

УДК 547.772.1

В.М. Боднар, В.М. Брицун, А.М. Чернега, М.О. Лозинський

СИНТЕЗ 5-(R-АМІНО)-1-АРИЛ-4-ГІДРОКСИ-3-ЕТОКСИКАРБОНІЛ-1H-ПІРАЗОЛІВ

Продуктами реакції 2-арилгідразоно-4-бром-1-етил-3-оксобутаноатів з азидом натрію в водно-ацетоному розчині є 5-аміно-1-арил-4-гідрокси-3-етоксикарбоніл-1H-піразоли, структура яких доведена методами РСА, ЯМР ^1H та ІЧ-спектроскопії.

Піразоли є одними з важливих гетероциклів, які інтенсивно вивчаються ще з початку ХХ століття. Синтезу і властивостям сполук цього класу присвячено монографію [1], ряд оглядів [2—4] і значну кількість статей, що пов'язано з широким практичним застосуванням піразолів та їх функціональних похідних. Так, піразоли можуть використовуватися як лікарські засоби [5] і пестициди [6].

У літературі відомі піразоли, які містять фенільні замісники, аміно-, гідроксита етоксикарбонільні групи в положеннях 1,3,4,5 піразольного ядра [7—12]. В той же час 5-аміно-1-арил-4-гідрокси-3-етоксикарбоніл-1H-піразоли і метод їх синтезу в літературі не описані, незважаючи на те, що ці сполуки можуть мати фармакологічну дію та пестицидну активність.

Метою цієї роботи є синтез 5-аміно-1-арил-4-гідрокси-3-етоксикарбоніл-1H-піразолів.

Встановлено, що продуктами реакції 2-арилгідразоно-4-бром-1-етил-3-оксобутаноатів (I а-г) з азидом натрію, яка перебігає у водно-ацетоному розчині при температурі 25—30 °С, є 5-аміно-1-арил-4-гідрокси-3-етоксикарбоніл-1H-піразоли (II а-г) (вихід 22—65 %). У присутності ароматичних альдегідів ця взаємодія відбувається як трикомпонентна конденсація, внаслідок чого утворюються похідні амінопіразолів (II а-г) — 1-арил-5-арилметиліденаміно-4-гідрокси-3-етоксикарбоніл-1H-піразоли (III а-в) (вихід 48—62 %). Останні можуть бути синтезовані і безпосередньою реакцією амінопіразолів (II а-г) з альдегідами в оцтовій кислоті (вихід 77—85 %) (схема 1).

Проміжними продуктами цієї реакції, очевидно, є азиди (IV а-г) і нітрени (V а-г), які, ймовірно, зазнають ізомеризації в 2-арилгідразоно-1-

етил-2-(імінометиліденкарбоніл)ацетати (VI а-г) (схема 2).

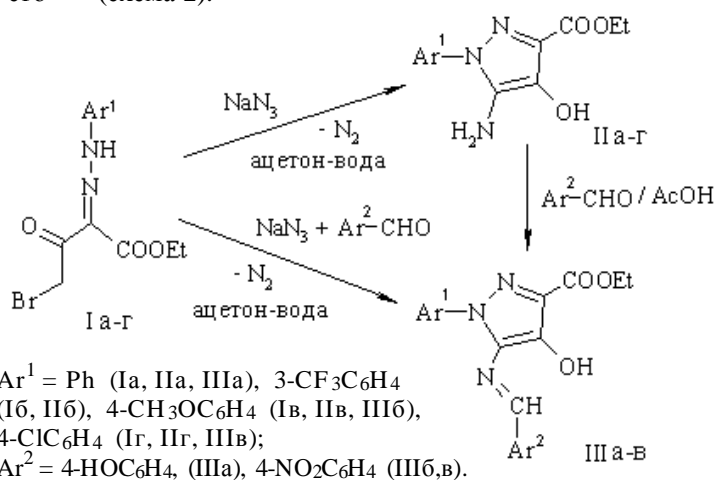


Схема 1.

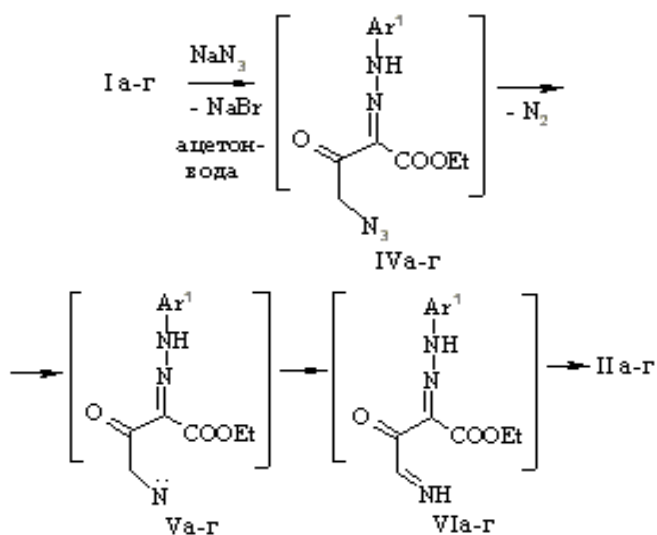


Схема 2.

© В.М. Боднар, В.М. Брицун, А.М. Чернега, М.О. Лозинський, 2008

Певно, в інтермедіаті VI а-г відбувається внутрішньомолекулярна нуклеофільна атака гідрозонної NH-групи по вуглецю імінометиліденової групи, внаслідок чого утворюються піразоли (II а-г).

Будова 5-аміно-1-арил-4-гідрокси-3-етоксикарбоніл-1*H*-піразолів (II а-г) та 1-арил-5-арилметиліденаміно-4-гідрокси-3-етоксикарбоніл-1*H*-піразолів (III а-в) доведена методами рентгеноструктурного дослідження та ІЧ- і ЯМР ¹H спектроскопії, а склад — за допомогою елементного аналізу. Дані рентгеноструктурного дослідження — загальний вигляд молекули піразолу (II б) та її основні геометричні параметри — наведено на рис. 1. Центральний п'ятичленний цикл N(1)-N(2)C(1-3) планарний (відхилення атомів від середньоквадратичної площини не перевищують 0.004 Å). Бензольне кільце C(7-12) знаходиться приблизно в цій площині: відповідний двогранний кут складає лише 17.2°. Атом N(2) має пірамідальну конфігурацію зв'язків: сума валентних кутів при цьому атомі дорівнює 332.1°.

У кристалі піразолу (II б) за рахунок міжмолекулярних водневих зв'язків [13] середньої міцності O(3)-H(3)⋯O(2) [O-H 0.81(2), O⋯O 2.734(2), H⋯O 1.94(2) Å; NHO 165(2)°], N(3)-H(31)⋯O(3) [N-H 0.90(2), N⋯O 2.954(2), H⋯O 2.08(2) Å; NHO 165(2)°] і N(3)-H(32)⋯N(2) [N-H 0.92(2), N⋯N 3.102(2), H⋯N 2.19(2) Å; NHN 170(2)°] молекули зв'язані в "сіткоподібну" структуру (рис. 2).

Таким чином, нами вперше розроблено метод синтезу неописаних раніше 5-аміно-1-арил-4-гідрокси-3-етоксикарбоніл-1*H*-піразолів та їх 5-арилметиліденових похідних.

Спектри ЯМР ¹H записані на приладі Varian-300 (робоча частота 300 МГц) у розчинах ДМСО-*d*₆ та CDCl₃, внутрішній стандарт ТМС. ІЧ-спектри зареєстровані на приладі UR-20 у таблетках KBr.

2-Арилгідрозоно-4-бром-1-етил-3-оксобутаноати (I а-г) синтезовані за методикою [12].

Рентгеноструктурне дослідження монокристалу сполуки II б з лінійними розмірами 0.12×0.30×0.36 мм було проведено при кімнатній температурі на автоматичному дифрактометрі Bruker CCD Apex II (MoK_α-випромінювання, λ = 0.71069 Å, θ_{макс} = 26.8°, -15 ≤ h ≤ 15, -12 ≤ k ≤ 12, -15 ≤ l ≤ 14). Всього було зібрано 7583 рефлексів (2715 незалежних рефлексів, R_{int} 0.028). Кристали сполуки II б моноклінні, a = 11.8924(3), b = 9.6645(3), c = 12.0469(3) Å, β = 97.513(2)°, V = 1372.71(6) Å³, M = 315.3, Z = 4, d_{обч} = 1.53 г/см³, μ = 1.36 см⁻¹,

F(000) = 648, просторова група P2₁/c (N 14). Структура розшифрована прямим методом і уточнена методом найменших квадратів з повноматричним анізотропним наближенням з використанням комплексу програм CRYSTALS [14]. В уточненні використано 1709 рефлексів з I > 3σ(I) (265 параметрів, число рефлексів на параметр 6.5).

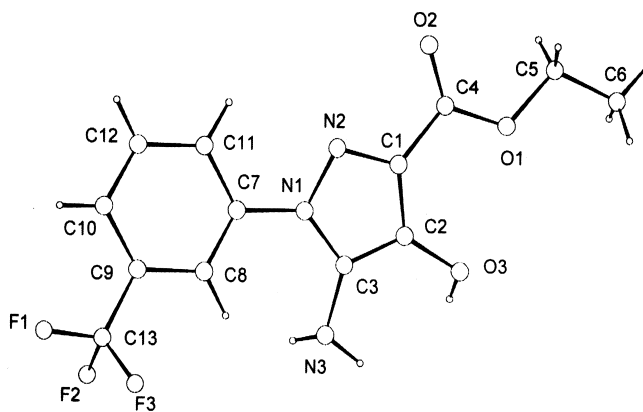


Рис. 1. Загальний вигляд молекули піразолу II б. Основні довжини зв'язків (Å) і валентні кути (град.): N(1)-N(2) 1.358(2), N(1)-C(3) 1.377(2), N(1)-C(7) 1.428(2), N(2)-C(1) 1.335(2), N(3)-C(3) 1.381(2), C(1)-C(2) 1.396(2), C(2)-C(3) 1.372(2); N(2)N(1)C(3) 111.7(1), N(1)N(2)C(1) 105.118, N(2)C(1)C(2) 111.3(1), C(1)C(2)C(2) 106.1(1), N(1)C(3)C(2) 105.9(1).

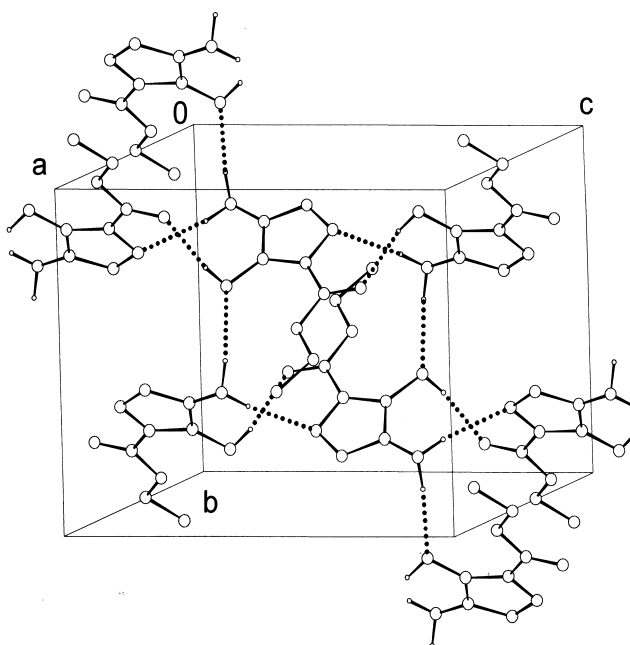


Рис. 2. Кристалічна упаковка піразолу II б (для спрощення замісники 3-CF₃C₆H₄ не показані). Пунктиром позначені міжмолекулярні водневі зв'язки.

Усі атоми водню були виявлені з диференційного синтезу електронної густини і включені в уточнення з фіксованими позиційними та тепловими параметрами (тільки атоми Н(3), Н(31) і Н(32) були уточнені ізотропно). При уточненні була використана вагова схема Чебишева [15] з трьома параметрами: 0.69, 0.66 і 0.40. Залишкові значення факторів розбіжності R 0.032 і R_W 0.038, GOF 1.096. Залишкова електронна густина з диференційного ряду Фур'є складає -0.15 і 0.17 $e/\text{Å}^3$. Повний набір рентгеноструктурних даних для піразолу II б задепонований у Кембриджському банку структурних даних (CCDC 682711).

Синтез 5-аміно-1-арил-4-гідрокси-3-етоксикарбоніл-1H-піразолів (II а-г) та 1-арил-5-арилметиліденаміно-4-гідрокси-3-етоксикарбоніл-1H-піразолів (III а-в). До розчину 0.01 моль 2-арилгідрозоно-4-бром-1-етил-3-оксобутаноату (I а-е) (і 0.01 моль ароматичного альдегіду) в 40 мл ацетону додавали розчин 0.01 моль азиду натрію в 10 мл води і витримували 2 год при температурі 25—30 °С. Розчинник упарювали у вакуумі водострумінного насосу і масловидний залишок залишали на 24 год для викристалізування цільового продукту. 1-Арил-5-арилметиліденаміно-1H-піразоли (III а,б) були також синтезовані реакцією 0.005 моль 5-аміно-1-арил-1H-піразолів (II а,в) з 0.006 моль альдегіду в 3 мл оцтової кислоти при температурі 90 °С протягом 5 год.

5-Аміно-4-гідрокси-3-етоксикарбоніл-1-феніл-1H-піразол (II а). Вихід 0.790 г (32 %), т.пл. 113—115 °С (перекристалізований із суміші бензол—гептан 1:1). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д., J , Гц): 1.27 т (3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, $J=6.9$), 4.24 кв (2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, $J=6.9$), 4.73 с (2H, NH_2), 7.37 м (1H, C_6H_5), 7.49 м (2H, C_6H_5), 7.63 м (2H, C_6H_5), 7.95 с (1H, OH). ІЧ-спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 1390, 1460, 1480, 1580, 1600, 1650, 1690, 3000, 3200, 3300.

Знайдено, %: С 58.03; Н 5.55; N 17.00. $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_3$. Обчислено, %: С 58.29; Н 5.30; N 16.99.

5-Аміно-4-гідрокси-3-етоксикарбоніл-1-(3-трифторметил)феніл)-1H-піразол (II б). Вихід 1.953 г (62 %), т.пл. 185—186 °С (з етанолу). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., J , Гц): 1.45 т (3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, $J=7.0$), 3.49 с (2H, NH_2), 4.47 кв (2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, $J=7.0$), 6.76 с (1H, OH), 7.64 м (2H, $3\text{-CF}_3\text{C}_6\text{H}_4$), 7.90 м (1H, $3\text{-CF}_3\text{C}_6\text{H}_4$), 7.64 с (1H, $3\text{-CF}_3\text{C}_6\text{H}_4$). ІЧ-спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 1460, 1540, 1550, 1600, 1680, 3000, 3250, 3330.

Знайдено, %: С 49.67; Н 4.13; N 13.41. $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3$. Обчислено, %: С 49.53; Н 3.84; N 13.33.

5-Аміно-4-гідрокси-3-етоксикарбоніл-1-(4-метоксифеніл)-1H-піразол (II в). Вихід 0.609 г (22 %),

т.пл. 146—147 °С (з етанолу). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., J , Гц): 1.42 т (3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, $J=6.8$), 3.47 с (2H, NH_2), 3.85 с (3H, CH_3O), 4.46 кв (2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, $J=6.8$), 6.73 с (1H, OH), 6.97 д (2H, $n\text{-C}_6\text{H}_4$, $J=8.8$), 7.49 д (2H, $n\text{-C}_6\text{H}_4$, $J=8.8$). ІЧ-спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 1390, 1430, 1480, 1520, 1580, 1600, 1680, 3000, 3250, 3330.

Знайдено, %: С 56.42; Н 5.58; N 15.18. $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_4$. Обчислено, %: С 56.31; Н 5.45; N 15.15.

5-Аміно-4-гідрокси-3-етоксикарбоніл-1-(4-хлорфеніл)-1H-піразол (II г). Вихід 1.831 г (65 %), т.пл. 154—155 °С (з етанолу). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., J , Гц): 1.43 т (3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, $J=7.1$), 3.48 с (2H, NH_2), 4.47 кв (2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, $J=7.1$), 6.73 с (1H, OH), 7.46 д (2H, $n\text{-C}_6\text{H}_4$, $J=9.2$), 7.60 д (2H, $n\text{-C}_6\text{H}_4$, $J=9.2$). ІЧ-спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 1390, 1420, 1470, 1480, 1500, 1540, 1580, 1600, 1685, 3000, 3250, 3320.

Знайдено, %: С 50.89; Н 4.47; N 15.19. $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{ClN}_3\text{O}_3$. Обчислено, %: С 51.17; Н 4.29; N 14.92.

4-Гідрокси-5-(4-гідроксифеніл)метиліденаміно-3-етоксикарбоніл-1-феніл-1H-піразол (III а). Вихід 1.088 г (62 %), т.пл. 233—235 °С (з ДМСО). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д., J , Гц): 1.32 т (3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, $J=7.0$), 4.32 кв (2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, $J=7.0$), 6.86 д (2H, $n\text{-C}_6\text{H}_4$, $J=8.0$), 7.42 м (1H, Ph), 7.52 м (2H, Ph), 7.67 м (2H, Ph), 7.70 д (2H, $n\text{-C}_6\text{H}_4$, $J=8.0$), 9.05 с (1H, OH), 9.07 с (1H, $\text{CH}=\text{N}$), 10.20 с (1H, OH_{Het}). ІЧ-спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 1400, 1450, 1520, 1590, 1680, 3000, 3400.

Знайдено, %: С 65.12; Н 4.77; N 12.13. $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_4$. Обчислено, %: С 64.95; Н 4.88; N 11.96.

4-Гідрокси-3-етоксикарбоніл-1-(4-метоксифеніл)-5-(4-нітрофеніл)метиліденаміно-1H-піразол (III б). Вихід 1.008 г (48 %), т.пл. 250—253 °С (з ДМСО). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д., J , Гц): 1.32 т (3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, $J=7.0$), 4.33 кв (2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, $J=7.0$), 7.08 д (2H, $n\text{-C}_6\text{H}_4$, $J=9.0$), 7.59 д (2H, $n\text{-C}_6\text{H}_4$, $J=9.0$), 8.01 д (2H, $n\text{-C}_6\text{H}_4$, $J=8.5$), 8.28 д (2H, $n\text{-C}_6\text{H}_4$, $J=8.5$), 9.27 с (1H, $\text{CH}=\text{N}$), 9.56 с (1H, OH_{Het}). ІЧ-спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 1340, 1380, 1440, 1480, 1520, 1590, 1680, 3100, 3400.

Знайдено, %: С 58.29; Н 4.65; N 13.38. $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_6$. Обчислено, %: С 58.54; Н 4.42; N 13.65.

4-Гідрокси-3-етоксикарбоніл-5-(4-нітрофеніл)-1-(4-хлорфенілметиліден)аміно-1H-піразол (III в). Вихід 1.056 г (51 %), т.пл. 208—209 °С (з ДМСО). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д., J , Гц): 1.32 т (3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, $J=7.0$), 4.33 кв (2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, $J=8.5$), 7.62 д (2H, $n\text{-C}_6\text{H}_4$, $J=8.5$), 7.75 д (2H, $n\text{-C}_6\text{H}_4$, $J=8.5$), 8.05 д (2H, $n\text{-C}_6\text{H}_4$, $J=8.5$), 8.30 д (2H, $n\text{-C}_6\text{H}_4$, $J=8.5$), 9.30 с (1H, $\text{CH}=\text{N}$), 9.71 с (1H, OH_{Het}). ІЧ-спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 1350, 1380,

1420, 1460, 1500, 1530, 1580, 1690, 3100, 3400.
Знайдено, %: С 54.76; Н 3.45; N 13.58. C₁₉H₁₅-
CIN₄O₅. Обчислено, %: С 55.02; Н 3.64; N 13.51.

РЕЗЮМЕ. Продуктами реакции 2-арилгидразо-
но-4-бром-1-этил-3-оксобутаноатов с азидом натрия в
водно-ацетоновом растворе являются 5-амино-1-арил-
4-гидрокси-3-этоксикарбонил-1H-пиразолы, структура
которых доказана методами РСА и ЯМР ¹H, ИК-спект-
роскопии.

SUMMARY. 5-Amino-1-aryl-3-ethoxycarbonyl-4-hyd-
roxy-1H-pyrazoles are the products of 2-arylhydrazono-4-
brom-1-ethyl-3-oxobutanoates and sodium azide reaction in
the water-acetone solution. Their structure was proved by
methods of X-ray and NMR ¹H, IR spectroscopy.

1. Behr L.C., Fusco R., Jarboe C.H. Pyrazoles, pyrazo-
lines, pyrazolidines, indazoles and condensed rings.
-New-York; London; Sydney: Interscience publ., 1967.
-P. 1—456.
2. Varvounis G., Fiamegos Y., Pilidis G. // Adv. in Hete-
rocyclic Chem. -2001. -80. -P. 74—144.

3. Vasilevsky S.F., Tretyakov E.V. // Ibid. -2002. -82.
-P. 1—91.
4. Katrizky A.R., Lagowski J.M. // Comprehensive Hete-
rocycl. Chem. -New-York: Pergamon. -5. -1997. -P. 996.
5. Яхонтов Л.Н., Глушков Р.Г. Синтетические лекар-
ственные средства. -М.: Медицина, 1983. -С. 197.
6. Мельников Н.Н. Пестициды: химия, технология и
применение. -М.: Химия. -1987. -С. 567.
7. Shawali A., Hassaneen H.M., Sami M., Fahham H.M.
// J. Heterocycl. Chem. -1976. -13. -P. 1137—1147.
8. Wislicenus W., Silberstein W. // Ber. -1910. -43. -S.
1835—1843.
9. Fusco R., Rossi S., Maiorana S. // Gazz. Chim. Ital.
-1965. -95. -P. 286—298.
10. Ibrahim M.K., El-Reedy A.M., El-Gharib M.S. // J.
Ind. Chem. Soc. -1987. -64. -P. 345—347.
11. Yotchi Y., Heinosuke Y. // Heterocycles. -1998. -48.
-P. 2095—2102.
12. Боднар В.М., Пелькис П.С., Лозинський М.О. //
Укр. хим. журн. -1981. -47. -С. 424—430.
13. Kuleshova L.N., Zorkii P.M. // Acta Crystallogr. (B).
-1981. -37. -№ 7. -P. 1363—1366.
14. Watkin D.J., Prout C.K., Carruthers J.R., Betteridge
P.W. // CRYSTALS, Issue 10, Chem. Crystallography
Laboratory. -Univ. of Oxford, 1996.
15. Carruthers J.R., Watkin D.J. // Acta Cryst. (A). -1979.
-35. -№ 3. -P. 698—699.

Інститут органічної хімії НАН України, Київ

Надійшла 14.04.2008

УДК 547.759.3 + 547.873

А.В. Бентя, Р.И. Васькевич, В.И. Станинец

ЭЛЕКТРОФИЛЬНАЯ ГЕТЕРОЦИКЛИЗАЦИЯ

6-АЛКЕНИЛ(АЛКИНИЛ)ТИОПИРАЗОЛО[3,4-d]ПИРИМИДИН-4(5H)-ОНОВ

6-Аллил(пропаргил)тиопиразолотипиримидин-4(5H)-оны под действием серной кислоты, иода и этилата натрия образуют конденсированные производные 4H-пиразоло[4,3-e]тиазоло[3,2-a]пиримидин-4-она. 6-Циннамилтиопиразолотипиримидин-4(5H)-он реагирует с иодом с образованием 8-иод-9-фенил-4H-1,7,8,9-тетрагидропиразоло[4',3':5,6]пиримидо[2,1-b][1,3]тиазин-4-она, который при нагревании в растворе этанол—ДМСО претерпевает перегруппировку в 7-иодметил-8-фенил-4H-1,7,8-тригидропиразоло[4,3-e]тиазоло[3,2-a]пиримидин-4-он.

Реакции электрофильной внутримолекулярной циклизации функционально замещенных олефинов и ацетиленов в последнее время широко применяются для получения различных гетероциклических систем [1]. Ранее было показано, что 2-аллил(пропаргил-, циннамил-)тиопиримидиноны, 2-аллил(пропаргил-, циннамил-)тиохинозалиноны и 2-аллил(пропаргил-, циннамил-)тиотиенопиримидиноны под действием электрофилов претерпевают внутримолекулярную циклизацию в соответст-

вующие гетероциклические системы [2—7]. При этом установлено, что циклизация алкенил(алкинил-)тиопроизводных перечисленных выше пиримидинонов под действием иода протекает при участии атома N¹, а под действием серной кислоты — атома N³ пиримидинового ядра. Региохимия циклообразования зависит от природы заместителя: аллил- и пропаргилзамещенные образуют пятичленные, а циннамилзамещенные — шестичленные гетероциклы. В отличие от перечисленных ге-

© А.В. Бентя, Р.И. Васькевич, В.И. Станинец, 2008