с ангидридами и хлорангидридами кислот с образованием 5-оксо-2,5-дигидро-1H-1,2,3-триазол-4-карбонитрилов либо N-(2-циано-2-арилгидразоацетил)-бензамидов.

В *третьей главе* приводятся методики синтеза описанных соединений.

ВЫВОДЫ

1. С целью изучения реакций функционализированных гидразонов с электрофильными реагентами нами были синтезированы новые гидразонопроизводные уксусной кислоты, содержащие амидоксимную, карбоксазидную и фосфоралиденамидную группы.
2. Систематическое исследование реакции 2-арилгидразоацетамидов с триэтилортоформиатом и триэтилортоацетатом позволило идентифицировать промежуточный продукт - 2,3,4,5-тетрагидро-1,2,4-триазин, образующийся в реакциях диаминопроизводных с ортоэфирами, и подтвердить предложенный ранее в литературе механизм этой реакции.
3. Предложен новый метод синтеза 1,2,4-триазинового цикла, представляющий собой редко используемую (5+1) комбинацию атомных фрагментов исходных реагентов.
4. Синтезирован широкий ряд неописанных в литературе 2,5-дигидро-, 2,3,4,5-тетрагидро- и дигидропиразоло[3,4-*e*][1,2,4]триазинов, которые как азааналоги пуриновых и пиримидиновых оснований могут представлять интерес в качестве потенциальных биологически активных соединений.

5. Проведено исследование реакции производных 2-арилгидразоноуксусной кислоты с такими электрофильными агентами, как алкилгалогениды, хлоруксусный эфир и пентафторпиридин. Показано, что алкилирование протекает с участием аминного атома азота гидразонной группы, для арилирования в случае отсутствия дополнительных нуклеофильных центров также характерно образование продуктов взаимодействия по гидразонному фрагменту. При введении амидной группы (замещенной или без заместителя) в реакции участвует только второй нуклеофильный центр (амидная группа).

6. Изучена реакция арилгидразонопроизводных, содержащих амидоксимный и амидный фрагменты, с ортоэфирами, и показано, что наиболее реакционноспособной в этом взаимодействии является амидоксимная группа. Для таких гидразонов уже при комнатной температуре происходит образование арилгидразоно-1,2,4-оксадиазолилкарбоксамидов, E-изомер которых в этих условиях подвергается перегруппировке Боултона-Катрицкого в 1,2,3-триазолы.

7. Показано, что использование O-ацил- или O-алкил производных арилгидразоноамидоксимов в реакции с ортоформиатом делает невозможным участие OH-группы и при этом образуются N-гидроксиимино-1,2,4-триазины, являющиеся продуктами взаимодействия других нуклеофильных центров, аминогруппы амидоксимного фрагмента и NH-гидразонной группы. Таким образом, модификация одного реакционного центра позволила нам изменить направление исследуемой реакции и получить не 1,2,4-оксадиазолы, а 1,2,4-триазины, содержащие оксимную группу в 5-м положении цикла.

8. Впервые показано, что даже незначительное нагревание O-ацил- и O-пиридиларилгидразоноамидоксимов приводит к трансформации в 5-амино-2-арил-2*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксамиды.

9. Изучены реакции арилгидразонокарбоксазидов и фосфоралиденамидов при взаимодействии с альдегидами, изоцианатами и хлорангидами карбоновых кислот, и показано, что введение арилгидразонного фрагмента приводит к снижению реакционной способности карбоксазидной группы в условиях перегруппировки Курциуса и реакции Штаудингера. На основании проведенного исследования арилгидразонокарбоксазидов с ангидами и хлорангидами карбоновых кислот предложен новый метод синтеза 2-арил-1-ацил-5-оксо-2,5-дигидро-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбонитрилов.

Основное содержание работы изложено в следующих публикациях:

1. Реакции 2-арилгидразоацетамидов с ортоэфирами. Синтез новых тетрагидро-1,2,4-триазинов / Н.П. Бельская, Е.Е. Зверева, Л.А. Бабушкина, В.А. Бакулев // *ХГС*. 2000. № 9. С. 1224-1234.
2. Зверева Е.Е., Бельская Н.П., Бакулев В.А. Новый метод синтеза 1,2,4-триазин-5-онов. // *ХГС*. 1998. № 12. С. 1698.
3. Synthesis of novel 2,5-dihydro- and 2,3,4,5-tetrahydro-1,2,4-triazine-5-ones from 2-arylhydrazonoacetamides and orthoesters / N.P. Belskaia, E.E. Zvereva, W. Dehaen and V.A. Bakulev // *J. Chem. Res*. 2000. № 12. P. 576-578.
4. Belskaya N.P., Zvereva E.E., Bakulev V.A. Synthesis and Properties of 1,2,4-Triazin-5-ones // *International Memorial I. Postovsky Conference on Organic Chemistry: Abstracts*. USTU, 1998. P. 48.
5. Belskaia N.P., Zvereva E.E. Synthesis 2-Aryl-2,3-dihydrotriazine-5-ones // *12th International Conference on Organic Synthesis. (ICOS-12): Book of Abstracts*. Venezia (Italy), 1998. P. 413.
6. Belskaia N.P., Zvereva E.E., Bakulev V.A. Synthesis of 1,2,4-Triazin-5-ones from Arylhydrazones and Orthoesters // *XVIIIth European Colloquium on Heterocyclic Chemistry: Book of Abstracts*. Rouen (France), 1998. P.101.
7. Synthesis of Novel Triazines and Thiadiazines / N.P. Belskaia, E.E. Zvereva, I.V. Paramonov, V.A. Bakulev. // *13th International Conference on Organic Synthesis. (ICOS-13): Book of Abstracts*. Warsaw (Poland), 2000. P.158.
8. Зверева Е.Е., Бельская Н.П., Бакулев В.А. Синтез 2-арил-2,3-дигидротриазинов. // *I Всероссийская конференция по химии гетероциклов памяти А.Н. Коста: Сборник тезисов*. Суздаль, 2000. С. 182

Подписано в печать 21.11.2000

Формат 60×84 1/16

Бумага типографская

Офсетная печать

Усл. печ. л. 1,39

Уч. – изд. л. 1,12

Тираж 100

Заказ 331

Бесплатно

Издательство УГТУ-УПИ
620002, г. Екатеринбург, ул. Мира, 19
Ризография НИЧ УГТУ-УПИ