

И. Б. Дзвинчук, С. А. Карташов, А. В. Выпирайленко,  
У. Доллер<sup>а</sup>, М. О. Лозинский

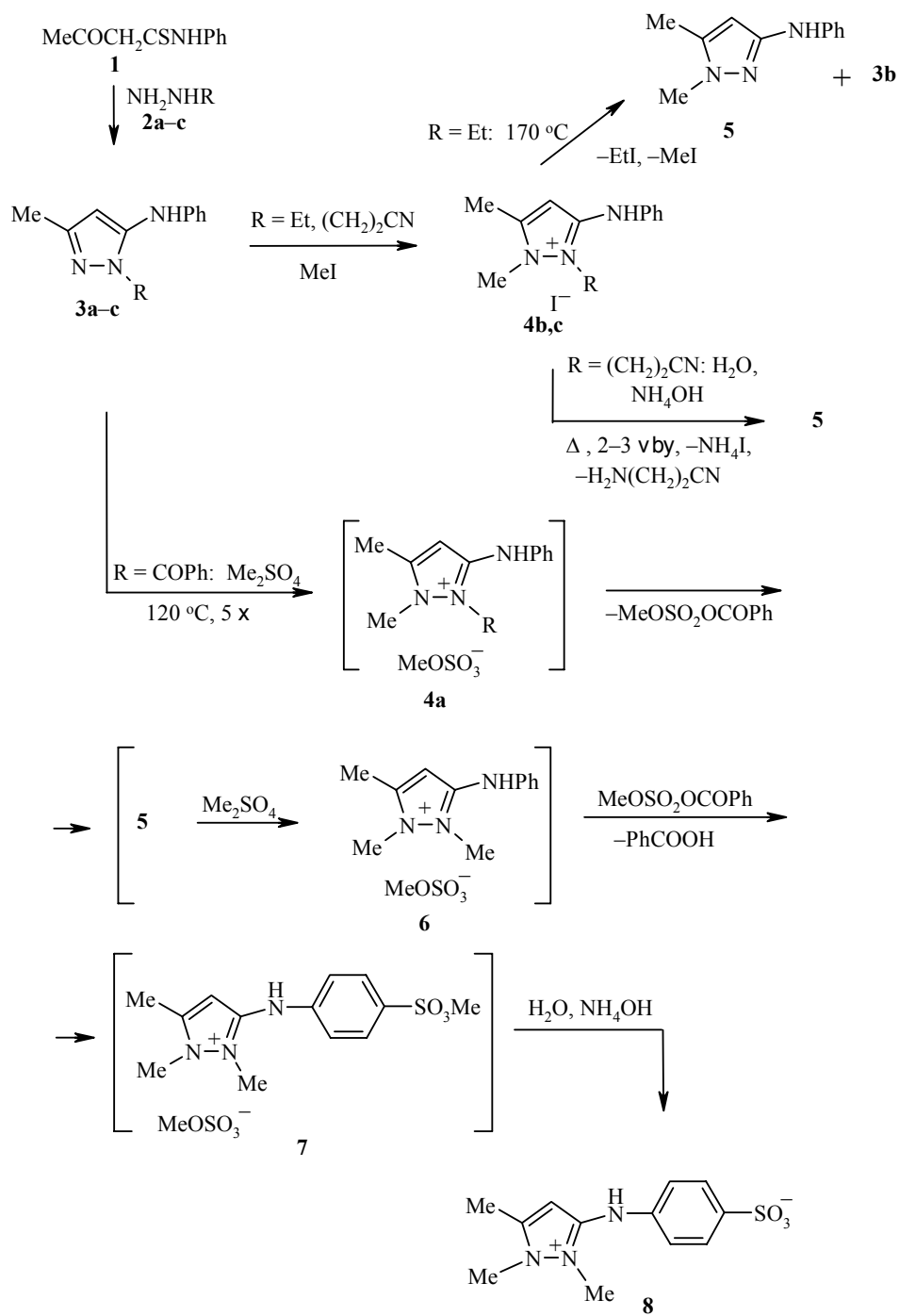
УСЛОВИЯ ИЗБИРАТЕЛЬНОГО ПРЕВРАЩЕНИЯ  
ЧЕТВЕРТИЧНЫХ 3-АНИЛИНО-1,5-ДИМЕТИЛПИРАЗОЛИЕВЫХ СОЛЕЙ  
В 3-АНИЛИНО-1,5-ДИМЕТИЛПИРАЗОЛ

Изучена возможность превращения четвертичных 3-анилино-1,5-диметилпиразолиевых солей в 3-анилино-1,5-диметилпиразол – первый представитель 1-алкил-3-ариламинопиразолов. Выявлена зависимость направления реакции от природы заместителя в положении 2. Наиболее эффективный результат получен с цианэтильным заместителем: при кипячении исходной соли с водным аммиаком целевой продукт выделен с количественным выходом. Описаны синтезы исходных солей. Обнаружено С-сульфирование при взаимодействии 5-анилино-1-бензоил-3-метилпиразола и диметилсульфата с образованием *n*-[1,2,5-триметилпиразолио-3-амино]бензолсульфоната.

**Ключевые слова:** гидразины, пиразолы, дегалогеналкилирование, кватернизация, селективность, С-сульфирование, цианэтилирование.

Ариламинозамещенные пиразолы известны более ста лет [1]. К настоящему времени среди их производных выявлены эффективные пестициды [2], антипирены [3], дисперсные красители [4], противовоспалительные [5] и гипотензивные [6] средства. Между тем 1-алкил-3-ариламинопиразолы до сих пор не описаны. Их синтез целесообразен для поиска новых практически полезных веществ, но проблематичен с методологической точки зрения. В частности, согласно данным школы Михаэлиса [7–9], при термическом дегалогеналкилировании четвертичных 3-ариламинопиразолиевых солей отщепляется алкильная группа, связанная с кольцевым атомом азота в положении 1 и образуются 5-ариламинопиразолы. Эту реакцию, как мы предположили, можно превратить в метод синтеза 3-ариламинопиразолов. Необходимым условием должно быть, по-видимому, наличие в положении 1 исходных солей легко уходящего заместителя. Экспериментальная проверка гипотезы и подбор подходящего заместителя выполнены на четвертичных 3-анилино-1,5-диметилпиразолиевых солях и представлены в настоящей работе.

В первую очередь мы предполагали синтезировать и испытать четвертичную пиразолиевую соль, содержащую в положении 1 такую легко уходящую группу, как бензоильная. Взаимодействие ацетотиоацетанилида (1) и бензоилгидразина (2а) с образованием исходного 5-анилино-1-бензоилпиразола (3а) нами описано ранее [10]. Кватернизация соединения 3а диметилсульфатом идет, как нами найдено, неоднозначно, не останавливаясь на стадии образования ожидаемой четвертичной соли 4а. Последующее превращение, вероятно, осуществляется через ряд промежуточных соединений 5–7. После обработки реакционной смеси водным аммиаком



2-4 a R = COPh, b R = Et, c R = (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CN

с невысоким выходом было получено соединение бетаинового строения **8**. Результат свидетельствует, что для решения исследуемой задачи бензоильная группа непригодна. Она уходит с атома азота уже в условиях получения исходной соли при действии появляющегося малореакционно-способного нуклеофила – метилсульфат-аниона. При этом, по-видимому, образуется смешанный ангидрид метилсерной и бензойной кислот, который в дальнейшем сульфирует анилиновый фрагмент по *para*-положению. При этом также появляется возможность для метилирования второго кольцевого атома азота, которая и реализуется.

Исходя из приведенных результатов, следовало перейти к испытанию более устойчивых заместителей. В качестве таковых проверены этильный и цианэтильный. Взаимодействием реагента **1** с этил- и цианэтилгидразинами **2b,c** по методу [11] мы получили соответствующие ранее не описанные пиразолы **3b,c**. Эти соединения более нуклеофильны, чем упомянутый выше N-бензоильный аналог **3a**. Кватернизация протекала уже при действии избытка метилиодида при длительном кипячении в ацетоне и дала с высоким выходом исходные соли **4b,c**.

Этилзамещенная соль **4b** претерпевала дегалогеналкилирование при кипячении в диглиме. Однако процесс протекал неизбежно – с отщеплением этил- и метилиодидов. При этом, как установлено методом ЯМР  $^1\text{H}$ , образовалась смесь целевого соединения **5** и уже упомянутого этилпиразола **3b** в молярном соотношении 2 : 3. Смесь не удалось разделить ни кристаллизацией, ни хроматографически (соединения **4c** и **5** имеют практически совпадающие значения  $R_f$ ).

Как нами выявлено, для эффективного решения исследуемой задачи наиболее оптимальными свойствами обладает цианэтильная группа. Она, в отличие от бензоильной, удерживалась при получении четвертичной соли и, в отличие от этильной, региоселективно и легко снималась с соли. Реакция протекала при кипячении соли **4c** в водном аммиаке и завершалась уже за 2–3 мин. Вероятно, превращение представляет собой отщепление иодистоводородной кислоты и перецианэтилирование. Иодистый аммоний и 3-аминопропионитрил, образования которых следует при этом ожидать, растворимы в воде и не препятствуют выделению целевого продукта. Соединение **5** выкристаллизовывалось из реакционной смеси практически с количественным выходом в аналитически чистом состоянии.

Синтезированные нами соединения **3b,c**, **4b,c**, **5** и **8** – бесцветные кристаллические вещества. Соли **4b,c** и **8** растворимы в горячей воде, хуже в холодной и в ацетоне; остальные соединения растворимы в ацетоне, хлороформе, этилацетате, хуже в спирте (за исключением продукта **5**) и не растворимы в гексане и воде. При длительном хранении иодиды **4b,c** приобретают желтую окраску, а остальные соединения не изменяются.

Пиразолы **3b,c** и соли **4b,c** получены нами стандартными способами, и их строение подтверждено проведенными исследованиями. Образование бетаина **8** было неожиданным. Это – первый известный нам, пример C-сульфирования при взаимодействии с диметилсульфатом. Тем не менее, структура **8** легко вытекает из данных спектра ЯМР  $^1\text{H}$ . Химические сдвиги протонов H-4, метильных и аминной групп, сочлененных с гетерокольцом,

весьма близки по значениям с обнаруженными для четвертичных солей **4b,c**. Проявление же ароматических протонов анилинового фрагмента типично для 1,4-дизамещенного фениленового цикла. Сравнение спектров ЯМР  $^1\text{H}$  3-ариламинопиразола **5** и 5-ариламинопиразолов **3b,c** явно свидетельствует о более энергетически выгодной системе сопряжения между атомом азота анилинового фрагмента и кольцевой связью  $\text{C}=\text{N}$  в первом соединении. Это обусловлено тем, что система сопряжения на одну кратную связь короче. В результате электронная плотность повышается на гетерокольце и понижается на внекольцевой аминогруппе. У соединения **5** сигнал протона Н-4 сдвигается на 0.16–0.20 м. д. в более сильное поле, а протона аминогруппы – на 0.29–0.47 м. д. в более слабое поле. Весьма примечательно проявление ароматических протонов анилинового фрагмента. В соединениях **3b,c** и четвертичных солях **4b,c** внекольцевой атом азота оказывает электронодонорное влияние на фенильный фрагмент – сигналы его протонов проявляются при переходе от слабых к сильным полям в последовательности *m*-, *o*- и *n*-. У соединения **5** последовательность сигналов в направлении более сильных полей иная: *o*- и *n*-, при этом сигнал *o*-протонов смещен (по сравнению с соединениями **3b,c**) на 0.40–0.50 м. д. в более слабое поле. Эффект, по-видимому, обусловлен дезэкранирующим влиянием свободной пары электронов пиразольного атома азота. Дезэкранирование анилинового фрагмента, естественно, возможно только для структуры **5**, причем оно оказывает максимальное воздействие на пространственно ближе расположенные *o*-протоны.

Т а б л и ц а 1

Физико-химические и спектральные характеристики соединений **3b,c**, **4b,c**, **5** и **8**

Со-единение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °С*	ИК спектр, $\nu$ , $\text{cm}^{-1}$	Выход, %
		С	Н	Н			
<b>3b</b>	$\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{N}_3$	<u>71.45</u>	<u>7.56</u>	<u>20.81</u>	113–114	3210 (NH)	67
		71.61	7.51	20.88			
<b>3c</b>	$\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_4$	<u>69.16</u>	<u>6.14</u>	<u>24.60</u>	121–121.5	2255 ( $\text{C}\equiv\text{N}$ ), 3240 (NH)	75
		69.00	6.24	24.76			
<b>4b</b>	$\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{IN}_3$	<u>45.55</u>	<u>5.27</u>	<u>12.18</u>	135–136	3225 (NH)	98
		45.49	5.29	12.24			
<b>4c</b>	$\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{IN}_4$	<u>45.61</u>	<u>4.58</u>	<u>15.18</u>	201–202	2260 ( $\text{C}\equiv\text{N}$ ), 3110 (NH)	97
		45.66	4.65	15.22			
<b>5</b>	$\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_3$	<u>70.39</u>	<u>7.07</u>	<u>22.40</u>	101–103	3250 (NH)	97
		70.56	7.00	22.44			
<b>8</b>	$\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}^{**}$	<u>51.29</u>	<u>5.45</u>	<u>14.79</u>	345–347	3215, 3490 (NH)	38
		51.23	5.37	14.94			

\* Соединения кристаллизовали из 2-пропанола (**3c**, **4b**), смесей вода–2-пропанол, 1 : 2 (**3b**, **4c**), гексан–этилацетат, 4 : 1 (**5**), вода–уксусная кислота, 4 : 1 (**8**).

\*\* Найдено, %: S 11.49. Вычислено, %: S 11.40.

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  соединений **3b,c**, **4b,c**, **5** и **8**

Соединение	Химические сдвиги (ДМСО- $d_6$ ), $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц)
<b>3b</b>	1.24 (3H, т, $J = 7.2$ , $\underline{\text{CH}_2\text{CH}_2}$ ); 2.11 (3H, с, $\text{CH}_3\text{Het}$ ); 3.89 (2H, кв, $J = 7.2$ , $\underline{\text{CH}_2\text{CH}_3}$ ); 5.76 (1H, с, Н-4); 6.73 (1H, т, $J = 7.2$ , $n$ -протон $\text{C}_6\text{H}_5$ ); 6.79 (2H, д, $J = 7.8$ , $o$ -протоны $\text{C}_6\text{H}_5$ ); 7.16 (2H, д, д, $J_1 = 7.2$ , $J_2 = 7.8$ , $m$ -протоны $\text{C}_6\text{H}_5$ ); 7.78 (1H, с, NH)
<b>3c</b>	2.12 (3H, с, $\text{CH}_3\text{Het}$ ), 2.96 (2H, т, $J = 6.3$ , $\text{CH}_2\text{CN}$ ), 4.15 (2H, т, $J = 6.3$ , $\text{CH}_2\text{N}$ ), 5.81 (1H, с, Н-4), 6.78 (1H, т, $J = 7.5$ , $n$ -протон $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 6.88 (2H, д, $J = 7.8$ , $o$ -протоны $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 7.19 (2H, д, д, $J_1 = 7.2$ , $J_2 = 7.8$ , $m$ -протоны $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 7.96 (1H, с, NH)
<b>4b</b>	1.29 (3H, т, $J = 6.9$ , $\underline{\text{CH}_2\text{CH}_2}$ ), 2.37 (3H, с, $\text{CH}_3\text{Het}$ ), 3.84 (3H, с, $\text{CH}_3\text{N}$ ), 4.42 (2H, кв, $J = 6.9$ , $\underline{\text{CH}_2\text{CH}_3}$ ), 6.25 (1H, с, Н-4), 7.14 (1H, т, $J = 6.9$ , $n$ -протон $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 7.26 (2H, д, $J = 7.5$ , $o$ -протоны $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 7.41 (2H, д, д, $J_1 = 6.9$ , $J_2 = 7.5$ , $m$ -протоны $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 9.26 (1H, с, NH)
<b>4c</b>	2.37 (3H, с, $\text{CH}_3\text{Het}$ ), 3.11 (2H, т, $J = 6.9$ , $\text{CH}_2\text{CN}$ ), 3.84 (3H, с, $\text{CH}_3\text{N}$ ), 4.74 (2H, т, $J = 6.9$ , $\text{CH}_2\text{N}$ ), 6.27 (1H, с, 4-Н), 7.15 (1H, т, $J = 7.6$ , $n$ -протон $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 7.26 (2H, д, $J = 7.8$ , $o$ -протоны $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 7.43 (2H, д, д, $J_1 = 7.6$ , $J_2 = 7.8$ , $m$ -протоны $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 9.47 (1H, с, NH)
<b>5</b>	2.18 (3H, с, $\text{CH}_3\text{Het}$ ), 3.60 (3H, с, $\text{CH}_3\text{N}$ ), 5.60 (1H, с, 4-Н), 6.67 (1H, т, $J = 7.2$ , $n$ -протон $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 7.14 (2H, д, д, $J_1 = 7.2$ , $J_2 = 7.5$ , $m$ -протоны $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 7.29 (2H, д, $J = 7.5$ , $o$ -протоны $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 8.25 (1H, с, NH)
<b>8</b>	2.36 (3H, с, $\text{CH}_3\text{Het}$ ), 3.79 (3H, с, $\text{CH}_3\text{N}$ ), 3.83 (3H, с, $\text{CH}_3\text{N}$ ), 6.30 (1H, с, 4-Н), 7.08, 7.60 (4H, д, д, $J = 8.4$ , $n$ - $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 9.31 (1H, с, NH)

Выявленное нами селективное N-децианэтилирование пиразолиевой соли имеет, вероятно, более общий характер. С учетом доступности цианэтилгидразина [12] данную реакцию можно использовать для направленного синтеза новых 1-алкил-3-ариламинопиразолов. Целесообразно также изучить N-децианэтилирование ряда 1,2- и 1,3-диазолиевых солей в качестве метода синтеза ранее неизвестных или труднодоступных соединений.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записывали на приборе UR-20 в таблетках КВг. Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  регистрировали на спектрометре Varian VXR-300 (300 МГц), внутренний стандарт ТМС. Контроль за ходом реакций и индивидуальностью синтезированных соединений осуществляли методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254 в системе растворителей бензол-этанол, 9 : 1 (проявление в УФ свете).

Характеристики синтезированных соединений приведены в табл. 1 и 2.

**1-Замещенные 5-анилино-3-метилпиразолы (3b,c).** К кипящему раствору 1.93 г (10 ммоль) соединения **1** в 3 мл 2-пропанола прибавляют по каплям раствор 12 ммоль гидразина **2b** или **2c** в 2 мл 2-пропанола в течение 5 мин. Для завершения реакции кипятят еще 15 мин. Затем перемешивают до начала кристаллизации (в синтезе соединения **3b** реакционную смесь предварительно разбавляют 5 мл воды). Выдерживают 2 ч при 15–20 °С и 1 ч при –5 °С. Осадок отфильтровывают, промывают водным 2-пропанолом, 1 : 1.

**2-Замещенные 3-анилино-1,5-диметилпиразолийиодиды (4b,c).** Смесь 3 ммоль пиразола **3b** или **3c**, 4.43 г (30 ммоль) метилиодида и 1.5 мл ацетона кипятят соответственно 9 и 45 ч. После остывания осадок отфильтровывают, промывают ацетоном. Соединение **4b** перекристаллизовывают из 2-пропанола. Соединение **4c** получается в аналитически чистом состоянии.

**3-Анилино-1,5-диметилпиразол (5).** Перемешивают 0.74 г (2 ммоль) соли **4c** с 2 мл 20% водного аммиака и кипятят 2–3 мин. Затем добавляют 2 мл воды и перемешивают до кристаллизации выделившегося масла. После остывания осадок растирают, отфильтровывают, промывают водой и сушат 1 ч при 80 °С.

***n*-[1,2,5-Триметилпиразолио-3-амино]бензолсульфонат (8).** Смесь 1.38 г (5 ммоль) пиразола **3a** и 1.51 г (12 ммоль) свежеперегнанного диметилсульфата выдерживают 5 ч при 115–120 °С. После остывания добавляют 3 мл воды и 3 мл 20% водного аммиака. Смесь перемешивают и кипятят 2–3 мин. После остывания осадок отфильтровывают, промывают водой, 2-пропанолом и серным эфиром.

**Дегалогеналкилирование 3-анилино-1,5-диметил-2-этилпиразолийиодида.** Кипятят 0.2 г соединения **4b** в 1 мл диглима в течение 8 ч. Растворитель упаривают досуха в вакууме водоструйного насоса при нагревании на кипящей водяной бане. Остаток растворяют в 5 мл хлористого метилена и пропускают через колонку с Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (*d* = 1 см, *h* = 4 см), элюируя хлористым метиленом и отбирая впереди идущую бесцветную фракцию. Растворитель упаривают. Остаток досушивают от следов диглима в пистолете Фишера при 115 °С в вакууме водоструйного насоса в течение 3 ч. Полученное масло растворяют в 1.5 мл ДМСО-*d*<sub>6</sub> и снимают спектр ЯМР <sup>1</sup>H. Спектр расшифровывают сопоставлением со спектрами соединений **3b** и **5**. Полученный продукт дегалогеналкилирования представляет собой, главным образом, смесь соединений **3b** и **5** в молярном соотношении 3 : 2 (состав вычисляют по соотношению интегральных интенсивностей сигналов C-метильных групп).

*Выражаем благодарность фирме Aventis CropScience за финансовую поддержку.*

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. E. Silberstein, D.-R. Pat. 113384; *Chem. Zbl.*, **2**, 654 (1900).
2. M. Heil, C. Erdelen, U. Wachendorff-Neumann, Ger. Offen. DE 19544798; *Chem. Abstr.*, **127**, 65764 (1997).
3. R. A. Appleton, S. C. Burford, D. N. Hardern, D. N. Wilkinson, Eur. Pat. 178035; *Chem. Abstr.*, **105**, 42796 (1986).
4. M. A. Metwally, Y. M. Darwish, M. M. El-Hussini, F. A. Amer, *J. Indian Chem. Soc.*, **65**, 54 (1988).
5. Fisons Corp., Jpn. Kokai Tokyo Koho JP 62267269; *Chem. Abstr.*, **109**, 149523 (1987).
6. A. Ranise, F. Bondavalli, P. Schenone, A. Bargagna, M. Scafuro, A. Marfella, L. Berrino, E. Marmo, *Farmaco, Ed. Sci.*, **38**, 101 (1983).
7. A. Michaelis, E. Gunkel, *Ber.*, **34**, 723 (1901).
8. A. Michaelis, E. Hepner, *Ber.*, **36**, 3271 (1903).
9. A. Michaelis, A. Lachwitz, *Ber.*, **43**, 2106 (1910).
10. И. Б. Дзвинчук, С. А. Карташов, А. В. Выпирайленко, М. О. Лозинский, *ХТС*, 703 (2002).
11. А. Н. Борисевич, П. С. Пелькис, *ХТС*, 312 (1969).
12. M. Mugno, M. Bornengo, *Gazz. Chim. Ital.*, **86**, 451 (1956).

Институт органической химии  
НАН Украины, Киев 02094  
e-mail: iochkiev@ukrpack.net

Поступило в редакцию 19.11.2001

<sup>a</sup>Авентис КропСайенс ГмбХ  
D-65926, Франкфурт-на-Майне  
Германия