

УДК 547

МЕТИЛ 4-ХЛОРАЦЕТОАЦЕТАТ У РЕАКЦІЇ ЯППА–КЛІНГЕМАНА

А. Стельмах, В. Матійчук

Львівський національний університет імені Івана Франка,
вул. Кирила і Мефодія, 6, 79005 Львів, Україна,
e-mail: andrij08stelmah@gmail.com

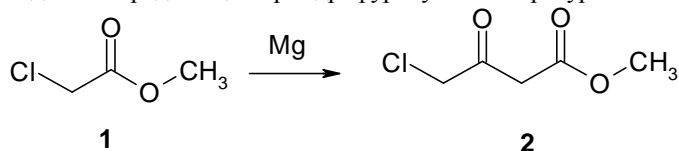
Досліджено метил 4-хлорацетоацетат у реакції Яппа–Клінгеманна. Вивчено таутомерію отриманих сполук та деякі їхні хімічні властивості.

Ключові слова: діазонієві солі, азосполучення, реакція Яппа–Клінгеманна, гетероциклізація.

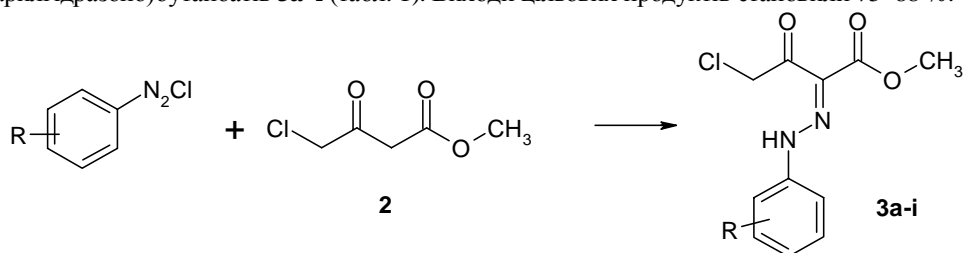
Становлення медичної хімії, поява комбінаторної хімії поставили перед хіміками-органіками нові завдання. Зокрема, це синтез великих масивів органічних сполук однотипної будови, розробка простих методів конструювання функціональних та структурних скафолдів. Це практично можна реалізувати лише з використанням легкодоступних вихідних реагентів. До таких належать діазонієві солі, які за одну стадію з майже кількісним виходом можуть бути отримані з комерційно доступних і, зазвичай, дешевих ароматичних амінів. Завдяки електрофільній природі діазонієві солі легко вступають у реакції азосполучення зі сполуками з активованою метиленовою групою (реакція Яппа–Клінгеманна) [1–5]. Унаслідок такого типу реакцій утворюються поліфункційні реагенти, зокрема реагенти для реакцій [2+3]-циклоконденсації, 1,3-диполі чи їхні прекурсори для реакцій 1,3-диполярного циклоприєднання [6–10]. Продукти реакції Яппа–Клінгеманна широко використовують як зручні реагенти в синтезі похідних індолу методом Фішера [11].

Наша мета – дослідження метил 4-хлорацетоацетату в реакції Яппа–Клінгеманна та вивчення таутомерії отриманих арилгідразонів. Зазначимо, що, на відміну від естерів ацетооцтової та 2-хлорацетооцтової кислот, естери 4-хлорацетооцтової кислоти практично не досліджували в реакції азосполучення з діазонієвими солями [1]. Не описані також спектральні характеристики продуктів такої взаємодії.

Метил 4-хлорацетоацетат отримували взаємодією метил хлорацетату з магнієм [12]. Реакцію проводили в середовищі тетрагідрофурану за температури 30–35 °С:



З'ясовано, що метил 4-хлорацетоацетат реагує з арилдіазонієвими солями за наявності ацетату натрію як основи з утворенням метил 4-хлоро-3-оксо-2-(арилгідразоно)бутаноатів **3a-i** (табл. 1). Виходи цільових продуктів становили 75–88 %.

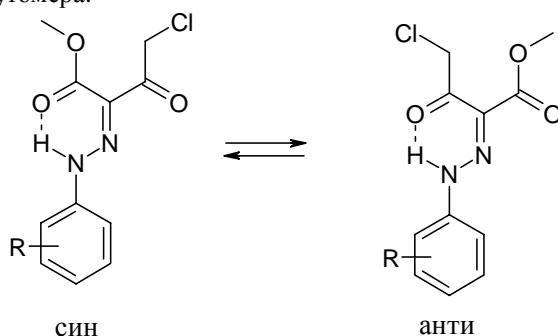


Таблиця 1

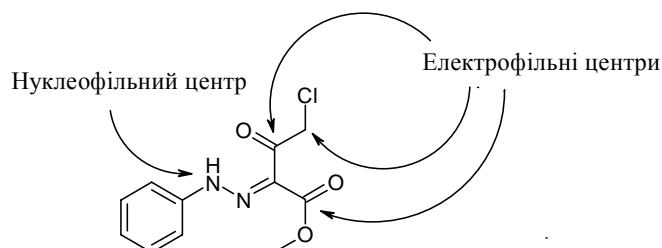
Виходи та температури плавлення арилгідразонів **3a-i**

Номер сполуки	R	Вихід, %	$T_{\text{пл.}}, ^\circ\text{C}$	Співвідношення ізомерів, син:анти
3a	H	85	126–129	1:5,3
3b	3-CH ₃	75	96–100	1:5,3
3c	4-CH ₃	84	138–141	1:5,7
3d	4-CH ₃ O	79	126–130	1:3,8
3e	2-Cl	81	164–166	1:3,8
3f	3-Cl	82	140–146	1:7,2
3g	4-Cl	82	150–152	1:6,1
3h	4-NO ₂	88	195–196	1:11,5
3i	2Cl-4-NO ₂	85	166–167	1:4,9

У спектрах ЯМР ¹H (табл. 2) отриманих сполук спостерігали подвоєння сигналів. Водночас, згідно з даними хромато-мас-спектрометрії отримано індивідуальні речовини. Це свідчить про *син-анти* таутомерію, рівновага якої зсунута в бік *анти*-таутомера.



Особливістю синтезованих нами сполук є їхня поліфункційність. Вони здатні реагувати з різноманітними реагентами як електрофільної, так і нуклеофільної природи:

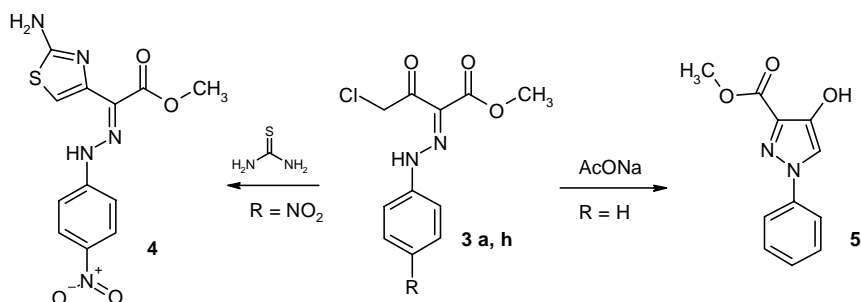


Таблиця 2

Дані спектрів ЯМР ^1H арилгідразонів **3a-i**

Номер сполуки	Хімічні зміщення, δ , м. ч.					
	NH (син-)	NH (анти-)	Ar	CH ₂	CH ₃ O	R
3a	14,17 с	12,15 с	7,61 д + 7,53 д (2H); 7,44 т + 7,40 т (2H); 7,22 т + 7,15 т (1H)	4,98 с + 4,96 с	3,84 с + 3,79 с	-
3b	14,19 с	12,12 с	7,41-7,26 м (3H); 7,04 д + 6,97 д (1H)	4,97 с + 4,96 с	3,83 с + 3,79 с	2,33 т (3H)
3c	14,27 с	12,21 с	7,50 д + 7,43 д (2H); 7,25 д + 7,21 д (2H)	4,96 с + 4,93 с	3,83 с + 3,78 с	2,29 с (3H)
3d	14,42 с	12,35 с	7,57 д + 7,51 д (2H); 7,02 д + 6,98 д (2H)	4,95 с + 4,92 с	3,82 с + 3,79 с	(3,77 с + 3,76 с) 3H
3e	14,52 с	12,97 с	7,85 д + 7,75 д (1H); 7,58 д + 7,55 д (1H); 7,48 т + 7,45 т (1H); 7,25 т + 7,20 т (1H)	5,01 с	3,85 с + 3,81 с	-
3f	13,91 с	11,99 с	7,68 с + 7,60 с (1H); 7,48-7,39 м (2H); 7,24 д + 7,17 д (1H)	5,00 с + 4,98 с	3,85 с + 3,80 с	-
3g	14,03 с	12,08 с	7,64 д + 7,55 д (2H); 7,49 д + 7,44 д (2H)	4,97 с	3,84 с + 3,79 с	-
3h	13,74 с	12,07 с	8,24 д (2H); 7,77 д + 7,66 д (2H)	5,03 с + 4,99 с	3,87 с + 3,81 с	-
3i	14,28 с	12,84 с	8,48 д + 8,45 д (1H); 8,34 дд + 8,24 дд (1H); 8,03 д + 7,88 д (1H)	5,08 с + 5,04 с	3,88 с + 3,84 с	-

Ми дослідили арилгідразони **3** в реакціях гетероциклізації. Зокрема, під час їхньої обробки основами відбувається внутрішньомолекулярне нуклеофільне алкілювання з утворенням метил 4-гідрокси-1-феніл-1H-піразол-3-карбоксилату **5**, а під час взаємодії з тіосечовиною – циклізація до метил (2-аміно-1,3-тіазол-4-іл)-(4-нітрофенілгідразано)оксоацетату **4**:



Експериментальна частина. Спектри ^1H -ЯМР записували на приладі Bruker з робочою частотою 400 МГц, розчинник ДМСО- d_6 . Хімічні зміщення (δ , м. ч.) наведено стосовно сигналу ТМС.

Метил 4-хлоро-3-оксо-2-(арилгідразоно)бутаноати 3a–i. До охолодженого (0°C) розчину 0,02 моль відповідного ароматичного аміну в 8 мл розведеної (1:1) хлоридної кислоти прикрапували, перемішуючи та охолоджуючи, розчин 1,52 г (0,022 моль) натрій нітриту в 10 мл води. Отриманий, таким способом, розчин солі арендіазонію повільно додавали в охолоджений до 0°C розчин 3,29 г (0,02 моль) метил 4-хлорацетоацетату і 2,46 г (0,03 моль) натрій ацетату в 60 мл водного етанолу (9:1). Реакційну суміш перемішували протягом 4 год, після чого виливали в 500 мл води. Утворений осад відфільтрували, сушили і перекристалізували з етанолу.

4-Нітрофенілгідрозон метил (2-аміно-1,3-тіазол-4-іл) оксоацетату 4. Суміш 0,01 моль естеру 3c та 0,6 г тіосечовини кип'ятили протягом 2 год. Охолоджували, додавали 10 мл 10 % розчину ацетату натрію. Осад відфільтровували та перекристалізували зі спирту. Вихід – 36 %; $T_{\text{пл}} = 123^\circ\text{C}$.

Метил 4-гідрокси-1-феніл-1H-піразол-3-карбоксилат 5. Естер 3a у кількості 0,01 моль розчиняли в 20 мл спирту і додавали 0,1 г ацетату натрію. Реакційну суміш кип'ятили протягом 3 год. Осад охолоджували, фільтрували та перекристалізували зі спирту. Вихід – 46 %; $T_{\text{пл}} = 135^\circ\text{C}$.

1. Филлипс Р. Органические реакции / Пер. с англ., сб. 10. М.: Издательство, 1963. С. 148.
2. Китаев Ю. П., Бузыкин Б. И. Гидразоны. М.: Наука, 1974. С. 28–29.
3. Belskaya N. P., Dehaen W., Bakulev V. A. Synthesis and properties of hydrazones bearing amide, thioamide and amidine // ARKIVOC. 2010. P. 275–332.
4. Бузыкин Б. И., Соколов М. П., Павлов В. А. и др. Дизамещенные ацетилальдегиды содержащие фосфорильную группу, в реакции Яппа–Клингемана // Журн. общей химии. 1990. Т. 60. Вып. 3. С. 546–555.
5. Szele I., Zollinger H. Azo coupling reactions structures and mechanisms // Topics in Current Chemistry. 1983. Vol. 112. P. 1–66.
6. Elmoghayar M. R. H., Elnagdi M. H., Ibrahim M. K. A., Sallam M. M. M. Reaction with carbo(heterylhydrazonoyl) halide. I. Chemistry of carbo(3-phenylpyrazol-5-yl-hydrazonoyl) chloride // Helv. Chim. Acta. 1977. Vol. 60. N 7. P. 2171–2176.

7. *Hassaneen H. M., Abdelhamid A. O., Shawali A. S.* A study of the effect of nitro group in the synthesis of pyrazoles and thiadiazolines from hydrazidoyl halides // *Heterocycles*. 1982. Vol. 19. N 2. P. 319–326.
8. *Farag A. M., Mayhoub A. S., Barakat S. E., Bayomi A. H.* Regioselective synthesis and antitumor screening of some novel N-phenylpyrazole derivatives // *Bioorg. Med. Chem.* 2008. Vol. 16. N 2. P. 881–889.
9. *Darwish E. S., Kheder N. A., Farag A. M.* Synthesis and antimicrobial evaluation of some new pyridine based heterocycles // *Heterocycles*. 2010. Vol. 81. N 10. P. 2247–2256.
10. *Anderson W.K., Jones A.N.* Synthesis and evaluation of furan, thiophene, and azole bis[(carbamoyloxy)methyl] derivatives as potential antineoplastic agents // *J. Med. Chem.* 1984. Vol. 27. N 12. P. 1559–1565.
11. *Bessard Y.* Process development of 5-methoxy-1H-indole-2-carboxylic acid from ethyl 2-methylmalonate // *Org. Proc. Res. Develop.* 1998. Vol. 2. N 4. P. 214–220.
12. *Campaigne E., Selby T. P.* Reaction 4-chloroacetoacetic esters with thiourea // *J. Heterocycl. Chem.* 1980. Vol. 17. N 6. P. 1255–1257.

METHYL 4-CHLOROACETOACETATE IN JAPP-KLINGEMANN REACTION

A. Stelmakh, V. Matiychuck

*Ivan Franko Lviv national university,
Kyryla and Mefodia str. 6, 79005 Lviv, Ukraine,
e-mail: andrij08stelmah@gmail.com*

Methyl 4-chloroacetoacetate has been studied in Japp–Klingemann reaction. The reagent was prepared by the reaction of methylchloroacetate with magnesium in tetrahydrofurane. Methyl 4-chloroacetoacetate reacts with aryldiazonium salts in the presence of sodium acetate as a basis to form methyl 4-chloro-2-[(4-nitro-phenyl)-hydrazono]-3-oxo-butyrates **3a–i** as syn-anti tautomers. The yields of target products were 75–88 %.

We explored arylhydrazone **3** in heterocyclization reactions. In presence sodium acetate they undergo intramolecular nucleophilic alkylation to form methyl 4-hydroxy-1-phenyl-1H-pyrazol-3-carboxylates **5**. Methyl 2-amino-thiazol-4-yl)-[(4-nitrophenyl)-hydrazono]acetate **4** were prepared by the reaction of with thiourea.

Key words: diazonium salt, azocoupling reactions, Japp–Klingemann reaction, heterocyclization.

Стаття надійшла до редколегії 31.10.2014

Прийнята до друку 30.12.2014