

УДК 547.381:541.127

В.В.Кравченко, А.А.Котенко, А.Ф.Луцюк

КИНЕТИКА И МЕХАНИЗМ РЕАКЦИЙ АМИНОЛИЗА
4,5-ДИГАЛОГЕН-2-ФЕНИЛ-3(2Н)-ПИРИДАЗИНОНОВ В АЦЕТОНИТРИЛЕ

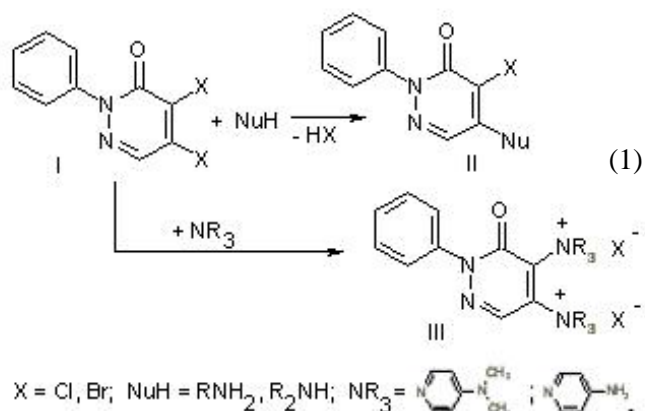
Изучены реакции аминолита 4,5-дигалоген-2-фенил-3(2Н)-пиридазинонов алифатическими и гетероциклическими аминами различных классов (первичные, вторичные и третичные) в ацетонитриле при 55 °С. Показано, что в случае реакций с первичными и вторичными аминами количественно образуются продукты монозамещения — соответствующие β-аминопроизводные. В то же время при взаимодействии с третичными аминами (4-аминопиридином и 4-*N,N*-диметиламинопиридином) конечными продуктами реакции являются продукты дизамещения — соответствующие α,β-пиридиновые ди-соли. Проведена количественная оценка влияния структуры аминов и природы уходящей группы на скорость исследуемых процессов.

Реакции аминолита 4,5-дигалоген-3(2Н)-пиридазинонов представляют значительный практический интерес, поскольку образующиеся при этом аминovinильные соединения обладают фунгицидной и гербицидной активностью [1, 2], а также используются в синтезе проявляющих биологическую активность пиридазиноксазинов [3]. В то же время следует отметить тот факт, что кинетический аспект реакций нуклеофильного замещения с участием 4,5-дигалоген-3(2Н)-пиридазинонов до настоящего времени остается не выясненным. Между тем данная информация необходима как для детализации механизма протекания указанных реакций, так и для подбора оптимальных условий получения практически важных аминovinильных производных.

С этой целью изучена кинетика реакций 4,5-дигалоген-2-фенил-3(2Н)-пиридазинонов с алифатическими и гетероциклическими аминами различных классов (первичными, вторичными и третичными) при широком варьировании структуры последних в ацетонитриле при 55 °С (табл. 1).

ЭКСПЕРИМЕНТ И ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ. Контрольными опытами было показано, что в ацетонитриле соединение I количественно и необратимо реагирует с первичными и вторичными аминами с образованием продуктов замещения только β-атома галогена (II). Аналогичный результат — получение исключительно монозамещенных 4-галоген-5-амино-2-фенил-3(2Н)-пиридазинонов (II) наблюдали ранее для реакций этих же аминов в протоактивных сре-

дах (спирты, вода) авторы работ [1, 2, 4]:



Селективное протекание реакций аминолита 2-замещенных 4,5-дихлор-3(2Н)-пиридазинонов обусловлено активирующим действием кетогруппы на 5 положение пиридазинового кольца [4, 5].

Известны единичные случаи нуклеофильного замещения преимущественно в 4 положении 4,5-дихлор-3(2Н)-пиридазинонов как, например, в реакции с бромистоводородной кислотой [6], но для *N*-нуклеофилов они в литературе не описаны. Следует отметить и тот факт, что оказались неудачными все попытки синтеза продуктов дизамещения — соответствующих 4,5-диамино-3(2Н)-пиридазинонов в реакциях с первичными и вторичными аминами, которые привели лишь к получению смеси изомерных α- и β-аминопроизводных [1, 7].

© В.В.Кравченко, А.А.Котенко, А.Ф.Луцюк, 2014

Т а б л и ц а 1

Константы скорости реакций 4,5-дихлор-2-фенил-3(2H)-пиридазинона с аминами в ацетонитриле при 55 °С

| Нуклеофил | $k \cdot 10^4$ л·моль ⁻¹ ·с ⁻¹ | Нуклеофил | $k \cdot 10^4$ л·моль ⁻¹ ·с ⁻¹ |
|----------------------------|---|------------------------|---|
| 4-N,N-Диметил-аминопиридин | 148 ± 12 | Диизобутиламин | 2.51 ± 0.09 |
| 4-Аминопиридин | 47.1 ± 0.9 | Циклогексиламин | 1.62 ± 0.12 |
| Пиперидин | 18.0 ± 0.8 | Бутиламин | 1.47 ± 0.11 |
| Гексаметиленмин | 17.5 ± 0.4 | <i>трет</i> -Октиламин | 1.10 ± 0.09 |
| Метилпропиламин | 6.88 ± 0.37 | Аллиламин | 0.919 ± 0.026 |
| Диэтиламин | 4.46 ± 0.31 | Бензиламин | 0.815 ± 0.034 |

Сведений о взаимодействии 4,5-дигалоген-3(2H)-пиридазинонов с третичными аминами до нашего исследования в литературе не было.

В настоящей работе обнаружено, что при амилолизе 4,5-дихлор-2-фенил-3(2H)-пиридазинона (I) гетероциклическими третичными аминами — 4-аминопиридином и 4-N,N-диметиламинопиридином — конечными продуктами являются не описанные ранее в литературе соответствующие α,β-дипиридиниевые соли (III), строение которых подтверждено данными ПМР- и ИК-спектроскопии, а также элементного анализа.

Тот факт, что под действием 4-N,N-диметиламинопиридина и 4-аминопиридина в соединении I замещаются оба атома галогена можно объяснить тем, что указанные пиридиниевые основания являются стерически малозатрудненными высокоактивными нуклеофильными реагентами. В реакциях *S_NVin*-замещения с участием таких активированных α,β-дигалогенвинильных соединений как *транс*-1,2-ди(органилсульфонил)-1,2-дихлорэтенy наблюдается сходная картина: с 4-N,N-диметиламинопиридином также образуются продукты дизамещения — соответствующие α,β-дипиридиниевые соли, в то время как в случае стерически более затрудненных вторичных алкиламинов обнаруживаются только продукты монозамещения — соответствующие β-виниламины [8].

Сопоставление полученных констант скорости для реакций амилолиза 4,5-дихлор-2-фенил-3(2H)-пиридазинона (табл. 1) показывает, что структура амина существенно влияет на его нуклеофильную реакционную способность в рассмат-

риваемом процессе. В ряду изученных аминов различия в реакционной способности достигают более двух порядков. Здесь важное значение имеют как электронный эффект углеводородного радикала, так и его пространственное строение. Для количественной оценки влияния пространственной и электронной структуры алифатических аминов на их нуклеофильную реакционную способность в процессах *S_NVin*-замещения применимо следующее уравнение [9, 10]:

$$\lg k = \lg k_0 + \rho^* \Sigma \sigma^* + \delta E_N, \quad (2)$$

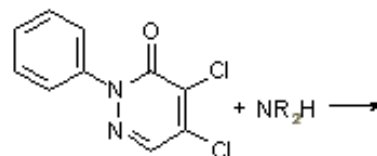
где $\Sigma \sigma^*$ характеризует индукционное влияние заместителей у атома азота; E_N — стерический эффект всего амина; ρ^* и δ — чувствительность реакционной серии к этим эффектам.

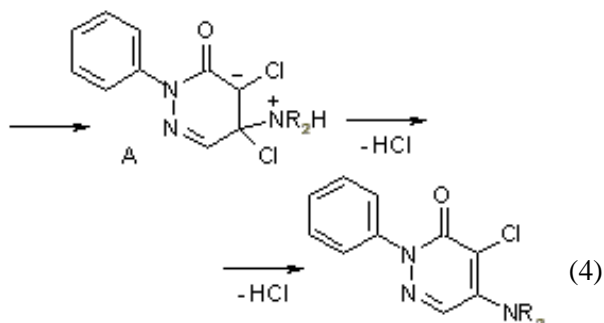
При расчете параметров уравнения (2) с использованием данных табл. 1 получено выражение:

$$\begin{aligned} \lg k = & -(1.99 \pm 0.08) - (1.69 \pm 0.10) \Sigma \sigma^* + \\ & + (0.44 \pm 0.05) E_N, \quad (3) \\ S = & 0.12, \quad R = 0.988, \quad N = 12. \end{aligned}$$

Статистические показатели уравнения (3) свидетельствуют о его достаточно высокой надежности. Тот факт, что реакционная способность первичных, вторичных и третичных аминов описывается одной корреляционной зависимостью (уравнение (3)) свидетельствует о едином механизме замещения β-атома хлора в 4,5-дихлор-2-фенил-3(2H)-пиридазинона в реакциях с аминами разных классов.

На основании полученных нами ранее [11] и литературных данных (обзор [4]) для реакций амилолиза активированных α,β-дигалогенвинильных соединений можно полагать, что реакции нуклеофильного замещения 4,5-дихлор-2-фенил-3(2H)-пиридазинонов с различными аминами в ацетонитриле будут происходить по двухстадийному механизму присоединения-отщепления с образованием на первой стадии цвиттер-ионного интермедиата (A):





Для выяснения деталей этого механизма — определения лимитирующей скорости стадии процесса — необходимо было оценить влияние природы уходящей группы (галогена) на скорость исследуемых процессов. С этой целью изучена кинетика реакций специально синтезированного 4,5-дибром-2-фенил-3(2H)-пиридазинона с рядом аминов в ацетонитриле при 55 °С (табл. 2).

Т а б л и ц а 2

Константы скорости реакций 4,5-дибром-2-фенил-3(2H)-пиридазинона с аминами в ацетонитриле (55 °С)

| Нуклеофил | $k_{Br} \cdot 10^4$, л·моль ⁻¹ ·с ⁻¹ | k_{Br}/k_{Cl} |
|---------------------------|---|-----------------|
| Пиперидин | 58.2 ± 2.4 | 3.23 |
| Гексаметиленмин | 36.9 ± 1.1 | 2.11 |
| Метилпропиламин | 13.5 ± 0.7 | 1.96 |
| Пропиламин | 2.64 ± 0.19 | 1.68 |
| трет-Октиламин | 1.98 ± 0.15 | 1.80 |
| 4-N,N-Диметиламинопиридин | 179 ± 11 | 1.20 |

Малое влияние природы уходящей группы на скорость замещения галогена аминогруппой в 4,5-дигалоген-2-фенил-3(2H)-пиридазинонах для всех исследованных аминов (см. отношение k_{Br}/k_{Cl} в табл. 2) свидетельствует о том, что данные процессы протекают по двухстадийному механизму нуклеофильного замещения, в соответствии с которым их скорость определяется первой медленной стадией образования продукта присоединения амина к винильному β-углеродному атому, а разрыв связи углерод–галоген происходит в последующей быстрой, не определяющей скорости стадии.

ИК-спектры снимали на приборе Specord M-80 в таблетках KBr, ¹H ЯМР-спектры — на спектрофотометре Varian VXR 400S в ДМСО-*d*₆,

внутренний стандарт — ТМС. Кинетические измерения проводили с применением спектрофотометрического метода на спектрофотометре СФ-26 [12]. Использованные в работе ацетонитрил и амины очищали по стандартным методикам, их физико-химические характеристики соответствуют литературным данным.

4,5-Дибром-2-фенил-3(2H)-пиридазинон получали взаимодействием 4,5-дихлор-2-фенил-3(2H)-пиридазинона с бромистоводородной кислотой, как описано ранее [6]. В условиях, близких к кинетическим, были синтезированы продукты исследованных реакций. 4-Хлор-5-амино-2-фенил-3(2H)-пиридазиноны, выделенные из реакционных смесей в ацетонитриле с диэтиламино, пиперидином, бутиламино и бензиламино, имели характеристики (температуру плавления, ИК- и ¹H ЯМР-спектры), соответствующие описанным в работах [1, 13—15].

4-Хлор-5-аллиламино-2-фенил-3(2H)-пиридазинон. 0.49 г (2 ммоль) 2-фенил-4,5-дихлор-3(2H)-пиридазинона и 0.24 г (3,4 ммоль) аллиламина кипятили в течение 3 ч в 20 мл сухого ацетонитрила. Выпавшие после охлаждения реакционной смеси бесцветные кристаллы отфильтровали и высушили, перекристаллизовали из 2-пропанола. Выход 0.42 г (81 %). Т.пл. 157—158 °С. Спектр ¹H ЯМР в ДМСО-*d*₆ (δ, м.д.): 4.04 с (2 H, CH₂), 5.17–5.21 м (2 H, CH₂), 5.90 м (1 H, CH), 7.15 т (1 H, NH), 7.39–7.47 м (5 H, Ph), 7.91 с (1 H, пиридазинон). ИК-спектр (KBr, ν, см⁻¹) 3280 (NH), 1640 (C=O), 1580 (C=N).

Найдено, %: С 59.39, Н 4.69, N 16.17, Cl 13.41. Вычислено, %: С 59.66, Н 4.62, N 16.06, Cl 13.55.

Дихлорид 2-фенил-4,5-ди(4-N,N-диметиламинопиридиний)-3(2H)-пиридазинона. К 0.49 г (4 ммоль) ДМАП, растворенного в 10 мл ацетонитрила при температуре 60 °С и интенсивном перемешивании, прикапывали раствор 0.49 г (2 ммоль) 2-фенил-4,5-дихлор-3(2H)-пиридазинона в 10 мл ацетонитрила. Раствор перемешивали в течение 2 ч. Выпавшие кристаллы отфильтровали, промыли ацетонитрилом и высушили. Выход 0.66 г (69 %). Т.пл. >250 °С. Спектр ¹H ЯМР в ДМСО-*d*₆ (δ, м.д.): 3.27–3.29 д (12 H, N(CH₃)₂), 7.20–7.29 м (4 H, Ph), 7.53–7.62 м (5 H, Ph), 8.32–8.34 д. (4 H, Ph), 8.80 с (1 H, пиридазинон).

Найдено, %: С 59.12, Н 5.49, N 17.07, Cl 14.47. Вычислено, %: С 59.39, Н 5.40, N 17.31, Cl 14.61.

Дихлорид 2-фенил-4,5-ди(4-аминопиридиний)-3(2H)-пиридазинона. К 0.37 г (4 ммоль) 4-аминопиридина, растворенного в 10 мл ацетонитрила при температуре 60 °С и интенсивном перемешивании прикапывали раствор 0.49 г (2 ммоль) 2-фенил-4,5-дихлор-3(2H)-пиридазинона в 10 мл ацетонитрила. Раствор перемешивали в течение 2 ч. Выпавшие кристаллы отфильтровали, промыли ацетонитрилом и высушили. Выход 0.45 г (53 %). Т.пл. > 250 °С. Спектр ¹H ЯМР в ДМСО-d₆ (δ, м.д.): 7.01–7.10 м (4 Н, Ph), 7.53–7.62 м (5 Н, Ph), 8.14–8.16 д. (4 Н, Ph), 8.73 с (1 Н, пиридазинон), 9.25 с (2 Н, NH₂), 9.40 с (2 Н, NH₂). ИК-спектр (КВг, ν, см⁻¹) 1575 (валентные скелетные колебания пиридиниевого кольца), 1635 (валентные скелетные колебания пиридиниевого кольца), 1670 (C=O).

Найдено, %: С 56.12, Н 4.19, N 19.41, Cl 16.61. Вычислено, %: С 55.96, Н 4.23, N 19.58, Cl 16.52.

ВЫВОДЫ. Таким образом, в результате проведенного исследования установлено, что 4,5-дигалоген-2-фенил-3(2H)-пиридазиноны при взаимодействии с первичными и вторичными алифатическими аминами образуют продукты замещения только β-атома галогена, а под действием стерически менее затрудненных гетероциклических третичных аминов, таких как 4-N,N-диметиламинопиридин и 4-аминопиридин, замещаются оба атома галогена. Полученные кинетические результаты свидетельствуют о том, что реакции нуклеофильного замещения 4,5-дигалоген-2-фенил-3(2H)-пиридазинонов с аминами различных классов (первичными, вторичными и третичными) осуществляются по двухстадийному механизму S_NVin-замещения, согласно которому скорость всего процесса определяется стадией образования цвиттер-ионного интермедата, а разрыв связи углерод–уходящая группа происходит в последующей быстрой стадии.

РЕЗЮМЕ. Вивчено реакції амінолізу 4,5-дигалоген-2-феніл-3(2H)-піридазинонів аліфатичними і гетероциклическими амінами різних класів (первинних, вторинних і третинних) в ацетонітрилі при 55 °С. Показано, що у разі реакцій з первинними і вторинними амінами кількісно утворюються продукти монозаміщення — відповідні β-амінопохідні. У той же час

при взаємодії з третинними амінами (4-амінопіридином і 4-N,N-диметиламінопіридином) кінцевими продуктами реакції є продукти дизаміщення — відповідні α,β-піридинієві ді-солі. Проведено кількісну оцінку впливу структури амінів і природи відхідної групи на швидкість досліджуваних процесів.

SUMMARY. The reactions aminolysis 4,5-dihalo-2-phenyl-3(2H)-pyridazinones of aliphatic and heterocyclic amines of various classes (primary, secondary and tertiary) in acetonitrile at 55 °C have been studied. It is shown that in case of reactions with primary and secondary amines are formed quantitatively monosubstitution products — the corresponding β-amino derivatives. At the same time, by reaction with tertiary amines (4-aminopyridine and 4-N,N-dimethylaminopyridine) final reaction products are disubstitution products — the corresponding α,β-pyridinium di-salts. A quantitative assessment of the impact of the structure and the nature of the amines of the leaving group on the rate of the processes studied.

ЛИТЕРАТУРА

1. Konecny V., Kovac S., Varkonda S. // Coll. Czech. Chem. Commun. -1985. -**50**. -P. 492—502.
2. Baranov A.B., Tsyplin V.G., Malin A.S., Laskin B.M. // Russ. J. Appl. Chem. -2004. -**77**, № 12. -P. 2021—2024.
3. Matsuo T., Tsukamoto Y., Takagi T., Sato M. // Chem. Pharm. Bull. -1982. -**30**, № 3. -P. 832—842.
4. Рулев А.Ю. // Успехи химии. -1998. -**67**, № 4. -С. 317—332.
5. Aldous D.L., Castle R.N. Chem. Heterocyclic Comp. -Vol. 28 / Ed. by R.N.Castle. -New York: J. Wiley, Sons, Inc., 1973. -Ch. III.
6. Takaya M. // Yakugaku Zasshi. -1988. -**108**, № 9. -P. 911—915.
7. Castle R.N., Seese W.S. // J. Org. Chem. -1958. -**23**, № 10. -P. 1534—1538.
8. Кравченко В.В., Попов А.Ф., Луцюк А.Ф. и др. // Укр. хим. журн. -2003. -**69**, № 2. -С. 107—110.
9. Попов А.Ф., Гельбина Ж.П. // Реакц. способность орган. соединений. -1979. -**50**, № 2. -С. 151—156.
10. Попов А.Ф., Кравченко В.В., Пискунова Ж.П. и др. // Там же. -1977. -**59**, № 3. -С. 327—334.
11. Кравченко В.В., Попов А.Ф., Донцова Н.Е. и др. // Журн. орган. химии. -1990. -**26**, № 5. -С. 986—990.
12. Кравченко В.В., Костенко Л.И., Попов А.Ф. и др. // Там же. -1986. -**22**, № 11. -С. 2322—2326.
13. Dury K. // Angev. Chem. -1965. -**77**, № 7. -P. 282—290.
14. Castle R.N., Kaji K. // J. Heterocyclic Chem. -1965. -**2**. -P. 463—472.
15. Kaji K., Nagashima H., Oda H. // Chem. Pharm. Bull. -1984. -**32**, № 4. P. 1423—1432.