

В. Н. Брицун, И. М. Базавова, В. Н. Боднар, А. Н. Чернега,  
М. О. Лозинский

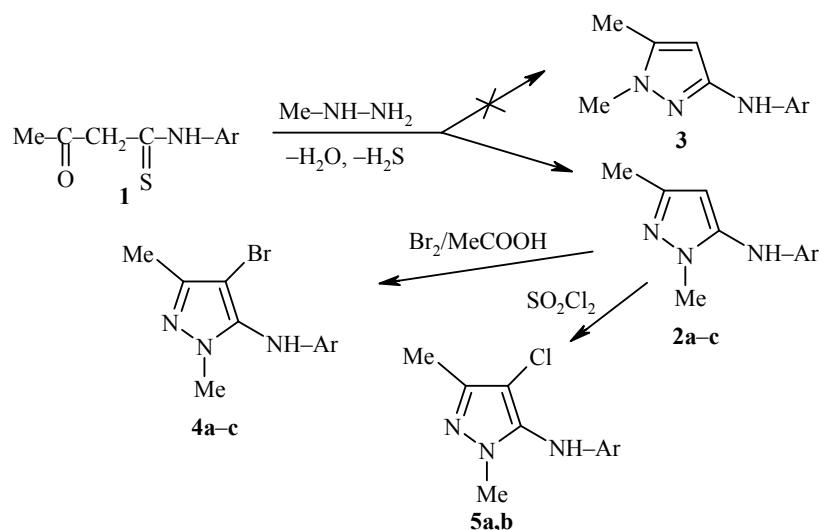
### СИНТЕЗ И УСТАНОВЛЕНИЕ СТРУКТУРЫ 5-АРИЛАМИНО-1,3-ДИМЕТИЛПИРАЗОЛОВ

При взаимодействии 4-ариламино-4-тиоксо-2-бутанонов с метилгидразином в уксусной кислоте образуются 5-ариламино-1,3-диметилпиразолы, которые легко галогенируются в положение 4. Термическое разложение хлорида 3-анилино-1,2,5-триметил-1Н-пиразолия приводит к 1,3-диметил-5-фениламинопиразолу и 1,5-диметил-3-фениламинопиразолу в со-отношении ~1:1.

**Ключевые слова:** 4-ариламино-4-тиоксо-2-бутанон, 5-ариламино-1,3-диметилпиразолы, 1,5-диметил-3-фениламинопиразол, метилгидразин.

Алкил-5-ариламинопиразолы являются перспективными объектами для фармакологических исследований [1], например, они могут применяться как антиаллергические и жаропонижающие средства [2, 3]. В последнее время отмечается применение алкил-5-ариламинопиразолов как потенциальных пестицидов [4–6]. Однако простейшие представители 1,3- и 1,5-диметил-5-ариламинопиразолов в литературе практически не известны, за исключением работы [7], в которой методом разложения четвертичной пиразолиевой соли был получен 1,3-диметил-5-фениламинопиразол.

Ранее было показано, что 4-анилино-4-тиоксо-2-бутаноны взаимодействуют с гидразином, при этом получают 3-метил-5-ариламинопиразолы [8, 9]. С целью получения диалкилариламинопиразолов в данной работе изучена реакция 4-ариламино-4-тиоксо-2-бутанонов **1a–c** с метилгидразином в уксусной кислоте. При этом могли образоваться как 5-ариламино-1,3-диметилпиразолы **2**, так и 3-ариламино-1,5-диметилпиразолы **3**.



1–5 a Ar = Ph, b Ar = *p*-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; 2, 4 c Ar = *p*-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

Согласно данным спектроскопии ЯМР  $^1\text{H}$ , реакция протекает одно-значно. Выходы, температуры плавления и данные элементного анализа синтезированных соединений приведены в табл. 1, а спектры ЯМР  $^1\text{H}$  – в табл. 2. В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  полученных соединений имеются сигналы группы NH (7.89–8.48), протонов ароматического кольца (6.75–7.41 м. д.) и пиразольного кольца (5.77–5.93 м. д.). Следует отметить, что на основании спектров ЯМР  $^1\text{H}$  нельзя определить, какой изомер (**2** или **3**) был синтезирован. В соответствии с данными работы [8], более вероятно образование соединений **2a–c**, однако температура плавления синтезированного нами из 4-анилино-4-тиоксобутан-2-она продукта (148–150 °C) существенно отличается от температуры плавления, приведенной в работе [7] для 1,3-диметил-5-фениламинопиразола (95 °C). Поэтому для идентификации указанного соединения был использован метод РСА и было установлено, что оно является 1,3-диметил-5-фениламинопиразолом (**2a**) (рис. 1 и табл. 3).

Т а б л и ц а 1

Характеристики соединений 2–5 и 7–9

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °C	Выход, %
		C	H	N		
<b>2a</b>	$\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_3$	<u>70.71</u>	<u>6.88</u>	<u>22.10</u>	148–150	86
		70.56	7.00	22.44		
<b>2b</b>	$\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{ClN}_3$	<u>59.44</u>	<u>5.58</u>	<u>19.10</u>	95–97	67
		59.60	5.46	18.95		
<b>2c</b>	$\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{BrN}_3$	<u>49.78</u>	<u>4.81</u>	<u>15.71</u>	120–122	73
		49.64	4.54	15.79		
<b>3a</b>	$\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_3$	<u>70.49</u>	<u>6.74</u>	<u>22.34</u>	115–117	21
		70.56	7.00	22.44		
<b>4a</b>	$\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{BrN}_3$	<u>49.48</u>	<u>4.69</u>	<u>15.60</u>	105–107	70
		49.64	4.54	15.79		
<b>4b</b>	$\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{BrClN}_3$	<u>43.61</u>	<u>3.39</u>	<u>13.74</u>	115–117	62
		43.95	3.69	13.98		
<b>4c</b>	$\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{Br}_2\text{N}_3$	<u>38.58</u>	<u>3.46</u>	<u>12.04</u>	129–30	64
		38.29	3.21	12.18		
<b>5a</b>	$\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{ClN}_3$	<u>59.83</u>	<u>5.23</u>	<u>18.71</u>	108–110	58
		59.60	5.46	18.95		
<b>5b</b>	$\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{Cl}_2\text{N}_3$	<u>51.44</u>	<u>4.40</u>	<u>16.68</u>	93–95	65
		51.58	4.33	16.41		
<b>7</b>	$\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{IN}_3$	<u>43.83</u>	<u>5.16</u>	<u>12.89</u>	184–186	68
		43.78	4.90	12.76		
<b>8</b>	$\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{N}_3$	<u>71.53</u>	<u>7.64</u>	<u>20.95</u>	80–82	77
		71.61	7.51	20.88		
<b>9</b>	$\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{ClN}_3$	<u>60.48</u>	<u>6.56</u>	<u>17.83</u>	238–240	85
		60.63	6.78	17.68		

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  соединений 2–5 и 7–9

Соединение	Химические сдвиги (ДМСО- $d_6$ ), $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц)
<b>2a</b>	2.09 (3H, с, CH <sub>3</sub> -3); 3.55 (3H, с, CH <sub>3</sub> -1); 5.77 (1H, с, Н-4 пиразол); 6.75–7.18 (5H, м, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ); 7.88 (1H, с, NH)
<b>2b</b>	2.16 (3H, с, CH <sub>3</sub> -3); 3.09 (3H, с, CH <sub>3</sub> -1); 5.91 (1H, с, Н-4 пиразол); 6.95 (2H, д, $J = 10.1$ , <i>o</i> -H <sub>Ar</sub> ); 7.28 (2H, д, $J = 10.1$ , <i>m</i> -H <sub>Ar</sub> ); 8.45 (1H, с, NH)
<b>2c</b>	2.16 (3H, с, CH <sub>3</sub> -3); 3.61 (3H, с, CH <sub>3</sub> -1); 5.93 (1H, с, Н-4 пиразол); 6.87 (2H, д, $J = 11.0$ , <i>o</i> -H <sub>Ar</sub> ); 7.41 (2H, д, $J = 11.0$ , <i>m</i> -H <sub>Ar</sub> ); 8.48 (1H, с, NH)
<b>3a</b>	2.19 (3H, с, CH <sub>3</sub> -5); 3.60 (3H, с, CH <sub>3</sub> -1); 5.60 (1H, с, Н-4 пиразол); 6.67–7.28 (5H, м, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ); 8.26 (1H, с, NH)
<b>4a</b>	2.14 (3H, с, CH <sub>3</sub> -3); 3.58 (3H, с, CH <sub>3</sub> -1); 6.52–7.15 (5H, м, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ); 7.89 (1H, с, NH)
<b>4b</b>	2.12 (3H, с, CH <sub>3</sub> -3); 3.56 (3H, с, CH <sub>3</sub> -1); 6.56 (2H, д, $J = 9.7$ , <i>o</i> -H <sub>Ar</sub> ); 7.20 (2H, д, $J = 9.7$ , <i>m</i> -H <sub>Ar</sub> ); 8.09 (1H, с, NH)
<b>4c</b>	2.13 (3H, с, CH <sub>3</sub> -3); 3.56 (3H, с, CH <sub>3</sub> -1); 6.47 (2H, д, $J = 9.2$ , <i>o</i> -H <sub>Ar</sub> ); 7.30 (2H, д, $J = 9.2$ , <i>m</i> -H <sub>Ar</sub> ); 8.14 (1H, с, NH)
<b>5a</b>	2.13 (3H, с, CH <sub>3</sub> -3); 3.56 (3H, с, CH <sub>3</sub> -1); 6.54–7.13 (5H, м, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ); 7.95 (1H, с, NH)
<b>5b</b>	2.12 (3H, с, CH <sub>3</sub> -3); 3.55 (3H, с, CH <sub>3</sub> -1); 6.55 (2H, д, $J = 10.1$ , <i>o</i> -H <sub>Ar</sub> ); 7.21 (2H, д, $J = 10.1$ , <i>m</i> -H <sub>Ar</sub> ); 8.15 (1H, с, NH)
<b>7</b>	2.37 (3H, с, CH <sub>3</sub> -5); 3.79 (3H, с, CH <sub>3</sub> -1); 3.88 (3H, с, CH <sub>3</sub> -2); 6.27 (1H, с, Н-4 пиразол); 7.08–7.39 (5H, м, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ); 9.23 (1H, с, NH)
<b>8</b>	2.08 (3H, с, CH <sub>3</sub> -5); 3.20 (3H, с, CH <sub>3</sub> -1); 3.25 (3H, с, CH <sub>3</sub> -2); 5.52 (1H, с, Н-4 пиразол); 6.65–7.16 (5H, м, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )
<b>9</b>	2.36 (3H, с, CH <sub>3</sub> -5); 3.76 (3H, с, CH <sub>3</sub> -1); 3.98 (3H, с, CH <sub>3</sub> -2); 6.26 (1H, с, Н-4 пиразол); 7.10–7.38 (5H, м, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ); 10.05 (1H, с, NH)

Пиразольный цикл  $\text{N}_{(1)}\text{N}_{(2)}\text{C}_{(1)}\text{C}_{(2)}\text{C}_{(3)}$  – плоский: отклонения атомов от среднеквадратичной плоскости не превышают 0.007 Å. Геометрические параметры этого цикла указывают на значительную делокализацию электронной плотности, что довольно обычно для подобных систем. Группировка  $\text{C}_{(3)}\text{N}_{(3)}\text{C}_{(6-11)}$  плоская в пределах 0.020 Å и образует с пятичленным циклом двугранный угол 76.2°. Атомы  $\text{N}_{(2)}$  и  $\text{N}_{(3)}$  имеют, соответственно, плоскотригональную и слегка пирамидальную конфигурацию связей (сумма валентных углов 359.9 и 350.8°). В кристалле молекулы **2a** посредством межмолекулярных водородных связей  $\text{N}_{(3)}\text{---H}_{(3)}\cdots\text{N}_{(1)}$  средней прочности ( $\text{N}_{(3)}\cdots\text{N}_{(1)}$  3.00(6),  $\text{N}_{(1)}\cdots\text{H}_{(3)}$  2.10(6),  $\text{N}_{(3)}\text{---H}_{(3)}$  0.90(6) Å,  $\text{N}_{(3)}\text{H}_{(3)}\text{N}_{(1)}$  174(3)°) объединены в бесконечные цепочки (рис. 2).

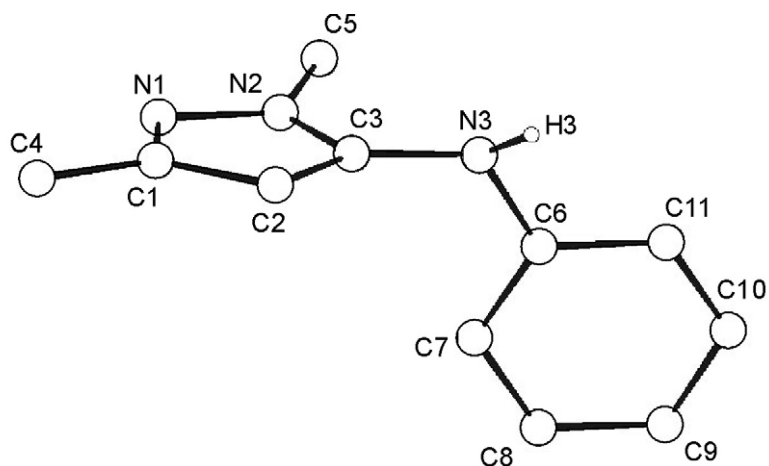


Рис. 1. Общий вид молекулы **2a** с нумерацией атомов

Так как 5-ариламино-1,3-диметилпиразолы **2a–c** являются малоизученными соединениями, нами было проведено их хлорирование (сульфурилхлоридом в бензоле) и бромирование (раствором брома в уксусной кислоте). В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  продуктов галогенирования (**4**, **5**) по сравнению со спектрами исходных соединений **2a–c** отсутствует сигнал протона пиразольного кольца (синглет в области 5.77–5.93 м. д.).

Чтобы выяснить структуру соединения, которое, согласно [7], является результатом разложения четвертичной пиразолиевой соли **9**, нами был проведен ряд превращений. Пиразол **2a** под действием диметилсульфата был превращен в метилсульфат 5-анилино-1,2,3-триметил-1H-пиразолия (**6**).

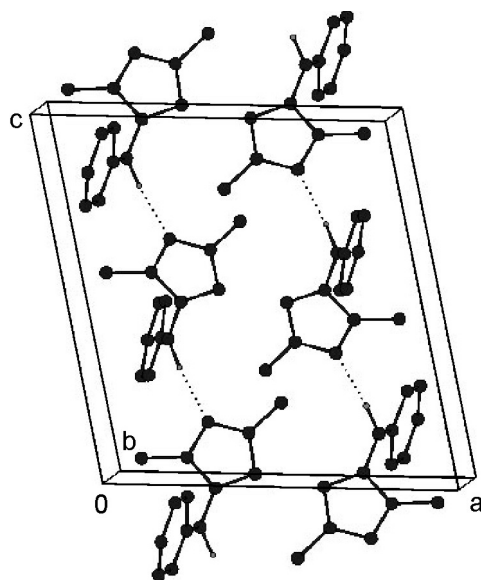


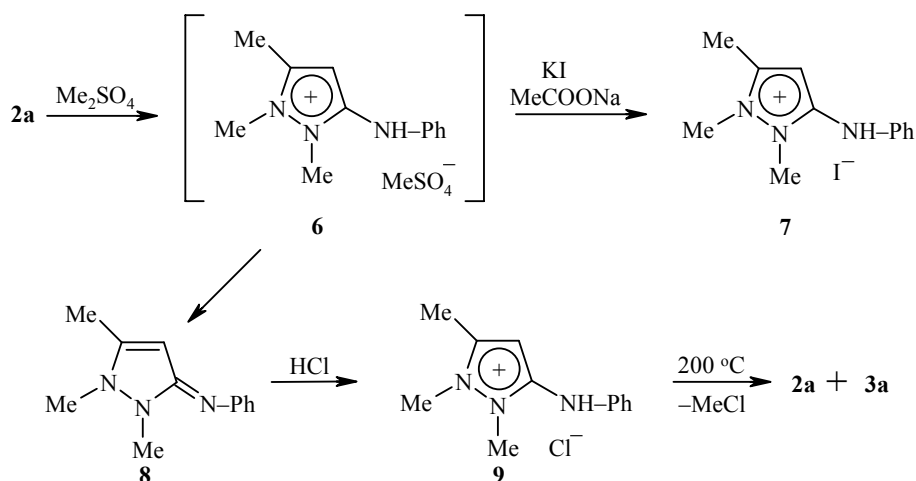
Рис. 2. Кристаллическая упаковка соединения **2a** (пунктирными линиями обозначены межмолекулярные водородные связи)

Межатомные расстояния ( $d$ ) и валентные углы ( $\omega$ ) в молекуле соединения **2a**

Связь	$d$ , Å	Угол	$\omega$ , град.
N <sub>(1)</sub> -N <sub>(2)</sub>	1.361(6)	N <sub>(2)</sub> -N <sub>(1)</sub> -C <sub>(1)</sub>	104.7(4)
N <sub>(1)</sub> -C <sub>(1)</sub>	1.328(6)	N <sub>(1)</sub> -N <sub>(2)</sub> -C <sub>(3)</sub>	112.0(4)
N <sub>(2)</sub> -C <sub>(3)</sub>	1.339(6)	N <sub>(1)</sub> -N <sub>(2)</sub> -C <sub>(5)</sub>	120.1(4)
N <sub>(2)</sub> -C <sub>(5)</sub>	1.454(6)	C <sub>(3)</sub> -N <sub>(2)</sub> -C <sub>(5)</sub>	127.8(4)
N <sub>(3)</sub> -C <sub>(3)</sub>	1.395(7)	C <sub>(3)</sub> -N <sub>(3)</sub> -C <sub>(6)</sub>	120.5(5)
N <sub>(3)</sub> -C <sub>(6)</sub>	1.418(7)	N <sub>(1)</sub> -C <sub>(1)</sub> -C <sub>(2)</sub>	111.1(4)
C <sub>(1)</sub> -C <sub>(2)</sub>	1.403(7)	C <sub>(1)</sub> -C <sub>(2)</sub> -C <sub>(3)</sub>	105.0(4)
C <sub>(1)</sub> -C <sub>(4)</sub>	1.481(8)	N <sub>(2)</sub> -C <sub>(3)</sub> -C <sub>(2)</sub>	107.1(4)
C <sub>(2)</sub> -C <sub>(3)</sub>	1.371(7)		

Соединение **6** было обработано раствором гидроксида натрия, при этом был получен имин **8**, который при взаимодействии с газообразным HCl в сухом эфире образует пиразолийхлорид **9**. Четвертичную соль **9** разлагали по методике [7]. Температура плавления синтезированного таким образом вещества 94–95 °С соответствовала данным [7]. С помощью спектроскопии ЯМР <sup>1</sup>H установлено, что результатом термического разложения **9** является не 1,3-диметил-5-фениламинопиразол **2a**, как указано в [7], а смесь его с изомерным 1,5-диметил-3-фениламинопиразолом (**3a**) в соотношении ~1:1.

Образование двух изомерных пиразолов **2a** и **3a** в равном соотношении свидетельствует о примерно одинаковой локализации положительного заряда на обоих атомах азота пиразольного цикла пиразолийхлорида **9**.



Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  1,5-диметил-3-фениламинопиразола **3a** несколько отличается от спектра ЯМР  $^1\text{H}$  1,3-диметил-5-фениламинопиразола **2a** – сигнал протона пиразольного кольца соединения **3a** сдвинут на 0.17 м. д. в сильное поле, а сигнал группы NH – на 0.38 м. д. в слабое поле по сравнению с сигналами этих же протонов изомерного соединения **2a**. По всей видимости, это связано с тем, что в пиразоле **3a** две метильные группы, которые находятся в положениях 1 и 5 пиразольного кольца, слегка поляризуют молекулу **3a** по сравнению с изомерным пиразолом **2a**.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  записаны на приборе Varian-300 (300 МГц), внутренний стандарт TMS.

4-Ариламино-4-тиоксо-2-бутаноны синтезированы по методике [8].

**5-Ариламино-1,3-диметилпиразолы 2a–c.** К раствору 0.01 моль 4-ариламино-4-тиоксо-2-бутанола **1** в 40 мл уксусной кислоты при 20 °С добавляют раствор 0.012 моль метилгидразина в 10 мл воды и оставляют на 24 ч. Реакционную массу разбавляют 100 мл холодной воды и фильтруют. В фильтрат добавляют 50 мл насыщенного раствора ацетата натрия и выдерживают 5 ч при 4 °С. Выпавшие кристаллы **2a–c** отфильтровывают, высушивают и перекристаллизовывают из водного спирта (1 : 1).

**Рентгеноструктурное исследование соединения 2a.** Кристаллы соединения **2a** моноклинные,  $a = 11.187(7)$ ,  $b = 7.826(4)$ ,  $c = 11.876(9)$  Å,  $\beta = 102.11(7)^\circ$ ,  $V = 1016.6$  Å<sup>3</sup>,  $Z = 4$ ,  $M = 187.25$ ,  $d = 1.22$  г/см<sup>3</sup>, пространственная группа  $P2_1/c$ ,  $\mu = 0.71$  см<sup>-1</sup>,  $F(000) = 400$ , размеры кристалла  $0.25 \times 0.41 \times 0.47$  мм. Кристаллографические измерения проводились при 18 °С на автоматическом 4-кружном дифрактометре Enraf–Nonius CAD-4 (MoK $_{\alpha}$ -излучение,  $\lambda = 0.71069$  Å, отношение скоростей сканирования  $\omega/2\theta = 1.2$ ,  $2 < \theta < 25^\circ$ , сегмент сферы  $0 < h < 12$ ,  $0 < k < 8$ ,  $-13 < l < 13$ ). Всего было собрано 1836 отражений, из которых 1597 являются симметрически независимыми ( $R_{\text{int}} = 0.035$ ). Структура расшифрована прямым методом и уточнена МНК в полноматричном анизотропном приближении с использованием комплекса программ CRYSTALS [10]. В уточнении использовано 710 отражений с  $I > 4\sigma(I)$  (131 уточняемый параметр, число отражений на параметр 5.5). Все атомы водорода были выявлены из разностного синтеза электронной плотности и включены в уточнение с фиксированными позиционными и тепловыми параметрами (только атом H<sub>(3)</sub>, участвующий в образовании межмолекулярной водородной связи, был уточнен изотропно). Учет поглощения в кристалле был выполнен с помощью метода азимутального сканирования [11]. При уточнении использована весовая схема Чебышева [12] с пятью параметрами: 0.85, -0.10, 0.60, -0.17 и 0.14. Окончательные значения факторов расходимости  $R = 0.058$  и  $R_w = 0.065$ , GOF = 1.207. Остаточная электронная плотность из разностного ряда Фурье 0.25 и -0.25 е/Å<sup>3</sup>. Координаты атомов приведены в табл. 2. Полный набор кристаллографических данных депонирован в Кембриджском банке структурных данных (регистр. No CCDC 176864).

**5-Ариламино-4-бром-1,3-диметилпиразолы 4a–c.** К раствору 0.01 моль соединения **2** в 20 мл уксусной кислоты при 20 °С добавляют раствор 0.01 моль брома в 10 мл уксусной кислоты. Перемешивают 4 ч, реакционную массу разбавляют 40 мл насыщенного раствора ацетата натрия. Выпавший продукт **4a–c** отфильтровывают, высушивают и перекристаллизовывают из этанола.

**5-Ариламино-1,3-диметил-4-хлорпиразолы 5a,b.** К раствору 0.01 моль соединения **2a,b** в 20 мл бензола при 20 °С добавляют раствор 0.01 моль сульфурилхлорида в 10 мл бензола. Перемешивают 6 ч, реакционную массу промывают раствором ацетата натрия, высушивают сульфатом магния и упаривают в вакууме водоструйного насоса. Выделившиеся кристаллы **5a,b** перекристаллизовывают из этанола.

**Иодид 3-анилино-1,2,5-триметил-1Н-пиразолия (7).** Смесь 0.01 моль пиразола **2a** и 0.02 моль диметилсульфата нагревают при 150 °С в течение 10 мин, охлаждают, добавляют 5 мл воды и нагревают до полного растворения. Затем к реакционной смеси добавляют насыщенный водный раствор KI. Выпавший осадок **7** отфильтровывают, промывают этанолом (2 раза по 5 мл) и высушивают.

**1,2,5-Триметил-3-фенилимино-2,3-дигидропиразол (8).** Смесь 0.05 моль пиразола **2a** и 0.1 моль диметилсульфата нагревают при 150 °С в течение 10 мин, охлаждают, добавляют 5 мл воды и нагревают до полного растворения. Охлаждают и обрабатывают водным 20% раствором гидроксида натрия до сильнощелочной реакции. Экстрагируют диэтиловым эфиром (2 раза по 20 мл). Объединенные эфирные вытяжки высушивают сульфатом магния, затем эфир упаривают в вакууме водоструйного насоса. При выдерживании при 4 °С получают **8** в виде бесцветного кристаллического вещества с характерным запахом.

**Хлорид 3-анилино-1,2,5-триметил-1H-пиразолия (9).** Через раствор 0.01 моль соединения **8** в 30 мл эфира при 20 °С пропускают ток сухого хлороводорода в течение 20 мин, продукт реакции **9** при этом выделяется в виде быстро твердеющего масла. Его выдерживают 2 ч при 4 °С, отфильтровывают и промывают эфиром (2 раза по 10 мл).

**Дегалогеналкилирование соединения 9.** Нагревают 0.01 моль хлорида **9** в вакууме водоструйного насоса при 200 °С. При этом происходит выделение газов, а продукты реакции возгоняются и оседают на холодных стенках колбы в виде быстро твердеющего масла. После кристаллизации продукта реакции из гексана получают иглы с т. пл. 94–95 °С. Путем дробной кристаллизации из гексана выделяют 1,5-диметил-3-фениламинопиразола **3a**.

*Авторы выражают благодарность фирме "Aventis" (Германия) за финансовую поддержку исследований.*

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. D. R. Gupta, Sh. Naithani, *Acta Chim. Hung.*, **126**, 855 (1989).
2. R. G. Harrison, W. B. Jamieson, W. J. Ross, J. C. Saunders, Ger. Offen. 2625227 (1975); *Chem. Abstr.*, **86**, 155658 (1977).
3. C. M. Passarotti, M. Valenti, M. Grianti, *Curr. Toxicol. Ther.*, **1**, 89 (1993); *Chem. Abstr.*, **123**, 74469 (1995).
4. K. Nebel, H. G. Brunner, PCT Int. Appl. WO 96 01254 (1996); *Chem. Abstr.*, **124**, 289531 (1996).
5. M. Heil, N. Lui, C. Erdelen U. Wachendorf-Neumann, H. W. Dehne, Ger. Pat. 4405207 (1995); *Chem. Abstr.*, **124**, 8808 (1996).
6. O. Schallner, R. Gehring, E. Klauke, J. Stetter, Ger. Pat. 3402308 (1984); *Chem. Abstr.*, **104**, 34075 (1986).
7. A. Mihaelis, A. Lachwitz, *Ber.*, **43**, 2114 (1910).
8. А. Н. Борисевич, П. С. Пелькис, *XTC*, 312 (1969).
9. L. J. Missio, H. S. Braibante, M. E. F. Braibante, *J. Heterocycl. Chem.*, **33**, 1243 (1996).
10. D. J. Watkin, C. K. Prout, J. R. Carruthers, P. W. Betteridge, CRYSTALS Issue 10. Chemical Crystallography Laboratory, University of Oxford, Oxford, 1996.
11. A. C. T. North, D. C. Phillips, F. S. Mathews, *Acta Crystallogr.*, **A24**, 351 (1968).
12. J. R. Carrythers, D. J. Watkin, *Acta Crystallogr.*, **A35**, 698 (1979).

*Институт органической химии  
НАН Украины, Киев 02094  
e-mail: iochkiev@ukrpack.net*

*Поступило в редакцию 30.12.2002*