

## СИНТЕЗ И ИЗУЧЕНИЕ ТАУТОМЕРИИ 1-(2',2'-ДИМЕТИЛТЕТРАГИДРОПИРАН-4'-ИЛ)ПИРАЗОЛИН-5-ОНОВ

Р. С. ВАРТАНЯН, Л. О. АВЕТЯН, С. А. КАРАМЯН и С. А. ВАРТАНЯН

Институт тонкой органической химии им. А. Л. Миджояна  
АН Армянской ССР, Ереван

Поступило 9 VII 1984

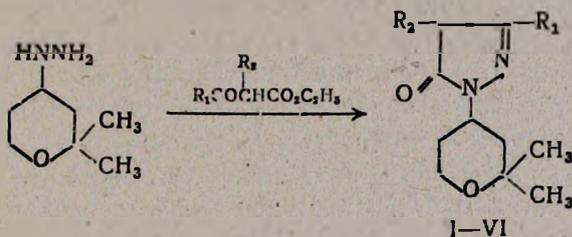
На основе 2,2-диметил-4-гидразинотetraгидропирана синтезированы 1,3,4-замещенные пиразолин-5-оны и изучены их ИК спектры в твердом состоянии, в виде растворов в  $\text{CHCl}_3$  и  $\text{DMCO}$ , спектры ПМР в  $\text{CDCl}_3$  и  $\text{DMCO-d}_6$ .

Табл. 3, библи. ссылок 9.

Многие производные пиразолона нашли широкое применение в медицинской практике. В частности, такие препараты как пирамидон, анальгин и др. являются производными 1-фенил-3-метилпиразолона-5 [1]. Представляло интерес изучить биологическую активность ранее неизвестных производных пиразолона, замещенных в первом положении малотоксичной тетрагидропиранильной группой.

Исходный 2,2-диметил-4-гидразинотetraгидропиран синтезирован известным способом [2].

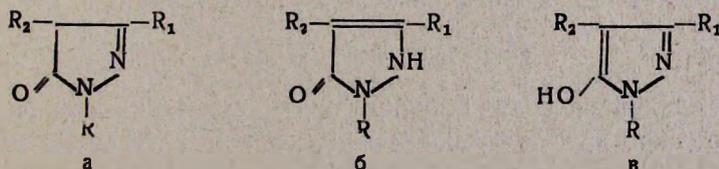
Взаимодействием указанного тетрагидропиранилгидразина с этиловыми эфирами ацетоуксусной, бензоилоуксусной, а также  $\alpha$ -замещенных бензоилуксусных кислот получены соответствующие 1,3- и 1,3,4-замещенные пиразолин-5-оны I—VI.



- I.  $R_1 = \text{CH}_3$ ,  $R_2 = \text{H}$ ; II.  $R_1 = \text{C}_6\text{H}_5$ ,  $R_2 = \text{H}$ ; III.  $R_1 = \text{C}_6\text{H}_5$ ,  $R_2 = \text{C}_2\text{H}_5$ ;  
IV.  $R_1 = \text{C}_6\text{H}_5$ ,  $R_2 = \text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ; V.  $R_1 = \text{C}_6\text{H}_5$ ,  $R_2 = \text{CH}_2\text{CH}\equiv\text{CH}$ ;  
VI.  $R_1 = \text{C}_6\text{H}_5$ ,  $R_2 = \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$

Изучены ИК спектры полученных пиразолин-5-онов в твердом состоянии (вазелиновом масле) в виде растворов в  $\text{CHCl}_3$  и  $\text{DMCO}$  и спектры ПМР в  $\text{CDCl}_3$  и  $\text{DMCO-d}_6$  (табл. 1, 2).

Известно, что замещенные пиразолин-5-оны могут существовать в трех таутомерных формах:  $\text{CH}$  (а),  $\text{NH}$  (б),  $\text{OH}$  (в) [3, 4].



Как видно из табл. 3, в ИК спектрах полученных пиразолин-5-онов I—VI в твердом состоянии наблюдаются широкие полосы поглощения при  $2800\text{--}2400\text{ см}^{-1}$  и отсутствует поглощение  $\text{C}=\text{O}$  группы. Это говорит о том, что в твердом состоянии отсутствует  $\text{CH}$  таутомерная форма. Можно предположить, что соединения I—VI в твердом состоянии существуют в виде  $\text{OH}/\text{NH}$  форм, связанных сильной межмолекулярной водородной связью, в связи с чем поглощение карбонильной группы  $\text{NH}$  формы в ИК спектре не проявляется.

В ИК спектрах, снятых в хлороформе, исчезает поглощение при  $2800\text{--}2400$  и появляются колебания при  $1695\text{--}1690\text{ см}^{-1}$ , характерные для карбонильной группы  $\text{CH}$  формы. Следовательно, пиразолин-5-оны I—VI в хлороформе существует в  $\text{CH}$  форме. В спектрах, снятых в ДМСО, также отсутствуют поглощения при  $2800\text{--}2400\text{ см}^{-1}$ , а вместо колебаний при  $1695\text{--}1680\text{ см}^{-1}$  появляется полоса поглощения средней интенсивности при  $1660\text{--}1640\text{ см}^{-1}$ , соответствующая колебаниям  $\text{C}=\text{O}$  группы  $\text{NH}$  формы. Одновременно наблюдается сильная полоса поглощения при  $3540\text{--}3430\text{ см}^{-1}$ , характерная для  $\text{OH}$  группы.

Во всех рассмотренных случаях в области  $1600\text{--}1500\text{ см}^{-1}$  имеются полосы поглощения пиразолинового и пиразольного колец, которые в случае  $\text{R}_1=\text{C}_6\text{H}_5$  можно отнести и к колебаниям ароматического кольца. Смещение полос поглощения карбонильной группы на  $30\text{--}40\text{ см}^{-1}$ , а также наличие частот поглощения пиразольного кольца и  $\text{OH}$  группы позволяют предположить, что в растворе ДМСО соединения I—VI существуют в виде смеси  $\text{NH}$  и  $\text{OH}$  таутомерных форм. Следует отметить, что при  $\text{R}_1=\text{CH}_3$  и  $\text{R}_1=\text{C}_6\text{H}_5$  отсутствует полоса поглощения при  $3150\text{ см}^{-1}$ , соответствующая атому водорода положения 4 кольца. По-видимому, широкая полоса поглощения  $\text{OH}$  группы экранирует поглощения  $\text{NH}$  и  $\text{CH}$  групп [3,6—9]. Спектры ПМР пиразолин-5-онов I и II, снятые в  $\text{CDCl}_3$  и  $\text{DMSO-d}_6$ , отличаются друг от друга (табл. 2). В спектрах, снятых в  $\text{CDCl}_3$ , имеются синглеты при 3,20 ( $\text{R}_1=\text{CH}_3$ ) и 3,58 м. д. ( $\text{R}_1=\text{C}_6\text{H}_5$ ), приписываемые протонам 4- $\text{CH}_2$  пиразолинового кольца, которые соответствуют  $\text{CH}$  таутомерной форме в  $\text{CDCl}_3$  [3, 5, 6]. В 1,3,4-замещенных пиразолин-5-онах на сигнал 4- $\text{CH}$  протона налагаются сигналы 5- $\text{CH}_2$  протонов тетрагидропирана и выходят в виде мультиплета при 3—4 м. д. В ПМР спектрах I и II, снятых в  $\text{DMSO-d}_6$ , исчезает синглет 4- $\text{CH}_2$  и появляются синглеты при 5,00 (I) и 5,73 м. д. (II), относящиеся к протонам 4- $\text{CH}$  пиразольного кольца. Таким образом, пиразолин-5-оны I—VI в твердом состоянии существуют в  $\text{NH}/\text{OH}$ , в растворе ДМСО—в виде смеси  $\text{NH}$  и  $\text{OH}$  форм, а в  $\text{CHCl}_3$ —в  $\text{CH}$  форме.

Изучены противовоспалительное, анальгетическое и жаропонижающее действия синтезированных соединений. Все они в дозе  $100\text{ мг/кг}$  обладают слабой противовоспалительной активностью и не обладают анальгетическими и жаропонижающими свойствами.

#### Экспериментальная часть

ГЖХ анализ проводили на приборе «Хром-4» на стеклянных набивных колонках с использованием 5% силикона ХЕ-60 на хроматоне

Таблица 1

## 1-(2,2'-Диметил-4'-тетрагидропиранил)пиразолин-5-оны I—VI

Соединение	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Выход, %	Т. пл., °С	Найдено, %			Брутто-формула	Вычислено, %			R <sub>f</sub> (ацетон—гексан)
					С	Н	N		С	Н	N	
I	CH <sub>3</sub>	H	80	138—140	62,78	8,52	13,21	C <sub>11</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	62,83	8,63	13,32	0,61 3:1, 5:1 (метанол)
II	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	78	182—183,5	70,68	7,71	10,33	C <sub>16</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	70,56	7,40	10,29	0,73 3:2,5
III	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	85	137—138	72,60	8,23	9,38	C <sub>18</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	72,97	8,05	9,33	0,70 2:1,5
IV	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>2</sub> =CHCH <sub>2</sub>	52	107—108	72,75	7,87	8,82	C <sub>16</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	73,05	7,74	8,97	0,71 2:1,5
V	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	HC≡CCH <sub>2</sub>	53	120—121	73,95	7,30	8,91	C <sub>16</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	73,52	7,14	6,02	0,72 2:1,5
VI	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>	75	164	76,36	7,25	7,82	C <sub>23</sub> H <sub>28</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	76,21	7,23	7,73	0,75 2:1,5

ПМР спектры замещенных пиразолин-5-онов в  $\text{CDCl}_3$  и  $\text{DMCO-d}_6$ 

Соединение	$R_1$	$R_2$	ПМР спектр, $\delta$ , м. д.	
			$\text{CDCl}_3$	$\text{DMCO-d}_6$
I	$\text{CH}_3$	H	1,23 с [6H, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$ ], 1,60–1,93 м (4H, 3'-, 5'- $\text{CH}_2$ ), 2,10 с (3H, $\text{CH}_3\text{C}=\text{N}$ ), 3,20 с (2H, 4- $\text{CH}_2$ ), 3,60–3,85 м (2H, $\text{CH}_2\text{O}$ ), 4,23–4,66 м (1H, 4CH)	1,13 с [6H, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$ ], 1,33–1,83 м (4H, 3'-, 5'- $\text{CH}_2$ ), 1,93 с (3H, $\text{CH}_3\text{C}=\text{N}$ ), 3,33–3,76 м (2H, $\text{CH}_2\text{O}$ ), 3,96–4,60 м (1H, 4'-CH), 5,00 с (1H, 4-CH=), 9,00–9,76 м (1H, OH)
II	$\text{C}_6\text{H}_5$	H	1,30 с [6H, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$ ], 1,40–2,23 м (4H, 3'-, 5'- $\text{CH}_2$ ), 3,58 е (2H, 4- $\text{CH}_2$ ), 3,66–3,90 м (2H, $\text{CH}_2\text{O}$ ), 4,23–4,88 м (1H, 4'-CH), 7,23–7,76 м (5H, $\text{C}_6\text{H}_5$ )	1,15 с [6H, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$ ], 1,60–2,26 м (4H, 3'-, 5'- $\text{CH}_2$ ), 3,20–3,93 м (2H, $\text{CH}_2\text{O}$ ), 4,00–4,70 м (1H, 4'-CH), 5,73 с (1H, 4-CH=), 7–7,86 м (5H, $\text{C}_6\text{H}_5$ )
III	$\text{C}_6\text{H}_5$	$\text{C}_2\text{H}_5$	0,73 т (3H, $J=5$ Гц, $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1,31 с [6H, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$ ], 1,43–2,40 м (6H, $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 3'- и 5'- $\text{CH}_2$ ), 3,43–3,96 м (3H, 4-CH, $\text{CH}_2\text{O}$ ), 4,23–4,83 м (1H, 4'-CH), 7,23–7,86 м (5H, $\text{C}_6\text{H}_5$ )	0,61 т (3H, $J=6$ Гц, $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1,19 с [6H, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$ ], 1,33–2,35 м (6H, $\text{CH}_2\text{CH}_3$ -, 3'- и 5'- $\text{CH}_2$ ), 3,29–3,80 м (2H, $\text{CH}_2\text{O}$ ), 4,19–4,70 м (1H, 4'-CH), 7,15–7,70 м (5H, $\text{C}_6\text{H}_5$ )
IV	$\text{C}_6\text{H}_5$	$\text{CH}_2=\text{CH}$   $\text{CH}_3$	1,26 с [6H, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$ ], 1,60–2,24 м (4H, 3'- и 5'- $\text{CH}_2$ ), 2,43–2,76 м (2H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 3,56–3,96 м (3H, 4-CH и $\text{CH}_2\text{O}$ ), 4,20–4,63 м (1H, 4'-CH), 4,70–5,50 м (3H, $\text{CH}_2=\text{CH}$ ), 7,23–7,80 м (5H, $\text{C}_6\text{H}_5$ )	1,15 с [6H, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$ ], 1,93–2,10 м (4H, 3'-, 5'- $\text{CH}_2$ ), 2,30–2,58 м (2H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 3,45–3,86 м (2H, $\text{CH}_2\text{O}$ ), 4,12–4,53 м (1H, 4'-CH), 4,61–5,41 м (3H, $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 7,23–7,80 м (5H, $\text{C}_6\text{H}_5$ )
V	$\text{C}_6\text{H}_5$	$\text{CH}\equiv\text{CCH}_3$	1,23 с [6H, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$ ], 1,40–2,33 м (6H, $\text{CH}_2$ , $\text{C}=\text{C}$ , 3'-, 5'- $\text{CH}_2$ ), 2,66–2,96 м (1H, $\text{C}\equiv\text{CH}$ ), 3,50–3,86 м (3H, 4-CH, $\text{CH}_2\text{O}$ ), 4,16–4,76 м (1H, 4'-CH), 7,16–7,76 м (5H, $\text{C}_6\text{H}_5$ )	1,16 с [6H, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$ ], 1,40–2,30 м (4H, 3', 5'- $\text{CH}_2$ ), 2,63 е (1H, $\text{HC}\equiv\text{C}$ ), 3,30 с (2H, $\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$ ), 3,43–3,90 м (2H, $\text{CH}_2\text{O}$ ), 4,00–4,83 м (1H, 4-CH), 7,00–7,93 м (5H, $\text{C}_6\text{H}_5$ )
VI	$\text{C}_6\text{H}_5$	$\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	1,20 с [6H, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$ ], 1,40–2,16 м (4H, 3'-, 5'- $\text{CH}_2$ ), 3,33 л (2H $J=4$ Гц, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ), 3,83–3,96 м (3H, 4-CH, $\text{CH}_2\text{O}$ ), 4,00–4,66 м (1H, 4'-CH), 6,70–7,70 м (10H, $2\text{C}_6\text{H}_5$ )	1,13 т [6H, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$ ], 1,20–2,10 м (4H, 3'-, 5'- $\text{CH}_2$ ), 3,0–3,90 м (4H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ , $\text{CH}_2\text{O}$ ), 4,16–4,86 м (1H, 4'-CH), 6,83–7,86 м (10H, $2\text{C}_6\text{H}_5$ )

Таблица 3

ИК спектры замещенных 5-пиразолопов в кристаллическом виде в  $\text{CHCl}_3$  и ДМСО,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ 

Соединение	$R_1$	$R_2$	Кристалл (в вазелине) $\text{CHCl}_3$		ДМСО
			NH/OH	C=O (CH), др. ч.	пиразольное аром. кольцо и др. ч.
I	$\text{CH}_3$	H	2750—2400, 1600, 1585	1690, 1595, 1515	1520, 1565, 1585, 1630—1640, 3280—3540
II	$\text{C}_6\text{H}_5$	H	2750—2400, 1560, 1520, 1500	1695, 1600, 1560, 1500	1520, 1565, 1600, 1665, 3290—3540
III	$\text{C}_6\text{H}_5$	$\text{C}_2\text{H}_5$	2780—2400, 1600, 1575, 1500	1695, 1600, 1560, 1510	1495, 1565, 1600, 1650, 3280—3540
IV	$\text{C}_6\text{H}_5$	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	3085, 3075, 2780—2400, 1695, 1640, 1600, 1500	3080, 3050, 1695, 1540, 1600, 1500	1530, 1570, 1590, 1640, 3280—3520
V	$\text{C}_6\text{H}_5$	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	3300—3290, 2780—2400, 2120, 1590, 1540, 1500	3300, 2100, 1690, 1590, 1560, 1500	1560, 1585, 1665, 2120, 3280—3530
VI	$\text{C}_6\text{H}_5$	$\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	2780—2400, 1580, 1560, 1520	1695, 1600, 1550, 1500	1530, 1565, 1585, 1600, 1640—1660, 3280—3540

N-AW, силанизированного ГМДС. ПМР спектры регистрировались на приборе «Varian T-60» с использованием в качестве внутреннего стандарта ТМС. ИК спектры снимались на приборе UR-20, масс-спектры — на приборе МХ-1303, с прямым вводом образца в область ионизации.

1-(2',2'-Диметил-4'-тетрагидропиранил)-3,4-замещенные пиразолин-5-оны I—VI. Смесь 0,02 моля 2,2-диметил-4-гидразинопирана и соответствующего этилового эфира ацетоуксусной, бензилуксусной или  $\alpha$ -замещенных бензоилуксусной кислот нагревают 1 ч при 80°, 2 ч при 110° и 5 ч при 130°, после чего высушивают под вакуумом. К остатку добавляют эфир, образовавшийся осадок отфильтровывают, несколько раз промывают эфиром, перекристаллизовывают из ацетона и высушивают. Выходы и физико-химические константы приведены в табл. 1—3.

1-(2',2'-ԳԻՄԵԹԻԼՏԵՏՐԱԶԻԴՐՈՊԻՐԱՆԻԼ-4')-ՊԻՐԱԶՈԼԻՆ-5-ՈՆՆԵՐԻ ՄԻՆԹԵԶԸ եւ ՏԱՌԻՏՈՄԵՐԻԱՅԻ ՈՒՍՈՒՄՆԱՍԻՐՈՒԹՅՈՒՆԸ

Ռ. Ս. ՎԱՐԴԱՆՅԱՆ, Լ. Հ. ԱՎԵՏՅԱՆ, Ս. Ա. ԳԱՐԱՄՅԱՆ Լ Ս. Հ. ՎԱՐԴԱՆՅԱՆ

Սինթեզված են 1-(2',2'-դիմեթիլ-4'-տետրահիդրոպիրանիլ)-3,4-տեղակալված պիրազոլին-5-ոններ (I—IV) և ուսումնասիրված է նրանց տաուտոմերիան: Ցույց է տրված, որ դրանք պինդ վիճակում գտնվում են NH/OH ձևով, CHCl<sub>3</sub> լուծույթում՝ CH, իսկ DMSO լուծույթում՝ NH, CH և OH տաուտոմերների խառնուրդի ձևով:

SYNTHESIS AND TAUTOMERISM OF 1-(2',2'-DIMETHYL-4'-TETRAHYDROPYRANYL) PYRAZOLIN-5-ONES

R. S. VARTANIAN, L. O. AVETIAN, S. A. KARAMIAN and S. H. VARTANIAN

The title compounds have been synthesized and their tautomerism investigated. It has been demonstrated that they exist in NH/OH form in the solid state, in that of CH in chloroform, and in that of in a mixture of NH, CH and OH tautomers in DMSO.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. *Martin Nagwer*, Organic chemical drugs and their synonyms, Berlin, 1978.
2. *P. С. Варганян, Л. О. Аветян, С. А. Карамян, Р. А. Аксяян*, Арм. хим. ж., 37, 124 (1984).
3. *A. R. Katritzky, F. W. Maine*, Tetrah., 20, 299 (1964).
4. *J. Elgero, C. Marzin, A. R. Katritzky, Paulo Linda*, The Tautomerism of Heterocycles, Academic Press, New York, 1973, p. 313.
5. *G. A. Newman, P. J. S. Pauwles*, Tetrah., 25, 4605 (1969).
6. *A. Magnestian, J. Van Haverbeke, R. Jaguerye*, Bull. Soc. Chem. Belg., 80, 171 (1971).
7. *A. Magnestian, J. Van Haverbeke, R. Jaguerye*, Bull. Soc. Chem. Belg., 82, 217 (1973).
8. *A. Magnestian, J. Van Haverbeke, R. J. Gueryl*, Bull. Soc. Chem. Belg., 82, 233 (1973).
9. *В. Г. Винокурова, В. С. Троцкая, И. Н. Грандберг, Ю. А. Пентина*, ЖОХ, 33, 2597 (1963).