

Ю. А. Азев^{1*}, И. С. Ковалев¹, А. В. Мехаев², А. М. Гибор¹,
В. И. Баранов¹, В. А. Бакулев¹, О. С. Ермакова¹

**СИНТЕЗ, ТЕРМИЧЕСКИЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ
И МАСС-СПЕКТРОМЕТРИЧЕСКАЯ ФРАГМЕНТАЦИЯ
4,4'-[1,2-БИС(5-ГИДРОКСИ-3-МЕТИЛ-1-ФЕНИЛ-1*H*-ПИРАЗОЛ-
4-ИЛ)ЭТАН-1,2-ДИИЛ]БИС(5-МЕТИЛ-2-ФЕНИЛ-
1,2-ДИГИДРО-3*H*-ПИРАЗОЛ-3-ОНА)**

Хиноксалин реагирует с 3-метил-1-фенилпиразол-5-оном в присутствии триэтиламина при комнатной температуре в растворе ДМСО с образованием 4,4'-[1,2-бис(5-гидрокси-3-метил-1-фенил-1*H*-пиразол-4-ил)этан-1,2-диил]бис(5-метил-2-фенил-1,2-дигидро-3*H*-пиразол-3-она). Нагревание кристаллов полученного продукта при температуре 240–250 °С приводит к известному 4-[(5-гидрокси-3-метил-1-фенил-1*H*-пиразол-4-ил)метилен]-5-метил-2-фенил-2,4-дигидро-3*H*-пиразол-3-ону. Охарактеризованы особенности масс-спектрометрической фрагментации полученных соединений.

Ключевые слова: 3-метил-1-фенилпиразол-5-он, тетрапиразолилэтан, хиноксалин, масс-спектры, термогравиметрия.

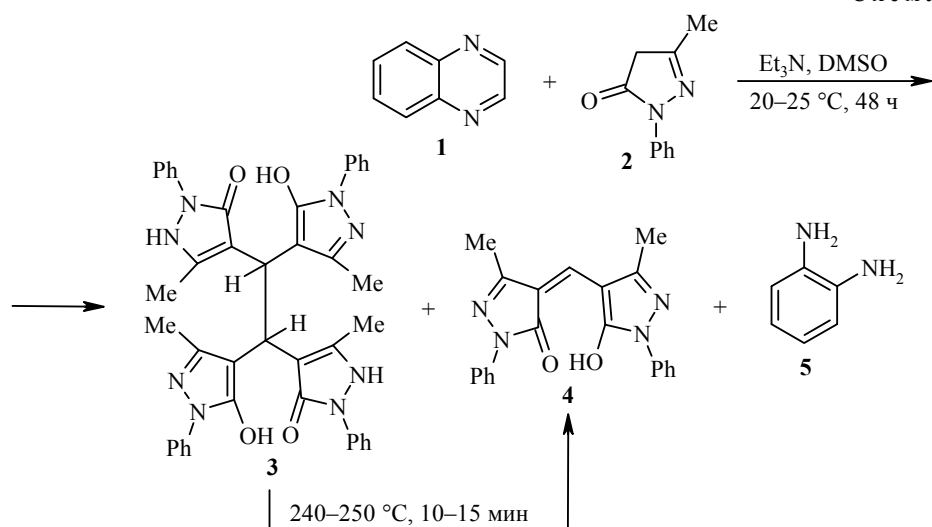
Известно, что четвертичные *N*-алкильные соли хиноксалина реагируют с 1,3-дикетонами с образованием продуктов диприсоединения или циклоприсоединения по связи С(2)–С(3) [1, 2]. Авторами настоящей работы обнаружено, что незамещённый хиноксалин реагирует с 1,3-диметилбарбитуровой кислотой при комнатной температуре с образованием продукта монозамещения в отсутствие внешнего кислотно-основного катализа и описана реакция хиноксалина с этил-3-[(1,3-диметил-2,6-диоксотетрагидропиримидин-4(1*H*)-илиден)гидразоно]бутаноатом при нагревании в кислой среде с образованием 6,8-диметилпиримидо[4,5-*c*]пиридазин-5,7(6*H*,8*H*)-диона [3].

Недавно нами было сделано предварительное сообщение о необычной реакции хиноксалина (**1**) с 3-метил-1-фенилпиразол-5-оном (**2**) в присутствии триэтиламина [4] с образованием 4,4'-[1,2-бис(5-гидрокси-3-метил-1-фенил-1*H*-пиразол-4-ил)этан-1,2-диил]бис(5-метил-2-фенил-1,2-дигидро-3*H*-пиразол-3-она) (**3**) (выход 47%) и известного 4-[(5-гидрокси-3-метил-1-фенил-1*H*-пиразол-4-ил)метилен]-5-метил-2-фенил-2,4-дигидро-3*H*-пиразол-3-она (**4**) [5] (выход 7%) (схема 1). Кроме того, из реакционной смеси был выделен *o*-фенилендиамин (**5**).

Механизм образования тетрапиразолилэтана **3**, по-видимому, включает следующие стадии: нуклеофильное присоединение двух молекул 3-метил-1-фенилпиразол-5-она (**2**) по С=N-связям хиноксалина (**1**) с образованием 2,3-биспиразолильного аддукта, элиминирование *o*-фенилендиамина и повторное присоединение двух молекул пиразолона **2** к образовавшемуся дипиразолилэтановому интермедиату [4].

Точное строение тетрапиразолилэтана **3** было установлено нами с помощью рентгеноструктурного анализа [4]

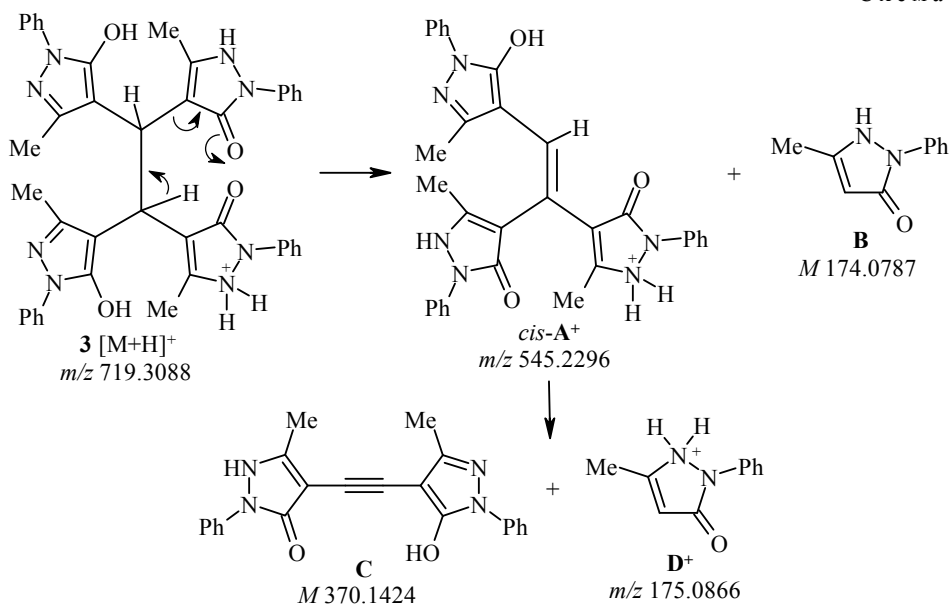
Схема 1



В результате соударений молекулярных ионов соединения **3** с аргоном в CID-ячейке (соударительная ячейка) в MS_2 -режиме (тандемный режим) при энергии ионов 25 эВ в масс-спектре наряду с молекулярными обнаружены ионы с m/z 545.2201, 371.1460, 360.1575 (двухзарядный ион) и 175.0840. Образование ионов с m/z 545.2201, 371.1460 и 175.0840 обусловлено последовательным отщеплением двух фрагментов пиразолона от двух разных дипиразолилметановых фрагментов молекулярного иона с m/z 719.3088 $[\text{M}+\text{H}]^+$. При этом указанный распад молекулярного иона может быть рационально объяснён наличием перегруппировки с участием атома водорода в отщепляющемся пиразолоновом фрагменте. Подобный распад с переносом водорода имеет место при реализации перегруппировки Мак-Лафферти [6].

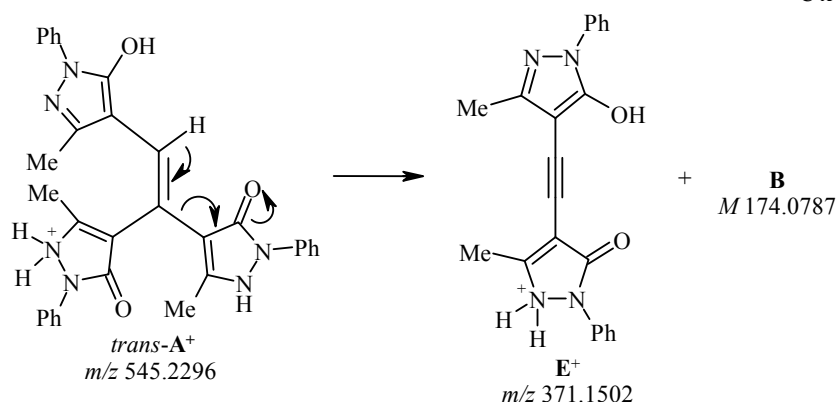
Действительно, можно представить, что для *цис*-изомера **A**⁺ с m/z 545.2296 в результате распада образуются ионы **D**⁺ с m/z 175.0866 и нейтральная молекула **C** с расчётной массой 370.1424 (схема 2).

Схема 2



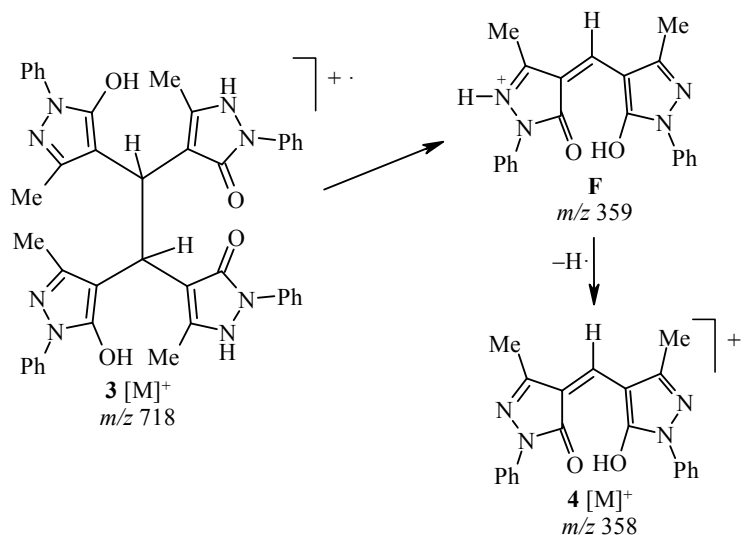
Для *транс*-изомера A^+ с m/z 545.2296 в результате аналогичного распада образуется ион E^+ с m/z 371.1502 и нейтральная молекула пиразолона **B** с массой 174.0787 (схема 3).

Схема 3

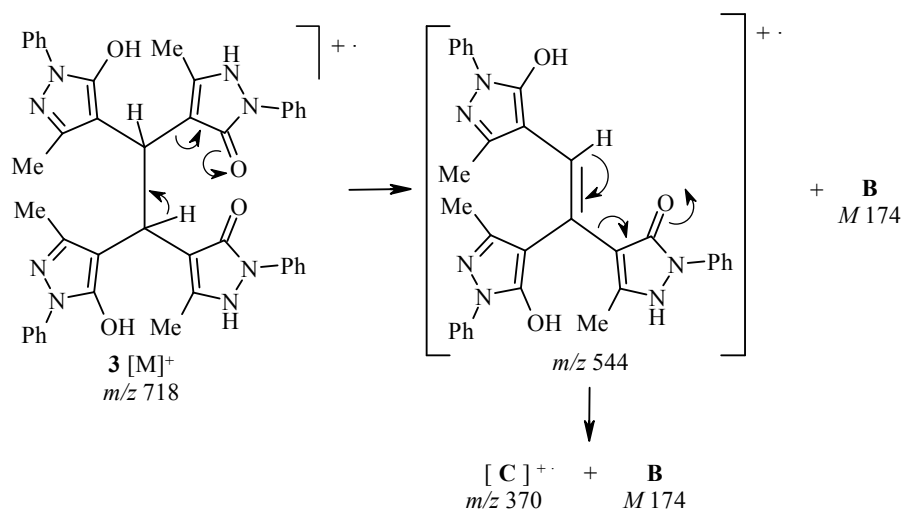


В масс-спектрах с ионизацией электронным ударом (ЭУ) при 200–240 °С тетрапиразолилэтана **3** не зарегистрирован молекулярный ион, но наряду со слабым ионом с m/z 370 (11%) наблюдается более интенсивный ион с m/z 358 (30%). Регистрация в масс-спектре указанных ионов указывает на наличие двух путей распада молекулярного иона: гомолитический разрыв связи C–C на два дипиразолилметановых фрагмента с последующим отщеплением водородного радикала от нестабильного фрагмента **F** (схема 4) или отщепление двух молекул пиразолона (фрагмент **B**) от разных дипиразолилметановых фрагментов в результате водородной перегруппировки молекулярного иона с образованием иона дипиразолилэтана **C** с m/z 370 (схема 5).

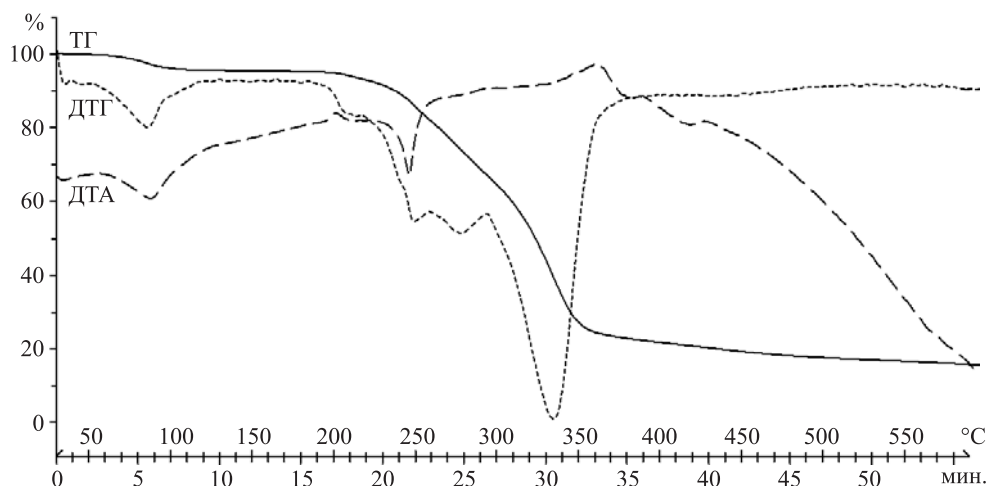
Схема 4



Ранее было показано, что в растворе ДМФА при кратковременном кипячении или в присутствии иода уже при комнатной температуре тетрапиразолилэтан **3** превращается в дипиразолилметан **4** с выходом 48–50% [4]. В продолжение исследований свойств тетрапиразолилэтана **3** обнаружено, что при нагревании кристаллов соединения **3** до 240 °С также происходит образование дипиразолилметана **4** с выходом 50%.



При термогравиметрическом исследовании (кривые ТГ и ДТГ, рисунок) было обнаружено, что из образца соединения **3** в интервале температур 50–130 °С (2–10 мин) происходит выделение двух молекул кристаллизационной воды, что подтверждено ИК спектром их выделяющихся паров. В то же время при температуре около 200 °С наблюдается слабый экзотермический эффект (кривая ДТА). Подобный эффект, возможно, связан с гомолитическим разрывом связи С–С, элиминированием водорода и образованием дипиразолилметана **4** (этот же процесс, очевидно, наблюдается при ионизации в масс-спектрометре (ЭУ), схема 4). По-видимому, одновременно с расщеплением этановой связи начинается процесс отщепления остатков пиразолона от двух различных дипиразолилметановых фрагментов соединения **3** с образованием дипиразолилэтинового производного **С** с m/z 370, что подтверждается наличием в масс-спектре (ЭУ) пиков ионов с соответствующей массой (схема 5). Выделение 3-метил-1-фенилпиразолил-5-она (**2**) подтверждается идентификацией выделяющихся паров по ИК спектрам. Оценка интенсивности выделения пиразолона, проведённая по изменению площади одной из полос его



Термограмма соединения **3** (ТГ – кривая потери массы, ДТГ – дифференциальная кривая потери массы, ДТА – дифференциальная кривая тепловых эффектов)

поглощения ($1781\text{--}1717\text{ см}^{-1}$), показывает, что выделение этого фрагмента происходит в 2 этапа с максимумами при 290 и 340 °С. Вероятно, выделение фрагментов пиразолона происходит из тетрапиразолильного производного, а также при распаде образующегося дипиразолилметанового производного **4** (m/z 358).

Таким образом, полученные данные позволяют предположить, что основным направлением термоллиза 4,4'-[1,2-бис(5-гидрокси-3-метил-1-фенил-1*H*-пиразол-4-ил)этан-1,2-диил]бис(5-метил-2-фенил-1,2-дигидро-3*H*-пиразол-3-она), по-видимому, является гомолитическое расщепление по этановой связи С–С. Следует отметить также то, что в мягких условиях ионизации молекулы (электрораспыление) в масс-спектрах наблюдаются исключительно ионы, возникающие при элиминировании остатков пиразолона из разных дипиразолилметановых фрагментов молекулы исходного тетрапиразолилэтана с образованием протонированных дипиразолилэтиновых производных (m/z 371). Кроме того, поскольку в масс-спектрах также зарегистрирован пик иона с m/z 370, можно предположить возможность и другого направления расщепления молекулы тетрапиразолилэтана с образованием дипиразолилэтина. Однако препаративно получить эти производные в настоящей работе не удалось.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры отходящих паров и газов зарегистрированы на приборе Nicolet iS10 с TGA/FT-IR приставкой фирмы Thermo Scientific. ИК спектры паров воды и 3-метил-1-фенилпиразолона-5, записанные в ходе анализа, сравнивали с данными из NIST Standard Reference Database 69: NIST Chemistry WebBook [<http://webbook.nist.gov/chemistry>]. Спектры ЯМР ^1H зарегистрированы на спектрометре Bruker DRX-400 (400 МГц) в ДМСО, внутренний стандарт – остаточные сигналы растворителя (2.49 м. д.). Масс-спектры высокого разрешения записаны на масс-спектрометре серии micrOTOF-Q II фирмы Bruker Daltonics, оснащённом электрораспылительным источником ионизации, шестипортовым краном и устройством прямого ввода kd Scientific (скорость потока 180 мкл/час). Номинальное разрешение прибора 17500. Использован режим регистрации положительно заряженных ионов в диапазоне масс m/z 50–900 Да. Внешнюю градуировку прибора по 6 точкам проводили перед каждой серией экспериментов. В качестве реперных точек использовались пики кластеров формиата лития при введении в прибор 10 ммоль/л раствора LiOH в смеси 2-PrOH – 0.2% водного раствора HCOOH (1:1 по объёму). Масс-спектры с ионизацией ЭУ (70 эВ) записаны на приборе Varian MAT-311. Термогравиметрический анализ дигидрата соединения **3** выполнен на приборе TGA/DSC 1 фирмы Mettler Toledo при скорости нагрева 10 °С/мин в среде аргона (60 мл/мин).

Взаимодействие хиноксалина (1) с 3-метил-1-фенилпиразол-5-оном (2) проводят по модифицированной методике работы [4]. Раствор 0.130 г (1.0 ммоль) хиноксалина (**1**), 0.684 г (4.0 ммоль) 3-метил-1-фенилпиразол-5-она (**2**) и 0.3 мл Et₃N в 2 мл ДМСО выдерживают в течение 48 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляют водой (1:1), подкисляют 15% раствором HCl до pH 5–6. Выпавший осадок отфильтровывают и промывают горячим EtOH (10 мл). Получают **дигидрат 4,4'-[1,2-бис(5-гидрокси-3-метил-1-фенил-1*H*-пиразол-4-ил)этан-1,2-диил]бис-(5-метил-2-фенил-1,2-дигидро-3*H*-пиразол-3-она) (3)**. Выход 0.445 г (59%), бесцветный кристаллический порошок, т. пл. >250 °С (т. пл. >250 °С [4]). Фильтрат охлаждают и отделяют осадок **4-[5-гидрокси-3-метил-1-фенил-1*H*-пиразол-4-ил)-метилен]-5-метил-2-фенил-2,4-дигидро-3*H*-пиразол-3-она (4)**. Выход 0.025 г (7%), оранжевые кристаллы, т. пл. 180–182 °С (т. пл. 181–182 °С [5]). Фильтрат

нейтрализуют до pH 7–8 и экстрагируют CHCl_3 . Экстракт упаривают в вакууме. Из полученного твёрдого остатка методом препаративной ТСХ на силикагеле выделяют *o*-фенилендиамин (**5**) (R_f 0.33, элюент CHCl_3 –EtOH, 9:1). Выход 0.025 г (23 %). Спектры ЯМР ^1H соединений **3** и **4** идентичны описанным в работах [4, 5] соответственно.

Соединение 3. Масс-спектр (ЭУ), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 370 (11), 358 (30), 174 (34), 91 (55), 77 (100). Найдено, %: С 67.18; Н 5.32; N 15.19. $\text{C}_{42}\text{H}_{38}\text{N}_8\text{O}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$. Вычислено, %: С 66.83; Н 5.61; N 14.84.

Соединение 4. А. 0.020 г (0.03 ммоль) соединения **3** нагревают при 240–250 °С в течение 10–15 мин. Твёрдый остаток охлаждают и обрабатывают 1.5–2.0 мл EtOH. Осадок отфильтровывают. Выход 0.010 г (50%). Полученное соединение **4** по т. пл. и спектральным характеристикам соответствует полученному по описанной выше методике.

Авторы благодарят РФФИ (грант 11-03-00579-а) за финансовую поддержку.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. G. L. Rusinov, P. A. Slepukhin, V. N. Charushin, O. A. Dyachenko, O. N. Kazheva, A. N. Chekhlov, E. V. Verbizky, M. I. Kodess, O. N. Chupakhin, *Mendeleev Commun.*, **16**, 26 (2006).
2. М. Г. Понизовский, О. Н. Чупахин, В. Н. Чарушин, Г. Г. Александров, *ХТС*, 1410 (1982). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **18**, 1098 (1982).]
3. Ю. А. Азев, Е. Д. Опарина, *ХТС*, 1576 (2011). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **47**, 1306 (2011).]
4. Yu. A. Azev, E. D. Oparina, I. S. Kovalev, P. A. Slepukhin, R. K. Novikova, *Mendeleev Commun.*, **22**, 37 (2012).
5. Yu. A. Azev, H. Neunhoeffer, S. Foro, H. J. Lindner, S. V. Shorshnev, *Mendeleev Commun.*, **5**, 229 (1995).
6. F. McLafferty, *Anal. Chem.*, **31**, 82 (1959).

¹ Уральский федеральный университет
им. первого Президента России Б. Н. Ельцина,
ул. Мира, 19, Екатеринбург 620002, Россия
e-mail: azural@yandex.ru

Поступило 21.08.2012
После доработки 29.01.2013

² Институт органического синтеза
им. И. Я. Постовского УрО РАН,
ул. С. Ковалевской, 22 / Академическая, 20,
Екатеринбург 620990, Россия
e-mail: mehaev@ios.uran.ru