

УДК 547.594.1

СИНТЕЗ НЕКОТОРЫХ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ АЛЬДЕГИДОВ

Г. П. ТОКМАКОВ, Т. Г. ЗЕМЛЯНОВА, И. И. ГРАНДБЕРГ

(Кафедра органической химии)

С целью изучения циклизации фенолгидразонов гетероциклических альдегидов по Фишеру проводился их синтез путем формилирования гетероциклов различными методами. Из синтезированных 4-диметиламинометиленовых производных 1,2-дифенилпиразолидиниона-3,5 и 3-метил-1-фенилпиразолона-5 получены фенолгидразоны соответствующих альдегидов, которые не вступали в реакцию Фишера.

В предыдущих работах было показано, что взаимодействие по Фишеру α -диметиламинометиленовых производных бутиролактамов [5, 6], и циклических имидов с арилгидразинами сопровождается перегруппировкой и приводит к образованию 1-оксо- и 1,3-диоксо-1,2,3,4-тетрагидро-Р-карболинов, а также 1,3-диоксо-1,2,3,4,5,10-гексагидроазепино [3, 4-б] индолов. Мы изучали возможность распространения этой реакции на другие гетероциклические альдегиды. При выборе гетероциклов учитывали, во-первых, их доступность и структурную аналогию с использованными ранее лактамами и имидами, во-вторых, теоретическую возможность формилирования и, в-третьих, возможность выхода с труднодоступным производным индола в случае успешного протекания реакции Фишера. Этим требованиям отвечали следующие соединения (схема 1): 1-фенилпиразолидинион-3 (фенидон, I), 3-метил-1-фенилпиразолон-5 (II), 6-метил-2-фенил-4,5-дигидро-2Н-пиридазинон-3 (III), 1, 2-дифенилпиразолидинион-3, 5 (IV), 2, 5-диоксотетрагидрофуран (янтарный ангидрид, V) и 1,2-дифенил-3,6-диоксогексагидропиридазин (VI).

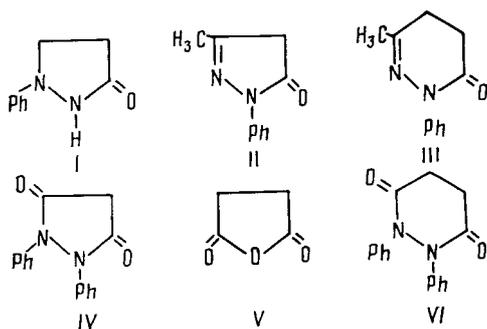


Схема 1.

4-Диметиламинометиленовые производные пиразолона (VII) и пиразолидиниона (VIII), т. е. енамины необходимых альдегидов, получены соответственно в результате реакции Вильсмайера [4] и действия

ДМФА в уксусном ангидриде [12] (схема 2).

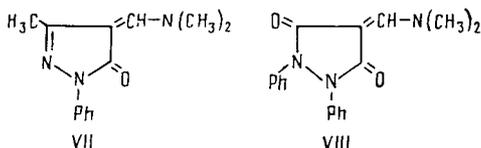


Схема 2.

Формилирование фенидона I мы пробовали осуществить реакцией Вильсмайера по аналогии с формилированием лактамов [6]. Однако, несмотря на широкое варьирование соотношения реагентов, температуры и времени реакции, из реакционной смеси почти без потерь выделялся только исходный фенидон I. Не удалось также получить диметиламинометиленовое производное и при взаимодействии с бис (диметиламино)метоксиметаном [10]. В этом случае из реакционной смеси с выходом 10% был выделен продукт метилирования по атому кислорода — 1-фенил-3-метокси-Д²-пиразолин. Известны примеры алкилирования ацетальми ДМФА по атому кислорода [8]. Действительно, полученное соединение не является продуктом N-метилирования, поскольку N-метилфенидон описан [9] и имеет отличительные от нашего соединения УФ- и ПМР-спектры. Сигнал металлической группы в спектре ПМР выделенного соединения лежит при 3,89 м. д., что почти на 0,9 м. д. больше, чем для N-метилфенидона.

При формилировании 6-метил-2-фенил-4,5-дигидро-2Н-пиридазинона-3 (III) как по реакции Вильсмайера, так и с использованием бис (диметиламино) метоксиметана с высоким выходом было выделено вещество, по элементному составу соответствующее ожидаемому енамину IX. Но оно не гидролизовалось в соответствующий альдегид ни в кислой, ни в щелочной среде и не давало гидразонов, что позволило приписать полученному соединению изомерную структуру X с эндоциклическим расположением двойной связи (схема 3).

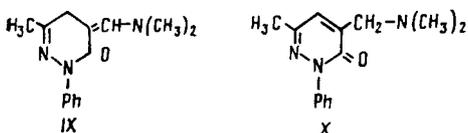


Схема 3.

Об этом свидетельствует тот факт, что в спектре ПМР продукта реакции металльные группы при атоме азота дают сигнал с химическим сдвигом 2,15 м. д. Данное значение находится в области метильных групп алифатических третичных аминов. Например, метильные группы диметилбен-

активный реагент — диэтилацеталь диметилформамида. Но в разных условиях проведения реакции (варьирование температуры, соотношения реагентов, порядка прибавления) с хорошим выходом получался лишь диенамин XIII (схема 5). В ПМР-спектре последнего для метиновых и металльных протонов наблюдали по несколько синглетов разной интенсивности. Это, видимо, связано с тем, что полученный диенамин XIII представлял собой смесь Z- и E-изомеров. Подобный случай описан для 3-формилбензофурана-2 в работе [11], где мультиплетный сигнал метильных групп объясняется как наличием геометрических изомеров, так и затрудненным вращением диметиламиногруппы в Z-изомере.

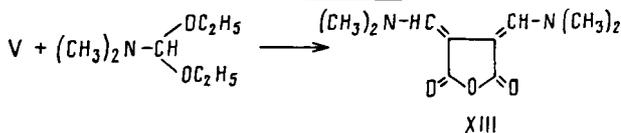


Схема 5.

зиламина дают синглет при 2,17 м. д. [7]. Сигналы метильных групп енаминов попадают в более слабые поля. У α-диметиламинометиленовых производных N-фенил- и N-метилбутиролактамов эти сигналы проявляются соответственно при 2,53 [6] и 2,93 м. д. [5].

В литературе имеются сведения о подобных изомерных превращениях [1]. Так, ароматизация енамина XI легко протекает при нагревании его спиртового раствора а присутствии этилата натрия, в результате образуется 1-фенил-3-этоксид-4-диметиламинометил-6,7-диметоксиизохинолин XII (схема 4). В нашем случае образование 4-диметиламинометил-6-метил-2-фенилпиридазина-3 (X) вместо ожидаемого енамина IX, по-видимому, связано с ароматическим характером первого.

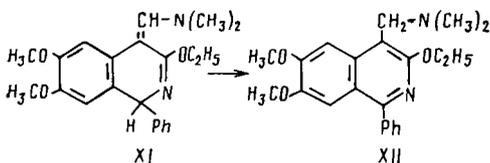


Схема 4.

Известно [3], что для янтарного ангидрида вследствие реакции Вильсмайера образуются моно- и дихлордальдегиды. При проведении реакции формилирования ангидрида V бис (диметиламино) метоксиметаном происходило сильное осмоление. Поэтому, чтобы получить 3-диметиламинометил-2,5-диоксотетрагидрофуран, использовали менее

Аналогично при действии бис (диметиламино) метоксиметана на гидразид VI был выделен только 4,5-бис (диметиламинометил) -1,2- дифенил (диоксегсагидропиридазин XIV (схема 6).

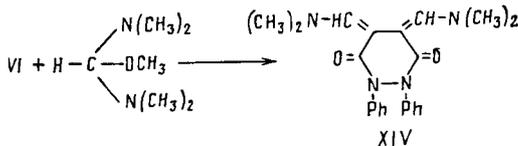


Схема 6.

По-видимому, первоначально получающиеся моноенамины более активны в реакции формилирования, чем исходные соединения V и VI, и процесс идет дальше до образования диенаминов XIII и XIV. Этим, вероятно, можно объяснить то, что синтез соответствующих моноенаминов оказался невозможным.

Таким образом, в результате проведенных реакций получены енамины (потенциальные альдегиды) только для 4 из первоначально выбранных нами гетероциклов (соединения VII, VIII, XIII и XIV).

В дальнейшем мы пытались ввести енамины в реакцию Фишера. Диенамины XIII и XIV при взаимодействии с арилгидразинами давали смесь продуктов, но разделить и идентифицировать их не удалось.

При взаимодействии енаминов VII и VIII с α-бензилфенилгидразином были выделены и охарактеризованы гидразоны соответствующих альдегидов XV и XVI (схема 7).

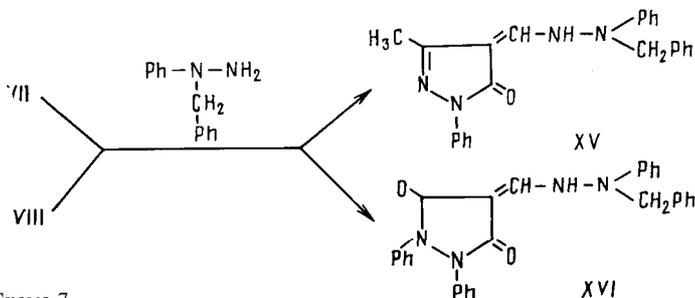


Схема 7.

Судя по ИК- и ПМР-спектрам, эти соединения существуют преимущественно в энгидазиновой форме.

Все попытки провести реакцию Фишера для полученных энгидазинов XV и XVI закончились неудачно. В различных условиях проведения реакции (ледяная уксусная кислота, насыщенная сухим HCl; полифосфорная кислота; толуолсульфокислота; муравьиная кислота; смесь ледяной уксусной кислоты и концентрированной серной) исходные соединения выделяли из реакционной смеси почти без потерь.

При взаимодействии енамина VII с α -бензилфенилгидразином в водном изопропиловом спирте — условия получения 1-оксо-1, 2, 3,4-тетрагидро- β -карболинов [6] — наряду с энгидазином XV был выделен с выходом 30% 4,4'-метилен-бис(3-метил-1-фенилпиразолон-5) XVII (схема 8). Известно, что это соединение часто образуется в реакциях с участием 4-диметиламинометил-1-фенил-3-метилпиразолона-5 [2].

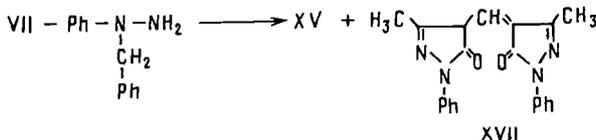


Схема 8.

Итак, получен ряд енаминов гетероцилических альдегидов. Показано, что α -бензилфенилгидразоны 4-формил-1-фенил-3-метилпиразолона-5 и 4-формил-1,2-дифенилпиразолидиндиона-3,5 не вступают в реакцию Фишера.

Экспериментальная часть

ИК-спектры сняты на приборе Specord-75IR в таблетках KBr или в жидкой пленке, УФ-спектры — на приборе Hitachi EPS-3T в изопропиловом спирте, спектры ПМР — на приборе Varian T80-A (80 МГц) в CDCl₃ или (CD₃)₂CO, внутренний стандарт TMC. Масс-спектры получены на приборе Varian MAT-311A (приведены пики с интенсивностью более 10%). Хроматографическая подвижность соединений определена на пластинках Silufol UV-254, проявление — парами йода.

4-Диметиламинометил-3-метил-1-фенилпиразолон-5 (VII) получают по методике Г4], 4-диметиламинометил-1,2-дифенилпиразолидиндион-3,5 (VIII) — по методике Г12].

1-Фенил-3-метокси-Д²-пиразолин. К 4,05 г (25 ммоль) 1-фенилпиразолидиндиона-3 (I) добавляют 3,3 г (25 ммоль) бис(диметиламино) метоксиметана и нагревают 4 ч при температуре 120—140°. После охлаждения выдерживают в вакууме 15 мин, затем пропускают через колонку (10×1 см) с силикагелем (μ 40/100) элюируя бензолом. Собирают фракции, содержащие вещество с R_f 0,50 (бензол), растворитель упаривают. Получают 0,45 г светло-желтого масла, которое при длительном хранении в холодильнике кристаллизуется, т. пл. 36°. Выход 10%. Непрореагировавший фенидон элюируют ацетоном (R_f 0,70). Выделяют 2,5 г

бесцветных кристаллов, т. пл. 123°. Выход 1-фенил-3-метокси-Д²-пиразолина на прореагировавшее вещество 27%. ИК-спектр (KBr): 1650 см⁻¹ (C=O). УФ-спектр, $\lambda_{\text{макс}}$ (lge): 267 нм (4,37). Спектр ПМР (CDCl₃): 7,23 (2H, д. д., H_M, J_{MO}=8,5 Гц, J_{MN} = 7,5 Гц); 6,96 (2H, д. д., H_O, J_{,o}=8,5 Гц, J_{on} = 1,3 Гц); 6,79 (1H, т. т., H_{,,s}, J_{mn} = 7,5 Гц, J_{on} = 1,3 Гц); 3,89 (3H, с, OCH₃); 3,70 (2H, т, 5—CH₂, J=9,5 Гц); 2,83 м. д. (2H, т, 4—CH₂, J=9,5 Гц). Масс-спектр m/z (%): 176(66), 161(33), 77(51), 43(38), 39(100). Найдено: С 68,2; Н 6,9%. М⁺ 176. C₁₀H₁₂N₂O. Вычислено: С 68,2; Н 6,9%. М 176.

4-Диметиламинометил-6-метил-2-фенилпиридазин-3 (X). К 1,8 г (10 ммоль) 6-метил-2-фенил-4,5-дигидро-2Н-пиридазина-3 (III) добавляют 1,3 г (10 ммоль) бис(диметиламино)метоксиметана. Смесь нагревают в течение 1,5 ч на масляной бане при температуре 110—120°. Образовавшиеся

диметиламин и метиловый спирт удаляют в вакууме. Продукт экстрагируют гексаном. Выделяют 1,9 г (78%) светло-желтого масла. К раствору 6,12 г (40 ммоль) хлорокси фосфора в 15 мл абсолютного бензола при охлаждении и перемешивании прикапывают раствор 3,8 г (20 ммоль) 6-метил-2-фенил-4,5-дигидро-2Н-пиридазина-3 и 1,5 г (20 ммоль) диметилформамида в 40 мл абсолютного бензола. Реакционную смесь кипятят 1,5 ч. После охлаждения добавляют 30 мл воды и 30%-ный раствор КОН до pH 10, затем экстрагируют бензолом (4×45 мл), бензольные вытяжки сушат MgSO₄. Бензол упаривают в вакууме, остаток экстрагируют гексаном. Получают 4,5 г (92%) светло-желтого масла. ИК-спектр (жидкая пленка): 1635 (C=O); 1595 см⁻¹ (C=C). УФ-спектр, $\lambda_{\text{макс}}$ (lge): 226(4,09) плечо, 233(3,82) плечо, 315 нм (3,81). Спектр ПМР в (CD₃)₂CO: 7,10—7,56 (6H, м, C₆H₅ и CH =); 3,30 (2H, д, CH₂, J = 1,5 Гц); 2,20 (3H, с, 6—CH₃); 2,15 [6H, с, N(CH₃)₂]. Масс-спектр, m/z (%): 243(47), 228(39), 119(100), 185(14), 171(85), 156(17), 144(23), 130(37), 91(17), 77(74), 65(26), 58(96). Найдено: С 69,5; Н 7,5%. М⁺ 243. C₁₄H₁₇N₃O. Вычислено: С 69,2; Н 7,1%. М 243.

3,4-Бис(диметиламинометил)-2,5-диоксотетрагидрофуран (XIII). К 1 г (10 ммоль) янтарного ангидрида добавляют 1,31 г (10 ммоль) диэтилацетата диметилформамида. Перемешивают при комнатной температуре 6 ч. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают эфиром. Выход 0,56 г (50%), т. пл. 141° (из этилацетата). R_f 0,40 (бензол-ацетон, 1:1). ИК-спектр (KBr): 1745, 1710 (C=O), 1640, 1630 см⁻¹ (C=C). УФ-спектр, $\lambda_{\text{макс}}$ (lge): 246 (4,14), 348(4,22), 378 нм (4,11) плечо. Спектр ПМР

в (CD₃)₂CO: 7,05; 6,95; 6,70 (2H, три с, 2CH=); 3,21; 3,15; 3,05; 2,95 м. д. (12H, четыре с, 2N(CH₃)₂). Масс-спектр, m/z (%): 210(100), 167(12), 137(37), 123(21), 94(26), 82(31), 69(12). Найдено: С 56,7; Н 6,6 %. М⁺210. С₁₀H₁₂N₂O₃. Вычислено: С 57,2; Н 6,7 %. М 210.

4,5-Бис (диметиламинометил) -1,2-дифенил-3,6-диоксогексагидропиридазин (XIV). К 2,66 г (10 ммоль) 1,2-дифенил-3,6-диоксогексагидропиридазина (VI) добавляют 1,32 г (10 ммоль) бис (диметиламино) метоксиметана и 15 мл абсолютного о-ксилола. Смесь нагревают в течение 2 ч на масляной бане при 110—120°. Ксилол удаляют в вакууме. Остаток перекристаллизовывают дважды из бензола. Получают 1,5 г (67 %) светло-желтых кристаллов диенамина XIV, содержащих одну кристаллизационную молекулу бензола, т. пл. 183°. R_f 0,27 (бензол — этилацетат, 1:2). ИК-спектр (KBr): 1670 (C=O), 1595 см⁻¹ (C=C). УФ-спектр, λ_{макс} (Ige): 264 (4,34), 320 (4,14), 352 (3,97) плечо. Спектр ПМР (CDCl₃): 6,71—7,56 (18H, м, ароматические протоны и 2C—CH); 2,81[12H, с, N(CH₃)₂]. Масс-спектр, m/z (%): 376 (8), 298 (6), 266 (100), 195 (13), 183 (100). Найдено: С 73,3; Н 6,5; N 12%. М⁺376. С₂₂H₂₄N₄O₂•С₆H₆. Вычислено: С 74,0; Н 6,7; 12,3 %. М 376.

α-Бензилфенилгидразон 4-формил-1-фенил-3-метилпиразолона-5 (XV). К смеси 1,15 г (5 ммоль) 4-диметиламинометил-1-фенил-3-метилпиразолона-5 (VII) и 1,18 г (5 ммоль) гидрохлорида α-бензилфенил-

гидразина добавляют 20 мл изопропилового спирта, 4 мл воды и 0,5 мл концентрированной HCl. Смесь нагревают до кипения. Выпавший после охлаждения осадок перекристаллизовывают из смеси изопропанол—вода, 6:1. Выход количественный, т. пл. 120°. R_f 0,60 (бензол — эфир, 5:1). ИК-спектр (KBr): 3200 (NH, энгидразинная форма), 1670 (C=O), 1635 см⁻¹ (C=C). УФ-спектр, λ_{макс} (Ige): 242 (4,38) плечо, 257 (4,39) 260 (4,37) плечо, 286 (4,42) плечо, 295 (4,44), 336 (4,09) плечо, 350 нм (4,01) плечо. Спектр ПМР (CDCl₃): 4,75 (2H, с, CH₂—Ph), 2,00 м. д. (3H, с, CH₃). Найдено: С 75,5; Н 5,9 %. С₂₄H₂₂N₄O. Вычислено: С 75,5; Н 5,8 %.

α-Бензилфенилгидразон 4-формил-1,2-дифенилпиразолидиндиона-3,5 (XVI). К 0,6 г (2 ммоль) енамина VIII и 0,48 г (2 ммоль) гидрохлорида α-бензилфенилгидразина добавляют 16 мл изопропилового спирта, 1 мл воды, 2 мл концентрированной HCl и кипятят 1 ч. Выпавший после охлаждения осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из смеси изопропиловый спирт — бензол, 10 : 3. Получают 0,81 г (88 %) светло-желтых игольчатых кристаллов, т. пл. 159°. R_f 0,50 (бензол — эфир, 5 : 1). ИК-спектр (KBr): 3180 (NH), 1660 (C=O), 1625 см⁻¹ (C=C). УФ-спектр, λ_{макс} (Ige): 238 (4,53), 298 нм (4,55). Спектр ПМР (CDCl₃): 7,46 (1H, уш. с, N—H), 6,65—7,22 (21H, м, ароматические протоны и C = CH), 4,30 м. д. (2H, с, CH₂—Ph). Найдено: С 75,9; Н 5,6 %. С₂₉H₂₄N₄O₂. Вычислено: С 75,7; Н 5,3 %.

ЛИТЕРАТУРА

1. Князева В. Ф., Гранин В. Г., Глушков Р. Г. и др. Ацетали лакгамов и амидов кислот. 34. Синтез и свойства енаминов изохинолинового ряда. — ХГС, 1981, № 4, с. 511—515. — 2. Лебедева Г. К., Квитко И. Я., Ельцов А. В. Циклоприсоединение к аминотиленовым производным 1-фенил-3-метилпиразол-5-тиона и 1-фенил-3-метилпиразол-5-селенона. — ХГС, 1979, № 4, с. 527—529. — 3. Никитина Л. А., Панфилова Е. А., Квитко И. Я. Вопросы химии и технологии органических красителей и промежуточных продуктов. Вып. 3. Л., 1978, с. 27—34. Деп. в ОНИИТЭХИМ, г. Черкасы, 26 апреля 1979 г., № 2663/79. — 4. Порай-Кошиц Б. А., Квитко И. Я. Взаимодействие соединений, содержащих подвижные атомы водорода с замещенными амидами кислот. — ЖОХ, 1962, т. 32, с. 4050—4056. — 5. Токмаков Г. П., Грандберг И. И. Производ-

ные 3-формилпиразолона-2 в реакции Фишера. — ХГС, 1980, № 3, с. 331—334. — 6. Токмаков Г. П., Землянова Т. Г., Грандберг И. И. Реакция арилгидразинов с производными α-формилбутиролактама. — ХГС, 1984, № 1, с. 56—60. — 7. Эмсли Дж., Риней Дж., Сатклиф А. Спектроскопия ПМР высокого разрешения. — М.: Мир, 1969, т. 2, с. 424. — 8. Abdull a R. F., Brinkmeyer R. S. — Tetrahedron, 1979, vol. 35, No 14, p. 1675—1735. — 9. Bochet P., Elquero J., Jacquier R. — Bull. Soc. Chim. France, 1967, No 9, p. 3502—3516. — 10. Bredereck H., Simchen G., Beck G. — Ann., 1972, Bd. 762, S. 62—72. — 11. Coppola G. M. — J. Heterocycl. Chem., 1981, vol. 18, No 4, p. 845—846. — 12. Eiden F. — Arch. Pharm., 1962, Bd. 295, No 7, S. 533—537.

Статья поступила 11 апреля 1986 г.

SUMMARY

The synthesis of some heterocyclic aldehydes and their hydrazones is described. It is shown that phenylhydrazones obtained do not participate in Fisher reaction.