

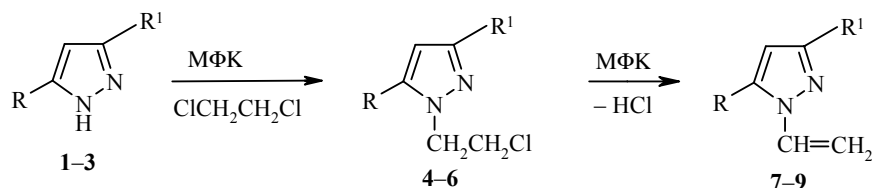
О. С. Агтарян, С. Г. Мацюян, С. С. Мартиросян

СИНТЕЗ N-ВИНИЛПИРАЗОЛОВ

Предложен метод алкилирования пиразолов дихлорэтаном в воде в присутствии катализатора межфазного переноса бензилтриэтиламмонийхлорида (ТЭБАХ). Показано, что дегидрохлорирование соответствующих N-(β-хлорэтил)пиразолов в воде в условиях межфазного катализа протекает гладко с образованием N-винилпиразолов с выходами 80–90%.

Ключевые слова: N-винилпиразолы, алкилирование, дегидрохлорирование, межфазный катализ.

С целью синтеза N-винилпиразолов в настоящей работе осуществлено N-алкилирование пиразола (**1**), 3(5)-метилпиразола (**2**), 3,5-диметилпиразола (**3**) дихлорэтаном (ДХЭ) и дегидрохлорирование полученных 1-(β-хлорэтил)пиразолов **4–6**:



1, 4, 7 R = R¹ = H; 2, 5, 8 R = H, R¹ = Me, R = Me, R¹ = H; 3, 6, 9 R = R¹ = Me

Попытки проведения реакции в стандартных условиях (вода–бензол–NaOH–ТЭБАХ) не привели к желаемым результатам – алкилирование соединений **1–3** происходит медленно с невысокими выходами продуктов (табл. 1). Оказалось, однако, что выходы резко повышаются, если из реакционной среды исключить бензол [1–5], заменив его избытком реагента.

Исследования показали, что легкость алкилирования сильно зависит от основности пиразолов; введение электронодонорных заместителей (Me) в молекулу пиразола **1** увеличивает электронную плотность на "пиррольном" атоме азота, вследствие чего депротонирование затрудняется и основание расходуется на элиминирование дихлорэтана. Так, если при алкилировании пиразола **1** (pK_b 2.53) выделен преимущественно продукт замещения, то в случае 3(5)-метилпиразола **2** (pK_b 3.55) и 3,5-диметилпиразола **3** (pK_b 4.38) в значительных количествах образуется также хлористый винил (табл. 1). Поэтому при алкилировании соединения **3** необходим 7-кратный избыток щелочи, так как основная часть ее расходуется в результате конкурирующей реакции β-элиминирования дихлорэтана.

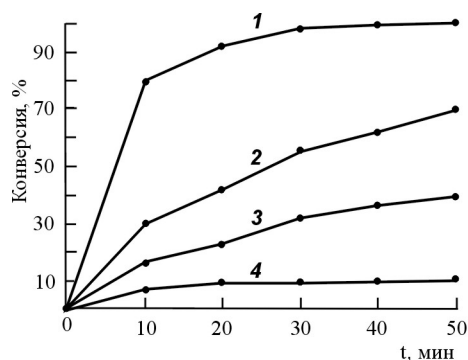


Рис. 1. Кинетические кривые зависимости конверсии от продолжительности реакций алкилирования с дихлорэтаном при 60 °С: 1 – пиразол, 2 – метилпиразол, 3 – 3,5-диметилпиразол, 4 – бисалкилирование 3(5)-метилпиразола (в присутствии дихлорэтана реакция не протекает)

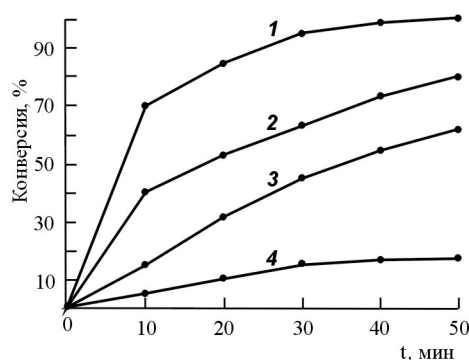


Рис. 2. Кинетические кривые зависимости конверсии от продолжительности реакций дегидрохлорирования при 60 °С: 1 – 1-(β-хлорэтил)пиразол, 2 – 1-(β-хлорэтил)-3(5)-метилпиразол, 3 – 1-(β-хлорэтил)-3,5-диметилпиразол, 4 – дегидрохлорирование 1-(β-хлорэтил)-3(5)-метилпиразола в присутствии дихлорэтана

Следует также отметить, что для получения оптимальных выходов при алкилировании соединений 1–3 необходим 5–7-кратный избыток дихлорэтана. Уменьшение его количества не приводит к бисалкилированию, так как ДХЭ быстро дегидрохлорируется и процесс алкилирования останавливается из-за отсутствия основания.

Т а б л и ц а 1

Алкилирование пиразолов 1–3 дихлорэтаном в воде*

Соединение	pK_b	Дихлорэтан (моль)	NaOH (моль)	Выход соединений 4–6, %	Выход винилхлорида (моль)
1	2.53	0.3	0.15	70.0	–
		0.5	0.15	80.0	0.02
		0.5	0.15	45.0 **	–
		0.5	0.15	4.15***	–
2	3.55	0.3	0.2 + 0.2	60.0	–
		0.5	0.25	40.0	0.10
		0.5	0.2 + 0.1	68.0	–
		0.5	0.2 + 0.2	80.0	–
		0.5	0.2 + 0.2	45.0**	–
3	4.38	0.5	0.25	25.0	0.16
		0.5	0.2 + 0.2	50.0	–
		0.5	0.2 + 0.25 + 0.25	78.0	–
		0.5	0.2 + 0.25 + 0.25	40.0**	–

* Пиразол 0.1 моль, катализатор ТЭБАХ 0.0052 моль, 70 °С, 2–4 ч.

** H₂O + бензол.

*** Без катализатора.

Характеристики синтезированных соединений 4–6

Соединение	n_D^{20}	Т. кип./ мм рт. ст.	ИК спектр, ν , см^{-1} (кольцо)	Спектр ЯМР ^1H (DMCO-d_6 , 300 МГц), δ , м. д. (J , Гц)	Ли- тера- тура
4	1.5021	43–48/3	1530	3.81 (2H, т, $J = 6.0$, NCH_2); 4.42 (2H, т, $J = 6.0$, CH_2Cl); 6.26 (1H, т, $J = 2.2$, H-4); 7.50 (1H, д, $J = 2.4$, H-3); 7.58 (1H, д, $J = 2.0$, H-5)	[11]
5	1.5030	55–60/1	1544	2.16 (3H, с, CH_3 -3); 2.18 (3H, с, CH_3 -5); 3.70 (2H, м, NCH_2); 4.38 (2H, м, CH_2Cl); 5.85 (1H, д, $J = 2.0$, H-5); 7.22 (1H, д, $J = 2.0$, H-3); 7.42 (1H, д, $J = 2.3$, H-5)	[11]
6	1.5010	60–65/1	1560	2.11 (3H, с, CH_3 -3); 2.23 (3H, с, CH_3 -5); 3.93 (2H, т, $J = 6.0$, NCH_2); 4.10 (2H, т, $J = 6.0$, CH_2Cl); 5.67 (1H, с, H-4)	[11]

В присутствии ДХЭ скорости реакций бисалкилирования и элиминирования HCl из полученных β -хлорэтилпиразолов 4–6 уступают скорости алкилирования пиразолов (рис. 1), поэтому продукты моноалкилирования можно выделить с выходами 75–80%. ИК и ЯМР ^1H спектры полученных β -хлорэтилпиразолов 4–6 приведены в табл. 2.

Элиминирование HCl из β -хлорэтилпиразолов 4–6 под действием 50% водных растворов KOH или NaOH [6–10] при использовании в качестве катализатора ТЭБАХ при 80 °С полностью заканчивается за 1.5 ч. Выходы N -винилпиразолов 7–9 в тех же условиях без применения катализатора составляет лишь 10%.

Скорость дегидрохлорирования снижается в ряду 4>5>6 (рис. 2). Такое отличие можно объяснить затруднением отрыва протона под действием электронодонорных заместителей.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

1-(β -Хлорэтил)пиразол (4). Смесь 6.8 г (0.1 моль) пиразола (1), 49.5 г (0.5 моль) дихлорэтана, 6.0 г (0.15 моль) гидроксида натрия, 10 мл воды и 1.2 г (0.0052 моль) ТЭБАХ при интенсивном перемешивании нагревают до 70–75 °С 2 ч. После охлаждения до 20 °С добавляют 50 мл воды, экстрагируют 100 мл эфира и высушивают MgSO_4 . После удаления эфира остаток перегоняют в вакууме. Получают 10.5 г (80%) соединения 4.

1-(β -Хлорэтил)-3(5)-метилпиразол (5). Смесь 8.2 г (0.1 моль) 3(5)-метилпиразола (2), 49.5 г (0.5 моль) дихлорэтана, 8.0 г (0.2 моль) гидроксида натрия, 10 мл воды и 1.2 г (0.0052 моль) ТЭБАХ при интенсивном перемешивании нагревают до 70–75 °С 2 ч. После охлаждения до 20 °С добавляют еще 8.0 г (0.2 моль) гидроксида натрия и 10 мл воды и нагревают еще 2 ч (70–75 °С). После охлаждения до 20 °С добавляют 50 мл воды, экстрагируют 100 мл эфира и высушивают MgSO_4 . После удаления эфира остаток перегоняют в вакууме. Получают 11.9 г (82%) смеси изомерных 1-(β -хлорэтил)-3-метилпиразола и 1-(β -хлорэтил)-5-метилпиразола (соотношение изомеров 60:40 по ГЖХ).

1-(β -Хлорэтил)-3,5-диметилпиразол (6). Смесь 9.6 г (0.1 моль) 3,5-диметилпиразола (3), 69.3 г (0.7 моль) дихлорэтана, 8.0 г (0.2 моль) гидроксида натрия, 10 мл воды и 1.2 г (0.0052 моль) ТЭБАХ при интенсивном перемешивании нагревают до 70–75 °С 1 ч. После охлаждения до 20 °С добавляют еще 10.0 г (0.25 моль) гидроксида натрия и 10 мл воды и нагревают еще 2 ч (70–75 °С). Затем снова добавляют 10.0 г (0.25 моль) гидроксида

натрия и 10 мл воды и нагревают смесь еще 2 ч (70–75 °С). После охлаждения до 20 °С добавляют 100 мл воды, экстрагируют 100 мл эфира и высушивают MgSO₄. После удаления эфира остаток перегоняют в вакууме. Получают 12.2 г (77%) 1-(β-хлорэтил)-3,5-диметилпиразола.

1-Винилпиразолы (7–9). Смесь 0.1 моль соответствующего 1-(β-хлорэтил)пиразола **4–6**, 0.2 моль основания (NaOH или KOH), 10 мл воды, 1.2 г (0.0052 моль) ТЭБАХ и гидрохинона интенсивно перемешивают при 80 °С 1.5 ч. После охлаждения добавляют 50 мл воды, экстрагируют 100 мл эфира и высушивают MgSO₄. После удаления растворителя остаток разгоняют в вакууме. Получают:

1-Винилпиразол (7). Выход 7.5 г (80%), т. кип. 63 °С/50 мм рт. ст., n_D^{20} 1.5163 [12]. Спектр ЯМР (в CCl₄), δ, м. д. (J, Гц): 5.00 (1H, д, д, J = 9.0 и J = 1.5, =CH₂); 5.52 (1H, д, д, J = 15.8 и J = 1.5, =CH₂); 6.26 (1H, т, J = 2.2, H-4); 7.12 (1H, д, д, J = 15.8 и J = 9.0, N–H=); 7.50 (1H, д, J = 2.4, H-3); 7.58 (1H, д, J = 2.0, H-5).

1-Винил-3(5)-метилпиразол (8). Выход 9.7 г (90%), т. кип. 55–60 °С/10 мм рт. ст., n_D^{20} 1.5160 [13]. Спектр ЯМР (в CCl₄), δ, м. д. (J, Гц): 2.16 (3H, с, CH₃-3); 2.18 (3H, с, CH₃-5); 4.76 (1H, д, д, J = 9.3 и J = 1.5, =CH₂); 5.42 (1H, д, д, J = 15.7 и J = 1.5, =CH₂); 5.85 (1H, д, J = 2.0, H-4); 6.92 (1H, д, д, J = 15.7 и J = 9.3, N–CH=); 7.22 (1H, д, J = 2.0, H-3); 7.42 (1H, д, J = 2.3, H-5).

1-Винил-3,5-диметилпиразол (9). Выход 9.2 г (75%), т. кип. 70 °С/10 мм рт. ст., n_D^{20} 1.5180 [14]. Спектр ЯМР (в CCl₄), δ, м. д. (J, Гц): 2.11 (3H, с, CH₃-3); 2.23 (3H, с, CH₃-5); 4.42 (1H, д, д, J = 9.5 и J = 1.5, =CH₂); 5.22 (1H, д, д, J = 15.3 и J = 1.5, =CH₂); 5.67 (1H, с, H-4); 6.33 (1H, д, д, J = 15.3 и J = 9.5, N–H=).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. H. J. M. Dou, J. Metzger, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1861 (1976).
2. N. C. Wang, K. E. Teo, H. J. Anderson, *Can. J. Chem.*, **55**, 4112 (1977).
3. Г. В. Асратян, О. С. Агтарян, А. С. Погосян, Г. А. Элиазян, Э. Г. Дарбинян, С. Г. Мацюян, *Журн. прикл. химии*, **59**, 1296 (1986).
4. О. С. Агтарян, Г. В. Асратян, Г. А. Элиазян, Э. Г. Дарбинян, С. Г. Мацюян, *Арм. хим. журн.*, **39**, 630 (1986).
5. Э. Абеле, О. Дзенитис, К. Рубина, Э. Лукевиц, *XTC*, 776 (2002).
6. J. Dockx, *Synthesis*, 441 (1973).
7. M. S. Newman, B. Dhawan, M. M. Hashem, V. K. Khanna, J. M. Spinger, *J. Org. Chem.*, **41**, 3925 (1976).
8. T. Nishikubo, T. Iizawa, K. Kobayashi, M. Okawara, *Tetrahedron Lett.*, 3873 (1981).
9. К. А. Кургинян, А. Е. Калайджан, И. М. Ростомян, Г. А. Чухаджян, *Арм. хим. журн.*, **34**, 422 (1981).
10. А. Е. Калайджан, К. А. Кургинян, И. М. Ростомян, Г. А. Чухаджян, *Арм. хим. журн.*, **33**, 845 (1980).
11. Э. Г. Дарбинян, О. С. Агтарян, Г. А. Элиазян, Г. В. Асратян, С. Г. Мацюян, А. с. СССР 1135745; *Б. И.*, № 3 (1985).
12. И. И. Грандберг, И. Шарова, *XTC*, 1097 (1968).
13. Э. Г. Дарбинян, Г. А. Элиазян, Т. Г. Абрамян, Р. Я. Муший, С. Г. Мацюян, *Арм. хим. журн.*, **27**, 790 (1974).
14. J. W. Owen, UK Pat. 887365 (1962); *РЖХим*, 4Т231 (1963).

Институт органической химии НАН
Республики Армения, Ереван 375091
e-mail: MVM@Ix2.yerphi.am

Поступило в редакцию 14.03.2003