

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ
ԱԶԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ
АРМЕНИЯ

Հայաստանի քիմիական հանդես 64, №1, 2011 Химический журнал Армении

УДК 547.773 + 547.776

О ВЗАИМОДЕЙСТВИИ НИТРОЗОДИКАРБОНИЛЬНЫХ
СОЕДИНЕНИЙ С α -АМИНОПИРАЗОЛАМИ

В. Г. КИРАКОСЯН

ГОУ ВПО Российско-Армянский (Славянский) университет
Армения, 0051, Ереван, ул. О. Эмина, 123
E-mail: gdanag@email.com

Поступило 25 I 2011

Изучено взаимодействие 3-замещенных 5-аминопиразолов с β -дикарбонильными соединениями, содержащими нитрозогруппу. Показано, что реакции 5-амино-3-метил(фенил)пиразолов с изонитрозоацетилацетоном и изонитрозоацетоуксусным эфиром в этаноле приводят к получению соответствующих оснований Шиффа, а в уксусном ангидриде – к образованию диацетильных производных исходного аминоклаза. Взаимодействие 5-амино-3-фенилпиразола с изонитрозоацетоуксусным эфиром привело к получению бис-пиразолилпроизводного – N-(3¹-фенилпиразол-5¹-ил)амида 2-нитрозо-3-(3²-фенил-5²-пиразолил)иминобутановой кислоты.

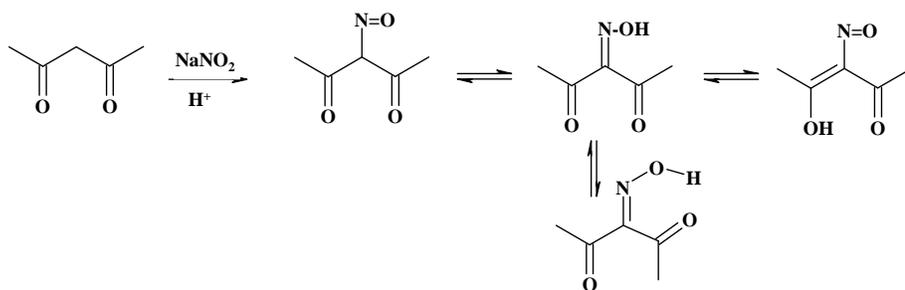
Библ. ссылок 10.

Взаимодействие амидинов, в том числе и циклических – α -аминоазолов и α -аминоазинов, с β -дикарбонильными соединениями является классическим способом получения пиримидинов [1-3]. Однако введение еще одной электрофильной группы в β -дикарбонильное соединение приводит, с одной стороны, к увеличению амбидентности системы, а следовательно, возможности циклизации по конкурентным направлениям [4,5], с другой стороны – к понижению активности карбонильных групп вследствие повышения кислотности атома водорода СН-группы, а следовательно, и возможности смещения таутомерного равновесия в сторону енольной формы.

С целью изучения взаимодействия 5-амино-3-метил(фенил)пиразолов с нитрозопроизводными β -дикарбонильных соединений нами проведено нитрозирование ацетилацетона и этилового эфира ацетоуксусной кислоты нитритом натрия в кислотной среде.

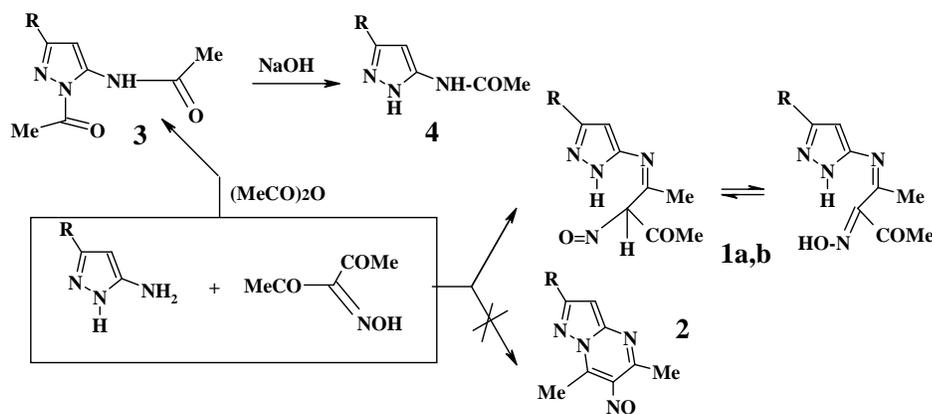
Нитрозирование ацетилацетона, этиловых эфиров ацетоуксусной или малоновой кислот приводит к получению соответствующих нитро-

зопроизводных, которые, как правило, могут находиться в нескольких таутомерных формах, в том числе нитрозо- и изонитрозоформах.

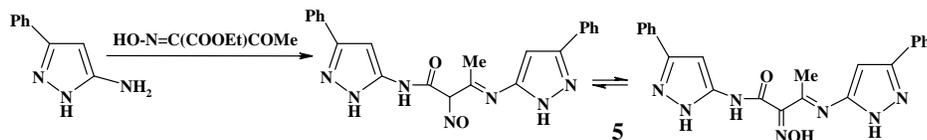


В спектре ЯМР ^1H продукта нитрозирования этилового эфира ацетоуксусной кислоты, кроме сигналов протонов этильной и метильной групп, присутствует слабополюный уширенный сигнал одного протона ОН группы ($\delta=10.17$ м.д.), свидетельствующий о нахождении молекулы в изонитрозо- или енольной форме. Подобная картина наблюдается и в спектре ЯМР продукта нитрозирования ацетилацетона ($\delta=12.59$ м.д.), а спектр ЯМР ^{13}C этого вещества подтверждает его нахождение в основном в изонитрозоформе (наличие сигнала, соответствующего фрагменту $\text{C}=\text{N}-\text{OH}$).

При изучении конденсации 5-амино-3-метил(фенил)пиразолов с изонитрозоацетилацетоном было отмечено, что в спиртовом растворе и при соотношении реагентов 1:1 сразу происходит конденсация по аминной группе с образованием оснований Шиффа **1a,b**. Однако в указанных условиях дальнейшее циклообразование пиримидинового кольца с получением производного пиразолопиримидинов **2** не отмечается. Попытки проведения реакции в уксусной кислоте или воде приводили к аналогичным результатам. При кипячении реагентов в отмеченных растворителях отмечалось резкое потемнение реакционной смеси и образование трудноразделимой смеси продуктов. Попытки осуществления циклизации кипячением исходных веществ, либо синтезированных ациклических веществ **1**, в смеси уксусной кислоты и уксусного ангидрида приводили к выделению лишь диацетилпроизводных аминоазолов – 1-ацетил-5-ацетиламино-3-метил(фенил)пиразолов (**3**), что было подтверждено спектральными данными, а также результатами рентгеноструктурного анализа. При кипячении соединений **3** в щелочи отмечен гидролиз одной из ацетильных групп (соединение **4**).



При проведении реакции 5-амино-3-фенилпиразола с изонитрозоацетоуксусным эфиром, путем прикапывания раствора последнего к спиртовому раствору азола, было отмечено образование бис-пиразолопроизводного **5** – N-(3¹-фенилпиразол-5¹-ил)амида 2-нитрозо-3-(3²-фенил-5²-пиразолил)иминобутановой кислоты, что подтверждено спектрами ЯМР и масс-спектрометрически.



Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ¹H и ¹³C были получены в Центре исследования строения молекул НАН Армении (программа US CRDF RESC 17-5) на приборе “Varian Mercury 300” (300 и 75 МГц, соответственно), стандарт – ТМС. Температура образцов 303 К. Масс-спектры зарегистрированы на спектрометре “МК-1321” с прямым введением образца в ионный источник и при энергии ионизации 70 эВ. Для ТСХ использованы пластинки “Silufol-UV-254”. Проявитель – пары йода и реактив Эрлиха.

Синтез изонитрозоацетилацетона, -оксиминоацетоуксусного эфира (этилового эфира изонитрозоацетоуксусной кислоты), 5-амино-3-метилпиразола и 5-амино-3-фенилпиразола осуществлен по методикам, описанным в работах [6-10], соответственно.

3-Метил-5-(3-оксимино-4-оксопентилиден-2)иминопиразол (1a). а) Смесь 0.75 г (0.007 моля) 3-метил-5-аминопиразола, 0.9 г (0.007 моля) изонитрозоацетилацетона и 10 мл воды перемешивают при комнатной температуре в течение 1 мин. Образовавшиеся кристаллы отфильтровывают, промывают на фильтре гексаном и получают 1.25 г (85.8 %) соединения **1a**, т. пл. 180°C с разложением, R_f 0.5 (бензол-ацетон, 2:1). Найдено, %: С 51.78; Н 5.95; N 26.69. C₉H₁₂N₄O₂. Вычислено, %: С 51.91; Н 5.81;

N 26.91. Спектр ЯМР ^1H , DMSO- d_6 , П, м.д.: 2.03 (с, 3 H, 3-Me), 2.19 (с, 3 H, Me), 2.28 (с, 3 H, Me), 5.85 (с, 1 H, H (4)), 6.38 (ш.с, 1 H, NH), 12.63 (с, 1 H, N-OH). Спектр ЯМР ^{13}C , DMSO- d_6 , П, м.д.: 13.78 (Me), 21.42 (Me), 24.60 (Me), 81.05 (CHNO или =C-OH), 100.90 (C₄), 142.54 (C₃), 147.94 (C₅), 149.03 (C=N), 158.44 (C=O). Масс-спектр (ЭУ 70 эВ), m/z (Ютн, %): (масс-спектрально) 208 (25, M⁺), 193 (41), 191 (36), 190 (87), 188 (22), 186 (26), 175 (42), 122 (68).

б) К раствору 0.5 г (0.005 моля) 3-метил-5-аминопиразола в 3 мл воды прибавляют одну каплю концентрированной серной кислоты и 0.7 г (0.005 моля) изонитрозоацетилацетона в 3 мл воды. Мгновенно наблюдается образование осадка. Образовавшиеся кристаллы отфильтровывают, промывают на фильтре гексаном и получают 0.75 г (72%) соединения **1a**, т. пл. 180°C с разложением, R_f 0.5 (бензол-ацетон, 2:1).

в) К раствору 0.5 г (0.005 моля) 3-метил-5-аминопиразола в 3 мл уксусной кислоты, охлажденному до 5-7 °С, прикапывают 0.7 г (0.005 моля) изонитрозоацетилацетона в 3 мл уксусной кислоты так, чтобы температура реакционной смеси не поднималась выше 7°C.

Образовавшиеся кристаллы отфильтровывают, промывают на фильтре гексаном и получают 0.53 г (50 %) соединения **1a**, т. пл. 180°C с разложением, R_f 0.5 (бензол-ацетон, 2:1).

3-Фенил-5-(3-оксимино-4-оксопентилиден-2)иминопиразол (1b). Смесь 0.8 г (0.005 моля) 3-фенил-5-аминопиразола, 0.9 г (0.007 моля) изонитрозоацетилацетона и 8 мл уксусной кислоты перемешивают при комнатной температуре в течение нескольких минут. Образовавшиеся кристаллы отфильтровывают, промывают на фильтре гексаном и получают 0.9 г (66.7 %) соединения **1b**, т. пл. 210-212°C (обугливается), R_f 0.64 (бензол-ацетон, 2:1). Найдено, %: С 62.45; Н 5.01; N 20.89. C₁₄H₁₄N₄O₂. Вычислено, %: С 62.21; Н 5.22; N 20.73. Спектр ЯМР ^1H , DMSO- d_6 , П, м.д.: 2.15 (с, 3 H, Me), 2.35 (с, 3 H, Me), 6.45 (с, 1 H, H (4)), 6.71 (с, 1 H, NH), 7.23 – 7.81 (м, 5 H, Ph), 12.63 (с, 1 H, CH-NO).

1-Ацетил-3-метил-5-ацетиламинопиперазол (3a). К смеси 0.5 г (0.005 моля) 3-метил-5-аминопиразола, 0.41 г (0.005 моля) ацетата натрия, 0.7 г (0.005 моля) изонитрозоацетилацетона прибавляют 2 мл уксусного ангидрида и 2 мл уксусной кислоты, затем перемешивают при комнатной температуре в течение нескольких минут. Образовавшиеся кристаллы отфильтровывают, промывают на фильтре водой и получают 0.75 г (82.8%) соединения **3a**, т. пл. 190-192°C, R_f 0.54 (бензол-ацетон, 2:1). Найдено, %: С 53.28; Н 6.29; N 22.91. C₈H₁₁N₃O₂. Вычислено, %: С 53.03; Н 6.12; N 23.19. Спектр ЯМР ^1H , DMSO- d_6 , П, м.д.: 2,21 (с, Me-NH), 2,50 (с, Me-Pyr), 2,57 (с, Me-N-Pyr), 6,67 (с, 4-H), 10,41 (уш.с, NH). Масс-спектр (ЭУ 70 эВ), m/z (Ютн, %): 181 (15, M⁺), 180 (3), 179 (20), 138 (3), 137 (30), 96 (100), 95 (7), 42 (31).

1-Ацетил-3-фенил-5-ацетиламинопиразол (3b). К смеси 0.8 г (0.005 моля) 5-амино-3-фенилпиразола, 0.41 г (0.005 моля) ацетата натрия, 0.7 г (0.005 моля) изонитрозоацетилацетона прибавляют 2 мл уксусного ангидрида и 2 мл уксусной кислоты, затем перемешивают при комнатной температуре в течение нескольких минут. Образовавшиеся кристаллы отфильтровывают, промывают на фильтре водой и получают 0.87 г (71.6 %) соединения **3b**, т. пл. 156-157 °С, Rf 0.66 (бензол-ацетон, 4:1). Найдено, %: С 64.45; Н 5.24; N 17.01. C₁₃H₁₃N₃O₂. Вычислено, %: С 64.18; Н 5.39; N 17.27. Спектр ЯМР ¹H, CDCl₃, б, м.д.: 2.23 (с, Me-NH), 2.77 (с, Me-N-Pyr), 7.21 (с, 4-H), 7.38-7.43 (м., Ph), 10.44 (уш.с., NH). Спектр ЯМР ¹³C, CDCl₃, 23.55 (Me), 24.45 (Me), 126.68 (C⁴), 128.85 (C³ и C⁵), 129.63 (C² и C⁶), 131.86 (C₅), 141.99 (C₄), 155.11 (C₃), 166.47 (CO), 175.06 (CO). Масс-спектр: M⁺(масс-спектрально) 243.

5-Ацетиламино 3-фенилпиразол (4). К раствору 0.5 г (0.09 моля) едкого кали приливают раствор 0.48 г (0.002 моля) 1-ацетил-5-ацетиламино-3-фенилпиразола, растворенного в 5 мл этанола. Спирт удаляют при пониженном давлении, а к остатку добавляют 30 мл воды. Образовавшиеся кристаллы отфильтровывают, промывают на фильтре водой. Получают 0.22 г (58%) 5-ацетиламино-3-фенилпиразола, т.пл. 232-234 °С, Rf 0.37 (бензол:ацетон, 1:1). Найдено, %: С 65.39; Н 5.35; N 20.65. C₁₁H₁₁N₃O. Вычислено, %: С 65.65; Н 5.50; N 20.88. Спектр ЯМР ¹H, DMSO-d₆, П, м.д.: 2.05 (с, 3 Н, Me), 6.83 (с, 1 Н, 4-Н), 7.25-7.71 (м, 5 Н, Ph), 10.15 (уш.с, 1 Н, NHCO), 12.45 (уш.с., 1 Н, NH).

Взаимодействие 5-амино-3-фенилпиразола с этиловым эфиром а-оксиминоацетоуксусной кислоты. Смесь 0.8 г (0.005 моля) 5-амино-3-фенилпиразола, 0.7 г (0.005 моля) а-оксиминоацетоуксусного эфира в 8 мл абсолютного этанола перемешивают при комнатной температуре и оставляют на ночь. Образовавшиеся кристаллы отфильтровывают, промывают на фильтре гексаном, сушат и получают 1 г (96.8%) N-(3¹-фенилпиразол-5¹-ил)амида 2-нитрозо-3-(3²-фенил-5²-пиразолил)иминобутановой кислоты (соединение **5**), т. пл. 210-212 °С (обугливается), Rf 0.64 (бензол-ацетон, 2:1). Найдено, %: С 64.15; Н 4.84; N 23.50. C₂₂H₁₉N₇O₂. Вычислено, %: С 63.91; Н 4.63; N 23.71. Спектр ЯМР ¹H, DMSO-d₆, б, м.д.: 2.55 (с, 3 Н, Me), 4.0- 5.2 (ш.с, 4 Н, 3 NH и NOH), 5.75 (с, 1 Н, 4¹-Н), 6.81 (с, 1 Н, 4²-Н), 7.18-7.97 (м, 10 Н, 2 Ph). Масс-спектр: M⁺(масс-спектрально) 415.

ա-ԱՄԻՆՈՂԻՐԱԶՈՒՆԵՐԻ ՓՈԽԱԶԴԵՑՈՒԹՅՈՒՆԸ ՆԻՏՐՈԶՈՂԻԿԱՐԲՈՆԻԼԱՅԻՆ ՄԻԱՑՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ՀԵՏ

Վ. Գ. ԿԻՐԱԿՈՍՅԱՆ

Հետազոտվել է 3-տեղակալված 5-ամինոպիրազոլների փոխազդեցությունը նիտրոզո խումբ պարունակող b-դիկարբոնիլային միացությունների հետ: Ցույց է տրվել, որ ջրում, էթանոլում և քացիաթթվում 5 -ամինո- 3 -մեթիլ (ֆենիլ) պիրազոլների ռեակցիաները

իզոնիտրոնոստիլացետոնի և իզոնիտրոնոստիլացետոնի էթիլէթերի հետ բերում են համապատասխան Շիֆի հիմքի գոյացման, իսկ քացախաթթվի անհիդրիդում՝ էլային ամինոպիրազոլի դիացետիլային ածանցյալների առաջացման: 5-Ամինո-3-ֆենիլպիրազոլի փոխազդեցությունը նիտրոնոստիլացետոնի էթիլէթերի հետ բերում է բիս-պիրազոլիլ ածանցյալի՝ 2-նիտրոնո-3-(3²-ֆենիլ-5²-պիրազոլիլ)իմինոբուտանաթթվի N-(3¹-ֆենիլպիրազոլ-5¹-իլ)ամիդի ստացմանը:

ON INTERACTION OF NITROSODICARBONYL COMPOUNDS WITH α -AMINOPYRAZOLES

V. G. KIRAKOSYAN

Russian-Armenian (Slavonic) University
123 H. Emin Str., Yerevan, 0051, Armenia
E-mail: gdanag@email.com

The interaction of 3-substituted 5-aminopyrazoles with α -dicarbonyl compounds containing a nitroso group has been studied. It is shown that the reactions of 5-amino-3-methyl-(phenyl)pyrazoles with isonitrosoacetylacetone and isonitrosoacetoacetic ester in ethanol result in obtaining of the appropriate Schiff's bases and in acetic anhydride lead to formation of diacetyl derivatives of the initial aminoazole. The interaction of 5-amino-3-phenylpyrazole with isonitrosoacetoacetic ester led to bis-pyrazolyl derivative - N-(3¹-phenylpyrazol-5¹-yl)amide of 2-nitroso-3-(3²-phenylpyrazol-5²-yl)iminobutanoic acid.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] *Кеннер Г., Тодд А.* Пиримидин и его производные / Сб. "Гетероциклические соединения" / под ред. Р. Эльдерфильда, М., ИЛ, 1961, т. 6, с. 195.
- [2] *Бабичев Ф.С. Ковтуненко В.А.* / Сб. Пятичленные ароматические гетероциклы, Рига, Зинатне, 1979, 188 // *ХГС*, 1977, с. 147.
- [3] *Vardanyan R.S., Hruby V.J., Danagulyan G.G., Mkrtchyan A.D.* // *J. Heterocycl. Chem.*, 2005, v. 42, №5, p. 557.
- [4] *Данагулян Г.Г., Мкртчян А.Д., Паносян Г.А.* // *ХГС*, 2005, с. 569.
- [5] *Данагулян Г.Г., Мкртчян А.Д.* // *Хим. ж. Армении*, 2005, т. 58, ¹¹⁻², с. 70.
- [6] *Вейганд К.* Методы эксперимента в органической химии. М., ИЛ., 1952, с. 293.
- [7] *Органические реакции* / под ред. Р. Адамса, М., ИЛ., 1956, сб. 7, с. 433.
- [8] *Senda S., Hirota K., Asao T., Jamenda J.* // *Heterocycles*, 1976, v. 4, ¹¹¹, p. 1765.
- [9] *Нам Н.Л., Грандберг И.И., Сорокин В.И.* // *ХГС*, 2000, с. 342.
- [10] *Грандберг И.И., Вей-пи-Тинг, Кост А.Н.* // *ЖОХ*, 1961, т. 31, с. 2311.