

А. В. Еркин^{1*}, С. М. Рамш¹

ДОМИНО-РЕАКЦИЯ 3-МЕТИЛ-1-[6-МЕТИЛ-2-(МЕТИЛСУЛЬФАНИЛ)ПИРИМИДИН-4-ИЛ]-4-[(ФЕНИЛИМИНО)МЕТИЛ]-1H-ПИРАЗОЛ-5-ОЛА С ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИМИ СН-КИСЛОТАМИ

Взаимодействие 3-метил-1-[6-метил-2-(метилсульфанил)пиримидин-4-ил]-4-[(фенилимино)метил]-1H-пиразол-5-ола с гетероциклическими СН-кислотами сопровождается формальным расщеплением субстрата с образованием замещенного 1-(пиримидин-4-ил)пиразола и анилина. Возможность выделения образующегося в ходе процесса азометинового (аминометиленового) производного СН-кислоты зависит от электрофильности его α -углеродного атома. В случае повышенной электрофильности это соединение *in situ* реагирует с СН-кислотой с образованием метиленбис-СН-кислоты и выбросом молекулы анилина.

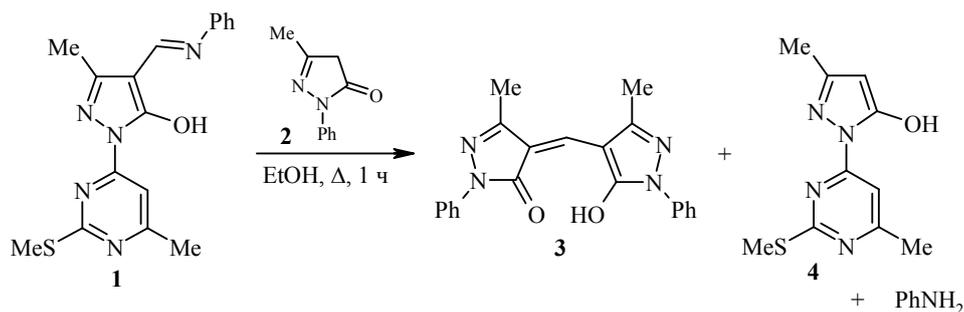
Ключевые слова: азометины, енамины, СН-кислоты, 3-метил-1-[6-метил-2-(метилсульфанил)пиримидин-4-ил]-4-[(фенилимино)метил]-1H-пиразол-5-ол, 5-метил-2-фенил-2,4-дигидро-3H-пиразол-3-он, пиримидин-2,4,6(1H,3H,5H)-трион, тетраэдрический интермедиат, механизм Ad_N-E , парциальный заряд, электронная плотность.

Интерес к азометинам (енаминам) пиразольного ряда определяется высокой реакционной способностью этих соединений. Благодаря наличию электронодефицитного α -углеродного атома 4-R-иминометил-1H-пиразол-5-олы в форме енаминов способны вступать в реакции нуклеофильного замещения аминогруппы [1]. В настоящей работе изучено поведение одного из азометинов ряда 1-пиримидинил-1H-пиразол-5-ола, 3-метил-1-[6-метил-2-(метилсульфанил)пиримидин-4-ил]-4-[(фенилимино)метил]-1H-пиразол-5-ола (**1**)^{*}, по отношению к типичным гетероциклическим СН-кислотам.

Взаимодействие ароматических азометинов с соединениями, содержащими активированную метиленовую группу, протекает через образование неустойчивых аддуктов. Последние, отщепляя молекулу амина, превращаются в продукты конденсации исходных СН-кислот и карбонильных составляющих азометинов в соотношении 1:1 или 2:1 [2]. В противоположность этому мы установили, что взаимодействие азометина **1** [3] и 5-метил-2-фенил-2,4-дигидро-3H-пиразол-3-она (**2**) протекает менее однозначно. Кипячение смеси соединения **1** [3] и пиразолона **2** в мольном соотношении 1:1 в этаноле в течение 1 ч приводит в основном к 4-[(5-гидрокси-3-метил-1-фенил-1H-пиразол-4-ил)-метилен]-5-метил-2-фенил-2,4-дигидро-3H-пиразол-3-ону (**3**). Согласно данным описанного ниже специального эксперимента, наряду с метиленбис-пиразолом **3**, в реакционной смеси присутствуют также 3-метил-1-[6-метил-2-(метилсульфанил)пиримидин-4-ил]-1H-пиразол-5-ол (**4**) и анилин.

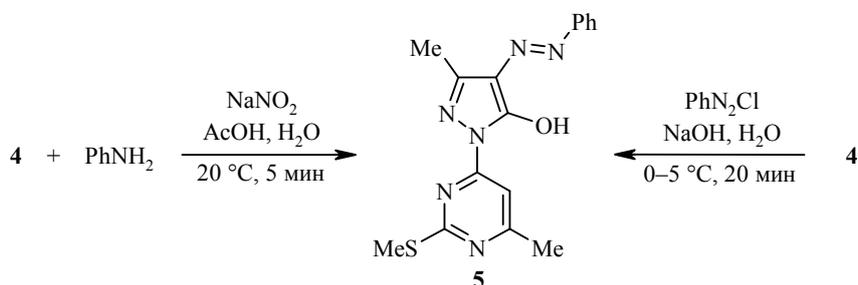
Структура соединения **3** подтверждается спектром ЯМР ¹H, в котором соотношение интегральных интенсивностей мультиплета ароматических протонов и протона группы –СН=, находящегося в области 7.29–7.86 м. д., и синглета протонов метильных групп при 2.36 м. д. составляет 11:6. Метилен-

* Здесь и далее в статье используются номенклатурные названия иминной (азометиновой) таутомерной формы.



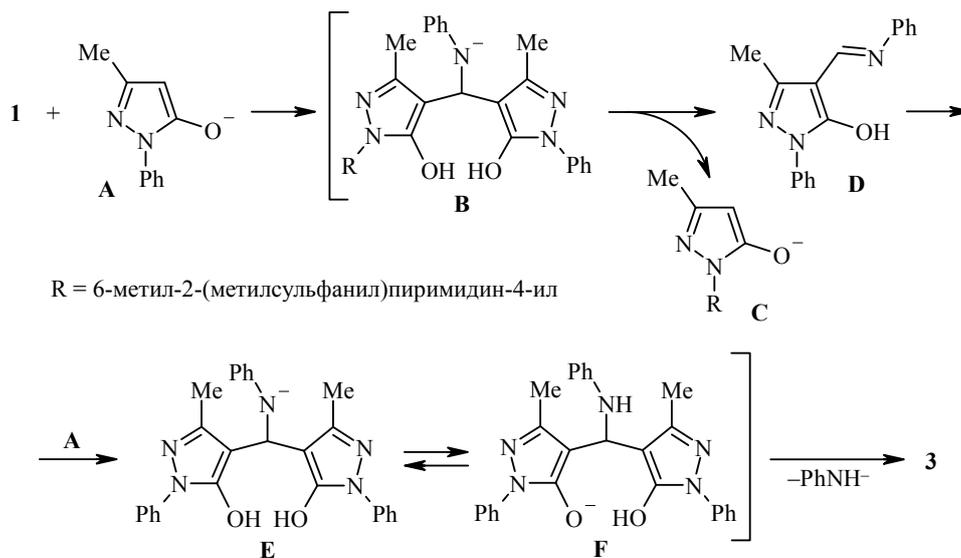
биспиразол **3** идентичен заведомому образцу этого соединения, полученному встречным синтезом из пиразолона **2** и формамида [4].

Для доказательства совместного присутствия в реакционной смеси замещённого гидроксипиразола **4** и анилина выполнен следующий эксперимент. Из этанольного фильтрата, полученного после отделения от реакционной смеси метиленбиспиразола **3**, полностью удалили растворитель, сухой остаток растворили в уксусной кислоте, и полученный раствор разбавили двукратным объёмом воды. Отфильтровав выпавший метиленбиспиразол **3**, фильтрат обработали нитритом натрия. Под действием образовавшегося нитрозилацетата анилин превратился в ацетат бензолдиазония, сочетание которого с гидроксипиразолом **4** привело к 3-метил-1-[6-метил-2-(метилсульфанил)пиримидин-4-ил]-4-(фенилдиазенил)-1*H*-пиразол-5-олу (**5**). Ввиду низкой концентрации нитрозилацетата в водных растворах уксусной кислоты [5] выход азокрасителя **5** оказался невелик. Идентификация соединения **5** проведена сравнением с заведомым образцом красителя **5**, полученным азосочетанием гидроксипиразола **4** с хлоридом бензолдиазония [3].



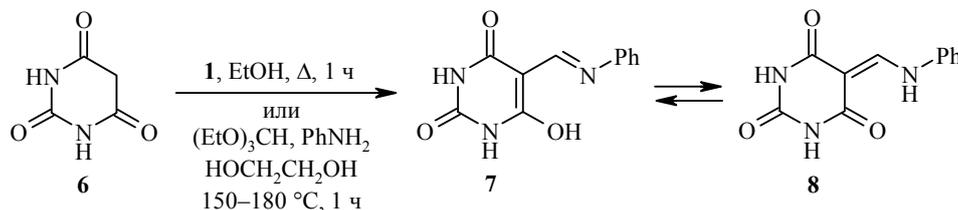
Выделение метиленбиспиразола **3** и соединения **4** в качестве продуктов обсуждаемой реакции можно объяснить присоединением мезомерного аниона пиразолона **2** (структура **A**) к экзоциклической связи C=N исходного субстрата **1** с образованием анионного тетраэдрического интермедиата **B** [6]. Кислотность соединения **2** (pK_a 7.39 в 20% этаноле) [7], вероятно, является достаточной для генерирования аниона **A** в слабоосновной реакционной среде. Последующее отщепление аниона замещённого гидроксипиразола **4** (структура **C**) от аниона **B** приводит к образованию промежуточного азометина **D**. Азометин **D**, в свою очередь, присоединяет анион **A** по связи C=N схожим путём с образованием анионного интермедиата **E**, который стабилизируется таутомеризацией в анион **F** с последующим выбросом из него анилид-аниона и образованием метиленбиспиразола **3**.

* Если субстрат **1** и промежуточное соединение **D** реагируют в енаминной форме, то обсуждаемую реакцию можно представить как две последовательные реакции замещения при двойной связи, каждая из которых протекает по механизму Ad_N-E [8].



Использование этанола как хорошо ионизирующего и сольватирующего растворителя способствует реализации предложенного механизма. Это подтверждается фактом детектирования только следового количества соединения **3** после кипячения смеси азометина **1** и пиразолона **2** в бензоле в течение 1 ч.

Выделить и охарактеризовать азометин типа **D** удалось в результате взаимодействия эквимольных количеств соединения **1** и пиримидин-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-триона (**6**) в кипящем этаноле в течение 1 ч.



Спектр ЯМР ¹H **6**-гидрокси-5-[(фенилимино)метил]пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-диона (**7**) в форме енамина **8** содержит характеристические дублеты протонов фрагмента =CH–NH– при 8.55 и 11.89 м. д., а интегральные интенсивности мультиплета протонов ароматического кольца и синглета циклических амидных групп относятся как 5:2. Выделенная фенилиминометилбарбитуровая кислота **7** идентична образцу, полученному встречным синтезом из барбитуровой кислоты **6**, триэтилортоформиата и анилина [9].

После выделения из реакционной смеси фенилиминометилбарбитуровой кислоты **7** других соединений, помимо гидроксипиразола **4**, в ней не обнаружено. Последний был идентифицирован без выделения посредством хроматографического сравнения с соединением-"свидетелем", образец которого получен ранее [10] циклизацией этилового эфира 3-{[6-метил-2-(метилсульфанил)пиримидин-4-ил]гидразоно}бутановой кислоты в условиях основного катализа.

Отсутствие у фенилиминометилбарбитуровой кислоты **7** способности к присоединению второй молекулы пиримидинтриона **6** с образованием соединения, аналогичного метиленбиспиразолу **3**, обуславливается меньшим

дефицитом электронной плотности на α -углеродном атоме енаминной формы этой кислоты, оцениваемым значением парциального заряда +0.077, в то время как заряд α -углерода енаминной формы промежуточного соединения **D** составляет +0.13.

Таким образом, 3-метил-1-[6-метил-2-(метилсульфанил)пиримидин-4-ил]-4-[(фенилимино)метил]-1*H*-пиразол-5-ол при взаимодействии с гетероциклическими СН-кислотами проявляет свойства переносчика азометиновой (аминометиленовой) группы или одноуглеродного фрагмента. Второе направление реакции реализуется в случае повышенной электрофильности α -углеродного атома промежуточного азометинового производного СН-кислоты.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записаны на приборе Shimadzu FTIR-8400S в таблетках KBr. Спектры ЯМР ^1H зарегистрированы на спектрометре Bruker WM-400 (400 МГц) в DMSO-d_6 , внутренний стандарт – сигналы остаточных протонов растворителя (2.50 м. д.). Индивидуальность и идентичность соединений контролировали методом ТСХ на пластине Macherey-Nagel в системах ацетон–гексан, 2:1 (элюент А), 1-BuOH–AcOH– H_2O , 1:1:1 (элюент Б) и ацетон–гексан, 1:1 (элюент В), проявление в видимом или УФ свете. Температуры плавления определены на приборе марки ПТП. Квантово-химический расчёт парциальных зарядов проведён расширенным методом Хюккеля с помощью программы ChemDraw Ultra 11.0.

4-(5-Гидрокси-3-метил-1-фенил-1*H*-пиразол-4-ил)метилен-5-метил-2-фенил-2,4-дигидро-3*H*-пиразол-3-он (3). Смесь 0.50 г (1.5 ммоль) азометина **1** и 0.26 г (1.5 ммоль) пиразолона **2** в 15 мл EtOH кипятят в течение 1 ч. После охлаждения реакционной смеси до комнатной температуры выделившийся осадок отфильтровывают, промывают EtOH, перекристаллизовывают из смеси EtOH–ДМФА, 4:1, и высушивают до постоянного веса. Выход 0.16 г (30%), оранжевые кристаллы, т. пл. 183–185 °С (т. пл. пробы смешения с заведомым образцом 182–185 °С), R_f 0.85 (А). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 600, 661, 673, 686, 754, 892, 933, 1006, 1032, 1060, 1093, 1111, 1173, 1203, 1294, 1327, 1365, 1381, 1418, 1454, 1490, 1548, 1592, 1621, 2920, 2990, 3033. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.36 (6H, с, 2 CH_3); 7.29–7.86 (11H, м, $\text{Het}=\text{C}\underline{\text{H}}-\text{Het}'$, H Ph). При взаимодействии смеси 0.50 г (1.5 ммоль) азометина **1** и 0.51 г (3.0 ммоль) пиразолона **2** в 15 мл EtOH выход соединения **3** составляет 0.31 г (58%).

Заведомый образец соединения **3** получен способом, описанным в [4]. Т. пл. 183–185 °С (т. пл. 181 °С [4], т. пл. 183 °С [11]), R_f 0.85 (А). ИК спектры обоих образцов соединения **3** идентичны.

3-Метил-1-[6-метил-2-(метилсульфанил)пиримидин-4-ил]-4-(фенилдиазенил)-1*H*-пиразол-5-ол (5). Этанольный фильтрат после отделения соединения **3** испаряют досуха на воздухе, остаток растворяют в минимальном количестве AcOH, раствор разбавляют двукратным объёмом H_2O и отфильтровывают выпавший осадок. Прозрачный раствор обрабатывают 0.1 г (1.5 ммоль) NaNO_2 , образовавшуюся эмульсию разбавляют равным объёмом H_2O и насыщают NaCl. Выделившееся резиноподобное вещество после декантации раствора обрабатывают 5 мл ацетона, осадок отфильтровывают, перекристаллизовывают из EtOH и высушивают до постоянного веса. Выход 17 мг (3%), жёлтые кристаллы, т. пл. 195–197 °С (т. пл. пробы смешения с заведомым образцом 194–197 °С), R_f 0.61 (В). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 567, 701, 739, 762, 849, 998, 1074, 1136, 1209, 1233, 1265, 1280, 1352, 1387, 1444, 1482, 1550, 1567, 1681, 2925, 3447.

Заведомый образец соединения **5** получен способом, описанным в [3]. Т. пл. 194–196 °С (т. пл. 202 °С [3]), R_f 0.61 (В). ИК спектры обоих образцов соединения **5** идентичны.

6-Гидрокси-5-[(фенилимино)метил]пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дион (7). Смесь 0.50 г (1.5 ммоль) азометина **1** и 0.19 г (1.5 ммоль) барбитуровой кислоты **6** в 15 мл

EtOH кипятят в течение 1 ч. После охлаждения реакционной смеси до комнатной температуры выделившийся осадок отфильтровывают, промывают EtOH, перекристаллизовывают из 50% AcOH и высушивают до постоянного веса. Выход 0.17 г (51%), бесцветные кристаллы, т. пл. >300 °С (т. пл. пробы смешения с заведомым образцом >300 °С), R_f 0.90 (Б). ИК спектр, ν , см^{-1} : 525, 607, 691, 751, 778, 827, 996, 1025, 1112, 1179, 1209, 1240, 1303, 1353, 1443, 1478, 1573, 1595, 1647, 1710, 1751, 1772, 2808, 2828, 3059, 3139, 3232. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 7.23–7.50 (5H, м, H Ph); 8.55 (1H, д, $J = 12.0$, =CH–NHPh); 10.80 (1H, с, NH); 10.95 (1H, с, NH); 11.89 (1H, д, $J = 12.0$, =CH–NHPh).

Заведомый образец соединения **7** получен способом, описанным в [9]. Т. пл. > 300 °С (т. пл. > 300 °С [9]), R_f 0.90 (Б). ИК спектры обоих образцов соединения **7** идентичны.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. G. Varvounis, Y. Fiamegos, G. Pilidis, *Adv. Heterocycl. Chem.*, **95**, 27 (2008).
2. L. Hennig, M. Alva-Astudillo, G. Mann, T. Kappe, *Monatsh. Chem.*, **123**, 571 (1992).
3. А. В. Еркин, В. И. Крутиков, *Журн. общ. химии*, **81**, 1360 (2011). [*Russ. J. Gen. Chem.*, **81**, 1705 (2011).]
4. S. Hünig, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **574**, 106 (1951).
5. Е. Ю. Беляев, Б. В. Гидаспов, *Ароматические нитрозосоединения*, Химия, Ленинград, 1989, с. 11.
6. *Общая органическая химия*, под ред. Д. Бартона, У. Д. Оллиса, Химия, Москва, 1982, т. 3, с. 515.
7. A. Tutalkova, P. Vetešnik, *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **37**, 656 (1972).
8. Дж. Марч, *Органическая химия*, Мир, Москва, 1987, т. 2, с. 61.
9. F. A. L'Eplattenier, L. Vuitel, H. Junek, O. S. Wolfbeis, *Synthesis*, 543 (1976).
10. А. В. Еркин, В. И. Крутиков, *Журн. общ. химии*, **81**, 294 (2011). [*Russ. J. Gen. Chem.*, **81**, 392 (2011).]
11. W. Hänsel, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, 1680 (1976).

¹ Санкт-Петербургский государственный
технологический институт (технический университет),
Московский пр., 26, Санкт-Петербург 190013, Россия
e-mail: anerkin@yandex.ru

Поступило 14.05.2014