

РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУК
ИНСТИТУТ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ им Н Д ЗЕЛИНСКОГО

На правах рукописи



Кравцов Иван Владимирович

**ДИФТОРБОРНЫЕ ХЕЛАТЫ β -ДИКЕТОНОВ В СИНТЕЗЕ
АЗОТСОДЕРЖАЩИХ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ**

02 00 03 - органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук



003 176829

Москва – 2007

Работа выполнена в лаборатории органических лигандов (№ 48)
Института органической химии им Н Д Зелинского РАН

Научный руководитель

доктор химических наук, профессор **Владимир Алексеевич Дорохов**

Официальные оппоненты

доктор химических наук, профессор **Варламов Алексей Васильевич**

доктор химических наук, профессор **Семенов Виктор Владимирович**

Ведущая организация **Химический факультет МГУ им. М. В. Ломоносова**

Защита диссертации состоится 21 декабря 2007 г в 10 часов на заседании
Диссертационного совета Д 002 222 01 по присуждению ученой степени
кандидата химических наук в Институте органической химии им Н Д
Зелинского РАН по адресу
Москва, ГСП-1, 119991, Ленинский проспект, д 47

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ИОХ РАН

Автореферат разослан 20 ноября 2007 г

Ученый секретарь

диссертационного совета ИОХ РАН

доктор химических наук



Людмила Александровна Родиновская

Общая характеристика работы

Актуальность проблемы Одна из характерных тенденций современной органической химии – это поиск новых оригинальных подходов и методологий для синтетического использования простых и доступных реагентов. В этом аспекте, несомненно, выглядят актуальными исследования превращений органических молекул, участвующих в координационном взаимодействии с соединениями бора или переходных металлов.

В последние годы в лаборатории органических лигандов ИОХ РАН широко применялась «методология хелатного органического синтеза», основанная на активировании нетрадиционных реакционных центров в молекулах лигандов при хелатообразовании, и в результате были разработаны новые схемы построения различных азотсодержащих гетероциклов на основе хелатов бора с функционализированными енаминами (N,N- и N,S-ацетальными α -оксокетенами). Подобный подход может, очевидно, оказаться полезным и в отношении β -дикетонам, традиционно популярным реагентам, которые часто играют важную роль в синтезе гетероциклических соединений. Использование β -дикетонов в виде бор-хелатов, способно существенно увеличить их синтетический потенциал и открыть новые пути конструирования гетероциклических систем.

Цель работы Цель данной работы заключалась в развитии методологии хелатного синтеза на примере β -дикетонов и создании оригинальных схем построения различных азотсодержащих гетероциклических соединений.

Научная новизна и практическая ценность работы Полученные результаты являются новым вкладом в методологию, основанную на применении комплексов бора в качестве исходных реагентов и интермедиатов. Дифторборные хелаты ароилацетонов, ацетилацетона и 2-ацетилциклоалканонов впервые эффективно использованы в синтезах моно-, би- и трициклических азотсодержащих соединений, которые нельзя получить непосредственно из некоординированных β -дикетонов.

Найдено, что действие арил- и гетарилгидразинов на продукты конденсации дифторборных хелатов ароилацетонов с ацетальными амидами является удобным способом получения 5-ароилметилпиразолов и их гидразонов. При использовании гидразингидрата в мягких условиях синтезированы азины, содержащие пиразольные фрагменты. Разработана новая схема построения производных 6*H*-пиразоло[1,5-*c*]пиримидин-7-тиона и 7-аминопиразоло[1,5-*c*]пиримидина из дифторборных хелатов ароилацетонов, ацеталей амидов, тиосемикарбазида или аминогуанидина. Получен представитель новой гетероциклической системы – 9-диметиламино-4*H*,9*H*-дипиразоло[1,5-*c*:5',1'-*f*]пиримидин.

Впервые установлено, что *O*-метиллактимы реагируют с дифторборными комплексами ароилацетонов по метильной группе хелатирующего лиганда. Из продуктов конденсации с хорошими выходами получены производные 6,7,8,9-тетрагидро-2*H*-хинолизин-2-она и 7,8,9,10-тетрагидро-6*H*-пиридо[1,2-*a*]азепин-2-она.

Доказано, что по метильной группе дифторборных хелатов ацетилацетона и ароилацетонов способны реагировать два эквивалента соли диазония. В результате был разработан способ получения 6-*R*-3-арилазо-1*H*-пиридазин-4-онов.

Получен ряд новых хелатирующих лигандов: 1,1,2,2-пиразол-5(3)-этан, азины 1-*R*-2-[пиразол-5(3)-ил]этанов, производные 3-(1,3-диоксопропил)формазана и т.д., которые могут быть использованы в координационной химии переходных металлов.

Некоторые синтезированные в диссертационной работе соединения, относящиеся к системам, интересным в биологическом отношении (например, производные пиразоло[1,5-*c*]пиримидина, содержащие функциональные группы), могут быть химически модифицированы для проведения испытаний на физиологическую активность.

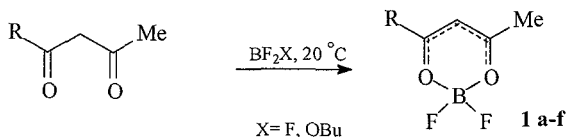
Публикации и апробации работы Содержание диссертации изложено в 3 статьях и 7 тезисах докладов на конференциях. Результаты диссертационной

работы были представлены на различных молодежных научных конференциях в г Москве и г Санкт-Петербурге в период 2005-2006 гг , а также на Международной конференции по химии гетероциклических соединений, посвященной 90-летию со дня рождения профессора А Н Коста (г Москва, 2005 г), Международной конференции по органической химии “Органическая химия от Бутлерова и Бельштейна до наших дней” (г Санкт-Петербург, 2006 г), и 4-ой Международной конференции по химии бора “Euroboron 4” (г Бремен, Германия, 2007 г)

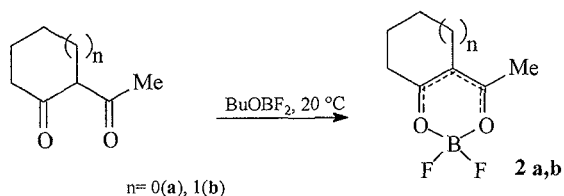
Структура диссертационной работы Диссертация состоит из введения, литературного обзора, посвященного химическим свойствам хелатов бора с β -дикарбонильными соединениями, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, списка литературы и приложения Работа изложена на 113 страницах, содержит 11 рисунков Список литературы содержит 114 ссылок на научные публикации

Основное содержание работы

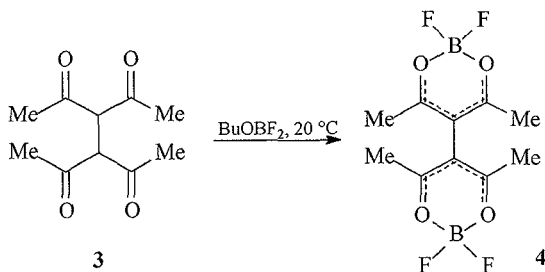
Стабильные дифторборные (ДФБ) хелаты β -дикетонатов являются наиболее доступными среди β -дикетонатов бора, так как они легко получают из эфирата трехфтористого бора и β -дикетонатов в апротонном растворителе Поэтому в качестве объектов исследования были выбраны именно ДФБ хелаты ароилацетонов **1a-e**, ацетилацетона **1f** и 2-ацетилциклоалканонов **2a,b**, синтезированные по известным или модифицированным нами методикам



R= Ph (a), 4-ClC₆H₄ (b) 4-MeOC₆H₄ (c), 2,4-Me₂C₆H₃ (d) 2-нафтил (e), Me (f)



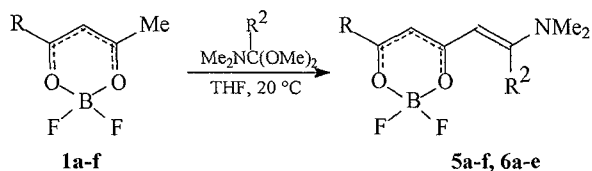
Аналогично из тетраацетилэтана **3** был синтезирован биядерный хелатный комплекс **4**



В конкретный план диссертационной работы входило исследование конденсаций электрофильных реагентов (ацеталей амидов, *O*-метиллактимов и др) по метильным группам β -дикетонатов и последующих процессов деборирования и гетероциклизации модифицированных таким образом хелатов под действием азотсодержащих нуклеофилов

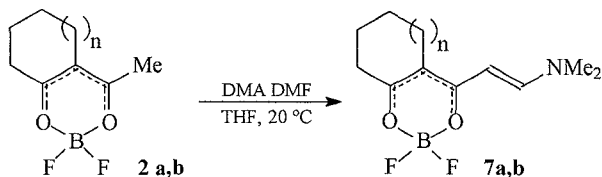
2.2. Реакции конденсации дифторбор- β -дикетонатов с ацетальми амидов.

Известно, что ацетали амидов реагируют с β -дикарбонильными соединениями по активной метиленовой группе. Напротив, диметилацеталь диметилформамида (ДМА ДМФА) или диметилацеталь диметилацетамида (ДМА ДМАА) реагируют с β -дикетонатами **1a-f** по метильной группе хелатов в ТГФ при комнатной температуре с образованием продуктов конденсации - хелатов **5a-f** и **6a-e** соответственно.



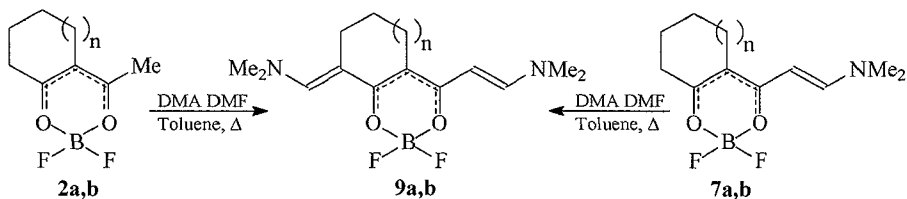
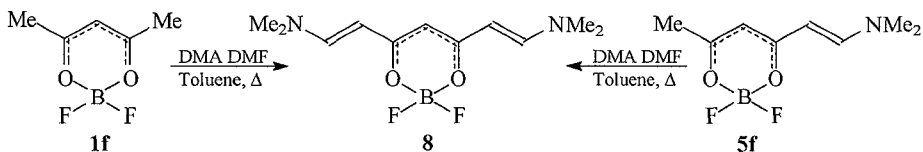
R= Ph (a), 4-ClC₆H₄ (b), 4-MeOC₆H₄ (c),
 2,4-Me₂C₆H₃ (d), 2-нафтил (e), Me (f)
 R²=H (5), R²= Me (6)

В аналогичных условиях реагируют с ДМА ДМФА и дифторбор-β-дикетонаты **2a,b**, причем атака ацетала направляется исключительно по метильной группе хелатирующего лиганда, и получаются соединения **7a,b**



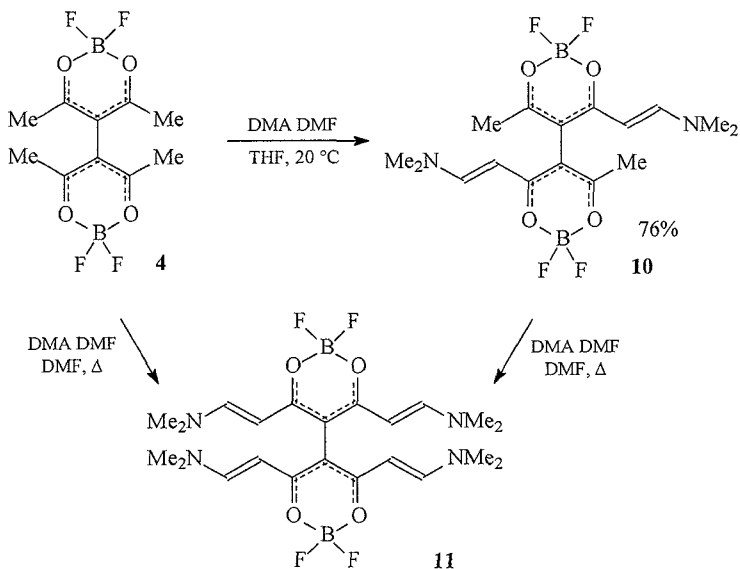
n= 0(a), 1(b)

Как оказалось, хелаты **5f** и **7a,b** способны реагировать со второй молекулой ДМА ДМФА и по другой метильной или метиленовой группе хелата, но в более жестких условиях, с образованием соединений **8** и **9a,b** соответственно. Более того, хелаты **8** и **9a,b** можно получить непосредственно из комплексов **1f** и **2a,b** в одну стадию, если в реакцию вводить 2 эквивалента ацетала.



n= 0(a) 1(b)

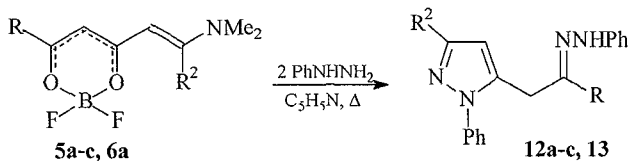
Наличие в молекуле биядерного хелата **4** четырех метильных групп позволяет синтезировать на его основе симметрично построенные соединения **10** и **11**



Хелаты **5-11**, выделенные с выходами 75-95%, представляют собой устойчивые на воздухе кристаллические вещества. В их спектрах ЯМР ^{11}B наблюдаются сигналы в области ~ 0 мд, соответствующие четырехкоординированному атому В, а в масс-спектрах присутствуют пики молекулярных ионов $[\text{M}]^+$ и ионов $[\text{M}-\text{NMe}_2]^+$. В спектрах ЯМР ^1H соединений **5**, **7**, **8** и **9** в CDCl_3 КССВ дублетов от протонов диметиламинovinильной группы составляет ~ 12 Гц, что соответствует *E*-конфигурации этих енаминов.

2.2.1. Взаимодействие дифторбор- β -дикетонатов, содержащих диметиламинovinильный фрагмент, с арил(гетарил)гидразинами.

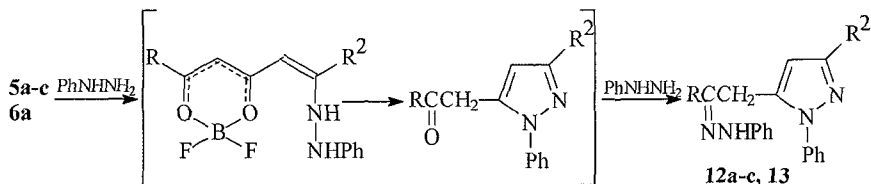
Мы нашли, что хелатные комплексы **5a-c** реагируют с 2 эквивалентами фенилгидразина в кипящем пиридине с образованием гидразонов ароилметилпиразолов **12a-c**. Аналогично из соединения **6a** был получен 3-метилпиразол **13**.



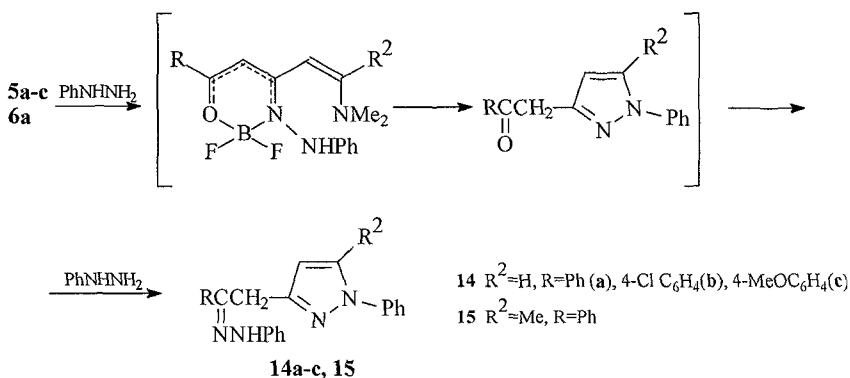
12 $R^2 = \text{H, R} = \text{Ph}$ (a), 4-Cl C_6H_4 (b), 4-MeOC $_6\text{H}_4$ (c)

13 $R^2 = \text{Me, R} = \text{Ph}$

Вероятно, первоначально происходит замещение группы Me_2N на фенилгидразиновую группу. Дальнейший процесс включает внутримолекулярную циклизацию с разрушением хелатного кольца и реакцию второй молекулы фенилгидразина по карбонильной группе ароилметильного заместителя с образованием гидразона.



Однако, можно представить альтернативный вариант циклизации, когда первоначально фенилгидразин атакует хелатное кольцо. В этом случае могли бы получиться соединения **14a-c, 15**, изомерные пиразолам **12a-c** и **13**.

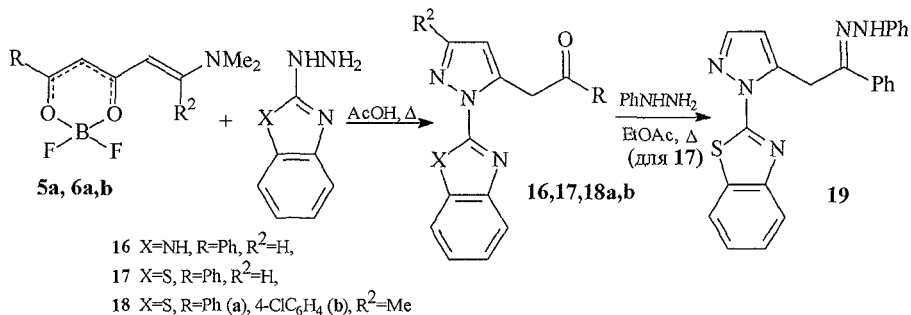


Поэтому было проведено исследование полученных пиразолов методом двумерной спектроскопии ЯМР ^1H , и в результате было доказано, что

образуются исключительно 5-ароилметилпиразолы **12a-c** и **13**, т.е. превращения бор-хелатов идут региоселективно В спектре NOESY соединения **12a** наблюдаются кросс-пики, соответствующие взаимодействию протона NH-группы с ароматическими протонами только одного бензольного кольца При этом ни с одним из *орто*-протонов двух других бензольных циклов пространственного взаимодействия протона NH-группы не наблюдается Следовательно, к группе CH₂ пространственно близки два бензольных кольца, ни одно из которых не связано с NH-группой Это соответствует структуре **12a** и фактически исключает структуру **14a**

При использовании 1 эквивалента фенилгидразина в реакциях с хелатами **5** и **6** также получают гидразоны **12,13**, а промежуточно образующиеся ароилметилпиразолы зафиксировать не удается

Оказалось, однако, что превращения комплексов **5a, 6a,b** с бензимидазолил- и бензотиазолилгидразинами останавливаются на стадии образования 5-ароилметил-1-бензозолилпиразолов **16, 17, 18a,b** По-видимому, это связано с меньшей нуклеофильностью группы NH₂ у этих гетероциклических гидразинов, по сравнению с фенилгидразином

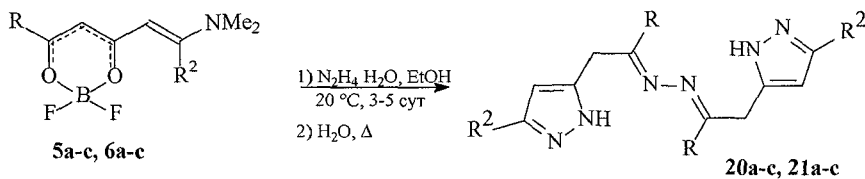


Действительно, не удалось получить соответствующий гидразон при кипячении фенацилпиразола **17** с избытком бензотиазолилгидразина в этилацетате в присутствии каталитических количеств уксусной кислоты Напротив, при обработке соединения **17** фенилгидразином был получен соответствующий гидразон **19**

Соединения **16-18** представляют собой бесцветные кристаллические вещества ограниченно растворимые в хлороформе. Масс-спектры бигетероциклов **16-18** характеризуются наличием пиков молекулярных ионов $[M^+]$. В их спектрах ЯМР 1H наблюдаются сигналы протонов метиленовой группы в виде синглетов в области $\sim 4.80-5.05$ м.д. и протона H(4) пиразольного цикла при ~ 6.50 м.д.

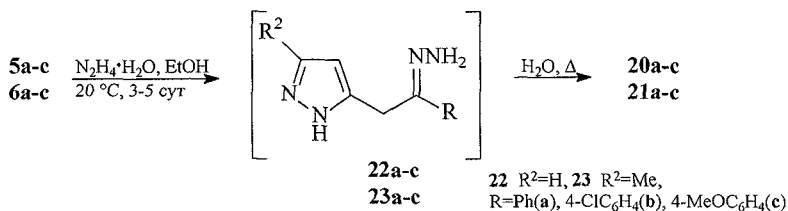
2.2.2. Взаимодействие дифторбор- β -дикетонатов, содержащих диметиламиновинильный фрагмент, с гидразингидратом.

Действием избытка гидразингидрата на комплексы **5a-c**, **6a-c** в мягких условиях были синтезированы ранее неизвестные производные 1-арил-2-(пиразол-5(3)-ил)этаноназинов **20a-c** и **21a-c**.



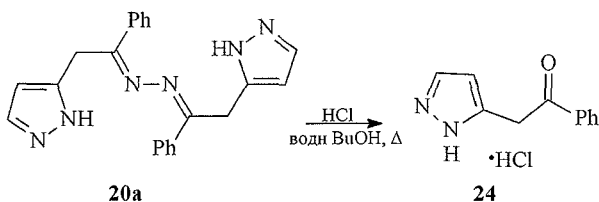
20 $R^2=H$, **21** $R^2=Me$,
 $R=Ph(a)$, $4-ClC_6H_4(b)$, $4-MeOC_6H_4(c)$

Вероятно, реакция протекает через образование промежуточных гидразонов **22a-c** и **23a-c**, (что было зафиксировано с помощью спектроскопии ЯМР 1H), и, в результате последующей их быстрой самоконденсации, получают соответствующие бис-продукты **20a-c**, **21a-c**. Гидразон **23b** мы смогли выделить в кристаллическом виде. По данным ЯМР 1H спектроскопии это соединение содержит лишь незначительные примеси, однако даже при незначительном нагревании оно полностью превращается в азин **21b**.

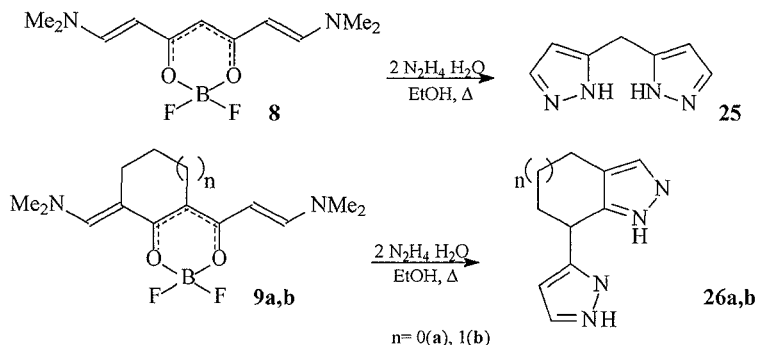


Азины **20a-c** и **21a-c** представляют собой желтые или бледно-желтые кристаллические вещества, трудно растворимые в органических растворителях. Спектры ЯМР ^1H этих соединений характеризуются сигналами протонов метиленовой группы при $\sim 4,20-4,32$ м д, протона Н(4) пиразольного цикла при $\sim 5,50-5,87$ м д и уширенным синглетом от протонов NH пиразольных циклов в области $\sim 12,10-12,48$ м д. Азины **20** и **21** можно рассматривать как потенциальные полидентатные лиганды для получения координационных соединений с металлами.

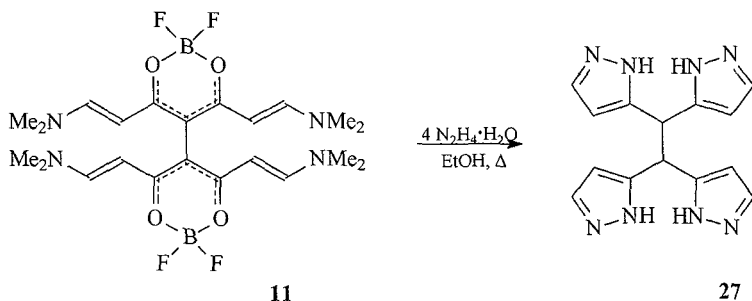
Из соединения **20a**, под действием на него HCl в бутаноле при нагревании, получается гидрохлорид 3(5)-фенилпиразола **24** с выходом 82%.



Хелатные комплексы **8** и **9a,b**, содержащие два диметиламинovinильных заместителя, реагируют с двумя эквивалентами гидразингидрата с образованием дипиразолилметана **25**, пиразолил-триметиленилпиразола **26a** и пиразолил-тетраметиленилпиразола (7-(пиразол-3(5)-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индазола) **26b** (выходы 42-51%).



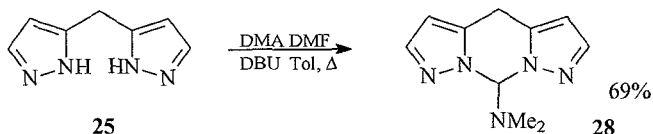
Аналогично из биядерного хелата **11** было получено гетероциклическое соединение **27**, в молекуле которого содержатся четыре пиразольных цикла.



Следует отметить, что дипиразолилметан **25** был получен еще в 1959 г из ацетилена и бис(диазо)пропана с выходом 40%. Однако, к существенным недостаткам этого метода следует отнести необходимость использования ядовитых и взрывоопасных соединений. Кроме того, таким способом нельзя получить соединения **26a,b** и **27**.

Спектры ЯМР ^1H соединений **25**, **26a,b** в DMSO-d_6 характеризуются наличием мультиплета в области $\sim 3.9\text{--}4.2$ мд (для **25** – синглет), сигналов протонов пиразольного цикла Н(3) и Н(4) при ~ 7.5 мд и 6.0 мд соответственно и уширенного синглета протона NH-группы в области ~ 12.5 мд.

На примере дипиразолилметана **25** мы продемонстрировали, что соединения типа **25-27** представляют собой удобные блоки для конструирования новых гетероциклических систем. Реакцией его с ДМА ДМФА в присутствии DBU мы получили 9-диметиламино-4H,9H-дипиразоло[1,5-c,5',1'-f]пиримидин **28** – первый представитель ранее неизвестной гетероциклической системы.



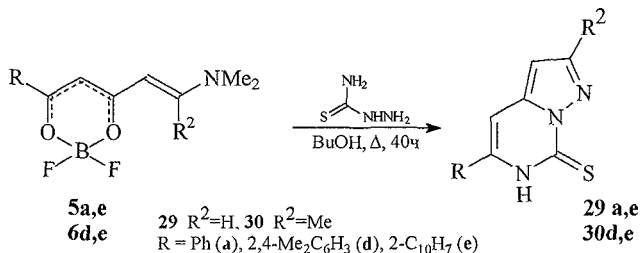
Строение трициклического соединения **28** подтверждено данными масс-спектрометрии, ИК-, ЯМР ^1H и ^{13}C -спектроскопии и двумерной спектроскопии ЯМР $\{^1\text{H}-^{13}\text{C}\}$. Так, масс-спектр характеризуется пиком

молекулярного иона $[M]^+$ и интенсивным пиком иона $[M-NMe_2]^+$ Сигналы протонов группы Me_2N в спектре ЯМР 1H наблюдаются в виде синглета при 2 29 м д, протоны CH_2 группы - в виде двух дублетов с КССВ 20 5 Гц при 4 11 м д и 4 24 м д, сигнал протона Н(9) находится в области 7 00 м д, а протоны H_α и H_β от обоих пиразольных колец выходят одним набором сигналов при 7 64 м д и 6 21 м д

2.2.3. Взаимодействие дифторбор-β-дикетонатов, содержащих диметиламиновинильный фрагмент, с тиосемикарбазидом и аминогуанидином.

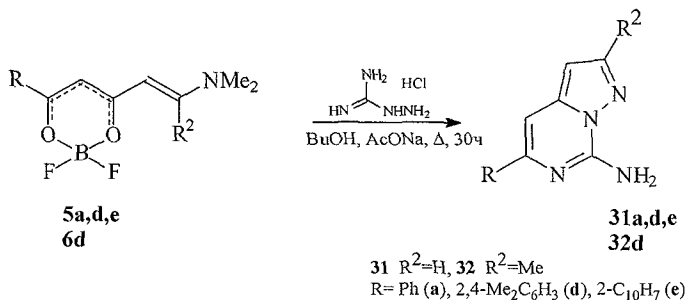
С целью использования ДФБ хелатов β-дикарбонильных соединений в синтезе конденсированных гетероциклических систем, мы исследовали реакции хелатов **5** и **6** с реагентами, в молекулах которых имеется более двух нуклеофильных центров

Оказалось, что хелатные комплексы **5a,e** и **6d,e** реагируют с тиосемикарбазидом при длительном кипячении в бутаноле с образованием соответствующих замещенных 6*H*-пиразоло[1,5-*c*]пиримидин-7-тионов **29a,e** и **30d,e** соответственно, с выходами 41-54%

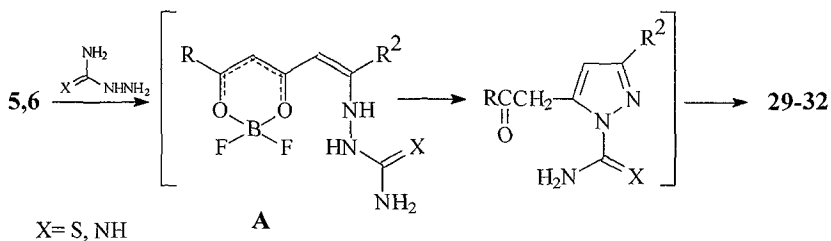


В их масс-спектрах наблюдаются пики молекулярных ионов $[M^+]$ Спектры ЯМР 1H соединений **29a,e**, **30d,e** в $CDCl_3$ характеризуются уширенными синглетами протонов эндоциклической NH-группы в области ~ 10 14 – 10 27 м д, сигналами при ~ 6 64 – 7 38 м д протонов Н(4) пиримидинового кольца и при ~ 6 36 – 6 64 м д протонов Н(3) пиразольного цикла Реакцией хелатов **5a,d,e** и **6d** с гидроклоридом аминогуанидина в присутствии эквимольного

количества ацетата Na получены 7-аминопиразоло[1,5-с]пиримидины **31a,d,e** и **32d**



Спектры ЯМР ^1H соединений **31a,d,e** и **32d** характеризуются уширенными синглетами протонов аминогруппы в области $\sim 6.17 - 6.40$ мд, синглетами протонов Н(4) пиримидинового цикла при $\sim 6.75 - 7.31$ мд и синглетами протона Н(3) пиразольного кольца в области $\sim 6.19 - 6.51$ мд. Механизм реакций хелатов **5** и **6** с тиосемикарбазидом или аминогуанидином, по-видимому, как и в случае с гидразинами, включает первоначальное замещение группы NMe_2 тиосемикарбазидом или аминогуанидином, с образованием интермедиатов **A**, и последующую каскадную гетероциклизацию (с разрушением хелатного кольца) в пиразолопиримидины **29-32**.



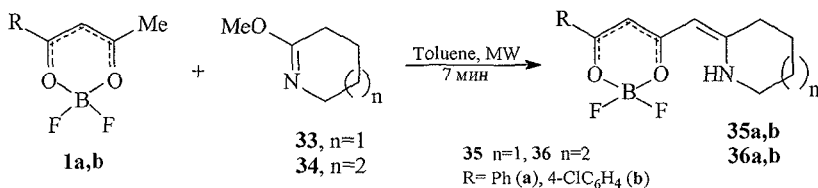
Методом двумерной ЯМР спектроскопии доказано, что реакция протекает региоселективно и получаются исключительно пиразоло[1,5-с]пиримидины **29-32**. Так, в спектре COSY соединения **32d** в CDCl_3 наблюдается кросс-пик, указывающий на наличие спин-спинового взаимодействия протонов

метильной группы (δ 2.49 м д) при атоме С(2) бицикла с протоном Н(3) (δ 6.19 м д) пиразольного кольца

Следует отметить, что из различных типов пиразолопиримидинов именно производные [1,5-с] – системы наименее изучены Разработанная нами новая схема построения пиразоло[1,5-с]пиримидинов, в отличие от ранее известных методов, позволяет получать тионы **29,30** и амины **31,32**, не имеющие заместителя в положении 2 бицикла

2.3. Взаимодействие дифторбор- β -дикетонатов с О-метиллактимами.

Наши дальнейшие усилия были направлены на вовлечение в реакции с ДФБ хелатами β -дикетонов других электрофильных реагентов Известно, что конденсация β -дикарбонильных соединений с О-метиллактимами протекает по активной метиленовой группе Нами впервые установлено, что О-метиллактимы **33** и **34** реагируют по метильной группе ДФБ хелатов ароилацетонов **1a,b** с образованием новых хелатных комплексов **35a,b** и **36a,b**

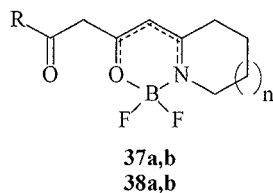


Следует отметить, что при кипячении смеси реагентов в толуоле, реакция завершается лишь через ~ 50-60ч Указанное время можно сократить до 7 мин, если реакцию проводить в запаянной ампуле в условиях микроволнового облучения

Масс-спектры синтезированных хелатов характеризуются наличием пика молекулярного иона $[\text{M}]^+$ и пика $[\text{M-F}]^+$ Спектры ЯМР ^1H , ^{11}B и ИК-спектры также соответствуют указанной выше структуре

Очевидно, что для полученных продуктов возможны альтернативные структуры с конкурентной N,O-координацией атома В (соединения **37a,b** и **38a,b**)

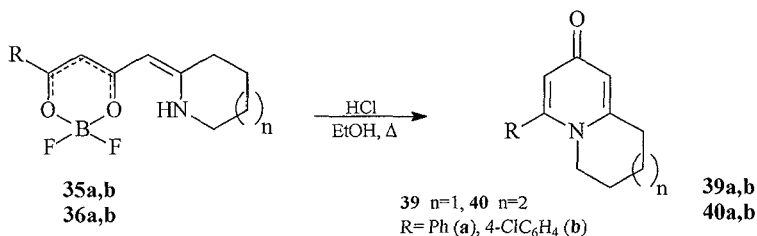
На примере комплекса **35a** было однозначно установлено, что у синтезированных хелатов сохраняется О,О-координация бора. Так, в спектре ЯМР ^{13}C соединения **35a** с хелатным узлом N-B-O следовало бы ожидать трех триплетных сигналов



(C=O, C-N, CH₂-N), расщепленных за счет дальнего взаимодействия с ядрами фтора. При этом два из них (C=O, C-N) должны располагаться в слабом поле, а один (CH₂-N) - в сильном. В действительности, в спектре ЯМР ^{13}C взаимодействие с атомами фтора наблюдается только у двух атомов C, которые характеризуются наличием двух триплетов при 175,3 мд и 168,4 мд с $J=1,5$ Гц в слабополевой области спектра, тогда как в области сильных полей наблюдаются четыре синглета от атомов углерода, ни для одного из которых не наблюдается расщепление за счет дальнего взаимодействия с ядрами фтора.

В ИК-спектрах соединений **35a,b** и **36a,b** в КВг присутствует узкая полоса поглощения в области 3300 см^{-1} , которая не исчезает при съемке спектра в разбавленных растворах ТГФ, что свидетельствует о наличии внутримолекулярной водородной связи NH...O.

Бор-хелаты **35**, **36** не претерпевают изменений при длительном кипячении в спиртовом растворе ацетата натрия, однако, при действии на них концентрированной соляной кислоты в кипящем этаноле, происходит деборирование и последующая гетероциклизация свободного лиганда в производные 6,7,8,9-тетрагидро-2H-хинолизин-2-она **39a,b** и 7,8,9,10-тетрагидро-6H-пиридо[1,2-a]азепин-2-она **40a,b**, которые были выделены с выходами 77-85%.

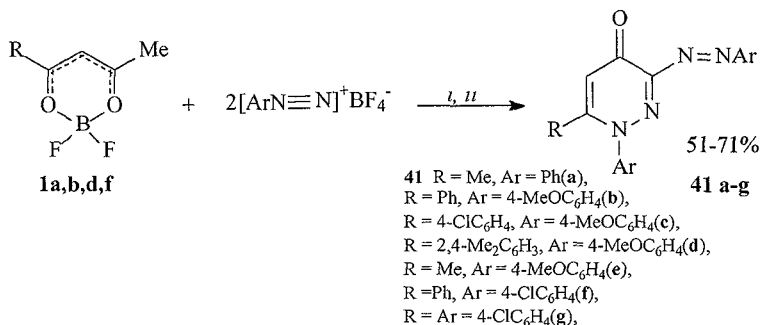


В масс-спектрах соединений **39a,b** и **40a,b** наблюдаются пики молекулярных ионов $[\text{M}]^+$, а ЯМР ^1H -спектры в CDCl_3 характеризуются двумя сигналами от протонов пиридинового фрагмента при 6,2 мд и 6,3 мд. В ИК-спектрах присутствует характерная полоса поглощения при 1630 см^{-1} , соответствующая валентным колебаниям карбонильной группы пиридинового фрагмента.

2.4. Реакция азосочетания дифторбор- β -дикетонатов с солями диазония.

Хорошо известно, что соли диазония реагируют с ацетилацетоном по положению 3 с образованием 3-арилгидразопентан-2,4-диона. Аналогично проходит азосочетание с ароилацетонами.

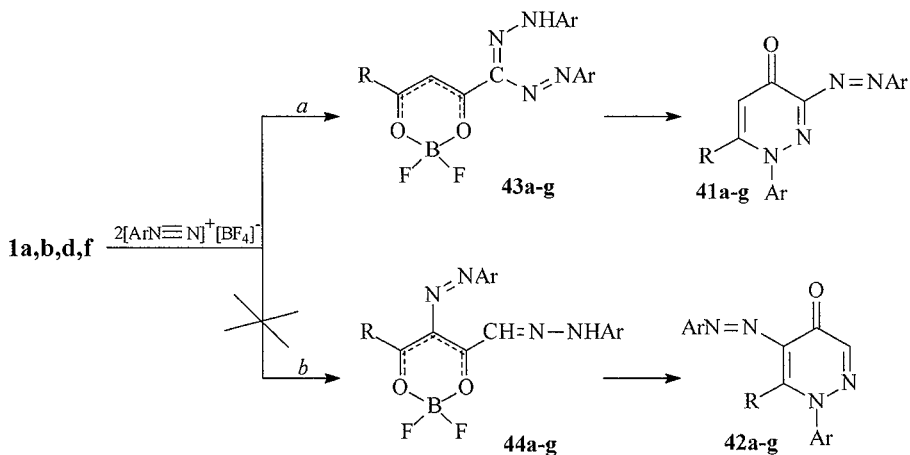
Нами установлено, что в конденсации с дифторборными комплексами ароилацетонов участвуют 2 эквивалента соли диазония и в результате образуются темно-красные кристаллические комплексные соединения, которые при кипячении в смеси пиридина и бутанола (3:1) превращаются в производные 3-арилазо-1*H*-пиридазин-4-она **41 a-g**.



Реагенты и условия. *i*) $\text{NaOAc, H}_2\text{O, MeOH,}$ сульфолан, $0\text{-}+2^\circ$, *ii*) $\text{BuOH, пиридин, } \Delta$

Важно отметить, что при использовании одного эквивалента соли арилдиазония выделить продукт моносоветания не удастся, и половина исходного хелата **1** не вступает в реакцию

В масс-спектрах синтезированных пиридазинонов **41** наблюдаются пики молекулярных ионов $[M]^+$ Реакция азосочетания может протекать двумя путями (*a* и *b*), с образованием структурных изомеров **41 a-g** - арилазопиридазин-4-онов **42 a-g**, отличающихся расположением арилазо-группы



Первоначально предполагалось, что взаимодействие хелатов **1a,b,d,f** с тетрафторборатом арилдиазония происходит как по метильной группе, так и по атому С метиновой группы хелатного кольца, т е по пути *b* и получаются пиридазиноны, имеющие структуру **42**

Действительно, в спектрах ЯМР 1H и ^{13}C синтезированных пиридазинонов присутствуют сигналы, которые по количеству, соотношению интегральных интенсивностей и положению в спектре не противоречат структурам обоих изомеров **41** и **42**

Однако, с применением методов двумерных протон-протонных и протон-углеродных корреляций удалось показать, что, в действительности, реакция идет по пути *a* и образуются изомеры **41a-g** В спектре NOESY ($CDCl_3$)

пиридазинона, полученного из хелата **1f** и тетрафторбората фенилдиазония, наблюдаются два интенсивных кросс-пика, соответствующие пространственным взаимодействиям протонов метильной группы при 2 19 м д с СН-протоном гетероцикла при 6 66 м д, а также с *орто*-протонами только одного из бензольных колец при 7 39 м д, что соответствует структуре **41a**. Следует отметить, что в спектре НМВС наблюдаются протон-углеродные взаимодействия между протонами метильной группы и атомом углеродом СН-группы гетероцикла, а также взаимодействие СН-протона гетероцикла с атомом С метильной группы. Такие корреляции также возможны только для структуры **41a**, и исключают изомерную структуру **42a**.

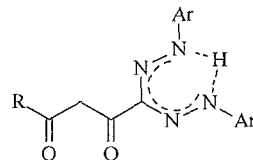
Исходя из этих данных, можно было полагать, что промежуточно образующиеся комплексы бора имеют структуру **43a-g**, а не **44a-g** (хелаты **43a,b,e** были получены в аналитически чистом виде с выходами 73-85%, а остальные комплексы использовались далее без дополнительной очистки). Соединения **43a,b,e**, характеризуются наличием в масс-спектрах пиков молекулярных ионов $[M]^+$. В их спектрах ЯМР ^{11}B наблюдается сигнал в области ~ 0 м д, соответствующий четырехкоординированному атому бора. ИК-спектры комплексов **43a,b,e** в таблетках КВг характеризуются отсутствием полос поглощения карбонильных групп в области $1620-1700\text{ см}^{-1}$ (что соответствует О,О-координации атома бора).

В спектре НМВС хелата **43e** в $CDCl_3$ наблюдаются кросс-пики, соответствующие дальнему взаимодействию между протонами экзациклической метильной группы при 2 37 м д и атомом С группы СН хелатного кольца при 97 1 м д, а также взаимодействию протонов метильной группы и СН-протона хелатного кольца с одним и тем же атомом С карбонильной группы при 179 2 м д. Протон СН-группы хелата при 6 83 м д взаимодействует с двумя атомами С карбонильных групп, а NH-протон при 16 57 м д - с двумя четвертичными атомами углерода, один из которых –

инсо-атом *пара*-метоксифенильных заместителей Наблюдаемые корреляции доказывают, что соединению действительно соответствует структура **43**

Таким образом, хелатирующими лигандами в комплексах **43** являются соответствующие производные 3-(1,3-диоксопропил)формаза – нового тетрадентатного лиганда

Применение метода ИК-спектроскопии нарушенного полного внутреннего отражения (НПВО), в случае хелата **43e**, позволило исключить валентные колебания воды и зарегистрировать набор полос поглощения в области 2844-3199 см^{-1} , одна из которых соответствует



валентным колебаниям связи NH Для установления наличия водородной связи нами были проведены квантово-химические расчеты частот и энергий колебаний связей в молекуле соединения **43e** Для линейной структуры расчетная величина частоты валентных колебаний связи NH составляет 3255 см^{-1} , тогда как для циклической структуры она составляет 2893 см^{-1} Следовательно, формазановый фрагмент исследуемого хелата **43e** имеет циклическое строение с внутримолекулярной водородной связью Наличием внутримолекулярной водородной связи можно также объяснить значительное смещение сигнала NH-протона в слабое поле в спектре ЯМР ^1H

Хотя метод ЯМР представил довольно убедительные данные о структуре пиридазинов **41**, однозначное подтверждение их строения было получено методом РСА на примере соединения **41b** (см рис 1)*

* Рентгеноструктурное исследование выполнено д х н К А Лысенко в ИНЭОС РАН

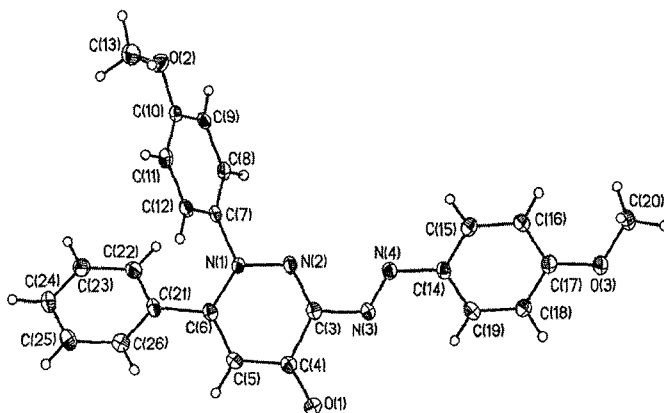


Рис 1 Общий вид молекулы **41b** по данным PCA

Важно, еще раз подчеркнуть, что образование хелатов **43** и далее - пиридазинов **41** возможно только в случае двукратной атаки арилдиазония по одной и той же экзоциклической метильной группе хелата

В отличие от производных пиридазин-3-она, изомерные пиридазин-4-оны, менее доступны и, соответственно, менее изучены. Применение бор- β -дикетонатов позволило разработать простой и эффективный метод синтеза ранее неизвестных 3-арилазо-1*H*-пиридазин-4-онов

* * *

Таким образом, результаты, полученные нами, убедительно демонстрируют, что применение β -дикетонатов в виде бор-хелатов открывает новый важный раздел в химии β -дикарбонильных соединений. При этом существенно увеличиваются возможности синтеза гетероциклических соединений на основе β -дикетонатов

Выводы

- 1 В развитие «методологии хелатного органического синтеза» на основе дифторборных хелатов β-дикетонов разработаны оригинальные схемы построения функционально замещенных пиразолов, пиразоло[1,5-с]пиримидинов, 1*H*-пиридазинов, 6,7,8,9-тетрагидрохинолизинов и 7,8,9,10-тетрагидропиридо[1,2-*a*]азепинов
- 2 Исследована реакция дифторборных хелатов β-дикетонов с ацетальными амидами, протекающая по одной, или по нескольким метильным группам хелатирующего лиганда Установлено, что образующиеся продукты конденсации, содержащие диметиламиновинильный фрагмент являются удобными исходными соединениями для получения 5-ароилметилпиразолов, их гидразонов и азинов 1-арил-2-[пиразол-5(3)-ил]этанонов
- 3 Найден оригинальный метод синтеза производных 7-аминопиразоло[1,5-с]пиримидина и 6*H*-пиразоло[1,5-с]пиримидин-7-тиона из дифторборных хелатов ароилацетонов, ацеталей амидов, аминогуанидина или тиосемикарбазида
- 4 Установлено, что в реакции конденсации с дифторборными хелатами ароилацетонов в качестве электрофилов могут быть использованы *O*-метиллактимы В результате разработан способ получения ранее не известных производных 6,7,8,9-тетрагидро-2*H*-хинолизин-2-она и 7,8,9,10-тетрагидро-6*H*-пиридо[1,2-*a*]азепин-2-она
- 5 Впервые доказано, что соли арилдиазония вступают в реакцию азосочетания с дифторборными хелатами β-дикетонов по метильной группе лиганда (в соотношении 2:1) На основе этой реакции предложен удобный метод синтеза ранее неизвестных 3-арилазо-1*H*-пиридазин-4-онов
- 6 Получен первый представитель новой гетероциклической системы – 9-диметиламино-4*H*,9*H*-дипиразоло[1,5-с 5,1-*f*]пиримидин

Основное содержание работы изложено в следующих публикациях:

- 1 В А Дорохов, И В Кравцов, П А Беляков, С В Баранин Синтез 5-ароилметилпиразолов и их гидразонов из дифторборных хелатов ароилацетонов *Изв АН Сер хим*, **2006**, № 5, 867 [*Russ Chem Bull, Int Ed*, 2006, **55**, 898]
- 2 В А Дорохов, И В Кравцов, П А Беляков, С В Баранин Синтез производных пиразоло[1,5-с]пиримидина из дифторборных хелатов ароилацетонов *Изв АН Сер хим*, **2007**, 992 [*Russ Chem Bull, Int Ed*, 2007, **56**, 1028]
- 3 И В Кравцов, П А Беляков, С В Баранин, В А Дорохов Синтез 3-арилазо-1*H*-пиридазин-4-онов из дифторборных хелатов 1,3-дикетонов *Изв АН Сер хим*, **2007**, 1502 [*Russ Chem Bull, Int Ed*, 2007, **56**, №8]
- 4 Sergey V Baranin, Ivan V Kravtsov, Vladimir A Dorokhov Using of boron β -diketonates in the synthesis of nitrogen containing heterocyclic compounds *Euroboron 4*, Bremen, 2 - 6 Sept 2007, Abstracts, p 14
- 5 Кравцов И В Новый подход к синтезу функционально замещенных пиразолов с использованием 1,3-дикарбонильных соединений *1-я Молодежная конференция ИОХ РАН*, Москва, 31 марта – 1 апреля 2005 г, Сборник тезисов докладов, с 74-75
- 6 Баранин С В, Презент М А, Кравцов И В, Дорохов В А Синтез функционально замещенных пиразолов с использованием «бор-хелатной методологии» *Международная конференция по химии гетероциклических соединений, посвященная 90-летию со дня рождения профессора А Н Коста* Россия, Москва, 17-21 октября 2005 г, Сборник тезисов докладов, с 119
- 7 Кравцов И В, Баранин С В Синтез новых функционально замещенных пиразолов *Международная конференция студентов и аспирантов по фундаментальным наукам «Ломоносов-2005»*

- Москва, 12-15 апреля 2005 Секция химия Сборник тезисов докладов, т 1, с 156
- 8 Кравцов И В , Баранин С В Новый подход к синтезу фенацилпиразолов 4-ая Международная конференция молодых ученых по органической химии «Современные тенденции в органическом синтезе и проблемы химического образования» Россия, Санкт-Петербург, 27-30 июня 2005 г , Сборник тезисов докладов, с 169
- 9 И В Кравцов, С В Баранин, В А Дорохов Новый подход к синтезу пиразоло[1,5-с]пиримидин-2-тионовой системы *International Conference on Organic Chemistry "Organic Chemistry since Butlerov and Belstein until Present"* Россия, Санкт-Петербург, 26-29 июня 2006 г , Сборник тезисов докладов, с 518
- 10 И В Кравцов, С В Баранин, В А Дорохов Новые синтезы гетероциклических соединений на основе дифторборных хелатов 1,3-дикетонов *IX^a Научная школа-конференция по органической химии* Москва, 11-15 декабря 2006 г Сборник тезисов докладов, с 212

Заказ № 142/11/07 Подписано в печать 20 11 2007 Тираж 100 экз Усл п л 1,5



ООО “Цифровичок”, тел (495) 797-75-76, (495) 778-22-20
www cfr ru , e-mail info@cfr ru