

**ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ
ԱԶԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ
АРМЕНИЯ**

Հայաստանի քիմիական հանդես 65, №4, 2012 Химический журнал Армении

УДК: 47.0+547.1+547.77

**СЕЛЕКТИВНЫЙ СИНТЕЗ N-ЗАМЕЩЕННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ
3-МЕТИЛПИРАЗОЛА**

А. А. ГЕВОРКЯН, А. С. АРАКЕЛЯН и А. П. СИМОНЯН

Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии
НАН Республики Армения
Институт тонкой органической химии им. А. Л. Мнджояна
Армения, 0014, Ереван, пр. Азатутян, 26
E-mail: agevork@sci.am

Поступило 15 V 2012

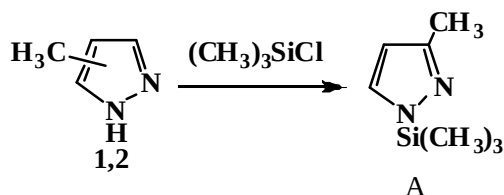
Изучено взаимодействие 3(5)-метилпиразола с рядом хлорангидридов карбоновых кислот, арил-сульфохлоридов и уксусным ангидридом. Установлено, что во всех случаях реакция протекает селективно с образованием индивидуальных N-замещенных производных 3-метилпиразола.

Библ. ссылок 13.

Известно, что производные пиразольного ряда находят большое применение в медицине и технике. В особенности много работ посвящено в литературе реакциям 3(5)-метилпиразола, являющегося продуктом взаимодействия диацетилена с гидразином. Установлено, что в силу особенностей строения 3- и 5-метилпиразолы находятся в таутомерном равновесии, вследствие чего в основном все их реакции с участием атома азота приводят к образованию смесей 1,3- и 1,5-изомерных пиразольных производных [1-4]. Исходя из сказанного очевидно, что синтез индивидуальных соединений, обладающих потенциально полезными свойствами, может представить большой практический интерес.

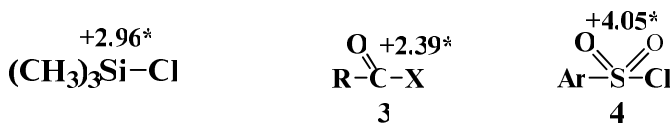
Ранее нами было установлено, что 3(5)-метилпиразол реагирует с триметилхлорсиланом с образованием исключительно одного изомера – 1-триметилсилил-3-метилпиразола (А), строение которого четко установлено методом NOEZY [5].

Схема 1



Такая селективность реакции, на наш взгляд, обусловлена высокой величиной положительного заряда на атоме кремния в триметилхлорсилане, а следовательно, и в продукте реакции.

Для проверки достоверности этой версии 3(5)-метилпиразол нами вовлечен в реакции с рядом электрофилов **3a-d**, **4a,b**, в которых положительный заряд на реакционном центре сопоставим с зарядом на атоме кремния в триметилхлорсилане.



* Без учета влияния зарядов углерода связей C-H.

3: a R=CH₃, X=Cl; b R=CH₃, X=OCOCH₃; c R=C₇H₁₅, X=Cl; d R=C₆H₅, X=Cl

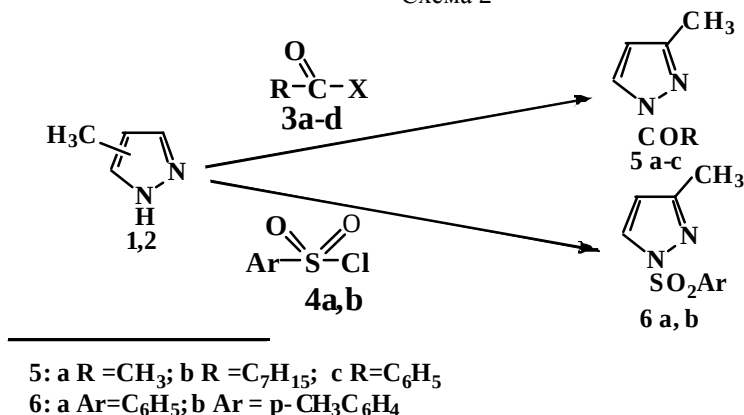
4: a Ar = C₆H₅; b Ar = p-CH₃C₆H₄

И действительно, исследования показали, что 3(5)-метилпиразол гладко реагирует с вышеприведенными реагентами по аналогии с триметилхлорсиланом с исключительным образованием в каждом случае одного изомера согласно спектрам ЯМР ¹H.

Казалось бы, сопоставлением хим. сдвигов метильных протонов при пиразольной группе в соединениях **5** и **6** (схема 2) с хим. сдвигом метильной группы пиразола А удастся уточнить строение молекул **5** и **6**. Однако нельзя упускать из виду тот факт, что присутствие в молекулах мощной акцепторной группировки может исказить хим.сдвиги этих протонов. Ввиду этого для определения положения метильной группы мы вновь обратились к методу NOEZY. Но, к сожалению, из-за наличия в положении 1 C=O группы вокруг связи NCO возможны образования ротамеров, и поскольку у стабильного ротамера группа 1-CH₃ может быть удалена от протона Н-5, то исходя из полученного спектра однозначно нельзя приписать молекуле строение 3-метилпиразола. Присутствие метильной группы в положении 3 отчетливо видно по хим. сдвигу Н-5 протона и величине константы расщепления J(Н-4, Н-5). Из-за наличия СО группы сигнал Н-5 протона сдвинут в более слабое поле (~8,11 мм), чем обычно наблюдается в пиразолах (7.3-7.5 мм), а константа расщепления значительно больше (2.8 Гц) обычного (2.2-2.4 Гц) для пиразолов.

Исходя из вышеизложенного можно уверенно приписать полученным соединениям **5** и **6** строение 1-замещенных-3-метилпиразолов.

Схема 2



Следует отметить, что синтезированное нами соединение **5a** было впервые получено Далингером и др. [6] в качестве побочного продукта с выходом всего 13% при нитровании 3-метилпиразола смесью азотной кислоты, уксусного ангидрида и уксусной кислоты.

В литературе имеются также сообщения, посвященные синтезу 1-(*n*-толуолсульфонил)-3-метилпиразола (**6b**) реакцией производного циклобутанона [7] и алленилкетона [8] с тозилгидразином. В той же работе [8] описан альтернативный метод синтеза **6b**, заключающийся во взаимодействии 3-метилпиразола со специально приготовленным комплексом пиридина с тозилхлоридом в безводной среде.

Указанные методы синтеза производных 3-метилпиразола значительно уступают предлагаемому нами методу как с точки зрения доступности исходного соединения – 3(5)-метилпиразола, являющегося промышленным продуктом, так и по простоте проводимой методики.

Полученные результаты согласуются с концепцией оценки химического поведения молекул в зависимости от заложенных природных свойств составляющих их атомов, названных Л. Полингом электроотрицательностью [9-13].

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ¹H зарегистрированы на спектрометре “Mercury-300” с рабочей частотой 300 МГц в растворе ДМСО-*d*₄-CCl₄, 1:3, внутренний стандарт – ТМС.

1-Ацетил-3-метилпиразол (5a). а). Смесь 8.2 г (0.1 моля) 3(5)-метилпиразола и 3.925 г (0.05 моля) хлористого ацетила в 15 мл бензола кипятили с обратным холодильником 3 ч. Затем реакционную смесь после охлаждения обработали водой, бензольный слой отделили, водный слой экс-

трагировали бензолом. Объединенные бензольные вытяжки высушили над сернокислым натрием. После удаления бензола остаток перегнали в вакууме, получили 3.3 г (52%) **5a** с т. кип. 54-55°/8 мм рт ст, n_D^{20} 1.4942. ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д., Гц: 8.1 (1H, д, J=2.8, N-CH=); 6.26 (1H, д, J=2.8, C=CH); 2.6 (3H, с, COCH₃); 2.24 (3H, с, =CCH₃).

б. К 4.1 г (0.05 моля) 3(5)-метилпиразола по каплям добавили 5.1 г (0.05 моля) уксусного ангидрида. Реакция экзотермична. Дополнительно нагрели еще 1 ч, удалили уксусную кислоту и непрореагировавший уксусный ангидрид. Вакуумной перегонкой получили 4.6 г (74.2%) **5a**. Т.кип. 54-55°/8 мм рт ст [7].

1-Каприлоил-3-метилпиразол (5b). По вышеописанной методике из 4.1 г (0.05 моля) 3(5)-метилпиразола и 4.0 г (0.025 моля) хлористого каприлоила и 10 мл бензола получили 4.5 г (86.5%) **5b**. Т. кип. 115-116°/3 мм рт ст, n_D^{20} 1.4816. Найдено, %: С 69.16; Н 9.75; N 13.20. $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}$. Вычислено, %: 69.23; Н 9.61; N 13.46. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д., Гц: 8.1 (1H, д, J=2.8, N-CH=); 6.2 (1H, д, J=2.8, C=CH); 3.05 (2H, т, J= 9.7, CH₂CO); 2.2 (3H, с, CH₃); 1.7 (2H, т, J=9.7, CH₂); 1.35 (8H, м, CH₂); 0.9 (3H, т, J=9.7, CH₃).

1-Бензоил-3-метилпиразол (5с). Аналогично вышеописанному из 8.2 г (0.1 моля) 3(5)-метилпиразола, 7.025 г (0.05 моля) хлористого бензоила и 15 мл бензола получили 5,7 г (61%) **5с**. Т. кип. 139-140°/6 мм рт ст, n_D^{20} 1.5772. Найдено, %: С 70.78; Н 5.21; N 14.86. $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}$. Вычислено, %: С 70.95; Н 5.41; N 15.04. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д., Гц: 8.35 (1H, д, J=2.8, N-CH=); 8.15 (2H, д, J=3.2, C₆H₅); 7.55 (3H, м, C₆H₅); 6.35 (1H, д, J=2.8, C=CH); 2.35 (3H, с, CH₃).

1-(Бензолсульфонил)-3-метилпиразол (6a). Аналогично из 8.2 г (0.1 моля) 3(5)-метилпиразола, 8.8 г (0.05 моля) бензолсульфохлорида и 15 мл бензола получили 9.8 г (87.8%) **6a**. Т.пл. 96-97°С (гексан-бензол, 5:1). Найдено, %: С 54.22; Н 4.63; N 12.91. $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: С 54.05; Н 4.50; N 12.61. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д., Гц: 8.1 (1H, д, J=2.8, N-CH=); 7.9 (2H, д, J=3.1, C₆H₅); 7.65 (3H, м, C₆H₅); 6.22 (1H, д, J=2.8, C=CH); 2.25 (3H, с, CH₃).

1-(*n*-Толуолсульфонил)-3-метилпиразол (6b). Аналогично из 8.2 г (0.1 моля) 3(5)-метилпиразола, 9.2 г (0.05 моля) *n*-толуолсульфохлорида и 15 мл бензола получили 8.3 г (70%) **6b**. Т. пл. 110-111°С (гексан-бензол, 5:1). Найдено, %: С 55.66; Н 5.48; N 12.13. $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: С 55.93; Н 5.08; N 11.96. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д., Гц: 8.05 (1H, д, J=2.8, N-CH=); 7.85 (2H, д, J=9.7, C₆H₄); 7.35 (2H, д, J=9.7, C₆H₄); 6.22 (1H, д, J=2.8, C=CH); 2.45 (3H, с, CH₃); 2.22 (3H, с, CH₃).

**N-ՏԵՂԱԿԱԼՎԱԾ 3-ՄԵԹԻԼՊԻՐԱԶՈԼԻ ԱՇԱՆՑԱԼՆԵՐԻ
ՍԵԼԵԿՏԻՎ ՄԻՆԹԵԶ**

Ա. Ա. ԳԵՎՈՐԳՅԱՆ, Ա. Ս. ԱՌԱՔԵԼՅԱՆ և Ա. Պ. ՄԻՄՈՆՅԱՆ

Ուսումնիրված է 3(5)-մեթիլպիրազոլի փոխազդեցությունը մի շարք թթուների քլորանհիդրիդների, արիլսուլֆոքլորիդների և քացախաթթվի անհիդրիդի հետ: Ցույց է տրված, որ բոլոր նշված դեպքերում ռեակցիան ընթանում է բարձր սելեկտիվությամբ՝ առաջացնելով 3-մեթիլպիրազոլի ածանցյալներ բավականին բարձր ելքերով:

**SELECTIVE SYNTHESIS OF N-SUBSTITUTED DERIVATIVES
OF 3-METHYLPYRAZOLE**

A. A. GEVORKYAN, A. S. ARAKELYAN and A. P. SIMONYAN

The Scientific Technological Centre of Organic
and Pharmaceutical Chemistry NAS RA

A.L.Mnjoyan Institute of Fine Organic Chemistry

26, Azatutyan Str., 0014, Yerevan, Armenia

E-mail: agevork@sci.am

The interaction of 3(5)-methylpyrazole with a number of acid chlorides, aryl sulphochlorides and acetic anhydride has been studied. It has been established, that in all cases the reactions proceed selectively with the formation of individual N-substituted derivatives of 3-methylpyrazole.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] *Joule J.A., Miles K., Smith G.F.* Heterocyclic Chemistry. Champan and Hall, L. 1995, с. 396.
- [2] *Дарбинян Э.Г., Мацюян С.Г.* // Арм. хим. ж., 1984, т. 37, ¹², с. 153.
- [3] *Дарбинян Э.Г., Погосян А.С., Элизян Г.А., Асратян Г.В.* // Арм. хим. ж., 1983, т. 36, ¹³, с. 230.
- [4] *Аттарян О.С., Григорян А.Дж., Паносян Г.А., Мацюян С.Г.* // Хим. ж. Армении, 2001, т. 54, ¹¹⁻², с.102.
- [5] *Геворкян А.А., Аракелян А.С., Асратян Г.В., Петросян А.Г., Петросян К.А., Паносян Г.А.* // Хим. ж. Армении, 2006, т. 59, ¹², с. 83.
- [6] *Dalinger J.L., Litosh V.A., Shevelev S.A.* // Rus. Chem. Bull., 1997, v 46, ¹⁶, p. 1149.
- [7] *Shan G., Liu P, Rao Y.* // Org.Lett., 2011, v.13, ¹⁷, p. 1746.
- [8] *Bertrand M., Elguero J., Jacquier R., LeGress J.* // C.R.Acad. Sci. Paris, 1966, t.262, p. 782.
- [9] *Геворкян А.А., Аракелян А.С., Джанджулян Ж.Л., Микаелян А.Р., Петросян К.А., Паносян Г.А.* // ЖОрХ, 2005, т. 41, вып. 1, с. 134.
- [10] *Аттарян О.С., Балтаян А.О., Мацюян С.Г.* // ЖОрХ, 2005, т. 41, вып. 3, с. 476.
- [11] *Геворкян А.А.* Обобщенная теория кислот и оснований. Новое воззрение на реакционную способность атомов и молекул. Ереван, Изд. "Гитутюн", 2006, с. 158.
- [12] *Геворкян А.А.* // Хим. ж. Армении, 2007, т. 60, ¹⁴, с. 713.
- [13] *Геворкян А.А., Аракелян А.С.* // Тезисы докладов Международной конференции "Наука и инновации", Польша, 2011, v. 14, с. 52.