

УДК 547.772

Т. А. Ковальчук, ассистент; Н. М. Кузьменок, доцент

СИНТЕЗ 5-АМИНО-3-(2-АРИЛВИНИЛ)-1-ТОЗИЛ-5-ФЕНИЛ-2-ПИРАЗОЛИНОВ

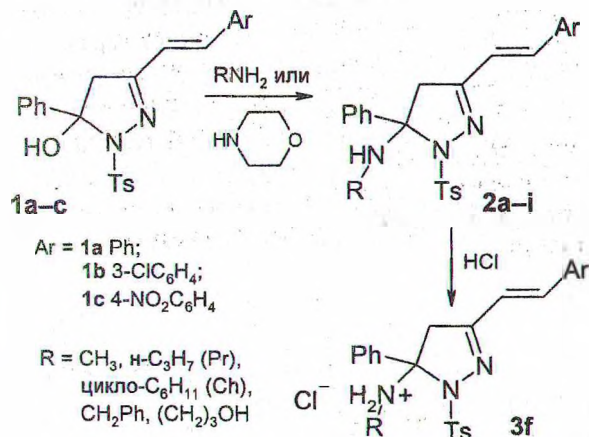
The results of researches on 5-R-amino-2-pyrazoline synthesis on the basis of 5-hydroxy-2-pyrazolines are given in this article. There are established that this reaction proceeds in mild conditions and yields depend on basicity of reagent.

Реализация кольчато-цепной таутомерии в ряду 5-гидрокси-5-метил-N-ацилзамещенных пиразолинов позволила использовать их в качестве удобных субстратов для прямого замещения полуаминальной гидроксильной группы на аминную [1-4].

Способность синтезированных нами 3-(2-арилвинил)-5-гидрокси-1-тозил-5-фенил-2-пиразолинов **1** трансформироваться в ациклические таутомеры послужила основанием для исследования их реакционной способности в отношении первичных и вторичных аминов с целью синтеза соответствующих 5-аминозамещенных производных ряда пиразола.

ниями основностей использованных аминов (табл. 1) [5].

Строение выделенных 5-амино-2-пиразолинов **2a-i** (табл. 2) подтверждается данными ИК- и ¹H ЯМР спектроскопии. Так, в ИК-спектрах данных соединений исчезает характеристическая полоса поглощения около 3505 см⁻¹, соответствующая гидроксильной группе исходных субстратов, и появляется слабая полоса валентных колебаний связи N-H при 3375-3385 см⁻¹ [6].



Установлено, что выдерживание 5-гидрокси-1-тозил-5-фенил-2-пиразолинов **1** с метил-, пропи-, циклогексил-, 3-гидроксипропил-, бензил-аминами и морфолином в мольном соотношении 1 : 1 - 1 : 2 в метаноле или тетрагидрофуране в течение 6-24 ч приводит к образованию 5-R-амино-3-(2-арилвинил)-1-тозил-5-фенил-2-пиразолинов **2a-i** с выходами 36-75%. Выходы 5-амино-2-пиразолинов **2a-i** в целом коррелируют со значе-

Таблица 1

Зависимость выхода соединений 2a-i от основности реагентов

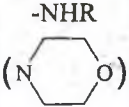
Амин	pKa	Продукт	Выход*, %
CH ₃ NH ₂	10,62	2a	70
		2f	75
PrNH ₂	10,53	2b	65
ChNH ₂	10,64	2c	69
PhCH ₂ NH ₂	9,33	2h	36

* Реакция проводилась в метаноле.

Таблица 2

Физико-химические характеристики соединений 2a-i

Соединение	Ar	-NHR (N O)	T _{пл.} , °C	Выход, %
2a	Ph	NHCH ₃	Масло	70
2b	Ph	NHPr	Масло	65
2c	Ph	NHCh	190-192	69
2d	Ph		Масло	50

Соединение	Ar	-NHR 	T _{пл} , °C	Выход, %
2e	-Cl-C ₆ H ₄	NHPr	Масло	62
2f	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	NHCH ₃	169–171	75
2g	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	NHCh	Масло	71
2h	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	NHCH ₂ Ph	230 с разл.	36
2i	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	NH(CH ₂) ₃ OH	Масло	46

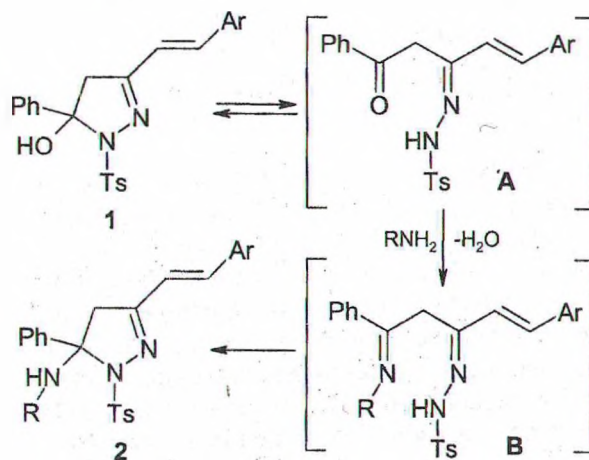
В спектрах ¹H ЯМР 5-амино-2-пиразолинов 2a–i (табл. 3) появляются сигналы (сигнал) протонов, мультиплетность и интегральные характеристики которых соответствуют строению N-алкильных заместителей R. Сигналы протонов винильной группы, ароматических колец и пиразолинового цикла соединений 2a–i в сравнении с 5-гидрокси-2-пиразолинами 1 остаются без изменения или смещаются незначительно.

Таблица 3
Данные ¹H ЯМР соединений 2a–i

Соединение	Спектр ¹ H ЯМР (CDCl ₃ , 400 МГц): δ, м. д. (интегральная интенсивность, мультиплетность сигнала, КССВ, Гц, отнесение сигнала)
2a	2,41 (3H, с., CH ₃), 2,46 (3H, с., CH ₃ NH), 3,16 (1H, д., J = 18,0, CH ₂), 3,40 (1H, д., J = 18,0, CH ₂), 6,63 (1H, д., J = 16,4, CH=), 7,07 (1H, д., J = 16,4, CH=), 7,19...7,50 (12H, м., аром.), 7,65 (2H, д., J = 8,3, C ₆ H ₄)
2b	0,96 (3H, т., J = 7,3, CH ₃), 1,60 (2H, м., CH ₂), 2,40 (3H, с., CH ₃), 2,57 (2H, м., CH ₂), 3,14 (1H, д., J = 18,0, CH ₂), 3,37 (1H, д., J = 18,0, CH ₂), 6,61 (1H, д., J = 16,4, CH=), 7,05 (1H, д., J = 16,4, CH=), 7,19...7,43 (12H, м., аром.), 7,59 (2H, д., J = 8,3, C ₆ H ₄)
2c	1,20...2,25 (10H, м., C ₆ H ₁₁), 2,38 (3H, с., CH ₃), 2,81 (1H, м., C ₆ H ₁₁), 3,17 (1H, д., J = 18,0, CH ₂), 3,56 (1H, д., J = 18,0, CH ₂), 6,60 (1H, д., J = 16,4, CH=), 7,10 (1H, д., J = 16,4, CH=), 7,12...7,45 (14H, м., аром.)
2d	2,40 (3H, с., CH ₃), 2,99 (4H, м., CH ₂ NCH ₂), 3,46 (1H, д., J = 17,9, CH ₂), 3,64 (1H, д., J = 17,9, CH ₂), 3,76 (4H, м., CH ₂ OCH ₂), 6,63 (1H, д., J = 16,4, CH=), 7,02 (1H, д., J = 16,4, CH=), 7,22...7,71 (14H, м., аром.)
2e	0,97 (3H, т., J = 7,3, CH ₃), 1,61 (2H, м., CH ₂), 2,41 (3H, с., CH ₃), 2,56 (2H, м., CH ₂), 3,12 (1H, д., J = 18,0, CH ₂), 3,35 (1H, д., J = 18,0, CH ₂), 6,53 (1H, д., J = 16,4, CH=), 7,04 (1H, д., J = 16,4, CH=), 7,21...7,51 (11H, м., аром.), 7,59 (2H, д., J = 8,3, C ₆ H ₄)

Соединение	Спектр ¹ H ЯМР (CDCl ₃ , 400 МГц): δ, м. д. (интегральная интенсивность, мультиплетность сигнала, КССВ, Гц, отнесение сигнала)
2f	2,41 (3H, с., CH ₃), 2,46 (3H, с., CH ₃), 3,17 (1H, д., J = 18,2, CH ₂), 3,42 (1H, д., J = 18,2, CH ₂), 6,65 (1H, д., J = 16,6, CH=), 7,19 (1H, д., J = 16,6, CH=), 7,21...7,35 (7H, м., аром.), 7,53 (2H, д., J = 9,0, C ₆ H ₄ NO ₂), 7,57 (2H, д., J = 8,4, C ₆ H ₄ CH ₃), 8,20 (2H, д., J = 9,0, C ₆ H ₄ NO ₂)
2g	1,21...2,27 (10H, м., C ₆ H ₁₁), 2,39 (3H, с., CH ₃), 2,83 (1H, м., C ₆ H ₁₁), 3,17 (1H, д., J = 18,0, CH ₂), 3,55 (1H, д., J = 18,0, CH ₂), 6,65 (1H, д., J = 16,4, CH=), 7,18 (1H, д., J = 16,4, CH=), 7,21...7,36 (7H, м., аром.), 7,53 (2H, д., J = 9,0, C ₆ H ₄ NO ₂), 7,57 (2H, д., J = 8,4, C ₆ H ₄ CH ₃), 8,20 (2H, д., J = 9,0, C ₆ H ₄ NO ₂)
2h	2,42 (3H, с., CH ₃), 3,18 (1H, д., J = 18,0, CH ₂), 3,44 (1H, д., J = 18,0, CH ₂), 4,82 (2H, д., J = 1,1, CH ₂ Ph), 6,57 (1H, д., J = 16,4, CH=), 7,11...7,80 (17H, м., аром, CH=), 8,19 (2H, д., J = 8,7, C ₆ H ₄ NO ₂), 8,39 (1H, уш. т., NH)
2i	1,88 (2H, м., CH ₂), 2,41 (3H, с., CH ₃), 2,69 (2H, м., CH ₂ NH), 3,18 (1H, д., J = 18,0, CH ₂), 3,42 (1H, д., J = 18,0, CH ₂), 3,86 (2H, м., CH ₂ OH), 6,45 (1H, д., J = 16,4, CH=), 7,18 (1H, д., J = 16,4, CH=), 7,20...7,56 (11H, м., аром.), 8,20 (2H, д., J = 8,7, C ₆ H ₄ NO ₂)

Образование 5-амино-1-тозил-5-фенил-2-пиразолинов 2a–i связано, очевидно, с участием ациклического таутомера А, нуклеофильная атака карбонильной группы которого амином приводит к промежуточному иминогидразону В. Циклизация последнего, включающая предпочтительную, в соответствии с правилом Болдуина [7], 5-exo-trig-атаку иминной группы, и ведет к 5-амино-2-пиразолинам 2a–i. В целом, формальным результатом этой реакции является прямое замещение гидроксильной группы на аминную.



Следует отметить, что замещение гидроксильной группы на аминную в случае 5-гидрокси-1-тозил-2-пиразолинов **1** протекает в значительно более мягких условиях по сравнению с описанными в литературе 1-ацил-5-гидрокси-2-пиразолинами, вступающими в данного типа реакции только на катализаторе или при высокой температуре [8].

На примере соединения **2f** показано, что синтезированные амины способны образовывать соответствующие гидрохлориды при пропускании сухого хлороводорода через эфирный раствор пиразолина.

Таким образом, на основе 5-гидрокси-1-тозил-5-фенил-2-пиразолинов разработан одностадийный метод замещения гидроксильной группы на аминную, что прозвонило осуществить синтез новых производных ряда пиразола.

Экспериментальная часть

Спектры ^1H ЯМР записаны в CDCl_3 на спектрометре Bruker AVANCE (400 МГц), внутренний стандарт гексаметилдисилоксан ($\text{ГМДС} = 0,055$ м. д.). Контроль за ходом реакции и за индивидуальностью полученных соединений осуществлялся методом ТСХ на пластинках «Silufol UV-254» и «Kieselgel 60 F₂₅₄».

3-(2-арилвинил)-5-метиламино-1-тозил-5-фенил-2-пиразолины **2a,f**: растворяют 5 ммоль 5-гидрокси-2-пиразолина **1a,c** в 20 мл метанола (раствор бесцветный) и добавляют по каплям 2-кратный мольный избыток метанольного раствора метиламина (используют заранее приготовленный продуванием сухого метиламина через метанол раствор с концентрацией 5,7 М). От первой капли реакционная смесь мгновенно окрашивается в оранжевый цвет, далее окраска углубляется. Смесь выдерживают при комнатной температуре 16–24 ч. За ходом реакции следят с помощью ТСХ. После исчезновения исходного 5-гидрокси-2-пиразолина **1a,c** растворитель и избыток амина упаривают в вакууме наполовину и отфильтровывают кристаллизующиеся 5-амино-2-пиразолины **2a,f**. Далее полностью отгоняют оставшийся растворитель и остаток перекристаллизовывают из смеси метанол – хлороформ (10 : 1), выделяя дополнительно пиразолины **2a,f**.

3-(2-арилвинил)-5-R-амино-1-тозил-5-фенил-2-пиразолины **2b,c,e**: растворяют 5 ммоль 5-гидрокси-2-пиразолина **1** в 30 мл метанола (раствор бесцветный или слегка желтоватый) и добавляют по каплям 5 ммоль пропил- или циклогексиламина. Раствор мгновенно окрашивается в оранжево-красный цвет. Смесь оставляют на 12–24 ч. За ходом реакции следят с помощью ТСХ: элюент эфир – гексан (2 : 1). Отношения R_f _{исх} / R_f _{прод} соединений **2b,c,e** находятся в интервале 0,55–0,76. После исчезнове-

ния исходного 5-гидрокси-2-пиразолина **1** растворитель упаривают и остаток разбавляют смесью хлороформ – метанол (1 : 1). Отфильтровывают твердый 5-амино-2-пиразолин **2c**. Маслообразные **2b** и **2e** помещают в водяную баню и вакуумируют несколько часов до исчезновения резкого запаха пропиламина.

3-(2-арилвинил)-5-R-амино-1-тозил-5-фенил-2-пиразолины **2d,g,h,i**: растворяют 5 ммоль 5-гидрокси-2-пиразолина **1** в 20 мл ТГФ (раствор бесцветный или слегка желтоватый) и добавляют 5,5 ммоль амина (раствор мгновенно окрашивается в оранжево-красный цвет). Смесь оставляют на 6–12 ч. За ходом реакции следят с помощью ТСХ. После исчезновения исходного 5-гидрокси-2-пиразолина **1** растворитель упаривают и масло профильтровывают через слой силикагеля (0,5 см), промывая эфиром. После упаривания эфира выделяют кристаллический пиразолин **2h** или маслообразные **2d,g,i**.

Гидрохлорид 5-метиламино-3-(2-(4-нитрофенил)-винил)-1-тозил-5-фенил-2-пиразолина **3f**: в 20 мл безводной смеси диэтилового эфира и ТГФ (3 : 1) растворяют 1 ммоль 5-гидрокси-2-пиразолина **2f**. Через раствор пропускают сухой хлористый водород. Гидрохлорид **3f** выпадает в виде белого осадка. Остаток упаривают, выделяя дополнительное количество гидрохлорида. Выход 92%. $T_m > 200^\circ\text{C}$ с разл.

Литература

1. Zelenin K. N., Alekseyev V. V., Tygysheva A. R., Yakimovitch S. I. 5-Hydroxy-4,5-Dihydropyrazoles // Tetrahedron. – 1995. – Vol. 51. – N 41. – P. 11251–11256.
2. Зеленин Е. Н., Тугушева А. Р., Якимович С. И., Алексеев В. В., Зерова И. В. 5-Гидрокси-2-пиразолины и некоторые их 1-замещенные аналоги // ХГС. – 2002. – № 6. – С. 762–770.
3. Ершов А. Ю. Взаимодействие 5-амино-2-изоксазолинов и 5-амино-2-пиразолинов с фенилизотиоцианатом // ЖОрХ. – 1995. – Т. 31. – № 7. – С. 1057–1059.
4. Ершов А. Ю., Гиндин В. А., Грибанов А. В. Рециклизация пиримидин-2(1H)-он-2-изоксазолин и 2-пиразолин // ЖОрХ. – 1997. – Т. 32. – № 3. – С. 438–441.
5. Свойства органических соединений: Справочник / Под ред. А. А. Потехина. – Л.: Химия, 1984. – 520 с.
6. Nakanishi K., Solomon P. H. Infrared Absorption Spectroscopy. – 2nd ed. – Emerson Adams Pr Inc., 1998.
7. Baldwin J. E. Rules for Ring Closure // J.C.S. Chem. Comm. – 1976. – P. 734–736.
8. Ершов А. Ю., Кошмина Н. В. 5-амино-1-ацетил-2-пиразолины // ЖОрХ. – 1998. – Т. 34. – № 6. – С. 953–954.