

На правах рукописи



Михайловская Татьяна Федоровна

**Синтез и изучение реакционной способности гидразидов
o-ацетиленилбензойных кислот**

02.00.03 – органическая химия

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Томск-2010

Работа выполнена в Институте химической кинетики и горения Сибирского
отделения Российской академии наук (г. Новосибирск)

Научный руководитель доктор химических наук,
Василевский Сергей Францевич

Официальные оппоненты: доктор химических наук, профессор
Юсубов Мехман Сулейманович

кандидат химических наук
Колесник Василий Дмитриевич

Ведущая организация Южный Федеральный Университет
(г. Ростов-на-Дону)

Защита состоится «29» декабря 2010 г. 16.30 часов на заседании совета по
защите докторских и кандидатских диссертаций Д 212.269.04 при ГОУ ВПО
«Национальный исследовательский Томский политехнический университет»
по адресу: 634050, г. Томск, пр. Ленина, 30, ГОУ ВПО НИ ТПУ, 2 корпус,
химико-технологический факультет

С диссертацией можно ознакомиться в научно-технической библиотеке ГОУ
ВПО «Национальный исследовательский Томский политехнический
университет» по адресу: 634050, г. Томск, ул. Белинского, 53

Автореферат разослан «24» ноября 2010 г.

Ученый секретарь совета

кандидат химических наук, доцент



Гиндуллина Т.М.

1. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Гетероциклические соединения с конденсированными ядрами занимают одно из важнейших мест в органической химии, распространены в природе, функционируют в живых организмах, широко применяются в медицине, сельском хозяйстве, технике и других областях деятельности человека.

Важную роль в построении конденсированных гетероциклов играют ацетиленовые соединения с вицинально расположенными функциональными группами ввиду их высокой склонности к реакциям внутримолекулярной гетероциклизации. На основе таких производных можно изучать закономерности реакции циклообразования, осуществлять направленный синтез различных полициклических аннелированных систем и получать ряды биологически активных соединений.

В этой связи разработка общих подходов, выявление закономерностей построения конденсированных гетероциклических структур и поиск новых гетероциклов на основе ацетиленовых соединений приобрели несомненную актуальность.

Работа выполнена в Лаборатории спин-меченных и ацетиленовых соединений Института химической кинетики и горения СО РАН при поддержке грантов РФФИ 07-03-00048-а (2007-2009), РФФИ 10-03-00257-а (2010-2012) Интеграционного гранта СО РАН №32 (2006-2008), Междисциплинарного гранта СО РАН №53 (2007-2009), №93 (2009-2011), Междисциплинарного гранта РАН 5.9.3. (2009-2011) и Химического сервисного центра СО РАН.

Цель работы. Основной целью настоящей работы явилось систематическое изучение реакционной способности в ряду гидразидов *o*-ацетиленилбензойных кислот и исследование направления циклоизомеризации в зависимости от природы заместителей в субстрате и условий реакции.

Научная новизна и практическая значимость работы. Систематически изучена реакция метиловых эфиров *o*-ацетиленилбензойных кислот с гидразин-гидратом. Установлено, что в зависимости от природы ацетиленового заместителя и условий реакции можно получать как открытые гидразиды, так и продукты их внутримолекулярной 5-экзо-dig-, 6-экзо-dig и 6-эндо-dig-циклизации. Впервые подтверждена *Z*-конфигурация 3-(*R*-бензилиден)изоиндолинонов, образующихся в результате взаимодействия метиловых эфиров *o*-ацетиленилбензойных кислот с

гидразин-гидратом. Обнаружен новый тип перегруппировки 3-(R-бензилиден)изоиндолинонов в 4-R-бензодиазины (фталазины) под действием КОН. Показано, что образование 4-R-бензодиазинов идет через рециклизацию первоначального продукта реакции – 3-(R-бензилиден)изоиндолина. Это превращение является новой основно-катализируемой перегруппировкой 3-(R-бензилиден)изоиндолинонов в 4-R-бензодиазины. Выявлены основные закономерности обнаруженной перегруппировки. Было показано, что 3-R-(бензилиден)изоиндолины с донорными (*p*-OMeC₆H₄, *p*-N(Me)₂C₆H₄, 1,5-диметилпиразолил-4, -C(Me)₂OH) и слабо акцепторным (*p*-Br-C₆H₄) заместителями в третьем положении цикла подвергаются перегруппировке в присутствии КОН в кипящем этаноле в течение 2-3 ч. В то время как субстрат с сильно акцепторным заместителем (*p*-NO₂-C₆H₄) не подвергается рециклизации даже после 15 ч кипячения с КОН.

В результате проведенных биологических испытаний было выявлено, что 4-бензилфталазин-1(2*H*)-он и 4-(2-феноксиэтил)фталазин-1(2*H*)-он являются перспективными антигипертензивными агентами. Эти соединения проявили активность на 16-36% выше, по сравнению с эталоном – нифедипином.

Таким образом, изучение реакционной способности в основных условиях гидразидов *o*-ацетиленилбензойных кислот вносит существенный вклад в понимание закономерностей гетероциклизаций и позволяет пополнить базу данных важной теоретической концепции циклообразования, известной под названием правила Болдвина (Baldwin J. E. Rules for Ring Closure.// J. Chem. Soc. Commun. – 1976. – N.18 – P.734-736). Кроме того, это открывает новые пути к направленному синтезу конденсированных гетероциклических систем с регулярно меняющейся структурой и имеет фундаментальное значение для решения стержневых вопросов строения молекул и реакционной способности.

Апробация работы. Результаты настоящей работы были представлены на Международных и Российских конференциях: Международная конференция по органической химии «Chemistry of Compounds with Multiple Carbon-Carbon Bonds», посвященная 140-летию Российского химического общества имени Д. И. Менделеева (С.-Петербург, 2008); Научно-практическая конференция «Химическая наука и образование Красноярья» (Красноярск, 2008); III Научно-практическая конференция

«Химическая наука и образование Красноярья», посвященная 175-летию со дня рождения Д. И. Менделеева (Красноярск, 2009); IV Международная конференция «Modern aspects of Chemistry of Heterocycles», посвященная 95-летию проф. А.Н. Коста, ИВС (С-Петербург, 2010).

Публикации. По теме диссертации опубликовано три статьи в отечественных и зарубежных изданиях и тезисы четырех докладов на Российских и Международных конференциях по органической химии.

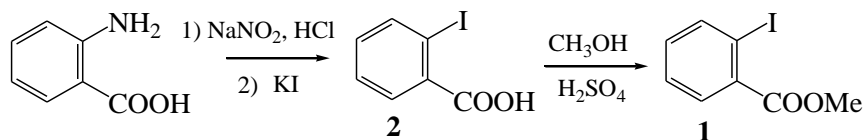
Объем и структура работы. Диссертация изложена на 101 машинописных страницах и состоит из введения, четырех глав, выводов и списка цитируемой литературы, включающего 91 источник. Первая глава посвящена анализу литературных данных о способах получения фталазинонов и их биологической активности; вторая глава – изложению и обсуждению результатов собственных исследований; в третьей главе приведены результаты биологической активности синтезированных фталазинонов. Экспериментальная часть описана в четвертой главе. Работа содержит 8 таблиц и 4 рисунка.

2. ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

2.1. Синтез метиловых эфиров *o*-ацетиленилбензойных кислот

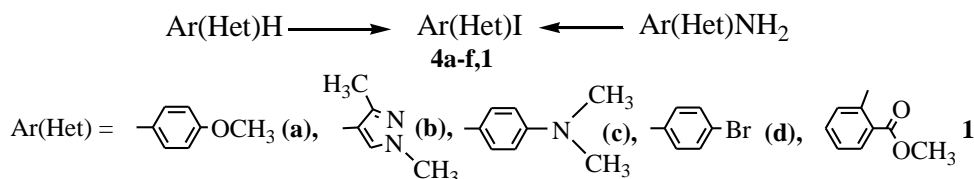
Наиболее удобным методом синтеза ацетиленовых соединений является реакция кросс-сочетания Соногаширы арилгалогенидов с алкинами-1, протекающая в каталитической системе $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2\text{-CuI-PPh}_3$ в присутствии основания (триэтиламин) в инертной атмосфере. Мягкие условия и высокие выходы целевых продуктов определяют неослабевающий интерес химиков к этому методу. В связи с известными преимуществами этого способа синтез ключевых терминальных ацетиленов и *вице*-ацетиленовых производных бензойных кислот был спланирован на его основе.

В качестве исходной галоидной компоненты был выбран метиловый эфир *o*-иодбензойной кислоты **1**, который был получен диазотированием коммерчески доступной антралиловой кислоты с заменой диазогруппы на йод. Последующая этерификация иодкислоты **2** в метиловом спирте в присутствии H_2SO_4 приводила к целевому продукту **1** (92%).



Синтез терминальных ацетиленов **3** включал следующие этапы: получение исходных арил(гетарил)йодидов **4**, их кросс-сочетание с 2-метилбутин-3-олом и расщепление третичных ацетиленовых спиртов **5** по обратной реакции Фаворского.

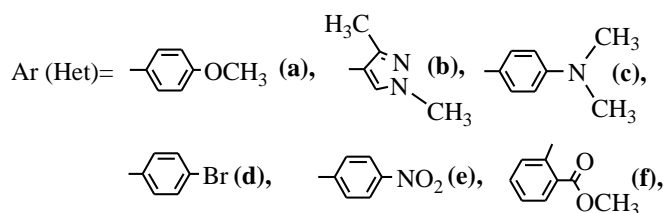
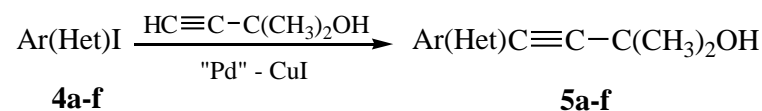
Йодиды **4a** и **4b** были получены окислительным йодированием анизолы и 1,5-диметилпиразола в системе $\text{I}_2\text{-HIO}_3$. Температурные условия и время реакции определялись строением субстрата и составляли $45\text{-}80^\circ\text{C}$, 7 и 4 ч, выходы 96 и 90%, соответственно.



В случае реакционноспособного *N,N*-диметиланилина иодирование осуществляли в более мягких условиях в системе $\text{NaHCO}_3\text{-I}_2$ при $0\text{-}5^\circ\text{C}$ в течении 30 минут, выход 4-иод-*N,N*-диметиланилина **4c** 90%.

4-Иодбромбензол **4d** (92%) был получен из 4-иоданилина по реакции Зандмейера.

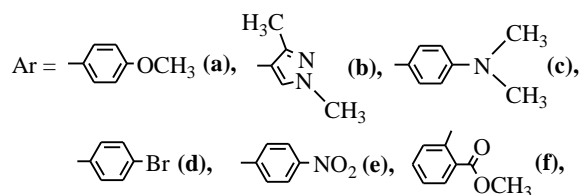
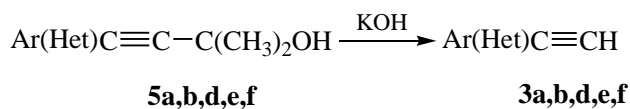
Иодарены **4a-f** конденсировали с диметилэтинилкарбинолом в условиях реакции Соногаширы в системе $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2\text{-CuI-PPh}_3\text{-Et}_3\text{N}$. Выходы дизамещенных алкинов **5a-f** составляли 52-97%.



В случае 4-иодбромбензола **4d** возможна замена как атома иода, так и атома брома. Поэтому для селективного введения ацетиленового фрагмента с сохранением атома брома в молекуле конденсацию **4d** с 2-метилбутин-3-олом проводили при пониженной температуре (40°C , 2 ч). 4-(4-Бромфенил)-2-метилбут-3-ин-2-ол **5d** был получен с выходом 97%.

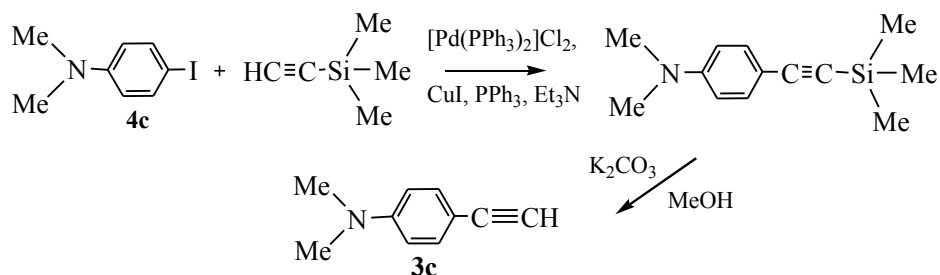
Кросс-сочетание 4-иод-*N,N*-диметиланилина **4c** с 2-метилбутин-3-олом проводили в течение 2 ч при температуре 80°C с использованием в качестве основания K_2CO_3 , при этом наблюдалось сильное осмоление и выход **5c** составил 52%.

Расщепление третичных ацетиленовых спиртов **5a-f** проводили по обратной реакции Фаворского в кипящем безводном бензоле или толуоле в присутствии прокаленного порошкообразного KOH в течение 1.5-2.5 ч, выходы **3a-f** 60-89%.

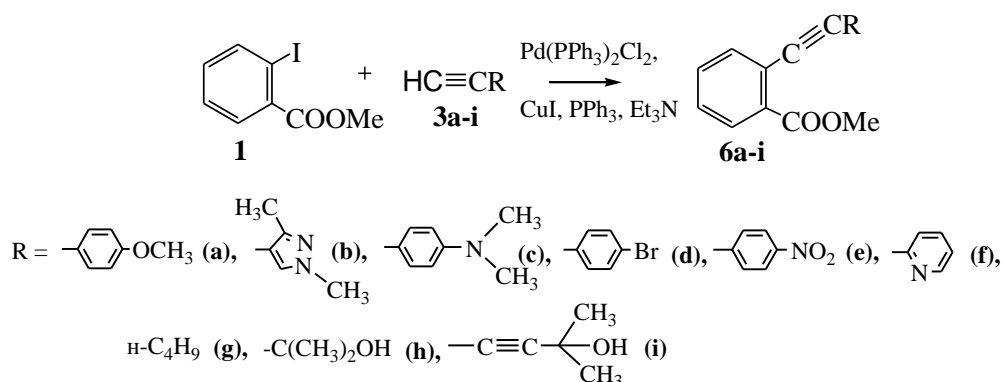


При попытке получения этим способом 4-этинил-*N,N*-диметиланилина **3c** уже на стадии образования промежуточного третичного ацетиленового спирта **5c** наблюдалось сильное осмоление. В этой связи для синтеза целевого соединения **3c**

мы использовали альтернативный предшественник – 4-[(триметилсилил)этинил]-*N,N*-диметиланилин. Действительно, взаимодействие **4c** с (триметилсилил)ацетиленом в условиях реакции Соногаширы позволило избежать смолообразования и получить 4-[(триметилсилил)этинил]-диметиланилин, выход которого составил 91%. Последующее его десилилирование в присутствии прокаленного поташа в мягких условиях (при комнатной температуре) в метаноле приводило к терминальному ацетилену – 4-этинил-*N,N*-диметиланилину **3c** (81%).



Ацетиленовые производные бензойной кислоты **6** были синтезированы кросс-сочетанием метилового эфира *o*-иодбензойной кислоты **1** в системе Pd(PPh₃)₂Cl₂-CuI-PPh₃-Et₃N с терминальными ацетиленами различной природы **3**, включая алкины с арильными (**3a**, **3c-f**), гетарильными (**3b**) и алифатическими (**3g-i**) заместителями.

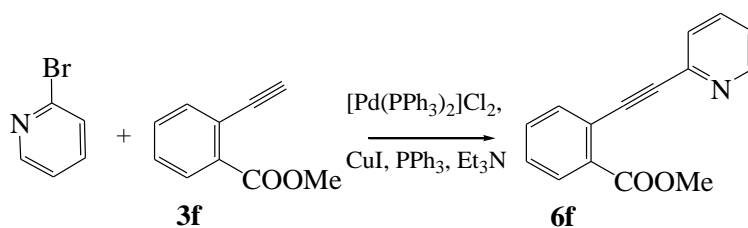


Благодаря активирующему акцепторному влиянию сложноэфирной группы, реакция с монозамещенными ацетиленами протекала достаточно легко. При этом время реакции составляло 4-8 часов при 45-80°С, выходы **6a-i** 70-96%.

Наименее активным оказался ацетилен с донорным заместителем - *N,N*-диметил-4-этиниланилин **3c**, реакция протекала 16 ч, выход эфира **6c** 84%.

При получении метилового эфира 2-[(2'-пиридинил)этинил]бензойной кислоты **6f** кросс-сочетанием *o*-иодэфира **1** с 2-этинилпиридином реакция протекала с сильным смолообразованием. Этих осложнений удалось избежать, применив «обратный» вариант реакции получения **6f**, где в качестве исходной галоидной компоненты использовали коммерчески доступный 2-бромпиридин, который конденсировали с

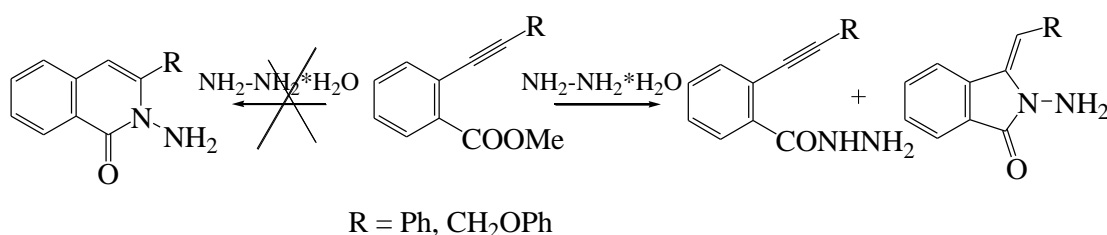
метилловым эфиром 2-этинилбензойной кислоты **3f** в толуоле при 70 °С в течение 8 ч в атмосфере аргона. Выход **6f** составил 70%.



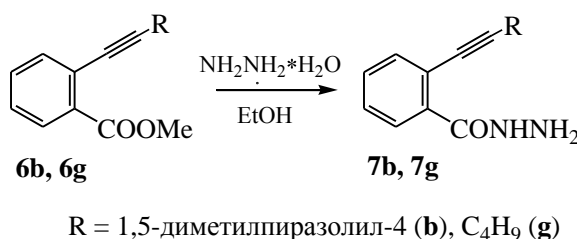
Таким образом, была получена серия ключевых исходных соединений - метиловых эфиров *o*-этинилбензойных кислот с разнохарактерными заместителями (70-96%).

2.2. Реакции *o*-ацетиленовых производных эфиров бензойных кислот с гидразин-гидратом

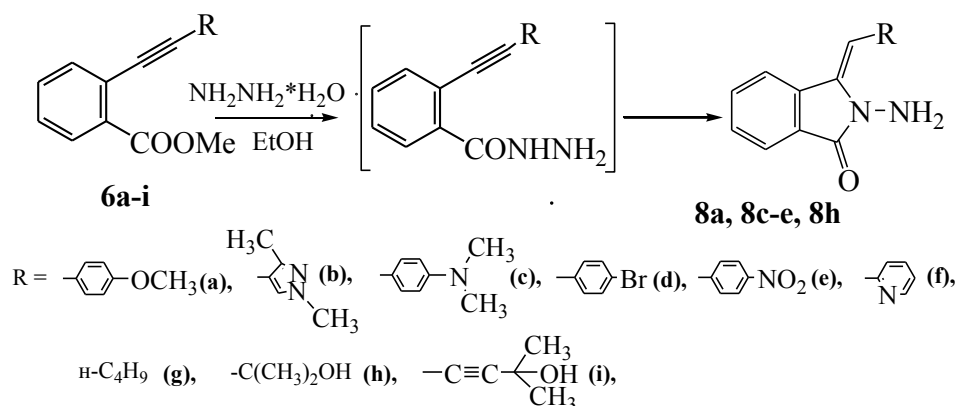
Синтез исходных гидразидов **7a-i** был осуществлен кипячением соответствующих эфиров **6a-i** с гидразин-гидратом в этиловом спирте. В зависимости от природы ацетиленового заместителя и условий реакции наблюдалось существенное различие как в реакционной способности, так и в направлении реакции. В работе (Василевский С.Ф., Поздняков А.В., Шварцберг М.С. // Изв. АН СССР, сер. хим. – 1985. – В.5. - №15. – С.83-89) описано получение гидразидов ацетилениларилкарбоновых кислот только на двух примерах. Причем основными продуктами являются 5-членные *N*-аминолактамы либо смесь открытой и циклической форм гидразидов.



В нашем случае при нагревании метиловых эфиров **6b** и **6g** с гидразин-гидратом в этаноле образуются открытые гидразиды **7b** и **7g** (выходы 85 и 68%).



При взаимодействии других метиловых эфиров, содержащих как донорные (**6a**, **6c**, **6h**), так и акцепторные (**6d**, **6e**) заместители, с гидразин-гидратом в этаноле были выделены не открытые, а циклические 5-членные *N*-аминолактамы - 3-(*R*-бензилиден)изоиндолиноны (**8a**, **8c-e**, **8h**).

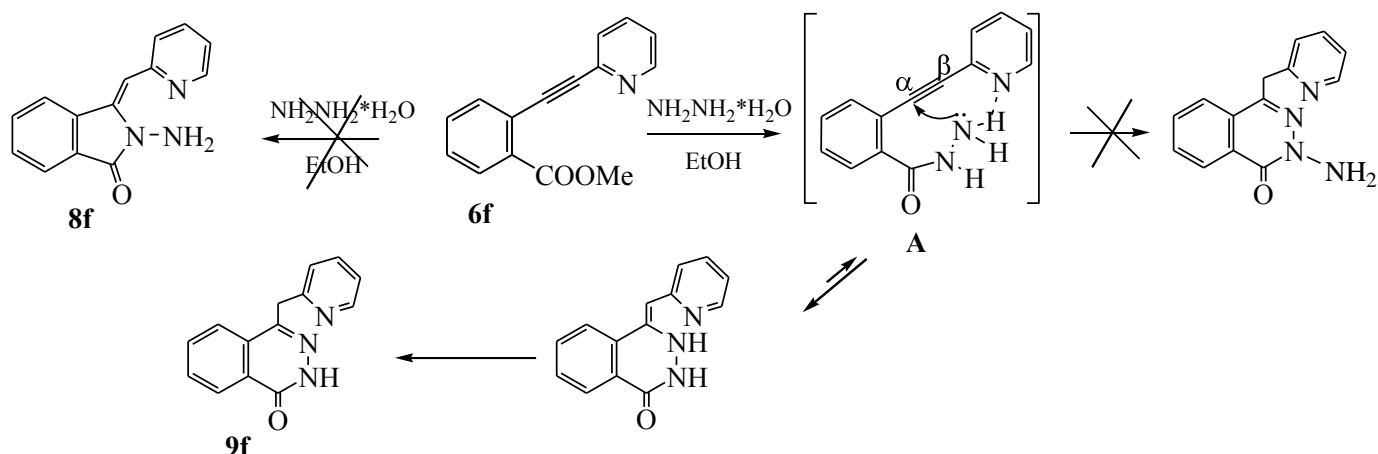


Таким образом, несмотря на различие в природе ацетиленовых заместителей (донорных и акцепторных), преимущественно имело место образование 5-членных *N*-аминолактамов (67-90%).

Выбор структуры всех полученных продуктов между 5- и 6-членными *N*-аминолактамами нельзя сделать только на основании ПМР-спектров ввиду близости значений химсдвигов для *экзо*- и *эндо*-олефиновых протонов, которые лежат в области 6.10-6.70 м.д.

Отнесение структур лактамов основано на существенном различии значений частот валентных колебаний ν_{CO} -группы в ИК-спектрах для изомерных 5- и 6-членных циклов. Известно, что повышение напряжения при переходе от 6- к 5-членному циклу вызывает увеличение ν_{CO} на 30-35 см^{-1} . В заведомых 6-членных *N*-аминолактамах частота валентных колебаний C=O-группы составляет 1660-1680 см^{-1} , в то время как в 5-членных *N*-аминолактамах не менее 1695-1700 см^{-1} . В полученных продуктах **8a**, **8c-e**, **8h** величины ν_{CO} в ИК-спектрах лежат в области 1700-1716 см^{-1} , что однозначно свидетельствует о 5-членной *N*-аминолактаманной структуре.

Весьма неожиданным оказался результат взаимодействия 2-пиридил-производного эфира **6f** с гидразин-гидратом. Вместо ожидаемых γ - или δ -*N*-аминолактамов – основным продуктом реакции был соответствующий 4-(2-пиридинилметил)фталазин-1(2*H*)-он **9f** (70%). Продукт **9f** представляет собой результат атаки α -атома углерода тройной связи «аминным» атомом азота в промежуточном интермедиате А, менее сильным нуклеофилом, чем *N*-анион, образующийся под действием основания.



Можно предположить, что образование «аномального» продукта связано со специфичной конформацией интермедиата **A**, когда терминальная аминогруппа гидразидного фрагмента связывается водородной связью с атомом азота пиридинового остатка. Это сближает терминальный атом азота с α -атомом углерода тройной связи, и тем самым, способствует замыканию 6-экзо-dig продукта – бензодиазинона **9i**.

Таким образом, взаимодействие метиловых эфиров *o*-ацетиленилбензойных кислот с гидразин-гидратом в этаноле в зависимости от природы ацетиленового заместителя приводит либо к соответствующим открытым гидразидам кислот **7b**, **7g**, либо к продуктам внутримолекулярной 5-экзо-dig циклизации – 3-(*R*-бензилиден)изоиндолинонам **8a**, **8c-e**, **8h**, либо 6-экзо-dig циклизации **9f**.

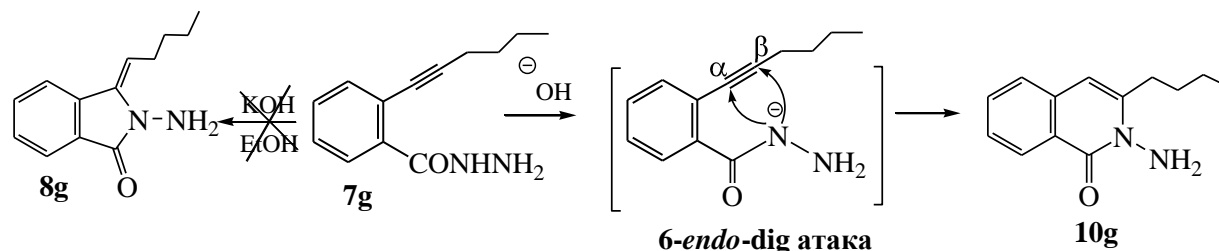
2.3. Основно-катализируемая внутримолекулярная циклоизомеризация открытых и циклических гидразидов бензойных кислот

Наличие разнохарактерных по своей природе двух нуклеофильных центров гидразидной группы (аминный и амидный атомы азота) дает возможность селективно использовать один из них для атаки как α -, так и β -атома углерода тройной связи, что является уникальной возможностью более полно использовать полифункциональность ацилгидразидагруппы в синтетических целях для построения более сложных структур.

Это обстоятельство, наряду с обнаруженным заметным влиянием природы ацетиленового заместителя при атоме углерода тройной связи на направление циклизации, побудило нас провести систематическое изучение этого типа реакции с

широким набором разнохарактерных ацетиленовых заместителей в ряду гидразидов *o*-ацетиленилбензойных кислот под действием более сильного основания (KOH).

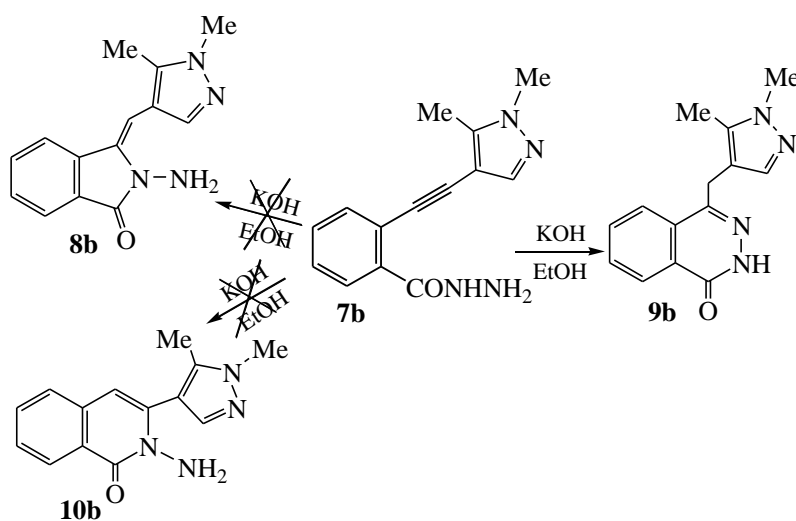
Циклизация гидразида *o*-ацетиленилбензойной кислоты **7g** в присутствии KOH при нагревании в этаноле в течение 10 ч проводила к 6-членному *N*-аминолактаму – 2-амино-3-бутилизохинолин-1(2*H*)-ону **10g** (75%).



При осуществлении данной реакции можно было ожидать образование как 5-, так и 6-членного *N*-аминолактама в основных условиях. Такие направления вполне согласуются с ожидаемыми, поскольку реакция проводится в присутствии сильного основания, а, значит, атакующей частицей является *N*-анион, образующийся из амидного фрагмента гидразидной группы.

Можно отметить, что в нашем случае образование 6-членного *N*-аминолактама **10g** для производных бензойной кислоты наблюдалось впервые.

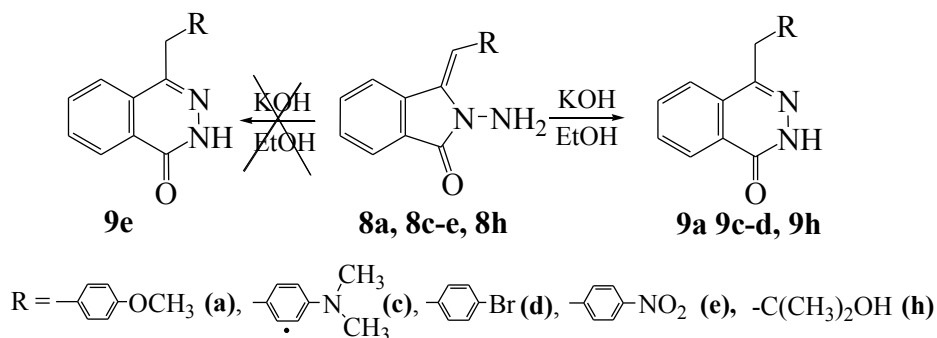
Совершенно неожиданным оказалось превращение гидразида **7b**, содержащего пиразольный фрагмент с +*M*-эффектом - вместо ожидаемых 5- или 6-членных *N*-аминолактамов **8b** или **10b** был получен 6-членный бензодиазинон **9b** (70%).



Мы предположили, что формирование 4-[(1,5-диметил-1*H*-пиразол-4-ил)метил]фталазин-1(2*H*)-она **9b** происходит в результате перегруппировки промежуточного *N*-аминолактама **8b**.

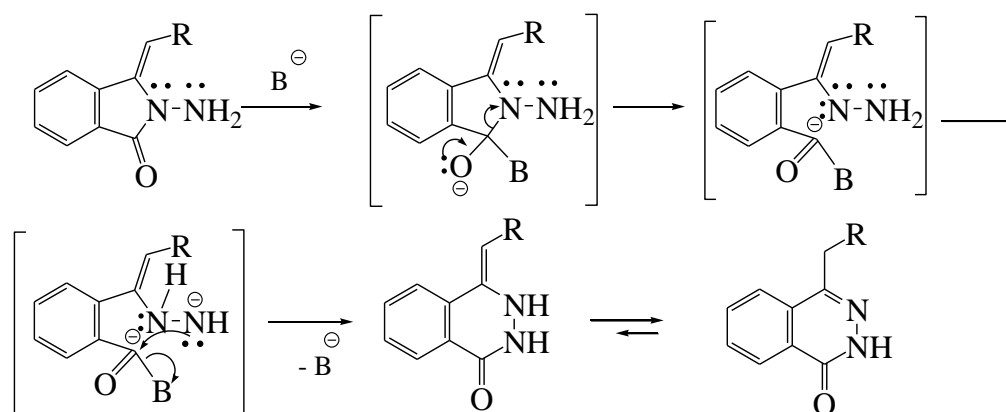
Для подтверждения данного предположения мы более детально изучили эту реакцию в присутствии KOH в спирте, расширив ряд примеров, который включал другие *N*-аминолактамы, несущие как донорные (**8a**, **8c**, **8h**), так и акцепторные (**8d**, **8e**) функции.

Действительно, нагревание лактамов **8a**, **8c-d**, **8h**, в течение 2-8 ч приводило к аналогичным бензопиридазиномам **9a**, **9c-d**, **9h** (43-85%), что и подтвердило наше предположение о рециклизации 3-(*R*-бензилиден)изоиндолинонов в 4-*R*-бензодиазины.



Показано, что только 5-членный *N*-аминолактамы **8e** с сильно акцепторным заместителем (NO_2 -группа) не претерпевает рециклизации даже при более длительном нагревании (15 ч) с KOH.

Можно предположить следующий вероятный путь рециклизации. На первой стадии происходит атака внешнего нуклеофила по поляризованной карбонильной группе с последующим разрывом C-N-связи, переносом протона на «амидный» атом азота, атакой концевой «аминной» аниона с одновременным элиминированием внешнего нуклеофила и прототропной изомеризации в конечный продукт.



Рециклизация 3-(*R*-бензилиден)изоиндолинонов в 4-*R*-бензодиазины под действием KOH является новым типом перегруппировки.

Мы полагаем, что такая изомеризация может служить удобным методом

получения важных в фармакологическом отношении фталазинов, поскольку имеющиеся в литературе способы их синтеза требуют применения металлоорганических соединений, абсолютных сред, высокой температуры (200 °C) и агрессивных реагентов (SOCl₂).

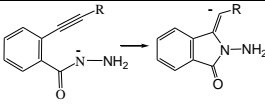
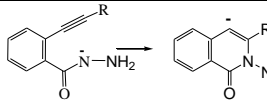
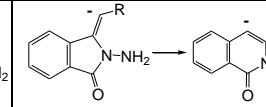
Новизна этой перегруппировки и высокая чувствительность влияния природы субстрата и заместителей на направление (и даже возможность) циклоизомеризации стимулировали нас провести квантово-химическое изучение этой реакции.

2.4. Количественная оценка реакционной способности внутримолекулярной циклоизомеризации гидразидов бензойных кислот

Для количественной оценки реакционной способности гидразидов *o*-ацетиленилбензойных кислот в реакции внутримолекулярной гетероциклизации и рециклизации был применен один из наиболее распространенных методов - B3LYP, который был разработан на основе данных термодинамики и ИК-спектроскопии. Вычисления были проведены проф. Алабугиным И. В. (Штат Флорида, Университет США) и к.х.н. Богданчиковым Г.А. (Институт химической кинетики и горения СО РАН). Расчеты энергетических и геометрических характеристик, а также значений колебательных волновых чисел молекулярных систем проводились с использованием пакета квантово-химических программ Gaussian 03. Геометрии реагентов, переходных состояний, интермедиатов и конечных продуктов были оптимизированы с помощью расчетов B3LYP/6-31+G(*d,p*) уровня.

Полученные данные при расчете энтальпии образования 5 - и 6-членных циклов показали экзотермический характер реакции и выгодность образования 5-членного цикла, что находится в полном согласии с результатами эксперимента.

Таблица 6. Расчет энергии анионных 5-экзо- и 6-эндо-dig циклизации и формальной 5-экзо- и 6-эндо-циклоизомерзации уровня B3LYP/6-31+G(d,p)

R				
	C ₄ H ₉	-0.42	-9.19	-8.77
ΔE_T^{GAS}	C ₆ H ₄ OCH ₃	-4.44	-4.72	-0.29
	C ₆ H ₅	-6.78	-5.12	1.66
	C ₆ H ₄ Br	-9.12	-6.79	2.33
	C ₆ H ₄ NO ₂	-17.90	-8.20	9.70
	C ₄ H ₉	4.86	-6.34	-11.19
ΔE_T^{SOLV}	C ₆ H ₄ OCH ₃	1.15	-1.88	-3.02
	C ₆ H ₅	-1.29	-2.03	-0.74
	C ₆ H ₄ Br	-3.08	-3.21	-0.13
	C ₆ H ₄ NO ₂	-14.28	-4.24	-10.04

Данные приведены для T=298,15 К, растворитель-этиловый спирт, все энергии в ккал/моль.

Наблюдается корреляция относительной стабильности циклических соединений с изменением донорно-акцепторных свойств заместителя. Так, с усилением акцепторных свойств заместителя в ряду R = C₆H₄-OCH₃ → C₆H₅ → C₆H₄-Br → C₆H₄-NO₂ растет относительная стабильность 5-членного цикла и выгодность реакции его образования. В то время как для реакций рециклизации из 5- в 6-членные N-аминолактамы наблюдается обратная зависимость.

2.5. Реакция 3-(R-бензилиден)изобензофуран-1(3H)-онов с гидразин-гидратом – как альтернативный путь к фталазиномам

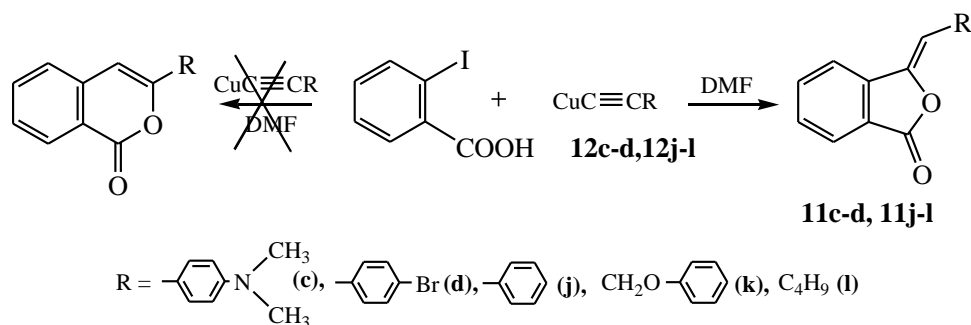
Учитывая усиленное внимание химиков и фармакологов к фталазиномам как к перспективным биологически важным соединениям, мы провели сравнительное изучение вышеописанного метода (глава 2.2) с другим подходом к этим производным – через соответствующие 3-(R-бензилиден)изобензофуран-1(3H)-оны с целью

выяснения, какой из этих методов предпочтительнее с препаративной точки зрения.

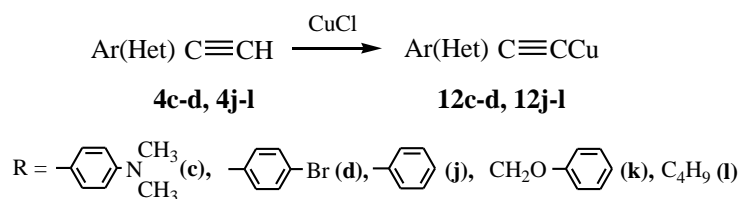
2.5.1. Синтез 3-(R-бензилиден)изобензофуран-1(3H)-онов (фталидов)

Синтез исходных 3-(R-бензилиден)изобензофуран-1(3H)-онов **11c-d**, **11j-l** был осуществлен по известной схеме – с применением реакции Кастро.

Так, *o*-иодбензойную кислоту **2** конденсировали в инертной атмосфере с заранее приготовленными ацетиленидами меди **12c-d**, **12j-l** в кипящем ДМФА. Реакция продолжалась 40-50 минут. Выходы целевых продуктов составили 67-89%, причем природа ацетиленовых заместителей слабо влияет на продолжительность синтеза в условиях реакции Кастро.



Ацетиленовые компоненты в реакции Кастро - медные соли алк-1-инов - были получены взаимодействием алкинов-1 **4c-d**, **4j-l** с однохлористой медью в присутствии водного аммиака, хлористого аммония и гидрохлорида гидроксилamina в атмосфере аргона. Выходы ацетиленидов **12c-d**, **12j-l** составили 87-98%.



Следует обратить внимание, что медные соли алк-1-инов не подвергаются очистке, поэтому особую важность приобретает чистота исходных терминальных ацетиленов.

Как и в случае 3-(R-бензилиден)изоиндолинонов, циклоконденсация иодкислоты **2** с ацетиленидами меди **12** приводит к образованию как 5-, так и 6-членных лактонов **11**. Установить структуры лактонов **11** на основании ПМР-спектров нельзя ввиду близости химсдвигов *экзо*- и *эндо*-олефиновых протонов.

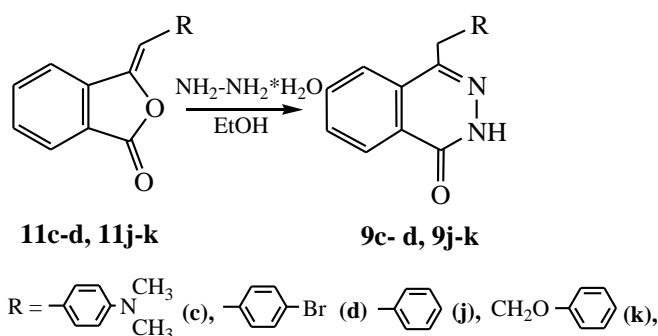
Выбор структуры продуктов **11** между 5- и 6-членными лактонами был основан на различии значений частот валентных колебаний СО-группы в ИК-спектрах для этих

изомеров. Известно, что в заведомых 6-членных лактонах частота валентных колебаний СО-группы составляет 1600-1690 см^{-1} , в то время как в 5-членных лактонах не менее 1700-1710 см^{-1} . Величины частот валентных колебаний в ИК-спектрах лактонов **11 c-d**, **11j-l** (1725-1795 см^{-1}) полностью отвечают структуре – 5-членных лактонов.

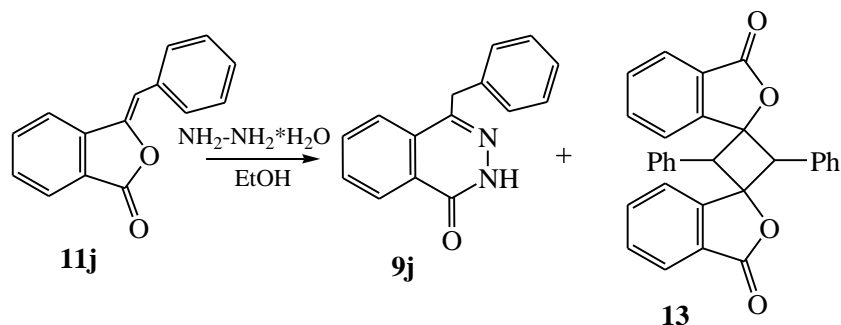
2.5.2. Реакция 3-(R-бензилиден)изобензофуран-1(3H)-онов с гидразин-гидратом

Известно, что взаимодействие 3-(R-бензилиден)изобензофуран-1(3H)-онов с гидразин-гидратом в этаноле приводит к фталазинонам.

Как и следовало ожидать, реакция 3-(R-бензилиден)изобензофуран-1(3H)-онов с ароматическими заместителями **11c-d**, **11j-k** в присутствии гидразин-гидрата приводила к образованию 4-R-бензодиазинонов **9c-d**, **9j-k** (67-83%).

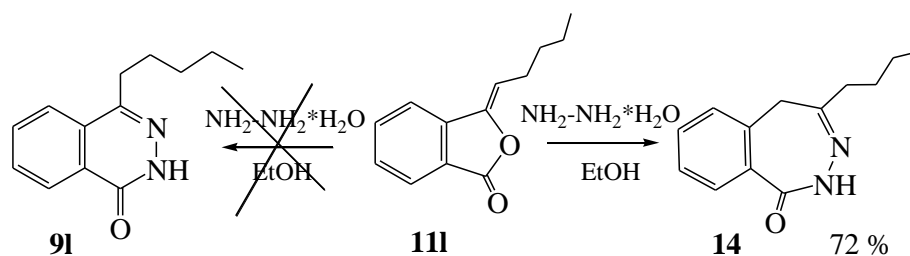


Было замечено, что при стоянии маточного раствора фенильного производного **9j** образуется “димер” 3-(R-бензилиден)изобензофуран-1(3H)-она - γ -лактон 2,2'-(1,3-дигидрокси-2,4-дифенилциклобутан-1,3-диил)дипбензойной кислоты **13** (12%).



Вероятно, в нашем случае, образование димера является результатом фотохимической реакции.

Интересным и неожиданным явилось формирование diazepинового продукта **14** (72%) в случае алифатического бутильного производного **11l**.



Наличие в ЯМР ^1H спектре синглета эндоциклической метиленовой группы в области 3.57 м.д. однозначно свидетельствует о 7-членной структуре продукта **14**. Не исключено, что и для других алифатических производных «фталидный» метод дает возможность выхода к диазепинонам.

Следует подчеркнуть, что в случае ацетиленидного метода мы избегаем одной дополнительной стадии - этерификации, а, значит, и применения абсолютных сред. С другой стороны, использование реакции метиловых эфиров *o*-ацетиленилбензойных кислот с гидразин-гидратом позволяет выйти как к бензоизоиндолинонам, так и к продуктам рециклизации – фталазинонам.

Сравнение методов получения фталазинонов через эфиры кислот и фталиды дает основание считать, что они примерно равноценны для ароматических производных.

С целью поиска новых биологически активных соединений был проведен биологический скрининг синтезированных 3-(*R*-бензилиден)изоиндолинонов ($R = p\text{-OMe-C}_6\text{H}_4$, $p\text{-N}(\text{Me})_2\text{-C}_6\text{H}_4$) и 4-*R*-бензодиазинонов ($R = \text{Ph}$, CH_2OPh , $p\text{-N}(\text{Me})_2\text{-C}_6\text{H}_4$, $\text{C}(\text{Me})_2\text{OH}$). Выявлено, что фталазиноны, а именно 4-бензилфталазин-1(2*H*)-он **9j** и 4-(2-феноксиэтил)фталазин-1(2*H*)-он **9k** являются перспективными антигипертензивными агентами. В качестве эталона сравнения был взят нифедипин.

Таким образом, закономерности, обнаруженные в этой работе, позволяют селективно осуществлять перегруппировку общего предшественника в бензопирролидоны, бензопиридазоны или бензодиазиноны - три перспективных биологически активных класса гетероциклов, обладающих широким спектром фармакологического действия.

ВЫВОДЫ

1. В условиях Cu-Pd-катализируемой реакции кросс-сочетания метилового эфира *o*-иодбензойной кислоты с терминальными алкил-, арил- и гетарилацетиленами донорного и акцепторного характера осуществлен синтез серии метиловых эфиров *o*-ацетиленилбензойных кислот.
2. Установлено, что реакция метиловых эфиров *o*-ацетиленилбензойных кислот с гидразин-гидратом чувствительна к условиям реакции и природе заместителей в ацетиленовом фрагменте и, в зависимости от этого, приводит к открытым гидразидам, либо к продуктам 5-экзо-dig, 6-экзо-dig- и - 6-эндо-dig-циклизации.
3. Впервые на основании расчетных и экспериментальных методов определена Z-конфигурация 3-(R-бензилиден)изоиндолинонов, полученных взаимодействием метиловых эфиров *o*-ацетиленилбензойных кислот с гидразин-гидратом.
4. Обнаружена новая перегруппировка 3-(R-бензилиден)изоиндолинонов в 4-R-бензодиазины под действием KOH в кипящем этаноле. Эта рециклизация является новым синтетическим методом этих важных в фармакологическом отношении производных.
5. Выявлены основные закономерности обнаруженной рециклизации. Показано, что субстраты с донорными [*p*-OMeC₆H₄, *p*-N(Me)₂-C₆H₄, 1,5-диметилпиразолил-4, -C(Me)₂OH] и слабо акцепторными (*p*-BrC₆H₄) заместителями в третьем положении цикла подвергаются перегруппировке в присутствии KOH в кипящем этаноле. В то время, как субстрат с сильно акцепторным заместителем (*p*-NO₂-C₆H₄) не подвергается рециклизации даже при длительном нагревании с KOH.
6. На основании квантово-химических расчетов установлены основные закономерности реакций циклизации открытых гидразидов *o*-ацетиленилбензойных кислот и циклоизомеризации 5-членных N-аминолактамов в бензодиазины в основных условиях:
 - а) относительная энергетическая стабильность образования 5-экзо-dig-продуктов наиболее выгодна для ароматических заместителей, в то время

как для бутильного производного выгодно формирование 6-*эндо-dig*-продукта.

б) энергетическая стабильность рециклизации 3-(*R*-бензилиден)изоиндолинонов в 4-*R*-бензодиазины возрастает параллельно усилению донорных способностей заместителя в третьем положении цикла.

7. Фармакологические исследования серии фталазинов, проведенных в НИОХ СО РАН показали, что 4-бензилфталазин-1(2*H*)-он и 4-(2-феноксипропил)фталазин-1(2*H*)-он являются перспективными антигипертензивными агентами. Их активность на 16-36% выше по сравнению с эталоном – нифедипином.

4. Основные научные результаты диссертационной работы изложены в следующих публикациях:

1. Василевский С.Ф., Михайловская Т.Ф. Неожиданное направление циклизации гидразидов *o*-этинилбензойных кислот под действием оснований // Химия гетероциклических соединений. - 2009. – №1. – С.67-71.
2. Vasilevsky S.F., Mikhailovskaya T.F., Mamatyuk V.I., Salnikov G.E., Bogdanchikov G.A., Manoharan M., Alabugin I.V. Tuning Selectivity of Anionic Cyclizations: Competition between 5-*Exo*-Dig and 6-*Endo*-Dig Closures of Hydrazides of *o*-Acetylenyl Benzoic Acids and Based-Catalyzed Fragmentation/Recyclization of the Initial 5-*Exo*-Dig Products // J. Org. Chem. – 2009. – V.74. - N.21. –P.8106-8117.
3. Михайловская Т.Ф., Василевский С.Ф. Особенности основно-катализируемой внутримолекулярной гетероциклизации гидразидов *o*-алкинилбензойных кислот // Изв. АН., Сер. хим. – 2010. - №3. – С.618-622.
4. Михайловская Т.Ф., Василевский С.Ф. Синтез и свойства 2-амино-3-(*R*-этилиден)изоиндолинонов // Химическая наука и образование Красноярья: Материалы научно-практической конференции. / Горностаев Л.М. (отв. ред.); КГПУ им. В.П. Астафьева. – Красноярск, 2008. – С.24-26.
5. Mikhailovskaya T.F., Vasilevsky S.F. Synthetic and Mechanistic Aspects of Reactions of Ring Formation *vic*-functional Substituted Aryl-and Hetarylacetylenes // International Conference on Organic Chemistry «Chemistry of Compounds with

Multiple Carbon-Carbon Bonds», devoted to the 140th anniversary of Russian Chemical Society. - St.-Peterburg, Russia. - 2008. - P.10-12.

6. Михайловская Т.Ф., Василевский С.Ф. Новые синтетические и механистические аспекты гетероциклизаций гидразидов о-ацетиленилбензойных кислот, сопровождающиеся рециклизацией под влиянием оснований // Химическая наука и образование Красноярья: Материалы III научно-практической конференции, посвященной 175-летию со дня рождения Д. И. Менделеева и 140-летию со дня открытия Периодического закона химических элементов Д.И. Менделеева / Горностаев Л.М. (отв. ред.); КГПУ им. В. П. Астафьева. – Красноярск, 2009. – С.54-57.
7. Михайловская Т.Ф., Василевский С.Ф. Новая основно-катализируемая перегруппировка N-аминоизоиндолинонов // Тезисы доклада IV Международной конференции “Modern aspects of Chemistry of Heterocycles”, (отв. ред. Карцев В.Г.) ИВС. – С-Петербург, Россия. – 2010. – С.429-430.