

Э. Бисениекс, Я. Улдрикис, Г. Дубурс

**О РЕАКЦИИ 3,5-КАРБОНИЛЗАМЕЩЕННЫХ
1,4-ДИГИДРОПИРИДИНОВ С ГИДРАЗИНГИДРАТОМ**

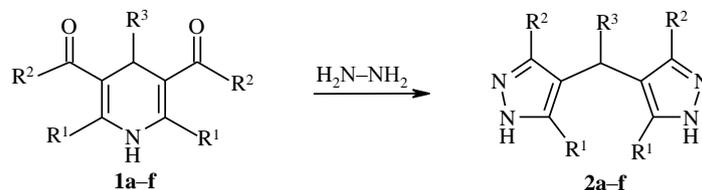
Взаимодействие 3,5-карбонилзамещенных производных 1,4-дигидропиридина и некоторых их аналогов с гидразингидратом происходит с расщеплением гетероцикла. В случае алкоксикарбонилзамещенных соединений преобладает обратная реакция Михаэля, приводящая к фрагментации молекул.

Ключевые слова: 3-ацил- и 3-алкоксикарбонил-5-оксо-1,4-дигидроиндено[1,2-*b*]пиридины, 3,5-ацил- и 3,5-алкоксикарбонил-1,4-дигидропиридины, производные пиразола, расщепление гетероцикла гидразином.

Большинство известных производных 1,4-дигидропиридина имеют в положениях 3, 5 электроноакцепторные заместители, обычно содержащие карбонильную группу. Сопряжение карбонильных заместителей с группой NH 1,4-дигидропиридинового цикла уменьшает склонность этих соединений к окислению, но одновременно снижает карбонильную активность и придает группе NH цикла свойства слабой кислоты [1], поэтому мало сведений о реакциях этих соединений с гидразинами. Известны, например, получение 2,4-динитрофенилгидразона 3,5-диацетил-1,4-дигидропиридина [2], или реакция гидразина с 2,3,5,6-тетраэтоксикарбонил-1,4-дигидропиридином, где первичное присоединение гидразина к заместителям в положениях 2, 6 облегчает внутримолекулярную циклизацию с заместителями в положениях 3, 5 [3]. Этот принцип использован и в других синтезах конденсированных гетероциклов [4, 5]. Сообщение о получении дигидразида 2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоновой кислоты [6] оказалось ошибочным, позже было установлено, что образуется бис(5-метил-3-оксо-4-пиразолил)метан [7]. В реакциях 2,6-диметил-3,5-диэтоксикарбонил-1,4-дигидропиридина [7] и его 4-метил-, 4-этил-, 4-фенил- и 4-(2-хлорфенил)производных, а также 2,6-диметил-3,5-диацетил-1,4-дигидропиридина и его 4-метил- и 4-фенилпроизводных [8] с небольшим избытком гидразингидрата без растворителя наблюдалось расщепление гетероцикла и были получены производные биспиразолилметана. Большая часть реакций требовала длительного (до 65 ч) нагревания.

Мы изучали данную реакцию на более широком круге родственных соединений, на трициклических и пентациклических соединениях, содержащих цикл 1,4-дигидропиридина, а также на производном тетрагидропиримидина. С целью ускорения процесса мы проводили реакцию изучаемых соединений с избытком гидразингидрата в автоклаве при температуре 100–150 °С и в растворителе, чтобы избежать гетерогенных реакций.

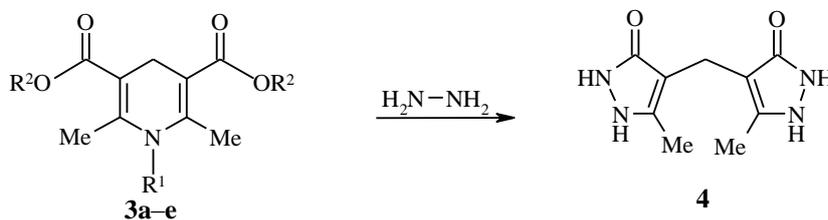
В этих условиях реакции 3,5-ацилпроизводных 1,4-дигидропиридина **1a-f** с гидразингидратом протекают легко и с высокими выходами образуются чистые биспиразолилметаны **2a-f**. Соединение **2b** [8] ранее получено при циклизации метилен-3,3'-бисацетилаcetона с гидразином.



1, 2 a R¹ = H, R² = Me, R³ = H; **b** R¹ = R² = Me; R³ = H; **c** R¹ = R² = Me, R³ = 3-Py;
d R¹ = R² = Me, R³ = 2-C₆H₄OCHF₂; **e** R¹ = R² = Me, R³ = 3,4,5-(MeO)₃C₆H₂; **f** R¹ = Me,
R² = Ph, R³ = H

Реакция проходит даже с соединениями **1d** и **1e**, имеющими в положении 4 объемные заместители, а также с 3,5-добензоилзамещенным 1,4-дигидропиридином **1f**. В отличие от данных работы [8], растворитель (этанол) не мешает процессу.

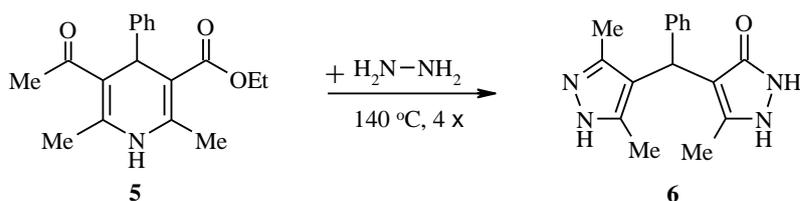
Легко и однозначно реагируют с гидразингидратом эфиры 2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоновой кислоты **3a-d**. Превращение соединения **3b** также успешно идет при кипячении в этанольном растворе.



3 a R¹ = H, R² = Me; **b** R¹ = H, R² = Et; **c** R¹ = H, R² = ментил; **d** R¹ = H, R² = (CH₂)₁₃Me;
e R¹ = Me; R² = Et

Соединение **4** ранее было получено при циклизации метилен-2,2'-бисацетоуксусного эфира гидразином. Размер эфирного радикала R² сравнительно мало влияет на скорость реакции. Медленнее происходит реакция с N-метилзамещенным соединением **3e**, у которого для образования второго пиразольного цикла требуется отщепление метиламина.

Реакцию можно использовать для получения несимметрических биспиразолилметанов. Так, из 3-ацетил-2,6-диметил-4-фенил-5-этоксикарбонил-1,4-дигидропиридина (**5**) в реакции с гидразингидратом образуется соединение **6**.



Структуру соединения **6** подтверждает спектр ЯМР ^1H , а ИК спектр имеет сходство со спектрами как биспиразолилметанов **2**, так и метиленбиспиразолон **4**. В ИК спектре последнего из-за усиления водородных связей, вызванных резонансными эффектами (возможных таутомерных биполярных структур), валентные колебания ассоциированных групп NH проявляются в виде полосы в области $3200\text{--}2400\text{ см}^{-1}$. Тем самым маскируется наличие групп NH и C=O (или C–OH) [9].

Значительно быстрее протекает реакция гидразингидрата с незамещенными по положению 4 соединениями **1b** и **3a–d**, чем их аналогов, замещенных в положение 4. Это, по-видимому, указывает на присоединение гидразина к карбонильной группе как на первичный этап процесса, с последующими внутримолекулярным присоединением группы NH по двойной связи $\text{C}_{(5)}=\text{C}_{(6)}$, расщеплением цикла 1,4-дигидропиридина и образованием пиразола.

4-Арил-2,6-диметил-3,5-диэтоксикарбонил-1,4-дигидропиридин слабо реагируют с гидразингидратом [8]. Мы провели эти реакции с избытком гидразингидрата в спиртовом растворе при температуре $130\text{--}150\text{ }^\circ\text{C}$. В случае объемного 5-норборнен-2-ильного заместителя в положении 4 исходный дигидропиридин оставался без изменений. 1,4-Дигидропиридиновый цикл сохранялся и в случае 4-фенилзамещенного соединения, а его 4-(3-пиридил)аналог **10** реагировал с расщеплением цикла и образованием биспиразолилметана **11**. Реакции легче проходили с метиловыми эфирами, но часто кроме ожидаемого производного биспиразолонилметана образовывались такие продукты как 5-метил-3-пиразолон (**8**), гидразон или азин альдегида, использованного при синтезе соответствующего дигидропиридина. Следовательно, наблюдается, так называемая, "обратная реакция Михаэля".

Выход этих побочных продуктов в реакции с дигидропиридином **7** превышает выход ожидаемого биспиразолонилметана.

1,4-Дигидропиридиновый цикл расщепляется также при обработке гидразингидратом производных 1,4-дигидроиндено[1,2-*b*]пиридина. В реакции с 3-ацетилзамещенным соединением **12** можно выделить соединение **15**. В реакциях с 3-алкоксикарбонилпроизводными **13** и **14** в этих условиях преобладает обратная реакция Михаэля. Из реакционной смеси можно выделить дигидразон 1,3-индандиона (**16**) с выходом до 60% и продукты рекомбинации фрагментов молекулы, например, 3-пиридил-бис(5-метил-3-оксопиразол-4-ил)метан (**11**). Незамещенное в положении 4 соединение **13** образует смесь соединений даже в менее жестких условиях.

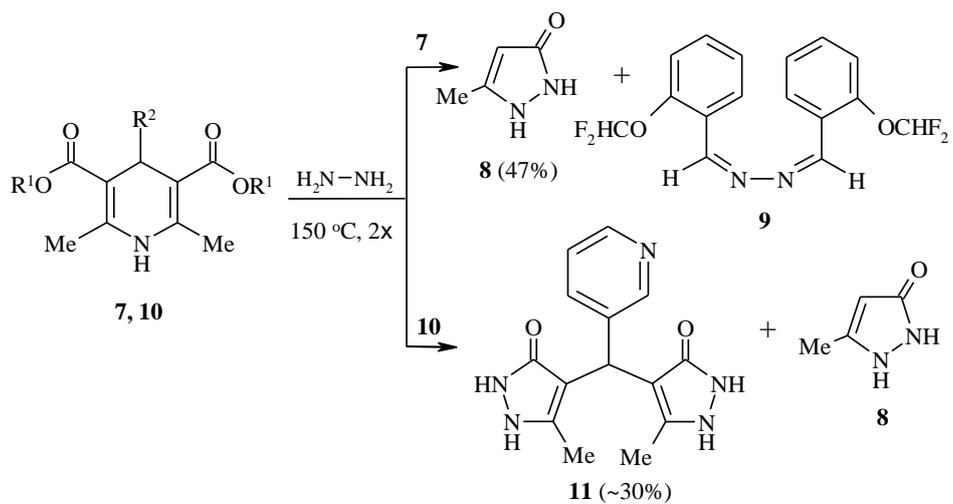
Реакции с гидразингидратом

Исследуемое соединение			Гидразингидрат		Этанол, мл	Условия реакции		Полученный продукт		
№	г	ммоль	мл	ммоль		т., °С	время, ч	№	к-во, г	выход, %
1a	0.10	0.55	0.5	10.3	2.5	140	6	2a	0.05	52
1b	0.33	1.71	1.2	24.7	2.5	140	2	2b	0.28	80
1c	10.0	37.0	25	510	55	150	5	2c	7.69	74
1d	15.0	45.0	15	306	60	150	3	2d	14.10	91
1e	0.33	0.92	1.2	24.7	2.5	140	4	2e	0.20	59
1f	10.0	31.5	20	410	60	140	6	2f	8.80	85
3a	0.33	1.47	1.2	24.7	2.5	140	0.5	4	0.25	82
3b	30	120	60	1240	200	~ 80	6	4	21.73	88*
3c	0.33	0.70	1.2	24.7	2.5	140	1	4	0.12	83
3d	0.66	1.12	0.52	10.4	2.2	140	1	4	0.19	82
3e	0.34	1.27	1.2	24.7	2.5	140	6	4	0.12	45
5	0.33	1.10	1.2	24.7	2.5	140	4	6	0.23	74
7	10.0	27.2	20	410	60	150	5	8	2.50	47
10	10.0	30.3	20	410	60	150	5	11	0.91	11**
12	0.33	1.05	1.2	24.7	2.5	140	6	15	0.10	27***
13	0.33	1.23	1.2	24.7	2.5	100	2	16+17	Не выделено	
14	10.0	30.1	10	204	60	125	5	16	3.16	60
								11	1.04	24
18	0.06	0.17	0.5	10.3	2.5	140	5	19	0.02	36
20	10.0	40.6	25	510	55	130	5	21	9.90	37

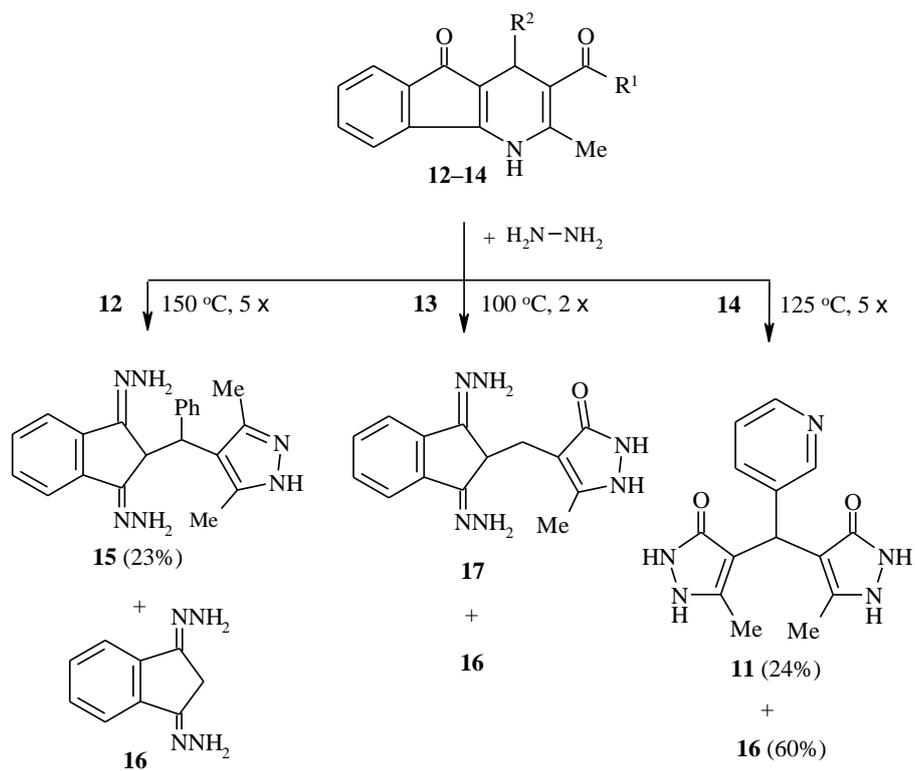
* Кипячение в колбе с обратным холодильником.

** Дополнительно выделено 2.28 г смеси соединений **11** и **8**.

*** При упаривании получено 0.23 г смеси соединений **15** и **16**.

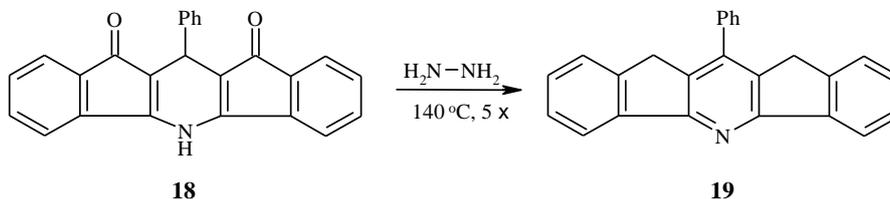


7 $\text{R}^1 = \text{Me}$, $\text{R}^2 = 2\text{-C}_6\text{H}_4\text{OCHF}_2$; **10** $\text{R}^1 = \text{Et}$, $\text{R}^2 = 3\text{-Py}$



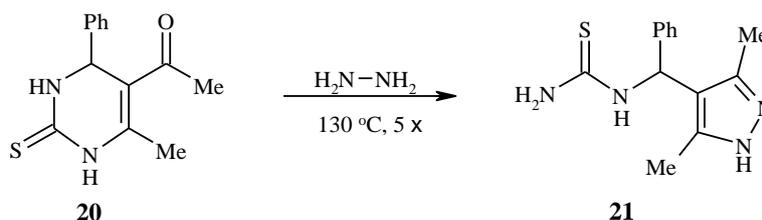
12 $\text{R}^1 = \text{Me}$, $\text{R}^2 = \text{Ph}$; **13** $\text{R}^1 = \text{OEt}$, $\text{R}^2 = \text{H}$; **14** $\text{R}^1 = \text{OEt}$, $\text{R}^2 = 3\text{Py}$

В случае полициклического производного 1,4-дигидропиридина – 10,12-диоксо-11-фенил-5,10,11,12-тетрагидродииндено[1,2-*b*:2',1'-*e*]пиридина (**18**) нагревание с гидразингидратом происходит без раскрытия гетероцикла.



В условиях реакции, по-видимому, происходит присоединение гидразина к карбонильным группам, что сопровождается спонтанной ароматизацией гетероцикла. Одновременно происходит реакция Кижнера–Вольфа и образуется 11-фенил-10Н,12Н-дииндено[1,2-*b*:2',1'-*e*]пиридин (**19**), ранее полученный из продукта окисления соединения **18** [10].

Расщепление гетероцикла и образование производного пиразола происходят также при обработке гидразингидратом другой родственной системы.



При взаимодействии 5-ацетил-6-метил-2-тиоксо-4-фенил-1,2,3,4-тетрагидропиридина (**20**) с гидразингидратом образуется 3,5-диметил-4-(α -тиоуреидобензил)пиразол (**21**).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H сняты на спектрометре Bruker WH-90 (90 МГц) в DMSO-d_6 , внутренний стандарт ГМДС (δ 0.055 м. д.). ИК спектры записаны в области $3600\text{--}1500\text{ см}^{-1}$ на приборе Perkin–Elmer 580В в виде суспензий в вазелиновом масле.

Изучаемые соединения синтезированы по известным методикам. Реакции проведены в закрываемых толстостенных стеклянных сосудах емкостью 5 мл или в автоклаве емкостью 100 мл, в этаноле с избыточным количеством гидразингидрата. Условия реакций и результаты обобщены в таблице.

Бис(3-метил-4-пиразолил)метан (2а). Смесь моногидрата 3,5-диацетил-1,4-дигидропиридина (**1а**), гидразингидрата и этанола (см. таблицу) нагревают 6 ч при $140\text{ }^\circ\text{C}$. Реакционную смесь упаривают, полученное бесцветное соединение **2а** перекристаллизуют из смеси этилацетат–гексан. Выход 0.05 г (52%). Т. пл. $165\text{--}167\text{ }^\circ\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.07 (6H, с, 3,3'- CH_3); 3.39 (2H, с, CH_2); 7.16 (2H, с, H-5,5'); 11.55–12.65 (2H, уш. с, 1,1'-NH). Найдено, %: С 61.21; Н 6.84; N 31.60. $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{N}_4$. Вычислено, %: С 61.34; Н 6.86; N 31.79.

Бис(3,5-диметил-4-пиразолил)метан (2b) получают из 3,5-диацетил-2,6-диметил-1,4-дигидропиридина (**1b**) и выделяют после охлаждения реакционной смеси. Реакция хорошо протекает также в диоксане (1 ч при 140 °С или 3 ч при кипячении).

Бис(3,5-диметил-4-пиразолил)-3-пиридилметан (2c) получают из 3,5-диацетил-2,6-диметил-4-(3-пиридил)-1,4-дигидропиридина (**1e**) после охлаждения реакционной смеси. Бесцветное соединение с т. пл. 320 °С (возг.). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 1.70 (12H, с, 4CH₃); 5.26 (1H, с, CH); 7.20–7.50 (2H, м, H-4, H-5 Py); 8.25–8.45 (2H, м, H-2, H-6 Py); 11.92 (2H, уш. с, NH). Найдено, %: С 68.26; Н 6.82; N 24.86. C₁₆H₁₉N₅. Вычислено, %: С 68.30; Н 6.81; N 24.89.

2-Дифторметоксибензилбис(3,5-диметил-4-пиразолил)метан (2d) получают из 3,5-диацетил-2,6-диметил-4-(2-дифторметоксибензил)-1,4-дигидропиридина (**1d**). Бесцветное вещество с т. пл. 297–300 °С. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3170, 3120, 3060, 3040 (NH), 1587, 1510. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 1.67 (12H, с, 4CH₃); 5.35 (1H, с, CH); 7.02 (1H, т, J = 75, ОСНF₂); 6.90–7.45 (4H, м, C₆H₄); 11.90 (2H, уш. с, 2NH). Найдено, %: С 62.44; Н 5.85; N 16.27. C₁₈H₂₀F₂N₄O. Вычислено, %: С 62.42; Н 5.82; N 16.17.

Бис(3,5-диметил-4-пиразолил)-3,4,5-триметоксибензилметан (2e) получают из 3,5-диацетил-2,6-диметил-4-(3,4,5-триметоксибензил)-1,4-дигидропиридина (**1e**). Бесцветное вещество с т. пл. 279–281 °С (из смеси ДМФА–вода). Часть вещества выделяют из охлажденной реакционной смеси, остальное при упаривании. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 1.72 (12H, с, 3,5,3',5'-CH₃); 3.61 (9H, с, 3-CH₃O); 5.15 (1H, с, CH); 6.33 (2H, с, C₆H₂); 11.87 (2H, уш. с, 2NH). Найдено, %: С 64.84; Н 7.01; N 15.09. C₂₀H₂₆N₄O₃. Вычислено, %: С 64.85; Н 7.07; N 15.12.

Бис(5-метил-3-фенил-4-пиразолил)метан (2f) получают из 3,5-добензоил-2,6-диметил-1,4-дигидропиридина (**1f**) после упаривания реакционной смеси в виде бесцветного вещества, т. пл. 146–148 °С (из смеси этилацетат–гексан). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 1.84 (6H, с, 2CH₃); 3.80 (2H, с, CH₂); 7.10–7.60 (10H, м, 2C₆H₅); 10.5–12.5 (2H, уш. с, NH). Найдено, %: С 76.45; Н 6.15; N 17.13. C₂₁H₂₀N₄. Вычислено, %: С 76.80; Н 6.14; N 17.06.

Фенил(3,5-диметил-4-пиразолил)-(5'-метил-3'-оксо-4'-пиразолил)метан (6) получают из 3-ацетил-2,6-диметил-4-фенил-5-этоксикарбонил-1,4-дигидропиридина **5**. После упаривания реакционной смеси остаток промывают ацетоном, т. пл. 281–282 °С (разл.). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3310, 3160 (NH пиразола), 3120–2500 (полоса со слабо выраженными максимумами в районах 3120–3020 и 2700–2600, NH пиразолона), 1600, 1590, 1530, 1510. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 1.68 (3H, с, CH₃- пиразолона); 1.73 (6H, с, 2CH₃- пиразола); 5.13 (1H, с, CH); 6.95–7.50 (5H, м, C₆H₅); 10.00–11.50 (3H, уш. с, 3NH). Найдено, %: С 67.96; Н 6.50; N 19.62. C₁₆H₁₈N₄O. Вычислено, %: С 68.06; Н 6.43; N 19.84.

Бис(5-метил-3-оксо-4-пиразолил)-3-пиридилметан (11) получают из 2,6-диметил-3,5-диэтоксикарбонил-4-(3-пиридил)-1,4-дигидропиридина (**10**). Бесцветное вещество с т. пл. >300 °С (разл.). Побочно образуется 5-метил-3-оксо-4-пиразол **8**. Соединение **11** с выходом 24% выделяют из реакционной смеси в реакции 2-метил-5-оксо-4-(3-пиридил)-3-этоксикарбонил-1,4-дигидроиндено[1,2-*b*]пиридина (**14**) с гидразингидратом, наряду с дигидразоном 1,3-индандиона (**16**) (выход 60%). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 2.08 (6H, с, 2CH₃); 4.88 (1H, с, CH); 7.24 (1H, д, д, J₁ = 8, J₂ = 4.5, H-5 Py); 7.54 (1H, д, т, J₁ = 8, J₂ = 4.5, H-4 Py); 8.30–8.40 (2H, м, H-2, H-6 Py); 9.50–11.70 (4H, уш. с, 4NH). Найдено, %: С 58.60; Н 5.39; N 24.72. C₁₄H₁₅N₅O₂. Вычислено, %: С 58.94; Н 5.30; N 24.55.

3,5-Диметил-4-[α-(1',3'-дигидразоноиндан-2'-ил)бензил]пиразол (15) получают из 5-оксо-4-фенил-1,4-дигидроиндено[1,2-*b*]пиридина **12** после охлаждения реакционной смеси. Желтое кристаллическое вещество с т. пл. 165 °С (разл.). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 1.70 (6H, с, 2CH₃); 4.67 (1H, д, J = 2, инданил-2-Н); 4.92 (1H, уш. с, СНС₆H₅); 6.40 (4H, с, 2NNH₂); 7.00–7.80 (9H, м, C₆H₅ и инданил-4,5,6,7-Н); 10.90–11.55 (1H, уш. с, NH- пиразола). Кристаллизационный этанол: 1.05 (3H, м, J = 7, CH₃); 3.45 (2H, м, CH₂); 4.32 (1H, т, J = 5, OH). Найдено, %: С 68.49; Н 6.82; N 21.05. C₂₁H₂₂N₆•C₂H₅OH. Вычислено, %: С 68.29; Н 6.92; N 20.79. При упаривании фильтрата реакционной смеси получают дополнительное количество соединения **15** в смеси с дигидразоном 1,3-индандиона (**16**).

11-Фенил-10Н,12Н-диндено[1,2-*b*:2',1'-*e*]пиридин (19) получают из 11-фенил-10,12-диоксо-5,10,11,12-тетрагидродиндено[1,2-*b*:2',1'-*e*]пиридина **18** после охлаждения реакционной смеси. Светло-желтое вещество с т. пл. 293–295 °С. Найдено, %: С 90.41; Н 5.20; N 4.15. C₂₅H₁₇N. Вычислено, %: С 90.60; Н 5.17; N 4.23.

3,5-Диметил-4-[α -тиоуредобензил]пирозол (21) получают из 5-ацетил-6-метил-2-тиоксо-4-фенил-1,2,3,4-тетрагидропиримидина **20**. После упаривания реакционную смесь смешивают с этилацетатом. Выпадает бесцветный кристаллический осадок **21**. Т. пл. 189–191 °С (из смеси ацетон–этилацетат). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.95 (6H, с, 3,5- CH_3); 6.60 (1H, д, $J = 9$, 4-CH); 6.90–7.45 (7H, м, C_6H_5 и NH_2); 8.05 (1H, д, $J = 9$, 4- β -NH); 10.05 (1H, уш. с, 1-NH). Найдено, %: C 59.68; H 6.11; N 21.76. $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{S}$. Вычислено, %: C 59.97; H 6.19; N 21.52.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. U. Eisner, J. Kuthan, *Chem. Rev.*, **72**, 1 (1972).
2. F. Michael, H. Dralle, *Liebigs Ann. Chem.*, **670**, 57 (1963).
3. R. Balicki, L. Kaczmarek, P. Nantka-Namirski, *Pol. J. Chem.*, **53**, 893 (1979).
4. I. Meyers, P. D. Edwards, T. R. Balley, G. E. Jr. Jagdman, *J. Org. Chem.*, **50**, 1019 (1998).
5. Y. Sato, BRD Pat. 2629892; *Chem. Abstr.*, **86**, 189726 (1977).
6. З. В. Есаян, С. Г. Чшмаритян, Н. А. Апоян, Г. Л. Папаян, *Арм. хим. журн.*, **35**, 178 (1982).
7. M. S. Mohamed, M. M. Ismail, K. M. Ghoneim, *J. Serb. Chem. Soc.*, **51**, 405 (1986).
8. M. S. Mohamed, *Egypt. J. Pharm. Sci.*, **34**, 99 (1993).
9. Л. Беллами, *Новые данные по ИК-спектрам сложных молекул*, Мир, Москва, 1971, 303.
10. J. N. Chatterjea, S. C. Shaw, S. N. Singh, *J. Indian Chem. Soc.*, **55**, 149 (1978).

Латвийский институт органического
синтеза, Рига LV-1006
e-mail: gduburs@osi.lv

Поступило в редакцию 17.02.2004