

Л. В. Гюльбудагян и Э. О. Чухаджян

Новые производные 5-пиразолона

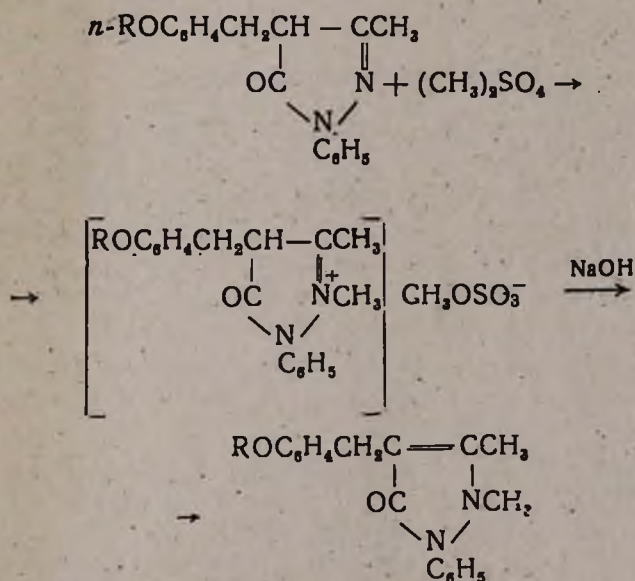
После открытия антипирина пиразол и его производные, в частности 4-замещенные 1-фенил-3-метил-5-пиразолона, подвергались широкому исследованию.

Повышенный интерес к этим соединениям объясняется тем, что среди анальгезирующих, жаропонижающих и противовоспалительных средств указанные соединения завоевали себе прочное место в качестве лучших общедоступных средств (антипирин, пирамидон, анальгин и др.).

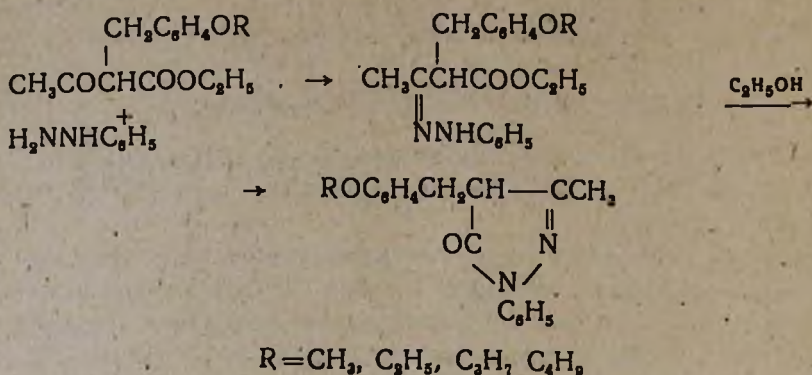
Из числа 4-алкилзамещенных антипиринов особый интерес представлял 4-изопропилантипирин, который в некоторых странах нашел практическое применение.

В связи с этим некоторый интерес представлял также и синтез 4-(*n*-алкоксибензил)-замещенных антипиринов.

Нами синтезированы 1-фенил-2,3-диметил-4-(*n*-алкоксибензил)-5-пиразолон метилированием соответствующих 1-фенил-3-метил-4-(*n*-алкоксибензил)-5-пиразолонов диметилсульфатом в среде ксилола [1]. Полученные четвертичные соли обработкой 40%-ной щелочью превращены в свободные основания—1-фенил-2,3-диметил-4-(*n*-алкоксибензил)-5-пиразолон:



1-Фенил-3-метил-4-(*п*-алкоксибензил)-5-пиразолоны получены нагреванием в бензоле фенилгидразонов соответствующих эфиров α -(*п*-алкоксибензил)-ацетоуксусных кислот [2]:



Конденсация эфиров α -(*п*-алкоксибензил)-ацетоуксусных кислот с фенилгидразином была проведена в спирте и бензоле. В первом случае при циклизации фенилгидразонов побочно образуются также незначительные количества 1-фенил-3-метил-4-(*п*-алкоксибензил)-5-этоксипиразолов.

Синтезированные 4-(*п*-алкоксибензилированные) антипирины с треххлористым железом дают красное окрашивание. В этих соединениях с увеличением алкильных радикалов в алкокси-группах до группы бутокси понижаются и точки плавления. Это же явление наблюдается и в ряду неметилованных пиразолонов.

Полученные N-метилпиразолоны—белые кристаллические вещества без запаха.

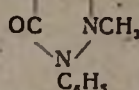
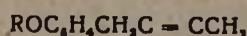
Экспериментальная часть

1-Фенил-3-метил-4-(*п*-алкоксибензил)-5-пиразолоны. В круглодонную колбу емкостью 250 мл, соединенную через водородный делитель с обратным холодильником, взято 70 мл бензола, 0,1 моля α -(*п*-алкоксибензил)-ацетоуксусного эфира и 0,11 моля фенилгидразина. Реакционная смесь в течение часа перемешивалась при комнатной температуре, а затем 3 часа нагревалась на водяной бане. По охлаждении к содержимому колбы добавлялся эфир до появления первых кристаллов. После длительного охлаждения осадок отфильтровывался, на фильтре промывался бензолом и эфиром, а затем перекристаллизовывался из спирта.

Полученные 1-фенил-3-метил-4-(*п*-алкоксибензил)-5-пиразолоны представляют собой белые кристаллические вещества, некоторые данные о которых приведены в таблице 1.

1-Фенил-2,3-диметил-4-(*п*-алкоксибензил)-5-пиразолоны. В 250 мл трехгорлую круглодонную колбу, снабженную мешалкой, обратным холодильником с хлоркальциевой трубкой и капельной ворон-

Таблица 1

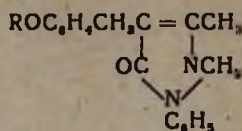


R	Выход в %	Т. пл. в °С	А н а л и з в %					
			С		Н		N	
			найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено
CH ₃	65	163—163,5	73,56	73,49	6,21	6,12	9,58	9,52
C ₆ H ₅	56,8	155—156	73,91	74,02	6,60	6,49	9,14	9,09
C ₆ H ₇	71,4	139—139,5	74,45	74,53	6,94	6,83	8,82	8,69
C ₆ H ₉	74,4	142—143	74,73	74,82	7,27	7,13	8,46	8,33

кой, взято 0,002 моля 1-фенил-3-метил-4-(*n*-алкоксибензил)-5-пиразолона и 10 мл ксилола. Реакционная смесь нагрета на масляной бане. По достижении 150° (термометр в бане) из капельной воронки по каплям, при энергичном перемешивании в сохранении указанной температуры, прибавлено 0,03 моля свежеперегнанного диметилсульфата. Нагревание смеси и ее перемешивание продолжено еще 4—5 часов. Образовавшиеся после охлаждения два слоя отделены: верхний—ксилольный, нижний—густой, вязкий, представляющий собой сульфометилат N-метилпиразолона; нижний профильтрован на специальном фильтре. К нижнему слою прибавлено 10 мл воды и после нагревания до 50° 10 мл 40%-ного раствора едкого натра. Реакционная смесь при энергичном перемешивании нагревалась при 50° полчаса, затем после прибавления 40 мл бензола еще 1 час при той же температуре. Теплый раствор перенесен в делительную воронку. Верхний слой отделен, а нижний в перфораторе экстрагирован бензолом, экстракт высушен поташом. После отгонки растворителя в вакууме водоструйного насоса остаток слит в кристаллизатор. Закристаллизовавшееся при охлаждении вещество отфильтровано и на фильтре промыто бензолом. Сырой продукт перекристаллизован из 20%-ного спирта. При перекристаллизации из воды удается получить более чистый продукт. С этой целью одну весовую часть сырого продукта растворяют в шестикратном количестве воды и добавляют 1—2% животного угля от веса вещества, при перемешивании нагревают один час при 70—80°. После охлаждения до 30° фильтруют, фильтрат упаривают до начала образования кристаллов. Выпавшую при помешивании и охлаждении густую массу кристаллов отсасывают, отжимают, промывают водой и высушивают при 40—50° (лучше в вакуум-сушилке).

Полученные данные о синтезированных N-метилпиразолонах сведены в таблицу 2.

Таблица 2



R	Выход в %	Т. пл. в °С	А н а л и з в %					
			С		Н		N	
			найде- но	вычис- лено	найде- но	вычис- лено	найде- но	вычис- лено
CH ₃	42	109,5	73,96	74,02	6,37	6,49	9,26	9,09
C ₂ H ₅	56,1	101,5	74,42	74,53	6,96	6,83	8,63	8,66
C ₃ H ₇	48,2	81	74,67	74,82	7,28	2,13	8,31	8,31
C ₄ H ₉	42,1	91,5	75,29	75,43	7,56	2,43	7,86	7,97

В ы в о д ы

1. Этиловые эфиры α-(п-алкоксибензил)-ацетоуксусных кислот, вступая в реакцию с фенилгидразином, образуют фенилгидразоны соответствующих эфиров α-(п-алкоксибензил)-ацетоуксусных кислот, которые при нагревании в бензоле превращаются в соответствующие 1-фенил-3-метил-4-(п-алкоксибензил)-5-пиразолонны.

2. 1-Фенил-3-метил-5-(п-алкоксибензил)-5-пиразолонны в среде ксилола при 150°, вступая в реакцию с диметилсульфатом, образуют сульфометилаты 1-фенил 2,3-диметил-4-(п-алкоксибензил)-5-пиразолонны, которые под действием 40%-ной щелочи превращаются в свободные основания, т. е. 1-фенил-2,3-диметил-4-(п-алкоксибензил)-5-пиразолонны.

Ереванский государственный университет

Кафедра органической химии

Поступило 28 IX 1961

1. Վ. Գյուլբուդայան և է. Օ. Չուխադյան

5-ՊԻՐԱԶՈԼՈՆԻ ՆՈՐ ԱԾԱՆՑՅԱԼՆԵՐ

Ա Վ Փ Ո Փ Ո Ւ Վ

Անտիպիրինի հալոնագործումից հետո պիրազոլի շարքի միացությունները լայն ուսումնասիրության ենթարկվեցին: Հատկապես խորը ուսումնասիրվեցին 4-տեղակաված 1-ֆենիլ-3-մեթիլ-5-պիրազոլները: Վերջիններիս շարքում առանձին հետաքրքրություն ներկայացրեց 4-իզոպրոպիլանտիպիրինը: Այս շարքի դեղանյութերը աչքի են ընկնում իրենց մատչելիությամբ և բարձր որակով: Այս նկատառումներով մեզ հետաքրքրեց անտիպիրինի նոր ածանցյալները սինթեզը:

Մենք սինթեզել ենք 1-ֆենիլ-2,3-դիմեթիլ-4-(պ-ալկոքսիբենզիլ)-5-պիրազոլներ, համապատասխան 1-ֆենիլ-3-մեթիլ-4-(պ-ալկոքսիբենզիլ)-5-պիր-

րազոլոնները դիմեթիլսուլֆատի միջոցով քսիլոլի միջավայրում 150° -ում մեթիլելու միջոցով: Սկզբում ստացվում են 1-ֆենիլ-2,3-դիմեթիլ-4-(պ-ալկոքսիբենզիլ)-5-պիրազոլոնների մեթիլսուլֆատային աղերը, որոնք 40% -անոց ալկալիով մշակելիս փոխարկվում են համապատասխան ազատ հիմքերի:

1-Ֆենիլ-3-մեթիլ-4-(պ-ալկոքսիբենզիլ)-5-պիրազոլոններն ստացվել են համապատասխան α -(պ-ալկոքսիբենզիլ)-ացետաքացախաթթուների էթիլէսթերների ֆենիլհիդրազոնները բենզոլում եռացնելու միջոցով:

α -(պ-Ալկոքսիբենզիլ)-ացետաքացախաթթուների էսթերները ֆենիլհիդրազինի հետ կոնդենսվել են սպիրտի, բենզոլի և տոլուոլի միջավայրում: Ստացված ֆենիլհիդրազոնները ցիկլիզացիայի ենթարկվելիս առաջին դեպքում ստացվում են նաև որոշ քանակությամբ 1-ֆենիլ-3-մեթիլ-4-(պ-ալկոքսիբենզիլ)-5-էթօքսիպիրազոններ:

Սինթեզված 4-պ-ալկոքսիբենզիլած անտիպիրինները սպիտակ բյուրեղական նյութեր են. երկաթի եռքլորիդի լուծույթի հետ տալիս են կարմիր գունավորում:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. А. Л. Клебанский, А. Л. Лемке, ЖПХ 8, 269 (1935).
2. Л. В. Гюльбудагян, Р. В. Карапетян, Изв. АН АрмССР, ХН 12, 145 (1959).
3. Л. В. Гюльбудагян, Ш. А. Шагбатаян, Изв. АН АрмССР, ХН 12, 207 (1959).