

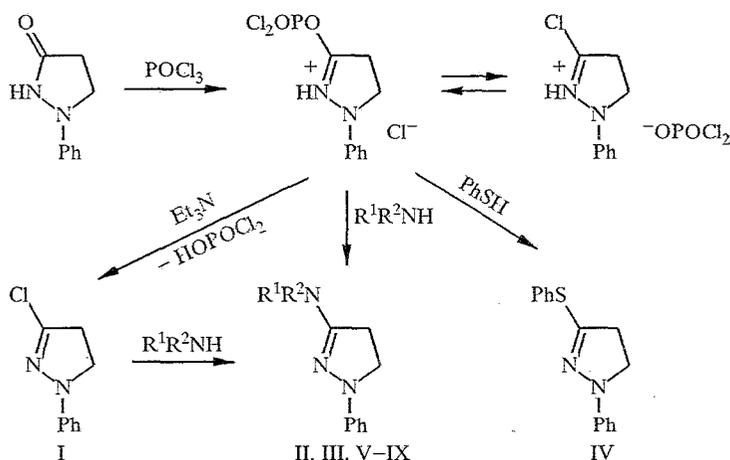
Г. А. Голубева, Л. А. Свиридова, Д. О. Разинкин

СИНТЕЗ НЕКОТОРЫХ 3-ФУНКЦИОНАЛЬНО ЗАМЕЩЕННЫХ ПИРАЗОЛИНОВ-2

Взаимодействие комплекса 1-фенилпиразолидона-3 и оксихлорида фосфора с нуклеофильными агентами (аминами и тиофенолом) приводит к образованию 3-функционально замещенных пиразолинов-2.

Известны примеры использования комплексов Вильсмайера в реакциях с разнообразными нуклеофилами [1,2], однако применение аналогичных комплексов гидразидов карбоновых кислот с неорганическими галогенидами ограничивается в основном их использованием в различных конденсациях [3, 4]. Между тем проведение реакций замещения на основе комплекса циклического гидразида 1-фенилпиразолидона-3-(фенидона) с неорганическими галогенидами позволило бы выйти к 3-функционально замещенным пиразолинам-2, являющимся весьма ценными, но трудно-доступными веществами.

Мы показали, что лучшим из всех опробованных нами (эфират трехфтористого бора, оксалилхлорид, хлористый сульфурил, хлористый тионил, тозилхлорид и т. д.) реагентов для комплексообразования фенидона является оксихлорид фосфора. Реакция комплекса с трехкратным избытком *n*-броманилина в хлористом метиле привела к образованию двух соединений, идентифицированных нами как 3-хлор-1-фенилпиразолин-2 (I) и 3-(4-броманилино)-1-фенилпиразолин-2 (II). Выход каждого из продуктов реакции составил примерно 14%. Побочное образование хлорпиразолина I легко объяснимо, так как используемый амин является сильным основанием и разрушает комплекс.



II R¹ = *p*-BrC₆H₄, R² = H; III R¹ = Ph, R² = H; V R¹ = *p*-CH₃OC₆H₄, R² = H; VI R¹, R² = морфолино;
VII R¹ = Ph, R² = Me; VIII R¹ = PhCH₂, R² = H; IX R¹ = HO(CH₂)₃, R² = H

Использование анилина в качестве нуклеофильного агента привело к образованию 3-анилино-1-фенилпиразолина-2 (III) с выходом 7% и 3-хлор-1-фенилпиразолина-2 (I) с выходом 36%. Использование как более основных (бензиламин), так и менее основных (*n*-нитроанилин) аминов в этих условиях не привело к положительным результатам и в первом случае был

Свойства полученных соединений

Соединение	T _{пл.} , °C	Найдено, % Вычислено, %				Брутто-формула	R _f	ИК спектр, см ⁻¹
		C	H	N	M			
I	105	<u>59,85</u> 59,83	<u>5,04</u> 4,98	<u>15,10</u> 15,51	<u>180</u> 180	C ₉ H ₁₀ ClN ₂	0,98	1610
II*	129	—	—	—	<u>315</u> 315	C ₁₅ H ₁₄ BrN ₃	0,85	1630, 3400, 3440
III*	104	—	—	—	<u>237</u> 237	C ₁₅ H ₁₅ N ₃	—	1645, 3390, 3450
IV	87	<u>69,90</u> 70,86	<u>5,43</u> 5,51	<u>11,25</u> 11,02	<u>254</u> 254	C ₁₅ H ₁₁ SN ₂	0,9	—
V*	123	—	—	—	<u>267</u> 267	C ₁₆ H ₁₇ N ₃ O	0,7	1640, 3395, 3440
VI	106	<u>66,74</u> 67,53	<u>7,42</u> 7,36	<u>17,46</u> 18,18	<u>231</u> 231	C ₁₃ H ₁₇ N ₃ O	0,85	1620
VII	99	—	—	<u>16,49</u> 16,73	<u>251</u> 251	C ₁₆ H ₁₇ N ₃	0,9	1640
VIII*	Масло	—	—	—	<u>251</u> 251	C ₁₆ H ₁₇ N ₃	0,83	1645, 3400, 3435
IX*	97	—	—	—	<u>219</u> 219	C ₁₂ H ₁₇ N ₃ O	0,25	1610, 3400

* Элементный анализ затруднен из-за упоминавшейся нестабильности полученных соединений.

выделен 3-хлор-1-фенилпиразолин-2 (I), во втором — лишь исходные вещества.

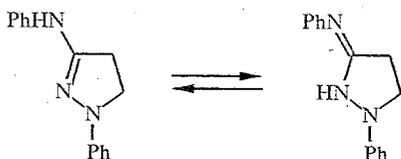
Следует отметить чрезвычайную нестабильность 3-аминопиразолинов и, прежде всего, их крайнюю светочувствительность.

Более успешно происходит взаимодействие комплекса с тиофенолом, которое приводит к выделению фенилтиопроизводного IV с выходом 52%.

Осуществить направленный синтез 3-хлор-1-фенилпиразолина-2 с препаративным выходом удалось при обработке комплекса фенидона и оксихлорида фосфора триэтиламинол.

В отдельных упоминаниях о замещении в 3-хлорпиразолине-2 [5, 6] авторы отмечали неожиданную для данного класса инертность в реакциях нуклеофильного замещения. Действительно, замещение атома хлора в соединении I протекает лишь при достаточно высокой температуре и нагревании в избытке соответствующего амина. Выходы полученных при этом аминопоброизводных I—IX достаточно высоки (75...93%). В этом превращении могут участвовать как ароматические, так и алифатические амины, в том числе и бифункциональные.

В ходе ИК спектроскопического исследования некоторых 3-аминопиразолинов мы обнаружили, что в спектрах растворов аминосоединений II, III, V, VIII присутствуют две полосы поглощения связи NH, причем соотношение их интенсивностей зависит не от концентрации, а от полярности растворителя, что может свидетельствовать о существовании в растворах двух таутомерных форм.

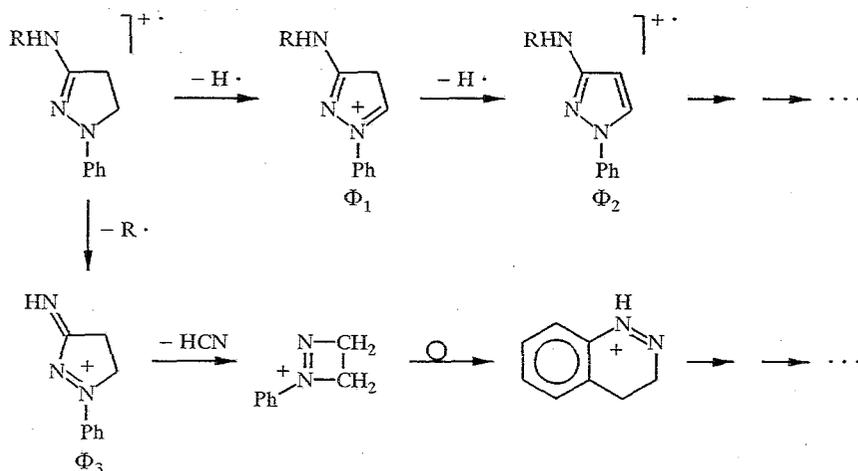


Для масс-спектрального распада синтезированных 3-аминопиразолинов-2 наиболее характерны два основных пути: последовательное отщепление двух радикалов водорода с образованием ионов Φ_1 и Φ_2 с последующим распадом по пиразольному типу и отщепление углеродного радикала в 3-аминогруппе с образованием иона Φ_3 ; дальнейший распад происходит с раскрытием пиразолинового цикла и является характерным для данного класса соединений.

Т а б л и ц а 2

Спектральные характеристики полученных соединений

Соединение	Химические сдвиги, δ , м. д.	m/z (Иотн. %)
I	ПМР: 3,10 (2H, т, 4-H), 3,85 (2H, т, 5-H), 6,90...7,30 (5H, м, Ar-H) ЯМР ^{13}C : 37,308 ($\text{C}_{(4)}$), 50,031 ($\text{C}_{(5)}$), 113,033 (<i>o</i> -Ph), 119,935 (<i>p</i> -Ph), 129,061 (<i>m</i> -Ph), 149,091 (<i>i</i> -Ph), 142,000 ($\text{C}_{(3)}$)	180 (100, M^+), 145 (11), 143 (5), 117 (5), 105 (45), 104 (54), 91 (25), 77 (84)
II	ПМР: 3,075 (2H, т, 4-H), 3,780 (2H, т, 5-H), 6,80...7,50 (10H, м, Ar-H) ЯМР ^{13}C : 30,883 ($\text{C}_{(4)}$), 50,676 ($\text{C}_{(5)}$), 113,090 (<i>o</i> -Ph), 116,085 (<i>p</i> -Ph), 119,667 (<i>o</i> -BrPh), 120,954 (<i>p</i> -BrPh), 128,991 (<i>m</i> -Ph), 132,357 (<i>m</i> -BrPh), 137,010 (<i>i</i> -BrPh), 147,150 (<i>i</i> -Ph), 153,706 ($\text{C}_{(3)}$)	315 (100, M^+), 314 (10), 313 (10), 236 (8), 208 (17), 170 (2), 158 (7), 145 (10), 131 (20), 105 (5), 104 (8), 91 (21), 77 (22)
III	ПМР: 3,40 (2H, т, 4-H), 3,90 (2H, т, 5-H), 6,80...7,50 (10H, м, Ar-H)	237 (100, M^+), 236 (2), 235 (1), 133 (5), 137 (37), 132 (15), 107 (6), 105 (6), 104 (6), 93 (10), 92 (10), 91 (20), 77 (34)
IV	ПМР: 3,00 (2H, т, 4-H), 3,90 (2H, т, 5-H), 6,80...7,80 (10H, м, Ar-H)	254 (20, M^+), 253 (100), 252 (7), 149 (10), 145 (5), 117 (2), 116 (4), 109 (28), 105 (30), 104 (42), 91 (17), 77 (32)
V	ПМР: 3,10 (2H, т, 4-H), 3,90 (2H, т, 5-H), 3,78 (3H, с, CH_3), 6,08 (1H, д, NH), 7,10...7,80 (9H, м, Ar) ЯМР ^{13}C : 33,607 ($\text{C}_{(4)}$), 55,507 ($\text{C}_{(5)}$), 55,584 (OCH_3), 114,542 (<i>o</i> -Ph), 115,050 (<i>p</i> -Ph), 117,716 (<i>o</i> -Ar), 118,442 (<i>m</i> -Ar), 129,239 (<i>m</i> -Ph), 136,083 (<i>i</i> -Ar), 140,000 (<i>i</i> -Ph), 154,059 (<i>p</i> -Ar), 160,050 ($\text{C}_{(3)}$)	267 (100, M^+), 266 (13), 265 (25), 250 (18), 160 (30), 147 (15), 132 (10), 131 (19), 130 (4), 118 (9), 105 (10)
VI	ПМР: 2,85 (2H, т, 4-H), 3,30 (4H, т, CH_2OCH_2), 3,65 (2H, т, 5-H), 3,75 (4H, т, CH_2NCH_2), 6,70...7,30 (5H, м, Ar) ЯМР ^{13}C : 30,674 ($\text{C}_{(4)}$), 46,952 (CNC), 49,474 ($\text{C}_{(5)}$), 66,327 (COC), 112,818 (<i>o</i> -Ph), 117,906 (<i>p</i> -Ph), 128,824 (<i>m</i> -Ph), 148,959 (<i>i</i> -Ph), 156,204 ($\text{C}_{(3)}$)	231 (100, M^+), 230 (15), 229 (10), 200 (2), 198 (2), 186 (4), 174 (10), 172 (6), 106 (5), 104 (8), 91 (15), 77 (20)
VII	ПМР: 2,84 (3H, с, CH_3), 2,92 (2H, т, 4-H), 3,46 (2H, т, 5-H), 6,50...7,70 (10H, м, Ar-H)	251 (100, M^+), 250 (20), 249 (30), 236 (6), 172 (4), 157 (10), 146 (12), 130 (15), 117 (5), 106 (13), 105 (18), 104 (10), 91 (19), 77 (37)
VIII	—	251 (95, M^+), 160 (100), 106 (28), 105 (25), 91 (62), 77 (42)
IX	ПМР: 1,69 (2H, п, 2'- CH_2), 2,70 (2H, т, 4-H), 3,62 (8H, м, 5-H, NH, OH, 1'- CH_2 , 3'- CH_2), 6,80...7,40 (5H, м, Ar-H) ЯМР ^{13}C : 32,408 (2'-C), 32,905 ($\text{C}_{(4)}$), 39,771 (1'-C), 49,448 ($\text{C}_{(5)}$), 58,729 (3'-C), 113,115 (<i>o</i> -Ph), 118,226 (<i>p</i> -Ph), 129,056 (<i>m</i> -Ph), 149,070 (<i>i</i> -Ph), 156,141 ($\text{C}_{(3)}$)	219 (100, M^+), 218 (8), 217 (8), 210 (4), 174 (10), 173 (10), 172 (15), 161 (8), 160 (15), 145 (5), 120 (8), 112 (18), 107 (8), 106 (10), 105 (10), 104 (13), 100,5 (5), 92 (8), 91 (15), 77 (30)



ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры измерены на приборе UR-20 или Specord IR-75 в хлористом метиле, спектры ПМР и ЯМР ^{13}C — на приборах Tesla BS-467 и Varian VXR-400 в CCl_4 и CDCl_3 , внутренний стандарт ТМС или ГМДС. Масс-спектры измерены на приборе MX-1321 А при введении образца непосредственно в ионный источник, энергия ионизации 70 эВ. УФ спектры измерены на приборе Varian Cary-219 в абсолютном метаноле. Хроматографическое разделение смесей проводили методом флеш-хроматографии на сухой колонке [7] с использованием силикагеля марки 5/40 мк. Контроль за ходом реакций и чистотой полученных соединений осуществляли ТСХ на силуфоле в системе метилэтилкетон—бензол, 1 : 1.

3-Анилино-1-фенилпиразолин-2 (III). А. К раствору 1,62 г (0,01 моль) 1-фенилпиразолидона-3 в 25 мл абсолютного CH_2Cl_2 при 0°C и перемешивании добавляют по каплям раствор 0,933 мл (0,01 моль) POCl_3 в 3 мл абсолютного CH_2Cl_2 . Смесь выдерживают при комнатной температуре. После выпадения осадка перемешивают еще 1 ч, затем охлаждают до 0°C . Все дальнейшие операции производят в темноте. Осторожно добавляют раствор 2,73 мл (0,03 моль) анилина в 10 мл абсолютного CH_2Cl_2 . Перемешивают 30 мин при охлаждении, доводят до комнатной температуры и выдерживают 24 ч, экстрагируют 10% водным раствором H_2SO_4 , водные вытяжки нейтрализуют NaHCO_3 до pH 6,5 и экстрагируют бензолом (4×20 мл), экстракт сушат Na_2SO_4 . Бензол упаривают, остаток хроматографируют в системе диэтиловый эфир—петролейный эфир в градиенте 0 : 1 : 0...1 : 1. Получают 650 мг (36%) 3-хлор-1-фенилпиразолина-2 (I) и 160 мг (7%) 3-анилино-1-фенилпиразолина-2 (III).

Аналогично получают 3-(4-броманилино)-1-фенилпиразолин-2 (II), выход 14%. Выход хлорпиразолина I составляет 14%.

Б. Раствор 0,4 г (2,2 ммоль) 3-хлор-1-фенилпиразолина-2 в 0,93 г (10 ммоль) анилина защищают от света и нагревают при температуре кипения амина. Реакционную смесь затем растворяют в 10 мл 10% раствора H_2SO_4 и осторожно подщелачивают NaHCO_3 до pH 6,5, экстрагируют бензолом. Экстракты сушат над Na_2SO_4 , бензол упаривают, остаток хроматографируют в системе диэтиловый эфир—петролейный эфир—ацетон в градиенте 0 : 1 : 0...15 : 15 : 1. Выход 0,52 г (75%). Вещество идентично полученному по методу А по температуре плавления и ИК спектрам.

По этой методике были получены следующие соединения.

3-(4-Анвизидино)-1-фенилпиразолин-2 (V). Выход 93%. 3-Морфолино-1-фенилпиразолин-2 (VI). Выход 79%. 3-Метиланилино-1-фенилпиразолин-2 (VII). Выход 77%. 3-Бензиламино-1-фенилпиразолин-2 (VIII). Выход 88%. 3-(3-Оксипропиламино)-1-фенилпиразолин-2 (IX). Выход 85%. 3-Фенилтио-1-фенилпиразолин-2 (IV). После получения комплекса фенидона и оксихлорида фосфора (см. метод А в предыдущей методике) при охлаждении добавляют раствор 3,3 г (0,03 моль) тиюфенола в 10 мл абсолютного CH_2Cl_2 . Выдерживают 48 ч при комнатной температуре. Отгоняют CH_2Cl_2 , остаток растворяют в бензоле, промывают водным раствором NaOH при pH 10 до исчезновения желтого окрашивания водной фазы. Бензольный слой отделяют, сушат Na_2SO_4 . Бензол отгоняют, остаток хроматографируют в системе диэтиловый эфир—петролейный эфир—ацетон в градиенте 0 : 1 : 0...30 : 30 : 1. Выход 52%.

3-Хлор-1-фенилпиразолин-2 (II). К раствору 2 мл POCl_3 (3,29 г, 0,022 моль) в 10 мл абсолютного CH_2Cl_2 при 0°C добавляют 1,62 г (0,01 моль) 1-фенилпиразолидона-3. Смесь выдерживают при комнатной температуре 1 ч, затем охлаждают до 0°C и добавляют по каплям раствор 1,4 мл (1,01 г, 0,01 моль) триэтиламина в 5 мл абсолютного CH_2Cl_2 . Через 1 ч смесь кипятят до исчезновения исходного пиразолидона (ТСХ). Растворитель и избыток исходного POCl_3 отгоняют в вакууме. Сухой остаток растворяют в минимальном количестве CHCl_3 и наносят на слой силикагеля. Элюируют диэтиловым эфиром. Выход 1,37 г (76%).

Авторы выражают благодарность Российскому фонду фундаментальных исследований за финансирование исследований в области химии гетероциклических соединений (код проекта 93-03-4593), ГК РФ по ВО, НТП «Тонкий органический синтез» (грант ФТ-28).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Bredereck H., Gompper R., Schuh H.V., Bredereck K.* // Chem. Ber. — 1961. — Bd 94. — S. 2293.
2. *Зеленин К. И., Якимович С. И., Колотыркина Н. Н.* // ЖОрХ. — 1978. — Т. 14. — С. 622.
3. *Кост А. Н., Голубева Г. А., Свиридова Л. А., Грандберг И. И., Чернышова Н. Б.* // ДАН. — 1968. — Т. 179. — С. 337.
4. *Портнов Ю. Н., Голубева Г. А., Коста А. Н., Волков В. С.* // ХГС. — 1973. — № 5. — С. 647.
5. *Elguero J., Jacquier R., Mondon S.* // Bull. soc. chim. France. — 1969. — N 5. — P. 1683.
6. *Pat. 2068413 Fr. / Societe d'Etudes et de Recherches Therapeutiques appliquees (SERTHA) // С. А. — 1972. — Vol. 76. — 153739*
7. *Harwood L. M.* // Aldrichimica Acta. — 1985. — Vol. 18. — P. 25.

Московский государственный университет
им. М. В. Ломоносова, Москва 119899

Поступило в редакцию 18.09.95