

Потенциал использования замещенного бис[3-гидрокси-2-(пиримидин-2-ил)-2*H*-пиразол-4-ил]метана в синтезе симметричных *N,O*-макрогетероциклов с центральным фрагментом диоксациклоалканов

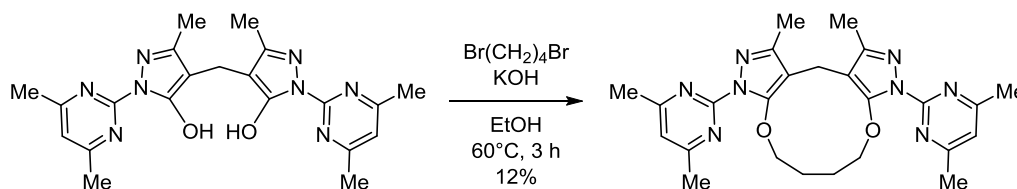
Андрей В. Еркин^{1*}, Владислав В. Гуржий², Виктор И. Крутиков¹

¹ Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет), Московский пр., 26, Санкт-Петербург 190013, Россия; e-mail: anerkin@yandex.ru

² Санкт-Петербургский государственный университет, Университетская наб., 7-9, Санкт-Петербург 199034, Россия; e-mail: vladislav.gurzhiy@spbu.ru

Поступило 26.11.2018

Принято 20.12.2018



Осуществлено *O*-циклиалкилирование замещенного бис[3-гидрокси-2-(пиримидин-2-ил)-2*H*-пиразол-4-ил]метана α,ω -дибромалканами с длиной углеводородной цепи до трех групп CH_2 . В результате реакции выделен и охарактеризован новый пиразолофан – 1,6-диоксациклоундекан с симметрично аннелированными фрагментами 1-(пиримидин-2-ил)-1*H*-пиразола. Исходный гетероцикл мостикового типа получен конденсацией соответствующего 2-(пиримидин-2-ил)-2*H*-пиразол-3-ола с формальдегидом в мольном соотношении 2:1.

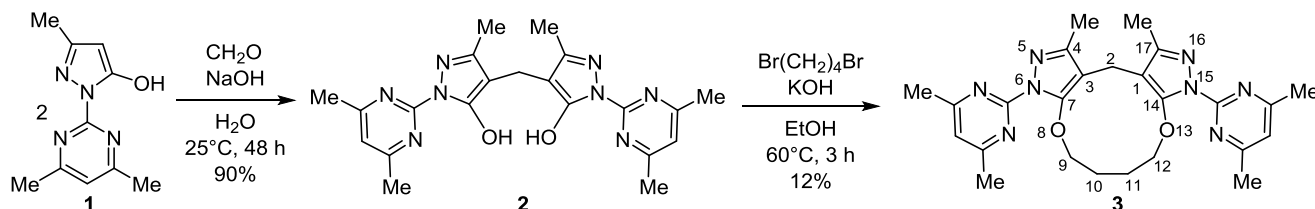
Ключевые слова: бис[3-гидрокси-2-(пиримидин-2-ил)-2*H*-пиразол-4-ил]метан, α,ω -дибромалканы, пиразолофан, 2-(пиримидин-2-ил)-2*H*-пиразол-3-ол, формальдегид, конденсация, *O*-циклиалкилирование.

Несмотря на то, что производные бис(3-гидрокси-2*H*-пиразол-4-ил)метана привлекают внимание простотой получения и широким спектром биологической активности,¹ способы модификации их структуры весьма немногочисленны, и среди них *O*-циклиалкилирование отсутствует. В то же время эта реакция вызывает определенный интерес с точки зрения расширения ряда пиразолофанов, которые до сих пор получали циклоконденсацией гидразинов с циклоалкен-2-онами² и циклоприсоединением нитриллиминов к терминальным кратным связям C=C.³ Как представители макрогетеро-

циклов, содержащих (поли)эфирные фрагменты,^{4,5} пиразолофаны, полученные из бис(3-гидрокси-2*H*-пиразол-4-ил)метанов, могут оказаться подходящими соединениями для создания новых комплексообразователей, супрамолекулярных ансамблей и объектов молекулярного распознавания.⁶

Цель настоящей работы заключалась в конденсации гидроксипиразола **1** с формальдегидом в мольном соотношении 2:1 и в оценке потенциала *O*-циклиалкилирования продукта этой реакции (соединения **2**) α,ω -дибромалканами с длиной углеводородной цепи до трех групп CH_2 .

Схема 1



Для получения биспиразолилметана **2** мы осуществили конденсацию соединения **1** с формальдегидом в указанном мольном соотношении в 5% водном растворе NaOH при 25 °С (схема 1). Присутствие основания в реакционной смеси вызывало ионизацию субстрата **1** и тем самым увеличивало его нуклеофильность.

Судя по ИК спектру, биспиразолилметан **2** существует как монолактам, по крайней мере, в кристаллическом состоянии: об этом свидетельствует близость полосы в области 1655–1651 см⁻¹ к полосе $\nu_{C=O}$ 2-(4,6-диметилпириимидин-2-ил)-1,5-диметил-1,2-дигидро-3*H*-пиразол-3-она (1659 см⁻¹).⁷ В сочетании с полосой низкой интенсивности при 2691 см⁻¹ наблюдаемое в спектре расщепление полосы в области 1655–1651 см⁻¹ указывает на возможность участия группы C=O в образовании различных⁸ внутримолекулярных водородных связей.

Из использованных α,ω -дибромалканов только 1,4-дибромбутан давал продукт *O*-циклиалкилирования соединения **2**, пиразолофан **3**, с выходом 12% в ходе нагревания смеси реагентов в EtOH в присутствии KOH при 60 °С. Остальные α,ω -дибромалканы в этих условиях проявляли различную реакционную способность. 1,2-Дибромэтан не реагировал с соединением **2**. После удаления растворителя кристаллический остаток (предположительно, дикалиевая соль субстрата) легко растворялся в воде, и при нейтрализации AcOH из этого раствора выделялся исходный биспиразолилметан **2**. Итогом же взаимодействия 1,6-дибромгексана с соединением **2** явилось образование резиноподобной неиндивидуальной (по данным ТСХ) субстанции, подвергнуть которую кристаллизации не удалось. Результаты экспериментов с α,ω -дибромалканами с (CH₂)₄ и (CH₂)₆ приводят к выводу о том, что циклизация гипотетических интермедиатов реакции, моно- ω -бромалкиловых эфиров биспиразолилметана **2**, становится возможной лишь в том случае, когда длина алкильной цепи сопоставима с расстоянием между атомами кислорода субстрата. К аналогичному заключению пришли авторы,⁹ исследовавшие *O*-циклиалкилирование 2,2'-(1,3,4-оксадиазол-2,5-диил)дифенола различными α,ω -дигалогеналканами. Следует также отметить, что выход соединения **3** оказался крайне зависимым от температуры реакции и при ее уменьшении до 50 °С снижался почти вдвое.

Попытки увеличить выход пиразолофана **3** путем варьирования условий *O*-циклиалкилирования соединения **2** не привели к желаемому результату. По окончании кипячения гетерогенной смеси биспиразолилметана **2**, 1,4-дибромбутана и K₂CO₃ в MeCN в течение 5 ч выделено незначительное количество соединения **3** (менее 5%). Примечательно, что ранее¹⁰ система K₂CO₃–MeCN рассматривалась как двухфазная, типа твердое вещество – жидкость, и в присутствии катализатора межфазного переноса, бромида тетрабутиламмония, использовалась для *O*-алкилирования 2*H*-пиразол-3-олов, в том числе α,ω -дигалогеналканами.

Указанного выхода (12%) пиразолофана **3** мы достигли *O*-циклиалкилированием предварительно полученной дикалиевой соли соединения **2** в катион-сольватирующем ДМФА при 60 °С. В этом случае, однако, целевой продукт, с трудом поддававшийся очистке от окрашенных примесей, характеризовался пониженной температурой плавления (219–223 °С (с разл.)), а его спектр ЯМР ¹H содержал неидентифицируемые сигналы в области сильного поля (1.90–2.40 м. д.). Не имело успеха и *O*-циклиалкилирование биспиразолилметана **2** в двухфазной системе 5% KOH–CHCl₃ в присутствии бромида тетрабутиламмония (3 моль. %) при 25 °С в течение 24 ч. По окончании перемешивания около 73% соединения **2** извлечено нами из водного слоя в неизменном виде. Испарение же CHCl₃ дало небольшое количество темного масла, значение *R_f* которого (0.57, элюент *n*-BuOH–AcOH–H₂O, 1:1:1) отличалось от аналогичного параметра пиразолофана **3**. Отсутствие целевого соединения в органическом слое объясняется, вероятно, тем обстоятельством, что ожидаемая ионная пара либо не образовывалась вовсе, либо ее экстракции в органический слой не происходило.

Структура пиразолофана **3** подтверждается совокупностью спектральных данных. В спектре ЯМР ¹H присутствуют характеристические сигналы: синглет протонов группы CH₂ (при 3.51 м. д.) и нерасщепленные сигналы протонов бутан-1,4-диильного фрагмента – синглеты при 2.02 и 4.36 м. д. В силу формальной симметрии соединения **3** его спектр ЯМР ¹³C содержит 11 сигналов, из которых располагающиеся при 27.58 и 75.94 м. д. могут быть отнесены к атомам C-2 и C-9(12) соответственно. Отсутствие в ИК спектре полос поглощения при 3422 и 2691 см⁻¹ (группы OH и NH и H-связанная группа OH соответственно), а также полосы $\nu_{C=O}$ в области 1655–1651 см⁻¹, присущей исходному биспиразолилметану **2**, свидетельствует о протекании *O*-циклиалкилирования последнего. Масс-спектр высокого разрешения пиразолофана **3** характеризуется наличием пика монопротонированной молекулы [M+H]⁺.

Для окончательного подтверждения строения соединения **3** нами проведен PCA монокристаллов, выделенных путем медленного испарения его раствора в MeCN

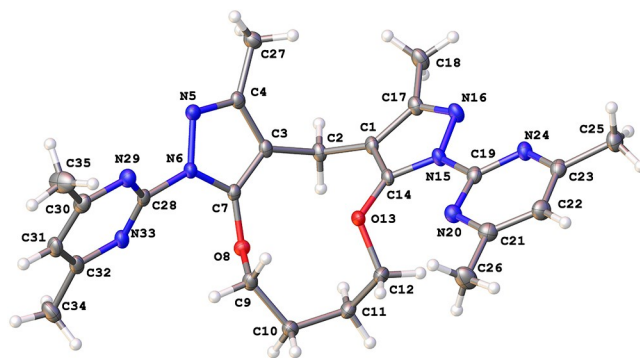


Рисунок 1. Молекулярное строение соединения **3** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью.

(рис. 1). Установлено, что их структурной единицей является кристаллографически неэквивалентная молекула пиразолофана **3** ($C_{25}H_{30}N_8O_2$, M 474.57); множество таких молекул объединяются в зигзагообразные цепочки. В кристаллической решетке эти цепочки, ориентированные вдоль одной оси, располагаются на расстоянии ~ 3.3 Å друг от друга и удерживаются за счет π -электронных и вандерваальсовых взаимодействий.

Таким образом, *O*-циклиалкилирование замещенного бис[3-гидрокси-2-(пиримидин-2-ил)-2*H*-пиразол-4-ил]метана α,ω -дибромалканами с длиной углеводородной цепи до трех групп CH_2 не носит универсального характера; в реализованных условиях с помощью этой реакции может быть получено лишь производное 1,6-диоксациклоундекана с симметрично аннелированными фрагментами 1-(пиримидин-2-ил)-1*H*-пиразола.

Экспериментальная часть

ИК спектры записаны на спектрометре Shimadzu FTIR-8400S в таблетках KBr. Спектры ЯМР 1H и ^{13}C зарегистрированы на спектрометре Bruker Avance III (400 и 100 МГц соответственно) в $CDCl_3$, внутренний стандарт – остаточные сигналы дейтерированного растворителя (7.25 м. д. для ядер 1H и 77.2 м. д. для ядер ^{13}C). Масс-спектр высокого разрешения записан на квадрупольном времяпролетном масс-спектрометре Bruker MaXis в режиме положительной ионизации электрораспылением (температура ионизационной камеры 180 °С, напряжение на капилляре 4500 В). Элементный анализ выполнен на анализаторе Leco CHNS-932. Контроль за чистотой соединений осуществлен методом ТСХ на пластинах Silufol UV-254, элюент *n*-BuOH–AcOH– H_2O , 1:1:1, проявление в УФ свете с длиной волны 254 нм.

Абсолютные растворители (EtOH, MeCN и ДМФА), использованные в работе, приготовлены согласно общепринятым рекомендациям.¹¹ Гидроксипиразол **1** получен из 2-гидразино-4,6-диметилпиримидина циклизацией промежуточного этилового эфира 3-[(4,6-диметилпиримидин-2-ил)гидразино]бутановой кислоты по литературной методике.¹²

Бис[3-гидрокси-2-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)-5-метил-2*H*-пиразол-4-ил]метан (2). К раствору 1.5 г (7.4 ммоль) гидроксипиразола **1** в 28 мл H_2O , содержащей 1.5 г NaOH, в один прием добавляют 0.11 г (3.7 ммоль) формальдегида (0.28 г в пересчете на формалин). Смесь перемешивают при комнатной температуре до исчезновения запаха формальдегида (около 48 ч). По окончании перемешивания смесь нейтрализуют AcOH, образовавшуюся суспензию разбавляют 10 мл H_2O , фильтруют, осадок промывают H_2O , перекристаллизовывают из EtOH и высушивают при 70 °С до постоянной массы. Выход 1.40 г (90%), бесцветные ватообразные кристаллы, т. пл. 235–238 °С, R_f 0.52. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3422 (O–H, N–H), 2691 (O–H), 1655 (C=O), 1651 (C=O), 1599 (C=N), 1555 (C=C). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д.: 2.25 (6H, с, 2CH₃); 2.54 (12H, с, 4CH₃); 3.43 (2H, с, CH₂); 6.85 (2H, с, 2CH); 12.31 (2H, уш. с, OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 13.3; 14.1; 24.0; 98.7; 116.2; 152.9; 153.2; 156.9; 168.5. Найдено, %: C 54.71;

H 5.87; N 24.53. $C_{21}H_{24}N_8O_2 \cdot 2H_2O$. Вычислено, %: C 55.26; H 6.14; N 24.56.

6,15-Ди(4,6-диметилпиримидин-2-ил)-4,17-диметил-8,13-диокса-5,6,15,16-тетраазатрицикло[12.3.0.0^{3,7}]-гептадека-1(14),3(7),4,16-тетраен (3). В раствор 0.21 г (3.8 ммоль) KOH в 20 мл EtOH последовательно вносят 0.80 г (1.9 ммоль) биспиразолилметана **2** и 0.41 г (1.9 ммоль) 1,4-дибромбутана. Смесь нагревают до 60 °С и выдерживают при этой температуре до начала активного изменения цвета (около 3 ч). По охлаждении образовавшуюся суспензию фильтруют, а фильтрат упаривают при пониженном давлении досуха. Остаток растирают с 10 мл H_2O , осадок отфильтровывают, перекристаллизовывают из смеси H_2O –EtOH, 2:1, промывают H_2O и высушивают при 70 °С до постоянной массы. Выход 110 мг (12%), бесцветный порошок, т. пл. > 230 °С (с разл.), R_f 0.65. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1606 (C=N), 1593 (C=C). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д.: 2.02 (4H, с, 10,11-CH₂); 2.30 (6H, с, 2CH₃); 2.53 (12H, с, 4CH₃); 3.51 (2H, с, CH₂); 4.36 (4H, с, 9,12-CH₂); 6.88 (2H, с, 2CH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 13.5; 15.7; 24.2; 27.6; 75.9; 107.2; 117.1; 149.9; 152.8; 156.0; 168.7. Найдено, m/z : 475.2582 [M+H]⁺. $C_{25}H_{30}N_8O_2$. Вычислено, m/z : 475.2564.

Рентгеноструктурное исследование соединения 3 проведено с использованием монокристалльного дифрактометра Rigaku Oxford Diffraction SuperNova XtaLAB, оснащенного двумерным полупроводниковым детектором отраженных рентгеновских лучей HyPix-3000. Измерения проведены при температуре 100 К с применением микрофокусного монохроматического CuK α -излучения. Параметры элементарной ячейки (триклинная сингония; пространственная группа *P*1; *a* 9.1002(2), *b* 11.3466(2), *c* 12.4224(3) Å; α 70.6779(19), β 86.4910(18), γ 83.3558(17)°; *V* 1201.96(5) Å³; *Z* 2) уточнены МНК на основе 46830 отражений с 2 θ в пределах 7.54–140.00°. Данные были проинтегрированы с поправками на фактор Лоренца и поляризационные эффекты в программном комплексе CrysAlisPro.¹³ Поправка на поглощение введена в комплексе CrysAlisPro эмпирически с помощью сферических гармоник, реализованных в алгоритме шкалирования SCALE3 ABSPACK. Структура расшифрована прямыми методами и уточнена до R_1 0.035 (wR_2 0.089) для 4256 независимых отражений с $|F_o| \geq 4\sigma_F$ с использованием программы SHELX,^{14,15} встроенной в комплекс OLEX2.¹⁶ Положения атомов водорода рассчитаны по алгоритмам, заложенным в программном комплексе SHELX, где $U_{iso}(H)$ установлено как $1.5U_{eq}(C)$ и длина связи C–H 0.96 Å для групп CH₃, $U_{iso}(H)$ установлено как $1.2U_{eq}(C)$ и длина связи C–H 0.97 Å для групп CH₂, $U_{iso}(H)$ установлено как $1.2U_{eq}(C)$ и длина связи C–H 0.93 Å для групп CH. Полные кристаллографические параметры соединения **3** депонированы в Кембриджском банке структурных данных (депонент CCDC 1852466).

РСА монокристаллов пиразолофана 3 выполнен в ресурсном центре Санкт-Петербургского государственного университета "Рентгенодифракционные методы исследования".

Список литературы

1. Gouda, M. A. *J. Heterocycl. Chem.* **2016**, 53, 356.
2. Hirano, S.; Hiyama, T.; Fujita, S.; Kawaguti, T.; Hayashi, Y.; Nozaki, H. *Tetrahedron* **1974**, 30, 2633.
3. Molteni, G. *ARKIVOC* **2007**, (ii), 224.
4. Chande, M. S.; Barve, P. A.; Khanwelkar, R. R.; Athalye, S. S.; Venkataraman, D. S. *Can. J. Chem.* **2007**, 85, 21.
5. Chande, M. S.; Puthamane, K. A.; Barve, P. A.; Khanwelkar, R. R.; Venkataraman, D. S. *J. Braz. Chem. Soc.* **2008**, 19, 42.
6. Kotha, S.; Shirbhate, M. E.; Waghule, G. T. *Beilstein J. Org. Chem.* **2015**, 11, 1274.
7. Sano, M.; Itoh, I.; Nakai, Y.; Naito, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1969**, 17, 1485.
8. Kumar, B.; Mahajan, H.; Paul, S.; Kanta, R.; Gupta, V. K. *Acta Crystallogr., Sect. E: Crystallogr. Commun.* **2015**, 71, o805.
9. Chande, M. S.; Godbole, A. A.; Coutinhob, E.; Desai, P. *Indian J. Chem., Sect. B: Org. Chem. Incl. Med Chem.* **2003**, 42, 397.
10. Khalil, A. Kh.; Hassan, M. A.; Mohamed, M. M.; El-Sayed, A. M. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2005**, 180, 479.
11. Гордон, А.; Форд, Р. *Спутник химика*; Мир: Москва, 1976.
12. Еркин, А. В.; Крутиков, В. И.; Бакланова, Е. Г. *Хим. пром.* **2012**, 89, 217.
13. *CrysAlisPro, Version 1.171.39.35a*; Rigaku Oxford Diffraction, 2017.
14. Sheldrick, G. M. *Acta Crystallogr., Sect. A: Found Crystallogr.* **2008**, A64, 112.
15. Sheldrick, G. M. *Acta Crystallogr., Sect. C: Struct. Chem.* **2015**, C71, 3.
16. Dolomanov, O. V.; Bourhis, L. J.; Gildea, R. J.; Howard, J. A. K.; Puschmann, H. *J. Appl. Crystallogr.* **2009**, 42, 339.