

УДК 547.77.07

АЦИЛЬНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ 3-(п-АМИНОФЕНИЛ)-5-АМИНОПИРАЗОЛА И ЕГО N₁-ЗАМЕЩЕННЫХ**Н.Л. НАМ, И.И. ГРАНДБЕРГ, В.И. СОРОКИН**
(Кафедра органической химии)

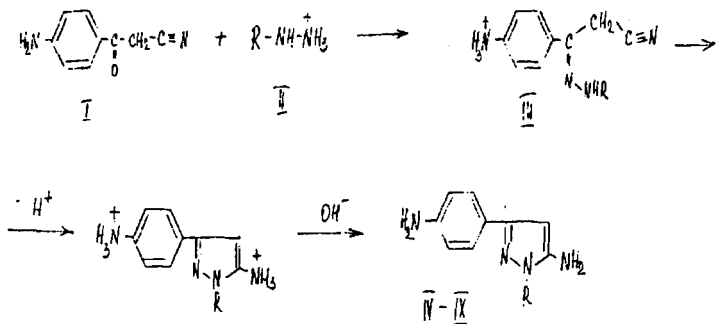
На базе 3-(п-аминофенил)-5-аминопиразола и его N₁-замещенных синтезированы ряды «диацильных» производных по обоим ароматическим аминогруппам с целью поиска новых высокоактивных фармакологических препаратов.

За последнее время в ряду пиразола обнаружены соединения с высокой физиологической активностью. Так, многие алкилпиразолы оказались бактериостатиками [5], причем сульфонамиды на основе аминопиразолов обладали ярко выраженным пролонгирующим действием [2, 4, 7, 8]. Ряд производных пиразола обладает успокаивающим действием на ЦНС [3, 6]. Среди аминопиримидинопиразолов были найдены активные противораковые препараты [9]. Несколько производных этого аминопиразола были описаны раньше [1].

На основе полученного нами ранее с Долгопрудненского завода тонкого органического синтеза п-амино- ω -цианоацетофенона I с рядом гидразинов II были получены с хорошими выходами 1-замещенные-5-амино-3-п-

аминофенилпиразолы IV—IX. Реакцию проводили двухстадийно, но без выделения промежуточного продукта III. Сначала при нагревании соли гидразина с I образовывался гидразон III, который циклизовался далее в IV под действием концентрированной соляной кислоты.

Следует заметить, что по этой известной методике [1] хорошо получались только N₁-арилзамещенные пиразолы. В случае самого гидразингидрата было необходимо нагревание I в его избытке, а при получении V образовывалась его смесь с незациклизовавшимся гидразоном. И только при нагревании этой смеси с алкогелем натрия удалось получить чистый продукт V. Таким образом, для циклизации β -кетонитрилов с алкилгидразинами в 5-ами-



$\overline{\text{IV}}$: R=H; $\overline{\text{V}}$: R=CH₃; $\overline{\text{VI}}$: R=C₆H₅; $\overline{\text{VII}}$: R=о-толил;

$\overline{\text{VIII}}$: R=п-толил; $\overline{\text{IX}}$: R=п-фенокси-3-сульфуренил.

нопиразолы, как и для циклизации эфиров β-кетокислот в 5-оксипиразолы (пиразолон-5), необходима щелочная среда. Константы и выходы аминопиразолов приведены в первых строках табл. 1—6, а отнесение сигналов в спектрах ПМР — в табл. 7 (нумерацию соединений см. в табл. 1—6).

Для получения «ацильных» производных по обеим аминогруппам мы использовали стандартные методы (см. экспериментальную часть). Следует отметить, что определенные трудности возникли при получении дибензоильного производного амина IV. При бензоилровании в пиридине мы получили продукт, содержащий 3 бензоильных остатка, довольно устойчивый к гидролизу водой. Только бензоилрование по Шоттен-Бауману позволило получить дибензоильное производное (табл. 1-IV6 и 7-IV6).

Определенные трудности возникли и при получении сульфонил-

карбамидных производных при обработке аминов о-хлорфенилсульфанилизоцианатом. По-видимому, в связи с высокой активностью аминопиразолов к электрофильному замещению шло не только «ацилирование» по аминогруппам, но и наблюдавшееся нами раньше ацилирование в 4 положении ядра [2a]. Это приводило к трудноразделимой смеси продуктов (выходы в табл. 1—5 для подразделов 2 даны на некристаллизованные соединения). Реакции аминов IV—VIII с уксусным ангидридом, хлористым бензоилом, п-толуолсульфохлоридом и получение дихлоргидратов проходили без осложнений и с высокими выходами (см. табл. 1—6).

Экспериментальная часть

ИК-спектры зарегистрированы на спектрометре Perkin-Elmer 577 в таблетках KCl. УФ-спектры сняты в спирте на спектрофотометре Specord M-40. ПМР-спектры зарегистрированы на приборе Bruker WM-250 в DMSO-d₆.

Выводы и константы 3-(п-аминофенил)-5-аминопиразола (IV)
и его производных

№	R	Выход, %	T _{пл.} , °C	ИК-спектр, см ⁻¹	УФ-спектр, нм (lg ε)	Элементный анализ, %		Брутто-формула
						С : найд/выч.	Н : найд/выч.	
IV Н	H	88	210	1110, 1280, 1485, 1610, 2950	251(4,41) 272(4,28)*	61,8/62,1	5,9/5,8	C ₉ H ₁₀ N ₄
IVа	CH ₃ CO	65	284	1610, 1680, 3220	202(4,40) 210(4,38)* 279(4,46)	59,7/60,4	5,8/5,4	C ₁₃ H ₁₄ N ₄ O ₂
IVб	C ₆ H ₅ CO	98	297	1660, 1685, 3360	228(4,02), 305(4,15)	72,6/72,2	4,7/4,4	C ₂₃ H ₁₈ N ₄ O ₂
IVв	p-CH ₃ C ₆ H ₄ SO ₂	43	231	1160, 1340, 1505, 1610, 1640, 3300	219(4,42)* 272(4,38)	56,8/57,3	4,7/4,6	C ₂₃ H ₂₂ N ₄ O ₄ S ₂
IVг	o-ClC ₆ H ₄ SO ₂ NHCO	88	301 (с разл.)	1160, 1360, 1610, 1700, 3400	214(4,67)* 266(4,42)* 275(4,50)* 281(4,53)	45,8/46,3	3,2/3,0	C ₂₃ H ₁₈ N ₆ O ₄ S ₂ Cl ₂
IVд	H · 2HCl	91	234	—	—	43,2/43,7	5,3/4,9	C ₉ H ₁₂ N ₄ Cl ₂

* Здесь и в табл. 2—5 — перепиб.

Выходы и константы 1-метил-3-(п-аминофенил)-5-аминопиперазола (V) и его производных

№	R	Выход, %	T _{пл.} , °C	ИК-спектр, см ⁻¹	УФ-спектр, нм (lg ε)	Элементный анализ, %		Брутто-формула
						C : найд./выч.	H : найд./выч.	
V	H	36	201	1260, 1430, 1490, 1595, 2950	254(4,34) 275(4,13)*	64,2/63,8	6,3/6,4	C ₁₀ H ₁₂ N ₄
Va	COCH ₃	63	228	1540, 1668, 2880	272(4,44)* 275(4,45) 287(4,44)*	59,0/58,8	6,2/5,9	C ₁₄ H ₁₆ N ₄ O ₂
Vб	C ₆ H ₅ CO	98	204	1525, 1650, 2890	220(4,44)* 292(4,48)	72,1/72,7	5,4/5,1	C ₂₁ H ₂₀ N ₄ O ₂
Vв	п-CH ₃ C ₆ H ₄ SO ₂	75	142	1190, 1530, 1610, 1615, 2880	273(4,59)* 279(4,59)	57,7/58,1	4,6/4,8	C ₂₁ H ₂₁ N ₄ O ₄ S ₂
Vг	о-ClC ₆ H ₄ SO ₂ NHCO	96	160 (с разл.)	1190, 1460, 1540, 2880	224(4,42)* 267(4,42)	46,5/46,2	3,4/3,2	C ₂₃ H ₂₀ N ₆ O ₆ Cl ₂ S ₂
Vд	H · HCl	94	222	—	—	45,6/46,0	5,7/5,4	C ₁₀ H ₁₄ N ₄ Cl ₂

Выходы и константы 1-фенил-3-(п-аминофенил)-5-аминопиразола и его производных (VI)

№	R	Выход, %	T _{пл.} , °C	ИК-спектр, см ⁻¹	УФ-спектр, нм (г/с)	Элементный анализ, %		Брутто-формула
						С : найд/выч.	Н : найд/выч.	
VI	H	87	147	1580, 1610, 3000	252(4,43)	71,7/72,0	5,7/5,6	C ₁₅ H ₁₄ N ₄
VIa	CH ₃ CO	91	198	1630, 1650, 2880	282(4,63)	67,9/68,3	5,4/5,4	C ₁₉ H ₁₆ N ₄ O ₂
VIb	C ₆ H ₅ CO	97	224	1650, 2880	298(4,67)	75,7/75,9	4,7/4,8	C ₂₉ H ₂₂ N ₄ O ₂
VIв	п-CH ₃ C ₆ H ₄ SO ₂	84	221	1185, 1520, 1610, 2880	220(4,33)* 276(4,34)	62,9/62,4	4,8/4,7	C ₂₉ H ₂₆ N ₄ O ₄ S ₂
VIг	о-ClC ₆ H ₄ SO ₂ NHCO	60	178 (с разл.)	1185, 1529, 1680, 2880	219(4,61)* 269(4,42)* 275(4,46)* 281(4,48)	51,4/50,8	3,6/3,2	C ₂₉ H ₂₂ N ₄ O ₆ S ₂ Cl ₂
VIд	H · 2HCl	94	191	—	—	55,2/55,7	5,4/5,0	C ₁₅ H ₁₆ N ₄ Cl ₂

Выходы и константы 1-о-толил-3(п-аминофенил)-5-аминопиразола и его производных (VII)

№	R	Выход, %	T _{пл.} , °C	ИК-спектр, см ⁻¹	УФ-спектр, нм (lg ε)	Элементный анализ, %		Брутто-формула
						С _{найд} /выч.	Н _{найд} /выч.	
VII Н		84	182	1260, 1420, 1460, 1560, 3000	260(4,56)	72,3/72,7	5,8/6,1	C ₁₆ H ₁₆ N ₄
VIIa	CH ₃ CO	41	149	1540, 1680, 3360	207(4,49)* 282(4,23) 296(4,08)*	68,3/68,9	6,0/5,6	C ₂₀ H ₂₀ N ₄ O ₂
VIIб	C ₆ H ₅ CO	98	231	1650, 1670, 3300	220(4,48)* 298(4,45)	75,8/76,3	4,6/5,0	C ₃₀ H ₂₄ N ₄ O ₂
VIIв	p-CH ₃ C ₆ H ₄ SO ₂	73	163	1175, 1540, 1620, 3300	207(4,68)* 224(4,38)* 269(4,20)	63,2/62,9	5,0/4,9	C ₃₀ H ₂₈ N ₄ O ₄ S ₂
VIIг	o-ClC ₆ H ₄ SO ₂ NHCO	96	194 (с разл.)	1170, 1550, 1730, 3400	274(4,45)* 280(4,48)	52,0/51,5	3,9/3,4	C ₃₀ H ₂₄ N ₄ O ₆ S ₂ Cl ₂
VIIд	H · HCl	94	218 (с разл.)	—	—	56,6/57,0	5,6/5,3	C ₁₆ H ₁₈ N ₄ Cl ₂

Выходы и константы 1-п-толил-3-(п-аминофенил)-5-аминопиперазола и его производных (VIII)

№	R	Выход, %	Т _{пл.} , °С	ИК-спектр, см ⁻¹	УФ-спектр, нм (lg ε)	Элементный анализ, %		Брутто-формула
						С : найд/выч.	Н : найд/выч.	
VIII H	H	86	168	1190, 1305, 1440, 1520, 1615, 3200	253(4,62)	72,2/72,7	6,4/6,1	C ₁₆ H ₁₆ N ₄
VIIIa	CH ₃ CO	75	181	1525, 1550, 1610, 1665, 3200	284(4,76)	68,5/68,9	5,9/5,6	C ₂₀ H ₂₀ N ₄ O ₂
VIIIб	C ₆ H ₅ CO	98	252	1540, 1660, 3300	223(4,63) 299(4,65)	75,9/76,3	5,4/5,0	C ₃₀ H ₂₄ N ₄ O ₂
VIIIв	п-CH ₃ C ₆ H ₄ SO ₂	53	199	1155, 1525, 1605, 1620, 3200	220(4,61)* 278(4,57)	62,8/62,9	5,1/4,9	C ₃₀ H ₂₈ N ₄ O ₄ S ₂
VIIIг	о-ClC ₆ H ₄ SO ₂ NHCO	50	208 (с разл.)	1165, 1520, 1540, 1665, 3300	217(4,59) 272(4,34)* 281(4,42)	51,1/51,5	3,9/3,4	C ₃₀ H ₂₄ N ₄ O ₆ S ₂ Cl ₂
VIIIд	H · HCl	97	224	—	—	56,4/57,0	5,8/5,3	C ₁₆ H ₁₈ N ₄ Cl ₂

Выходы и константы 1-п-феноксип-м-сульфофенил-3-(п-аминофенил)-5-аминопипразола (IX) и его производных

№	R	Выход, %	Т _{пл.} , °C	ИК-спектр, см ⁻¹	УФ-спектр, нм (lg ε)	Элементный анализ, %		Брутто-формула
						С : найд/выч.	Н : найд/выч.	
IX	H	94	330 с разл.	1010, 1080, 1170, 1220, 1500, 3000	260(3,49)	59,1/59,7	4,8/4,3	C ₂₁ H ₁₆ N ₄ O ₄ S
IXа	CH ₃ CO	68	370	1190, 1490, 1610, 1650, 1690, 3300	282(4,42) 350(3,29)	58,8/59,2	4,8/4,4	C ₂₄ H ₂₂ N ₄ O ₆ S
IXб	C ₆ H ₅ CO	64	370	1180, 1260, 1480, 1540, 1610, 1650, 3200	299(4,59)	66,0/66,6	4,5/4,1	C ₃₃ H ₃₀ N ₄ O ₆ S
IXв	п-CH ₃ C ₆ H ₄ SO ₂	57	285 с разл.	1160, 1190, 1480, 1640, 3200	280(4,82) 357(3,39)	57,0/57,5	4,6/4,1	C ₃₅ H ₃₀ N ₄ O ₈ S ₃

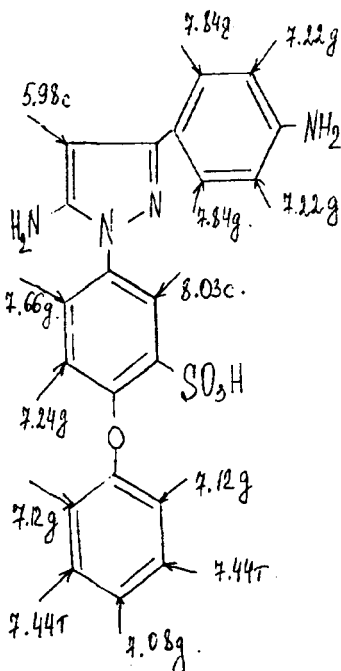
Спектры ПМР синтезированных соединений

№	Отнесение сигналов в спектре
IV	NH ₂ -группа: широкий горб в области 4,2—4,6 м.д.; Н в положении 4 пиразольного ядра: синглет 5,54 м.д.; о-протоны по отношению к NH ₂ -группе фенильного ядра: дублет 6,55 м.д. J = 7Гц; м-протоны по отношению к NH ₂ -группе фенильного ядра: дублет 7,27 м.д. J = 7Гц.
IVa	Н в положении 4 пиразольного ядра: синглет 6,72 м.д.; NH-амидные протоны: синглеты 9,79 и 10,32 м.д.; ароматические протоны: мультиплет 7,42—7,65 м.д.; CH ₃ -группы: синглеты 2,02 и 2,04 м.д.
IVб	Н в положении 4 пиразольного ядра: синглет 7,39 м.д.; NH-амидные протоны: синглеты 10,24 и 11,25 м.д.; ароматические протоны: мультиплет 7,51—8,14 м.д.
IVв	CH ₃ -группа: синглет 2,34 м.д.; Н в положении 4 пиразольного ядра: синглет 6,22 м.д.; о-протоны по отношению к NH ₂ -группе фенильного ядра: дублет 7,14 м.д.; м-протоны по отношению к NH ₂ -группе фенильного ядра: дублет 7,49 м.д.; о-протоны по отношению к SO ₂ NH-группе обоих ядер дают налагающиеся друг на друга дублеты в области 7,67 и 7,69 м.д.; м-протоны по отношению к SO ₂ NH-группе также дают налагающиеся друг на друга дублеты в области 7,34 и 7,36 м.д.; сульфамидные NH-протоны: синглет 10,18 м.д.
V	N-CH ₃ -группа: синглет 3,53 м.д.; NH ₂ -группа: широкий синглет 4,56 м.д.; NH ₂ -группа: широкий синглет 4,82 м.д.; Н в положении 4 пиразольного ядра: синглет 5,48 м.д.; о-протоны по отношению к NH ₂ -группе фенильного ядра: дублет 6,53 м.д., J = 8Гц; м-протоны по отношению к NH ₂ -группе фенильного ядра: дублет 7,32 м.д. J = 8Гц.
Vб	CH ₃ -группа: синглет 3,77 м.д.; Н в положении 4 пиразольного ядра: синглет 6,67 м.д.; ароматические протоны: мультиплет 7,5—8,05 м.д.; NH-амидные протоны: синглеты 10,16 и 10,2 м.д.
VI	NH ₂ -группа: широкий синглет 4,71 м.д.; Н в положении 4 пиразольного ядра: синглет 5,72 м.д.; NH ₂ -группа: широкий синглет 4,94 м.д.; о-протоны фенильного ядра в положении 3 пиразольного ядра по отношению к NH ₂ -группе: дублет 6,56 м.д., J = 7Гц; м-протоны там же: дублет 7,67 м.д., J = 7Гц; ароматические протоны N ₁ -фенильного ядра: мультиплет 7,22—7,42 м.д.
VII	CH ₃ -группа: синглет 2,22 м.д.; NH ₂ -группа: широкий синглет 5,03 м.д.; Н в положении 4 пиразольного ядра: синглет 5,74 м.д.; о-протоны по отношению к NH ₂ -группе фенильного ядра: дублет 6,67 м.д., J = 7Гц; протоны N-толильного ядра: мультиплет 7,36—7,46 м.д.; NH ₂ -группа: широкий синглет 5,19 м.д.
VIIIб	CH ₃ -группа: синглет 2,20 м.д.; Н в положении 4 пиразольного ядра: синглет 6,88 м.д.; ароматические протоны: мультиплет 7,25—8,05 м.д.; амидные протоны: синглеты 10,09 и 10,19 м.д.

№

Отнесение сигналов в спектре

- VIII CH_2 -группа: синглет 2,32 м.д.; NH_2 -группа: широкий синглет 5,52 м.д.; о-протоны фенильного ядра в положении 3 пиразольного ядра по отношению к NH_2 -группе: дублет 6,54 м.д., $J = 7\text{Гц}$; м-протоны там же: дублет 7,51 м.д., $J = 7\text{Гц}$; о-протоны по отношению к CH_2 -группе: дублет 7,46 м.д., $J = 7\text{Гц}$; м-протоны там же: дублет 7,30 м.д., $J = 7\text{Гц}$.
- IX Для точного отнесения сигналов в ароматической части молекулы дополнительно использованы спектры м-сульфо-п-феноксипенилгидразина и 1-(м-сульфо-п-феноксипенил)-3,5-диметилпиразола. $J_o = 7\text{Гц}$, $J_m = 2\text{Гц}$, $J_n = 0$. (См.схему).



Синтез ацетильных производных

К 0,01 моля амина, растворенного в 15 мл сухого пиридина, при размешивании медленно прикапывают 0,025 моля уксусного ангидрида. Реакционную массу оставляют на 1 ч, затем нагревают

на кипящей водяной бане 0,5 ч. Затем реакционную массу упаривают на ротаторном испарителе. Твердый остаток промывают водой, сушат и кристаллизуют из смеси изопропанол-бензол (1:2).

Синтез бензоильных производных (кроме IVб)

К 0,01 моля амина, растворенного в 15 мл абсолютно сухого пиридина, при размешивании медленно прикапывают 0,025 моля хлористого бензоила. Смесь оставляют на 1 ч и затем нагревают на кипящей водяной бане 0,5 ч. Смесь упаривают на ротаторном испарителе, сухой остаток тщательно промывают водой, сушат и кристаллизуют из смеси изопропанол-бензол (1:2). Соединение IVб получали в обычных условиях по Шоттен-Бауману.

Синтез п-толуолсульфамидных производных

К 0,01 моля амина, растворенного в 15 мл сухого пиридина, при размешивании медленно добавляют 0,025 моль п-толуолсульфохлорида. Реакционную массу оставляют на 1 ч, затем нагревают

на кипящей водяной бане 0,5 ч. Реакционную массу упаривают на роторном испарителе, остаток промывают водой, сушат и кристаллизуют из смеси изопропанол-бензол (1:1).

Синтез о-хлорфенилсульфокарбамидных производных

К 0,01 моля амина, растворенного в 20 мл сухого бензола, при размешивании медленно прикпаивают 0,021 моль о-хлорфенилсульфонизиоцианата, растворенного в 10 мл сухого бензола. Смесь оставляют на 1 ч и затем нагревают на кипящей водяной бане 0,5 ч. После охлаждения отфильтровывают кристаллы, промывают их бензолом, абсолютным эфиром и сушат.

Синтез дихлоргидратов

Смесь 15 мл диоксана, 2,5 мл концентрированной соляной кислоты и 0,01 моля аминопиразола

нагревали на кипящей водяной бане с размешиванием 0,5 ч. Осадок дихлоргидрата отфильтровывали, промывали абсолютным эфиром и сушили в вакууме.

ЛИТЕРАТУРА

1. Грандберг И.И., Дин-Вей-Пи, Кост А.Н. ЖОХ, 1961, т. 31, с. 2311. — 2. Грандберг И.И., Ключко Г.В. ЖОХ, 1962, т. 32, с. 1898. — 2а. Нам Н.Л., Грандберг И.И., Сорокин В.И. ХГС, 1994, № 1, с. 45. — 3. Яхонтов Л.М., Рубцов М.В. ЖОХ, 1960, т. 30, с. 1507. — 4. Checchi S., Rid M., Papi P. Gazz., 1955, vol. 85, S. 1558. — 5. Herrman E., Gablics J. Cancer Chemotherapy Rept., 1961, vol. 14, p. 85. — 6. Jenuen J. Ind. Chim. Belg., 1951, vol. 16, S. 472. — 7. Musante C. Gazz, 1943, vol. 73, S. 355. — 8. Taylor E.C., Barton J.W. Am. Chem. Soc., 1959, vol. 81, p. 2448. — 9. Sugasawa S., Yoneda N. Pharm. Bull., 1959, vol. 4, p. 360.
Статья поступила 20 января 1998 г.

SUMMARY

On the base of 3-(p-aminophenyl)-5-aminopyrazol and its N₁-substituted, sequenees of «deacil» derivatives for both aromatic aminogroups are synthesized to search new high-active pharmacological preparations.