

К. Н. Зеленин, В. В. Алексеев, А. К. Зеленин,
Ю. С. Сушкова

РЕЦИКЛИЗАЦИЯ
1-АЦИЛ(ТИОАЦИЛ)-5-ГИДРОКСИ-2-ПИРАЗОЛИНОВ
В ПРОИЗВОДНЫЕ 1,3,4-ОКСА(ТИА)ДИАЗОЛИНОВ-2
ПРИ АЦЕТИЛИРОВАНИИ

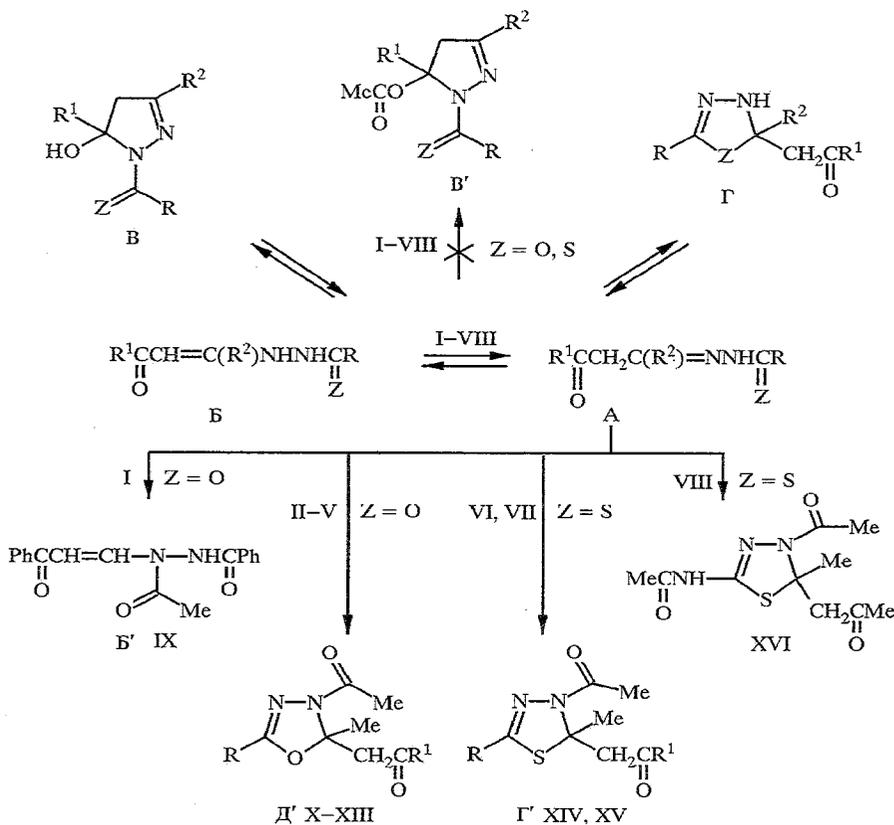
1-Ацил(тиоацил)-5-гидрокси-2-пиразолины при ацетилировании подвергаются рециклизации в соответствующие 4-ацил-5-(2-оксоалкил)-1,3,4-окса(тиа)диазолины-2.

Известно, что ацилгидразоны β -дикарбонильных соединений являются политаутомерными системами, которые в растворах представлены равновесными смесями двух линейных (гидразонной А и энгидразинной Б) и циклической (5-гидрокси-2-пиразолиновой В) форм, последняя из которых, как правило, преобладает или является единственной [1]. В случае тиоацилгидразонов β -дикарбонильных соединений ситуация осложняется участием в равновесии еще одной циклической формы — 1,3,4-тиадиазолиновой (Г) [2]. Как всякие политаутомерные системы эти вещества, в принципе, способны к амбидентному реагированию, что может приводить к серии нетривиальных продуктов и заслуживает специального изучения. В качестве модельной мы выбрали реакцию ацетилирования уксусным ангидридом, учитывая, что ацетилирование азотистых производных 1,3-дикарбонильных соединений подробно изучено и детально обсуждено [3].

Оказалось, что бензоилгидразон бензоилуксусного альдегида I, у которого в растворе преобладает энгидразинная таутомерная форма Б, подобно енаминным формам иминов 1,3-дикарбонильных соединений [3] подвергается ацетилированию по атому азота N(2)-таутомерной пентады с образованием соединения IX (схема, табл. 1). Это соединение существует в виде *транс*-изомера (КССВ олефиновых протонов 13,2 Гц, табл. 2), и его спектральные параметры (табл. 2, 3) согласуются с данными для заведомого препарата, приготовленного ацетилированием натриевой соли бензоилгидразона бензоилуксусного альдегида действием хлористого ацетила [4].

Не вызывает затруднений интерпретация данных по ацетилированию тиобензоилгидразона ацетилацетона VII, который представляет собой в растворах таутомерную смесь соответствующих 5-гидрокси-2-пиразолиновой (В) и 1,3,4-тиадиазолиновой (Г) форм [2]. Здесь, как и ожидалось, в первую очередь атаке уксусным ангидридом подвергается более нуклеофильная (по сравнению с гидроксильной группой пиразолинового таутомера В) 4-NH-группа 1,3,4-тиадиазолиновой формы Г. Это приводит к образованию соответствующего 4-ацил-5-(2-оксоалкил)-1,3,4-тиадиазолина-2 (XV) (табл. 1—3).

Его строение следует в первую очередь из данных спектра ЯМР ^{13}C , в котором резонансный сигнал sp^3 -гибридного атома углерода C(5) (78,3 м. д.) находится в интервале, характерном для 5-(2-оксоалкил)-1,3,4-тиадиазолинов-2 (75...85 м. д.), а не 1-тиоацил-5-гидрокси-2-пиразолинов (95...105 м. д.) [2]. Имеются в углеродном спектре и сигналы атомов углерода связи C=O кетонной и амидной групп при 205,0 и 171,0 м. д. соответственно. Прочие детали спектров ЯМР ^1H и ^{13}C согласуются с предложенной структурой.



I—V Z=O; VI—VIII Z=S; I R²=H; II—VIII R²=Me; I, IV, IX, XII R=R¹=Ph;
 II, X R=Me, R¹=Ph; III, VII, XI, XV R=Ph, R¹=Me; V, XIII R=Ph, R¹=4-MeOC₆H₄;
 VI, XIV R=PhCH₂, R¹=Me; VIII R=NH₂, R¹=Me

Еще один «тиоацилгидразон» ацетилацетона VI, который находится нацело в 5-гидрокси-2-пиразолиновой форме В [2], как оказалось, ацетируется уксусным ангидридом по той же схеме, иными словами, через псевдомерную 1,3,4-тиадиазолин-2-овую форму (Γ). В результате наблюдается образование 4-ацетил-2-бензил-5-метил-5-(2-оксопропил)-1,3,4-тиадиазолина-2 (XIV). Как и в случае соединения IX, данные спектров ЯМР полностью согласуются с данными для продукта ацетилирования натриевой соли соответствующего тиоацилгидразаона ацетилацетона, описанного нами ранее [5].

Таким образом, в данном случае в результате ацетилирования имеет место рециклизация 5-гидрокси-1-тиоацил-2-пиразолин — 5-(2-оксоалкил)-1,3,4-тиадиазолин-2.

Подобная реакция наблюдается и в случае тиосемикарбаона ацетилацетона, имеющего строение соответствующего 5-гидрокси-1-тиокарбамоил-2-пиразолина VIII [6]. Это вещество при ацетилировании также рециклизуется в производное с 1,3,4-тиадиазолиновым циклом, лишь с тем отличием, что получается бисацелированное производное XVI. Образование подобных бисацелированных производных характерно и для тиосемикарбаонов монокарбонильных соединений [7].

Непростыми для интерпретации структурами оказались продукты ацетилирования ацилгидразонов 1,3-дикарбонильных соединений II—V, которые существуют в растворах преимущественно в виде 5-гидроксипиразо-

Таблица 1

Характеристики соединений IX—XVI

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			T _{пл.} , °C	Выход, %
		C	H	N		
IX	C ₁₈ H ₁₆ N ₂ O ₃	70,25	5,15	9,20	153...155	54
		70,12	5,23	9,08		
X	C ₁₄ H ₁₆ N ₂ O ₃	64,63	5,97	10,80	Масло*	42
		64,59	6,20	10,76		
XI	C ₁₄ H ₁₆ N ₂ O ₃	64,77	6,07	10,59	Масло*	37
		64,59	6,20	10,76		
XII	C ₁₉ H ₁₈ N ₂ O ₃	70,95	5,52	8,58	105...106*	51
		70,79	5,63	8,69		
XIII	C ₂₀ H ₂₀ N ₂ O ₄	68,17	5,74	7,99	79...80*	47
		68,15	5,72	7,95		
XIV	C ₁₅ H ₁₈ N ₂ O ₂ S	62,16	6,18	9,77	38...40* ²	45
		62,04	6,25	9,65		
XV	C ₁₄ H ₁₆ N ₂ O ₂ S	60,73	5,76	10,04	84...86* ²	53
		60,84	5,84	10,14		
XVI	C ₁₀ H ₁₅ N ₃ O ₃ S	46,55	5,97	16,20	156...158	28
		46,68	5,88	16,33		

* Элюэнт ацетон-бензол-CCl₄, 1 : 1 : 2.² Растворитель для перекристаллизации — петролейный эфир.

Таблица 2

Данные спектров ПМР соединений IX—XVI, δ, м. д. (КССВ, Гц)

Соединение	Растворитель	R	R ¹	R ² , с	CH ₃ CON, с	CH ₂ , AB-система*
IX	ДМФА-D ₇	7,30...7,60; 7,80...8,08, м	7,30...7,60; 7,80...8,08, м	8,50	2,24	6,60 д (13,2, CH)
X	ДМФА-D ₇	1,76, с	7,39...7,58; 7,85...7,94, м	1,74	1,94	3,70; 4,00
XI	CDCl ₃	7,20...7,45; 7,70...7,80, м	2,04, с	1,74	2,22	3,18; 3,56
XII	CDCl ₃	7,20...7,56; 7,66...7,94, м	7,20...7,56; 7,66...7,94, м	1,91	2,20	3,69; 4,12
XIII	CDCl ₃	6,73...6,82; 7,61...7,70, м	3,55, с; 7,30...7,45, 7,75...7,94, м	1,91	2,21	3,64; 4,05
XIV	CDCl ₃	3,65, с; 7,23 уш. с	1,99, с	1,77	2,23	3,63; 4,51
XV	CDCl ₃	7,25...7,35; 7,53...7,52, м	2,06, с	1,90	2,30	3,30; 4,26
XVI	DMCO-D ₆	2,08, с	1,98, с	1,77	2,08	3,17; 3,83

* J_{AB} 17,0...18,0 Гц.

линов-2 (В) [1]. Таутомерная 1,3,4-оксадиазолиновая форма (Д) для этих производных не известна, а потому наиболее вероятным было ожидать здесь продуктов ацилирования по единственному нуклеофильному центру единственной стабильной формы (В) — гидроксильной группе в положении 5. Именно к такому заключению мы и пришли ранее, обсуждая строение продуктов ацилирования натриевых солей ацилгидразонов 1,3-диоксосоединений, имеющих линейное строение [4, 8].

Учитывая, однако, изложенные выше данные по ацилированию тиоацилгидразонов, с одной стороны, и данные по ацилированию гидразонов монокарбонильных соединений — с другой, которое, как известно, приводит к соответствующим 4-ацил-1,3,4-оксадиазолинам [9], следовало считаться с такой возможностью и в нашем случае. Однозначный выбор между альтернативными 5-ацетокси-2-пиразолиновым (В') и 4-ацетил-1,3,4-оксадиазолиновым (Д') изомерами нельзя сделать на основании химического сдвига sp^3 -гибридного атома углерода $C_{(5)}$, как это возможно для тиопроизводных. Вследствие его одинакового O,N-окружения резонансный сигнал в обоих случаях должен находиться в области 95...105 м. д.

Для достоверного структурного анализа мы выполнили съемку спектра ЯМР ^{13}C для продукта ацилирования бензоилгидразона бензоилацетона IV (соединение XII, табл. 3) в условиях двойного резонанса.

Оказалось, что подавление сигнала *орто*-протонов ароматических колец приводит к превращению сигнала при 154,4 м. д. в синглет (наличие в структуре группы $C_6H_5-C=N$), а сигнала при 195,7 м. д. — в триплет (характерная область поглощения атомов углерода ароматических кетонов, наличие группы $C_6H_5-C(O)-CH_2$). В случае возможного образования продукта ацилирования по гидроксильной группе 5-гидрокси-2-пиразолинового таутомера (В) последний сигнал должен был представлять собой триплет группы $C_6H_5-C_{(5)}-CH_2$ и находиться в значительно более сильном поле при 95...105 м. д.

Подавление сигналов метильных групп превращает резонансный сигнал атома углерода амидной карбонильной группы при 167,6 м. д. в синглет (группа $CH_3-C(O)-N$) и sp^3 -гибридного атома углерода (99,4 м. д.) в триплет (группа CH_3-C-CH_2). Наличие метильной группы при атоме углерода $C_{(5)}$ служит еще одним доводом в пользу существования этого соединения в виде изомера Д', так как в случае возможной реакции ацилирования таутомера В в этом положении, как уже было сказано выше, должен был находиться фенильный радикал. Таким образом, соединение, которому ранее было приписано строение соответствующего 5-ацетокси-2-пиразолина [4, 8], в действительности представляет собой 4-ацетил-5-метил-5-(2-оксопропил)-2-фенил-1,3,4-оксадиазолин-2.

Такое же строение имеют и прочие продукты ацилирования 5-гидрокси-2-пиразолинов II, III, V (соединения X, XI, XIII, табл. 1—3). В спектрах этих соединений также имеются характерные резонансные сигналы поглощения sp^3 -гибридных (98...99 м. д.) и кетонных (193...203 м. д.) атомов углерода 1,3,4-оксадиазолиновой формы Д' (табл. 3).

Итак, рециклизация при ацилировании производных 1-ацил(тиоацил)-5-гидрокси-2-пиразолинов является их общим свойством, независимо от природы гетероатома функционального заместителя в положении 1. Логично предполагать, что это свойство должно распространяться и на родственные производные 1,3-дикарбонильных соединений, в том числе на семикарбазоны, гуанилгидразоны и т. д.

Таким образом, полученные результаты можно рассматривать как практическое приложение концепции дизайна кольчато-кольчатых таутомерных систем [10] для целенаправленного синтеза 4-ацил-1,3,4-окса(тиа)диазолинов-2, содержащих в качестве дополнительного заместителя в положении 5 карбонильную группу, которая может подвергаться дальнейшей модификации.

Данные спектров ЯМР ^{13}C соединений IX—XVI, δ , м. д.

Соединение	Таутомерный состав исходного илиденного производного (растворитель)	Форма ацилированного производного	Растворитель	C(5)	N—C=O	R ¹ —C=O	C=N	R ¹	R ²	CH ₃ CON	CH ₂
IX	I, А, 10%, Б, 90% (DMCO-D ₆)	Б'	DMFA-D ₇	141,4 (CH)	166,7, 172,8	189,6	—	*	—	21,4	104,5 (CH)
X* ²	II, В, 100% (CDCl ₃)	Д'	CDCl ₃	98,4	171,2	195,5	154,6	*	24,6	21,9	43,5
XI	III, В, 100% (CDCl ₃)	Д'	CDCl ₃	97,9	166,1	202,2	152,9	31,0	24,1	22,0	47,3
XII	IV, В, 100% (CDCl ₃)	Д'	CDCl ₃	99,4	167,6	195,7	154,4	*	25,1	22,3	44,4
XIII	V, В, 100% (CDCl ₃)	Д'	CDCl ₃	99,2	167,3	193,6	154,0	55,3*	24,6	22,0	43,2
XIV	VI, В, 100% (CDCl ₃)	Г'	CDCl ₃	78,6	170,7	204,6	148,5	30,0	27,4	24,1	36,9, 53,3
XV	VII, В, 50%, Г, 50% (CDCl ₃)	Г'	CDCl ₃	78,3	171,0	205,0	149,8	30,2	27,5	24,5	53,8
XVI	VIII, В, 100% (CDCl ₃)	Г'	CDCl ₃	74,9	168,3, 168,9	205,3	144,6	30,0	27,1	22,3, 23,6	52,3

* Область поглощения ароматических атомов углерода — 126...136 м. д.
 *2 Сигнал поглощения атомов углерода R¹ — 11,2 м. д.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ПМР сняты на приборе Tesla BS 497 (100 МГц), ЯМР ^{13}C — на приборе Bruker AC-200 (50,32 МГц). Исходные производные 1,3-дикарбонильных соединений I—VII были описаны ранее и получены по известным методикам взаимодействием соответствующих карбонильных соединений с гидразидами. Соединение I — $T_{\text{пл}}$ 141...142 °C (142 °C [11]); II — 113...114 °C (114...116 °C [12]); III — 79...80 °C (79 °C [13]); IV — 133...134 °C (134...135 °C [14]); V — 159...160 °C (158...159 °C [14]); VI — 55 °C (55 °C [2]); VII — 62 °C (62 °C [2]).

5-Гидрокси-3,5-диметил-1-тиокарбамоил-2-пиразолин (VIII). К раствору 3,2 мл (31 ммоль) ацетилацетона в 3 мл ДМСО при 5 °C прибавляют раствор 2,7 г (30 ммоль) тиосемикарбазида в 10 мл диметилсульфоксида. Смесь выдерживают 2,5 ч и добавляют 30 мл воды со льдом. Через 15 мин начинает выпадать осадок. Смесь оставляют на 1 ч, выпавший осадок отфильтровывают и сушат в вакуумном эксикаторе. Выход 3,65 г (71%). $T_{\text{пл}}$ 73...74 °C (91...92 °C [6]). Спектр ПМР (ДМСО- D_6): 1,99 (3H, с, CH_3); 2,22 (3H, с, CH_3); 3,15 (2H, уш. с, CH_2); 6,85 (1H, с, OH); 8,07 м. д. (2H, с, NH_2). Найдено, %: C 45,99; H 7,20. $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_2$. Вычислено, %: C 45,85; H 7,05.

4-Ацетил-5-метил-5-(2-оксо-2-фенилэтил)-2-фенил-1,3,4-оксадиазолин-2 (XII). К раствору 3,0 г (15 ммоль) 1-бензоил-2-пиразолина IV в 30 мл хлористого метилена добавляют 3 мл (37,5 ммоль) пиридина и 9 мл (95 ммоль) уксусного ангидрида. Через 5 ч летучие продукты упаривают в вакууме. Остаток очищают на колонке с силикагелем, элюируя смесью ацетон—бензол— CCl_4 , 1 : 1 : 2. Выход 2,46 г (51%). $T_{\text{пл}}$ 105...106 °C. Данные элементного анализа и спектральные характеристики приведены в табл. 1—3. Соединение XII по физико-химическим характеристикам аналогично соединению, полученному ацелированием хлористым ацетилем натриевой соли бензоилгидраза бензоилацетона [4].

2-(1-Ацетил-2-бензоилгидразино)винилфенилкетон (IX), 4-ацетил-2,5-диметил-5-(2-оксо-2-фенилэтил)-1,3,4-оксадиазолин-2 (X), 4-ацетил-5-метил-5-(2-оксопропил)-2-фенил-1,3,4-оксадиазолин-2 (XI), 4-ацетил-5-метил-5-[2-оксо-2-(4'-метоксифенил)этил]-2-фенил-1,3,4-оксадиазолин-2 (XIII), 4-ацетил-2-бензил-5-метил-5-(2-оксопропил)-1,3,4-тиадиазолин-2 (XIV), 4-ацетил-5-метил-5-(2-оксопропил)-2-фенил-1,3,4-тиадиазолин-2 (XV) получены аналогично соединению XII ацелированием уксусным ангидридом соединений I—III, V—VII, соответственно. В случае соединения I остаток после удаления летучих продуктов реакции выдерживают в холодильнике 3 сут. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают гексаном и сушат в вакуумном эксикаторе. При получении соединений XIV и XV остаток после удаления из реакционной смеси летучих продуктов перекристаллизуют из петролейного эфира. Характеристики и спектральные данные соединений IX—XI, XIII—XV (табл. 1—3) практически совпадают с характеристиками этих соединений, полученных встречным синтезом — ацелированием хлористым ацетилем соответствующих натриевых солей ацетил- и бензоилгидразонов ацетилацетона и бензоилацетона [4, 8] и фенилтиоацетил- и тиобензоилгидразонов ацетилацетона [5].

4-Ацетил-2-ацетиламино-5-метил-5-(2-оксопропил)-1,3,4-тиадиазолин-2 (XVI) получен аналогично соединению XIII из 2,4 г (15 ммоль) 5-гидрокси-2-пиразолина VIII выдерживанием реакционной смеси месяца. Через месяц летучие продукты упаривают в вакууме, остаток выдерживают в холодильнике в течение 2 сут. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают гексаном и сушат в вакууме. Выход 1,08 г (28%). $T_{\text{пл}}$ 156...158 °C. Характеристики и спектральные данные соединения XVI приведены в табл. 1—3.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Якимович С. И., Зеленин К. Н. // ЖОХ. — 1995. — Т. 65. — С. 705.
2. Зеленин К. Н., Алексеев В. В., Хрусталева В. А., Якимович С. И., Николаев В. Н., Кошмина Н. В. // ЖОХ. — 1984. — Т. 20. — С. 180.
3. Якимович С. И., Каюкова Л. А., Ержанов К. Б. Ацилирование азотистых производных карбонильных соединений. — Алма-Ата: Наука, 1985. — 195 с.
4. Zelenin K. N., Bezhan I. P., Ershov B. A., Zelenin A. K. // Tetrahedron. — 1994. — Vol. 50. — P. 11447.
5. Зеленин К. Н., Ершов В. А., Зеленин А. К., Сушкова Ю. С., Алексеев В. В. // ЖОХ. — 1996. — Т. 66. — С. 347.

6. Зеленин К. Н., Солод О. В., Томчин А. Б. // ЖОХ. — 1987. — Т. 57. — С. 584.
7. *Andreae S., Schmitz E.* // *Z. Chem.* — 1983. — Bd 23. — S. 450.
8. Зеленин А. К., Ершов Б. А., Бежан И. П., Зеленин К. Н. // ХГС. — 1993. — № 4. — С. 564.
9. Яндовский В. Н. // ЖОрХ. — 1976. — Т. 12. — С. 1093.
10. *Zelenin K. N., Alekseyev V. V.* // *Topics in Heterocyclic Systems — synthesis, reactions and properties* / Eds. O. A. Attanasi, D. Spinelli—Trivandurm: Research Signpost, 1996. — P. 141.
11. Якимович С. И., Николаев В. Н. // ЖОрХ. — 1983. — Т. 19. — С. 880.
12. Якимович С. И., Николаев В. Н., Куценко Э. Ю. // ЖОрХ. — 1983. — Т. 19. — С. 2333.
13. Юсупов В. Г., Якимович С. И., Насиридинов С. Д., Парпиев Н. А. // ЖОрХ. — 1980. — Т. 16. — С. 415.
14. Якимович С. И., Николаев В. Н., Куценко Э. Ю. // ЖОрХ. — 1982. — Т. 18. — С. 762.

Военно-медицинская академия,
Санкт-Петербург 194175, Россия
e-mail: zelenin@infoagro.spb.su

Поступило в редакцию 14.02.98