

Н. Л. Нам, И. И. Грандберг, В. И. Сорокин

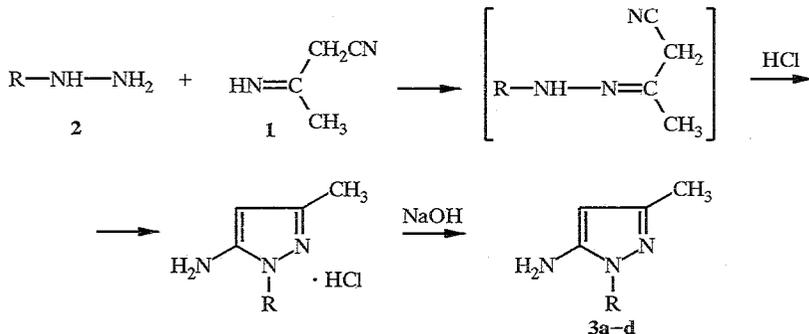
СИНТЕЗ N₍₁₎-ЗАМЕЩЕННЫХ 3-МЕТИЛ-5-АМИНОПИРАЗОЛА

С целью синтеза новых биологически активных соединений получен ряд N₍₁₎-замещенных 3-метил-5-аминопиразолов из β-аминокротонитрила и монозамещенных гидразинов.

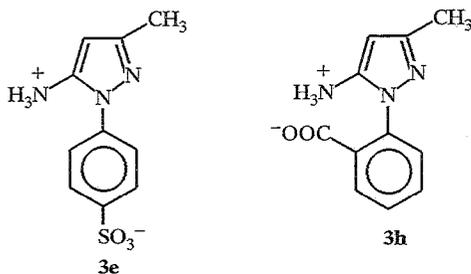
Ключевые слова: аминопиразолы, аминокротонитрил, гидразины.

Нами описан синтез диацильных производных 3-(*n*-аминофенил)-5-аминопиразола в качестве потенциально активных фармакологических препаратов и приведены данные по физиологической активности производных пиразола [1].

В настоящей работе описан синтез ряда N₍₁₎-замещенных 3-метил-5-аминопиразолов 3 на основе реакции β-аминокротонитрила (1) с монозамещенными гидразинами (2).



Реакция проходит с выходами 60—90% даже в случае гидразинов, содержащих сульфогруппу. Трудностей, которые могли бы возникнуть вследствие амфотерности полученных соединений, не отмечалось, так как даже в сильноокислой среде образовывались плохо растворимые в воде внутренние соли типа 3e, легко выделяющиеся из реакционной массы.



Интересно, что в случае *o*-карбоксифенилгидразина из кислой среды выделялся не хлоридрат аминопиразола, а внутренняя соль 3h, однако при реакции *p*-карбоксифенилгидразина в этих условиях был получен уже хлоридрат соответствующего аминопиразола.

Характеристики 1-замещенных 3-метил-5-аминопиразолов 3

Соединение	R	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			УФ спектр*, нм (lg ε)	ИК спектр, см ⁻¹
			C	H	N		
3a	C ₆ H ₅	C ₁₀ H ₁₁ N ₃	—	—	—	—	1620, 1580, 1515
3b	H	C ₄ H ₇ N ₃	<u>49.2</u> 49.5	<u>7.4</u> 7.2	<u>43.6</u> 43.3	224 (3.75), 303 (1.72)	1480, 1580, 3200
3c	CH ₃	C ₅ H ₉ N ₃	<u>53.7</u> 54.1	<u>8.3</u> 8.1	<u>37.8</u> 37.8	227 (3.77), 304 (1.72)	1390, 1560, 1620, 3200
3d	3-Сульфо- 4-фенокси- фенил	C ₁₆ H ₁₅ N ₃ O ₄ S	<u>55.4</u> 55.6	<u>4.4</u> 4.3	—	254 (4.15), 284 (3.41)	1650, 1590, 1495
3e	4-Сульфо- фенил	C ₁₀ H ₁₁ N ₃ O ₃ S	<u>47.0</u> 47.4	<u>4.6</u> 4.3	<u>16.1</u> 16.6	256 (4.42)	1650, 1600, 1500, 1460
3f	<i>o</i> -Толил	C ₁₁ H ₁₃ N ₃	<u>70.3</u> 70.2	<u>7.1</u> 7.0	<u>22.5</u> 22.2	222 (4.06), 267 (3.31)	1620, 1570, 1520
3g	<i>p</i> -Толил	C ₁₁ H ₁₃ N ₃	<u>70.3</u> 70.2	<u>7.0</u> 7.0	<u>22.3</u> 22.2	246 (4.30)	1620, 1585, 1570, 1520
3h	<i>o</i> -Карбокси- фенил	C ₁₁ H ₁₁ N ₃ O ₂	<u>60.6</u> 60.8	<u>4.7</u> 5.1	<u>19.9</u> 19.4	226 (4.53), 233 (4.59), 260 (4.53)	1690, 1625, 1480
3i	<i>p</i> -Карбокси- фенил* ²	C ₁₁ H ₁₁ N ₃ O ₂ · HCl	<u>52.1</u> 52.0	<u>4.8</u> 4.7	<u>16.9</u> 16.5	254 (4.14), 274 (4.26)	1680, 1630, 1590, 1570

* Перегиб.

*2 Гидрохлорид.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

УФ спектры сняты на спектрометре Specord M в спирте, ИК спектры — на приборе Perkin-Elmer 577 в таблетках KBr. Спектры ЯМР ¹H зарегистрированы на приборе Bruker WM-250 в ДМСО-d₆. Характеристики синтезированных соединений приведены в таблице.

1-Фенил-3-метил-5-аминопиразол (3a). Смесь 100 мл конц. HCl и 200 мл воды помещают в 2 л стакан и при размешивании мешалкой Хершберга добавляют по каплям за 10 мин 108 г (1 моль) свежеперегнанного фенилгидразина. К образовавшейся густой смеси за 10 мин присыпают 82 г (1 моль) β-аминокротонитрила (диацетонитрил). При этом солянокислый фенилгидразин растворяется и выделяется маслообразный затвердевающий фенилгидразон. Далее к смеси добавляют 300 мл конц. HCl и нагревают до кипения при размешивании 2 ч. Смесь охлаждают и осторожно нейтрализуют твердым NaOH; при этом сразу выпадают кристаллы аминопипразола. После охлаждения смеси кристаллы отделяют, промывают водой, кипятят с обратным холодильником при перемешивании в 400 мл воды 30 мин, снова охлаждают, отфильтровывают и тщательно сушат. Сухой аминопипразол для очистки растворяют при кипячении в 150 мл бензола, отгоняют ~50 мл влажного бензола и к остатку после охлаждения при энергичном перемешивании медленно добавляют 250 мл гексана. После охлаждения отфильтровывают кристаллы аминопипразола, промывают 100 мл холодного гексана и сушат. Получают 153 г (88%) 1-фенил-3-метил-5-аминопипразола с т. пл. 111 °C [2]. Спектр ЯМР ¹H: 2.11 (4H, с, 3-CH₃); 5.36 (1H, с, 4-H); 5.3 (2H, ш, с, NH₂); 7.6 (2H, м, J = 6 Гц, *o*-Ph); 7.45 (2H, д, д, *m*-Ph); 7.26 м. д. (1H, т, *p*-Ph).

3-Метил-5-аминопипразол (3b). Нагревают до кипения с обратным холодильником 24.6 г (0.3 моль) β-аминокротонитрила и 50 мл 85% гидразингидрата 8 ч. При разгонке реакционной смеси в вакууме получают 22.6 г (77.6%) 3-метил-5-аминопипразола с т. кип. 152—153 °C/6 мм рт. ст.; кристаллизуется при стоянии, т. пл. 49 °C.

1,3-Диметил-5-аминопиразол (4с). Смешивают 47.5 г (0.33 моль) сульфата метилгидразина с 20 мл воды и 20 мл изопропанола, добавляют 24.6 г (0,3 моль) β -аминокротонитрила и нагревают до кипения с обратным холодильником 1 ч. Затем реакционную массу упаривают досуха на роторном испарителе, к остатку добавляют 60 мл конц. HCl и снова нагревают до кипения с обратным холодильником 6 ч. Реакционную массу снова упаривают досуха на роторном испарителе, нейтрализуют избытком NH₄OH и снова упаривают досуха. Оставшийся сухой остаток дополнительно сушат в вакууме и экстрагируют в аппарате Сокслета абс. изопропанолом. При разгонке изопропанольной вытяжки получают 19.3 г (58%) 1,3-диметил-5-аминопиразола с т. кип. 121—123 °C/9 мм рт. ст., закристаллизовывающегося при стоянии, т. пл. 54 °C.

1-(3-Сульфо-4-феноксифенил)-3-метил-5-аминопиразол (3d). Нагревают до кипения с обратным холодильником 14 г (0.05 моль) 3-сульфо-4-феноксифенилгидразина и 4.1 г (0.05 моль) β -аминокротонитрила 1 ч. Реакционную массу упаривают на роторном испарителе досуха, к остатку добавляют 25 мл конц. HCl и нагревают до кипения 2 ч. Реакционную массу помещают в холодильник на сутки. Отфильтровывают выпавший аминопирозол, промывают его на фильтре холодной водой и нагревают до кипения с обратным холодильником с 40 мл абсолютного СН₃OH. После охлаждения аминопирозол отфильтровывают на воронке с пористым фильтром и сушат. Получают 13 г (75,4%) соединения 3d, т. пл. 278 °C (разл.). Спектр ЯМР ¹H: группа СН₃ 2.28 (3H, с, 3-СН₃); 5.7 (1H, с, 4-H); 7.92 (1H, с, *o*-Ph); 7.15—7.39 (5H, м, *o*Ph); 6.94 (1H, д, *J* = 6 Гц, *m*-Ph); 7.08 м. д. (1H, д, *J* = 6 Гц, *o'*-Ph).

1-(4-Сульфофенил)-3-метил-5-аминопиразол (3e) получен аналогично соединению 3d с выходом 85.6%, т. пл. ~345 °C (разл.).

1-*o*-Толлил-3-метил-5-аминопиразол (3f). Смесь 7.4 г (0.09 моль) β -аминокротонитрила и 13.5 г (0.09 моль) хлоргидрата *o*-толилгидразина в 30 мл воды и 15 мл этанола нагревают до кипения с обратным холодильником 1 ч. Отгоняют на роторном испарителе воду и спирт, к остатку добавляют 25 мл конц. HCl и снова нагревают с обратным холодильником 4 ч. Подщелачивают избытком аммиака и экстрагируют горячим бензолом. Бензольную вытяжку разгоняют в вакууме. Получают 11.2 г (60%) аминопирозола, т. кип. 153—154 °C/4 мм рт. ст.

1-*n*-Толлил-3-метил-5-аминопиразол (3g). Получают аналогично соединению 3f с выходом 62%, т. кип. 187—189 °C/6 мм рт. ст.

1-*n*-Карбоксифенил-3-метил-5-аминопиразол (3i). Смесь 4.56 г (0.03 моль) *n*-карбоксифенилгидразина и 2.46 г (0.03 моль) β -аминокротонитрила нагревают до кипения в смеси 5 мл воды и 10 мл метилцеллюлозольва, упаривают на роторном испарителе досуха, добавляют 10 мл конц. HCl и нагревают до кипения еще 3 ч. После охлаждения реакционную массу разбавляют 20 мл воды, отфильтровывают кристаллы, промывают их 10 мл воды, метанолом, эфиром и сушат. Получают 6.5 г (78%) хлоргидрата 1-*n*-карбоксифенил-3-метил-5-аминопиразола, т. пл. 232 °C (см. таблицу).

1-*o*-Карбоксифенил-3-метил-5-аминопиразол (3h). Получают аналогично соединению 3i из 5.7 г (0.03 моль) хлоргидрата *o*-карбоксифенилгидразина и 2.46 г (0,03 моль) β -аминокротонитрила. Выпавшие кристаллы (5.4 г, 71%) представляют собой внутреннюю соль 1-*o*-карбоксифенил-3-метил-5-аминопиразола, т. пл. 254 °C (см. таблицу).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Н. Л. Нам, И. И. Грандберг, В. И. Сорокин, *Изв. ТСХА*, № 3, 201 (1998).
2. И. И. Грандберг, Г. В. Ключко, *ЖОХ*, 32, 1898 (1962).

Московская сельскохозяйственная академия
им. К. А. Тимирязева, Москва 127550,
Россия

Поступило в редакцию 04.12.98