

УДК 547.77

СИНТЕЗ N-АЦИЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 1-ФЕНИЛ-3-МЕТИЛ-5-АМИНОПИРАЗОЛА

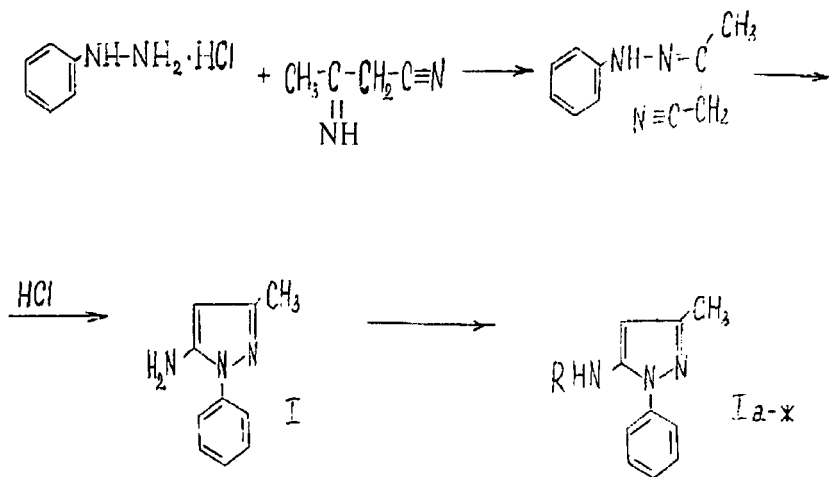
Н. Л. НАМ, И. И. ГРАНДБЕРГ, В. И. СОРОКИН

(Кафедра органической химии)

С целью получения новых биологически активных препаратов получен ряд ацильных производных 1-фенил-3-метил-5-аминопиразола.

Известно, что многие пирозольные структуры обладают ярко выраженной биологической активностью [1]. С этой целью мы синтезировали 1-фенил-3-метил-5-аминопиразол, несколько изменив известную методику [2],

и получили продукт с 88% выходом. Далее в стандартных условиях получили ряд ацильных производных по аминогруппе (1а — 1ж), в том числе и два сульфамидных производных (таблица).



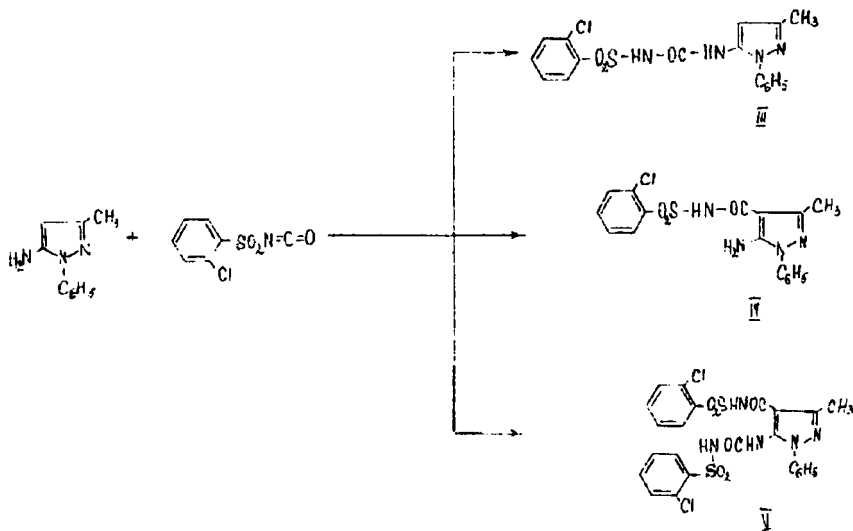
Элементный состав, выходы, УФ-, ИК-спектры и некоторые константы
N-ацильных производных 1-фенил-3-метил-5-аминопиперазола

№ соединени	Ацильный остаток в положении 5	УФ-спектр. $\lambda_{\text{м}}$ (μg)	ИК-спектр. cm^{-1}	$T_{\text{пл}}$, °C	Выход. %	R_f	Элементный состав, %		Брутто-формула
							C найд/выч.	H найд/выч.	
Ia	p-тозилсульфонил	231 (4.38) <u>246</u> (4.25) 298 (2.19)	1640 1600 1560	221	47	0.65	62.0/62.4	5.2/5.2	$C_{17}H_{17}N_3O_2S$
Iб	Бензол	235 (4.44)	1680, 1600 1540, 1350	114	56	0.48	73.2/73.6	5.3/5.4	$C_{17}H_{15}N_3O$
Iв	Ацетил	245 (4.34) 1555	1720, 1600,	$T_{\text{кп}}$ 182/3 мм	70	0.23	66.5/67,0	6,1/6,0	$C_{12}H_{13}N_3O$
Iг	C_6H_5NHCS	275 (4.51)	1600, 1550, 1460	165	12	0.64	69,0/69,4	5,3/5,3	$C_{17}H_{16}N_3S$
Iд	p-бромфенил-сульфат	241 (4.55) <u>298</u> (3.81)	1598, 1580, 1560, 1500, 1350	190	50	0.52	48.6/49,0	3,5/3,6	$C_{16}H_{14}N_3O_2SBr$
Iе	C_6H_5NHCO	246 (4.47) <u>309</u> (1,97)	1645, 1600, 1570, 1500	193	78	0.33	69,5/69,9	5,5/5,5	$C_{17}H_{16}N_4O$
Iж	p-хлорбензол	243 (4.49) <u>267</u> (4,35)	1660, 1600 1570, 1500	154	68	0.51	65,5/65,4	4,5/4,5	$C_{17}H_{14}N_3OCl$

Подчеркнуто — перетип.

Следует отметить, что экранированная и слабоосновная аминогруппа в соединении I легко реагирует с фенилизотиоцианатом. Даже при 10-часовом нагревании при кипении в диоксине выход продукта (Iг) достигает только 12%

Сложности возникли и при взаимодействии (I) с о-хлорфенилсульфонилизоцианатом (II). Мы получили смесь продуктов, разделить которую не удалось. Ранее сообщалось [3], что пиразолы со свободным 4-м положением легко ацилируются (II) именно в положение 4. Так как в (I) активность к электрофильному замещению должна быть дополнительно повышена за счет наличия NH₂-группы, то очевидно, что реакция (I) с (II) приводит, кроме целевого продукта (III), еще к (IV) и (V), образуемым за счет побочного ацилирования по 4-му положению.



Экспериментальная часть

ИК-спектры сняты на приборе Perkin-Elmer-577 в КВг. УФ-спектры зарегистрированы на спектрофотометре Specord-M в СН₂ОН. Хроматография проводилась на пластинках «Силуфол» в системе бензол-ацетон 5:1, проявление йодом и в УФ-свете. ПМР спектры сняты на приборе Bruker WM-250 в ДМСО-d₆.

1-фенил-3-метил-5-аммиопиразол

Смесь 100 мл концентрированной СН1 и 200 мл воды помещают в 2 л стакан и при хорошем размешивании мешалкой Хершберга прикапывают к ней за 10 мин 108 г (1 м) свежеперегнанного фенилгидразина. Затем к образовавшейся густой смеси за 10 мин присыпают 82 г (1 м) β-аминокротонитрила (диацетонитрил). При

этом солянокислый фенилгидразин растворяется и выделяется маслообразный затвердевающий фенилгидразон. Затем к смеси добавляют 200 мл концентрированной HCl и нагревают до кипения при размешивании 20 мин. Смесь охлаждают и затем осторожно нейтрализуют твердым NaOH, при этом сразу выпадают кристаллы аминопиразола. После охлаждения смеси кристаллы отделяют, промывают водой, кипятят при размешивании в 400 мл воды, снова охлаждают, отфильтровывают и тщательно сушат. Сухой аминопиразол для очистки растворяют при кипении в 150 мл бензола, отгоняют 50 мл влажного бензола и к остатку после охлаждения при энергичном размешивании медленно прибавляют 250 мл гексана. После охлаждения отфильтровывают кристаллы аминопиразола, промывают их 100 мл гексана и сушат. Получено 153 г (88%) 1-фенил-3-метил-5-аминопиперазола с $T_{пл} 111^{\circ} \text{C}$ [1].

Спектр ПМР: 3-CH, с., 2,11 м.д. инт. 3 протона; 4-H с., 5,36 м.д., инт. 1 протон; NH₂ уширенный сигнал в обл. 5,3 м.д. инт. 2 протона; о-протоны N-фенила 7,6 м.д., д., J=6 Гц, инт. 2 протона; п-протон 7,26 м.д., т., инт. 1 протон, м-протоны 7,45 м.д., д.д. инт. 2 протона.

1-фенил-3-метил-5-п-толил-сульфонилламинопиперазол (1a)

3,1 г (0,02 м) аминопиперазола (I) растворяют в 10 мл абс. пиридина и при размешивании медленно прикапывают раствор 3,81 г

(0,02 м) п-толуолсульфохлорида и 10 мл абс. диоксиана. Смесь оставляют на ночь. Затем нагревают на кипящей водяной бане 10 мин, охлаждают, разбавляют 25 мл воды и подкисляют муравьиной кислотой до pH 3. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, сушат, перекристаллизовывают из спирта. Константы приведены в таблице.

1-фенил-3-метил-5-бензоиламинопиперазол (1б)

Получен аналогично (1я) из 0,02 м амина (I) и 0,02 м хлористого бензоила (см. таблицу).

1-фенил-3-метил-5-ацетиламинопиперазол (1в)

Нагревают до кипения с обратным холодильником смесь 0,02 м амина (I) и 0,05 м уксусного ангидрида в течение 6 ч. Реакционную массу после отгонки уксусной кислоты и уксусного ангидрида разгоняют в вакууме. Продукт в виде густого масла светло-желтого цвета (см. таблицу).

1-фенил-3-метил-5-(2-N'-фенилтеоурендо)-нитразол (1г)

Получен нагреванием при кипении с обратным холодильником смеси 0,02 м амина (I) и 0,02 м фенилизотиоцианата в 15 мл абс. диоксиана 10 ч. Реакционную массу разбавляют 25 мл воды, отделяют маслообразный продукт и перекристаллизовывают из смеси бензол-гексан (1:2) (см. таблицу).

**1-фенил-3-метил-5-и-бром-
фенилсульфонилпиразол
(1д)**

Получен аналогично (1а) из 0,02 м амина (I) и 0,02 м п-бром-бензолсульфохлаорида (см. таблицу).

**1-фенил-3-метил-5-(2-N'-фенилу-
реидо)-пиразол (1с)**

В 20 мл абс бензола нагревали до кипения с обратным холодильником в течение 0,5 ч смеси 0,02 м амина (I) и 0,02 м фенилизотианата. Реакционную массу охлаждали, отфильтровывали выпавший осадок и промывали его абс. эфиром (см. таблицу).

**1-фенил-3-метил-5-п-
хлорбензоилпираминопипразол (1ж)**

Получен аналогично (1б) из 0,02 м амина (I) и 0,02 м п-хлор-бензоилхлорида (см. таблицу).

ЛИТЕРАТУРА

1. *Kost A. N., Grandberg I. I.* Progress in Pyrazole Chemistry. Advances in Heterocyclic Chemistry. New York, 1966, vol. 6, p. 377. —
2. *Mohr E. I.* pr. Chem., 1909, № 2, vol. 79, p. 16. 79, p. 16. —
3. *Нам Н. Л., Грандберг И. И., Со-
рокин В. И.* ХГС, 1996, № 2,
с. 210.

*Статья поступила 10 января
2000 г.*