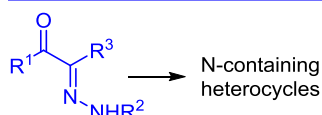


Формирование пяти- и шестичленных азотсодержащих гетероциклов на основе гидразонов α -дикарбонильных соединений (микрообзор)

Василий В. Пелипко^{1*}, Кирилл А. Гомонов¹

¹ Российский государственный педагогический университет им. А. И. Герцена, наб. р. Мойки, 48, Санкт-Петербург 191186, Россия; e-mail: kohrgpu@yandex.ru

Поступило 11.03.2021
Принято 14.04.2021



В микрообзоре проанализированы и обобщены методы синтеза азотсодержащих гетероциклических структур на основе гидразонов α -дикарбонильных соединений последние 20 лет.

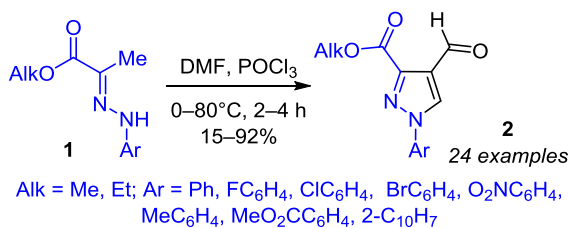
Введение

Гидразоны α -дикарбонильных соединений с практической точки зрения представляют интерес в качестве лекарственных препаратов.^{1,2} В то же время они являются удобными субстратами при синтезе гетероциклических структур.³ Классическое применение

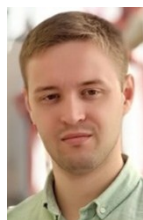
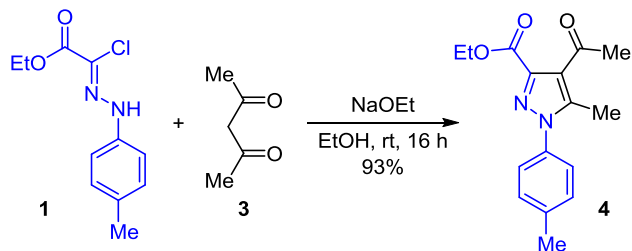
гидразонов в синтезе индолов хорошо известно⁴ и изучается до настоящего времени.^{5,6} В этой связи в данном микрообзоре представлены сведения о формировании других типов N-содержащих гетероциклов на их основе.

Синтез пиразолов

Гидразоны алкилпируватов **1** широко используются для синтеза пиразолов, содержащих альдегидную группу. Так, в условиях реакции Вильсмайера–Хаака из гидразонов алкилпируватов **1** получены алкил-1-арил-4-формил-1*H*-пиразол-3-карбоксилаты **2**.^{7–11}



Этил-4-ацетил-5-метил-1-(4-метилфенил)-1*H*-пиразол-3-карбоксилат (**4**) с выходом 93% получен в результате взаимодействия этил-[2-(4-метилфенил)гидразинилиден]-2-хлорэтанаата (**1**) с пентан-2,4-дионом (**3**) в присутствии NaOEt.¹²



Василий Васильевич Пелипко защитил выполненную под руководством д. х. н., доцента С. В. Макаренко кандидатскую диссертацию в Российском государственном педагогическом университете им. А. И. Герцена в 2020 г. В настоящее время является научным сотрудником лаборатории нитросоединений Российского государственного педагогического университета им. А. И. Герцена. Область научных интересов: нитроалкены, галогеннитроалкены, гетероциклические соединения, физико-химические методы исследования.

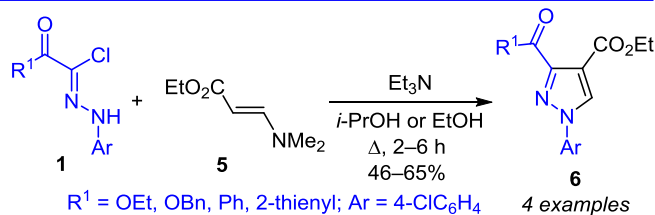


Гомонов Кирилл Александрович получил степень бакалавра химии в Тюменском государственном университете в 2020 г. В настоящее время обучается в магистратуре факультета химии Российского государственного педагогического университета им. А. И. Герцена, научный руководитель д. х. н., доцент С. В. Макаренко. Область научных интересов: нитроалкены, галогеннитроалкены, гетероциклические соединения.

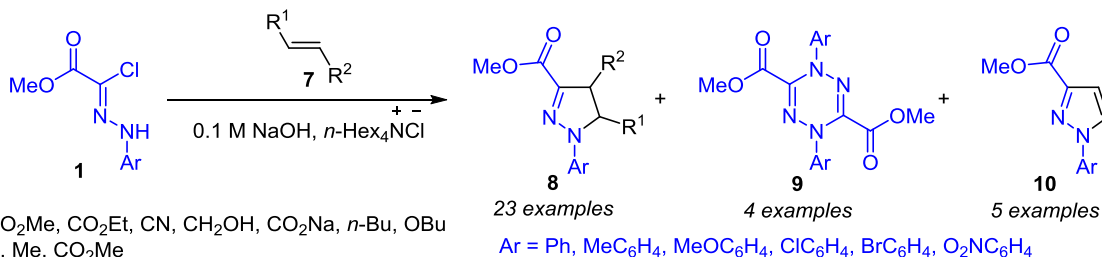
Синтез пиразолов (окончание)

Замещенные этил-1-(4-хлорфенил)-1*H*-пиразолкарбоксилаты **6** синтезированы конденсацией гидразоноилгалогенидов **1** с этил-3-(*N,N*-диметиламино)акрилатом (**5**) в присутствии Et₃N.^{13,14}

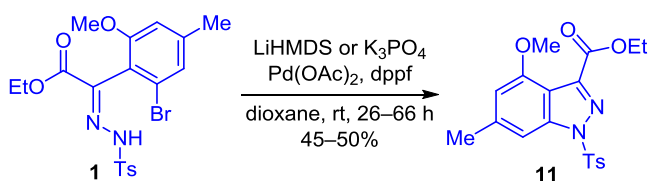
Взаимодействие гидразоноилгалогенидов **1** с рядом дипольрофилов **7** в водном растворе основания в присутствии хлорида тетрагексиламмония привело к образованию разделяемых смесей 3-алкоксикарбонил-1-арил-5-замещенных 4,5-дигидропиразолов **8**, 1,2,4,5-тетразинов **9**, метил-1-арил-1*H*-пиразол-3-карбоксилатов **10** в разных соотношениях.^{15–17} В случае реакции



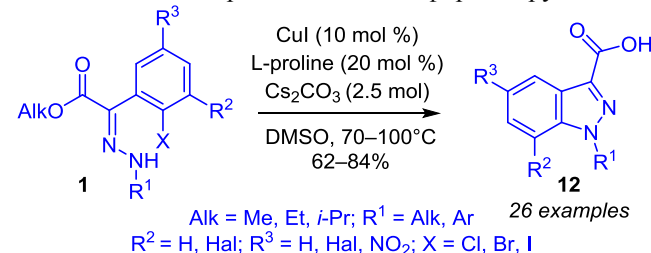
гидразонов **1** с этилакрилатом или акрилонитрилом **7** показана возможность образования только дигидропиразолов **8**,^{15,17} а в реакции с 2,3-дигидропираном – только тетразинов **9**.¹⁶

**Синтез индазолов**

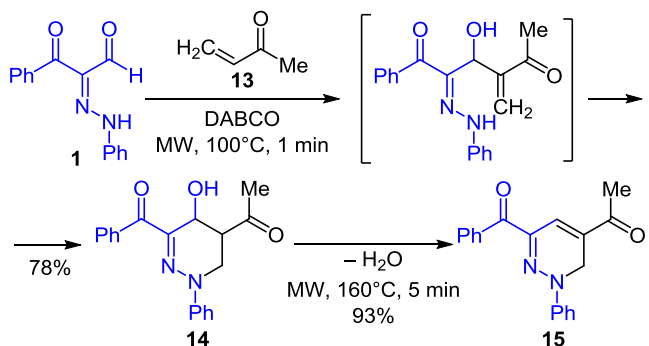
Этил-6-метил-1-[(4-метилфенил)сульфонил]-4-метокси-1*H*-индазол-3-карбоксилат (**11**) получен с выходами 45–50% в результате внутримолекулярной циклизации этил-(2-бром-4-метил-6-метоксифенил){2-[(4-метилфенил)сульфонил]гидразинилден}этаната (**1**) при использовании в качестве основания LiHMDS или K₃PO₄.¹⁸



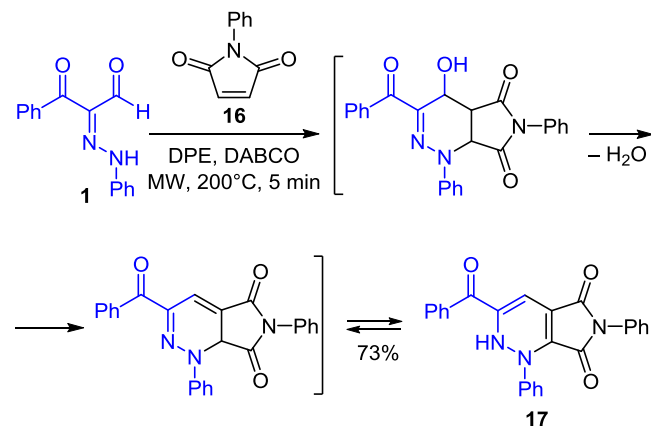
Замещенные индазол-3-карбоновые кислоты **12** синтезированы из гидразонов замещенных эфиров арилгликоксильвых кислот **1** в растворе ДМСО в присутствии CuI, Cs₂CO₃ и L-пролина внутримолекулярной циклизацией и гидролизом сложноэфирной группы.¹⁹

**Синтез пиридазинов**

3-Оксо-3-фенил-2-(2-фенилгидразо)пропаналь (**1**) в реакции с метилвинилкетонам (**13**) в условиях микроволнового облучения в присутствии DABCO образует 1-(6-бензоил-5-гидрокси-2-фенил-2,3,4,5-тетрагидропиридазин-4-ил)этанон (**14**) с выходом 78%. Повышение температуры реакции и времени выдержки приводит к элиминированию H₂O и образованию 1-(6-бензоил-2-фенил-2,3-дигидропиридазин-4-ил)этанона (**15**) с выходом 93%.²⁰

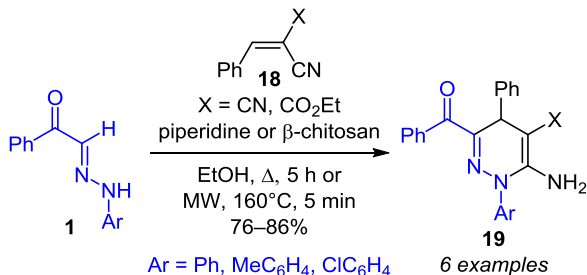


Реакция 3-оксо-3-фенил-2-(2-фенилгидразо)пропаналь (**1**) с 1-фенил-1*H*-пиррол-2,5-дионом (**16**) в условиях микроволнового облучения в растворе дифенилового эфира в присутствии DABCO приводит к образованию 3-бензоил-1,6-дифенил-1*H*-пирроло[3,4-*c*]пиридазин-5,7(2*H*,6*H*)-диола (**17**) с выходом 73%.²⁰

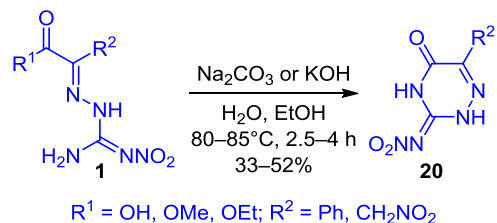


Синтез пиридазинов (окончание)

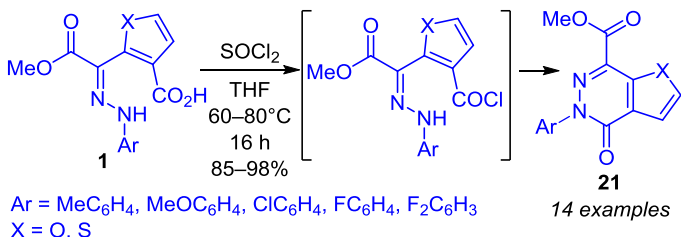
Взаимодействие 1-фенил-2-гидразоноэтан-1-онов **1** с бензилиденмалонитрилом или этил-2-циано-3-фенил-акрилатом **18** приводит к образованию 2,5-дигидропиридазинов **19** с выходами 76–86% в результате реакции нуклеофильного присоединения, гетероциклизации и изомеризации (имин–енамин).²⁰



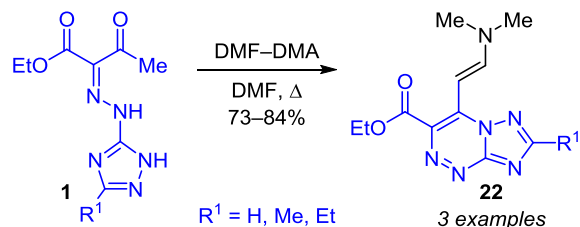
2-[(*N*-Нитрокарбамимидоил)гидразинилиден]-2-фенилуксусная кислота **1** или алкил-3-нитро-2-[2-(*N*-нитрокарбамимидоил)гидразинилиден]пропаноаты **1** при нагревании в водно-спиртовом растворе в присутствии основания в результате внутримолекулярного нуклеофильного замещения превращаются в 6-замещенные 3-нитроимино-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-5(2*H*)-оны **20**.^{21,22}



Обработка 2-[2-метокси-2-оксо-1-(2-арилгидразинилиден)этил]фуран(тиофен)-3-карбоновых кислот **1** SOCl₂ в растворе ТГФ при нагревании приводит к первоначальному образованию соответствующих ацилхлоридов, которые в условиях реакции циклизуются в 5-замещенные 4-оксо-4,5-дигидрофурано- или -дигидротieno-[2,3-*d*]пиридазин-7-карбоксилаты **21**.²³

**Синтез триазолотриазинов**

Нагревание 3-замещенных 1*H*-1,2,4-триазол-5-илгидразонов **1** с диметилацеталем *N,N*-диметилформамида приводит к формированию этил-4-[2-(диметиламино)винил][1,2,4]триазоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-3-карбоксилатов **22**.²⁴

**Список литературы**

1. *Гидразоны*; Китаев, Ю. П.; Бузыкин, Б. И., Ред.; Наука: Москва, 1974, с. 381.
2. (a) Машковский, М. Д. *Лекарственные средства*; Новая волна: Москва, 2012, 16-е изд., с. 457. (b) Машковский, М. Д. *Лекарственные средства*; Новая волна: Москва, 2012, 16-е изд., с. 849.
3. Danagulyan, G. G.; Sahakyan, L. G.; Panosyan, G. A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2000**, *36*, 185. [Химия гетероцикл. соединений **2000**, 225.]
4. Bugaenko, D. I.; Karchava, A. V.; Yurovskaya, M. A. *Russ. Chem. Rev.* **2019**, *88*, 99. [*Успехи химии* **2019**, *88*, 99.]
5. Jiang, H.-X.; Zhuang, D.-M.; Huang, Y.; Cao, X.-X.; Yao, J.-H.; Li, J.-Y.; Wang, J.-Y.; Zhang, C.; Jiang, B. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 3446.
6. Song, J. U.; Jang, J. W.; Kim, T. H.; Park, H.; Park, W. S.; Jung, S.-H.; Kim, G. T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2016**, *26*, 950.
7. Bratenko, M. K.; Barus, M. M.; Vovk, M. V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2009**, *45*, 1464. [Химия гетероцикл. соединений **2009**, 1817.]
8. Matiychuk, V. S.; Potopnyk, M. A.; Obushak, M. D. *J. Heterocycl. Chem.* **2013**, *50*, E43.
9. Swami, S.; Agarwala, A.; Malik, B.; Shrivastava, R. *J. Chem. Sci.* **2016**, *128*, 1451.
10. Swami, S.; Devi, N.; Agarwala, A.; Singh, V.; Shrivastava, R. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 1346.
11. Sridhar, R.; Perumal, P. T. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 2465.
12. Cheng, J.; Li, Y.; Wang, X.; Dong, G.; Sheng, C. *J. Med. Chem.* **2020**, *63*, 7892.
13. Devasthale, P.; Wang, W.; Hernandez, A. S.; Moore, F.; Renduchintala, K.; Sridhar, R.; Pellemounter, M. A.; Longhi, D.; Huang, N.; Flynn, N.; Azzara, A. V.; Rohrbach, K.; Devenny, J.; Rooney, S.; Thomas, M.; Glick, S.; Godonis, H.; Harvey, S.; Cullen, M. J.; Zhang, H.; Caporuscio, C.; Stetsko, P.; Grubb, M.; Huang, C.; Zhang, L.; Freedon, C.; Li, Y.-X.; Murphy, B. J.; Robl, J. A.; Washburn, W. N. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2015**, *25*, 2793.
14. Balkis, A.-S.; Makhseed, S.; Hassaneen, H. M. E.; Elnagdi, M. H. *Synthesis* **2006**, 59.
15. De Benassuti, L.; Recca, T.; Molteni, G. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 3302.
16. Molteni, G.; Orlandi, M.; Broggin, G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **2000**, 3742.
17. Molteni, G.; Ponti, A.; Orlandi, M. *New J. Chem.* **2002**, *26*, 1340.
18. Inamoto, K.; Katsuno, M.; Yoshino, T.; Arai, Y.; Hiroya, K.; Sakamoto, T. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 2695.
19. Veerareddy, A.; Gogireddy, S.; Dubey, P. K. *J. Heterocycl. Chem.* **2014**, *51*, 1311.
20. Al-Awadi, N. A.; Ibrahim, M. R.; Al-Etaibi, A. M.; Elnagdi, M. H. *ARKIVOC* **2011**, (ii), 310.
21. Ozerova, O. Y.; Efimova, T. P.; Novikova, T. A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2020**, *56*, 233. [Химия гетероцикл. соединений **2020**, 56, 233.]
22. Berestovitskaya, V. M.; Ozerova, O. Yu.; Efimova, T. P.; Gurzhiy, V. V.; Novikova, T. A. *Mendeleev Commun.* **2016**, *26*, 323.
23. Koza, G.; Keskin, S.; Özer, M. S.; Cengiz, B.; Şahin, E.; Balci, M. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 395.
24. Mawlood, M. N.; Potapov, M. A.; Ledenyova, I. V.; Kozaderov, O. A.; Stolpovskaya, N. V.; Shikhaliyev, K. S.; Potapov, A. Yu. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2020**, *56*, 1348. [Химия гетероцикл. соединений **2020**, 56, 1348.]