

**Химия и биологическая активность
синтетических и природных соединений**

**КИСЛОРОД- И
СЕРУСОДЕРЖАЩИЕ
ГЕТЕРОЦИКЛЫ**

Под редакцией докт. хим. наук В.Г. Карцева

Том 1

Москва 2003
IBS PRESS

Сравнительное изучение гетероциклизации *o*-ацетилениларил- и *виц*-ацетиленилпиразолил- карбоновых и -гидроксамовых кислот

Василевский С.Ф.¹, Мшвидобадзе Е.В.¹, Найт Д.В.²

¹Институт химической кинетики и горения Сибирского Отделения РАН 630090, Новосибирск, ул. Институтская, 3

²Уэльский университет, Департамент Химии, Кардифф CF1 3TW, Англия

Синтез и изучение реакционной способности вицинально замещенных функциональных ацетилениларенов и -гетаренов, в особенности, изучение реакций гетероциклизации – актуальная и быстро развивающаяся область органической химии, позволяющая, в частности, осуществлять синтезы ранее труднодоступных конденсированных полиядерных гетероциклов [1, 2]. С другой стороны, такие гетероциклы очень перспективны в поиске новых биологически активных соединений [3].

Для получения конденсированных гетероциклов могут быть использованы ацетилениларены и -гетарены с вициальным расположением кратной связи и функциональной группы. Лучшим способом их получения является кросс-сочетание по Соногашира соответствующих арил(гетарил)галогенидов с терминальными ацетиленами [4, 5]. Кастро с сотрудниками показали, что конденсация *o*-галогенбензойных кислот **1a, b** с замещенными ацетиленами в ДМФА или пиридине приводит (схема 1) к 5-, а не 6-членным лактонам и только в случае *n*-пропилацетиленда дает смесь 3-*n*-бутилиденфталида и 3-*n*-пропилизокумарина **4d** (соотношение 2 : 1) табл. 1 [6, 7].

Схема 1

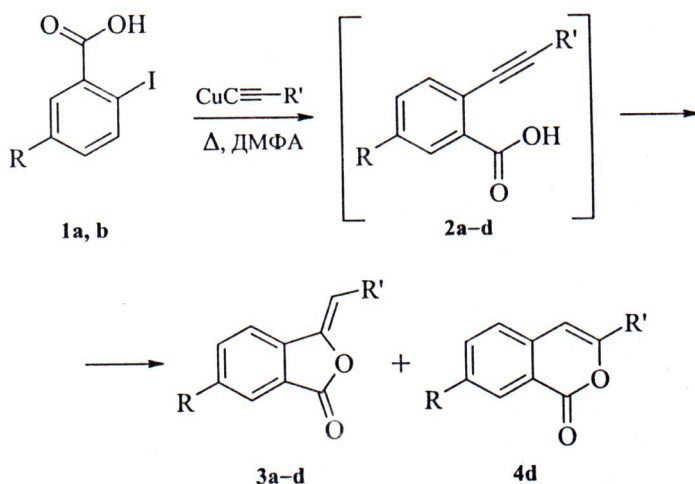
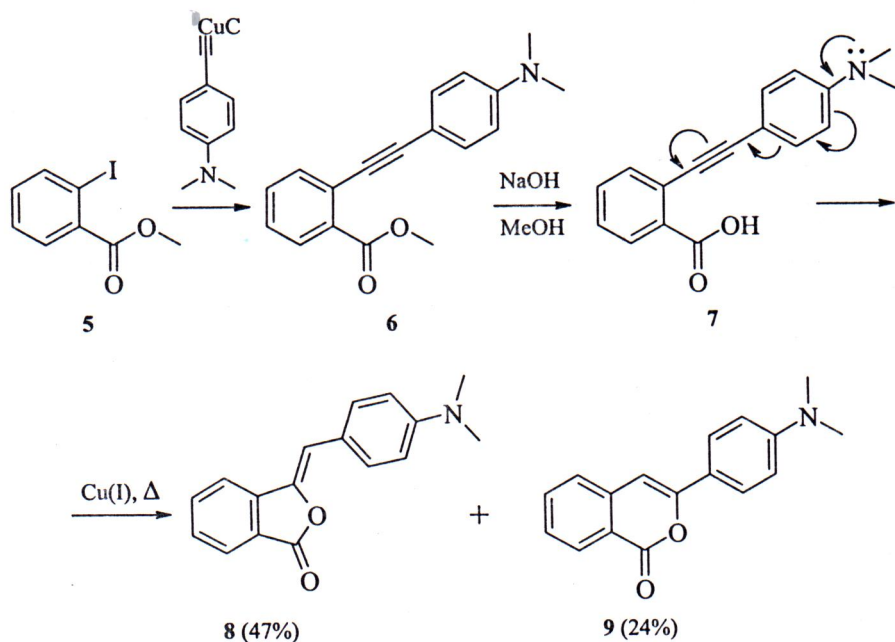


Таблица 1. Гетероциклизация ацетиленилбензойных кислот

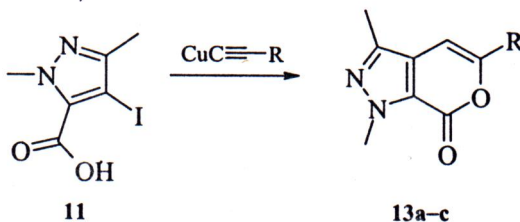
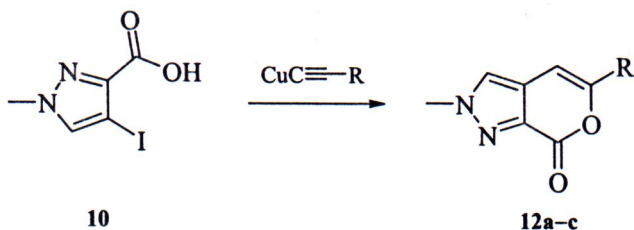
Исходные соединения (R)	R'	Выход, %		Литература
		3a-d	4	
1a (H)	Ph	a - 90	0	[6]
1b (Cl)	Ph	b - 70	0	[6]
1a (H)	COOEt	c - 40	0	[6]
1a (H)	<i>n</i> -Pr	d - 40	22	[6, 7]

Мы показали, что даже при гетероциклизации *o*-ацетиленилбензойной кислоты 7, у которой +M – эффект заместителя (NMe₂) вызывает поляризацию тройной связи, благоприятствуя циклизации в 6-членный изокумарин [8, 9], все же образуется смесь изокумарина 9 и фталида 8 с преобладанием последнего (схема 2).

Схема 2



Проведенное нами изучение процессов взаимодействия всех возможных изомеров *виц*-иодо(ацетиленил)пиразол карбоновых кислот 10 и 11 [10, 11] в присутствии ацетиленидов меди, показало, что вне зависимости от внутренних (природа субстрата и заместителя при тройной связи) и внешних (температура, тип катализатора и растворителей) параметров, процесс гетероциклизации этих соединений приводит исключительно к 6-членным лактонам (пиранопиразолам) 12 и 13 с выходами 50–65% [10] (схема 3).

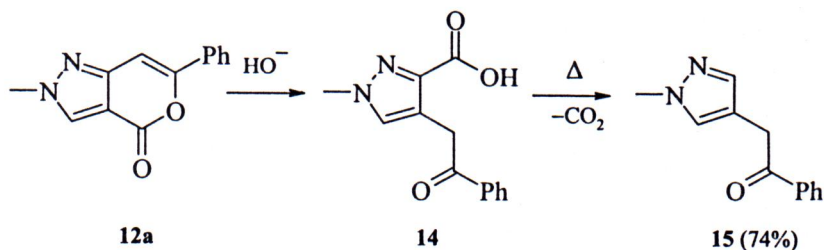


R = Ph (a), Bu (b), CH₂OMe (c)

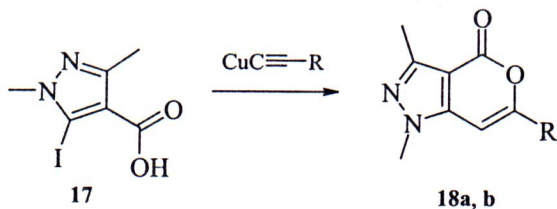
В спектрах ПМР соединений **12a** и **13b** наблюдается синглет протона пиранового цикла в области 5.97–6.77 м.д., что исключает структуру фталида.

Дополнительные подтверждения шестичленной структуры соединения получены при его гидролизе водной щелочью до кетокислоты **15**, которая была декарбоксилирована в 4-фенил-1-метилпиразол (схема 4) (выход 74%), неидентичный описанному в литературе [12] 1-метил-4-фенилацетилпиразолу **16**.

Схема 4



Кросс-сочетание 5-иод-кислоты **17** с *n*-пропил- и фенилацетиленидами меди в пиридине при 115°C (схема 5) также протекает с замыканием 6-членного δ-лактонного цикла и образованием соединений **18a, b** с выходами 66 и 79% соответственно [11].

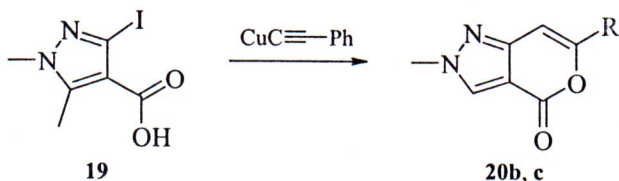


R = *n*-Pr (a), Ph (b)

Структура лактона **18a** подтверждается спектром ПМР, в котором, наряду с сигналами пропильной группы (для α -CH₂ – триплет при 2.45 м.д.) и синглетами N- и С-метильных групп пиразольного кольца, присутствует синглет незамещенного протона кислородсодержащего кольца при 6.25 м.д. В спектре ПМР лактона **18b** имеется аналогичный синглет при 6.68 м.д. [10].

Наконец, изомерная 3-иод-1,5-диметилпиразол-4-карбоновая кислота **19** реагирует с фенил- и *n*-амилацетиленидом в пиридине при 115°C (схема 6) с образованием также δ -лактонов **20b** и **20c** (66 и 67%).

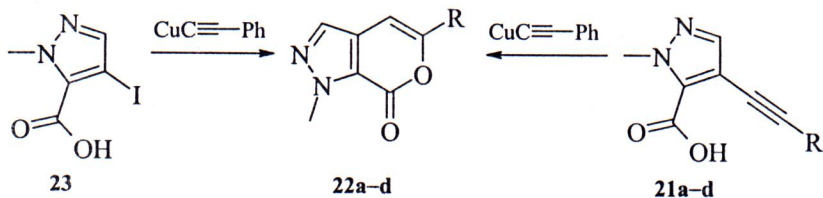
Схема 6



R = Ph (b), C₆H₁₁ (c)

Строение пирано[4,3-*c*]пиразола **20c** подтверждается присутствием в его спектре ПМР синглета при 5.96 м.д., отвечающего протону пиранового цикла, и триплета при 2.37 м.д. группы α -CH₂ алкильного заместителя. В спектре ПМР соединения **20b** протон пиранового цикла проявляется также в виде синглета при 6.95 м.д.

Схема 7

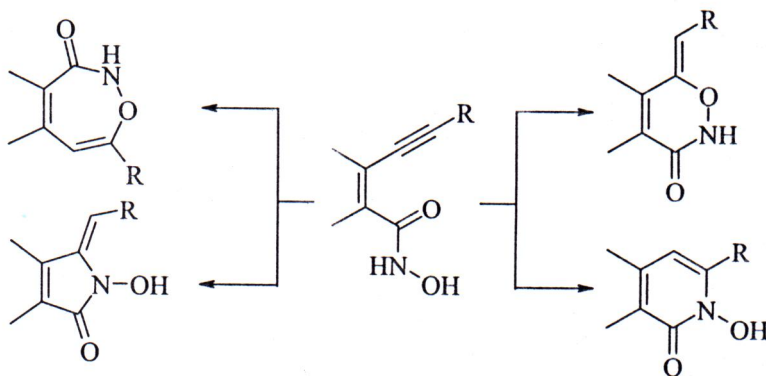


R = CH₂OMe (a), CH₂Mph (b), Ph (c), H (d)

Предположение о том, что кросс-сочетание карбоксиод-бензолов или -пиразолов представляет собой двухстадийный процесс, ранее не высказывалось [9]. Мы нашли, что 4-ацетиленил-1-метилпиразол-5-карбоновые кислоты **21a-d** (схема 7), независимо от строения ацетиленового заместителя, полностью реагируют в течение 20 мин в пиридине при 110–115°C в присутствии каталитических количеств $\text{PhC}\equiv\text{CCu}$, образуя пиранопиразолы **22a-d** с выходом 62–84%. Циклоконденсация кислоты **23** с $\text{PhC}\equiv\text{CCu}$ в аналогичных условиях заканчивается только через 1–5 часов (выход 65%). Это доказывает, что лимитирующей стадией процесса является реакция ацетиленирования.

Нас заинтересовала возможность проведения аналогичных реакций циклизации с заменой карбоксигруппы на остаток гидроксамовой кислоты, поскольку *виц*-этиниларилигидроксамовые кислоты содержат два различных нуклеофильных центра в гидросиламиногруппе и $\text{C}\equiv\text{C}$ связь, которая может быть центром атаки как N, так и O атомов. Можно было ожидать не менее 4-х направлений гетероциклизации (схема 8).

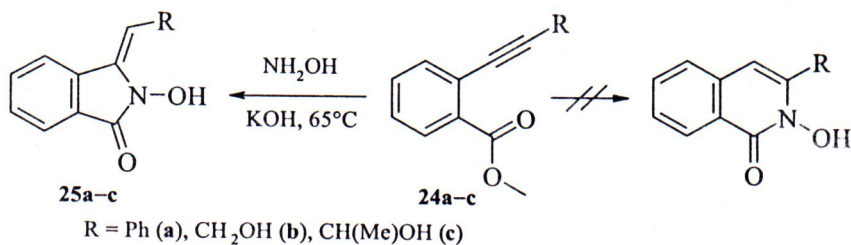
Схема 8

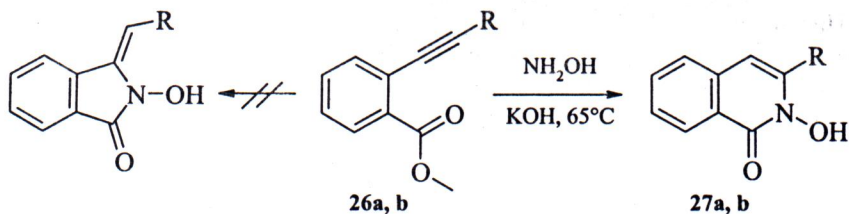


Изучение правил гетероциклизации *виц*-ацетиленарилигидроксамовых кислот и *виц*-ацетиленилпиразолилгидроксамовых кислот показало некоторые различия и особенности этого процесса [13, 14].

Нагревание метиловых эфиров этинилбензойных кислот **24a-c** ($\text{R} = \text{Ph}, \text{CH}_2\text{OH}, \text{CH}(\text{Me})\text{OH}$) с гидросиламином приводит (схема 9) к соответствующим изонидолонам **25a-c** (выход 60–65%).

Схема 9



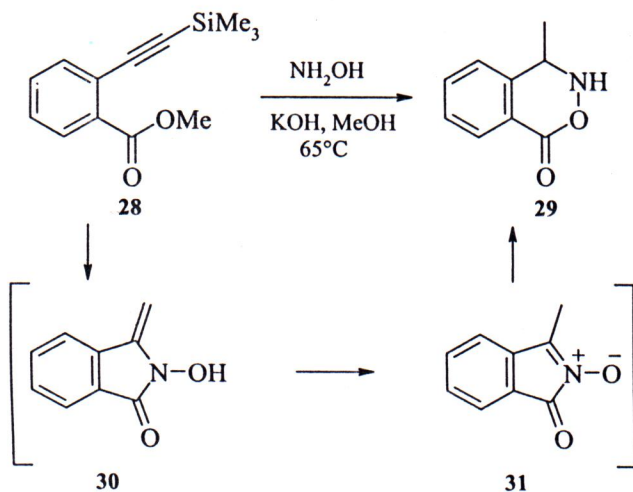


R = Bu (a), α -фурил (b)

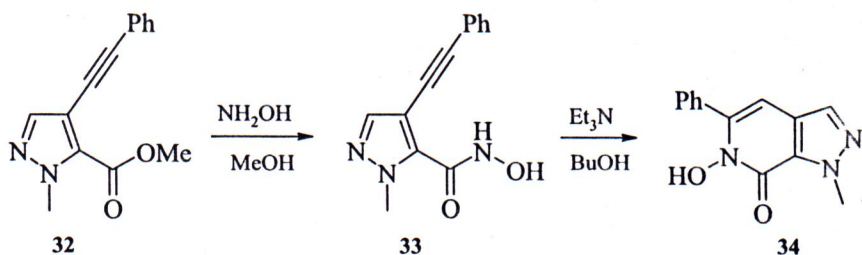
Их строения были доказаны методом РСА. С другой стороны, взаимодействие *n*-бутилэтинил- и фурилэтинилзамещенных эфиров **24d, e** с гидросиламином в тех же условиях привело к производным изохинолона **26d, e** (выход 86 и 72%, соответственно) [14].

Неожиданно при аналогичной реакции силилированного алкина **28** (схема 10) в качестве единственного продукта был выделен бензоазинин **29** (64%), идентичный образцу, синтезированному по описанной методике из 2-ацетилбензойной кислоты [15, 16]. По всей вероятности первично образующийся десилилированный метиленгидроксиизоиндалон **30** через стадию *N*-оксида метилизоиндолона **31** перегруппировывается в более устойчивый азинин **29**. Эти интересные результаты стимулировали нас изучить поведение *виц*-ацетиленилпирозолгидроксамовых кислот.

Схема 10



Гидроксамовая кислота **33** была получена кипячением метилового эфира **32** с избытком гидросиламина в метаноле с выходом 90% (схема 11). Циклизация гидроксамовой кислоты **33** протекает при 4-х часовом нагревании в присутствии триэтиламина в бутаноле и приводит к *N*-гидроксипирозолоизохинолону **34** с выходом около 50% [14], что, вероятно, объясняется большей нуклеофильностью атома азота по сравнению с атомом кислорода.



Работа выполнена при поддержке РФФИ (гранты № 02-03-32265, № 02-03-32229), CRDF REC-008, грантом "Интеграция" СО РАН, АЦКП СО РАН № 00-03-40135.

Литература

- Vasilevsky S.F., Tretyakov E.V., *Liebigs Ann. Chem.* **1995** 775.
- Sakamoto T., Kondo Y., Yamanaka M., *Heterocycles* **1988** 27 2225.
- Vasilevsky S.F., Tretyakov E.V., Elguero J., *Adv. Heterocycl. Chem.* **2002** 82 1.
- Sonogashiura K., Tohda Y., Hagihara N.A., *Tetrahedron Lett.* **1975** 50 4457.
- Brandsma L., Vasilevsky S.F., Verkrujisse H.D., *Application of Transition Metal Catalysts in Organic Synthesis*, Heidelberg: Springer-Verlag, 1998, p. 335.
- Castro C.E., Gaughan E.G., Owsley D.C., *J. Org. Chem.* **1968** 31 4071.
- Castro C.E., Halvin R., Hanwad V.K., *J. Chem. Soc.* **1969** 91 6464.
- Василевский С.Ф., Синтез и свойства функциональнозамещенных ацетиленовых производных ароматических пятичленных азотистых гетероциклов, *Дисс. д-ра хим. наук*, Новосибирск: ИХКиГ, 1986.
- Шварцберг М.С., Василевский С.Ф., Анисимова Т.В., Герасимов В.А., *Изв. АН СССР, Сер. хим.* **1981** 1342.
- Василевский С.Ф., Рубинштейн Е.М., Шварцберг М.С., *Изв. АН СССР, Сер. хим.* **1978** 1175.
- Василевский С.Ф., Герасимов В.А., Шварцберг М.С., *Изв. АН СССР, Сер. хим.* **1981** 902.
- Градберг И.И., Табак С.В., Боброва Н.Л. и др., *ХГС* **1965** 407.
- Knight D.W., Lewis P.B.M., Malik A.K.M., et al., *Tetrahedron Lett.* **2002** 43 9187.
- Vasilevsky S.F., Mshvidobadze E.V., Elguero J., *Heterocycles* **2002** 57 (12) 2255.
- Gabriel S., *Ber. Bunsen-Ges. Phys. Chem.* **1883** 16 1995.
- Sudoh Y., Jin Z.-T., Matsumura H., *J. Heterocycl. Chem.* **1982** 19 525.