

Л. М. Потиха*, В. А. Ковтуненко, А. В. Туров,
Г. В. Паламарчук^а, Р. И. Зубатюк^а, О. В. Шишкин^а

СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ 2,4-ДИФЕНИЛ-1Н-ПИРРОЛ-1-АМИНА

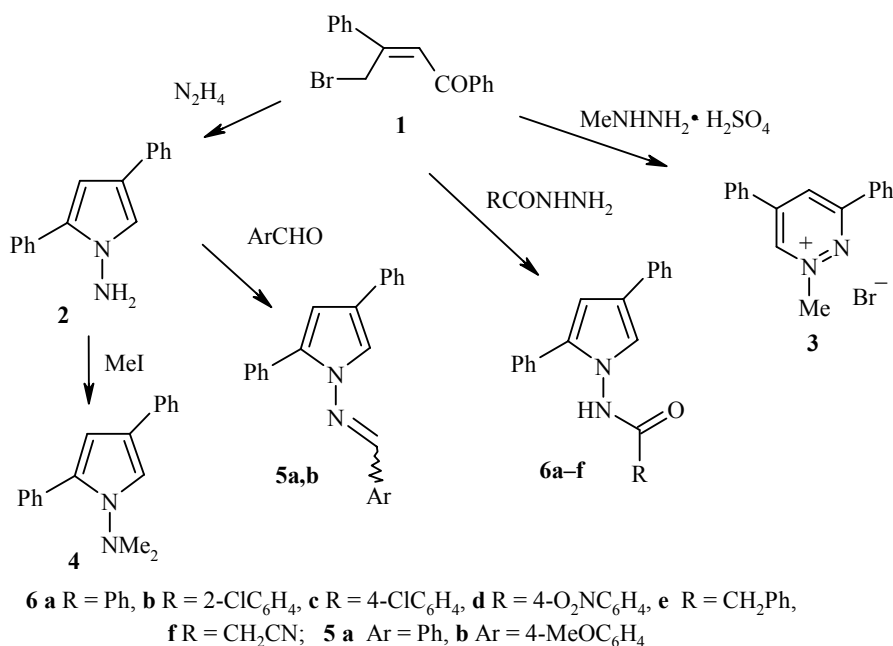
Направление реакции 4-бром-1,3-дифенил-2-бутен-1-она (γ -бромдипнона) с гидразинами зависит от природы заместителя в них. Взаимодействие с гидросульфатом 1-метилгидразиния приводит к бромиду 1-метил-3,5-дифенилпиридазин-1-ия, а с гидразидами карбоновых кислот – к N-(2,4-дифенил-1Н-пиррол-1-ил)ами-дам карбоновых кислот. В реакции γ -бромдипнона с фенилгидразином наряду с 1,3,5-трифенил-1,4-дигидропиридазином образуется N,2,4-трифенил-1Н-пиррол-1-амин (15%), в случае 1-(2,4-динитрофенил)гидразина – 2,4-динитрофенил-гидразон (Z)-4-бром-1,3-дифенил-2-бутен-1-она. При конденсации 2,4-дифенил-1Н-пиррол-1-амина с ароматическими альдегидами легко образуются N-(арилметил-иден)-2,4-дифенил-1Н-пиррол-1-амины, а при алкилировании метилиодидом – N,N-диметил-2,4-дифенил-1Н-пиррол-1-амин.

Ключевые слова: 1-аминопиррол, γ -бромдипнон, 2,4-дифенил-1Н-пиррол-1-амин, 3,5-дифенилпиридазин.

Интерес к производным арилпирролов постоянно возрастает в течение последних 30 лет. Среди них найдены вещества с высоким уровнем биологической активности, которые применяются для лечения сердечно-сосудистых, иммунных заболеваний и заболеваний ЦНС [1, 2]. Ряд арилпирролов используется в сельском хозяйстве, пищевой промышленности, для получения новых полимерных материалов [2]. Несомненно, в связи с этим важна разработка новых путей синтеза 1-аминоарилпирролов, перспективных соединений в плане изучения как их биологической активности [3, 4], так и синтетического потенциала [5, 6].

Относительно мало изучен способ получения 1-аминопирролов взаимодействием γ -галогенкарбонильных соединений с гидразинами [7]. Известно, что в зависимости от строения реагентов эти реакции могут приводить к производным пиридазина [8] или 1-аминопиррола [7]. Например, при взаимодействии 1,3-дифенил-4-бром-2-бутен-1-она (γ -бромдипнона) (**1**) с гидразингидратом образуется 2,4-дифенил-1Н-пиррол-1-амин (**2**) [9], а с арил-гидразинами – производные 1,3,5-трифенилпиридазина [9]. Настоящая работа посвящена более глубокому исследованию процесса синтеза N-замещенных производных 2,4-дифенил-1Н-пиррол-1-амина **2**.

Нами изучено взаимодействие γ -бромдипнона **1** с гидросульфатом 1-метилгидразиния в различных условиях: сплавление, нагревание исходных в растворителях в присутствии оснований или без, и нагревание в уксусной кислоте. Исследование показало, что проведение реакций в отсутствие оснований, независимо от условий, приводит к 2,4-дифенилфурану, который легко образуется при внутримолекулярной конденсации соединения **1**,



провоцируемой слабыми нуклеофилами или в кислой среде [10, 11]. В присутствии же оснований (AcONa – в случае сплавления, NaHCO₃ – при кипячении в спирте) образуется, в соответствии с данными спектра ЯМР ¹H, смесь 2,4-дифенилфурана и продукта межмолекулярной конденсации γ -бромдипнона **1** с метилгидразином. Наибольший выход (53%) продукта конденсации получен при проведении реакции в спирте. Согласно данным элементного анализа и масс-спектра, продукт реакции представлял собой соль (бромид). Однако попытки выделить из соли свободное основание действием триэтиламина приводили к ее деструкции.

Для выяснения строения синтезированного соединения мы измеряли его спектры ЯМР на ядрах ¹H и ¹³C, а также выполнили эксперименты по двумерной гомоядерной (COSY, NOESY) и гетероядерной ¹³C¹H корреляции (HMQC, HMBC). В спектре ЯМР ¹H продукта конденсации, как и в спектре исходного соединения **1** [12], присутствуют сигналы ароматических протонов в виде узкого мультиплета при 7.69 м. д. (6H) и в более слабом поле (в области 8.30 м. д.) – два сигнала *o*-протонов фенильных заместителей. В спектре наблюдаются также синглет метильной группы (4.71 м. д.) и два однопротонных синглета в слабом поле (10.49 и 9.31 м. д.), которые не обмениваются с D₂O. Согласно данным спектра NOESY, синглет при 10.49 м. д. имеет корреляции с сигналом метильной группы и мультиплетом *o*-протонов одного из бензольных циклов (8.28 м. д.), что указывает на их пространственную близость. На основании аналитических и спектральных данных мы предположили, что продуктом конденсации γ -бромдипнона **1** с гидросульфатом метилгидразина является бромид 1-метил-3,5-дифенилпиридазин-1-ия (**3**).

Дальнейшее подтверждение этому выводу мы нашли в спектрах гетероядерной корреляции (рис. 1). В табл. 1 для каждого из сигналов ¹H приведены положения кросс-пиков, найденные в двумерных спектрах HMQC, HMBC и NOESY.

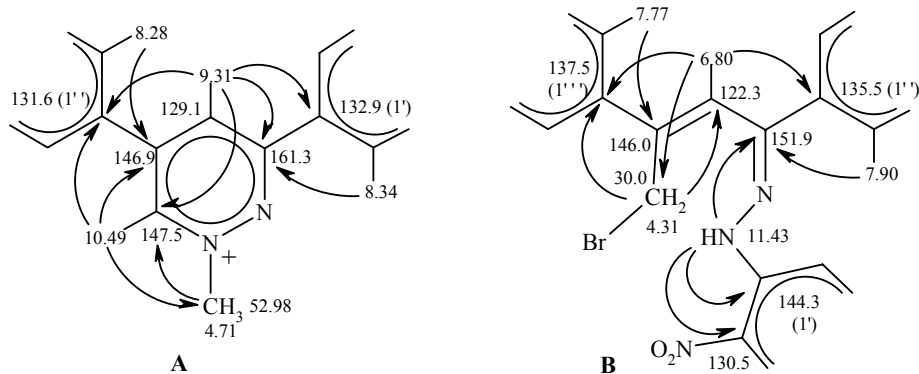


Рис. 1. Отнесения сигналов, стрелками показаны структурнозначимые корреляции НМВС для соединений **3** (А) и **10** (В)

Наличие корреляций между протонным синглетом при 10.49 м. д. (Н-6) и атомом углерода метильной группы (52.98 м. д.), протоны которой также имеют корреляцию с третичным атомом С-6 при 147.5 м. д., подтверждает строение молекулы 1-метил-3,5-дифенилзамещенного пиридазина. В альтернативном варианте – в случае бромида 1-метил-4,6-дифенилпиридазин-1-ия – протон, дающий в спектре наиболее слабopольный синглет (Н-3), отстоит от метильной группы более чем на 3 химических связи и не может дать корреляций в спектре НМВС.

Т а б л и ц а 1

Протон-углеродные и протон-протонные корреляции для соли 1-метилпиридазиния **3** и гидразона **10**

Соединение	δ, м. д.			
	ЯМР ¹ H	НМQC	НМВС	NOESY
3	4.71	52.98	147.5	10.49
	7.69	133.05, 130.31, 130.13	128.8, 129.01, 130.1, 130.3, 131.6, 132.9, 133.0	8.28, 8.34
	8.28	129.01	128.8, 133.0, 146.9	7.69, 9.31, 10.49
	8.34	128.80	129.0, 133.0, 161.3	7.69, 9.31
	9.31	129.1	131.6, 132.9, 147.5, 161.3	8.28, 8.34
10	10.49	147.5	52.98, 128.8, 131.6, 146.9	4.71, 8.28
	11.43	–	151.95, 144.3, 130.53, 117.33	–
	8.93	123.4	144.3, 138.4, 130.94, 130.53	–
	8.42	130.94	144.3	8.21
	8.21	117.33	138.4, 130.94, 130.53	8.42
	7.90	127.68	151.95, 131.3	7.50
	7.77	127.5	146.0, 129.95, 127.5	4.31, 6.80, 7.50
	7.50	131.3, 129.95, 129.6, 129.4	137.5, 135.5, 129.6, 129.4, 127.68, 127.5	7.90, 7.77
	6.80	122.3	146.0, 137.5, 135.5, 30.03	7.77
	4.31	30.03	146.0, 137.5, 123.3	7.77

Поскольку попытки получить N-метилзамещенный 2,4-дифенил-1H-пиррол-1-амин в отсутствие основания в реакционной смеси привели только к 2,4-дифенилфурану, мы попытались осуществить его синтез путем алкилирования 2,4-дифенил-1H-пиррол-1-амина **2**. Однако нагревание раствора соединения **2** в ацетонитриле с метилиодидом (независимо от соотношения реагентов) не останавливается на этапе моноалкилирования, а ведет к N,N-диметил-2,4-дифенил-1H-пиррол-1-амину (**4**). На это указывают отсутствие сигналов группы NH в его спектрах ИК и ЯМР ¹H и наличие двух сигналов протонов метильных групп (2.19 и 1.87 м. д.) общей интенсивностью 6H в протонном спектре (табл. 2, 3). N-Метильные группы в структуре **4** неэквивалентны, что может служить указанием на заторможенность вращения диметиламиногруппы относительно пиррольного кольца и на копланарное расположение. Взаимодействие соединения **2** с другими алкилирующими реагентами (бензилгалогенидами, γ-бромдипноном) в тех же условиях приводит к сложным смесям продуктов реакции, разделить которые нам не удалось.

2,4-Дифенил-1H-пиррол-1-амины **2** и **4** не образуют устойчивых протонных солей. Следует отметить, что такие соли описаны лишь в случае более основных триалкилзамещенных 1H-пиррол-1-аминов [13]. Также безуспешной оказалась и попытка получить четвертичную метиламмониевую соль соединения **4**. Длительное нагревание N,N-диметилпроизводного **4** с метилтозилатом или диметилсульфатом привело лишь к его частичной деструкции.

Сравнительно легко происходит конденсация пиррол-1-амина **2** с ароматическими альдегидами в спирте. При этом с выходом 75–76% образуются 2,4-дифенил-N-(арилметилен)-1H-пиррол-1-амины **5a, b**.

Длительное (10 ч) нагревание соединения **2** в уксусном ангидриде в присутствии ацетата натрия не приводит к продукту ацилирования – N-(2,4-дифенил-1H-пиррол-1-ил)ацетамиду. Но соответствующие N-(2,4-дифенил-1H-пиррол-1-ил)амиды карбоновых кислот **6a–f** легко образуются при кипячении γ-бромдипнона **1** с гидразидами карбоновых кислот в спирте. К тому же результату, но с меньшим выходом приводит и сплавление компонентов в присутствии ацетата натрия. В случае гидразидов

Т а б л и ц а 2

ИК спектры 1-аминопирролов 4–6, 8

Соединение	ν , см ⁻¹
4	3050, 1600, 1570, 745, 723, 680
5a	3010, 1610 (C=N), 1495, 1475, 1460, 1405, 1333, 1232, 1195, 755, 695
5b	3000, 2940, 1602 (C=N), 1510, 1460, 1405, 1330, 1302, 1250 (C–O), 1163, 1035, 752
6a	3210 (NH), 1660 (C=O), 1605, 1480, 1280, 750, 685
6b	3220 (NH), 3020, 1660 (C=O), 1295, 910, 750, 690
6c	3200 (NH), 3020, 1660 (C=O), 1590, 1295, 910, 750, 690
6d	3230 (NH), 1650 (C=O), 1590, 1470, 1315 (NO ₂), 1260, 750, 685
6e	3220 (NH), 3030, 1660 (C=O), 1610, 1335, 1035, 730
6f	3220 (NH), 3050, 2260 (CN), 1660 (C=O), 1205, 740, 680
8	3310 (NH), 3040, 1590, 1480, 745, 685

арилкарбоновых кислот, имеющих электроноакцепторные заместители в бензольном цикле, при сплавлении в присутствии ацетата натрия также образуется значительное количество (~50%, согласно данным спектров ЯМР ^1H) 2,4-дифенилфурана, а выход целевых продуктов реакции составляет <20%.

Строение соединений **6** установлено на основании их спектральных данных (табл. 2 и 3). Так, имеются сигналы группы NH в ИК спектрах в

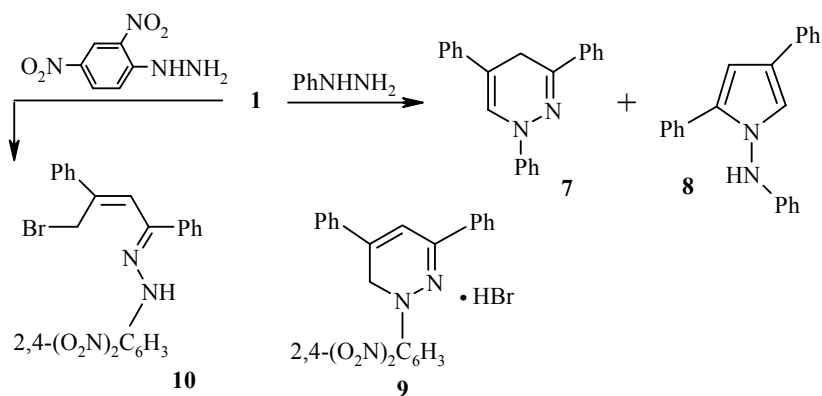
Т а б л и ц а 3

Спектры ЯМР ^1H соединений 4–6 и 8

Соединение	Химические сдвиги, δ , м. д. (J , Гц)		
	NH, 1H, с	ArH *	Другие сигналы
4	–	7.55 (2H, д, $J = 8.0$, H-2',6"); 7.49 (2H, д, $J = 8.0$, H-2'',6"); 7.36–7.30 (4H, м, H-3',5',3'',5''); 7.22 (1H, т, $J = 8.0$, H-4'); 7.13 (1H, т, $J = 8.0$, H-4''); 7.11 (1H, д, $J = 1.6$, H-5); 6.68 (1H, д, $J = 1.6$, H-3)	2.19 (3H, с, CH ₃); 1.87 (3H, с, CH ₃)
5a	–	8.18 (1H, д, $J = 1.2$, H-5); 7.80 (2H, м, H-2''',6'''); 7.70 (2H, д, $J = 8.0$, H-2',6'); 7.65 (2H, д, $J = 8.0$, H-2'',6''); 7.45 (3H, м, H-3'''–H-5'''); 7.42 (2H, т, $J = 8.0$, H-3',5'); 7.36 (2H, т, $J = 8.0$, H-3'',5''); 7.29 (1H, т, $J = 8.0$, H-4'); 7.18 (1H, т, $J = 8.0$, H-4''); 6.75 (1H, д, $J = 1.2$, H-3)	8.90 (1H, с, –N=CH–)
5b	–	8.09 (1H, д, $J = 1.2$, H-5); 7.74 (2H, д, $J = 8.5$, H-2''',6'''); 7.70 (2H, д, $J = 8.0$, H-2',6'); 7.63 (2H, д, $J = 7.5$, H-2'',6''); 7.40 (2H, т, $J = 8.0$, H-3',5'); 7.35 (2H, т, $J = 7.5$, H-3'',5''); 7.28 (1H, т, $J = 8.0$, H-4'); 7.17 (1H, т, $J = 7.5$, H-4''); 6.99 (2H, д, $J = 8.5$, H-3''',5'''); 6.71 (1H, д, $J = 1.2$, H-3)	8.82 (1H, с, –N=CH–); 3.85 (3H, с, CH ₃)
6a	11.74	7.89 (2H, д, $J = 8.0$, H-2''',6'''); 7.59–7.47 (7H, м, ArH); 7.36–7.30 (5H, м, H-3',5',3'',5''), H-5); 7.23 (1H, т, $J = 7.5$, H-4'); 7.15 (1H, т, $J = 8.0$, H-4''); 6.70 (1H, д, $J = 1.2$, H-3)	–
6b	11.67	7.57 (4H, м, ArH); 7.49–7.27 (10H, м, ArH, H-5); 7.15 (1H, т, $J = 8.0$, H-4''); 6.67 (1H, д, $J = 2.0$, H-3)	–
6c	11.81	7.90 (2H, д, $J = 8.0$, H-2''',6'''); 7.58 (2H, д, $J = 8.0$, H-2',6'); 7.52 (4H, м, H-3''',5''', H-2'',6''); 7.32 (5H, м, H-3',5', H-3'',5'', H-5); 7.22 (1H, т, $J = 7.5$, H-4'); 7.14 (1H, т, $J = 7.5$, H-4''); 6.69 (1H, с, H-3)	–
6d	12.09	8.33 (2H, д, $J = 8.2$, H-3''',5'''); 8.12 (2H, д, $J = 8.2$, H-2''', H-6'''); 7.57 (2H, д, $J = 8.0$, H-2',6'); 7.52 (2H, д, $J = 8.0$, H-2'',6''); 7.37–7.31 (5H, м, H-3',5', H-3'',5'', H-5); 7.24 (1H, т, $J = 8.0$, H-4'); 7.15 (1H, т, $J = 7.5$, H-4''); 6.71 (1H, д, $J = 2.0$, H-3)	–
6e	11.36	7.53 (2H, д, $J = 8.0$, H-2',6'); 7.37 (2H, д, $J = 8.0$, H-2'',6''); 7.32–7.21 (10H, м, ArH); 7.17 (1H, д, $J = 2.0$, H-5); 7.12 (1H, т, $J = 7.5$, H-4''); 6.61 (1H, д, $J = 2.0$, H-3)	3.52 (2H, с, CH ₂)
6f	11.58	7.54 (2H, д, $J = 8.0$, H-2',6'); 7.46 (2H, д, $J = 8.0$, H-2'',6''); 7.40 (2H, т, $J = 8.0$, H-3',5'); 7.33 (3H, м, H-3'',5'',4'); 7.24 (1H, с, H-5); 7.15 (1H, т, $J = 7.5$, H-4''); 6.65 (1H, с, H-3)	3.75 (2H, с, CH ₂)
8	9.20	7.60 (2H, д, $^3J = 8.0$, H-2',6'); 7.55 (2H, д, $^3J = 8.0$, H-2'',6''); 7.29 (4H, м, H-3',5',3'',5''); 7.22 (1H, д, $^4J = 1.6$, H-5); 7.18 (1H, т, $^3J = 7.5$, H-4'); 7.11 (3H, м, H-3''',5''',4''); 6.72 (2H, м, H-3, H-4''); 6.46 (2H, д, $^3J = 8.0$, H-2''',6''')	–

* Нумерация ароматических протонов бензольных циклов: 2-Ph – 2'–6', 4-Ph – 2''–6'', 1-N-Ar – 2'''–6'''.

области 3200–3250 cm^{-1} и в спектрах ЯМР ^1H в области 12.09–11.36 м. д. Характерные для производных 2,4-дифенилпиррола сигналы протонов пиррольного цикла [11] наблюдаются в виде синглетов или дублетов с $J_{3,5} = 1.2\text{--}2.0$ Гц при 7.30–7.17 (H-5) и 6.71–6.61 м. д. (H-3).



Результаты опыта с гидразидами кислот свидетельствуют, что направление реакции γ -бромдипнона **1** с гидразидами определяется природой заместителя в последних: наличие донорных заместителей (алкил) приводит к образованию производных пиридазина, а при наличии акцепторных заместителей (ацил) преимущественно образуются производные 1-аминопиррола. Данная закономерность соблюдается и в реакции γ -бромдипнона **1** с арилгидразидами. Так, при взаимодействии γ -бромдипнона **1** с фенилгидразином был получен 1,3,5-трифенил-1,4-дигидропиридазин (**7**) [9]. Однако, согласно данным ТСХ, соединение **7** – не единственный продукт реакции. Нам удалось выделить из реакционной смеси с невысоким выходом (15%) N,2,4-трифенил-1H-пиррол-1-амин (**8**). Свидетельством в пользу образования структуры **8** являются данные спектров ИК и ЯМР ^1H : в первую очередь – наличие сигналов группы NH и протонов пиррольного цикла (дублет с $^4J = 1.6$ при 7.22 (H-3) и сигнал в области 6.72 м. д. (H-5)). В то же время, взаимодействие γ -бромдипнона **1** с алкилфенилгидразидами [9] приводит исключительно к производным пиридазина.

Логично было предположить, что использование в реакции арилгидразинов с акцепторными заместителями в кольце может привести к увеличению содержания N-арилпиррола в реакционной смеси. С этой целью нами был использован 1-(2,4-динитрофенил)гидразин. При нагревании смеси реагентов в спирте образуется единственный продукт реакции (согласно данным ТСХ), который был выделен с высоким выходом (84%). В спектре ЯМР ^1H полученного продукта наблюдались сигналы протонов метиленовой группы (с, 2H при 4.31 м. д.), метинового протона (с, 1H при 6.80 м. д.) и протона, обменивающегося с D_2O (с, 1H при 11.43 м. д.). Согласно данным элементного анализа, молекула этого соединения содержала атом брома. Эти данные свидетельствуют, что продукт реакции не является производным пиррола (вероятность образования неустойчивой 5H-формы очень низка), а может либо быть гидробромидом пиридазина **9**, либо иметь нециклическую структуру гидразона **10**. Для выяснения структуры продукта реакции были изучены его двумерные

спектры HMQC, HMBC и NOESY. Анализ гетероядерных корреляций в спектре HMBC (табл. 1 и рис. 1) однозначно указывает на присутствие в молекуле структурного фрагмента дипнона и исключает возможность структуры 1,4-дигидропиридазина типа 7. На это указывают корреляции между протонным синглетом при 6.80 м. д. (1H) и обоими четвертичными атомами углерода бензольных циклов C-1'' (135.3) и C-1''' (137.5 м. д.). В то же время для протонов метиленовой группы (4.31 м. д.) наблюдается корреляция только с одним атомом углерода (C-1''').

Окончательный вывод о структуре продукта реакции, как N-(2,4-динитрофенил)гидразона (Z)-4-бром-1,3-дифенил-2-бутен-1-она (**10**) был сделан на основании данных PCA (рис. 2, табл. 4 и 5).

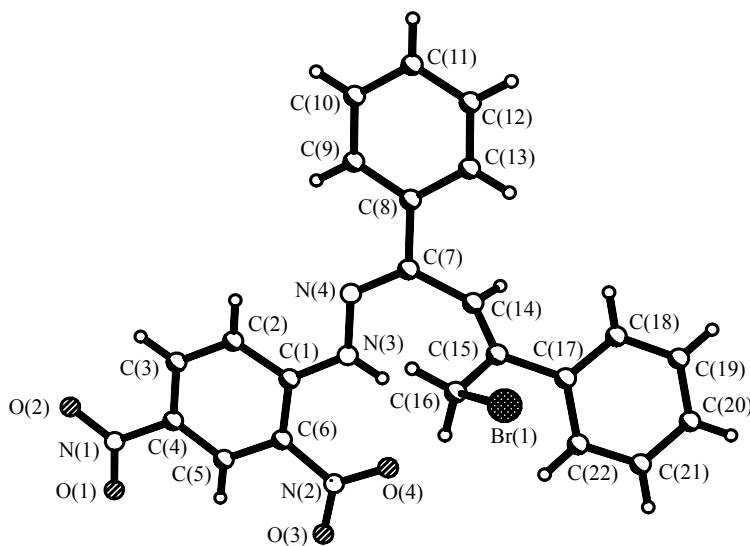


Рис. 2. Строение молекулы соединения **10**

Таблица 4

Некоторые валентные (ω) и торсионные (ϕ) углы молекулы соединения **10**

Угол	ω , град.	Угол	ϕ , град.
C(1)–N(3)–N(4)	118.6(3)	C(1)–N(3)–N(4)–C(7)	–174.3(3)
C(7)–N(4)–N(3)	118.1(3)	N(4)–N(3)–C(1)–C(2)	0.3(5)
N(4)–C(7)–C(8)	116.5(3)	N(3)–N(4)–C(7)–C(8)	177.4(3)
N(4)–C(7)–C(14)	126.5(3)	N(3)–N(4)–C(7)–C(14)	–0.3(5)
C(8)–C(7)–C(14)	117.0(3)	C(14)–C(7)–C(8)–C(13)	–15.4(5)
C(13)–C(8)–C(7)	122.1(4)	N(4)–C(7)–C(8)–C(9)	–14.5(5)
C(9)–C(8)–C(7)	120.1(3)	N(4)–C(7)–C(14)–C(15)	–60.0(6)
C(15)–C(14)–C(7)	129.0(3)	C(8)–C(7)–C(14)–C(15)	122.3(4)
C(14)–C(15)–C(17)	120.5(3)	C(7)–C(14)–C(15)–C(16)	2.7(6)
C(14)–C(15)–C(16)	121.4(3)	C(17)–C(15)–C(16)–Br(1)	54.5(4)
C(17)–C(15)–C(16)	118.1(3)	C(14)–C(15)–C(17)–C(18)	38.6(5)
C(15)–C(16)–Br(1)	113.0(3)	C(16)–C(15)–C(17)–C(22)	40.2(5)
C(18)–C(17)–C(15)	120.7(4)		
C(22)–C(17)–C(15)	120.5(4)		

Таблица 5

Некоторые длины связей (*l*) молекулы соединения 10

Связь	<i>l</i> , нм	Связь	<i>l</i> , нм
Br(1)–C(16)	1.930(4)	C(7)–C(14)	1.494(5)
N(3)–C(1)	1.354(5)	C(14)–C(15)	1.320(5)
N(3)–N(4)	1.368(4)	C(15)–C(17)	1.487(5)
N(4)–C(7)	1.285(5)	C(15)–C(16)	1.502(5)
C(7)–C(8)	1.482(5)		

Гидразонный фрагмент лежит практически в плоскости динитро-фенильного заместителя (торсионные углы C(2)–C(1)–N(3)–N(4) 0.3(5)° и C(1)–N(3)–C(4)–C(7) –174.3(3)°), чему способствует образование внутримолекулярной водородной связи N(3)–H...O(4) (H...O 2.00 Å, N–H...O 127°). Фенильный заместитель C(8)..C(13) немного развернут относительно этого фрагмента (торсионный угол N(4)–C(7)–C(8)–C(9) –14.5(5)°)

Т а б л и ц а 6

Физико-химические свойства синтезированных соединений

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %				Т. пл., °С *	Выход, %**
		C	H	Hal	N		
3	C ₁₇ H ₁₅ BrN ₂	<u>62.21</u>	<u>4.32</u>	<u>24.48</u>	<u>8.60</u>	227–230 (разл.)	53
		62.40	4.62	24.42	8.56		
4	C ₁₈ H ₁₈ N ₂	<u>82.56</u>	<u>7.03</u>	–	<u>10.54</u>	88–91	41
		82.41	6.92		10.68		
5a	C ₂₃ H ₁₈ N ₂	<u>85.73</u>	<u>5.71</u>	–	<u>8.53</u>	131–133	75
		85.68	5.63		8.69		
5b	C ₂₄ H ₂₀ N ₂ O	<u>81.83</u>	<u>5.79</u>	–	<u>7.92</u>	182–183	76
		81.79	5.72		7.95		
6a	C ₂₃ H ₁₈ N ₂ O	<u>81.50</u>	<u>5.16</u>	–	<u>8.30</u>	208–209	55
		81.63	5.36		8.28		
6b	C ₂₃ H ₁₇ ClN ₂ O	<u>73.91</u>	<u>4.52</u>	<u>9.56</u>	<u>7.55</u>	210–212	50
		74.09	4.60	9.51	7.51		
6c	C ₂₃ H ₁₇ ClN ₂ O	<u>73.99</u>	<u>4.64</u>	<u>9.49</u>	<u>7.48</u>	224–226	51
		74.09	4.60	9.51	7.51		
6d	C ₂₃ H ₁₇ N ₃ O ₃	<u>72.25</u>	<u>4.53</u>	–	<u>10.86</u>	253–255	52
		72.05	4.47		10.96		
6e	C ₂₄ H ₂₀ N ₂ O	<u>81.86</u>	<u>5.79</u>	–	<u>8.00</u>	228–229	68
		81.79	5.72		7.95		
6f	C ₁₉ H ₁₅ N ₃ O	<u>75.85</u>	<u>5.19</u>	–	<u>19.88</u>	235–237 (разл.)	62
		75.73	5.02		19.94		
8	C ₂₂ H ₁₈ N ₂	<u>85.20</u>	<u>5.89</u>	–	<u>9.01</u>	162–165	15
		85.13	5.85		9.03		
10	C ₂₂ H ₁₇ BrN ₄ O ₄	<u>55.00</u>	<u>3.61</u>	<u>16.63</u>	<u>11.62</u>	182–185	84
		54.90	3.56	16.60	11.64		

* Растворитель для перекристаллизации: AcOH (соединения **3**, **10**), *i*-PrOH (соединения **4**, **8**), EtOH (соединения **5a**, **b**, **6e**), MeCN (соединения **6a–d**, **f**).

** Выходы соединений **6a–f**, полученных по методу Б.

вследствие отталкивания между атомами C(14) и H(13A) (расстояние 2.59 Å,

сумма ван-дер-ваальсовых радиусов [14] 2.87 Å). Стерические эффекты (укороченные внутримолекулярные контакты C(16)...N(5) 3.059 (сумма ван-дер-ваальсовых радиусов 3.21), N(3)...H(16B) 2.55 (2.66), C(16)...H(3A) 2.56, C(16)...H(22A) 2.77 Å, C(14)...H(18A) 2.73 Å) обуславливают также разворот плоскости двойной связи C(14)–C(15) как относительно фенильного заместителя C(17)...C(22), так и плоскости гидразонного фрагмента (торсионные углы C(14)–C(15)–C(17)–C(18) 38.6(5)° и C(15)–C(14)–C(7)–N(4) –60.0(6)°). Это сопровождается нарушением сопряжения между π -системами двойной связи и упомянутых выше фрагментов, о чем свидетельствует удлинение связей C(14)–C(7) и C(15)–C(17) до 1.494(5) и 1.487(5) Å соответственно (среднее значение для сопряженных связей C(sp²)–C(sp²) составляет 1.43 Å [15]).

Интересно отметить образование в кристалле укороченного межмолекулярного контакта Br(1)...C(19)' (*x*, *y*, 1+*z*) 3.51 Å (сумма ван-дер-ваальсовых радиусов 3.68 Å [15]), который указывает на наличие аттрактивного взаимодействия Br... π (угол C–Br...C составляет 164.1°), которое можно рассматривать как галогенную связь [16].

При попытке осуществить циклизацию гидразона **10** нагреванием его суспензии в этаноле в присутствии оснований (Et₃N, морфолин) была получена сложная смесь продуктов, разделить которую нам не удалось.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры (таблетки KBr) зарегистрированы на приборе Pye Unicam SP3-300. Спектры ЯМР ¹H и ¹³C записаны на приборе Varian Mercury 400 (400 и 100 МГц соответственно) в ДМСО-d₆, внутренний стандарт TMS. УФ спектры соединения **10** получены на приборе UV-vis Spectrometer Lambda 20 в метаноле, масс-спектры соединений **3**, **8** – методом ВЖХ на приборе AGILENT/100-Series (ХИ, ацетонитрил, 0.05% муравьиной кислоты). Контроль за ходом реакций и чистотой полученных соединений осуществлялся с помощью ТСХ на пластинках Silufol UV-254. Физико-химические характеристики синтезированных соединений представлены в табл. 6.

2,4-Дифенил-1Н-пиррол-1-амин (2) получают по методике, приведенной в работе [9]. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3370 (NH), 3350 (NH), 3045, 1595, 1470, 880, 745, 690.

Бромид 1-метил-3,5-дифенилпиридазин-1-ия (3). Смесь 0.48 г (3.32 ммоль) гидросульфата 1-метилгидразиния и 0.28 г (3.32 ммоль) NaHCO₃ в 50 мл этанола нагревают 10 мин и отфильтровывают твердый остаток. К фильтрату прибавляют 1 г (3.32 ммоль) γ -бромдипнона **1** и кипятят смесь 30 мин. Растворитель упаривают, остаток перекристаллизовывают из AcOH. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3020, 1600 (C=N), 1385, 1250, 755, 667. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 10.49 (1H, с, H-6); 9.31 (1H, с, H-4); 8.34 (2H, д, д, ³*J* = 8.0, ⁴*J* = 4.0, H-2',6'); 8.28 (2H, м, H-2'',6''); 7.69 (6H, м, H-3'-H-5', H-3''-H-5''); 4.71 (3H, с, CH₃). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 161.29 (C-3); 147.48 (C-6); 146.86 (C-5); 133.09 (C-4'); 133.01 (C-4''); 132.88 (C-1'); 131.57 (C-1''); 130.31 (C-3',5'); 130.13 (C-3'',5''); 129.03 (C-4); 129.01 (C-2',6'); 128.80 (C-2'',6''); 52.98 (CH₃). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 249 (70), 247 [M–Br]⁺ (100).

N,N-Диметил-2,4-дифенил-1Н-пиррол-1-амин (4). К раствору 0.5 г (2.13 ммоль) 1-аминопиррола **2** в 45 мл ацетонитрила прибавляют 0.13 мл (2.13 ммоль) метилиодида и кипятят 1 ч. Затем прибавляют еще 0.13 мл метилиодида и кипятят 2 ч. Растворитель упаривают. К остатку (масло) добавляют 10 мл 2-пропанола и нагревают до полного растворения. Выпавший после

охлаждения осадок отфильтровывают, промывают 2-пропанолом.

N-(Арилметилен)-2,4-дифенил-1Н-пиррол-1-амины 5a,b. К раствору 0.5 г (2.13 ммоль) 1-аминопиррола **2** в 60 мл этанола прибавляют 0.22 мл (2.13 ммоль) бензальдегида или анисового альдегида и кипятят 30 мин. Выпавший после охлаждения осадок отфильтровывают, промывают спиртом.

N-(2,4-Дифенил-1Н-пиррол-1-ил)амиды карбоновых кислот 6a–f. А. Смесь 1 г (3.32 ммоль) γ -бромдипнона **1**, 0.27 г ацетата натрия и 0.45 г (3.32 ммоль) гидразида бензойной кислоты сплавляют на масляной бане при 120–130 °С в течение 15 мин. После охлаждения к сплаву добавляют 10 мл воды и тщательно растирают. Отфильтровывают твердый остаток, тщательно промывают водой, 2-пропанолом и перекристаллизовывают. Выход 0.4 г (36%).

Б. Смесь 1 г (3.32 ммоль) γ -бромдипнона **1** и 3.32 ммоль гидразида карбоновой кислоты в 50 мл этанола нагревают до полного растворения γ -бромдипнона и кипятят еще 3 ч. Выпавший после охлаждения осадок отфильтровывают, промывают спиртом.

N-2,4-Трифенил-1Н-пиррол-1-амин (8). Реакцию проводят по методике, приведенной в работе [9]. Смесь 1 г (3.32 ммоль) γ -бромдипнона **1** и 0.33 мл (3.32 ммоль) фенилгидразина в 50 мл спирта кипятят 15 мин. Растворитель упаривают, остаток растворяют в спирте при нагревании. Охлаждают раствор в течение 1 ч, при этом выпадает осадок 1,3,5-трифенил-1,4-дигидропиридазина **7**. Из фильтрата через 3 сут выпадает осадок соединения **8**, который отфильтровывают и промывают небольшим количеством 2-пропанола. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 311 $[M + 1]^+$ (100), 309 $[M - 1]^+$ (20).

2,4-Динитрофенилгидразон (Z)-4-бром-1,3-дифенил-2-бутен-1-она (10). Смесь 1 г (3.32 ммоль) γ -бромдипнона **1** и 0.66 г (3.32 ммоль) 2,4-динитрофенилгидразина в 50 мл спирта кипятят 3 ч. Раствор охлаждают и отфильтровывают выпавший осадок. Промывают спиртом и перекристаллизовывают из уксусной кислоты. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3300 (NH), 1610 (C=N), 1569 (asNO_2), 1500, 1420, 1335 (NO_2), 1313, 1112, 760. УФ спектр, λ_{max} , нм ($\epsilon \cdot 10^{-3}$): 202 (45.13), 247 (23.34, перегиб), 382 (26.12). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 11.43 (1H, с, NH); 8.93 (1H, д, $^4J = 1.2$, H-3'); 8.42 (1H, д, $^3J = 8.0$, $^4J = 1.2$, H-5'); 8.21 (1H, д, $^3J = 8.0$, H-6'); 7.90 (2H, м, H-2'',6''); 7.77 (2H, д, $^3J = 7.5$, H-2''',6'''); 7.57–7.42 (6H, м, H-3''–H-5'', H-3'''–H-5'''); 6.80 (1H, с, H-2); 4.31 (2H, с, C(4)H₂). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 151.95 (C-1); 146.0 (C-3); 144.3 (C-1'); 138.4 (C-4'); 137.5 (C-1'''); 135.5 (C-1''); 131.3 (C-4''); 130.94 (C-5'); 130.53 (C-2'); 129.95 (C-4'''); 129.6 (C-3'',5''); 129.4 (C-3''',5'''); 127.68 (C-2'',6''); 127.5 (C-2''',6'''); 123.6 (C-3'); 122.3 (C-2); 117.33 (C-6'); 30.03 (C-4).

Кристаллографические данные. Кристаллы **10** моноклинные, выращенные из уксусной кислоты, $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{BrN}_4\text{O}_4$, при 293 К: $a = 11.5767(5)$ Å, $b = 25.5245(9)$ Å, $c = 7.3670(3)$ Å, $\beta = 106.589(4)^\circ$, $V = 2086.3(1)$ Å³, $M_r = 481.31$, $Z = 4$, пространственная группа $P2_1/c$, $d_{\text{выч}} = 1.532$ г/см³, $\mu(\text{MoK}\alpha) = 2.008$ мм⁻¹, $F(000) = 976$. Параметры элементарной ячейки и интенсивности 16 116 отражений (4719 независимых, $R_{\text{int}} = 0.037$) измерены на дифрактометре Xcalibur 3 (MoK α излучение, CCD-детектор, графитовый монохроматор, ω -сканирование, $2\theta_{\text{max}} = 55^\circ$). Структура расшифрована прямым методом по комплексу программ SHELXTL [17]. Положения атомов водорода выявлены из разностного синтеза электронной плотности и уточнены по модели "наездника" с $U_{\text{iso}} = 1.2 U_{\text{eq}}$ неводородного атома, связанного с данным водородным. Структура уточнена по F^2 полноматричным МНК в анизотропном приближении для неводородных атомов до $wR_2 = 0.149$ по 4705 отражениям ($R_1 = 0.059$ по 2803 отражениям с $F > 4\sigma(F)$, $S = 1.00$). Полные данные PCA могут быть получены в Cambridge Crystallographic Data Centre (CCDC 670372).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. В. А. Ковтуненко, *Лекарственные средства с действием на центральную нервную систему*, ВТФ Перун, Киев, 1997.
2. С. Е. Коростова, А. И. Михалева, А. М. Васильцов, Б. А. Трофимов, *ЖОрХ*, **34**, 967 (1998).
3. R. C. Effland, J. T. Klein, US Pat. 4546105; *Chem. Abstr.*, **104**, 186307 (1986).
4. J. Kulagowski, J. Janusz, P. D. Leeson, UK Pat. 2265372; *Chem. Abstr.*, **120**, 134504 (1993).
5. W. Flitsch, U. Lewinski, R. Temme, B. Wibbeling, *Liebigs Ann. Chem.*, 623 (1990).
6. M. McLeod, N. Boudreault, Y. Leblanc, *J. Org. Chem.*, **61**, 1180 (1996).
7. Р. А. Гаджалы, В. М. Федосеев, Н. А. Неткачева, Ч. Н. Ахмедов, М. Ш. Султанова, *ХТС*, 998 (1989). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **25**, 837 (1989)].
8. А. Н. Кост, И. И. Грандберг, А. П. Терентьев, С. И. Милованова, *ЖОХ*, **29**, 93 (1959).
9. Л. М. Потиха, В. А. Ковтуненко, *ХТС*, 626 (2007). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **43**, 523 (2007)].
10. R. Faragher, T. L. Gilchrist, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 336 (1976).
11. Л. М. Потиха, В. А. Ковтуненко, *ХТС*, 848 (2006). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **42**, 741 (2006)].
12. Y. Tamura, N. Tsujimoto, *Tetrahedron*, **28**, 21 (1972).
13. M. Fischer, *Liebigs Ann. Chem.*, **527**, 1 (1932).
14. Ю. В. Зефирова, П. М. Зоркий, *Успехи химии*, **58**, 713 (1989).
15. Н.-В. Burgi, J. D. Dunitz, *Structure Correlation*, VCH, Weinheim, 1994, vol. 2, p. 741.
16. J. I. Cook, C. A. Hunter, C. M. R. Low, A. Perez-Velasco, J. G. Vinter, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **46**, 3706 (2007).
17. G. M. Sheldrick, *SHELXTL PLUS. PC Version. A System of Computer Programs for the Determination of Crystal Structure from X-ray Diffraction Data*. Rev.5.1, 1998.

Киевский национальный университет
им. Тараса Шевченко, Киев 01033, Украина
e-mail: potikha_l@mail.ru

Поступило 06.12.2007

^aИнститут монокристаллов НАН Украины,
Харьков 61001, Украина
e-mail: orlov@univer.kharkov.ua
e-mail: roman@xray.isc.kharkov.com