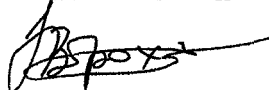


МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ имени М В ЛОМОНОСОВА  
ХИМИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ

---

КАФЕДРА ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ

НА ПРАВАХ РУКОПИСИ



**Ворожцов Николай Игоревич**

**Синтез и превращения функционально замещенных  
пиразолинов-2**

специальность 02 00 03 – органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата химических наук



Москва 2007

Работа выполнена в Московском Государственном Университете имени М В Ломоносова на кафедре органической химии Химического факультета

Научный руководитель

кандидат химических наук, доцент,

Галина Алексеевна Голубева

Официальные оппоненты

доктор химических наук, зав лабораторией,

ИОХ РАН им Зелинского

Анатолий Михайлович Шестопалов

доктор химических наук, профессор, зав кафедрой,

РГАУ-МСХА им К А Тимирязева

Николай Михайлович Пржевальский

Ведущая организация

ГОУ ВПО Российский Университет Дружбы Народов (РУДН)

Защита состоится «5» октября 2007 г в «11» часов на заседании Диссертационного совета Д 501 001 97 при Московском государственном университете имени М В Ломоносова 119991 Москва ГСП-1, Ленинские Горы д 1, строение 3, аудитория 446

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Химического факультета МГУ имени М В Ломоносова

Автореферат разослан « 5 » сентября 2007 г

Ученый секретарь диссертационного совета, к х н



Ю С Кардашева

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность работы** Функциональные производные пиразолинов-2 (4,5-дигидропиразолы), в ряду которых в последние годы найдены объекты с широким спектром биологической активности, до сих пор исследованы мало. Поиск принципиально новых препаративных методов синтеза функционально замещенных пиразолинов, исследование их химических свойств является важной и актуальной задачей.

**Цель работы** Разработать препаративные методы синтеза новых функциональных производных пиразолинов-2. На основе доступных 1-арилпиразолидинонов-3 синтезировать ранее неизвестные 3-ароилокси-, 3-арил(алкил)амино-, 3-арил(алкил)тиопиразолины-2. С использованием синтезированных борфторидов 1-арилметиленипиразолиниев-2 разработать препаративные методы синтеза 1-арил-2-фенилтиокарбамоилпиразолидинов, 1-арил(алкил)алкилпиразолинов-2 и  $\alpha$ -арил(пиразолинил-1)-ацетонитрилов. Найти препаративный метод селективного восстановления нитрильной группы в этих соединениях, синтезировать широкий ряд  $\beta$ -фенилэтиламинов, содержащих пиразолиновый фрагмент в молекуле, изучить гетероциклизацию бензоильных производных этих соединений.

**Научная новизна работы и практическая значимость** На основе 1-арилпиразолидинонов-3 получены 1-арил-2-алканойлпиразолидиноны-3, 1-арил-2-ароилпиразолидиноны-3 и изомерные им 1-арил-3-ароилоксипиразолины-2, 3-арил(алкил)аминопиразолины-2, 3-арил(алкил)тиопиразолины-2. Разработан препаративный метод синтеза тетрафторборатов 1-арилметиленипиразолиниев-2. Разработаны условия исчерпывающего и селективного восстановления тетрафторборатов 1-арилметиленипиразолиниев-2, получены соответствующие 2-бензил-1-фенилтиокарбамоилпиразолидины и 1-арилметилпиразолины-2. Показано, что присоединение цианид-иона к тетрафторборатам 1-арилметиленипиразолиниев-2 происходит селективно по экзоциклической связи  $C=N$  и приводит к соответствующим  $\alpha$ -арил(пиразолинил-1)-ацетонитрилам. Гидролизом нитрильной группы получены соответствующие  $\alpha$ -арил(пиразолинил-1)-ацетамиды. Разработан препаративный метод селективного восстановления нитрильной группы производных пиразолинов-2. Метод позволяет сохранить как гетероциклические фрагменты, так и другие функциональные группы в этих молекулах. Получен ряд соответствующих арил(гетарил)этиламинов, содержащих пиразолиновый цикл, исследован процесс гетероциклизации их ацильных производных.

**Апробация работы** Результаты работы были доложены на Международной конференции аспирантов и студентов «Ломоносов-1997» (Москва, МГУ 1997), Международной научной конференции «Органический синтез и комбинаторная химия» (Москва, Звенигород, 1999), 3<sup>rd</sup> EuroAsian Heterocyclic Meeting «Heterocycles in Organic and Combinatorial Chemistry» (Новосибирск 2004), «Карбонильные соединения в синтезе гетероциклов» (Саратов 2004)

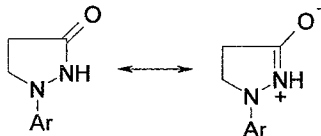
**Публикации** По материалам диссертационной работы опубликовано 4 статьи и тезисы докладов на 3-х международных конференциях и всероссийской конференции

**Объем и структура диссертационной работы** Диссертационная работа изложена на 134 страницах машинописного текста и состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части и выводов, содержит 18 таблиц, 2 рисунков, список литературы из 107 наименований

## ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ РАБОТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

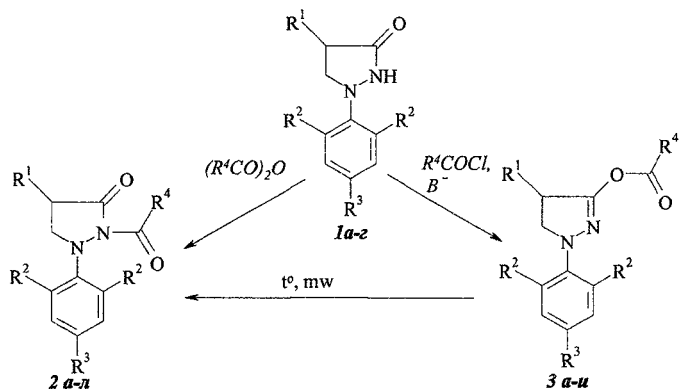
### 1.1 Ацилирование 1-арилпиразолидинонов-3

Арилпиразолидиноны-3 являются удобным исходным материалом в синтезе гетероциклических систем. Теоретически оксиминная форма 1-арилпиразолидинонов-3 позволяет рассматривать возможность их использования для синтеза новых 3-функциональных производных пиразолинов-2.



Наиболее простым способом модификации имеющейся «оксигруппы» в молекуле пиразолидинонов-3 с перспективой дальнейших их превращений являются реакции ацилирования. Однако наличие двух реакционных центров в молекуле приводит к неоднозначности протекания реакций. Изучение реакции ацилирования было проведено нами прежде всего на доступном промышленном объекте 1-фенилпиразолидиноне-3 (**1a**) (*фенидоне*).

Взаимодействие 1-арилпиразолидинонов-3 **1a, б, г** с ангидридами алифатических кислот при высоких температурах (120-160°C) приводит к образованию соединений, идентифицированных нами как N-ацилпиразолидиноны-3 **2 а-е**.



1-Арил-2-ацилпирролидиноны-3 **2** и 1-арил 3-ацилоксипирролидины-2 **3** **Таблица 1**

Соединение	$R^1$	$R^2$	$R^3$	$R^4$	Выход	$T_{пл} \text{ } ^\circ\text{C}$		
<b>2a</b>	H	H	H	$CH_3$	55	70-71		
<b>2б</b>				$C_2H_5$	63	74-76		
<b>2в</b>				$CH_3$	$C_2H_5$	76	55-59	
<b>2г</b>	H	$CH_3$	$CH_3$	$C_2H_5$	48	Масло		
<b>2д</b>				$C_3H_7$	59	83-85		
<b>2е</b>	$CH_3$	H	H	$C_3H_7$	62	75-78		
<b>2ж</b>	H			$C_6H_5$	21 <sup>2</sup> , (35 <sup>1</sup> )	110-112		
<b>2з</b>	$CH_3$			$C_6H_5$	19 <sup>2</sup>	124-126		
<b>2и</b>	H			$4-CH_3O-C_6H_4$	23 <sup>2</sup>	153-156		
<b>2к</b>				$4-NO_2-C_6H_4$	25 <sup>2</sup>	186-188		
<b>2л</b>				$C_6H_4CH_2$	37 <sup>1</sup>	107-109		
<b>3a</b>	$CH_3$			H	H	$C_6H_5$	70 <sup>3</sup> , 64 <sup>2</sup>	72-74
<b>3б</b>						$C_6H_5$	53 <sup>2</sup>	Масло
<b>3в</b>						Cl	$C_6H_5$	68 <sup>3</sup>
<b>3г</b>	H			$CH_3$	$CH_3$	$C_6H_5$	48 <sup>3</sup>	50-51
<b>3д</b>		$4-CH_3O-C_6H_4$	67 <sup>2</sup>			127-129		
<b>3е</b>		$4-NO_2-C_6H_4$	75 <sup>2</sup>	162-163				
<b>3ж</b>		$C_6H_4CH_2$	73 <sup>3</sup>	95-97				
<b>3з</b>		$4-CH_3-C_6H_4$	60 <sup>3</sup>	96-98				
<b>3и</b>		$4-Br-C_6H_4$	61 <sup>3</sup>	112-115				

<sup>1</sup>Выход при перегруппировке O-ацилированного продукта

<sup>2</sup>Выход с использованием  $NaH$ , <sup>3</sup>Выход с использованием  $NEt_3$

При реакции арилпирролидинонов-3 **1** с хлорангидридами алифатических кислот мы хроматографически фиксировали образование как O-ацилоксипирролидинов-2 **3**, так и N-ацилпирролидинонов-3 **2**. При выделении O-ацилоксипроизводные полностью превращались в термодинамически более

устойчивые *N*-ацилпроизводные Единственным исключением был 3-фенилацетоксипиразолин-2 **3эс**, оказавшийся более стабильным и выделенный из реакции с выходом 73%

Взаимодействие 1-фенилпиразолидинона-3 **1а** с бензоилхлоридом в присутствии *NaH* приводило к образованию смеси продуктов ацилирования по обоим реакционным центрам Общий выход 3-бензоилокси-1-фенилпиразолина-2 **3а** и 2-бензоил-1-фенилпиразолидинона-3 **2эс** составлял 85%, с существенным преобладанием продукта *O*-ацилирования, *N*- и *O*-изомеры были разделены хроматографически Так же протекала реакция с замещенными пиразолидинонами-3 и другими ароилгалогенидами (таблица 1)

Направление ацилирования определяли по совокупности спектральных данных Так в ИК спектре исходного соединения **1а** присутствует полоса поглощения карбонильной группы циклического амида при 1710 см<sup>-1</sup>, тогда как в спектре соединения **2эс** фиксируются полосы две поглощения, соответствующие как циклической амидной группе при 1710 см<sup>-1</sup>, так и вновь полученной амидной группе при 1770 см<sup>-1</sup> Для пиразолина **3а** в ИК спектре присутствуют полосы поглощения, соответствующие связи C=N при 1640 см<sup>-1</sup> и сложной карбонильной группе при 1750 см<sup>-1</sup> В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H соединения **3а** наблюдается смещение сигнала протонов группы 4-CH<sub>2</sub> в область более слабого поля по сравнению с сигналами этой группы в спектре исходного пиразолидинона **1а** и полученного соединения **2эс** (таблица 2)

Отнесение спектральных данных для *O*-, *N*- изомеров

Таблица 2

	<b>1а</b>	<b>3а</b>	<b>2эс</b>
Сигналы 4-Н (ЯМР <sup>1</sup> H, м д)	2 66	3 28	2 78
$\nu_{C=O}$ C=N, (ИК-спектр, см <sup>-1</sup> )	1710	1640, 1750	1710, 1770

Селективное ацилирование по атому кислорода 1-арилпиразолидинонов-3 нам удалось осуществить с хорошими выходами при использовании в реакции эквимолярной смеси хлорангидридов ароматических кислот и триэтиламина В этих условиях результаты ацилирования практически не зависят от природы заместителей как в ядре пиразолидинона, так и в арильном ядре ацилирующего агента Нагревание при 180°C или микроволновое облучение соединения **3а** приводит к превращению его в термодинамически более стабильный *N*-ацилпиразолидинон-3 **2эс**

Таким образом, если 3-алканоилоксипиразолины-2 практически недоступны, то 3-ароилоксипиразолины -2 стабильны и получены с хорошими выходами (60-75%)

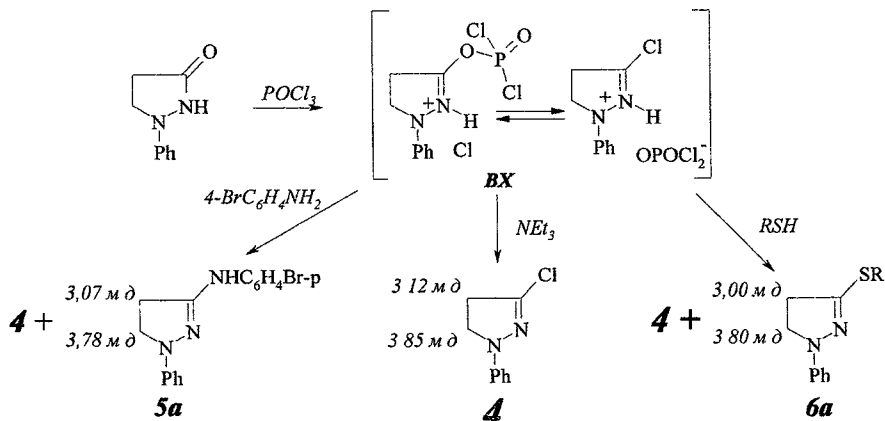
Взаимодействие с нуклеофильными агентами (например морфолин) соединений **3**, не привело к новым производным пиразолинов-2. Из реакции были выделены лишь 1-арилпиразолидиноны-3 **1**

## 1.2. Использование комплекса фенидона с хлорокисью фосфора (V)

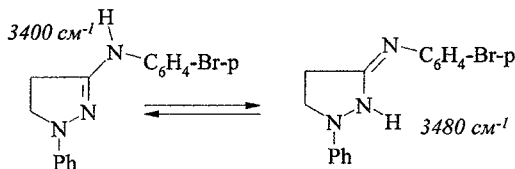
Частным случаем реакции ацилирования является взаимодействие 1-арилпиразолидинонов-3 с хлорангидридами неорганических кислот. Сравнивая результаты реакции фенидона **1a** с оксохлоридом фосфора (V), тионилхлоридом, оксалилхлоридом, пара-толуолсульфонилхлоридом, эфиром трехфтористого бора, мы выяснили, что лучшим реагентом для дальнейших превращений является оксохлорид фосфора (V), использование которого приводит к комплексу типа реагента Вильсмайера-Хаака

Сильное слабопольное смещение сигнала атома C<sub>3</sub> в спектрах ЯМР <sup>13</sup>C (174,83 мд) подтверждает структуру комплекса (в дальнейшем обозначается «комплекс **BX**») как соли пиразолиния, атом N<sub>2</sub> которого несет значительный положительный заряд

Взаимодействие полученного комплекса **BX** с *n*-броманилином приводит к образованию смеси двух продуктов, которые были разделены хроматографически и идентифицированы нами как 1-фенил-3-хлорпиразолин-2 (27%) (**4**) и 1-фенил-3-(4-броманилино)пиразолин-2 (14%) (**5a**). Спектры ЯМР <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, ИК спектры полученных соединений подтверждают предложенные структуры



Наличие двух полос поглощения в области колебаний связи *NH* свидетельствует о существовании таутомерных форм соединения **5a** находящихся в равновесии



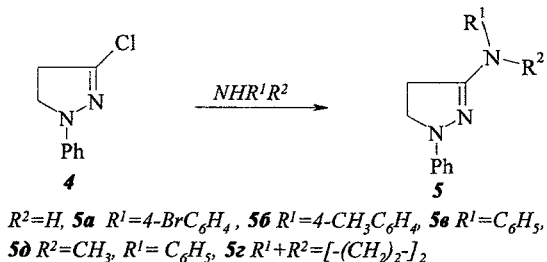
Существование такого равновесия, возможно, определяет высокую светочувствительность и нестабильность полученных аминопроизводных пиразолинов-2

Взаимодействие комплекса **BX** с тиофенолом также приводит к смеси соединений **4** и **6a**, разделяемых хроматографически

Для препаративного синтеза новых функциональных производных пиразолинов-2 более перспективным оказалась использование образующегося в этих реакциях 1-фенил-3-хлорпиразолина-2 (**4**)

### 1.3. Реакция 1-фенил-3-хлорпиразолина-2 с нуклеофилами

Обработав комплекс **BX** триэтиламино, мы получили с хорошим выходом (~80%) 1-фенил-3-хлорпиразолин-2 (**4**). В отличие от нециклических имидоилхлоридов, известных своей высокой реакционной способностью, в соединении **4** замещения атома хлора на амино-, анилино-, арилтио группы в мягких условиях не происходит. Ряд 3-аминопиразолинов-2 **5** был получен при температуре кипения соответствующих жидких аминов с 1-фенил-3-хлорпиразолином-2 (**4**) в условиях изоляции от света

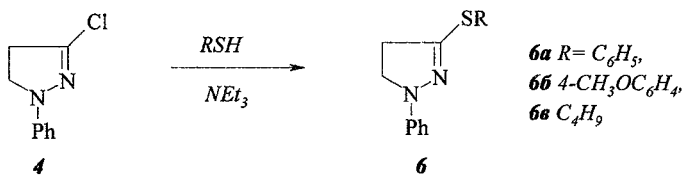


Реакция имеет существенные ограничения из-за жестких условий ее проведения, сложности выделения и нестабильности образующихся аминопроизводных

Соединения **6** образуются при взаимодействии 3-хлорпиразолина-2 **4** с тиофенолами и тиоспиртами в условиях основного катализа. Реакцию проводили в



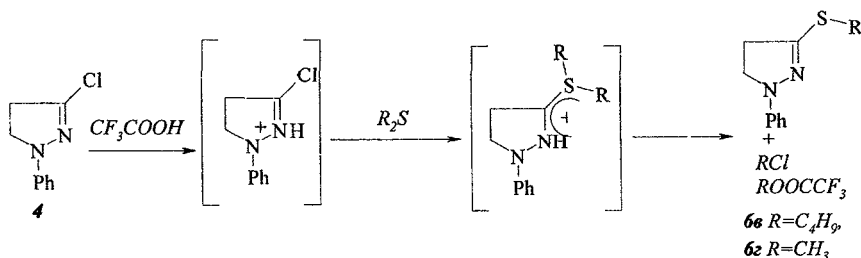
растворителе в присутствии триэтиламина либо на поверхности окиси алюминия, модифицированной  $NaOH$



Сравнение данных спектров ЯМР  $^{13}C$  полученного тиофенольного производного **6a**, пиразолина **4** в  $CDCl_3$ , их протонированных форм и комплекса **BX**, позволят сделать вывод, что при протонировании **6a** положительный заряд делокализован между атомами  $S$  и  $N_2$ . Такая делокализация позволяет сравнивать их с известными тиоимидиевыми солями

Сигналы (ЯМР $^{13}C$ , м.д., $CDCl_3$ )	<b>4</b>	<b>4</b> + $CF_3COOH$	Комплекс <b>BX</b>	<b>6a</b> + $CF_3COOH$	<b>6a</b>
C-5	50,31	60,99	59,36	59,31	48,91
C-3	142,0	176,55	174,83	154,62	146,15

При реакции 1-фенил-3-хлорпиразолина-2 (**4**) с дибутилсульфидом в трифторуксусной кислоте по данным ГЖХ помимо соединения **6c**, полученного нами ранее, было зафиксировано образование бутилхлорида и бутилтрифторацетата



Образование этих продуктов свидетельствует о нестабильности тиоимидиевых солей такого типа и делает эти соединения неудобными для дальнейшего использования. Аналогично протекает реакция с диметилсульфидом, приводя к соединению **6z**, получить которое реакцией 3-хлорпиразолина **4** с метилмеркаптаном в присутствии основания затруднительно.

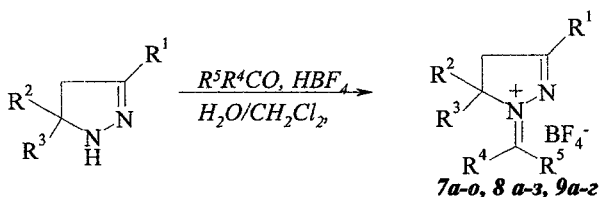
Таким образом, мы показали, что 1-арилпиразолидиноны-3, синтез которых разработан достаточно полно, являются удобными исходными соединениями для получения ряда ранее недоступных 3-функционально замещенных пиразолинон-2

Некоторые из них, например 3-ароилоксипиразолины могут представлять интерес как биологически активные соединения

## 2.1 Тетрафторбораты 1-арилметиленипиразолинийев-2

Известно, что взаимодействие 1-незамещенных пиразолинов с карбонильными соединениями в сильноокислых средах приводит к образованию солей 1-арилметиленипиразолинийев-2, но их химические превращения практически не изучены. Такие соли пиразолинийев-2 можно рассматривать как активированную по атому азота  $N_1$  форму пиразолинов, в которой имеются две сопряженные двойные связи азот-углерод, обладающие различной реакционной способностью. Мы решили использовать их в качестве исходных соединений в дальнейших превращениях, поставив задачу изучить реакции, характерные для экзоциклической кратной связи, с целью выхода к новым функциональным производным пиразолинов-2.

Был разработан препаративный синтез тетрафторборатов арилметиленовых солей ряда пиразолинийев-2 в двухфазной системе



Использование такой двухфазной системы позволило практически избежать гидролиза образующихся солей. Полученные соли **7 a-o**, **8 a-z**, **9 a-g** (таблица 3) представляют собой кристаллические, легко выделяемые и устойчивые вещества. Наличие и природа заместителей в молекуле используемых карбонильных соединений не влияет на направление реакции и выходы конечных соединений. Реакция практически не имеет ограничений.

В спектрах ЯМР  $^1H$  соединений **7-9** по сравнению со спектрами исходных пиразолинов-2 наблюдается общий слабый сдвиг сигналов протонов пиразолинового цикла на  $\sim 0,5-1$  мд, что обусловлено наличием положительного заряда на атоме азота  $N_1$  и подтверждает поляризацию всех связей в молекуле арилметиленовых солей.

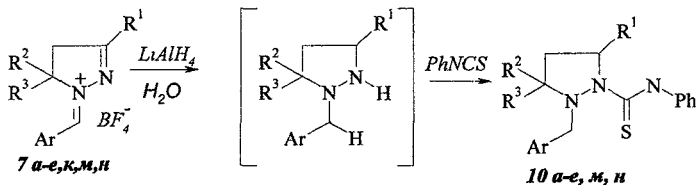
Полученные борфториды оказались удобными моделями для синтеза производных пиразолинов-2, имеющих в положении 1 различные арильные и гетарильные заместители, в том числе и функционально замещенные.

Соединение	$R^1$	$R^2$	$R^3$	$R^4$	$R^5$
<b>7a</b>	$CH_3$	$CH_3$	$CH_3$	$H$	$C_6H_5$
<b>7б</b>					$4-CH_3OC_6H_4$
<b>7в</b>					$4-BrC_6H_4$
<b>7г</b>	$H$	$H$	$C_6H_5$		
<b>7д</b>			$4-CH_3OC_6H_4$		
<b>7е</b>			$4-BrC_6H_4$		
<b>7ж</b>			$4-CH_3C_6H_4$		
<b>7з</b>			$4-NO_2C_6H_4$		
<b>7и</b>			$4-ClC_6H_4$		
<b>7о</b>			$3,4-(CH_3O)_2C_6H_3$		
<b>7к</b>			$C_6H_5$		$C_6H_5$
<b>7л</b>					$4-CH_3OC_6H_4$
<b>7м</b>					$2-OH-3-CH_3OC_6H_3$
<b>7н</b>	$CH_3$	$CH_3$	$C_6H_5$		
<b>8a</b>			Индол-3		
<b>8б</b>			1-бензил-3,5-диметилпиразолил-4		
<b>8в</b>			Индол-3		
<b>8г</b>			Фурил-2		
<b>8д</b>			1-этил-3-метилпиразолил-4		
<b>8е</b>	$C_6H_5$	$C_6H_5$	Индол-3		
<b>8ж</b>			Фурил-2		
<b>8з</b>			1-этил-3-метилпиразолил-4		
<b>9a</b>	$CH_3$	$H$	$CH_3$		
<b>9б</b>			сух- $C_6H_{10}$		
<b>9в</b>	$C_6H_5$	$H$	$CH_3$		
<b>9г</b>			сух- $C_6H_{10}$		

**2.2. Восстановление арилметиленипиразолинийевых солей**

Наличие в молекуле сопряженной системы связей двух различных по природе иминной и иминиевой групп определяют реакционную способность этих соединений. Мы показали, что восстановление соли **7a** алюмогидридом лития в эфире с последующей обработкой фенилизотиоцианатом приводит к соответствующему 1-фенилтиокарбамоил-2-бензилпиразолидину (**10a**). Реакция

имеет общий характер. Восстановление в тех же условиях других тетрафторборатов пиразолиния-2 **7** также затрагивает обе связи  $C=N$  и приводит с хорошими выходами к 1-фенилтиокарбамоил-2-аралкилпиразолидинам **10**. Исключением является восстановление аломогидридом лития в тех же условиях борфторида 1-бензилиден-3,5-дифенилпиразолиния-2 (**7к**), при котором выделен лишь 1-бензил-3,5-дифенилпиразолин-2 (**11к**). Полученные вещества, как показывает анализ литературы, интересны как соединения, обладающие антигрибковой и противотуберкулезной активностью.



#### 2-Фенилтиокарбамоил-2-бензилпиразолидины **10 а-е, м, н**

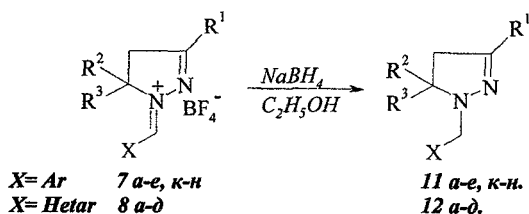
**Таблица 4**

Соединение	$R^1$	$R^2$	$R^3$	$Ar$	Выход, %	$T_{пл}, ^\circ C$
<b>10а</b>	$CH_3$	$CH_3$	$CH_3$	$C_6H_5$	38	91-93
<b>10б</b>				$4-CH_3OC_6H_4$	59	105-107
<b>10в</b>				$4-BrC_6H_4$	52	149-151
<b>10г</b>	$C_6H_5$	$H$	$H$	$C_6H_5$	62	110-112
<b>10д</b>				$4-CH_3OC_6H_4$	58	120-122
<b>10е</b>				$4-BrC_6H_4$	67	133-135
<b>10к</b>				$C_6H_5$	0	
<b>10м</b>	$C_6H_5$	$C_6H_5$	$H$	$2-OH-3-CH_3OC_6H_3$	55	127-130
<b>10н</b>				$CH_3$	$C_6H_5$	63

Селективное восстановление только экзоциклической связи  $C=N$  в 1-арилметиленовых солях пиразолинов-2 представляет несомненный интерес, поскольку используемые ранее методы синтеза 1-алкил(арил)пиразолинов-2 прямым алкилированием  $NH$ -незамещенных пиразолинов-2 или реакцией Лейкарта были непрепаративными, так как приводили к трудноразделимым реакционным смесям.

Мы показали, что взаимодействие боргидрида натрия в этиловом спирте при нагревании с тетрафторборатами 1-арилметиленпиразолинийев-2 **7а-е, к-н** протекает

селективно лишь по экзоциклической связи  $C=N$  и приводит с высокими выходами (60-90%) к замещенным 1-арилметилпиразолинам-2 **11 а-е, к-н**



Разработанный метод является препаративным и практически не имеет ограничений по структуре используемых субстратов. Так, мы успешно распространили эту реакцию на тетрафторбораты 1-гетарилметилпиразолинийев-2 **8**. Реакция проходит в более мягких условиях при комнатной температуре, не затрагивая гетероциклические заместители.

Таким образом, полученные арилметиленовые соли являются доступными и удобными соединениями для синтеза как различных *N*-арилметилпиразолидинов, так и соответствующих *N*-арилметилпиразолинов-2 (таблица 5)

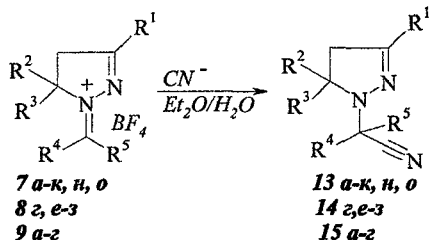
1-Арилметилпиразолины-2 **11 а-е, к-н, 12 а-д**

Таблица 5

Соединение	$R^1$	$R^2$	$R^3$	<i>Ar</i> ( <i>Hetar</i> )	Выход %	$T_{пл}, ^\circ C$		
<b>11а</b>	$CH_3$	$CH_3$	$CH_3$	$C_6H_5$	61	масло		
<b>11б</b>				$4-CH_3OC_6H_4$	47	57-59		
<b>11в</b>				$4-BrC_6H_4$	72	66-68		
<b>11г</b>	$C_6H_5$	$H$	$H$	$C_6H_5$	84	97-99		
<b>11д</b>				$4-CH_3OC_6H_4$	91	93-95		
<b>11е</b>				$4-BrC_6H_4$	65	90-92		
<b>11к</b>				$C_6H_5$	75	95-97		
<b>11л</b>		$C_6H_5$	$C_6H_5$	$H$	$4-CH_3OC_6H_4$	70	107-109	
<b>11м</b>					$2-OH-3-CH_3OC_6H_3$	83	132-135	
<b>11н</b>					$C_6H_5$	67	43-44	
<b>12а</b>					$CH_3$	$CH_3$	$CH_3$	Индолил-3
<b>12б</b>	$1-бензил-3,5-$ $диметилпиразолил-4$	86	104-106					
<b>12в</b>	Индолил-3	82	171-173					
<b>12г</b>	$C_6H_5$	$H$	Фурил-2	75				Масло
<b>12д</b>			$1-этил-3-$ $метилпиразолил-4$	82				53-55

### 2.3. Присоединение цианид-иона к борфторидам пиразолинийев-2

При взаимодействии тетрафторборатов пиразолинийев-2 с цианидами металлов в двухфазной системе эфир - вода при комнатной температуре атака цианид-иона происходит также селективно с затрагиванием лишь экзоциклической связи  $C=N^+$  арилметиленовых солей и приводит к образованию  $\alpha$ -арил(пиразолинил-1)-ацетонитрилов (**13-15**) с высокими выходами (70-90%)



Природа заместителей в арилметиленовом фрагменте пиразолинийевых солей практически не влияет на реакционную способность иминиевой группировки. Реакция имеет общий характер. В эту реакцию также легко вступают борфториды пиразолинийев-2, полученные из альдегидов гетароциклического ряда и алифатических кетонов (таблица 6)

$\alpha$ -Арил(пиразолинил-1)-ацетонитрилы **13 а, в-к, н, о, 14 з, е-з, 15 а-з** Таблица 6

Соединение	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	Выход %	T <sub>пл</sub> °С
<b>13а</b>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	79	104-106
<b>13б</b>					4-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	88	76-78
<b>13в</b>					4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	82	105-107
<b>13г</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	H		C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	79	91-93
<b>13д</b>					4-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	94	122-124
<b>13е</b>					4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	87	121-123
<b>13ж</b>					4-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	85	106-107
<b>13з</b>					4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	75	139-140 (с разл.)
<b>13и</b>					4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	82	118-119
<b>13о</b>					3,4-(CH <sub>3</sub> O) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>		107-108
<b>13к</b>	CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H		C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	78	155-156
<b>13н</b>					C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	85	96-97
<b>14з</b>					Фурил-2	75	82-83
<b>14е</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	H		Индолил-3	79	153-154
<b>14ж</b>					Фурил-2	68	86-87
<b>14з</b>				1-этил-3-метилпиразолил-4	80	138-139	
<b>15а</b>	CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	67	76-77
<b>15б</b>					сух-C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	84	89-90
<b>15в</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	86	104-105
<b>15г</b>					сух-C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	81	114-115

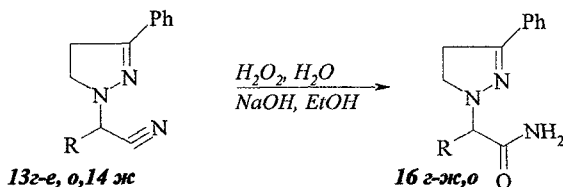
В ИК спектре соединений **13-15** появляется полоса поглощения нитрильной группы в области 2230-2240 см<sup>-1</sup>, что подтверждает образование новой углерод-углеродной связи. В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H пиразолинов-2 **13-15** присутствует сигнал α-протона ацетонитрила в области ~5,5 мд и сохраняются сигналы протонов пиразолинового цикла.

Таким образом, реакционная способность арилметиленовых солей пиразолинов-2 в реакциях с нуклеофильными агентами в значительной степени зависит от природы последних. При использовании такого реагента, как аланогибрид лития, в реакцию удается вовлечь обе связи C=N, последняя реакция может служить удобным методом получения 1-фенилтиокарбамоил-2-арилметилпиразолидинов. При действии боргидрида натрия или цианидов металлов затрагивается только экзоциклическая связь C=N. Соответствующие 1-бензилпиразолины-2 и α-арил(пиразолинил-1)-ацетонитрилы получены с высокими выходами.

### 3.1. Гидролиз и восстановление α-арил(пиразолинил-1)-ацетонитрилов

Мы изучили некоторые химические превращения нитрильной группы полученных нами соединений **13-15**.

Гидролиз полученных пиразолинов-2 **13 г-е, о, 14 ж** в условиях реакции Радзишевского (водно-этанольной среде в присутствии перекиси водорода и NaOH) приводит к соответствующим амидам **16 г-ж, о** с выходами ~ 10-40%.

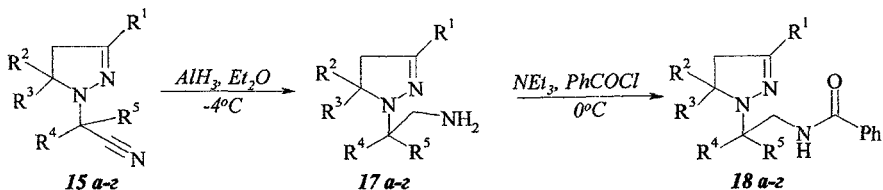


<b>16</b>	<b>г</b>	<b>д</b>	<b>е</b>	<b>ж</b>	<b>о</b>
<i>R</i>	<i>Ph</i>	4-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<i>Fur-2</i>	3,4-(CH <sub>3</sub> O) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>
Выход %	47	66	27	21	17

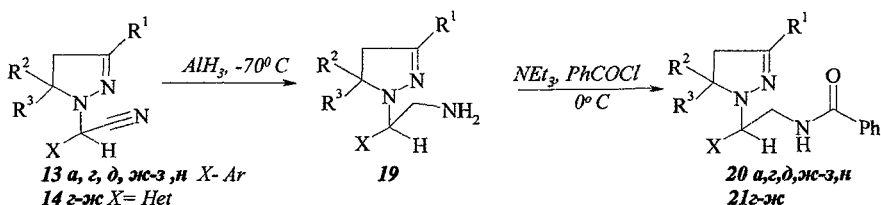
В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H происходит смещение сигнала H-1-α в сильное поле с ~5,5 мд до ~4,5 мд по сравнению с исходными соединениями **13-14**. В ИК спектрах появляются полосы поглощения соответствующие амидной карбонильной группе в области 1640-1660 см<sup>-1</sup> и группе NH<sub>2</sub> при 3320 см<sup>-1</sup>.

При микроволновом облучении нитрилов на поверхности окиси алюминия без растворителя гидролиз нитрильной группы до амида проходит лишь на 25%. Увеличение времени и мощности микроволнового облучения приводит к возрастанию выхода побочных продуктов. К сожалению, реакция гидролиза полученных нами нитрилов в этих условиях не является препаративной.

Учитывая литературные данные о важной биологической активности соединений ряда  $\beta$ -фенилэтиламина, мы разработали до препаративного способ селективного восстановления нитрильной группы до аминов полученных нами соединений **13**, **14**, **15**. Наиболее подходящими моделями для поиска условий восстановления были  $\alpha,\alpha$ -диалкил(пиразолин-1)-ацетонитрилы **15 а-г**, не имеющие в структуре подвижного  $\alpha$ -H. Восстановление **15 а-г** гидридом алюминия в эфире при  $-4^\circ\text{C}$  в течение 4 часов позволило нам получить соответствующие амины **17 а-г**, которые были выделены и идентифицированы в виде бензоильных производных **18 а-г**, с выходами 60-70%.



Образование амидов **18** подтверждает появление сигнала протонов группы  $\text{CH}_2$  в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  в виде дублета в области 3.70 мд. В ИК спектре появляется полосы поглощения амидной карбонильной группы в области  $1710 \text{ см}^{-1}$  и группы  $\text{NH}$  при  $3290 \text{ см}^{-1}$ . Таким образом, гидрид алюминия является удачным реагентом для селективного восстановления нитрильной группы этих соединений. Однако, чтобы успешно осуществить селективное восстановление нитрильной группы в соединениях **13**, **14** мы существенно смягчили условия проведения реакции ( $-70$ - $80^\circ$ ) при избытке гидрида алюминия.



Амины **19**, полученные при восстановлении, легко ацилируются бензоилхлоридом в присутствии триэтиламина при  $0^\circ$ , получение бензоиламидов соединений **20** и **21** значительно упрощает процесс выделения и очистки.



продуктов реакции В спектрах ЯМР  $^1H$  происходит смещение сигнала протона  $H-1-\alpha$  в сильное поле с  $\sim 5$  до  $\sim 4$  мд по сравнению с исходными соединениями **13** и **14** и расщепление этого сигнала в мультиплет Важно отметить, что найденные нами условия восстановления позволяют сохранить не только заместители в ароматическом ядре (например  $n-NO_2$ -группа в соединении **20з**), но и оставить неизменными гетероциклические фрагменты Мы получили недоступные другими методами гетероциклические аналоги арилэтиламина пиразолинового ряда, содержащие индолный **21 е**, фурановые **21 г,ж** и пиразольные **21 д,з** фрагменты в молекуле (таблица 7)

[ $\beta$ -(Пиразолинил-1)этил]бензамиды **18, 20, 21**

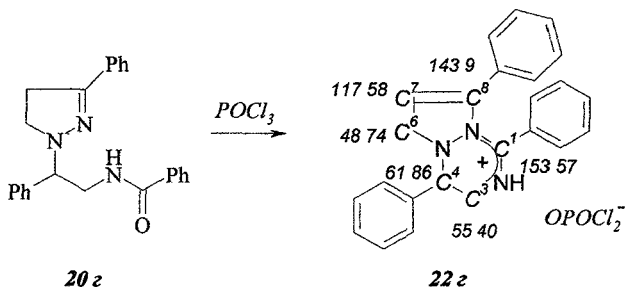
Таблица 7

Соединение	$R^1$	$R^2$	$R^3$	$R^4$	$R^5$	$Ar$	Выход %	
<b>18а</b>	$CH_3$	$C_6H_5$	$H$	$CH_3$	$CH_3$	$C_6H_5$	52	
<b>18б</b>							$сyx-C_6H_{10}$	64
<b>18в</b>	$C_6H_5$	$H$		$CH_3$	$CH_3$		68	
<b>18г</b>							$сyx-C_6H_{10}$	71
<b>20а</b>	$CH_3$	$CH_3$	$CH_3$	$H$	$C_6H_5$	$C_6H_5$	69	
<b>20г</b>	$C_6H_5$	$H$	$C_6H_5$		62			
<b>20д</b>			$4-CH_3OC_6H_4$		84			
<b>20жс</b>			$4-CH_3C_6H_4$		83			
<b>20з</b>			$4-NO_2C_6H_4$		43			
<b>20и</b>			$4-ClC_6H_4$		72			
<b>20н</b>			$C_6H_5$		43			
<b>20о</b>	$C_6H_5$	$H$	$H$		$C_6H_5$		$4-CH_3OC_6H_4$	53
<b>20п</b>					$C_6H_5$		$4-NO_2C_6H_4$	49
<b>20р</b>					$C_6H_5$		$4-CH_3C_6H_4$	69
<b>20с</b>				$4-CH_3C_6H_4$	$4-NO_2C_6H_4$	58		
<b>21г</b>	$CH_3$	$C_6H_5$		Фурил-2	$C_6H_5$	47		
<b>21д</b>	$C_6H_5$	$H$		1-этил-3-метилпиразолил-4		72		
<b>21е</b>		$C_6H_5$		Индолил-2		59		
<b>21жс</b>				Фурил-2		62		

### 3.2. Взаимодействие [ $\beta$ -(пиразолинил-1)этил]бензамидов **20** с хлорокисью фосфора (V)

Разработанный нами препаративный метод синтеза  $N-2$ -арил-2-(пиразолинил-1)-этилбензамидов **20-21** сделал их доступными для исследования их дальнейших химических превращений Взаимодействие соединения **20 г** с хлорокисью фосфора (V) в толуоле при нагревании приводит к образованию нового соединения Внутримолекулярная атака первоначально образующегося при взаимодействии хлорокиси фосфора (V) с бензамидом **20**

реагента Вильсмайера происходит по атому  $N_2$ , с образованием 1,2,4-триазиновой системы и превращением  $\Delta^2$ -пиразолина в  $\Delta^3$ -пиразолин



Так, в спектре ЯМР  $^1H$  присутствует неразрешенный мультиплет при 5 60 мд, в области характерной для 7- $H$   $\Delta^3$ -пиразолинового ядра. При 3 76 и 3 87 мд наблюдаются сигналы протонов 6- $H$  пиразолинового цикла. Взаимодействующие сигналы двух неразрешенных мультиплетов при 4 06 и 4 41 мд можно отнести к группе  $CH-CH_2$  образовавшегося шестичленного цикла. Метод двойного резонанса подтверждает такое отнесение сигналов. Положение всех сигналов в области относительно слабого поля подтверждает наличие в молекуле положительного заряда. Спектр ЯМР  $^{13}C$  полученной соли **22z** не противоречит предложенной структуре. Так сигналы  $C_4$ ,  $C_3$  и  $C_6$  находятся в области алифатических протонов при 61 86, 55 40 и 48 74 мд, соответственно. Сигнал  $C_7$  при двойной связи пиразолинового цикла находится при 117 58 мд. Положение сигналов  $C_8$  и  $C_1$  в относительно сильных полях при 143 90 и 153 57 мд обусловлено наличием делокализованного положительного заряда. Окончательное подтверждение направления реакции и структуры полученного соединения **22z** дают данные рентгеноструктурного анализа кристалла, выращенного из толуола (См рисунок 1 стр 19). Анализ длин связей в гетероцикле подтвердил превращение  $\Delta^2$ -пиразолина в  $\Delta^3$ -пиразолин и показал наличие существенной делокализации положительного заряда в фрагменте  $N(9)-C(1)-N(2)$ .

Последующая обработка выпавших из реакции кристаллов раствором соды до слабоосновной среды приводит к замене аниона на гидроксильную группу. Существенных изменений по сравнению с исходной солью в спектрах ЯМР  $^1H$  и  $^{13}C$  мы не наблюдали. Только сигналы группы  $CH_3-CH_2$  проявляется единым неразрешенным мультиплетом при 3 95 мд интенсивностью в 3 протона. Такое вырождение сигнала характерно близкой по структуре конденсированной системе дигидропирролопирозина.

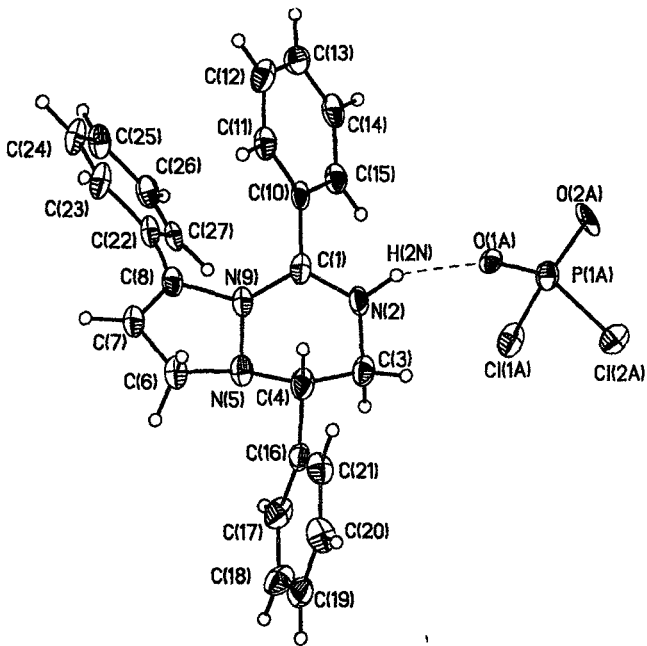
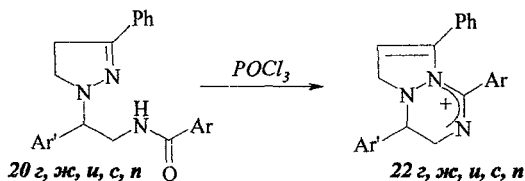


Рисунок 1 Данные рентгеноструктурного анализа соединения **20g**.

Введение заместителей в ароматическое ядро не влияет на протекание реакции. В гетероциклизацию были введены соединения **20 ж, и, с, п**. В спектрах ЯМР  $^1H$  всех продуктов реакции **22 ж, и, с, п** положение сигналов всех протонов хорошо согласуется с положением сигналов протонов описанному для соединения **22g**, что позволяет говорить об общности процесса с атакой электрофильного фрагмента по атому  $N_2$  пиразолинового цикла.



**ж**  $Ar' = 4-CH_3C_6H_4$ ,  $Ar = C_6H_5$   
**с**  $Ar' = 4-CH_3-C_6H_4$ ,  $Ar = 4-NO_2-C_6H_4$   
**п**  $Ar' = C_6H_5$ ,  $Ar = 4-NO_2-C_6H_4$   
**и**  $Ar' = 4-Cl-C_6H_4$ ,  $Ar = C_6H_5$

Полученная нами пиразоло[1,2-а]-[1,2,4]-триазиниевая система практически не изучена. В литературе описано лишь одно оксосоединение, полученное циклоприсоединением к 1,2,4-триазину. Среди близких по структуре триазиновых систем найдены соединения, обладающие нестероидной противовоспалительной активностью. Полученные нами соединения представляют большой интерес как в синтетическом, так и в фармакологическом плане.

## ВЫВОДЫ

- 1 На основе доступных 1-арилпиразолидонов-3 впервые получены соответствующие 1-арил-3-ароилокси-, 3-арил(алкил)амино-, 3-арил(алкил)гиопиразолины-2
- 2 Разработан препаративный метод синтеза борфторидов 1-арилметил(алкилиден) пиразолинийев-2 Показано, что в реакции могут участвовать любые альдегиды, кетоны и формилпроизводные гетероциклического ряда
- 3 Найдены условия исчерпывающего и селективного восстановления борфторидов 1-арилметил(алкилиден) пиразолинийев-2 С хорошими выходами получены соответствующие 1-бензил-2-фенилтиокарбамоилпиразолидины Селективное восстановление экзоциклической связи  $C=N$  позволило разработать принципиально новый метод синтеза замещенных 1-бензилпиразолинов-2 и 1-гетарилметилпиразолинов-2
- 4 Показано, что присоединение цианид-иона к борфторидам 1-арилметил(алкилиден)пиразолинийев-2 происходит также селективно по экзоциклической  $C=N$  связи и приводит к соответствующим  $\alpha$ -арил(гетарил)(пиразолинил-1)-ацетонитрилам с количественными выходами, гидролиз циано- группы в которых приводит к соответствующим  $\alpha$ -арил(пиразолинил-1)-ацетидам
- 5 Найден и разработан препаративный метод селективного восстановления циано-группы в полученных соединениях Получен ряд соответствующих  $\beta$ -этиламинов, содержащих пиразолиновый цикл
- 6 Исследован процесс гетероциклизации ароилпроизводных полученных соединений ряда  $\beta$ -арил(пиразолил-1)-этиламина с выходом к практически неизученной пиразоло[1,2-а][1,2,4]-триазиниевой системе

## ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ РАБОТЫ ИЗЛОЖЕНЫ В СЛЕДУЮЩИХ ПУБЛИКАЦИЯХ

- 1 Голубева Г А , Свиридова Л А , Ворожцов Н И О взаимодействии 1-фенил-3-хлорпиразолина-2 с диалкилсульфидами // ХГС, 1997, № 3, с 423
- 2 Голубева Г А , Ворожцов Н И Свиридова Л А Ацилирование 1-арилпиразолидонов-3 // ХГС, 2000, № 5, с 634-639
- 3 Ворожцов Н И, Герасимов М В, Голубева Г А, Свиридова Л А Восстановление борфторидов 1-арилденпиразолинов-2 комплексными гидридами металлов // Вестн МГУ, Сер Хим 2004, № 45, с 399-404
- 4 Ворожцов Н И, Голубева Г А Синтез и некоторые превращения 1- $\alpha$ -цианоалкил(арил)пиразолинов-2 // ХГС, 2005, № 10, с 1558-1565
- 5 Ворожцов Н И Синтез 1-фенил-3-алкил(арил)гиопиразолинов-2 // Тез Докл Международной конференции студентов и аспирантов по фундаментальным наукам «Ломоносов-97», Москва, МГУ, 1997, стр 175
- 6 Ворожцов Н И, Голубева Г А Реакции 1-арилпиразолидонов-3 с ацилирующими агентами // Тез докл Международной научной конференции «Органический синтез и комбинаторная химия» Москва, Звенигород, 1999, стр П35
- 7 Vorozhtsov Nikolai I, Golubeva Galina A, Sviridova Lyudmila A Nucleophilic Additional Reactions of 1-arylidene-4,5-dihydropyrazolium tetrafluoroborates // Тез Докл 3<sup>rd</sup> EuroAsian Heterocyclic Meeting «Heterocycles in Organic and Combinatorial Chemistry», Novosibirsk, Russia, 2004, стр 244
- 8 Ворожцов Н И, Голубева Г А, Свиридова Л А Использование карбонильных соединений в синтезе новых производных пиразолинового ряда //Тез Докл X Всероссийской научной конференции «Карбонильные соединения в синтезе гетероциклов», Саратов, 2004, стр 78

Подписано в печать 03 09 2007  
Формат 60×88 1/16 Объем 1 5 п л  
Тираж 100 экз Заказ № 690  
Отпечатано в ООО «Соцветие красок»  
119992 г Москва, Ленинские горы, д 1  
Главное здание МГУ, к А-102