

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ
ԱԶԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ
АРМЕНИЯ

Հայաստանի քիմիական հանդես 63, №1, 2010 Химический журнал Армении

УДК 547.262.26 + 547.854 + 541.623 + 541.27

ИЗУЧЕНИЕ АЛКИЛИРОВАНИЯ
3,4-ЦИКЛОТРИМЕТИЛЕНПИРАЗОЛОНА-5

А. А. АВЕТИСЯН, Л. А. ХАЧАТРЯН и Р. Ф. ПАПОЯН

Ереванский государственный университет
Армения, 0025, Ереван, ул. А. Манукяна 1
E-mail: ruzanpapoyan@yahoo.com

Поступило 3 XII 2008

Осуществлено алкилирование 3,4-циклотриметиленпиразолона-5 (**1**) различными алкилгалогенидами в щелочной среде. Показано, что независимо от природы алкилирующего агента основными продуктами первичного алкилирования являются N(2)-алкилпроизводные **2a-6a**, а при их дальнейшем алкилировании образуются продукты О-алкилирования **26-66**.

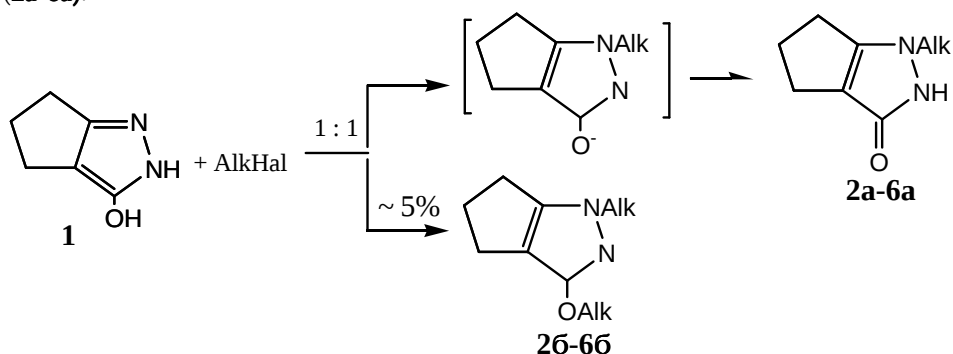
Библ.ссылки 4

Пиразоловое кольцо содержится в многочисленных натуральных продуктах, а его различные производные используются в промышленном производстве лекарственных препаратов, пестицидов и красителей. Пиразолоновое кольцо является основой многочисленных лекарственных препаратов – антипирина, пирамидона, анальгина и др.

С целью получения новых потенциально биологически активных производных этого класса гетероциклических соединений, а также для определения направления реакций электрофильного замещения в пиразолоновом кольце нами осуществлено алкилирование 3,4-циклотриметиленпиразолона-5 (**1**) различными алкилгалогенидами в основной среде. Показано, что оптимальными условиями для синтеза моноалкилпроизводных является кипячение смеси реагентов в водно-ацетоновом растворе гидроксида калия в течение 3-8 ч, а для получения диалкилпроизводных – в течение 10-15 ч (ТСХ-контроль).

При взаимодействии 3,4-циклотриметиленпиразолона-5 (**1**) в основной среде с различными алкилгалогенидами, взятыми в эквимольном соотношении, получены продукты **2a-6a** и **26-66**, строение которых было исследовано методом ИК-, ЯМР-спектроскопии (^1H , ^{13}C) и методом NOESY. Эти исследования показали, что, независимо от природы алкилирующего агента, основным направлением реакции является N(2)-алкилирование, а полученные в нез-

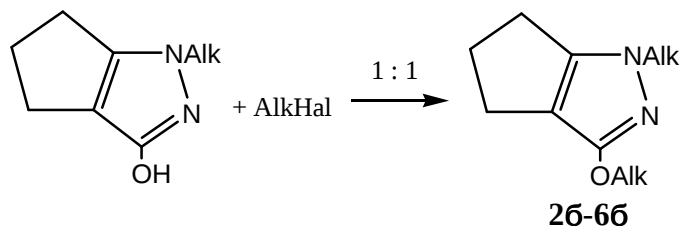
начительном количестве (до 5%) О-замещенные соединения оказались продуктами вторичного алкилирования образующихся N-алкилпиразолонов **26-66**. Полученные данные свидетельствуют о том, что имеет место процесс с переносом реакционного центра в первоначально образующемся амбидентном анионе, что приводит к N(2)-алкил-3.4-триметиленпиразолонам-5 (**2a-6a**).



Alk : Et(**2a**); i-Pr(**3a**); Bu(**4a**); C₅H₁₁(**5a**); i-C₅H₁₁(**6a**)

Полученные результаты находятся в полном соответствии с литературными данными [1-3] о протекании реакций моноалкилирования незамещенных по гетероатомам пиразолонов-3 – по атомам азота, но не по кислороду.

Дальнейшее алкилирование соединений **2a-6a** осуществляется через амбидентный ион, приводя, по данным ЯМР ¹H, к продуктам О-алкилирования. Выходы полученных продуктов 55-70%.



Alk = Et(**26**); i-Pr(**36**); Bu(**46**); C₅H₁₁(**56**); i-C₅H₁₁(**66**);

Диалкилированные производные исходного **1** были получены также его непосредственным взаимодействием с двухкратным мольным количеством алкилгалогенида при нагревании в течение 10-15 ч.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^1H получены на спектрометре "Mercury 300 Varian" с рабочей частотой 300 МГц, растворитель – ДМСО- d_6 ; $T=30^\circ\text{C}$. ИК-спектры соединений сняты на спектрофотометре "UR-2" в вазелиновом масле, масс спектры – на приборе "MX-1321A" (СССР) с использованием системы прямого ввода образца в ионный источник.

Чистота полученных соединений контролировалась ТСХ на пластинках "Silufol UV-254", в качестве элюента использовалась уксусная кислота. Проявитель – пары йода.

Синтез 3-гидрокси-4,5-триметиленпиразола (1). К раствору 10 г (0,065 моля) 1-этиксикарбонилциклопентанона-2 в 20 мл этанола при охлаждении добавляют 35 мл 60% гидразингидрата. Перемешивают смесь при комнатной температуре 10 ч, выпавший осадок отфильтровывают, промывают на фильтре этанолом, затем водой. Получают 6.5 г (выход 80%) белых кристаллов с т.пл. 220°C (возг). R_f 0.77. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.43 м. (4H, CH_2); 2.56 м (2H, CH_2); 9.94 ш.с. (2H, NH, OH). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1640 ($\text{C}=\text{C}-\text{OH}$), 2617-2964 (ОН в оксипиразолах [4]).

Синтез 3,4-циклотриметилен-N(2)-алкилпиразолонов-5 (2а-6а). В 20 мл воды растворяют 0,84 г (0,015 моля) гидроксида калия, добавляют 40 мл ацетона, затем вносят 1,9 г (0,015 моля) 3,4-циклотриметиленпиразолона-5 (1). Смесь перемешивают 10 мин, охлаждают до 0°C (для избежания потерь легколетучих алкилгалогенидов) и в течение 10 мин добавляют 0.02 моля алкилгалогенида, перемешивают при комнатной температуре 2 ч, затем кипятят до тех пор, пока реакционная среда станет нейтральной (3-8 ч) (за ходом реакции осуществляют также ТСХ-контроль). По завершении реакции смесь экстрагируют бензолом. После удаления растворителя оседают кристаллы. Промывают их на фильтре спиртом, затем эфиром. Получают белые кристаллические вещества (2а-6а), растворимые в хлороформе. Из фильтрата при отгонке растворителя в небольшом количестве (до 5%) выделяется жидкая фракция, константы которой совпадают с константами соответствующих соединений 26-66.

Полученные соединения 2а-6а имеют следующие физико-химические константы (ИК-спектры соединений 2а, 4а, 5а и 6а идентичны друг другу).

2а: т.пл. $148-150^\circ\text{C}$ (возг); спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 1.33т (3H; $J=7.2$; CH_3); 2.46м (4H, CH_2); 2.59м (2H; CH_2); 3.75к (2H; $J=7.2$, NCH_2); 9.57м (1H, NH); ^{13}C : 14.84 (CH_3); 22.11(CH_2); 23.33 (CH_2); 29.89 (CH_2); 43.66 (NCH_2); 108.39 ($\text{O}=\text{C}-$); 149.40 ($\text{N}-\text{C}=\text{}$); 154.36 (CO). ИК-спектр ν , см^{-1} : 1445 (CH_2 , ц-пентан); 1745 ($\text{C}=\text{O}$).

3а: т.пл. 127°C (возг); спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 1.35д (6H, $J=6.7$, (CH_3) $_2$); 2.45м (4H, CH_2); 2.63м (2H, CH_2); 4.07 с (1H; $J=6.7$, CH); 9.70 уш. с (1H, NH); ^{13}C : 221.70 (CH_2); 21.95 (2C; CH_3); 24.02 (CH_2); 29.74 (CH_2); 50.87 (CH); 108.36 ($\text{O}=\text{C}-\text{C}=\text{}$); 148.74 ($\text{N}-\text{C}=\text{}$); 154.52 (CO). ИК-спектры ν , см^{-1} : 1445 (CH_2 , циклопентан); 1745 ($\text{C}=\text{O}$); 1170, 1150 (изо-пропил).

4а: т.пл. 95°C (возг); спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 0.94т (3H; $J=7.3$; CH_3); 1.31м (2H, CH_2); 1.70м (2H, CH_2); 2.48м (4H; CH_2); 2.59м (2H, CH_2); 3.70т (2H; $J=6.9$, $\text{N}-\text{CH}_2$); 9.91ш (1H, NH).

5а: т.пл. 33°C ; спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 0.90т (3H; $J=7.0$; CH_3); 1.26-1.36м (4H, CH_2); 1.68(2H; CH_2-CH_3); 2.43м (4H; CH_2); 2.61м (2H, CH_2); 3.70т (2H; $J=6.9$, NCH_2); 9.70ш (1H, NH).

6a: т.пл. 30°C; спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 0.93д (6H; J=6.4; CH_3); 1.59м (3H, CH_2CH); 2.45м (4H; CH_2); 2.57м (2H, CH_2); 3.69т (2H; J=6.9, NCH_2); 9.14ш (1H, NH).

Синтез 3,4-циклотриметилен-О,N(2)-диалкилпипразолов (26-66). В 20 мл воды растворяют 1,7 г (0,03 моля) гидроксида калия, добавляют 40 мл ацетона, затем при перемешивании вносят 1,9 г (0,015 моля) 3,4-циклотриметиленпипразолона-5 (1). Смесь перемешивают в течение 15 мин, охлаждают до 0°C и при охлаждении в течение 20 мин добавляют 0,035 моля алкилгалогенида. Охлаждение убирают, смесь перемешивают при комнатной температуре 30 мин, затем кипятят в течение 10-15 ч (за ходом реакции осуществляют pH- и ТСХ-контроль). По окончании реакции продукты экстрагируют бензолом и сушат над сульфатом магния. После отгонки растворителя остаток перегоняют под пониженным давлением, получают 3,4-циклотриметилен-О,N(2)-диалкилпипразолы (26-66), которые имеют следующие физико-химические константы.

26: т.кип 122 /4; n_d^{20} 1,4980; спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 1.31т (3H; J=7.0; CH_3); 1.33т (3H; J=7.2; CH_3); 2.48м (4H, CH_2); 2.61м (2H; CH_2); 3.79кв (2H; J=7.2, N-CH_2); 4.06кв (2H; J=7.0, OCH_2); 13C: 14.54 (CH_3); 14.80(CH_3); 22.24 (CH_2); 23.17 (CH_2); 29.88 (CH_2); 43.93 (NCH_2); 62.85 (OCH_2); 108.26(O=C-C=); 149.24(N-C=); 154.91 (CO)

36: т.кип 130/4; n_d^{20} 1.4805; спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 1.31д (6H, J=6.9, $(\text{CH}_3)_2$); 1.35д (6H, J=6.7, $(\text{CH}_3)_2$); 2.46м (4H, CH_2); 2.60м (2H, CH_2); 4.05с (1H; J=6.7, CH-N); 4.60м (1H; J 6.6, CH-O); ИК-спектры, ν , см^{-1} : 1450 (CH_2 , циклопентан); 1160, 1145 (изо-пропил).

46: т.кип 128-132/3; n_d^{20} 1.4725; спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 0.90т (3H; J=7.03; CH_3); 0.92т (3H; J=6.8 CH_3); 1.24-1.40м (4H, CH_2); 1.66м (2H, CH_2); 1.69м (2H, CH_2); 2.47м (4H; CH_2); 2.6м (2H, CH_2); 3.70т (2H; J=7.0, NCH_2); 3.97т (2H; J=6.6, OCH_2).

56: т.кип 170-172/3; n_d^{20} 1.4865; спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 0.90т (3H; J=6.9; CH_3); 0.92т (3H; J=6.6 CH_3); 1.24-1.36м (8H, CH_2); 1.66м (2H, CH_2); 1.69м (2H, CH_2); 2.50м (4H; CH_2); 2.58м (2H, CH_2); 3.70т (2H; J=7.0, NCH_2); 3.97т (2H; J=6.6, OCH_2).

66: т.кип 178/4; n_d^{20} 1.4820; спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 0.93д (6H; J=6.4; $(\text{CH}_3)_2$); 0.98д (6H; J=6.6 $(\text{CH}_3)_2$); 1.52м (6H, CH_2 CH); 2.45м (4H; CH_2); 2.60 м (2H, CH_2); 3.72т (2H; J=7.0, NCH_2); 4.00т (2H; J=6.7, OCH_2).

3.4-ՑԻԿԼՈՏԴԻՄԵԹԻԼԵՆՊԻՐԱԶՈԼՆ-5-Ի ԱԼԿԻԼՍԱՆ ՌԵԱԿՑԻԱՅԻ ՀԵՏԱԶՈՏՈՒՄԸ

Ա. Ա. ԱՎԵՏԻՍՅԱՆ, Լ. Ա. ԽԱՉԱՏՐՅԱՆ և Ռ. Ֆ. ՊԱՊՈՅԱՆ

Իրականացվել է 3,4-ցիկլոտրիմեթիլենպիրազալոն-5-ի (1) ակիլիացում հիմնային միջավայրում, որպես ակիլացնող ագենտ օգտագործելով զանազան ակիլիալոգենիդներ: Ցույց է տրվել, որ 1-ի առաջնային ակիլացման հիմնական արգասիք են հանդիսանում նրա N(2)-ակիլիալանցյալները, որոնց հետագա ակիլացումը 55-70%-անոց ելքով բերում է նաև O-ակիլիացված ածանցյալների առաջացմանը:

**THE EXAMINATION OF ALKYLATION
OF 3,4-CYCLOTRIMETHYLENPIRAZOLONE-5**

A. A. AVETISSYAN, L. A. KHACHATRYAN and R. F. PAPOYAN

Yerevan State University
1 A. Manoukyan str., Yerevan, 0025, Armenia
E-mail: ruzanpapoyan@yahoo.com

The alkylation of 3,4-cyclotrimethylenpyrazolone-5 with different alkyl halides in alkaline solution was carried out. It is shown that irrespective of the alkylating agent the major products of the initial alkylation are N(2)-alkyl derivatives, and in case of their further alkylation the products of O-alkylation are obtained in 55-70% yield.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] *Дорн Г.* // Химия гетероциклических соединений, 1981, ¹¹, с. 23.
- [2] *Джоуль Дж, Миллс К.* Химия гетероциклических соединений. М, Мир, 2004, с.549
- [3] *Varvounis G.* // Advances in Heterocyclic Chemistry, 2004, v.87, p.146
- [4] *Лизогуб А.П.* Спектральный анализ в органической химии. Киев, Техника, 1964, с. 75.