

Г. А. Голубева, Н. И. Ворожцов, Л. А. Свиридова

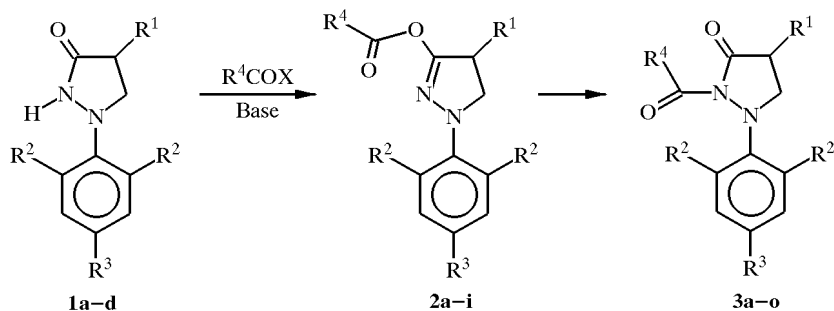
АЦИЛИРОВАНИЕ 1-АРИЛПИРАЗОЛИДИНОВ-3

Ацилирование 1-арилпиразолидинов-3 ангидридами и хлорангидридами ароматических кислот в присутствии оснований происходит преимущественно по атому кислорода с образованием 1-арил-3-ацилоксипиразолинов-2, последующее нагревание или микроволновое облучение которых дает соответствующие N-ацилпроизводные пиразолидинов-3. При действии ангидридов и хлорангидридов алифатических кислот на 1-арилпиразолидины-3 образуются преимущественно N-ацилпиразолидины-3.

Ключевые слова: ациларилпиразолидоны-5, ацилирование, 3-ацилоксипиразолины, пиразолидон.

Наличие в молекуле 1-арилпиразолидинов-3 двух нуклеофильных центров позволяет предположить, что атака ацилирующих агентов может протекать по двум направлениям, приводя к 3-ацилоксипиразолинам-2 (O-ацилирование) и 2-ацилпиразолидинам-3 (N-ацилирование). Так, например, известно, что 1-фенилпиразолидинон-3 реагирует с кетеном с образованием 1-фенил-3-ацетилоксипиразолина-2 [1], а с уксусным ангидридом в присутствии H₂SO₄ дает 1-фенил-2-ацилпиразолидинон-3 [2].

Мы подробно исследовали ацилирование 1-арилпиразолидинов-3 хлорангидридами и ангидридами ароматических и алифатических кислот.



X = Cl, OCOR⁴
1a R¹ = R² = R³ = H, **1b** R¹ = CH₃, R² = R³ = H, **1c** R¹ = R² = H, R³ = Cl, **1d** R¹ = R² = R³ = H

	2a, 3a	2b, 3b	2c	2d	2e, 3e	2f, 3f	2g, 3g	2h
R ¹	H	CH ₃	H	H	H	H	H	H
R ²	H	H	H	CH ₃	H	H	H	H
R ³	H	H	Cl	CH ₃	H	H	H	H
R ⁴	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	<i>p</i> -H ₃ COC ₆ H ₄	<i>p</i> -O ₂ NC ₆ H ₄	C ₆ H ₅ CH ₂	<i>p</i> -H ₃ CC ₆ H ₄
	2i	3j	3k	3l	3m	3n	3o	
R ¹	H	H	H	CH ₃	H	H	CH ₃	
R ²	H	H	H	H	CH ₃	H	H	
R ³	H	H	H	H	CH ₃	H	H	
R ⁴	<i>p</i> -BrC ₆ H ₄	CH ₃	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	C ₃ H ₇	C ₃ H ₇	

Взаимодействие 1-фенилпиразолидинона-3 (**1a**) с хлорангидридом бензойной кислоты в присутствии NaH приводит к образованию смеси 1-фенил-3-бензоилоксипиразолина-2 (**2a**) и 1-фенил-2-бензоилпиразолидинона-3 (**3a**), которые легко разделяются хроматографически.

Направление ацилирования установлено на основе совокупности спектральных данных (таблица 1). Если в ИК спектре исходного соединения **1a** присутствует полоса поглощения карбонильной группы при 1710 см⁻¹, то в спектре соединения **3a** наблюдаются две полосы поглощения при 1710 и 1790 см⁻¹, характерные для циклических имидов, в то время как в спектре соединения **2a** присутствуют полосы поглощения при 1640 (C=N) и 1750 см⁻¹ (COOR).

Т а б л и ц а 1

Спектральные данные соединений типа 2 и 3

	2a	1-Фенил-3-анилино-пиразолин-2 [3]	3a	1a
Сигналы 4-Н (ЯМР ¹ H), м. д.	3.28	3.10	2.78	2.66
^v _{C=O, C=N} (ИК спектр), см ⁻¹	1640, 1750	1640	1710, 1790	1710

В спектре ЯМР ¹H соединения **2a** наблюдается смещение сигнала протонов группы 4-CH₂ в область более слабого поля по сравнению с сигналами этой группы в спектре исходного пиразолидинона **1a** и полученного соединения **3a**. Масс-спектры соединений **2a** и **3a** имеют близкую фрагментацию, однако наличие в масс-спектре соединения **2a** пика иона M⁺-2, характерного для класса пиразолинов [3], подтверждает образование пиразолиновой структуры при ацилировании исходного соединения **1a** по атому кислорода. В масс-спектре соединения **3a** такого пика иона не наблюдается. При использовании в реакции в качестве основания триэтиламина ацилирование протекает только по атому кислорода. Такой же результат получают при взаимодействии бензойного ангидрида с 1-фенилпиразолидиноном-3 **1a** при 50 °С. Выход соединения **2a** 30%. Полученные 3-ароилоксипиразолины-2 являются относительно устойчивыми соединениями. Нагревание соединения **2a** при 180 °С приводит к его превращению в 1-фенил-2-бензоилоксипиразолидинон-3 **3a**. При микроволновом облучении соединения **2a** также наблюдается его перегруппировка в изомер **3a**, однако процесс протекает не столь исчерпывающе.

Взаимодействие 1-фенилпиразолидинона-3 и с *n*-нитробензоилхлоридом и *n*-метоксибензоилхлоридом в присутствии триэтиламина помимо основного продукта реакции пиразолинов-2 **2e** и **2f** приводит к образованию ацилированных по атому азота 1-фенилпиразолидинонов-3 **2e** и **3f** в одинаковом соотношении 3 : 1. Масс-спектры изомеров пиразолина-2 **2e** и пиразолидинона-3 **3e** показали наличие молекулярного иона 311, последующий распад которого для соединения **2e** происходит по схеме, известной для функциональных производных пиразолинов-2 [3] (M⁺-2), а также с отщеплением *n*-нитробензойной кислоты (M⁺-143), в то время как такой распад соединения **3e** не происходит. В реакции с *n*-толуилхлоридом и *n*-бромбензоилхлоридом основными продуктами реакции являются ацилоксипиразолины **2h, i**; образование N-ацилированных соединений фиксируется ТСХ.

Взаимодействие ацетилхлорида с арилпиразолидином-3 протекает аналогично описанным процессам ацилирования ароматическими хлорангидридами (О-ацилоксипроизводное фиксируется ТСХ), однако образующееся ацилоксипроизводное пиразолинового ряда неустойчиво и в процессе выделения перегруппировывается в термодинамически более стабильное N-ацилпроизводное. Ацилирование хлорангидридами других алифатических кислот приводит к тем же результатам. Исключением является стабильное 3-фенацилоксипроизводное **2g**, полученное при действии хлорангидрида фенилуксусной кислоты. Облучение его в микроволновой печи в течение 45 мин приводит к образованию изомерного 1-фенил-2-фенилацилпиразолидинона-3 **3g**. В этих условиях перегруппировка (как и ароильных производных) протекает не до конца – в реакционной смеси присутствуют соединения **2g**, **3g** в соотношении 2 : 1.

При нагревании 1-арилпиразолидинонов-3 **1a–d** с ангидридами алифатических кислот при 130-150 °С образуются только 1-арил-2-ацилпиразолидиноны-3 **3j–o**. Снижение температуры реакции до 50–60 °С приводит к смеси N-ацилпроизводного и непрореагировавших исходных соединений.

Т а б л и ц а 2

Масс-спектральный распад некоторых изомеров

Соединение	m/z ($I_{\text{отн}}$, %)
2a	266 (M^+ , 11.59), 264 (4.07), 162 (5.53), 161 (5.87), 160 (12.87), 145 (2.33), 144 (3.15), 122 (14.39), 119 (4.42), 118 (2.18), 117 (3.15), 107 (3.49), 106 (34.53), 105 (100), 104 (11.32), 78 (14.48), 77 (85.26)
3a	266 (M^+ , 7.17), 162 (1.26), 161 (3.09), 160 (5.31), 122 (4.39), 119 (2.60), 106 (16.13), 105 (100), 104 (6.45), 78 (6.43), 77 (57.92)
2f	311 (M^+ , 32.55), 310 (1.73), 309 (9.22), 169 (2.90), 168 (19.50), 167 (4.86), 162 (16.18), 161(93.24), 160 (12.74), 151 (8.78), 150 (100), 121 (3.50), 120 (8.30), 119 (39.03), 105 (11.77), 104 (32.56), 92 (9.08), 91 (14.88), 78 (6.98), 77 (64.48), 76 (16.52)
3f	311 (M^+ , 48.57), 16 (12.19), 161 (100), 151 (4.96), 150 (56.98), 120 (3.88), 119 (15.46), 105 (8.43), 104 (22.56), 92 (4.64), 9 (6.54), 78 (4.75), 77 (52.94), 76 (10.51)

Т а б л и ц а 3

Спектральные характеристики синтезированных веществ

Соединение	Спектр ЯМР ^1H , м. д.				ИК спектр, cm^{-1}
	4-Н	5-Н	Ar	другие сигналы	
1	2	3	4	5	6
2a	3.28, т (2H)	4.12, т (2H)	7.00–8.21(10H)		1640, 1750
2b	3.79, м (1H)	3.52, т (1H), 4.15, т (1H)	6.83–7.67(10H)	1,2,3, д (4- CH_3)	1640, 1750
2c	3.29, т (2H)	4.90, т (2H)	6.91–7.67 (9H)		1645, 1750
2d	3.18, т (2H)	3.80 т (2H)	6.82–8.18(7H)	2.24, с (p - CH_3), 2.31, с (o - CH_3)	1630, 1740
2e	3.31, т (2H)	4.05, т (2H)	7.12–8.15(9H)	4.12, с (p - CH_3O)	1625, 1750
2f	3.22, т (2H)	4.01, т (2H)	6.83–8.30(9H)		1640, 1760

Окончание таблицы 3

1	2	3	4	5	6
2g	3.12, т (2H)	3.90, т (2H)	6.81–7.36(10H)	3.82, с (CH ₂)	1640, 1760
2h	3.24, т (2H)	3.87, т (2H)	7.00–8.01(9H)	2.42, с (<i>p</i> -CH ₃)	1645, 1760
2i	3.25, т (2H)	3.95, т (2H)	6.80–8.03(9H)		1640, 1750
3a	2.78, т (2H)	4.06, т, (2H)	7.15–8.05(10H)		1710, 1790
3b	2.99, м (1H)	3.65, т (1H), 4.15, т (1H)	6.83–7.67(10H)	1.20, д (4-CH ₃)	1700, 1760
3e	2.71, т (2H)	4.05, т (2H)	7.12–8.15(9H)	4.09, с (<i>p</i> -CH ₃ O)	1705, 1780
3f	2.70, т (2H)	4.05, т (2H)	7.05–8.15(9H)		1690, 1770
3g	2.66, т (2H)	3.98, т (2H)	6.81–7.36(10H)	3.86, с (CH ₂)	1690, 1770
3j	2.70, т (2H)	3.95, т (2H)	6.80–7.39(5H)	2.45, с (CH ₃)	1700, 1760
3k	2.65, т (2H)	3.97, т (2H)	6.90–7.35(5H)	1.15, т (CH ₃), 2.89, к (CH ₂)	1720, 1760
3l	2.85, м (1H)	3.59, т (1H), 3.96, т (1H)	6.92–7.33(5H)	1.09, т (CH ₃), 1.17, д (4-CH ₃), 2.99, к (CH ₂)	1725, 1760
3m	2.89, т (2H)	3.59, т (2H)	6.80, с (2H)	1.07, т (CH ₃), 2.22, с (<i>p</i> -CH ₃), 2.27, с (<i>o</i> -CH ₃), 2.79, к (CH ₂)	1710, 1760
3n	2.66, т (2H)	3.90, т (2H)	6.94–7.31(5H)	0.96, т (CH ₃), 1.73, к (CH ₂), 2.86, м (CH ₂)	1720, 1760
3o	2.79, м (1H)	3.55, т (1H) 3.91, т (1H)	6.90–7.31(5H)	0.98, т (CH ₃), 1.13, д (4-CH ₃), 1.72, к (CH ₂), 2.94, м (CH ₂)	1720, 1760

Т а б л и ц а 4

Характеристики синтезированных соединений

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °С	R _f	Выход, %
		С	Н	N			
1	2	3	4	5	6	7	8
2a	C ₁₆ H ₁₄ N ₂ O ₂	<u>72.47</u>	<u>5.36</u>	<u>9.78</u>	72–74	1.0	64
		72.18	5.26	10.53			
2b	C ₁₇ H ₁₆ N ₂ O ₂	<u>71.37</u>	<u>5.54</u>	10.00	Масло	1.0	53
		71.86	5.71				
2c	C ₁₆ H ₁₃ N ₂ O ₂ Cl	<u>64.77</u>	<u>4.25</u>	<u>8.47</u>	97–99	1.0	68
		64.00	4.33	9.33			

1	2	3	4	5	6	7	8
2d	C ₁₉ H ₂₀ N ₂ O ₂	<u>75.19</u> 75.02	<u>6.44</u> 6.49	9.09	50–51	1.0	48
2e	C ₁₇ H ₁₆ N ₂ O ₃	<u>68.12</u> 68.92	<u>4.97</u> 5.40	<u>8.69</u> 9.46	127–129	1.0	67
2f	C ₁₅ H ₁₃ N ₃ O ₄	<u>61.73</u> 61.74	<u>4.30</u> 4.18	<u>13.50</u> 13.50	162–163	1.0	75
2g	C ₁₇ H ₁₆ N ₂ O ₂	<u>72.87</u> 72.85	<u>5.80</u> 5.71	<u>9.80</u> 10.00	95–97	1.0	73
2h	C ₁₇ H ₁₆ N ₂ O ₂	<u>72.66</u> 72.85	<u>5.84</u> 5.71	<u>9.00</u> 10.00	96–98	1.0	60
2i	C ₁₆ H ₁₃ N ₂ O ₂ Br	<u>55.42</u> 55.49	<u>3.75</u> 3.76	<u>8.25</u> 8.09	112–115	1.0	61
3a	C ₁₆ H ₁₄ N ₂ O ₂	<u>72.26</u> 72.18	<u>5.33</u> 5.26	<u>9.82</u> 10.53	110–112	0.58	21 35*
3b	C ₁₇ H ₁₆ N ₂ O ₂	<u>71.91</u> 72.86	<u>5.63</u> 5.71	<u>9.78</u> 10.00	124–126	0.56	19
3e	C ₁₇ H ₁₆ N ₂ O ₃	<u>68.72</u> 68.92	<u>5.05</u> 5.40	<u>8.63</u> 9.46	153–156	0.52	23
3f	C ₁₆ H ₁₃ N ₃ O ₄	<u>61.76</u> 61.74	<u>4.13</u> 4.18	<u>12.61</u> 13.50	186–188	0.62	25
3g	C ₁₇ H ₁₆ N ₂ O ₂	<u>72.87</u> 72.85	<u>5.80</u> 5.71	<u>9.78</u> 10.00	107–109	0.58	37*
3j	C ₁₁ H ₁₂ N ₂ O ₂	<u>64.37</u> 64.70	<u>6.09</u> 5.88	<u>13.90</u> 13.72	70–71	0.51	55
3k	C ₁₂ H ₁₄ N ₂ O ₂	<u>65.76</u> 66.05	<u>6.76</u> 6.42	<u>12.41</u> 12.84	74–76	0.48	63
3l	C ₁₃ H ₁₆ N ₂ O ₂	<u>67.20</u> 67.24	<u>6.85</u> 6.89	<u>12.12</u> 12.06	55–59	0.49	76
3m	C ₁₅ H ₂₀ N ₂ O ₂	<u>69.35</u> 69.23	<u>7.28</u> 7.64	10.77	Масло	0.51	48
3n	C ₁₃ H ₁₆ N ₂ O ₂	<u>66.84</u> 67.24	<u>7.19</u> 6.89	<u>12.18</u> 12.06	83–84	0.51	59
3o	C ₁₄ H ₁₈ N ₂ O ₂	<u>67.77</u> 68.29	<u>7.15</u> 7.32	11.38	75–78	0.51	62

* При перегруппировке O-ацилированного продукта.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры измерены на приборе UR-20 в растворах CCl₄ и CH₂Cl₂, спектры ЯМР ¹H – на приборе Varian VXR-400 в растворах CDCl₃ с TMC в качестве внутреннего стандарта. Масс-спектры сняты на приборе Kratos MS-890 с прямым вводом образца в ионный источник, энергия ионизации 70 эВ. Для микроволнового облучения использовали печь FUNAI MO785VT (850 Вт). Контроль за ходом реакции и чистотой полученных соединений осуществляли методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254 в системе бензол–петролейный эфир, 2 : 1; проявление парами иода и спиртовым раствором FeCl₃. Очистку полученных соединений проводили методом хроматографии на сухой колонке на силикагеле марки L 5/40. Спектральные данные, константы и выходы полученных соединений приведены в табл. 2–4.

Ацилирование хлорангидридами кислот (общая методика). К раствору 4 ммоль пирролидинона-3 **1** и 4 ммоль NaN или NEt₃ в абсолютном ТГФ по каплям при перемешивании добавляют раствор 4 ммоль хлорангидрида кислоты в абсолютном ТГФ. Через 12 ч осадок отфильтровывают, растворитель упаривают в вакууме, промывают водой, экстрагируют бензолом, сушат сульфатом магния и хроматографируют на сухой колонке в системе бензол–петролейный эфир.

Ацилирование ангидридами кислот (общая методика). Раствор 4 ммоль пиразолидинона-3 **1** в 5 ммоль ангидрида нагревают при 130–150 °С (для бензойного ангидрида – в расплаве при 50 °С) до исчезновения 1-арилпиразолидинона-3 (контроль ТСХ). Избыток ангидрида разлагают раствором соды, экстрагируют бензолом, сушат сульфатом магния. Хроматографируют на сухой колонке в системе бензол–петролейный эфир.

Перегруппировка соединений 2 в 3. Нагревают 30 мин 4 ммоль 1-фенил-2-ацилокси-пиразолина-2 **2** на масляной бане при 180 °С или облучают 1 ч в микроволновой печи (510 Вт). Реакционную смесь хроматографируют на сухой колонке в системе бензол–петролейный эфир.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. C. Harries, *Ber.*, **29**, 513 (1896).
2. R. Motter, *J. Org. Chem.*, **26**, 2803 (1961).
3. Г. А. Голубева, Л. А. Свиридова, Д. О. Разинкин, *ХГС*, № 11, 1494 (1995).

*Московский государственный университет
им. М. В. Ломоносова, Москва 119899, Россия
e-mail: nvor@org.chem.msu.su*

Поступило в редакцию 16.03.99