

**СИНТЕЗ 1-ПРОПАРГИЛ-3(5)-МЕТИЛ-4-НИТРОПИРАЗОЛОВ В
УСЛОВИЯХ МФК И В СИСТЕМЕ НМО/Н₂O. ИЗУЧЕНИЕ
ТЕРМИЧЕСКОЙ И КАТАЛИТИЧЕСКОЙ ПОЛИМЕРИЗАЦИИ
ПОЛУЧЕННЫХ ПРОПАРГИЛПИРАЗОЛОВ**

**А. Г. АЛЕКСАНИЯ¹, К. С. БАДАЛЯН¹, Л. А. БИЧАХЧЯН¹, А. Г. АСРАТЯН¹,
А. Г. ШАХАТУНИ¹, Г. Г. ДАНАГУЛЯН^{1,2} и О. С. АТТАРЯН^{1,2}**

¹ Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии
НАН Республики Армения

Армения, 0014 Ереван, пр. Азатутян 26

² Российско-Армянский (Славянский) университет,
ул. Овсепя Эмина 123, Ереван 0051, Армения

E-mail: ani_hasratyan@mail.ru

Осуществлено алкилирование 4-нитро-3(5)-метилпиразола в условиях МФК и в системе N-метилморфолин N-оксида/Н₂O (НМО/Н₂O). Установлено, что выходы продукта алкилирования зависят от основности 4-нитро-3(5)-метилпиразола. Изучена каталитическая полимеризация в присутствии PdCl₂ 1-пропаргил-3(5)-метил-4-нитропиразола. Полученные полипропаргилпиразолы представляют собой хорошо растворимые в органических растворителях порошки темно-коричневого цвета. Выявлено, что при наличии нитро группы в пиразольном цикле (в отличие от незамещенных нитро пиразолов), полученные полимеры приобретают диэлектрические свойства.

Библ. ссылок 9.

Синтез N-пропаргилзамещенных гетероциклов, а также разработка доступных и технологически моделируемых процессов их получения – одна из задач органической химии, поскольку эти соединения являются исходными материалами для получения полисопряженных полимерных соединений, обладающих полупроводящими свойствами и компонентов, используемых в синтезе различных фармацевтических препаратов [1, 2].

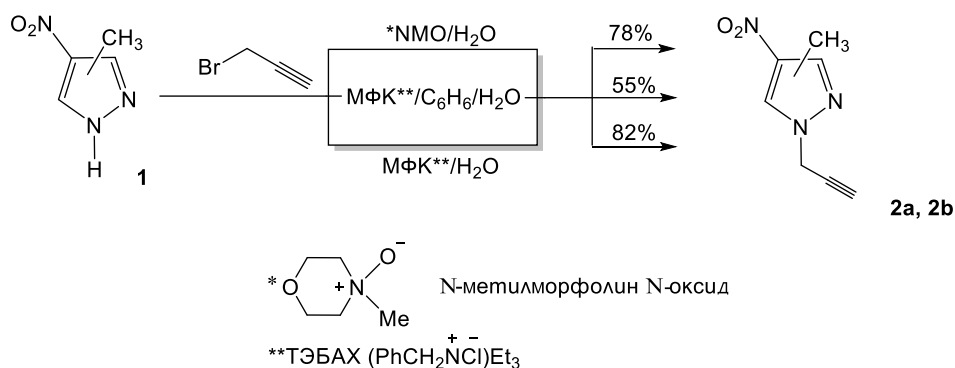
Известен способ получения пропаргилпиразолов в условиях межфазного катализа (МФК) [3], однако, как показали наши опыты, отмеченным способом вместо ожидаемых N-пропаргилпиразолов получают продукты их изомеризации – N-алленилпиразолы.

Сущность другого способа получения N-пропаргилпиразолов состоит в алкилировании соответствующих натрий пиразолатов бромистым пропаргиллом в абсолютном тетрагидрофуране [4]. Применение натрий пиразолатов исключает образование продукта изомеризации. Отмеченных недостатков удалось избежать в работе [5], в которой авторы в качестве реакционной среды использовали водный раствор N-метилморфолин N-оксида, что позволило получить N-пропаргилпиразолы с выходом 65-75%.

При переходе от пиразола к 4-нитро-3(5)-метилпиразолу (**1**) выявлено, что определяющим фактором при пропаргиллировании в условиях МФК является их основность. При переходе от 3(5)-метилпиразола ($pK_a - 3.55$) к 4-нитро-3(5)-метилпиразолу ($pK_a - 0.87$) под воздействием щелочи (KOH) легко протекает депротонирование и образуется калиевая соль соответствующего нитропиразола **1**, что и блокирует образование алленилпроизводных пиразола.

Исходя из вышеизложенного, 4-нитро-3(5)-метилпиразолы (**1**) можно успешно алкилировать пропаргилбромидом в условиях МФК, а также в системе NMO/H₂O, даже при температуре 60°C (схема 1).

Схема 1



Относительно низкий выход продукта алкилирования пиразола **1** в условиях МФК связан с тем, что при добавлении бензола в реакционную среду общая концентрация реагента в органической фазе уменьшается, и как следствие этого, понижается и скорость реакции алкилирования. Так, в одинаковых условиях реакции, как следует из результатов хромато-масс-спектрометрического контроля, при добавлении бензола расход пропаргилбромиды уменьшается в 1.5 раза.

Алкилирование 4-нитро-3(5)метилпиразола (**1**) пропаргилбромидом, как и ожидалось [6], привело к образованию смеси 3-метил- (преобладающий) и 5-метилпиразолов **2**.

Согласно спектрам ЯМР ¹H, ¹³C, DEPT и NOESY соединение **2** в растворе ДМСО-d₆/CCl₄-1/3 находится в виде смеси двух изомерных

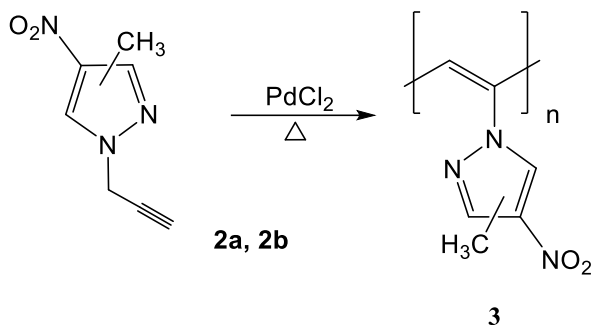
форм 3-Ме- и 5-Ме-производных, в процентном соотношении 2.3:1, соответственно.

Изомерные формы 3-Ме и 5-Ме идентифицированы по кросс-пикам метиленовой группы с протоном пиразольного кольца (соединение с 3-Ме) и с метильной группой (соединение с метильной группой в 5-ом положении).

В литературе описано несколько работ по термической [7] и каталитической [8] полимеризации пропаргиламинов. Полученные при этом полипропаргиламины обладают удельной электропроводностью в пределах 10^{-9} - 10^{-4} Ом⁻¹·см⁻¹. Представлялось интересным выявить влияние нитро группы в пиразольном кольце на электропроводность, так как известно [9], что 1-пропаргил-3(5)-метилпиразолы проявляют полупроводящие свойства.

С этой целью синтезированные нами N-пропаргил-3(5)-метил-4-нитропиразолы (**2**) были полимеризованы термически при температуре 150-160°C, а также каталитически в присутствии хлористого палладия (схема 2).

Схема 2



Результаты термической полимеризации пропаргилпиразолов **2** показали, что в отсутствии катализатора (PdCl₂) процесс полимеризации не протекает, а в присутствии PdCl₂ получаются полипропаргилпиразолы (**3**), представляющие собой порошки от темно-коричневого до черного цвета, хорошо растворимые во многих органических растворителях (ацетон, хлороформ, ДМСО, ДМФА), что дает возможность выделить полученные полимеры из реакционной среды.

ИК спектральные исследования полимера **3** показали, что каталитическая полимеризация соединения **2** в присутствии PdCl₂ протекает по тройной связи пропаргилпиразола **2**, не затрагивая пиразольного кольца.

Так, по данным ИК спектроскопии в полученных полимерах полностью отсутствуют полосы валентных колебаний, характерные для тройной связи – 2100 см⁻¹, однако, в области 1668 см⁻¹ появляется новая полоса поглощения, характерная для винильной группы, и, наконец, в

ИК спектрах поливинилпиразола **3** сохраняются полосы, характерные для валентных колебаний пиразольного кольца при 1549 см^{-1} .

Чтобы выявить влияние нитрогруппы в пиразольном кольце на электропроводность полученного полиацетилена **3**, полученные полимеры были допированы в 0,1 N гексановом растворе I_2 , после чего были высушены до постоянного веса. Из допированного полимера получились таблетки и на приборе измерена электропроводность. Полученные результаты показали, что данные полимеры **3** не проявляют полупроводящие свойства.

Таким образом, при наличии нитрогруппы в пиразольном цикле в полимерах **3** по сравнению с 1-пропаргил-3(5)-метилпиразолом полимер **3** приобретает диэлектрические свойства и сопротивление составляет выше -10^6 Ом .

Экспериментальная часть

ИК-спектры зарегистрированы на спектрометре "Termo Nicoletion Nexus" в вазелиновой масле. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C зарегистрированы на приборе Varian "Mercury-300X" (300 и 75 МГц, соответственно) при температуре 300K в растворе $\text{DMSO-}d_4/\text{CCl}_4:1/3$, внутренний стандарт-TMS. Элементный анализ выполнен на приборе "Eurovector EA 3000".

Хромато-масс-спектр записан на приборе "GC MS Bruker EM 640" I). В исследованиях использован НМО, 4-нитро-3(5)-метилпиразол производства фирмы "Agiac" (Армения), пропаргилбромид фирмы "Sigma-Aldrich".

Алкилирование 4-нитро-3(5)-метилпиразола (1) пропаргилбромидом в системе НМО/ H_2O . Смесь 12.7 г (0.1 моля) 4-нитро-3(5)-метилпиразола (**1**), 5.6 г (0.1 моля) едкого кали, 50 мл 50% водного раствора НМО перемешивают в течение 1 ч при температуре 60°C . Затем реакционную смесь при этой температуре по каплям добавляют 19.3 г (0.15 моля) пропаргилбромид, после чего перемешивание продолжают еще в течение 5 ч. Продукт реакции экстрагируют CH_2Cl_2 . После удаления растворителя остаток перегоняют при пониженном давлении. Выход 1-пропаргил-3(5)-метил-4-нитропиразола (**2a**, **2b**) 12.7 г (78%), т. кип. $120-125^\circ\text{C}/1\text{ мм рт. ст.}$, который со временем кристаллизуется, т. пл. $49-50^\circ\text{C}$. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1530 (кольцо), 2100 ($\text{C}\equiv\text{C}$).

2a-Спектр ЯМР ^1H , (DMSO- d_6 : CCl_4 -1/3), δ , м. д., Гц: 2.47с (3H, CH_3), 3.07т (1H, $J=2.6$, $\equiv\text{CH}$), 4.96д (2H, $J=2.6$, CH_2), 8.62с (1H, CH). Спектр ЯМР ^{13}C (CD_3OD), 75.5 δ , м. д.: 12.7 (CH_3), 41.5 (CH_2), 75.5 ($=\text{C}$), 76.3 ($\equiv\text{C}$), 130.3 (CH), 138.9 ($\text{C}-\text{CH}_3$) 144.9 ($\text{C}-\text{NO}_2$).

2b-Спектр ЯМР ^1H , д (DMSO- d_6 : CCl_4 -1/3), δ , м. д., Гц: 2.71с (3H, CH_3), 3.00т (1H, $J=2.6$, $\equiv\text{CH}$), 5.03д (2H, $J=2.6$, CH_2) 8.62с (1H, CH). ЯМР ^{13}C (CD_3OD), 75.5 δ , м. д.: 10.2 (CH_3), 39.8 (CH_2), 75.5 ($=\text{C}$), 75.9

($\equiv$ C), 132.8 (C-CH₃), 135.1 (CH) 144.9 (C-NO₂). йдено, %: С 49.85; Н 4.44; N 25.21; C₇H₇N₃O₂. Вычислено, %: С 50.90; Н 4.24; N 25.45.

Алкилирование 4-нитро-3(5)-метилпиразола (1) в условиях МФК. а) Смесь 12.7 г (0.1 моля) 4-нитро-3(5)-метилпиразола (1), 5.6 г (0.1 моля) едкого кали, 50 мл воды 1.0 г (ТЕБАХ) перемешивают в течение 1 ч при температуре 60°C. Затем реакционную смесь охлаждают до 60°C и по каплям добавляют 19.3 г (0.15 моля) пропаргилбромид, после подачи пропаргилбромид перемешивание продолжают в течение 5 ч. Продукт реакции экстрагируют CH₂Cl₂. После удаления растворителя остаток перегоняют при пониженном давлении. Выход 1-пропаргил-3(5)-метил-4-нитропиразола (2) 13.2 г (82%), т. пл. 49-50°C.

б) Получается аналогично предыдущему примеру, с той разницей, что в реакционную смесь добавляют 50 мл бензола. Выход 1-пропаргил-3(5)-метил-4-нитропиразола (2) 9.0 г (55.0%) т. пл. 50-51°C.

Полимеризация 1-пропаргил-3(5)-метил-4-нитропиразола (2).

1-Пропаргил-3(5)-метил-4-нитро-пиразола (2) дважды перегоняют под вакуумом. Хлористый палладий сушат при 50°C/10 мм рт. ст. В стеклянную ампулу загружают 2.4 г (0.015 моля) пропаргилпиразола 2 и 0.008 г (0.000047 моля) хлористого палладия. После дегазации под вакуумом с подачей азота, запаянную ампулу помещают в термошкаф и при 150-160°C выдерживают 24 ч. После вскрытия ампулы, ее содержание (темно-коричневая масса) растворяют в ДМФА и осаждают водой. Выпавший осадок отделяют из воды и сушат при 50°C/10 мм рт. ст. до постоянной массы. Выход полипропаргилпиразола (3) (55%), т. пл. 110-120°C, характеристическая вязкость (η) 0.043dl/g, электропроводность полимера 3 определено в приборе АТ-512 (Китай). Вискозиметрические измерения полимеров проведены в вискозиметре Уббеллоде.

Исследование выполнено в Российско-Армянском университете за счет средств, выделенных в рамках субсидии МОН России на финансирование научно-исследовательской деятельности РАУ, а также при финансовой поддержке Государственного комитета по науке МОН РА в рамках научного проекта № 21Т-1D020.

1-ՊՐՈՊԱՐԳԻԼ-3 (5) -ՄԵԹԻԼ-4-ՆԻՏՐՈՊԻՐԱԶՈԼՆԵՐԻ ՄԻՆԹԵԶ ՄՖԿ-Ի ՊԱՅՄԱՆՆԵՐՈՒՄ – NMO/H₂O ՀԱՄԱԿԱՐԳՈՒՄ: ՍՏԱՅՎԱԾ ՊՐՈՊԱՐԳԻԼՊԻՐԱԶՈԼՆԵՐԻ ԶԵՐՄԱՅԻՆ ԵՎ ԿԱՏԱԼԻՏԻԿ ՊՈԼԻՄԵՐԱՅՄԱՆ ՈՒՍՈՒՄՆԱՍԻՐՈՒԹՅՈՒՆ

Ա. Ղ. ԱԼԵԶՍԱՆՅԱՆ, Կ. Ս. ԲԱԴԱԼՅԱՆ, Լ. Ա. ԲԻԶԱԽՉՅԱՆ, Ա. Գ. ՀԱՍՐԱԹՅԱՆ, Ա. Գ. ՇԱՀԽԱԹՈՒՆԻ, Գ. Գ. ԴԱՆԱԳՈՒԼՅԱՆ և Ն. Ս. ԱԹԱՎԱՐՅԱՆ

4-Նիտրո-3(5)-մեթիլպիրազոլի ալկիլացումն իրականացվել է ՄՖԿ-ի պայմաններում և N-մեթիլմորֆոլին N-օքսիդ/H₂O (NMO/H₂O) համակարգում: Ալկիլացման վերջնայուն իջել էլքը պայմանավորված է 4-նիտրո-3(5)-մեթիլպիրազոլի հիմնայուն թյունից: Ուսումնասիրվել է 1-պրոպարգիլ-3(5)-մեթիլ-4-նիտրոպիրազոլի պոլիմերացումը կատալիտիկ PdCl₂-ի առկայությամբ: Ստացված պոլիպրոպարգիլպիրազոլները մոլեգ

չափանակագրվել են, որոնք հեշտությամբ լուծվում են օրգանական լուծիչներում: Պարզվել է, որ պիրազոլային օղակում նիտրո խմբի առկայության դեպքում (ի տարբերություն հանդակալված նիտրոպիրազոլների) ստացված պոլիմերները ձեռք են բերում դիէլեկտրիկ հատկություններ:

SYNTHESIS AND POLYMERIZATION OF 1-PROPARGYL-3(5)-METHYL-4-NITROPYRAZOLES IN THE NMO/H₂O SYSTEM AND UNDER PTC CONDITIONS

A. G. ALEKSANYAN¹, K. S. BADALYAN¹, L. A. BICHAKHCHYAN¹,
A. H. HASRATYAN¹, A. G. SHAHKHATUNI¹,
G. G. DANAGULYAN^{1,2} and H. S. ATTARYAN^{1,2}

¹ Institute of Organic Chemistry of the Scientific-Technological Center
of Organic and Pharmaceutical Chemistry NAS RA

26, Azatutyan Ave., Yerevan, 0014, Armenia

² Russian-Armenian (Slavonic) University

Hovsep Emin str., 123, Yerevan, Armenia, 0051

E-mail: ani_hasratyan@mail.ru

Alkylation of 4-nitro-3(5)-methylpyrazole was carried out under phase transfer catalysis (PTC) conditions and in the N-methylmorpholine N-oxide/H₂O (NMO/H₂O) system. It was found that the yields of the alkylation product depend on the basicity of 4-nitro-3(5)-methylpyrazole. On going from 3(5)-methylpyrazole to 4-nitro-3(5)-methylpyrazole, deprotonation under the influence of alkali (KOH) proceeds easily and the resulting potassium salt of the corresponding nitropyrazole prevents the formation of allenylpyrazoles. The relatively low yield of pyrazole alkylation is due to the fact that when benzene is added to the reaction medium, the total concentration of the reagent in the organic phase decreases, as well as the rate of the alkylation reaction. Thus, under the same reaction conditions, with the addition of benzene, the consumption of propargyl bromide decreases by a factor of 1.5. The catalytic polymerization in the presence of PdCl₂ of 1-propargyl-3(5)-methyl-4-nitropyrazole has been studied. The obtained polypropargylpyrazoles are dark brown powders that are readily soluble in organic solvents. It has been found that in the presence of a nitro group in the pyrazole ring (in contrast to unsubstituted nitropyrazoles), the resulting polymers acquire dielectric properties.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Bejot R., Carroll L., Bhakoo K., Declerck J., Gouverneur V. *Bioorg. Med. Chem.*, 2012, v. 20, p. 324.
- [2] Обосян Н.Г., Балян К.В., Петросян А.Л., Саргсян А.Б., Чобанян Ж.А., Нерсисян Р.С. // *ЖОрХ*, 2018, т. 54, вып. 8, с. 1253.
- [3] Dou H.J.M., Elquero J., Espada M., Hassanaly P. *An. Quim.* 1978, v. 74, p 1137.
- [4] Reimlinger H., Noels A., Jadot J., A. van Overstraeten, *Chem. Ber.* 1970, 103, p. 1954.
- [5] Закарян Г.Б., Айоцян С.С., Аттарян О.С., Асратян Г.В. *ЖОХ*, 2015, т 85, вып. 7, с 1212
- [6] Дарбинян Э.Г., Мацоян С.Г. *Арм. хим. ж.*, 1984, т 37, №3, с 153.
- [7] Акопян Л.А., Амбарцумян Г.В., Геворкян С.Б., Овакимян Э.В. *Арм. хим. ж.* 1983, т 36, №4, с 247.
- [8] Юсупбеков А.Х., Вахабов И., Кучкаров А.Б., Курбанов Ф.К., Мирзабеков М., Высокомолек. соед. Б., 1973, т .15, №8, с. 563.
- [9] Дарбинян Э.Г., Церунян В.В., Асратян Г.В., Мацоян С.Г. / Способ получения N-пропаргилпиразолов, Авт. свид. (СССР) № 131,7894, 1988, БИ 150287.