

Nova ruta sintètica per a l'obtenció de piridazinones *N*-arilades a partir de sals d'arildiazoni

New synthetic route to N-arylated pyridazinones from aryldiazonium salts

Daniel Cassú, Ouissam El Bakouri, Miquel Solà, Anna Pla-Quintana i Anna Roglans
Universitat de Girona. Institut de Química Computacional i Catàlisi (IQCC)
Universitat de Girona. Departament de Química

Resum: Les piridazinones són compostos orgànics que es troben en molts fàrmacs, en pesticides i en productes naturals amb activitat biològica. Fins al moment, s'ha publicat un nombre considerable de rutes sintètiques sobre l'obtenció de piridazinones, tot i que sols unes poques descriuen formes eficients de preparar piridazinones *N*-arilades. A diferència dels mètodes publicats a la bibliografia, en què se solen utilitzar condicions de reacció dràstiques o catalitzadors metàl·lics, el present treball proposa una nova ruta per a l'obtenció de piridazinones *N*-arilades mitjançant l'ús de sals d'arildiazoni i derivats de furan sota condicions de reacció suaus, incloent-hi l'aigua com a dissolvent. Les sals de diazoni són compostos de gran reactivitat, la qual cosa representa un avantatge important pel que fa a l'eficiència del procés. L'elucidació del mecanisme de la reacció s'ha dut a terme emprant càlculs DFT i s'ha confirmat amb la realització de proves empíriques.

Paraules clau: Piridazinones *N*-arilades, sals d'arildiazoni, càlculs DFT.

Abstract: Pyridazinones are organic compounds that are commonly found in drugs, pesticides, and natural products with biological activity. To date, a considerable number of synthetic routes to obtain pyridazinones have been published although only a few have described efficient pathways to prepare *N*-arylated pyridazinones. In contrast to methods found in literature in which strong reaction conditions or metallic catalysts are employed, this study proposes a new route to obtain *N*-arylated pyridazinones using aryldiazonium salts and furan derivatives in mild reaction conditions with water as the solvent. Diazonium salts are highly reactive compounds and so their use results in an important gain in terms of the efficiency of the process. The reaction mechanism is elucidated by DFT calculations and confirmed by empirical tests.

Keywords: *N*-arylated pyridazinones, aryldiazonium salts, DFT calculations.

Introducció

Les piridazin-3(2*H*)-ones són estructures orgàniques cícliques constituïdes per un anell de sis membres amb dos àtoms de nitrogen contigus seguits d'un grup carbonil. Es poden trobar freqüentment en compostos biològicament actius [1], per la qual cosa són d'una especial rellevància en la indústria farmacèutica i en la preparació de pesticides. A tall d'exemple, el compost de la figura 1 comprèn un anell de piridazinona enllaçat a una estructura basada en naftalè i és comunament emprat per al tractament de desordres cognitius relacionats amb el sistema nerviós central [2].

D'acord amb els precedents trobats a la bibliografia sobre la preparació de *N*-arilpiridazinones, es poden definir bàsica-

ment dues estratègies sintètiques: a) processos basats en la *N*-arilació dels anells de piridazinona ja construïts, i b) processos basats en la formació *de novo* de l'anell de piridazinona.

En el primer cas, la *N*-arilació es duu a terme mitjançant catalisi de sals de coure. El procés, essencialment, consisteix en la funcionalització d'un anell de piridazin-3-ona amb iodurs o bromurs aromàtics (esquema 1) [3].

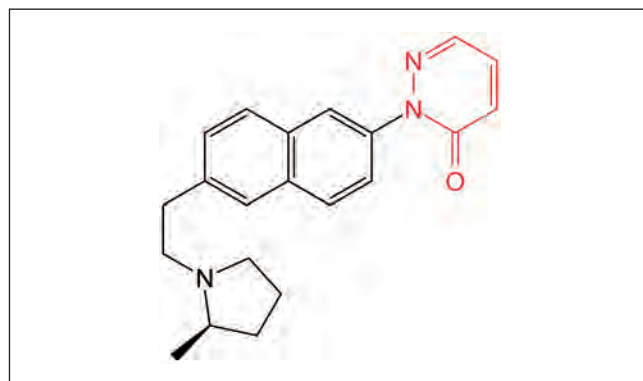
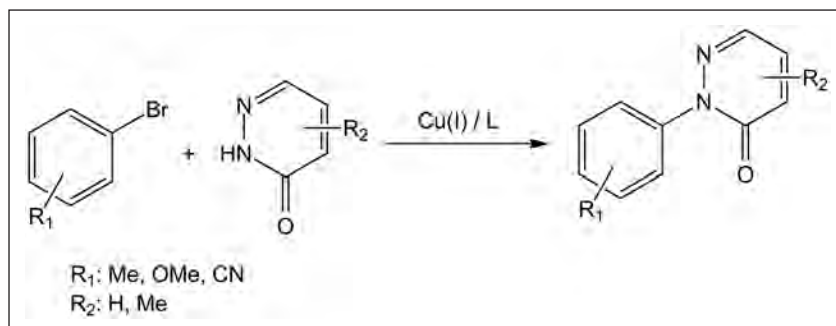


FIGURA 1. Derivat de piridazinona amb activitat biològica.



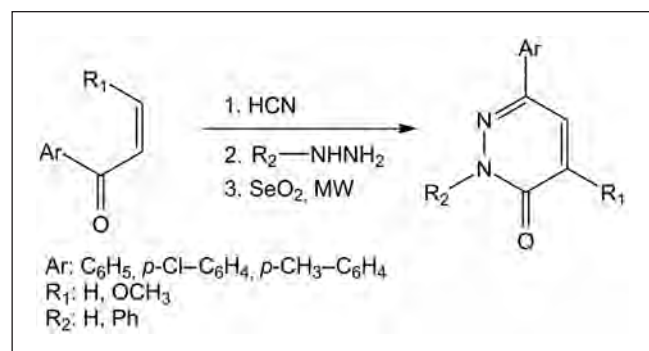
ESQUEMA 1. Funcionalització d'un anell de piridazin-3-ona.

L'avantatge principal d'aquest mètode és que l'anell de piridazinona no substituït és comercial. No obstant això, es necessiten unes condicions de reacció dràstiques, com ara altes temperatures de reacció, per tal que es generi el producte desitjat amb uns bons rendiments.

Alternativament, els mètodes de tancament d'anell són més variats i pretenen fer la síntesi *de novo* de l'heterocicle. En termes generals, les estratègies d'aquest tipus parteixen d'hidrazines o arilhidrazines per dur a terme la conversió [4]. Una possibilitat és la ciclocondensació d'una hidrazina amb compostos 1,4-difuncionalitzats (esquema 2).

Similarment, una ciclocondensació també pot portar a la piridazinona esperada a partir d'arilhidrazones i compostos amb metilè actiu (cianoacetat d'etil o malononitril) (esquema 3).

Novament, l'inconvenient més gran que sorgeix seguint aquestes estratègies sintètiques és que es necessiten unes temperatures elevades o unes bases fortes. Així mateix, cal destacar que els reactius, generalment, han de ser preparats *in situ*, perquè són inestables o no són comercials.



ESQUEMA 2. Ciclocondensació d'hidrazines i compostos 1,4-difuncionalitzats.

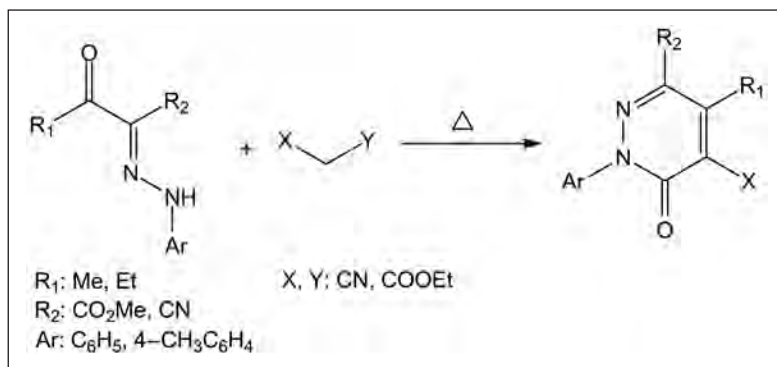
Davant d'aquests precedents, el nostre grup de recerca ha desenvolupat un nou mètode per a la preparació de piridazin-3(2*H*)-ones, el qual es caracteritza per l'ús de condicions de reacció suaus a partir de sals d'arildiazoni i 2-furantrifluoroborats de potassi. L'estudi ha comprès l'avaluació de la generalitat del procés i la realització de proves específiques per tal d'elucidar el mecanisme del nou procés.

Resultats

Una de les línies de recerca del nostre grup es basa en l'estudi de reaccions d'acoblament creuat catalitzades per pal·ladi emprant sals d'arildiazoni com a agents electrofílics i organotrifluoroborats en medi aquós [5]. En aquest context, quan es va intentar dur a terme la reacció entre el tetrafluoroborat de 4-acetilbenzendiazoni **1a** i 2-furantrifluoroborat de potassi **2** en presència de $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$ com a catalitzador i aigua com a dissolvent (condicions A de l'esquema 4), no es va obtenir el producte esperat **4**, sinó que es va generar el derivat de piridazinona **3a** amb un rendiment del 60 % (esquema 4).

Tenint en compte aquest resultat inesperat, es va dur a terme la reacció en absència del catalitzador de pal·ladi (condicions B de l'esquema 4) i es va obtenir la piridazinona **3a** amb un rendiment similar (56 %).

Veient que podíem desenvolupar un nou mètode eficient i suau per a la síntesi *de novo* de piridazinones *N*-arilades, ens vam centrar en l'optimització del nou procés. Com a reacció model, vam utilitzar l'acoblament entre el tetrafluoroborat de *p*-acetilbenzendiazoni **1a** i el 2-furantrifluoroborat de potassi **2**. Es van avaluar diversos dissolvents, temperatures de reacció, relacions estequiomètriques dels reactius i l'efecte de diferents additius (taula 1).



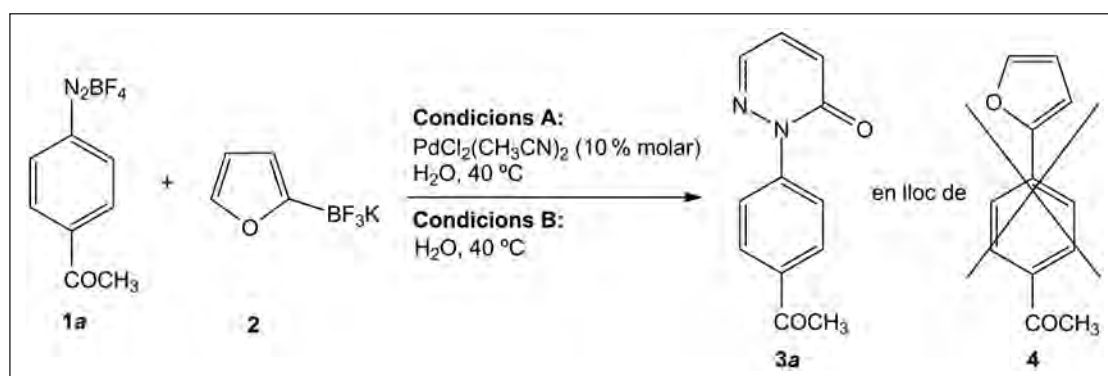
ESQUEMA 3. Ciclocondensació d'arilhidrazones i compostos amb metilè actiu.

El primer paràmetre que es va avaluar va ser la relació estequiomètrica entre els dos reactius. Quan es va utilitzar una relació 1:1, es va obtenir un 53 % de rendiment de **3a** després de 3 h (entrada 1). Amb un excés de la sal d'arildiazoni (2:1), el rendiment va baixar al 35 % després de 20 h (entrada 2). Quan es va emprar un excés de 2-furantrifluoroborat de potassi **2** (1:2), el rendiment va augmentar fins al 67 % en només 5 min (entrada 3). Quan es va reduir l'excés **2** a 1:1,2 i es va disminuir la temperatura a 0-5 °C, el rendiment obtingut va ser similar (66 %), tot i que amb un temps de reacció més gran (20 min) (entrada 4). Tenint en compte que es va observar que el pH del medi de reacció era altament àcidic al final de la reacció, es va provar l'efecte que tenia l'addició d'una base [6]. L'addició d'un excés de *t*BuOK va resultar en descomposició (entrada 5), de manera que es va intentar utilitzar una base més feble, com AcONa. Aquesta prova va proporcionar un 47 % de rendiment de **3a** (entrada 6). Emprant només 1,2 eq. de AcONa, el rendiment era el mateix que sense base (compareu l'entrada 4 i l'entrada 7). D'acord amb aquests resultats, vam concloure que no es necessitava base. Addicionalment, quan es va dur a terme la reacció en dissolvents diferents de l'aigua, com etanol o acetonitril, es van detectar subproductes no desitjats i que no es van caracteritzar.

En aquest punt, es va concloure que les millors condicions de reacció trobades corresponien a les de l'entrada 4: 1 equiv. d'**1a**, 1,2 equiv. de **2**, aigua destil·lada com a dissolvent i entre 0 i 5 °C de temperatura.

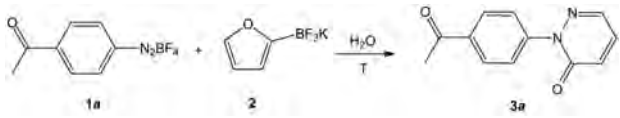
Tot seguit, es va procedir a estudiar l'abast de la reacció en qüestió. L'anàlisi va comprendre la introducció de substituents de naturalesa electrònica diferent en l'anell aromàtic de la sal de diazoni. Les diferents piridazinones sintetitzades es mostren a la figura 2.

Com a tendència general, els substituents electró-atraient afavoreixen el rendiment del derivat de piridazinona **3** i, al mateix temps, el temps de reacció és més breu. Per exemple, prenent els resultats en què la sal de diazoni té un substituent NO₂ en *para*- (**3b**) i *orto*- (**3c**) i els del cas no substituït (**3f**), podem observar que, gràcies a l'efecte electró-atraient del grup nitro, els temps de reacció van ser de 5 min i van proporcionar un 58 % i un 78 % de rendiment, respectivament. D'altra banda, quan no es troba cap substituent enllaçat a l'anell aromàtic de la sal de diazoni, el temps de reacció va esdevenir de 90 min i es va obtenir un 63 % de rendiment. Quan el



ESQUEMA 4. Reaccions provades a l'inici de l'estudi.

TAULA 1. Optimització^[a]



Entrada	Relació 1a:2	Condicions de reacció	Rendiment de 3a (%)
1	1:1	25 °C, 3 h	53
2	2:1	25 °C, 20 h	35
3	1:2	25 °C, 5 min	67
4	1:1,2	0-5 °C, 20 min	66
5	1:1,2	^t BuOK (5 eq.), 0-5 °C, 2 h	0
6	1:1,2	AcONa (5 eq.), 0-5 °C, 20 min	47
7	1:1,2	AcONa (1,2 eq.), 0-5 °C, 20 min	67

^[a] Procediment experimental: es va afegir 1a (0,107 M) dissolt en H₂O a una solució en agitació de 2 (en 6 mL de H₂O) i es va protegir el baló de la llum [7].

substituent en posició *para*- és un halogen, com iode (3d) o fluor (3e), es van registrar resultats intermedis, ja que l'efecte electró-atraient és més gran que quan no hi ha substituent i més petit que quan s'usa el grup nitro. En relació amb els substituents *para*-, *meta*-, *orto*-CH₃ (3g, 3h i 3i) i *p*-OCH₃ (3j), l'efecte electró-donador tendeix a donar uns resultats menys bons, ja que els rendiments registrats van ser inferiors als dels primers casos. En conjunt, l'eficiència del procés semblaria estar governada per l'efecte de la naturalesa electrònica del substituent i es podria correlacionar amb el paràmetre teòric σ de les correlacions de Hammett [8].

Per tal d'aportar informació quantitativa sobre la cinètica de la reacció, es va monitorar l'augment progressiu de la concentració de 3 per a diversos casos: *p*-COCH₃, *p*-F, *p*-H i *p*-OCH₃, a través de cromatografia de gasos (GC). L'aplicació de l'equa-

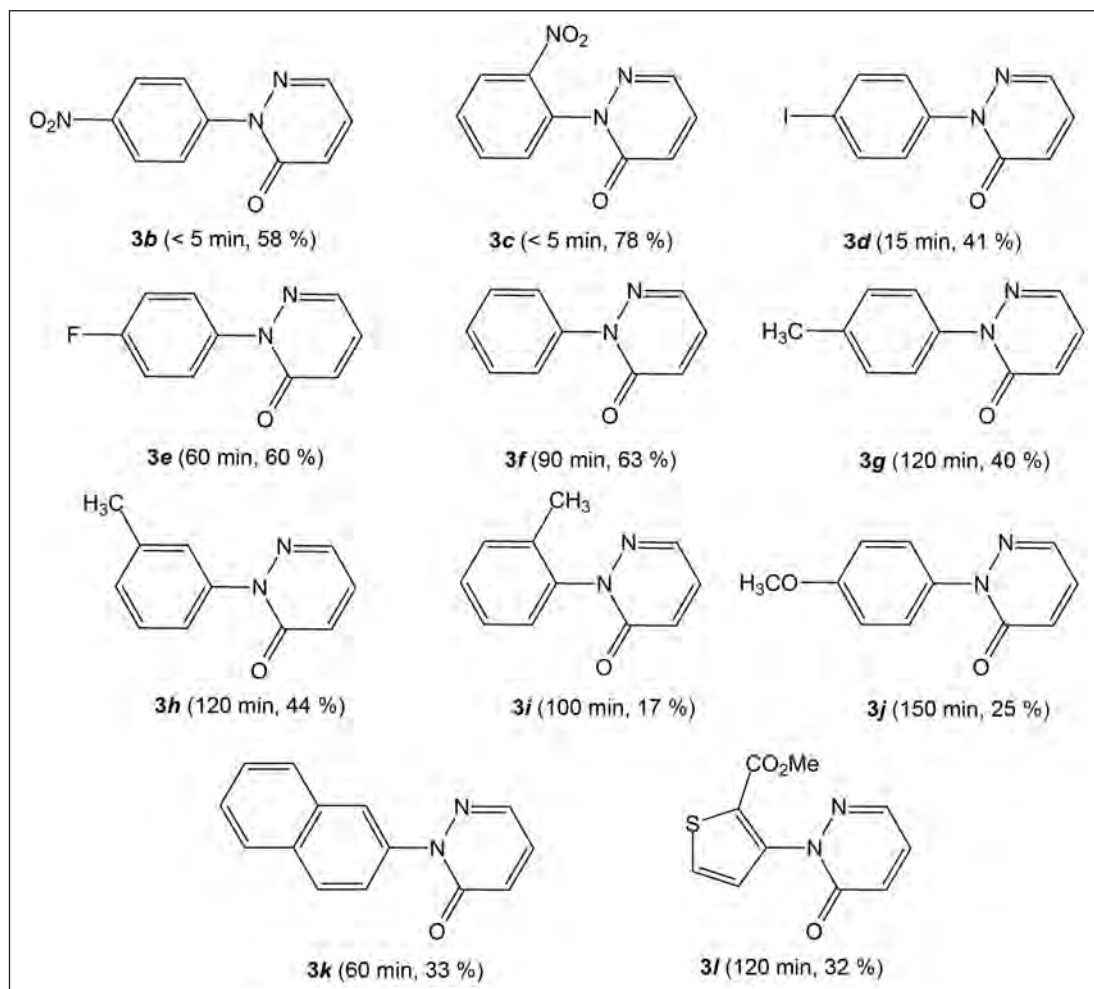
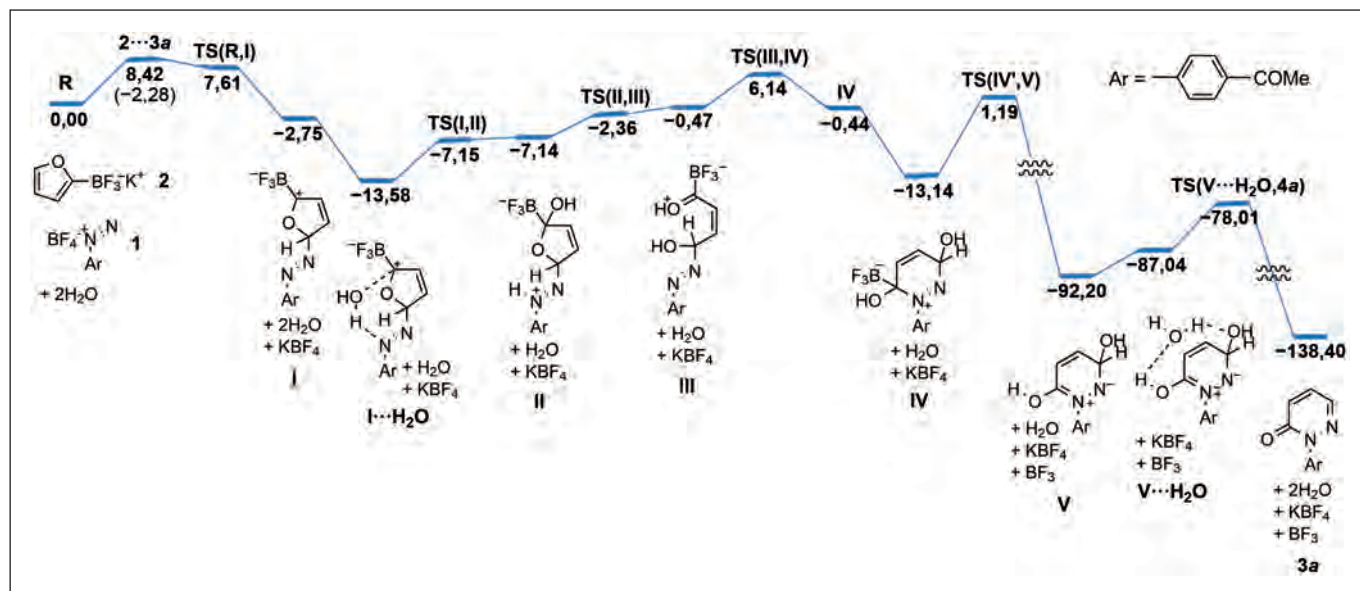


FIGURA 2. Síntesi de piridazinones *N*-arilades 3. Condicions de reacció: addició d'1 (0,42 mmol, 1 eq.) dissolt en H₂O (4 mL) a una solució aquosa (6 mL) en agitació de 2 (0,51 mmol, 1,2 eq.), a 0-5 °C, en un baló protegit de la llum.



ESQUEMA 5. Perfil de reacció calculat amb el mètode M06-2X/6-31++G(d,p), incloent-hi l'efecte de la solvatació en aigua mitjançant un mètode PCM i amb dues molècules d'aigua incloses explícitament. Els valors numèrics són energies de Gibbs (kcal/mol) a 25 °C.

ció d'Arrhenius ens va permetre trobar els valors de les energies d'activació, que corroboren els temps de reacció i els rendiments trobats experimentalment: 5,50 kcal/mol per al cas *p*-COCH₃, 6,90 kcal/mol per a *p*-F, 7,41 kcal/mol per al cas no substituït (*p*-H) i 8,62 kcal/mol per a *p*-OCH₃.

A banda de l'estudi experimental presentat, el projecte també va incloure la presentació d'una proposta de mecanisme de reacció per part d'Ouissam El Bakouri basada en càlculs DFT i que es troba representada a l'esquema 5.

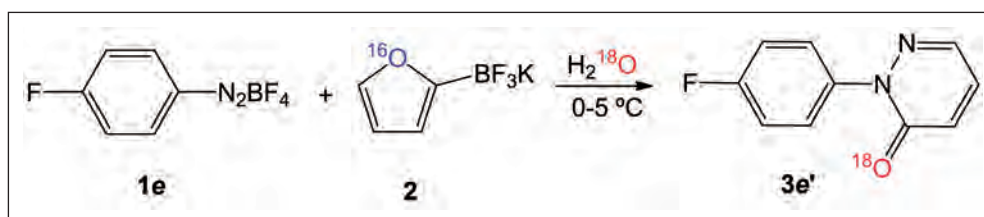
El mecanisme involucra un atac nucleofílic del derivat de furan **2** sobre la sal de diazoni **1**. Després d'això, una molècula d'aigua externa podria formar adductes amb un dels nitrògens integrants del grup diazo i el focus carbocatiònic de l'anell. Aquesta hidratació generaria **I**·H₂O i podria evolucionar fins a **II**. Una obertura posterior de l'anell proporcionaria l'intermedi **III**. Tot seguit, el sistema podria evolucionar cap a l'intermedi **IV** gràcies a un atac nucleofílic d'un nitrogen del grup diazo de **III** sobre el

doble enllaç de l'altre extrem de la cadena carbonatada. En aquest nou intermedi, el grup BF₃ es pot perdre favorablement, la qual cosa conduirà a l'intermedi **V**. Una nova molècula d'aigua formaria adductes amb un oxigen dels dos grups carboxílics presents a **V**·H₂O i facilitaria una deshidratació, així com la formació d'un grup carbonílic contigu als dos nitrògens (producte **3**).

En l'àmbit empíric, el mecanisme va ser corroborat duent a terme experiments amb aigua marcada isotòpicament. En emprant D₂O, no es va observar la inclusió de deuteri al producte final. Contràriament, quan es va utilitzar H₂¹⁸O, sí que es va apreciar l'augment de dues unitats de la massa del producte (esquema 6).

La incorporació d'oxigen, i no d'hidrogen, procedent del dissolvent es troba en consonància amb la proposta mecanística representada a l'esquema 5.

Adicionalment, també es va optar per la intercepció d'intermedis de reacció per espectrometria de masses amb ionització



ESQUEMA 6. Reacció emprant H₂¹⁸O.

per electroesprai (ESI-MS) [9]. Sobre la base de la massa dels pics observats i de les fragmentacions detectades, es va confirmar empíricament l'existència dels intermedis I i IV proposats, la qual cosa és una evidència més que el mecanisme involucra l'atac nucleofílic del derivat de furan sobre la sal de diazoni i el procés de deshidratació [10].

Conclusions

S'ha demostrat que es poden preparar eficientment els compostos *N*-arilpiridazin-3(2*H*)-ones **3** a través de la ciclocondensació de 2-furantrifluoroborats de potassi **2** i d'un ampli rang de tetrafluoroborats d'arildiazoni **1** sota condicions de reacció suaus. El mètode és senzill, ràpid i favorable en relació amb el medi ambient, ja que no s'utilitzen catalitzadors ni aditius i s'empra aigua com a dissolvent.

Agraïments

Voldriem agrair el suport financer rebut des del Ministeri d'Economia i Competitivitat (MINECO, CTQ2014-54306-P) i des de la Generalitat de Catalunya (2014SGR931 i les beques predoctorals FI a Daniel Cassú i Ouissam El Bakouri).

Referències i altres fonts

- [1] a) PATEL, H. V.; VYAS, K. A.; PANDEY, S. P.; TAVARES, F.; FERNANDES, P. S. «A new and convenient synthesis of 3(2*H*)-pyridazinones by reacting carbanion of ethyl trimethylsilylacetate with phenylhydrazones». *Synth. Commun.*, núm. 21 (1991), p. 1021-1026. b) COSTAS, T.; BESADA, P.; PIRAS, A.; ACEVEDO, L.; YAÑEZ, M.; ORALLO, F.; LAGUNA, R.; TERÁN, C. «New pyridazinone derivatives with vasorelaxant and platelet antiaggregatory activities». *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, núm. 20 (2010), p. 6624-6627.
- [2] PU, Y.-M.; KU, Y.-Y.; GRIEME, T.; BLACK, L. A.; BHATIA, A. V.; COWART, M. «An expedient and multikilogram synthesis of a naphthalenoid H₃ antagonist». *Org. Process Res. Dev.*, núm. 11 (2007), p. 1004-1009.
- [3] a) PU, Y.-M.; KU, T.-Y.; GRIEME, T.; HENRY, R.; BHATIA, A. V. «An efficient copper-catalyzed *N*-arylation of pyridazinones with a structurally well-defined copper complex». *Tetrahedron Lett.*, núm. 47 (2006), p. 149-153. b) CRISTAU, H.-J.; CELLIER, P. P.; SPINDLER, J.-F.; TAILLEFER, M. «Highly efficient and mild copper-catalyzed *N*- and *C*-arylations with aryl bromides and iodides». *Chem. Eur.*, núm. 10 (2004), p. 5607-5622. c) FILIPSKI, K. J.; KOHRT, J. T.; CASIMIRO-GARCIA, A.; HUIS, C. A. van; DUDLEY, D. A.; CODY, W. L.; BIGGE, C. F.; DESIRAJU, S.; SUN, S.; MAITI, S. N.; JABER, M. R.; EDMUNDS, J. J. «A versatile copper-catalyzed coupling reaction of pyridin-2(1*H*)-ones with aryl halides». *Tetrahedron Lett.*, núm. 47 (2006), p. 7677-7680.
- [4] a) MEENAKSHI, C.; RAMAMOORTHY, V.; MUTHUSUBRAMANIAN, S.; SIVASUBRAMANIAN, S. «Microwave assisted synthesis of 4,6-diarylpyridazin-3(2*H*)-ones in solid state». *Synth. Commun.*, núm. 31 (2001), p. 645-651. b) JOHNSTON, K. A.; ALLCOCK, R. W.; JIAN, Z.; COLLIER, I. D.; BLAKLI, H.; ROSEAIR, G. M.; BAILEY, P. D.; MORGAN, K. M.; KOHNO, Y.; ADAMS, D. R. «Concise routes to pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl pyridazin-3-ones». *Org. Biomol. Chem.*, núm. 6 (2008), p. 175-186. c) URBANO, M.; GUERRERO, M.; ZHAO, J.; VELAPARTHI, S.; SALDANHA, S. A.; CHASE, P.; WANG, Z.; CIVELLI, O.; HODDER, P.; SCHAEFFER, M.-T.; BROWN, S.; ROSEN, H.; ROBERTS, E. «Design, synthesis and SAR analysis of novel potent and selective small molecule antagonists of NPBWR1 (GPR7)». *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, núm. 22 (2012), p. 7135-7141. d) ZHANG, J.; DAS SARMA, K.; CURRAN, T. T. «Recent progress in the chemistry of mucohalic acids: versatile building blocks in organic synthesis». *Synlett.*, núm. 24 (2013), p. 550-569. e) AL-SALEH, B.; HILMY, N. M.; EL-APASERY, M. A.; ELNAGDI, M. H. «Microwaves in organic synthesis: synthesis of pyridazinones, phthalazinones and pyridopyridazinones from 2-oxo-arylhydrazones under microwave irradiation». *J. Heterocyclic Chem.*, núm. 43 (2006), p. 1575-1581. f) MOHAMED, N. R.; EL-SAIDI, M. M. T.; ALI, Y. M.; ELNAGDI, M. H. «Microwaves in organic synthesis: facile synthesis of biologically active pyridazinone and iminopyridazine derivatives». *J. Heterocyclic Chem.*, núm. 44 (2007), p. 1333-1337.
- [5] a) EL BAKOURI, O.; FERNÁNDEZ, M.; BRUN, S.; PLA-QUINTANA, A.; ROGLANS, A. «A simple catalytic system based on PdCl₂(CH₃CN)₂ in water for cross-coupling reactions using diazonium salts». *Tetrahedron*, núm. 69 (2013), p. 9761-9765. b) RADUÁN, M.; PADROSA, J.; PLA-QUINTANA, A.; PARELLA, T.; ROGLANS, A. «Functionalization of the 3-position of thiophene and benzo[*b*]thiophene moieties by palladium-catalyzed C-C bond forming reactions using diazonium salts». *Adv. Synth. Catal.*, núm. 353 (2011), p. 2003-2012. c) SALABERT, J.; SEBASTIÁN, R. M.; VALLRIBERA, A.; ROGLANS, A.; NAJERA, C. «Fluorous aryl compounds by Matsuda-Heck reaction». *Tetrahedron*, núm. 67 (2011), p. 8659-8664.
- [6] LENNOX, A. J. J.; LLOYD-JONES, G. C. «Organotrifluoroborate hydrolysis: boronic acid release mechanism and an acid-base paradox in cross-coupling». *J. Am. Chem. Soc.*, núm. 134 (2012), p. 7431-7441.

[7] HARI, D. P.; KÖNIG, B. «The photocatalyzed Meerwing arylation: classic reaction of aryl diazonium salts in a new light». *Angew. Chem. Int. Ed.*, núm. 52 (2013), p. 4734-4743.

[8] Llista completa dels paràmetres σ disponible a: HANSCH, C. «A survey of Hammett substituent constants and resonance and field parameters». *Chem Rev.*, núm. 91 (1991), p. 165-195.

[9] a) COLE, R. B. *Electrospray ionization mass spectrometry: Fundamentals, instrumentation and applications*. Nova York: Wiley, 1997. b) SANTOS, L. S. *Reactive intermediates: MS investigations in solution*. Weinheim: Wiley-VCH, 2010.

[10] EL BAKOURI, O.; CASSÚ, D.; SOLÀ, M.; PARELLA, T.; PLA-QUINTANA, A.; ROGLANS, A. «A new mild synthetic route to *N*-arylated pyridazinones from aryldiazonium salts». *Chem. Commun.*, núm. 50 (2014), p. 8073-8076.



D. Cassú



O. El Bakouri



M. Solà



A. Pla-Quintana



A. Roglans

Daniel Cassú va néixer a Girona el 1991 i és graduat en química per la Universitat de Girona (UdG) (2013). Va realitzar el màster en catàlisi avançada i modelització molecular i actualment realitza el doctorat en química a la UdG, sota la direcció de la professora Anna Roglans i la doctora Anna Pla-Quintana.

Ouissam El Bakouri va néixer al Marroc el 1990 i és llicenciat en química per la Universitat de Girona (UdG) (2012). Va realitzar el màster en química teòrica i computacional i actualment realitza el doctorat en química a la UdG, sota la direcció del professor Miquel Solà, el doctor Jordi Poater i el doctor Ferran Feixas.

Miquel Solà és doctor en química (1991) per la Universitat Autònoma de Barcelona i catedràtic de química física del Departament de Química de la Universitat de Girona. La seva recerca utilitza eines de la química teòrica i computacional per estudiar l'enllaç químic, l'aromaticitat, la deslocalització electrònica i la reactivitat química orgànica i organometàlica.

Anna Pla-Quintana és doctora en química (2004) per la Universitat de Girona i professora agregada de l'Àrea de Química Orgànica del Departament de Química de la mateixa universitat. La seva recerca se centra en el desenvolupament de processos catalitzats per metalls de transició i en l'estudi dels mecanismes involucrats en aquests processos.

Anna Roglans és doctora en química (1994) per la Universitat Autònoma de Barcelona i catedràtica de química orgànica del Departament de Química de la Universitat de Girona. Coordina el grup de recerca METSO, que es dedica a l'estudi metodològic i mecanístic de l'ús de metalls de transició en síntesi orgànica.