

И. Б. Дзвинчук, М. О. Лозинский

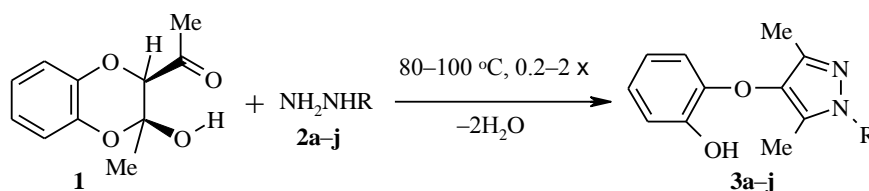
**ГИДРАЗИНОЛИЗНАЯ РЕЦИКЛИЗАЦИЯ  
Z-3-АЦЕТИЛ-2-МЕТИЛ-2,3-ДИГИДРО-1,4-БЕНЗОДИОКСИН-2-ОЛА**

Разработан препаративно удобный способ получения ранее не известных 4-(*o*-гидроксифенокс)замещенных пиразолов реакцией Z-3-ацетил-2-метил-2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-2-ола с гидразинами.

**Ключевые слова:** 1,4-бензодиоксины, гидразины, пиразолы, рециклизация.

Один из общих методов построения пиразольного кольца основан на связывании гидразинов по обоим нуклеофильным центрам (атомам азота) трехуглеродной 1,3-диэлектрофильной цепью [1]. 1,3-Диэлектрофилами являются и 3-ацилзамещенные гетероциклы (один из реакционных центров – положение 2 цикла, второй – карбонильная группа), которые могут образовать пиразольный цикл за счет гидразинолизной рециклизации исходного соединения [2]. Например, из 3-ацилзамещенных бензофуранов [3–5], бензотиофенов [6] и индолов [7] получают пиразолы, замещенные в положении 4 соответственно *o*-гидрокси-, *o*-меркапто- или *o*-аминофенильной группой. Как видно из этих примеров, природа заместителя в пиразольном кольце определяется природой исходного гетероцикла. С целью расширения круга функционализированных заместителей, вводимых в пиразольное кольцо, нами впервые изучена гидразинолизная рециклизация Z-3-ацетил-2-метил-2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-2-ола (**1**). Это соединение также является 1,3-диэлектрофилом, в котором один из реакционных центров – полукетальный углеродный атом – находится в гетерокольце.

Нами найдено, что соединение **1** реагирует с гидразинами **2a–j** с образованием пиразолов **3a–j**, замещенных в положении 4 *o*-гидроксифеноксильной группой:



**2, 3 a** R = H, **b** R = Et, **c** R = Ph, **d** R = 2-HO<sub>2</sub>CC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **e** R = 4-HO<sub>2</sub>CC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>,  
**f** R = 4-O<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **g** R = 2,4,6-Cl<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>, **h** R = 2-нафтил, **i** R = 2-пиридил,  
**j** R = бензотиазол-2-ил

Перестройка исходного гетерокольца в пиразольное происходит в относительно мягких условиях с высокой степенью селективности. Процесс

осуществляется при кипячении в водной уксусной кислоте (1 : 1) с гидразинами (основаниями) или в ацетонитриле с их гидрохлоридами. Рециркуляция имеет достаточно широкие препаративные границы, поскольку помимо незамещенного по атому азота пиразола **3a** позволяет получать его N-этил-, арил- и гетерилпроизводные. Продолжительность реакции зависит от реакционной способности используемого гидразина и составляет 0.2–2 ч. Выходы продуктов 60–93%. Препаративно приемлемые выходы получены даже с 2- и 4-карбокси-, 4-нитро- и 2,4,6-трихлорфенилзамещенными гидразинами **2d–g**, у которых нуклеофильность одного из атомов азота существенно понижена.

Синтезированные пиразолы – устойчивые кристаллические вещества, растворимые в водном растворе щелочи. Соединения **3a–e, g–j** бесцветны, их нитрофенильный аналог **3f** окрашен в оранжевый цвет. Пиразолы **3h, i** склонны к образованию достаточно прочных кристаллосольватов. Для получения в индивидуальном состоянии их необходимо после кристаллизации сушить при повышенных температурах и пониженном давлении. Некоторые физико-химические характеристики соединений **3a–j** и данные элементного анализа приведены в табл. 1.

Т а б л и ц а 1

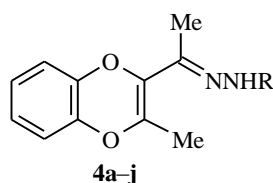
**Физико-химические характеристики синтезированных пиразолов 3a–j**

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Продолжительность реакции, ч	Т. пл., °C*	Выход, %
		C	H	N			
<b>3a</b>	C <sub>11</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	<u>64.52</u>	<u>5.85</u>	<u>13.85</u>	0.2	188.5–190.5	93
		64.69	5.92	13.72			
<b>3b</b>	C <sub>13</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	<u>67.45</u>	<u>6.89</u>	<u>12.20</u>	0.4	153–154	81
		67.22	6.94	12.06			
<b>3c</b>	C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	<u>72.89</u>	<u>5.87</u>	<u>10.11</u>	1.5	162–163	85
		72.84	5.75	9.99			
<b>3d</b>	C <sub>18</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	<u>66.51</u>	<u>5.19</u>	<u>8.67</u>	2	178–180	60
		66.66	4.97	8.64			
<b>3e</b>	C <sub>18</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	<u>66.48</u>	<u>4.91</u>	<u>8.49</u>	2	220–221.5	65
		66.66	4.97	8.64			
<b>3f</b>	C <sub>17</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	<u>62.63</u>	<u>4.58</u>	<u>12.85</u>	2	153.5–155	69
		62.76	4.65	12.92			
<b>3g</b>	C <sub>17</sub> H <sub>13</sub> Cl <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	<u>53.37</u>	<u>3.61</u>	<u>7.22</u>	2	149–150.5	85
		53.22	3.42	7.30			
<b>3h</b>	C <sub>21</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	<u>76.20</u>	<u>5.61</u>	<u>8.63</u>	2	139–143	83
		76.34	5.49	8.48			
<b>3i</b>	C <sub>16</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	<u>68.42</u>	<u>5.50</u>	<u>15.07</u>	2	123.5–125	80
		68.31	5.37	14.94			
<b>3j</b>	C <sub>18</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S	<u>64.15</u>	<u>4.59</u>	<u>12.63</u>	2	172–173.5	85
		64.08	4.48	12.46			

\* Кристаллизовали из смеси уксусная кислота–вода, 1 : 1 (**a, b, f**), пропанола-2 (**c**) и ацетонитрила (**d, e, g, j**).

Строение пиразолов **3a–j** подтверждено спектрами ЯМР <sup>1</sup>H, которые представлены в табл. 2. Химические сдвиги синглетного сигнала протона

фенольного гидроксила (исчезает при добавлении D<sub>2</sub>O), а также мультиплетных сигналов ароматических протонов *o*-гидроксифеноксильной группы практически одинаковы для всей синтезированной серии. Они мало зависят от природы заместителя R, поскольку *o*-гидроксифенильный фрагмент удален от него и не связан с ним цепью сопряжения. Метильные группы незамещенного по атому азота пиразола **3a** химически эквивалентны, что согласуется с известной для пиразолов таутомерией [8], обусловленной быстрыми миграциями протона между двумя кольцевыми атомами азота. Тем самым для синтезированных соединений можно исключить изомерное строение гидразонов типа **4a–j**:



Т а б л и ц а 2

Спектры ЯМР <sup>1</sup>H пиразолов **3a–j**

Соединение	Химические сдвиги (DMCO-d <sub>6</sub> ), δ, м. д., J (Гц)
<b>3a</b>	1.99 (6H, с, 2CH <sub>3</sub> ); 6.51–6.85 (4H, м, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ); 9.29 (1H, с, OH); 12.18 (1H, уш. с, NH)
<b>3b</b>	1.28 (3H, т, <u>CH</u> <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> , J = 7); 1.91 (3H, с, CH <sub>3</sub> ); 2.05 (3H, с, CH <sub>3</sub> ); 3.98 (2H, к, <u>CH</u> <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> , J = 7); 6.49–6.85 (4H, м, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ); 9.28 (1H, с, OH)
<b>3c</b>	2.04 (3H, с, CH <sub>3</sub> ); 2.19 (3H, с, CH <sub>3</sub> ); 6.66–6.89 (4H, м, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ); 7.39–7.56 (5H, м, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ); 9.42 (1H, с, OH)
<b>3d</b>	1.94 (3H, с, CH <sub>3</sub> ); 1.98 (3H, с, CH <sub>3</sub> ); 6.69–6.91 (4H, м, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> O); 7.53–7.90 (4H, м, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> C=O); 9.38 (1H, с, OH); 13.06 (1H, уш. с, COOH)
<b>3e</b>	2.05 (3H, с, CH <sub>3</sub> ); 2.29 (3H, с, CH <sub>3</sub> ); 6.67–6.90 (4H, м, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> O); 7.74 (2H, д, <i>m</i> -протоны C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> C=O, J = 8.4); 8.06 (2H, д, <i>o</i> -протоны C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> C=O, J = 7); 9.43 (1H, с, OH); 13.11 (1H, уш. с, COOH)
<b>3f</b>	2.06 (3H, с, CH <sub>3</sub> ); 2.33 (3H, с, CH <sub>3</sub> ); 6.68–6.90 (4H, м, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> O); 7.91 (2H, д, <i>m</i> -протоны C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NO <sub>2</sub> , J = 8.4); 8.34 (2H, д, <i>o</i> -протоны C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NO <sub>2</sub> , J = 8.4); 9.43 (1H, с, OH)
<b>3g</b>	1.87 (3H, с, CH <sub>3</sub> ); 2.03 (3H, с, CH <sub>3</sub> ); 6.60–6.89 (4H, м, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> O); 7.99 (2H, с, C <sub>6</sub> H <sub>2</sub> Cl <sub>3</sub> ); 9.40 (1H, с, OH)
<b>3h</b>	2.08 (3H, с, CH <sub>3</sub> ); 2.29 (3H, с, CH <sub>3</sub> ); 6.70–6.91 (4H, м, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ); 7.59–8.10 (7H, м, C <sub>10</sub> H <sub>7</sub> ); 9.42 (1H, с, OH)
<b>3i</b>	2.06 (3H, с, CH <sub>3</sub> ); 2.48 (3H, с, CH <sub>3</sub> ); 6.60–6.92 (4H, м, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ); 7.30–8.46 (4H, м, C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> N); 9.42 (1H, с, OH)
<b>3j</b>	2.08 (3H, с, CH <sub>3</sub> ); 2.61 (3H, с, CH <sub>3</sub> ); 6.72–6.92 (4H, м, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> O); 7.37–8.06 (4H, м, NC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> S); 9.46 (1H, с, OH)

Многие реакции рециклизации, как известно [2], позволяют получать функционализированные гетероциклы, синтез которых иными методами

крайне сложен либо вообще невозможен. Разработанный нами подход приводит к ранее не известным пиразолам, способным к дальнейшим структурным модификациям на основе простых реакций, что упрощает и поиск новых практически полезных веществ.

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Контроль за ходом реакций и индивидуальностью соединений проводили методом ТСХ (Silufol UV-254, бензол–этанол, 9 : 1, проявление в УФ свете). Синтезированные соединения после кристаллизации сушили в течение 3 ч в пистолете Фишера в вакууме водоструйного насоса при 115 °С. Спектры ЯМР <sup>1</sup>H регистрировали на спектрометре Varian VXR-300 с рабочей частотой 300 МГц (DMSO-d<sub>6</sub>, внутренний стандарт TMS). Соединение **1** получали по методу [9].

**4-(*o*-Гидроксифенокси)-3,5-диметилпиразолы (3a–j).** Кипятят 3.12 г (15 ммоль) соединения **1** либо с 30 ммоль гидразина **2a,b** или с 15 ммоль гидразина **2c–j** в 15 мл водной уксусной кислоты (1 : 1), либо с 15 ммоль гидрохлорида гидразина **2d,e** в 10 мл ацетонитрила. Продолжительность реакции указана в табл. 1. Для выделения продуктов **3b–j** горячую реакцию смесь при перемешивании медленно разбавляют 10 мл воды. После остывания осадок отфильтровывают, промывают пропанолом-2 (продукты **2a,b,h,i** – водой) и сушат при 110–120 °С.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. J. Elguero, in *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Eds. A. R. Katritzky, C. W. Rees, K. T. Potts, Pergamon Press, Oxford etc., **5**, 167 (1984).
2. О. П. Швайка, В. Н. Артемов, *Успехи химии*, **41**, 1788 (1972).
3. M. Descamps, F. Binon, J. Van der Elst, *Bull. Soc. Chim. Belg.*, **73**, 459 (1964).
4. M. Hubert-Nabart, K. Takagi, A. Cheutin, R. Royer, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, No. 5, 1587 (1966).
5. И. Б. Дзвинчук, Ю. А. Околовский, М. О. Лозинский, *ЖОрХ*, **30**, 1673 (1994).
6. C. Alberti, *Gazz. Chim. Ital.*, **55**, 245 (1955).
7. C. Alberti, *Gazz. Chim. Ital.*, **47**, 398 (1947); *Chem. Abstr.*, **42**, 2963 (1948).
8. J. Elguero, C. Marzin, A. R. Katritzky, P. Linda, *Adv. Heterocycl. Chem.*, Suppl. 1, 34, 41, 48, 269 (1976).
9. И. Б. Дзвинчук, М. О. Лозинский, *ЖОрХ*, **25**, 1273 (1989).

*Институт органической химии  
НАН Украины, Киев 253660  
e-mail: iochkiev@sovam.com*

*Поступило в редакцию 25.10.99*