

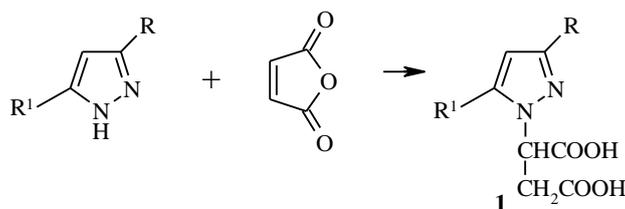
Н. Л. Нам, И. И. Грандберг, В. И. Сорокин

ПРОСТРАНСТВЕННЫЕ ЭФФЕКТЫ ПРИ НУКЛЕОФИЛЬНОМ ПРИСОЕДИНЕНИИ НЕ ЗАМЕЩЕННЫХ ПО АТОМУ АЗОТА ПИРАЗОЛОВ К ДВОЙНОЙ СВЯЗИ МАЛЕИНОВОГО АНГИДРИДА

При присоединении 3(5)-метил-5(3)-фенилпиразола по двойной связи малеинового ангидрида образуется только один изомер – 5-метил-3-фенилпиразолил-1-янтарная кислота.

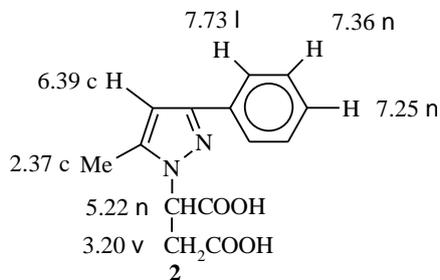
Ключевые слова: пиразолы, пространственные эффекты.

Не замещенные по атому азота пиразолы присоединяются по двойной связи малеинового ангидрида, образуя пиразолиянтарные кислоты **1** без щелочного катализа [1].

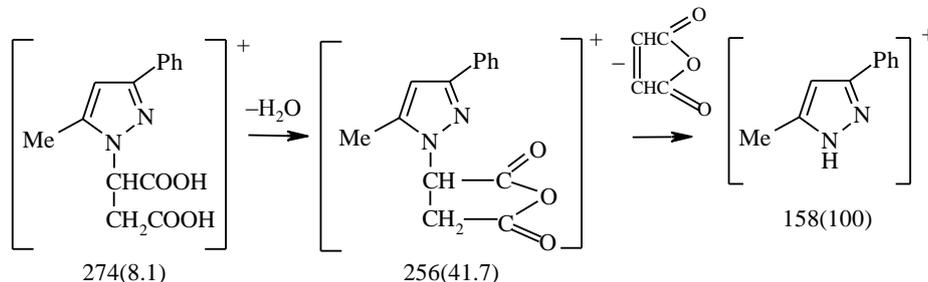


Несимметричные 3,5-дизамещенные пиразолы при алкилировании, ацилировании или присоединении по активированной двойной связи (цианэтирование) практически всегда дают смесь обоих возможных изомеров [2–5], хотя в случае 3(5)-метил-5(3)-фенилпиразола при метилировании получается преимущественно 1,5-диметил-3-фенилпиразол [3, 5].

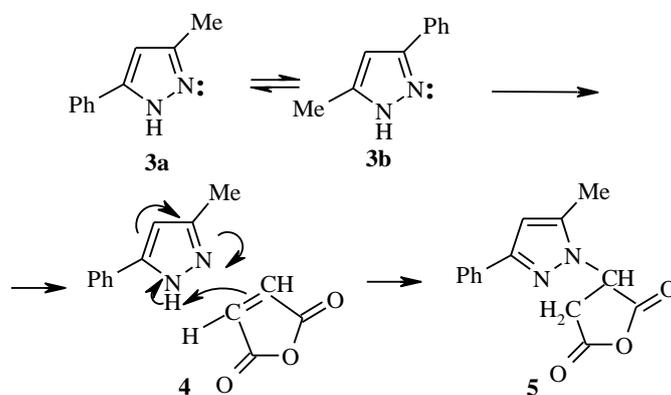
При введении в реакцию с малеиновым ангидридом 3(5)-метил-5(3)-фенилпиразола не удалось достоверно установить количество образовавшихся изомеров [1]. Этот вопрос мы легко решили благодаря анализу спектра ЯМР ¹H полученной пиразолиянтарной кислоты **2**, который показал наличие только одного изомера с хорошим совпадением интенсивностей, причем даже в сыром продукте до перекристаллизации (см. экспериментальную часть) сигналы второго изомера отсутствовали.



В масс-спектре соединения **2** (прямой ввод) происходит потеря молекулы воды, затем малеинового ангидрида, затем следует дальнейший распад малеинового и пиразольных фрагментов, что является дополнительным подтверждением структуры **2**.



Мы предполагаем, что реакция между пиразолом и малеиновым ангидридом представляет собой процесс нуклеофильного присоединения к активированной двойной связи малеинового ангидрида.



Изомер **3a** завязывает связь электронной парой атома азота в положении 2 с атомом углерода ангидрида с пониженной электронной плотностью, образуя промежуточное соединение **4**, которое стабилизируется переносом протона от атома азота в положении 1 пиразола к атому углерода ангидрида и перераспределением связей в ядре пиразола, что приводит к продукту присоединения **5**.

Изомер **3b** вследствие пространственных затруднений, обусловленных фенильной группой в положении 3 вступает в реакцию гораздо медленнее, что является причиной образования только одного изомера **5**.

Селективность присоединения могла бы быть объяснена и разной основностью форм **3a** и **3b**, из которых именно **3a** должна быть более основной и, следовательно, обладать большей нуклеофильностью, чем **3b**. Но основность пиразолов практически не влияет на легкость присоединения – слабоосновные 4-бром- и 4-хлор-3,5-диметилпиразолы так же легко вступают в реакцию, как и 3,5-диметилпиразол [1].

Структуру соединения **5** косвенно подтверждает наличие сигнала CH_3 (2.34 м. д.) в спектре ЯМР ^1H . Для 1-замещенных пиразолов сигнал группы CH_3 в положении 3 наблюдается, как правило, при 2.15–2.30, в положении 5 – при 2.3–2.5 м. д.

Ранее [1] нам не удалось присоединить малеиновый ангидрид к 3,5-диметил-4-иодпиразолу из-за сильного осмоления. Оказалось, что в уксусной кислоте реакция идет гладко с выходом более 70%. При проведении реакции с 3,5-дифенилпиразолом мы обнаружили, что реакция обратима и при температурах (выше 150 °С) присоединившийся ангидрид отщепляется снова, о чем свидетельствует значительное снижение выхода. Более жесткие условия проведения реакции в этом случае объясняются пространственными затруднениями.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H сняты на приборе Bruker AM-300 в DMSO-d_6 . УФ спектры зарегистрированы на приборе Specord M-40, ИК спектры – на приборе Perkin-Elmer.

5-Метил-3-фенилпиразолил-1-янтарная кислота (2). Смесь 1.46 г (10 ммоль) 3(5)-метил-5(3)-фенилпиразола, 1.2 г (12 ммоль) малеинового ангидрида, 0.1 мл воды в 8 мл диоксана нагревают до кипения с обратным холодильником 12 ч. Реакционную массу выливают в 70 мл воды, кипятят 30 мин с 0.5 г активированного угля, фильтруют через обогреваемый бумажный фильтр. Фильтрат оставляют на 1 сут в холодильнике. Выпавшие кристаллы отфильтровывают и повторно кристаллизуют из воды (из расчета 60 мл воды на 1 г вещества). После высушивания получают 1.60 г (58%) янтарной кислоты 2 с т. пл. 181 °С [1].

3,5-Дифенилпиразолил-1-янтарная кислота. Смесь 2.2 г (10 ммоль) 3,5-дифенилпиразола, 1.2 г (12 ммоль) малеинового ангидрида, 0.2 мл воды и 2 мл диоксана нагревают 2 ч в открытом сосуде на масляной бане при температуре смеси 140 °С. Реакционную массу растворяют в 40 мл диоксана, выливают в 200 мл воды, добавляют 0.5 г активированного угля и кипятят с обратным холодильником. Горячий раствор фильтруют через обогреваемый бумажный фильтр и охлаждают в течение 1 сут в холодильнике. Выпавшие кристаллы отфильтровывают и повторно кристаллизуют из смеси вода–диоксан, 5 : 1, из расчета 200 мл смеси на 1.5 г вещества. Получают 1.62 г (50%) 3,5-дифенилпиразолил-1-янтарной кислоты с т. пл. 188 °С [1].

4-Иод-3,5-диметилпиразолил-1-янтарная кислота. Смесь 2.22 г (10 ммоль) 3,5-диметил-4-иодпиразола, 1.08 г (11 ммоль) малеинового ангидрида и 6 мл уксусной кислоты нагревают на кипящей водяной бане 30 мин. Реакционную массу упаривают на роторном испарителе вдвое, разбавляют 8 мл воды, кипятят 15 мин и оставляют на 1 сут в холодильнике. Выпавшие кристаллы отделяют и перекристаллизовывают из 20 мл воды. Для удаления примеси 4-иодпиразола высушенные кристаллы нагревают до кипения в течение 15 мин в колбе с обратным холодильником с 40 мл гексана, горячую смесь быстро фильтруют на обогреваемой воронке со стеклянным фильтром и затем промывают кристаллы 10 мл горячего гексана. Получают 2.54 г (71%) чистой 4-иод-3,5-диметилпиразолил-1-янтарной кислоты с т. пл. 191 °С (с разл.). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1540, 1575, 1670, 1720, 1765. УФ спектр, λ_{max} , нм ($\lg \epsilon$): 230 (3.78). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.12 (с, 3- CH_3); 2.31 (с, 5- CH_3); 3.08 (м, CH_2); 5.18 (м, CH). Найдено, %: C 31.7; H 2.9; N 8.2. $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{IN}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: C 32.0; H 2.7; N 8.3.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. И. И. Грандберг, А. Н. Кост, *ЖОХ*, **29**, 1099 (1959).
2. A. R. Katritzky, *Advances in Heterocyclic Chemistry*, 1959, **6**, 414.
3. R. Jones, M. Mann, Mc. Laughlin, *J. Org. Chem.*, **19**, 1428 (1959).
4. K. Auwers, H. Hollmann, *Ber.*, **59**, 1282 (1926).
5. K. Auwers, H. Stuhlmann, *Ber.*, **59**, 1043 (1926).

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

Поступило в редакцию 25.05.99