

УДК 547.773+543.544+542.959

ИССЛЕДОВАНИЕ ПИРАЗОЛОВ

XLIII.* НЕКОТОРЫЕ АМИНОПИРАЗОЛЫ

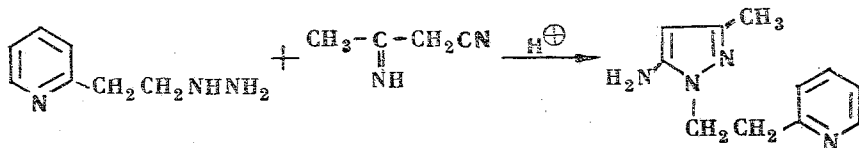
И. И. Грандберг, С. В. Табак

Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова

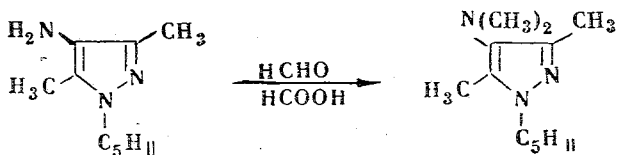
Поступило 21 X 1963

С целью выявления биологической активности синтезирован ряд алкильных и ацильных производных 3-, 4- и 5-аминопиразолов. Определены хроматографические характеристики большинства полученных соединений.

В связи с довольно высокой фармакологической активностью многих аминопипразолов¹ представлялось интересным синтезировать ряд аминопипразолов с целью выявления их биологической активности. Для синтеза 5-аминопипразолов мы использовали уже примененный нами метод циклизации диацетонитрила с замещенными гидразинами².



Для введения в положение 4 пипразольного ядра диметиламиногруппы удалось применить реакцию Лейкарта.



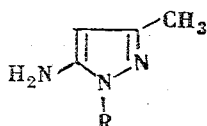
Ацилирование аминогруппы в изомерных 1-фенил-х-аминопипразолах хлорангидридами трихлоруксусной и бензолсульфокислот, а также уксусным ангидридом проведено обычными методами. β-Пипридилэтилгидразины синтезированы из винилпипридинов с использованием метода, разработанного А. Н. Костом и С. И. Суминовым. Очистку соединений контролировали хроматографически в тонком слое нефиксированной окиси алюминия и на силикагеле. Подробно методы описаны нами ранее^{3, 4}.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

N-Замещенные 3-метил-5-аминопипразолы (табл. 1). Растворяют 0,2 мол соответствующего замещенного гидразина в 200 мл 2 N соляной кислоты, медленно присыпают при размешивании (температура 80°)

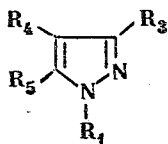
* Сообщение XLII см.⁴

Таблица 1



R	Выход, %	Т. пл., °C	Брутто-формула	Найдено N, %	Вычислено N, %
β -(Пиридил-2)этил . . .	61	50	$C_{11}H_{14}N_4$	27,58; 27,43	27,76
β -(Пиридил-4)этил . . .	70	47	$C_{11}H_{14}N_4$	27,69; 27,54	27,76
n-Амил	76	49	$C_9H_{17}N_3$	25,31; 25,20	25,14
		Т. кип. 178—179 (22 мм.) Т. кип. 180—183 (16 мм.)			
β -Диэтиламиноэтил . . .	69		$C_{10}H_{20}N_4$	28,34; 28,31	28,56

Таблица 2

X = CH_3CONH ,Y = Cl_3CCONH ,Z = $C_6H_5SO_2NH$ $R_1 = C_6H_5$

R_3	R_4	R_5	Выход, %	Т. пл., °C	Брутто-формула	Найдено, %		Вычислено, %	
						С	Н	С	Н
X	H	H	67	130°	$C_{11}H_{11}N_3O$	65,65 65,63	5,49 5,38	65,65	5,51
Y	H	H	70	103	$C_{11}H_8Cl_3N_3O$	43,11 43,07	2,78 2,71	43,52	2,62
Z	H	H	39	88	$C_{15}H_{13}N_3O_2S$		N 14,23 14,21		N 14,03
H	X	H	58	120	$C_{11}H_{11}N_3O$		N 20,81 20,77		N 20,88
H	Y	H	51	168	$C_{11}H_8Cl_3N_3O$		N 13,67 13,58		N 13,88
H	Z	H	41	143	$C_{15}H_{13}N_3O_2S$		N 13,89 13,81		N 14,03
H	H	X	67	86	$C_{11}H_{11}N_3O$	65,47 65,24	5,54 5,51	65,65	5,51
H	H	Y	77	137	$C_{11}H_8Cl_3N_3O$		N 13,55 13,46		N 13,88
H	H	Z	40	164	$C_{15}H_{13}N_3O_2S$		N 14,09 13,84		N 14,03
CH_3	H	X	49	109	$C_{12}H_{13}N_3O$		N 19,76 19,61		N 19,54
CH_3	H	Y	55	134	$C_{12}H_{10}Cl_3N_3O$	45,41 45,30	3,36 3,30	45,29	3,16
CH_3	H	Z	48	154	$C_{15}H_{15}N_3O_3S$		N 13,31 13,27		N 13,39

0,21 мол диацетонитрила и нагревают до кипения 10 мин. Затем прибавляют 30 мл концентрированной соляной кислоты и кипятят 20 мин. Охлажденную реакцию массу подщелачивают 100 г едкого натра и экстрагируют бензолом выделившийся аминопиразол. Бензольную вытяжку сушат плавным едким кали и разгоняют в вакууме.

Фенилсульфамидные производные (табл. 2, 3). К суспензии 0,1 мол аминопиразола в 20 мл абсолютного пиридина при охлаждении и размешивании медленно прикапывают 0,1 мол бензолсульфохлорида в течение 15 мин. Реакционную массу оставляют на сутки при комнатной температуре, а затем нагревают на кипящей водяной бане 30 мин. Выливают в 80 мл 2 N соляной кислоты и встряхивают полчаса. Выделившиеся кристаллы или масло отделяют и кристаллизуют из 60% метанола, а затем из смеси бензол—петролейный эфир (2 : 1).

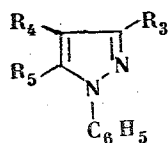
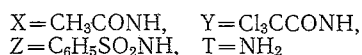


Таблица 3

Хроматографические характеристики аминопиразолов
и их производных



В тонком слое окиси алюминия*								На силикагеле
R ₃	R ₄	R ₅	I	II	III	IV	V	
X*	H	H	0,90	0,82	0,35	0,45	0,19	—
Y	H	H	0,90	0,88	0,30	0,73	0,18	—
Z	H	H	0	0	0	0	0,14	0,68
T	H	H	0,81	0,75	0,30	0,33	0,18	—
H	X	H	0,78	0,72	0,27	0,35	0,13	—
H	Y	H	0,85	0,88	0,66	0,52	0,12	—
H	Z	H	0	0	0	0	0,26	0,65
H	T	H	0,73	0,61	0,20	0,44	0,13	—
H	H	X	0,81	0,70	0,23	0,41	0,18	—
H	H	Y	0,21	0,62	0,18	0,14	0,17	—
H	H	Z	0	0	0	0	0,12	0,66
H	H	T	0,86	0,78	0,36	0,46	0,23	—
CH ₃	H	X	0,81	0,73	0,23	0,39	0,10	—
CH ₃	H	Y	0,32	0,11	0,19	0,30	0,09	—
CH ₃	H	Z	0	0	0	0	0	0,64
CH ₃	H	T	0,85	0,77	0,41	0,12	0,23	—

* I — этилацетат; II — этилацетат+петролейный эфир (3 : 1); III — этилацетат+петролейный эфир (1 : 3); IV — метилэтилкетон+петролейный эфир (1 : 3); V — бензол+петролейный эфир (3 : 1); VI — на силикагеле, растворитель этилацетат.

Трихлорацетамидопиразолы (табл. 2, 3). При охлаждении и размешивании к раствору 0,02 мол аминопиразола в 10 мл абсолютного пиридина медленно прикапывают 0,025 мол хлорангидрида трихлоруксусной кислоты. Реакционную массу оставляют на 4 часа, затем прибавляют 20 мл метанола и нагревают до кипения 10 мин., фильтруют, выпаривают 15 мл растворителя, добавляют 10 мл воды и охлаждают в холодильнике. Кристаллы отсасывают и кристаллизуют из смеси бензол — петролейный эфир (1 : 2).

β-Диэтиламиноэтилгидразин. К 300 мл кипящего гидразингидрата (96%) при энергичном размешивании медленно прикапывают раствор 86 г гидрохлорида β-хлортриэтиламина в 100 мл воды. По окончании прикапывания (которое продолжается ~3 часа) реакцию массу кипятят с обратным холодильником еще 3 часа. После охлаждения добавляют 100 г едкого натра и экстрагируют в жидкостном экстракторе

эфиром 60 часов. Эфирный экстракт сушат плавленным едким кали и разгоняют в вакууме. Получено 33 г (50%) сырого β -диэтиламиноэтилгидразина с т. кип. 102—114° (60 мм). После вторичной перегонки т. кип. 109° (56 мм), n_{D}^{20} 1,4479. Найдено: N 32,16; 32,07%. $C_6H_{17}N_3$. Вычислено: N 31,99%.

1-Амил-3,5-диметил-4-аминопиразол получен с выходом 61% при восстановлении гидразингидратом соответствующего 4-нитрозопроизводного⁵. Т. кип. 154—156° (6 мм), n_{D}^{20} 1,5025, d_{4}^{20} 0,9728. Найдено: N 23,41; 23,34%. $C_{10}H_{19}N_3$. Вычислено: N 23,17%.

1-Амил-3,5-диметил-4-диметиламинопиразол. К смеси 14 г 1-амил-3,5-диметил-4-аминопиразола и 39 мл 85% муравьиной кислоты прибавляют 0,2 г скелетного никелевого катализатора и 8,2 г мелкоизмельченного параформа и кипятят с обратным холодильником 10 часов. От реакционной массы отгоняют избыток муравьиной кислоты, остаток подщелачивают едким натром и экстрагируют бензолом. При разгонке бензольной вытяжки получено 9,5 г (59%) диметиламинопиразола с т. кип. 152—154° (12 мм), n_{D}^{20} 1,4780, d_{4}^{20} 0,9231. Найдено: N 19,97; 19,88%. $C_{12}H_{23}N_3$. Вычислено: N 20,08%.

β -Пиридилэтилгидразины. Смесь 160 мл 92% гидразингидрата, 135 мл метанола и 186 г 4-винилпиридина кипятят с обратным холодильником 7 часов. Разгоняют реакционную массу в вакууме в токе инертного газа. Выход 200 г (82,4%) β -(пиридил-4)этилгидразина с т. кип. 160—162° (9 мм). Аналогично получен β -(пиридил-2)этилгидразин из 2-винилпиридина. Выход 84,9% (362 г из 350 г 2-винилпиридина), т. кип. 139—142° (9 мм).

ЛИТЕРАТУРА

1. А. Н. Кудрин, В. Г. Полевой, И. И. Грандберг, А. Н. Кост, Фармакология и токсикология, 1964, 3, 295.
2. И. И. Грандберг, Дин Вэй-пы, А. Н. Кост, ЖОХ, 1961, 31, 2311.
3. А. Н. Кост, Г. К. Фаизова, И. И. Грандберг, ЖОХ, 1963, 33, 537.
4. С. В. Табак, И. И. Грандберг, А. Н. Кост, ЖОХ, 1964, 34, 2756.
5. Е. Н. Падейская, И. И. Грандберг, Г. Н. Першин, А. Н. Кост, Л. Г. Овсенева, Дин Вэй-пы, Вестн. МГУ, 1963, № 1, сер. хим., 69.

STUDIES OF PYRAZOLES

XLIII. SOME AMINOPYRAZOLES

I. I. Grandberg, S. V. Tabak

M. V. Lomonosov Moscow State University

Received October 21, 1963

With the objective of eliciting biological activity a number of alkyl and acyl derivatives of 3-, 4-, and 5-aminopyrazoles has been synthesized. Chromatographic characteristics of the majority of the compounds prepared have been determined.