

УДК 547.77.07

СИНТЕЗ 5-ОКСИПИРАЗОЛОВ С НЕКОТОРЫМИ ФУНКЦИОНАЛЬНЫМИ ЗАМЕСТИТЕЛЯМИ

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

(Кафедра органической химии)

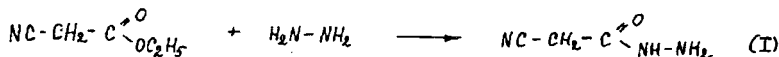
С целью выявления соединений с фармакологической активностью синтезирован ряд новых 5-оксипиразолов, изомерных пиразолонам-5 с функциональными заместителями в различных положениях ядра пиразола.

Известно, что соединения пиразольного ряда с некоторыми функциональными группами проявляют высокую фармакологическую активность. Крупные фармацевтические фирмы постоянно ведут широкий поиск в этой области [4—7].

Ранее нами был синтезирован ряд 5-оксипиразолов с пиримидиль-

ными заместителями [2]. В настоящей работе описаны предпринятые попытки получения новых 5-оксипиразолов, в частности, с нитрильными группами в боковых цепях.

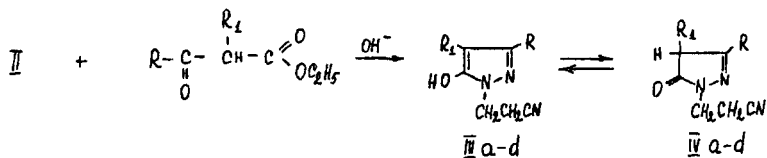
С этой целью мы получили гидразид циануксусной кислоты I и β-гидразинопропионитрил II по хорошо известным методикам.



Гидразин II циклизовался со всеми β-кетоэфирами в щелочной среде, давая соответствующие 5-оксипиразолы III (изомерные

пиразолонам-5 IV) с удовлетворительными выходами.

Выходы для 5-оксипиразолов с алкильными заместителями были

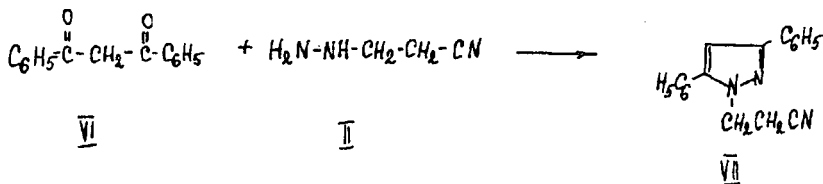


- а: $\text{R} = \text{CH}_3, \text{R}_1 = \text{C}_2\text{H}_5$
 б: $\text{R} = \text{CH}_3, \text{R}_1 = i\text{-C}_3\text{H}_7$
 в: $\text{R} = \text{C}_6\text{H}_5, \text{R}_1 = \text{H}$
 д: $\text{R} = n\text{-CH}_3\text{O-C}_6\text{H}_4, \text{R}_1 = \text{H}$

невысокими из-за хорошей растворимости их в воде при перекристаллизации. В связи с таутомерней $\text{III} \rightleftharpoons \text{IV}$ в спектрах ПМР сигналы отдельных протонов были уширены и спин-спиновое расщепление практически не наблюдалось (см. табл. 1). Была проверена возможность циклизации

β-дикетонов с гидразином II. Оказалось, что дибензоилметан (VI) гладко реагирует с гидразином (II), образуя 1-(β-цианоэтил)-3,5-дифенилпиразол (VII), полученный нами ранее циа. тилированием 3,5-дифенилпиразола [1].

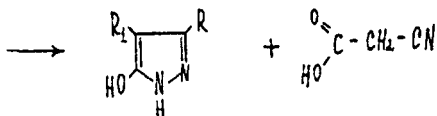
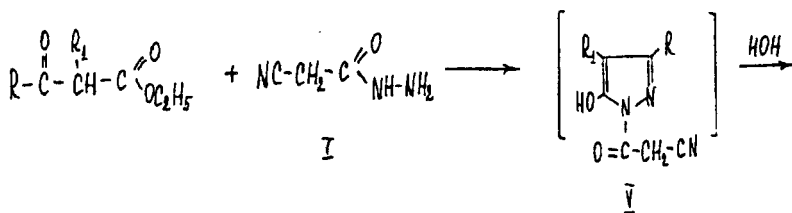
Все наши попытки получить соответствующие пиразолонны,



используя гидразид малеиновой кислоты (I), оказались безуспешными. Образующиеся структуры (V) являлись по существу «азолидами» [3] с высокой способностью к гидролизу, и во всех случаях получалась сложная смесь, выделение из которой чистого вещества (V) было неудачным.

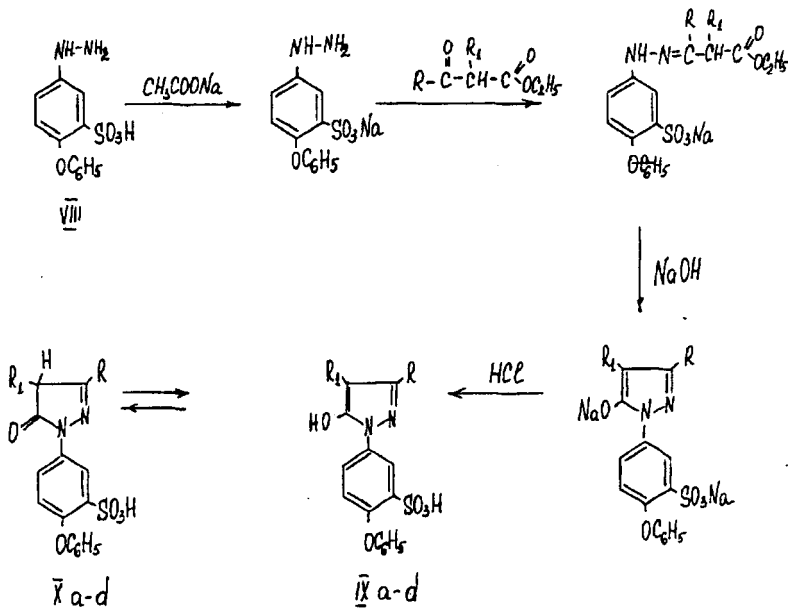
Ранее Ротенбергу [8] также не удалось зациклизовать в пиразолон гидразон, полученный из гидразида циануксусной кислоты (I) и ацетоуксусного эфира.

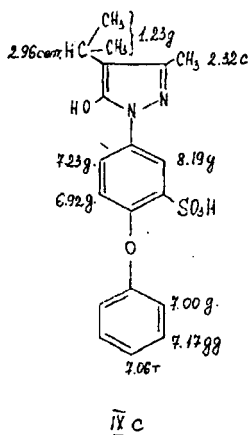
Следующая серия 5-оксипиразолов была синтезирована нами на базе 3-сульфо-4-феноксифенилгидразина (VIII) и ряда β-кетозэфиров. Примечательно, что реакция не протекала при нагревании в изопропанол, и гидразин (VIII) выделялся непрореагировавшим. Только циклизация в щелочной среде приводила к соответствующим 5-оксипиразолом (IX) (естественно, изомерным пиразолонам-5) (X a-d) с теми же вариантами R и R₁, как выше.



В спектре ПМР 5-оксипиразола, снятом в дейтерированном ДМСО, присутствовали сигналы, безупречно доказывающие существование его именно в форме (IX с), так как удалось точно соотносить все протоны, в том числе и ароматические.

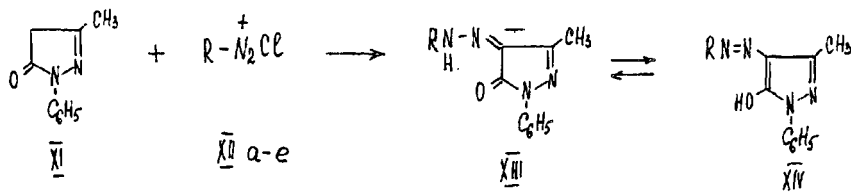
Следующая серия соединений XIII—XIV была получена нами на основе 1-фенил-3-метилпиразолона-5 (XI), который был продиазотирован солями диазония (XII), полученными из трех изомерных карбэтоксанилинов и 4- и 5-аминохинолинов.





Структуры (XIII \rightleftharpoons XIV) являются типичными пиразолоновыми красителями, ярко окрашенными в оранжевой области (см. табл. 3). Обычным образом м-сульфо-п-феноксифенилгидразин (VIII) в виде Na-соли (за счет добавления ацетата натрия) реагировал и с β -дикетонами, образуя соответствующие 1,3,5-тризамещенные пиразолы (XV).

Из натриевых солей соединения (XV) выделялись подкислением реакционной массы соляной кислотой.



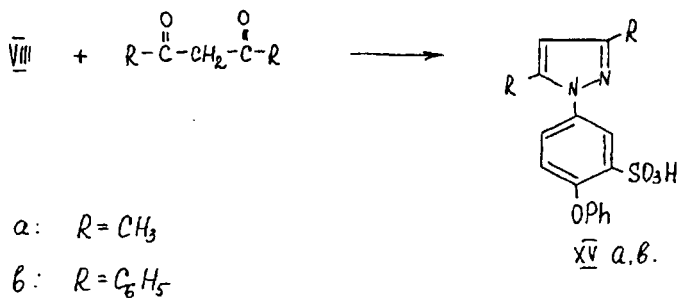
- a: R = o-C₆H₄COOC₂H₅
 b: R = m-C₆H₄COOC₂H₅
 c: R = p-C₆H₄COOC₂H₅
 d: R = хинолин-4
 e: R = хинолин-5

Экспериментальная часть

ИК-спектры зарегистрированы на спектрометре Perkin Elmer-577 в таблетках KCl. УФ-спектры сняты в спирте на спектрофотометре Spcord M-40. ПМР зарегистрированы на приборе Brucker WM 250 в DMSO-d₀.

Общая методика получения 1-(β -цианэтил)-5-оксипиразолов

В 50 мл изопропанола растворяют 0,1 моля β -цианэтилгидразина, 0,1 моля соответствующего β -кетозфира и нагревают до кипения 0,5 ч. Затем туда же вносят раствор 4,0 г (0,1 моля) едкого



натра в 10 мл воды и смесь нагревают при кипении еще 0,5 ч. После охлаждения подкисляют уксусной кислотой до pH 5, отгоняют изопропанол на ротормном испарителе и остаток кристаллизуют из водного метанола. Выходы и константы приведены в табл. 1.

1-[β -цианэтил]- 3,5-дифенилпиразол

Смесь 0,1 моля (22,4 г) дибензоилметана, 0,1 моля (8,5 г) свежеперегнанного β -цианэтилгидразина и 50 мл изопропанола кипятят с обратным холодильником 6 ч, отгоняют на ротормном испарителе изопропанол и перекристаллизовывают из водного метанола. Получено 12,7 г (49%) 1- β -цианэтил-3,5-дифенилпиразола, т.пл. 94°С. Лит. данные [1] т.пл. 94-95°С. Спектр ПМР: CH_2 в α положении к ядру — т.4.48 м.д. $J = 7\text{Гц}$; CH_2 в β положении к ядру — т.3.11 м.д. $J = 7\text{Гц}$; протон в 4 положении с.6.88 м.д.; протоны ароматического ядра м.7.3—7.86 м.д.

1-(*m*-сульфо-*p*-феноксифенил)- 3,5-диметилпиразол

В колбе с обратным холодильником нагревают при кипении в течение 4 ч смесь 5,6 г (0,02 моля) *m*-сульфо-*p*-феноксифенилгидразина, 3,4 г (0,025 моля) трехводного ацетата натрия и 2 г (0,02 моля) ацетилацетона в 10 мл воды и 20 мл изопропанола. После охлаждения в смесь добавляют 15 мл концентрированной HCl и отгоняют изопропанол и воду на ротормном испарителе до общего объема 30 мл. После охлаждения отфильтровывают выпавшие кристаллы, промывают 5 мл холодной воды, затем 10 мл холодного метанола.

Получено 4,26 г (64%) пиразола с т.пл. 350—352°С, ИК-спектр: 1585, 1593 см^{-1} . УФ-спектр: 237 нм, lgE 4,36; 251 нм, lgE 4,41; 392 нм, lgE 4,45. Найдено, %: C — 60,7; H — 5,2. $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$. Вычислено, %: C — 61,1, H — 4,8. ПМР спектр (DMSO- d_6): 3- CH_3 с 2,20; 5- CH_3 с 2,26; 4-Н с 6,16. Ароматические протоны 6,9—7,95 дают типичную картину для *m*-сульфо-

Выходы и константы 1-(β-цианэтил)-5-оксипиразолов

R ₃	R ₄	Выход, %	T _{пл.} , °C	ИК-спектр, см ⁻¹	УФ-спектр, nm (lg ε)	Элементный анализ, %		Спектр ПМР
						С найд. выч.	Н найд. выч.	
CH ₃	C ₂ H ₅	38	103	1560, 2400 2610, 2980, сл.	256 (3,89) 299 (2,54)	59,8/60,3	7,2/7,3	4-C ₂ H ₅ ; CH ₃ плохо разрешимый триплет 0,98 м.д. CH ₂ 2,18 м.д. широкий синглет; 1α-CH ₂ ; 3,86 м.д. широкий синглет; 3-CH ₂ ; 1,98 м.д. синглет. 4- <i>i</i> -C ₃ H ₇ ; дублет 0,88 м.д., CH мультитриплет 3,6 м.д.; 3-CH ₂ ; синглет 1,92 м.д.; 1α-CH ₂ ; широкий синглет 3,86 м.д.; 1β-CH ₂ ; широкий синглет 2,82 м.д.
CH ₃	<i>i</i> -C ₃ H ₇	34	108	1565, 2440, 2600, 2980 сл.	256(3,96)	62,3/62,2	7,7/7,8	1α-CH ₂ ; плохо разрешимый триплет 2,96 м.д.; 1β-CH ₂ ; плохо разрешимый триплет 4,14 м.д.; 4-Н: синглет 5,72 м.д.; ароматич. протоны: два дублета 6,92 м.д. J = 4Гц (соседние с ОСН ₃) и 7,68 м.д. J = 4Гц.
Пара- СН ₃ ОС ₆ H ₄	Н	79	168	1520, 1560, 1610, 2920, 3400	261(4,27)	64,1/64,2	5,3/5,4	1α-CH ₂ ; триплет 2,98 м.д. J = 6Гц; 1β-CH ₂ ; триплет 4,16 м.д. J = 6Гц; 4-Н: синглет 5,82 м.д.; ароматич. протоны: мультитриплет 7,2-7,8 м.д.
C ₆ H ₅	Н	63	182	1520, 1560, 2300 сл., 3400 сл.	251(4,25) 298(3,09)	66,9/67,6	5,4/5,2	

Выходы и константы 1-(м-сульфо-п-феноксифенил)-5-окспиразолов

R ₃	R ₄	Выход, %	Т.пл., °С	ИК, см ⁻¹	УФ, нм (lg ε)	Элементный анализ, %	
						С найд. выч.	Н найд. выч.
CH ₃	C ₂ H ₅	83	259—261	1490, 1567, 1596	258(4,34)	<u>57,4</u> 57,9	<u>5,0</u> 4,6
CH ₃	нзо- C ₃ H ₇	93	366—8 с обуг.	1494, 1582, 1594	204(4,45) 256(4,15)	<u>58,3</u> 58,9	<u>5,3</u> 4,9
C ₆ H ₅	H	67	275—7	1480, 1540, 1591	201(4,44) 277(4,45)	<u>62,1</u> 62,7	<u>4,2</u> 3,7
пара- CH ₃ OC ₆ H ₄	H	84	348-9 с разлож.	1485, 1610, 1682	278(4,41)	<u>59,7</u> 60,2	<u>4,4</u> 3,9

п-феноксифенильного остатка, рассмотренную выше.

1-(м-сульфо-п-феноксифенил)-3,5-дифенилпиразол

В колбе с обратным холодильником нагревают до кипения в течение 4 ч смесь: 5,6 г (0,02 моля) м-сульфо-п-феноксифенилгидразина, 10 мл воды, 3,4 г (0,025 моля) трехводного ацетата натрия, 20 мл изопропанола и 4,7 г (0,02 моля) дибензоилметана. После охлаждения реакционную смесь выплывают тонкой струйкой в смесь 15 мл концентрированной HCl и 10 мл воды при энергичном размешивании. Выпавшее масло быстро закристаллизовывается. Кристаллы отделяют и растягивают в ступке с 50 мл воды и снова отфильтровывают. Затем их промывают 15 мл холодного метанола и сушат. Выход 8,46 г (91%),

т.пл. 325—327° С. ИК-спектр: 1475, 1591 см⁻¹. УФ-спектр: 253 нм, lgE 4,50; 290 нм перегиб, lg ε 4,17; 342 нм, lg ε 3,67; 364 нм перегиб, lg ε 3,50. Найдено, %: С — 68,7; Н — 4,6. C₂₂H₂₀N₂O₄S. Вычислено, %: С — 69,2; Н — 4,3.

Общая методика синтеза 1-(3-сульфо-4-феноксифенил)-5-окспиразолов

В 5 мл воды растворяют 2,7 г (0,02 моля) трехводного ацетата натрия, затем в раствор вносят 2,8 г (0,01 моля) 3-сульфо-4-феноксифенилгидразина и нагревают смесь до растворения. Туда же добавляют 20 мл изопропанола и 0,01 моля соответствующего β-кетозфира и нагревают при кипении 0,5 ч. Затем в горячий раствор добавляют раствор 2 г (0,05 моля) едкого натра в 5 мл воды и кипятят еще 15 мин. Пос-

Выходы и константы 1-фенил-3-метил-4-арил(гетарил)азо-5-оксимизолов

R	Выход	Т.пл.	ИК-спектр, см ⁻¹	УФ-спектр nm (logε)	Элементный анализ, %		Спектр ПМР
					С найд. выч.	Н найд. выч.	
Хинол-6	20	153	1505, 1555, 1602, 1622, 1661	225(4,32) 250(4,46) 400(4,46)	68,8 69,3	4,6 4,6	3-СН ₃ ; синглет 2,43 м.д.; ароматич. протоны: мультиплет 7,24—8,99 м.д.
Хинол-5	49	165	1502, 1564, 1601, 1621, 1662, 1724	246(4,51)* 316(3,68) 413(4,22)	68,9 69,3	4,9 4,6	3-СН ₃ ; синглет 2,42 м.д.; ароматич. протоны: 7,23-8,87 м.д.
О-карбэто-ксифенил	54	132	1506, 1548, 1592, 1605, 1684, 1714	237(4,39) 251(4,46)* 392(4,50)	64,6 65,1	5,1 5,1	СН ₂ ; триплет 1,44 м.д.; СН ₃ ; квадруплет 4,52 м.д.; 3-СН ₃ (пиразольный) синглет 2,3 м.д.; ароматич. протоны: мультиплет 7,19—8,10 м.д.
М-карбэто-ксифенил	51	125	1500, 1554, 1601, 1662, 1721	248(4,39) 389(4,41)	65,1 65,1	5,2 5,1	СН ₂ ; триплет 1,43 м.д.; СН ₂ квадруплет 4,42 м.д.; 3-СН ₃ (пиразольный); синглет 2,39 м.д.; ароматич. протоны: мультиплет 7,22—8,06 м.д.
П-карбэто-ксифенил	38	155	1504, 1558, 1571, 1600, 1605, 1674, 1730	248(4,30) 254(4,27)* 394(4,47)	64,9 65,1	4,6 5,1	СН ₂ ; триплет 1,41 м.д.; СН ₂ ; квадруплет 4,39 м.д.; 3-СН ₃ (пиразольный); синглет 2,39 м.д.; ароматич. протоны: мультиплет 7,23—8,11 м.д.

* Перепиб.

ле охлаждения смесь медленно при размешивании выливали в смесь 25 мл концентрированной HCl и 10 мл воды и оставляют на сутки. Выпавший мелкокристаллический осадок отфильтровывают, промывают водой и сушат. Выходы и константы полученных соединений приведены в табл. 2.

**Общая методика получения
1-фенил-3-метил-4-арил
(гетарил)азо-5-окспипразолов**

К 0,01 моля ароматического или гетероароматического амина прикапывают при размешивании смесь 3,3 мл концентрированной HCl и 3,5 мл воды. После растворения смесь охлаждают до +2—5°С и медленно прикапывают к ней раствор 0,7 г NaNO₂ в 10 мл воды, так, чтобы температура не превышала +5°С. Полученный раствор немедленно прикапывают к смеси 0,01 моля 1-фенил-3-метилпразолона-5, 0,4 г NaOH, 2,3 г Na₂CO₃ в 15 мл H₂O при температуре не выше +10°С. Перемешивают в течение 1 ч, сняв ох-

лаждение, доводят до pH 6—7. Осадок отфильтровывают, промывают водой и перекристаллизовывают из метилового спирта. Выходы и константы приведены в табл. 3.

ЛИТЕРАТУРА

1. Грандберг И.И., Кост А.Н. — ЖОХ, 1958, т. 28, с. 3071. — 2. Грандберг И.И., Крохина Н.Ф. Синтез ряда 5-окспипразолов, содержащих дополнительные основные группы. — Изв. ТСХА, 1967, вып. 6, с. 193—196. — 3. Общая орг. химия. М.: Изд-во Химия, 1985, т. 8, с. 468. — 4. Corleff A., Berde B., Neubold K., Tuescler M. — Bull. Chim. Farm., 1963, vol.102, N 9. — 5. Feinstein R., Seaholm J. — Proc. Soc. Exptl. Biol. Med., 1963, vol. 114, p. 247. — 6. Field J., Mireles A., Dolendo E., Ershaff B. — Cancer Res., 1965, vol. 25, p. 382. — 7. Field B., Mireles A., Dolendo E. — Proc. Soc. Exptl. Biol. Med., 1962, vol. 111, N 1. — 8. R. Von Rothenburg — Ber., 1894, vol. 27, S. 85.

*Статья поступила 2 июня
1997 г.*

SUMMARY

To find the compounds with pharmacological activity, a number of new 5-oxypyrazols isomeric to pyrazolons-5 were synthesized with functional substitutes in different positions of pyrazol nucleus.