

В. Н. Боднар, В. Н. Брицун, М. О. Лозинский

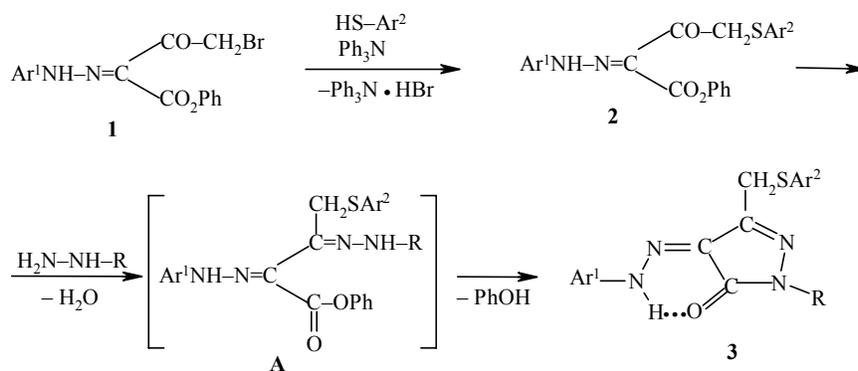
СИНТЕЗ 4-АРИЛГИДРАЗОНО-3-АРИЛТИОМЕТИЛ-4,5-ДИГИДРО-1Н-1-*R*-5-ПИРАЗОЛОНОВ

Установлено, что при взаимодействии этил-2-арилгидразоно-4-арилтио-3-оксобуаноатов с гидразином, метилгидразином и фенилгидразином образуются 4-арилгидразоно-3-арилтиометил-4,5-дигидро-1Н-1-*R*-5-пиразолоны.

Ключевые слова: 4-арилгидразоно-3-арилтиометил-4,5-дигидро-1Н-1-*R*-5-пиразолоны, гидразин, этил-2-арилгидразоно-4-арилтио-3-оксобуаноаты, этил-2-арилгидразоно-4-бром-3-оксобуаноаты.

Взаимодействие β-кетоэфиров с гидразином является классическим методом синтеза функционализированных пиразолонов [1]. Этил-2-арилгидразоно-3-оксобуаноаты также вступают в реакцию с гидразином и его производными с образованием 4-арилгидразоно-3-метилпиразолон-5-онов, которые обладают антимикробной и фунгицидной активностью [2, 3], а также могут использоваться как красители [4]. Но использование этил-2-арилгидразоно-3-оксобуаноатов не позволяет синтезировать 5-пиразолоны, модифицированные в положении 3 пиразолонового кольца.

Ранее нами предложен удобный метод синтеза эфиров 2-арилгидразоно-4-бром-3-оксобуановой кислоты и показано, что они являются высоко реакционноспособными соединениями и могут использоваться для синтеза азотсодержащих гетероциклов [5–8].



1a–c, 2a–c, 3a–e Ar¹ = Ph; 2d, 3f Ar¹ = *p*-MeOC₆H₄; 2e, 3g Ar¹ = *p*-NO₂C₆H₄;

2a,d,e, 3a–c,f,g Ar² = Ph; 2b, 3d Ar² = ; 2c, 3e Ar² =

3 a R = H, b R = Me, c, d, e, f, g R = Ph

Продолжая исследования, мы установили, что синтезированные взаимодействием эфиров 2-арилгидразино-4-бром-3-оксобутановой кислоты **1a–c** с тиофенолом, 2-меркаптобензотиазолом и 2-меркаптобензимидазолом эфиры 2-арилгидразино-4-арилтио-3-оксобутановой кислоты **2a–e** под действием гидразина и его производных (метилгидразина и фенилгидразина) в уксусной кислоте превращаются в 4-арилгидразино-3-арилтиометил-4,5-дигидро-1H-1-R-5-пиразолонны **4a–g**.

Выходы, спектры ЯМР ^1H , ИК, данные элементного анализа и пики молекулярных ионов $[\text{M}]^+$ синтезированных соединений приведены в табл. 1 и 2. В спектрах ЯМР ^1H тиоэфиров **2a–e** характеристическими являются сигналы групп $\text{CO}-\text{CH}_2\text{S}$ и NH (соответственно 4.33–4.82 и 11.87–12.16 м. д.). В ИК спектрах имеется полоса поглощения карбонильной группы (1670–1710) и группы NH ($3000-3100\text{ см}^{-1}$). В спектрах ЯМР ^1H пиразолонов **3a–g** наблюдаются сигналы группы CH_2S (4.16–4.74 м. д.), а в ИК спектрах – полосы поглощения групп $\text{C}=\text{O}$ (1660–1670) и NH ($3000-3200\text{ см}^{-1}$).

Выходы продуктов гетероциклизации **3a–g** составляют 40–67%. По всей видимости, образование пиразолонов **3a–g** из тиоэфиров **2a–e** протекает через промежуточные гидразоны **A** [1].

Т а б л и ц а 1

Характеристики соединений **2a–e**, **3a–g**

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °С	Выход, %	$[\text{M}]^+$
		С	Н	Н			
2a	$\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$	<u>63.34</u>	<u>5.11</u>	<u>8.41</u>	97–99	47	342
		63.16	5.26	8.19			
2b	$\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}_2$	<u>57.37</u>	<u>4.41</u>	<u>10.48</u>	112–114	59	399
		57.14	4.26	10.53			
2c	$\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$	<u>59.35</u>	<u>4.50</u>	<u>14.34</u>	119–121	61	382
		59.69	4.71	14.66			
2d	$\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$	<u>61.35</u>	<u>5.51</u>	<u>7.30</u>	69–70	69	372
		61.29	5.38	7.53			
2e	$\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$	<u>55.69</u>	<u>4.22</u>	<u>10.56</u>	117–119	55	387
		55.81	4.39	10.85			
3a	$\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{OS}$	<u>61.60</u>	<u>4.63</u>	<u>18.31</u>	133–134	44	310
		61.94	4.52	18.06			
3b	$\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{OS}$	<u>62.71</u>	<u>4.78</u>	<u>17.42</u>	131–132	61	324
		62.96	4.94	17.28			
3c	$\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{OS}$	<u>68.17</u>	<u>4.39</u>	<u>14.41</u>	126–127	50	386
		68.39	4.66	14.51			
3d	$\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{OS}_2$	<u>62.51</u>	<u>3.79</u>	<u>15.57</u>	173–175	42	443
		62.30	3.84	15.80			
3e	$\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{OS}$	<u>65.01</u>	<u>4.13</u>	<u>19.48</u>	219–221	40	426
		64.79	4.23	19.72			
3f	$\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$	<u>66.55</u>	<u>4.69</u>	<u>13.55</u>	121–123	41	416
		66.35	4.80	13.46			
3g	$\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$	<u>61.35</u>	<u>3.79</u>	<u>16.45</u>	152–153	67	431
		61.25	3.94	16.24			

Спектральные характеристики соединений 2а–е, 3а–г

Соединение	ИК спектр, ν , см^{-1}	Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц)
2а	3000 (NH), 1700 (C=O), 1630, 1600, 1520, 1470	1.28 (3H, т, $J = 7.5$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); 4.30 (2H, кв, $J = 7.5$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 4.35 (2H, с, CO-CH ₂ -S); 7.08–7.42 (10H, м, 2C ₆ H ₅); 11.95 (1H, с, -NH-N=)
2б	3000 (NH), 1710 (C=O), 1600, 1530, 1470, 1430	1.30 (3H, т, $J = 7.8$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); 4.29 (2H, кв, $J = 7.8$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 4.95 (2H, с, CO-CH ₂ -S); 7.16–7.56 (7H, м, Ar); 7.80 (1H, с, Ar); 8.02 (1H, с, Ar); 12.16 (1H, с, -NH-N=)
2с	3100 (NH), 1670 (C=O), 1600, 1530, 1480, 1400, 1350	1.28 (3H, т, $J = 7.2$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); 4.30 (2H, кв, $J = 7.2$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 4.82 (2H, с, CO-CH ₂ -S); 7.13 (3H, м, Ar); 7.41–7.56 (6H, м, Ar); 12.05 (1H, с, -NH-N=); 12.52 (1H, уш. с, NH)
2д	3000 (NH), 1700 (C=O), 1600, 1530, 1480, 1400	1.25 (3H, т, $J = 7.7$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); 3.79 (3H, с, CH ₃ O); 4.26 (2H, кв, $J = 7.7$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 4.33 (2H, с, CO-CH ₂ -S); 6.97 (2H, д, $J = 9.1$, p -C ₆ H ₄); 7.23–7.55 (7H, м, Ar); 12.16 (1H, с, -NH-N=)
2е	3000 (NH), 1700 (C=O), 1600, 1540, 1400, 1350	1.26 (3H, т, $J = 7.8$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); 4.33 (2H, кв, $J = 7.8$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 4.41 (2H, с, CO-CH ₂ -S); 7.20–7.39 (5H, м, C ₆ H ₅); 7.61 (2H, д, $J = 8.9$, p -O ₂ N-C ₆ H ₄); 8.24 (2H, д, $J = 8.9$, p -O ₂ N-C ₆ H ₄); 11.87 (1H, с, -NH-N=)
3а	3100 (NH), 1670 (C=O), 1600, 1550, 1490, 1400	4.16 (2H, с, CH ₂ -S); 7.21–7.46 (10H, м, 2C ₆ H ₅); 7.49 (1H, с, CO-NH); 12.44 (1H, уш. с, -NH-N=)
3б	3200 (NH), 3050, 1670 (C=O), 1580, 1500, 1450	3.28 (3H, с, CH ₃); 4.18 (2H, с, CH ₂ -S); 7.30–7.51 (10H, м, 2C ₆ H ₅); 12.68 (1H, уш. с, -NH-N=)
3с	3100 (NH), 1670 (C=O), 1600, 1560, 1500, 1360	4.29 (2H, с, CH ₂ -S); 7.16–7.85 (15H, м, 3C ₆ H ₅); 13.32 (1H, уш. с, -NH-N=)
3д	3100 (NH), 1670 (C=O), 1600, 1570, 1500, 1440	4.82 (2H, с, CH ₂ -S); 7.11–7.35 (4H, м, Ar); 7.40–7.53 (6H, м, Ar); 7.89–8.03 (4H, м, Ar); 13.11 (1H, уш. с, -NH-N=)
3е	3050, 1670 (C=O), 1600, 1560, 1500, 1450, 1410	4.74 (2H, с, CH ₂ -S); 7.16 (6H, м, Ar); 7.45 (6H, м, Ar); 7.86 (2H, д, $J = 9.1$, Ar); 12.03 (1H, уш. с, -NH-); 13.19 (1H, уш. с, -NH-N=)
3ф	3000 (NH), 1660 (C=O), 1600, 1570, 1500, 1450	3.78 (3H, с, CH ₃ O); 4.28 (2H, с, CH ₂ -S); 7.03 (2H, д, $J = 9.6$, p -C ₆ H ₄); 7.14–7.51 (10H, м, 2C ₆ H ₅); 7.86 (2H, д, $J = 9.6$, p -C ₆ H ₄); 13.18 (1H, уш. с, -NH-N=)
3г	3100 (NH), 1670 (C=O), 1600, 1560, 1500, 1350	4.30 (2H, с, CH ₂ -S); 7.24–7.78 (12H, м, Ar); 8.24 (2H, д, $J = 9.9$, p -O ₂ N-C ₆ H ₄); 13.17 (1H, уш. с, -NH-N=)

Известно, что вследствие sp^2 -гибридизации иминного атома азота и заторможенности вращения вокруг связи =C=C= гидразоны дикарбонильных соединений могут существовать в виде *син*- и *анти*-форм, каждая из которых может находиться в виде *s-цис*- и *s-транс*-конформаций [9]. Но, исходя из данных спектроскопии ЯМР ^1H , для синтезированных соединений можно констатировать образование только одной конформации. Поэтому есть основания полагать, что соединения 3а–г образуются в *син-s-цис*-форме, которая является самой устойчивой, так как она стабилизирована внутримолекулярной водородной связью N–H...O=C [9, 10]. Косвенным подтверждением образования водородной связи является небольшое уменьшение частоты поглощения карбонильной группы в ИК спектрах соединений 3а–г по сравнению с исходными тиоэфирами 2а–е (на 10–40 см^{-1}), а в спектрах ЯМР ^1H соединений 3а–г по сравнению с 2а–е наблюдается смещение химического сдвига протона гидразонного фрагмента на 0.57–0.80 м. д. в область слабого поля, что согласуется с данными [11, 12].

Таким образом, данный метод синтеза позволяет получать неизвестные ранее 4-арилгидразоно-4,5-дигидро-1Н-1-Р-5-пиразолоны, содержащие арил-тиометильный или гетарилтиометильный фрагмент в положении 3 пиразолонового кольца.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H зарегистрированы на приборе Varian-300 (300 МГц), внутренний стандарт ТМС. ИК спектры записаны на приборе Specord IR-75 в таблетках КВг. Масс-спектры сняты на приборе МХ-1303.

Этил-2-арилгидразоно-4-бром-3-оксобутаноаты (1a–c) синтезируют по методике [5].

Этил-2-арилгидразоно-4-арилтио-3-оксобутаноаты (2a–e). К раствору 10 ммоль этил-2-арилгидразоно-4-бром-3-оксобутаноата в 40 мл бензола при перемешивании прибавляют раствор 10 ммоль тиофенола и 10 ммоль триэтиламина в 50 мл бензола. Реакционную смесь перемешивают 30 мин при 20 °С, 10 мин при 50 °С и охлаждают. Гидрохлорид триэтиламина отфильтровывают, фильтрат упаривают досуха. Остаток перекристаллизовывают из спирта.

4-Арилгидразоно-3-арилтиометил-4,5-дигидро-1Н-1-Р-5-пиразолоны (3a–g). К раствору 10 ммоль этилового эфира 2-арилгидразоно-4-арилтио-3-оксобутановой кислоты в 30 мл уксусной кислоты при перемешивании добавляют по каплям раствор 10 ммоль гидразина (метилгидразина, фенилгидразина) в 30 мл уксусной кислоты. Реакционную смесь кипятят 8 ч, охлаждают до комнатной температуры, выпавший осадок отфильтровывают, промывают уксусной кислотой (два раза по 10 мл) и перекристаллизовывают из уксусной кислоты.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Р. Эльдерфилд, *Гетероциклические соединения*, Изд-во иностр. лит., Москва, 1961, **5**, 87.
2. A. C. Ojha, R. Jain, *Pol. J. Chem.*, **56**, 1553 (1982); *Chem. Abstr.*, **101**, 38397 (1984).
3. A. C. Ojha, R. Jain, M. Agrawal, *Natl. Acad. Sci. Lett.*, **6**, 157 (1983); *Chem. Abstr.*, **101**, 7086 (1984).
4. M. Kalani, D. S. Seth, A. Kumar, B. C. Banerji, *J. Indian. Chem. Soc.*, **67**, 523 (1990); *Chem. Abstr.*, **114**, 44926 (1991).
5. М. О. Лозинский, С. Н. Кукота, Т. Н. Кудря, Е. С. Губницкая, П. С. Пелькис, *ЖОрХ*, **5**, 1432 (1969).
6. В. Н. Боднар, В. В. Пироженко, В. М. Неплюев, М. О. Лозинский, *Укр. хим. журн.*, **64**, № 8, 132 (1998).
7. В. Н. Боднар, М. О. Лозинский, П. С. Пелькис, *Укр. хим. журн.*, **47**, 424 (1981).
8. С. Н. Кукота, М. О. Лозинский, П. С. Пелькис, *Укр. хим. журн.*, **42**, 1162 (1976).
9. Ю. П. Китаев, Б. И. Бузыкин, *Гидразоны*, Наука, Москва, 1974, 56.
10. Ю. А. Соколова, О. А. Дьяченко, Л. О. Атовмян, В. Н. Боднар, М. О. Лозинский, *Журн. структур. химии*, **30**, № 4, 141 (1989).
11. Л. Беллами, *Инфракрасные спектры сложных молекул*, Изд-во иностр. лит., Москва, 1963, 142, 362.
12. Н. Д. Соколов, В. М. Чулановский, *Водородная связь*, Наука, Москва, 1964, 255.

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

Поступило в редакцию 10.05.2002