

УДК 547.721+547.556.7

### **3-(МОРФОЛІН-4-ІЛ)-2-ПРОПЕНОАТ У РЕАКЦІЇ ЯППА–КЛІНГЕМАННА**

**Д. Фролов, Лиу Тхі Фiong Ліен, А. Стельмах, В. Матійчук**

*Львівський національний університет імені Івана Франка,  
вул. Кирила і Мефодія, 6, 79005 Львів, Україна  
e-mail: matichyk@mail.lviv.ua*

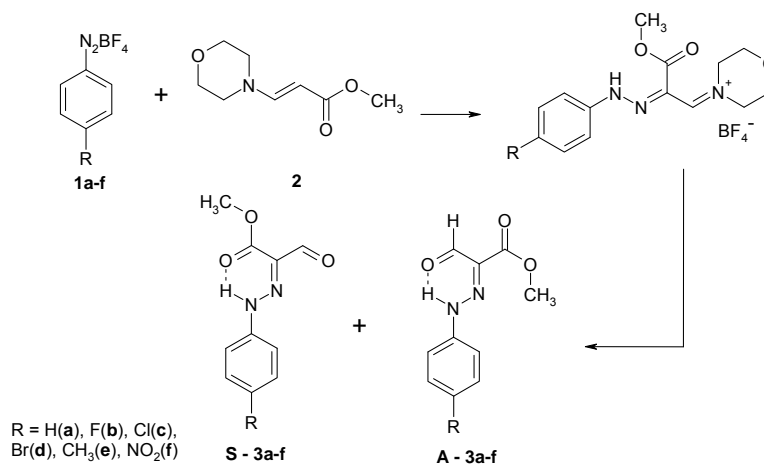
Досліджено взаємодію діазонієвих солей з метил 3-морфоліноакрилатом. З'ясовано, що у випадку використання ароматичних діазосолей з електроннодонорним замісником у *meta*-положенні утворюються заміщені цінолінкарбонові кислоти. Для діазосполук іншої будови основним напрямом реакції є утворення продуктів азосполучення. Отримано низку нових 3-оксо-2-(арилгідразоно)-пропіонатів та вивчено їхні властивості.

*Ключові слова:* азосполучення, 3-оксо-2-(арилгідразоно)-пропіонати, діазонієві солі.

Хімія гетероциклічних сполук останнім часом інтенсивно розвивається, що зумовлено як формуванням теоретичних узагальнень у цій галузі, так і практичною цінністю досліджень. Незважаючи на значні успіхи в розробці методів синтезу гетероциклів, вивчення їхніх хімічних властивостей, теоретичних узагальнень отриманих даних, подальші дослідження в цьому напрямі є і будуть надзвичайно актуальними. Становлення медичної хімії, поява комбінаторної хімії поставили перед хіміками-органіками низку нових завдань, зокрема, синтез великих масивів органічних молекул однотипної будови. Це можна реалізувати тільки в разі використання легкодоступних реагентів як вихідних речовин. До таких належать діазонієві солі, які в одну стадію з майже кількісним виходом можна отримати з комерційно доступних і, зазвичай, дешевих ароматичних амінів.

Завдяки електрофільній природі діазонієві солі легко вступають у реакції азосполучення зі сполуками з активованою метиленовою чи метиною групою (реакція Яппа–Клінгеманна) та енамінами. Отримані адукти широко використовують у синтезі різноманітних азотовмісних гетероциклів. Зокрема, розроблено ефективну синтетичну схему отримання функціоналізованих індолів за Фішером на основі арендіазонієвих солей [1]. В інших синтетичних методиках адукти реакції Яппа–Клінгеманна слугують прекурсорами нітрилімінів у реакціях 2+3 циклоприєднання [2]. Відомі також внутрішньомолекулярні реакції азосполучення, що приводять до утворення функціоналізованих цінолінів [3].

Наша мета – вивчення взаємодії діазонієвих солей **1** з морфоліноакрилатом **2**. Реакцію проводили в ацетонітрилі за кімнатної температури з подальшим нагріванням до кипіння. У підсумку отримано 3-оксо-2-(арилгідразоно)-пропіонати **3** у вигляді суміші *син-анти*-ізомерів.

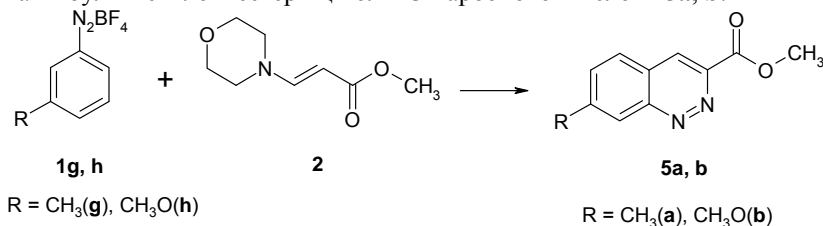


Їхнє співвідношення залежало від природи замісника в ароматичному ядрі діазонієвої солі. У випадку електроноакцепторних замісників переважають *син* ізомери, а у випадку електронодонорних – *анти* (див. таблицю).

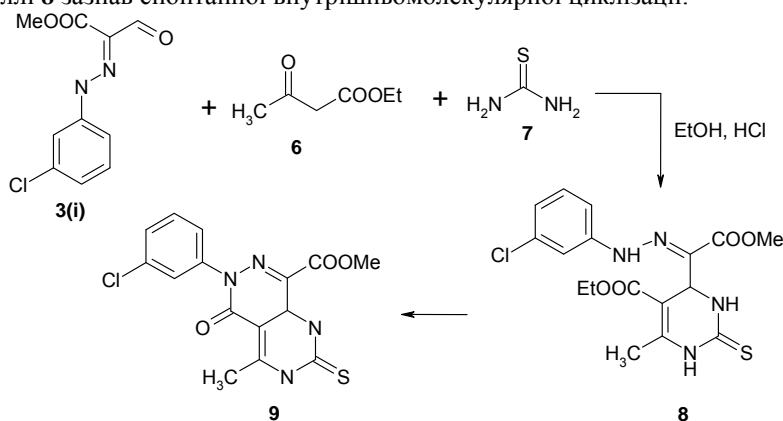
Характеристики метил 3-оксо-2-(арилгідразоно)пропіонатів 3a-f

Номер сполуки	R	Вихід, %	T <sub>пл</sub> , °C	Син/Анти	Хімічні зміщення, δ, м. ч.
3a	H	86	170–172	1:1,42	3,12 (3H, с, OCH <sub>3</sub> ); 7,46–7,61 (5H, м, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ); 9,51 (0,41H, с, COH); 9,81 (с, 0,59H, COH); 12,75 (0,41H, с, NH), 14,35 (0,59H, с, NH)
3b	F	82	96–98	1:1,49	3,12 (3H, с, OCH <sub>3</sub> ); 7,30 (2H, т, J = 8,0, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 7,65 (2H, д, д, J 8,0, 3,6, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ); 9,50 (0,40H, с, COH); 9,85 (0,60H, с, COH); 12,65 (0,40H, с, NH), 14,19 (0,60H, с, NH)
3c	Cl	83	102–104	1:1,35	3,12 (3H, с, OCH <sub>3</sub> ); 7,50 (2H, д., J = 7,2, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ); 7,62 (2H, д., J = 7,2, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ); 9,50 (0,42H, с, COH); 9,85 (0,58H, с, COH); 12,67 (0,42H, с, NH), 14,21 (0,58H, с, NH)
3d	Br	61	100–102	1:1,34	3,12 (3H, с, OCH <sub>3</sub> ); 7,56–7,64 (4H, м, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ); 9,50 (0,43H, с, COH); 9,85 (0,57H, с, COH); 12,65 (0,43H, с, NH), 14,19 (0,57H, с, NH)
3e	CH <sub>3</sub>	28	44–46	1: 2,44	2,31 (3H, с, CH <sub>3</sub> ); 3,82 (3H, с, OCH <sub>3</sub> ); 7,26 (2H, д., J = 7,6, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ); 7,49 (2H, д., J 7,6, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ); 9,53 (0,29H, с, COH); 9,77 (0,71H, с, COH); 12,81 (0,29H, с, NH), 14,43 (0,71H, с, NH)
3f	NO <sub>2</sub>	55	164–166	1:0,86	3,85 (3H, с, OCH <sub>3</sub> ); 7,74 (2H, д., J = 8,0, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ); 7,78 (2H, д., J = 8,0, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ); 9,53 (0,54H, с, COH); 9,87 (0,46H, с, COH); 12,59 (0,54H, с, NH), 14,99 (0,46H, с, NH)

Напрямок реакції азосполучення змінюється за наявності в *meta*-положенні діазосолі електродонорного замісника. Зокрема, у разі взаємодії метилморфоліноакрилату **2** з 3-метил- і 3-метоксифеніл тетрафторборатами основними продуктами були метилові естри цінолін-3-карбонової кислоти **5a, b**:

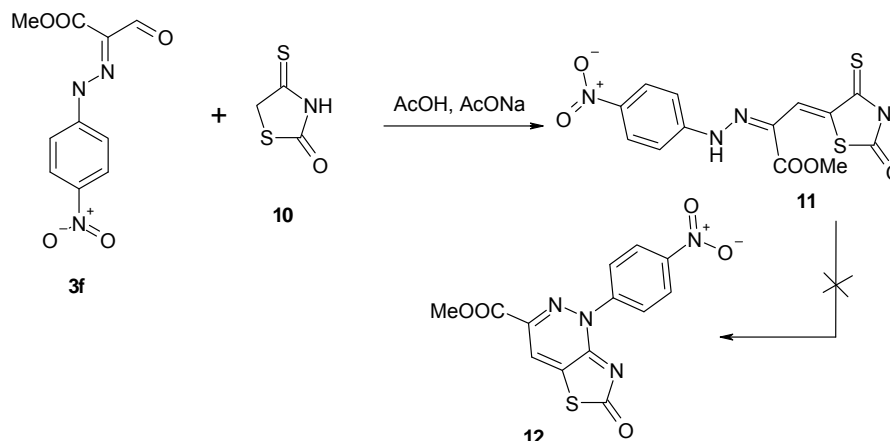


Отримані реагенти є поліфункційними сполуками і можуть бути використані в синтезі азотовмісних гетероциклів. Ми дослідили альдегід **3i** у реакції Біджинеллі. З'ясовано, що він взаємодіє з ацетооцтовим естером та тіосечовиною в класичних умовах з утворенням 4-метил-5-оксо-2-тіо-6-(3-хлорофеніл)-1,2,3,5,6,8а-гексагідропіримідино[4,5-d]-піридазин-8-карбоксилату **9**. Первинний продукт реакції Біджинеллі **8** зазнав спонтанної внутрішньомолекулярної циклізації:



Аналогічні результати треба було очікувати і під час синтезу дигідропіридинів за Ганчем з використанням альдегідів **3**. Проте нам не вдалося отримати цільових продуктів. Унаслідок реакції утворювалась складна смолоподібна суміш. Заміна ацетооцтового естеру метилпропаргілатом також не привела до позитивного результату.

З метою отримання анельованих похідних тіазолу ми дослідили взаємодію **3f** з 4-тіоксотіазолідин-2-ном **10**. Під час нагрівання еквімолярної суміші реагентів в оцтовій кислоті протягом 3–5 хв простежувалось утворення темно-коричневого осаду, який ідентифіковано як метил 3-(2-оксо-4-тіоксотіазолідин-5-іліден)-2-(арилгідразон)пропаноат **11**. Зазначимо, що, на відміну від більшості аналогічних реакцій, у цьому випадку немає потреби використовувати основу як каталізатор:



Всі спроби провести внутрішньомолекулярну гетероциклізацію **11** до **12** були безуспішними.

**Експериментальна частина.** Спектри ЯМР  $^1\text{H}$  записували на приладі Varian Mercury з робочою частотою 400 МГц, розчинник – ДМСО- $d_6$ . Хімічні зміщення ( $\delta$ , м. ч.) наведено стосовно сигналу ТМС.

**Метил 3-оксо-2-(арилгідрозо)пропіонати (3a-f).** Розчиняють 0,5 г морфоліноакрилату **2** в 5 мл ацетонітрилу, додають еквівалентну кількість розчину арендіазоній тетрафторборату **1** у 5 мл ацетонітрилу. Одержану суміш кип'яють протягом 3 год зі зворотним холодильником. Охолоджують. Осад, що утворився, відфільтровують та перекристалізують зі спирту.

**Естери цінолінкарбонових кислот (5a, b)** одержують за аналогічною методикою, коли використовують діазонієві солі **1g, h**.

**Метил 7-метилцінолін-3-карбоксилат (5a).** Вихід – 40 %,  $T_{\text{пл}} = 145\text{--}147^\circ\text{C}$ . Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ , (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ : 2,68 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 3,11 (3H, с,  $\text{OCH}_3$ ); 6,63 (1H, д,  $J = 9,2$ , Ar); 7,93 (1H, с, Ar); 8,21 (1H, д,  $J = 9,2$ , Ar); 8,82 (1H, с, Ar).

**Метил 7-метоксицінолін-3-карбоксилат (5b).** Вихід – 72 %,  $T_{\text{пл}} = 186\text{--}188^\circ\text{C}$ . Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ , (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ : 3,12 (3H, с,  $\text{OCH}_3$ ); 4,06 (3H, с,  $\text{ArOCH}_3$ ); 7,77 (1H, д,  $J = 8,0$ , Ar); 8,10 (1H, д,  $J = 8,0$ , Ar); 8,33 (1H, с, Ar); 8,74 (1H, с, Ar).

**Метил 4-метил-2,5-діоксо-6-(3-хлорфеніл)-1,2,3,5,6,8a-гексагідропіримідино-[4,5-d]-піридазин-8-карбоксилат (9).** Розчиняють 1,2 г 3-оксо-2-(арилгідрозо)-пропіонату **3i** 0,65 г ацетооцтового ефіру та 0,38 г тіосечовини у 25 мл етилового спирту. Додають каталітичну кількість соляної кислоти та кип'яють зі зворотним холодильником 4 год. Отриманий осад відфільтровують, промивають невеликою кількістю спирту і перекристалізують зі спирту. Вихід – 67 %,  $T_{\text{пл}} = 220\text{--}222^\circ\text{C}$ . Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ , (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ : 1,41 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 3,73 (3H, с,  $\text{OCH}_3$ ); 6,91–7,13 (4H, м.,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ); 9,37 (1H, с, NH); 9,8 (1H, с, NH).

**Метил 3-(2-оксо-4-тіоксотіазолідин-5-іліден)-2-(4-нітрофеніл-гідрозо)-пропанат (11).** Розчиняють 0,5 г 3-оксо-2-арилгідрозо)-пропіонату **3f** у 6 мл льодяної оцтової кислоти, додають 0,26 г 4-тіоксотіазолідин-2-нону та каталітичну кількість триетиламіну. Кип'яють упродовж 5 хв. Охолоджують. Отриманий продукт відфільтровують та перекристалізують з ДМФА. Вихід – 45 %,  $T_{\text{пл}} = 188\text{--}190^\circ\text{C}$ . Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ , (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ : 3,98 (3H, с,  $\text{OCH}_3$ ); 7,72 (2H, д,  $J = 9,2$ , Ar); 8,06 (1H, с,  $\text{C-CH=C}$ ); 8,21 (2H, д,  $J = 9,2$ , Ar); 12,97 (1H, с, NH); 13,9 (1H, с, NH).

1. *William J. Houlihan*. Chemistry of Heterocyclic Compounds: Indoles // Wiley Online Library. Part One. 2008. Vol. 25. P. 227–558.
2. *Hany M. Dalloul*. Heterocyclic Synthesis Using Nitrilimines, Part 12: Synthesis and Bioactivity of 5-Carboxymethylthio-1,2,4-triazoles // Synth. Commun. 2009. Vol. 39. N 10. P. 1847–1856.
3. *Vinogradova O. V., Balova I. A.* Methods for the synthesis of cinnolines // Chem. Heterocycl. Compd. 2008. Vol. 44. N. 5. P. 501–522.

### 3-(MORPHOLINO-4-YL)-2-PROPEONATES IN JAPP-KLINGEMANN REACTION

**D. Frolov, Luu Thi Phuong Liên, A. Stelmakh, V. Matychuk**

*Ivan Franko National University of Lviv,  
Kyryla & Mefodiya Str., 6, 79005 Lviv, Ukraine  
e-mail: matychuk@mail.lviv.ua*

The reaction of diazonium salts with methyl 3-morpholyacrylate has been investigated. In the case of using 3-methyl- and 3-methoxy-fenyltetrafluoroborates, the major product is methyl cinnolin-3-carboxylates. For the diazocompounds with other structure, main flow is the azocoupling products formation. A series of 3-oxo-2-(arylhydrazono)-propanotes were obtained. Their *syn-anti*-isomerism was investigated. It is shown that the ratio of isomers depends on the nature of the substituent in the aromatic nucleus of diazo-salt. If the electron-acceptor substituent, *syn*-isomer prevails in the other case – *anti*. It was established that methyl 2-[(3-chlorophenyl)-hydrazono]-3-oxo-propanoat reacts with acetoacetic ester and thiourea to form 4-methyl-5-oxo-2-thio-6-(3-chlorophenyl)-1,2,3,5,6,8a-hexahidropirymidin [4,5-d]-piridazin-8-carboxylate.

*Key words:* azocoupling, 3-oxo-2-(arylhydrazono)-propanoates, diazonium salts.

Стаття надійшла до редколегії 02.11.2015  
Прийнята до друку 12.01.2016