

О. В. Кокорева, Е. Б. Аверина, О. А. Иванова,
С. И. Кожушков^а, Т. С. Кузнецова

СИНТЕЗ β-АМИНОЭТИЛЗАМЕЩЕННЫХ ПИРАЗОЛОВ

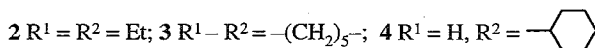
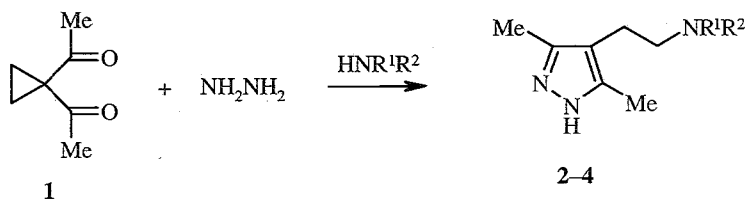
Разработаны методы синтеза 3,5-диметил-4-(2-N-моно- и дизамещенных и незамещенных аминоэтил)пиразолов на основе 1,1-диацетилциклопропана.

Ключевые слова: 3,5-диметил-4-(2-моно- и дизамещенные, незамещенные аминоэтил)пиразолы.

Ранее мы нашли новый эффективный метод синтеза β-X-этилзамещенных пиразолов реакцией нуклеофильного раскрытия трехчленного цикла в 1,1-бисацетилциклопропанах под действием гидразина и его производных [1–3].

Мы изучили различные аспекты этой необычной реакции [2, 3], ее механизм [4], а также синтезировали большое число разнообразных β-X-этилзамещенных пиразолов [1–4]. Однако β-аминоэтилпиразолы, которые являются потенциальными биологически активными соединениями, оставались неизвестными. Настоящая работа восполняет этот пробел и посвящена разработке синтетических подходов к получению 3,5-диметил-4-(2-аминоэтил)пиразолов из 1,1-диацетилциклопропана (1) на основе ранее найденной нами реакции [1–4].

Мы нашли, что реакция diketона 1 с гидразингидратом в присутствии N-замещенных аминов, таких, как диэтиламин, пиперидин и циклогексил-амин, в водной среде при комнатной температуре и мольном соотношении исходных реагентов 1 : 1.05 : 1.1 гладко приводит к соответствующим 3,5-диметил-4-(2-N-замещенным аминоэтил)пиразолам 2–4 с высокими выходами.

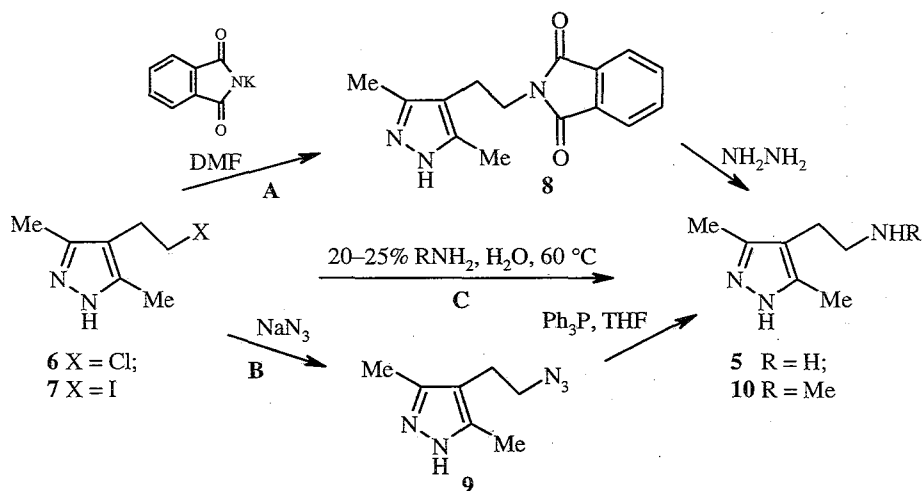


Состав и строение полученных пиразолов 2–4 подтверждены данными элементного анализа и спектров ЯМР ¹H (см. таблицу).

Предложенный нами одностадийный метод синтеза β-N-замещенных аминоэтилпиразолов из доступного 1,1-диацетилциклопропана [5] может использоваться в препаративной органической химии.

Вместе с этим, получение 3,5-диметил-4-(2-аминоэтил)пиразола (**5**), простейшего аминопроизводного в ряду изучаемых пиразолов, с использованием реакции дикетона **1** с гидразином в водном аммиаке оказалось неэффективным из-за образования полимерных продуктов. В связи с этим нами были изучены другие подходы к синтезу пиразола **5** на основе 3,5-диметил-4-(2-хлор- и иодэтил)пиразолов **6** и **7**. Последние легко образуются при взаимодействии дикетона **1** с гидразином в растворах хлорида или иодида аммония соответственно [2, 3].

Применение классического метода синтеза первичных аминов – реакции Габриэля [6] – к иодиду **7** (путь А) гладко приводит к получению целевого аминопиразола **5**.



Фталимидоэтилпиразол **8** образуется с выходом 80%. Для его разложения использовали гидразингидрат с последующим прибавлением соляной кислоты. Эта стадия требует тщательного контроля за полнотой разложения аддукта **8**. Такой контроль осуществляли методом ТСХ и спектроскопии ЯМР ^1H . Амин **5** выделяли кристаллизацией из этанола (96%) в виде дигидрохлорида. Характеристики и спектральные свойства полученных соединений **5** и **8** приведены в таблице.

Хотя метод А достаточно эффективен и использовался нами для получения значительных количеств амина **5**, он является довольно трудоемким, так как суммарный выход целевого пиразола **5** не превышает 40%.

Мы нашли, что более удобной является схема его синтеза, основанная на реакции Штаудингера [7, 8] (путь В). Реакция исходного иодида **7** с азидом натрия в ДМСО приводит к 3,5-диметил-4-(2-азидоэтил)пиразолу (**9**) с практически количественным выходом, который далее под действием трифенилфосфина во влажном ТГФ превращается в аминопиразол **5** в виде двойной соли высокой степени чистоты с выходом 80%.

Однако наиболее препаративно удобным методом получения амина **5** явился метод прямого алкилирования аммиака галогенэтилпиразолами **6** и **7** (путь С). Нагревание при 60°C хлорида **6** или иодида **7** с 20% раствором аммиака (3-кратный избыток) в запаянной ампуле в течение 10–15 ч приводит к целевому амину **5** с высоким выходом.

Характеристики и спектральные свойства синтезированных соединений

Соединение	Брутто-формула	Найдено. % Вычислено, %			Т. пл., °C [Т. кип., °C (гПа)]	Спектр ЯМР ¹ H, ДМСО-d ₆ , δ, м. д. (КССВ, J, Гц)	Спектр ЯМР ¹³ C, ДМСО-d ₆ , δ, м. д. (КССВ, J, Гц)	Выход, %
		C	H	N				
2	C ₁₁ H ₂₁ N ₃	<u>67.52</u> 67.75	<u>10.71</u> 10.84	<u>21.30</u> 21.51	[165–167 (5.3)]	0.98 (6H, т, 2CH ₃ , J = 7.3); 2.17 (6H, с, 2CH ₃); 2.44 (4H, м, 2CH ₂); 2.56 (4H, к, 2CH ₂ , J = 7.3), 12.12 (H, уш. с, NH)		60
3	C ₁₂ H ₂₁ N ₃	<u>69.30</u> 69.52	<u>10.43</u> 10.21	<u>20.54</u> 20.27	51–54 [150–154 (2.7)]	1.5 (6H, м, 3CH ₂ , цикл.); 2.13 (6H, с, 2CH ₃); 2.40 (8H, м, 4CH ₂); 11.21 (H, уш. с, NH)		56
4	C ₁₃ H ₂₃ N ₃	<u>70.30</u> 70.54	<u>10.54</u> 10.47	<u>19.23</u> 18.98	67–68 [150–156 (2.7)]	0.85–1.90 (10H, м, 5 CH ₂); 2.06 (6H, с, 2CH ₃); 2.39 (2H, м, CH ₂); 2.57 (2H, м, CH ₂); 2.61 (H, м, CH); 5.60 (H, уш. с, N–H)	11.76 (2C, 2CH ₃); 23.85, 25.01 (2CH ₂ , циклогексильн.); 24.94 (2CH ₂ , циклогексильн.); 36.51 (CH ₂ , пиразольн.); 56.62 (CH); 112.54 (C); 141.86 (2C)	81
5	C ₇ H ₁₃ N ₃				[153–156 (4)]	2.08 (6H, с, 2CH ₃); 2.36 (2H, уш. т, CH ₂); 2.58 (2H, уш. т, CH ₂)	10.11 (2CH ₃); 27.50 (CH ₂); 43.00 (CH ₂); 113.00 (C); 142.00 (2C)	81

5• 2HCl	$C_7H_{15}Cl_2N_3$	$\frac{39.77}{39.64}$	$\frac{7.23}{7.13}$	$\frac{19.80}{19.81}$	260–270	2.34 (6H, с, 2CH ₃); 2.78 (2H, м, CH ₂); 2.89 (2H, м, CH ₂); 8.41 (5H, уш. с, NH ₃ ⁺ , NH ₂ ⁺)	9.54 (2CH ₃); 19.84 (CH ₂); 38.47 (CH ₂); 113.48 (C); 143.32 (2C)	62
8	$C_{15}H_{15}N_3O_2$				191	2.02 (6H, с, 2CH ₃); 2.60 (2H, уш. т, CH ₂ , $J = 4.0$); 3.60 (2H, уш. т, CH ₂ , $J = 4.0$); 7.8 (4H, уш. с, C ₆ H ₄);	10.38 (2CH ₃); 21.65 (CH ₂); 37.71 (CH ₂); 110.49 (C, пиразольн.); 123.05 (2CH, аром.); 131.56 (2C, аром.); 134.49 (2CH, аром.); 141.16 (2C, пиразольн.); 167.75 (2C, CO)	80
9	$C_7H_{11}N_5$				145	2.15 (6H, с, 2CH ₃); 2.57 (2H, уш. т, CH ₂); 3.33 (2H, уш. т, CH ₂); 11.95 (H, уш. т, NH)		97
10	$C_8H_{15}N_3$	$\frac{62.67}{62.75}$	$\frac{9.70}{9.80}$	$\frac{27.75}{27.45}$	[156–158 (4)]	2.31 (6H, с, 2CH ₃); 2.63 (2H, м, CH ₂); 2.69 (2H, м, CH ₂); 2.73 (3H, уш. д, N–CH ₃)	11.11 (2CH ₃ , пиразольн.); 23.56 (CH ₂); 36.50 (CH ₂); 53.00 (CH ₃ , N–CH ₃); 112.50 (C); 141.00 (2C)	82
10• 2HCl	$C_8H_{17}Cl_2N_3$				255–260	2.31 (6H, с, 2CH ₃); 2.51 (3H, м, N–CH ₃); 2.82 (2H, м, CH ₂); 2.93 (2H, м, CH ₂); 9.2 (H, уш. с, NH)		91

Мы нашли, что путь С является оптимальным и для получения N-метил-производного амина **5**. 3,5-Диметил-4-(2-N-метиламиноэтил)пиразол (**10**) был получен реакцией хлорэтилпиразола **6** с 25% водным метиламином при 60 °С. Характеристики амина **10** и его дихлоргидрата приведены в таблице.

Учитывая препаративную доступность исходных галогенэтилпиразолов **6** и **7**, а также тот факт, что их реакции с аммиаком и метиламином в найденных условиях протекают исключительно как процессы моноалкилирования, можно рассматривать этот подход как наиболее простой и эффективный метод получения незамещенных amino- и N-монозамещенных аминоэтилпиразолов.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Контроль за ходом реакций и индивидуальностью веществ осуществляли методом ТСХ на пластинах Silufol UV-254. Спектры ЯМР ¹H и ¹³C получены на спектрометре Varian VXR-400 в ДМСО-d₆, внутренний стандарт TMS. Характеристики синтезированных соединений представлены в таблице.

Диацетилциклопропан (**1**) синтезировали из ацетилацетона и дибромэтана в присутствии поташа по методике [5].

3,5-Диметил-4-(2-хлорэтил)- (**6**) и 3,5-диметил-4-(2-иодэтил)- (**7**) пиразолы получали по ранее разработанному нами методу [2].

3,5-Диметил-4-(2-диэтиламиноэтил)пиразол (**2**), 3,5-диметил-4-(2-пиперидиноэтил)пиразол (**3**) и 3,5-диметил-4-(2-циклогексиламиноэтил)пиразол (**4**). Реакционную смесь из diketона **1** (0.04 моль), гидразингидрата (0.044 моль) и амина (диэтиламина, пиперидина или циклогексилamina) (0.048 моль) в 200 мл воды перемешивают 10 ч при комнатной температуре, экстрагируют хлороформом (3 × 100 мл). Экстракт сушат сульфатом магния, растворитель отгоняют, остаток перегоняют в вакууме.

3,5-Диметил-4-(2-фталимидоэтил)пиразол (**8**). К 5 г (20 ммоль) иодида **7** в 20 мл ДМФА добавляют 3.9 г (21 ммоль) фталимида калия. Реакция слегка экзотермична, через 5 мин температура реакционной смеси понижается до комнатной. Смесь перемешивают еще 30 мин, затем добавляют 100 мл воды и 30 мл хлороформа, водный слой экстрагируют. Хлороформный раствор промывают 20 мл 2 н. NaOH и 20 мл воды. После упаривания хлороформного раствора и высушивания в вакууме получают 4.3 г (80%) белых кристаллов фталимида пиразола **8**.

3,5-Диметил-4-(2-азидоэтил)пиразол (**9**). Смесь 24 г (0.097 моль) иодида **7** и 6.5 г (0.1 моль) азидата натрия в 130 мл ДМСО перемешивают 3 ч при 60 °С. В реакционную смесь добавляют воду (50 мл) и экстрагируют хлористым метиленом (3 × 50 мл), экстракт дополнительно промывают небольшим количеством ледяной воды и сушат MgSO₄. После удаления растворителя получают 16 г азидата **9** в виде белого кристаллического вещества.

3,5-Диметил-4-(2-аминоэтил)пиразолдихлоргидрат (**5**). А. К 1.01 г (3.74 ммоль) фталимида пиразола **3** в 10 мл этанола добавляют 0.18 мл (18.7 г, 3.74 ммоль) NH₂NH₂ · H₂O и перемешивают при кипячении 2.5 ч (через 15 мин начинает выпадать белый осадок). Затем реакционную смесь охлаждают, выпавший осадок отфильтровывают, промывают 10 мл холодного этанола. К этанольному раствору добавляют конц. HCl до сильнокислой реакции (около 0.3 мл), после чего выпадает белый осадок (для более полного осаждения реакционную смесь оставляют на ночь в холодильнике). Осадок отфильтровывают, промывают небольшим количеством холодного этанола, сушат в вакууме до постоянного веса. Получают 4.9 г (62%) дигидрохлорида амина **5**.

Б. К раствору 1.65 г (10 ммоль) азидата **9** в 20 мл ТГФ добавляют 2.62 г (10 ммоль) Ph₃P в 20 мл ТГФ (реакция сопровождается выделением азота). Через 10 мин к реакционной смеси добавляют 3.6 мл воды и перемешивают 15 ч до полного прекращения выделения азота. Реакционную смесь концентрируют и продукт экстрагируют 10% раствором HCl (2 × 80 мл), затем экстракт промывают хлористым метиленом (2 × 50 мл) и концентрируют при пониженном давлении, остаток высушивают в вакууме. Получают 2 г соли **5** · 2HCl.

В. Смесь 2 г (8 ммоль) иодида **7** в 10 мл 20% водного аммиака нагревают 15 ч при 60 °С в запаянной ампуле. Реакционную смесь концентрируют в вакууме и остаток обрабатывают раствором NaOH (0,96 г, 24 ммоль в 2.4 мл воды), затем экстрагируют хлороформом (3 × 10 мл), для лучшей экстракции его высаливают поташом. Получают 0.9 г целевого амина **5** в виде бесцветного масла, которое кристаллизуется после перегонки. Обработка полученного амина **5** 3-кратным избытком соляной кислоты дает соль **6** · 2HCl.

3,5-Диметил-4-(2-метиламиноэтил)пиразол (10). Смесь 7.5 г (30 ммоль) иодида **7** в 10 мл 25% водного раствора метиламина нагревают 15 ч при 60 °С в запаянной ампуле. Реакционную смесь концентрируют в вакууме и остаток обрабатывают раствором NaOH (3.6 г, 90 ммоль в 9 мл воды), затем экстрагируют хлороформом (3 × 10 мл), для лучшей экстракции его высаливают поташом. Получают 3.76 г целевого амина **10** в виде желтоватого масла, которое кристаллизуется после перегонки.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 98-03-3287а).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Н. С. Зефилов, Т. С. Кузнецова, С. И. Кожушков, Ш. Г. Ахметов, Н. С. Садыков, А. М. Магеррамов, *XTC*, 847 (1981).
2. N. S. Zefirov, S. I. Kozhushkov, T. S. Kuznetsova, *Tetrahedron*, **38**, 1693 (1982).
3. Н. С. Зефилов, С. И. Кожушков, Т. С. Кузнецова, *XTC*, 801 (1983).
4. N. S. Zefirov, S. I. Kozhushkov, T. S. Kuznetsova, B. A. Ershov, S. I. Selivanov, *Tetrahedron*, **42**, 709 (1986).
5. Н. С. Зефилов, С. И. Кожушков, Т. С. Кузнецова, Л. С. Сурмина, З. А. Ращупкина, *ЖОрХ*, **19**, 541 (1983).
6. J. C. Sheehan, W. A. Bolhofer, *J. Am. Chem. Soc.*, **72**, 2786 (1950).
7. H. Staudinger, J. Meyer, *Helv. Chim. Acta*, **2**, 635 (1919).
8. P. A. Wade, P. A. Kondracki, P. J. Carrol, *J. Am. Chem. Soc.*, **113**, 8807 (1991).

Московский государственный
университет им. М. В. Ломоносова,
Москва 119899, Россия
e-mail: koko@org.chem.msu.ru
elaver@org.chem.ru

Поступило в редакцию 30.08.99

^aInstitut of Organic Chemistry,
Georg-August-University of Goettingen,
Tammannstrasse 2, D-37077 Goettingen,
Germany
e-mail: skozhus@gwdg.de