ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ, 2019, том 55, № 8, с. 1167–1171

УДК 547.773

ИЗУЧЕНИЕ РЕАКЦИИ ГЕТЕРОЦИКЛИЗАЦИИ ИЗОНИТРОЗО-β-ДИКЕТОНОВ С ГИДРАЗИНГИДРАТОМ И АЛКИЛГИДРАЗИНАМИ

© 2019 г. В. В. Ефимов[a, *], Е. В. Неупокоева[a], И. В. Петерсон[b], А. В. Любяшкин[a], Г. А. Субоч[a], М. С. Товбис[a]

[a] *ФГБОУ ВО «Сибирский государственный университет науки и технологий им. академика М.Ф. Решетнева», 660037, Россия, г. Красноярск, проспект им. газеты Красноярский рабочий 31*
**e-mail: efimov-viktor@mail.ru*

[b] *«Институт химии и химической технологии СО РАН – обособленное подразделение ФИЦ КНЦ СО РАН», 660036, Россия, г. Красноярск, Академгородок 50, стр. 24*

Поступила в редакцию 24 января 2019 г.
После доработки 2 апреля 2019 г.
Принята к публикации 23 апреля 2019 г.

Осуществлен синтез нового изонитрозодикетона с 1-нафтильным заместителем. В результате его конденсации с гидразингидратом впервые был выделен 3-метоксиметил-5-(нафталин-1-ил)-4-нитрозо-1*H*-пиразол. Исследована реакция циклоароматизации изонитрозо-β-дикетонов, содержащих 1-нафтильный, фенильный и одновременно метоксиметильный заместители, с алкилгидразинами. Строение впервые полученного 1-(нафталин-1-ил)-4-метокси-1,2,3-бутантрион-2-оксима, продукта его конденсации с гидразингидратом, а также новых *N*-алкилзамещенных 4-нитрозо-1*H*-пиразолов подтверждено ИК, УФ, ЯМР спектроскопией на ядрах ^{1}H, ^{13}C и масс-спектрометрией.

Ключевые слова: гетероциклизация, алкилгидразины, гидразингидрат, 4-нитрозо-1*H*-пиразол, изонитрозодикетон, ЯМР-спектроскопия, тонкослойная хроматография.

DOI: 10.1134/S0514749219080032

Одной из важных задач современной медицины является поиск и создание новых лекарственных средств, обладающих высокой фармакологической активностью и минимальными побочными эффектами [1].

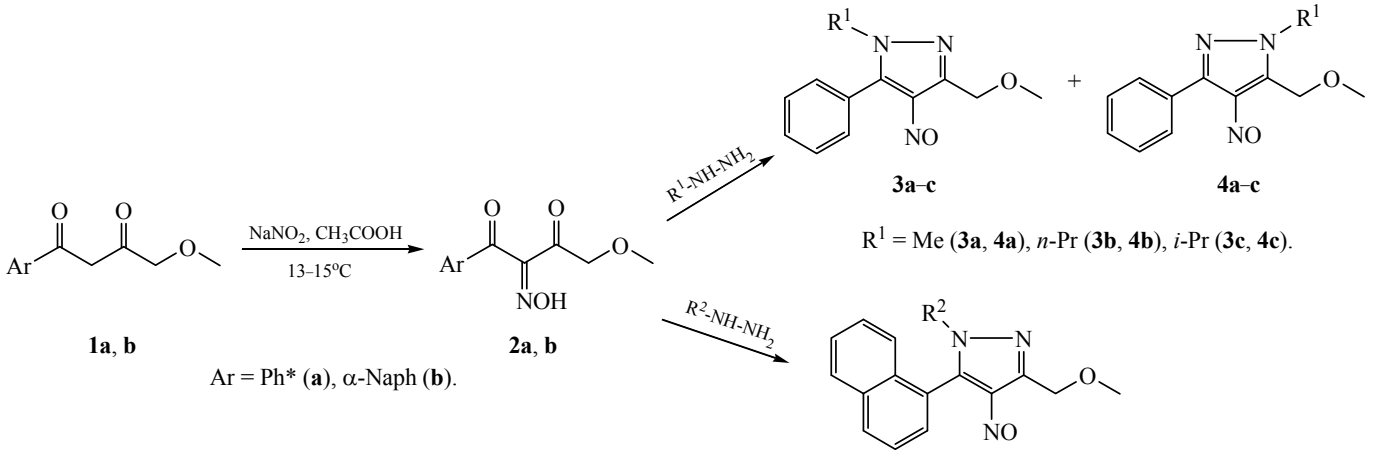
Сложность в изучении биологически активных веществ обусловлена многообразием факторов, которые необходимо учитывать для достижения максимальной эффективности [2]. Одним из таких факторов является взаимное влияние заместителей в молекуле перспективных соединений.

Известно, что наличие гетероциклического фрагмента в соединении оказывает влияние на его активность [3]. В этой связи гетероциклические производные представляют большой интерес как основа для формирования биоактивной модели. Известную роль в создании лекарственных препаратов играют производные пиразола, которые используются для получения анальгетиков, антипиретиков и др. [4].

Целью данной работы является синтез ранее неизвестных соединений ряда нитрозопиразола, которые могут служить синтонами для получения новых биологически активных веществ. Мы исходили из того, что введение в ядро пиразола таких полярных заместителей, как аминогруппа и метоксиметильная группа, способны влиять на полярность молекулы и приводить к изменению её биологической активности. Способность нитрозосоединений легко восстанавливаться до аминов открывает большие возможности для дальнейшей модификации молекул и введения различных фармакофорных групп.

Ранее был получен дикетон с фенильным и метоксиметильным заместителями **1a**, а также продукт его нитрозирования **2a** [5]. Аналогичным способом, конденсацией Кляйзена, из 1-ацетилнафталина и метилового эфира метоксиуксусной кислоты нами синтезирован ранее неизвестный 4-метокси-1-(нафталин-1-ил)-1,3-бутандион **1b**.

Схема 1.



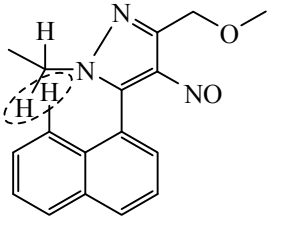
Обработка **1b** нитритом натрия в уксусной кислоте привела к изонитрозодикетону **2b**, строение которого подтверждено на основании ЯМР и ИК спектроскопии. Исследование реакции циклоконденсации соединений **2a**, **b** с алкилгидразинами позволило впервые получить серию *N*-алкилзамещенных нитрозопиразолов с фенильным или 1-нафтильным и одновременно метоксиметильным заместителями (схема 1).

Взаимодействие алкилгидразинов по карбонильным группам изонитрозо-β-дикетонов может осуществляться с образованием смеси изомеров. Это объясняется различной электрофильной активностью карбонильных групп по причине электронных и стерических эффектов, оказываемых окружающими их заместителями. Такое явление давно известно и наблюдалось, например, для реакции β-дикетонов с производными гидразина [6].

И действительно, в случае конденсации 4-метокси-1-фенил-1,2,3-бутантрион-2-оксима с метил-, *н*-пропил- и *изо*-пропилгидразинами по данным ТСХ образовывалась смесь из двух изомеров **3** и **4** (схема 1). Очистку и разделение изомерных соединений проводили методом колоночной хроматографии. В результате, в каждом случае получали по две фракции зеленого цвета. Было установлено, что при упаривании элюента при комнатной температуре для всех получаемых продуктов первая вышедшая из колонки фракция со временем приобретала желтоватое окрашивание (**3a**, **b**, **c**), в то время как вторая оставалась в виде зеленой маслянистой жидкости для *N*-метил- и *N*-пропил-4-нитрозо-1*H*-пиразолов (**4a**, **b**) и в виде зеленых кристаллов для *N*-изопропил-4-нитрозо-1*H*-пиразола (**4c**). В УФ спектрах всех изомеров наблюдалось поглощение в области 680 нм, что подтверждает наличие нитрозогруппы (*n*-π*-переход) [7].

Замена фенильного заместителя на 1-нафтильный приводила к образованию лишь одного соединения в реакции с метил-, этил- и изопропилгидразинами. Продукты **5a–c** – выделяли в виде зеленого масла, **5d** – в виде зеленых кристаллов. В УФ спектрах соединений **5a–c** наблюдалось поглощение нитрозогруппы в области 650–680 нм, в спектрах ЯМР ^{1}H присутствовали сигналы всех протонов. Интересно, что для соединения **5c** сигналы метиленовых протонов *N*-этильного заместителя регистрировались с различными хим. сдвигами в виде двух квинтетов, а не квадруплетов, как это ожидалось. Очевидно, неэквивалентность протонов и дополнительное расщепление сигнала в **5c** возникает за счет взаимодействия одного из двух метиленовых протонов с протоном в положении *8* 1-нафталинового заместителя (схема 2).

Схема 2.



Следовательно, можно утверждать, что в реакции циклизации изонитрозодикетона с этилгидразином сначала участвует незамещенная аминогруппа алкилгидразина и алифатическая карбонильная группа дикетона, а на второй стадии – менее электрофильная карбонильная группа нафталина взаимодействует с *N*-алкиламиногруппой гидразина. В результате, при такой последовательности протекания конденсаций, образуется лишь один изомер нитрозопиразола, в котором *N*-алкильная группа располагается при атоме азота, ближнем к нафталиновому заместителю.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Ход реакции и чистоту соединений контролировали методами ТСХ на пластинах Sorbfil марки ПТСХ-АФ-В (Россия) в системе этилацетат–толуол (1:2), пятна детектировали в ультрафиолетовом свете. УФ спектры записывали на спектрофотометре HELIOS OMEGA в этаноле. ИК спектры получены на ИК микроскопе SpecTRA TECH InspectIR на базе ИК Фурье-спектрофотометра Impact 400. Запись масс-спектров проводилась на приборе Shimadzu LC/MS-2020 с колонкой RAPTOR ARC-18 (100). Спектры ЯМР ^{1}H (600.13 МГц) и ^{13}C (150.90 МГц) регистрировали в ДМСО-d_6 на приборе Bruker Avance III 600.

4-Метокси-1-(нафталин-1-ил)бутан-1,2,3-трион-2-оксим (2b). Навеску 10.6 г (0.05 моль) 4-метокси-1-(нафталин-1-ил)-1,3-бутандиона растворяли в 50 мл уксусной кислоты. Смесь охлаждали до 13°C на ледяной бане и небольшими порциями в течение 1 ч добавляли 3.8 г (0.055 моль) нитрита натрия при интервале температур от 12 до 15°C. После добавления разбавляли 10 кратным (по объему) избытком воды. Осадок отфильтровывали и промывали водой. Выход 10.4 (86%), белые хлопья, т.пл. 152–153°C. ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 1709 (C=O), 1649 (C=N), 1539 (N=O). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 3.33 с (3H, CH_3), 4.72 с (2H, CH_2O), 7.63–8.29 м (7H$_{аром}$), 9.05 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 58.97, 73.44, 125.00, 125.49, 127.37, 129.24, 129.54, 129.72, 129.87, 133.78, 134.43, 134.53, 136.05, 154.57, 194.27. Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 271 (5) $[M]^+$, 254 (25), 155 (100), 127 (95), 45 (97).

***N*-Метил-3-метоксиметил-4-нитрозо-5-фенил-1*H*-пиразол (3a, 4a).** Навеску 0.2 г (1 ммоль) 4-метокси-1-фенил-1,2,3-бутантрион-2-оксима растворяли в 0.5 мл этанола. Добавляли 0.05 (1.1 ммоль) метилгидразина. В течение 2 ч 10 мин перемешивали. Ход реакции контролировали методом ТСХ. Раствор экстрагировали диэтиловым эфиром, упаривали. Остаток адсорбировали на силикагеле и пропускали через колонку. Выход 0.07 г (30%), в виде зеленого масла. УФ спектр, $\lambda_{макс}$, нм (log ε): 678 (60). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 1383 (CH_3), 1104 (CH_2OCH_3), 768 (C_6H_5). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 3.32 с (3H, CH_3), 3.90 с (3H, NCH_3), 4.30 с (2H, CH_2), 7.66–7.90 м (5H$_{аром}$). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 37.89, 58.41, 66.76, 126.74, 129.04, 130.91, 131.14, 159.10. Найдено, %: C 61.56; H 5.27; N 18.24. $C_{12}H_{13}N_3O_2$. Вычислено, %: C 62.33; H 5.67; N 18.17.

3-Метоксиметил-4-нитрозо-*N*-пропил-5-фенил-1*H*-пиразол (3b, 4b). Навеску 0.2 г (0.9 ммоль) 4-метокси-1-фенилбутан-1,2,3-трион-2-оксима растворяли в 1 мл этанола и добавляли 0.08 г (1.1 ммоль) *н*-пропилгидразина. Смесь перемешивали в течение 1 ч 50 мин. Экстрагировали диэтиловым эфиром и очищали на колонке. Выход 0.06 г (25%), зеленое масло. УФ спектр, $\lambda_{макс}$, нм (log ε): 678 (43). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 1386 (NO), 1100 (CH_2OCH_3), 768 ($C_{10}H_7$). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м. д.: 0.78 т (3H, $C\underline{H}_2CH_3$), 1.81 к (2H, $C\underline{H}_2CH_3$), 3.32 с (3H, CH_3), 4.13 т (2H, $C\underline{H}_2C_2H_5$), 4.31 с (2H, CH_2), 7.66–7.82 м (5H$_{аром}$). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 11.04, 22.55, 51.23, 58.34, 66.81, 126.86, 129.15, 130.84, 130.99, 159.18. Найдено, %: C 64.71; H 6.34; N 16.05. $C_{14}H_{17}N_3O_2$. Вычислено, %: C 64.85; H 6.61; N 16.20.

***N*-Изопропил-3-метоксиметил-4-нитрозо-5-фенил-1*H*-пиразол (3c, 4c).** Навеску 0.2 г (0.9 ммоль) 4-метокси-1-фенилбутан-1,2,3-трион-2-оксима растворяли в минимальном растворе этанола. Добавляли 0.08 г (1.1 ммоль) изопропилгидразина и перемешивали в течение 2 ч. После экстракции проводили очистку на колонке. Выход 0.11 г (45%), зеленое масло. УФ спектр, $\lambda_{макс}$, нм (log ε): 678 (44). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3220 (NHC), 1377 (NO), 1100 (CH_2OCH_3), 766 (C_6H_5). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 1.58 д [6H, $CH(C\underline{H}_3)_2$], 3.54 с (3H, CH_3), 4.47 с (CH_2), 4.71 м [1H, $C\underline{H}(CH_3)_2$], 7.62–7.73 м (5H$_{аром}$). Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 259 (38.5) $[M]^+$, 157 (16.7), 104 (100.0), 43 (40.1), 18 (11.3).

3-Метоксиметил-5-(нафталин-1-ил)-4-нитрозо-1*H*-пиразол (5a). Навеску 0.08 г (0.3 ммоль) 4-метокси-1-(нафталин-1-ил)-1,2,3-бутантрион-2-оксима растворяли в минимальном объеме спиртового раствора (4 мл) и добавляли гидразингидрат 0.033 г (0.66 ммоль). Ход реакции контролировали

с помощью ТСХ. Перемешивали в течение 3 ч. Экстрагировали, экстракт очищали на колонке. Выход 0.03 г (35%), зеленые кристаллы. УФ спектр, $\lambda_{макс}$, нм (log ε): 685 (25). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 3.60 с (3H, CH_3), 4.65 с (2H, CH_2O), 7.53–8.27 м (7$H_{аром}$), 10.54 с (1H, NH). Масс спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 267 (98.24) $[M]^+$, 153 (100), 127 (60.87), 45 (25.43).

***N*-Метил-3-метоксиметил-5-(нафталин-1-ил)-4-нитрозо-1*H*-пиразол (5b).** Навеску 0.1 г (0.4 ммоль) 4-метокси-1-(нафталин-1-ил)-1,2,3-бутантрион-2-оксима растворяли в 2 мл этанола и добавляли 0.024 г (0.52 ммоль) метилгидразина. Реакционную массу перемешивали. Спустя 2 ч 10 мин раствор экстрагировали. Очистку проводили методом колоночной хроматографии. Выход 0.025 г (27%), зеленое масло. УФ спектр, $\lambda_{макс}$, нм (log ε): 683 (54). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 1345 (CH_3), 1096 (CH_2OCH_3), 798 ($C_{10}H_7$). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 3.39 с (3H, CH_3), 3.68 с (3H, NCH_3), 4.50 с (2H, CH_2), 7.49–8.13 м (7$H_{аром}$). Найдено, %: C 67.94, H 5.45, N 15.07. $C_{16}H_{15}N_3O_2$. Вычислено, %: C 68.31, H 5.37, N 14.94.

3-Метоксиметил-5-(нафталин-1-ил)-4-нитрозо-*N*-этил-1*H*-пиразол (5c). Навеску 0.2 г (0.7 ммоль) 4-метокси-1-(нафталин-1-ил)-1,2,3-бутантрион-2-оксима растворяли в 1.5 мл этанола и добавляли 0.055 г (0.9 ммоль) этилгидразина и перемешивали в течение 2.5 ч. Экстрагировали эфиром, экстракт очищали на колонке. Выход 0.055 г (25%), зеленое масло. УФ-спектр, $\lambda_{макс}$, нм (log ε): 683 (52). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м. д.: 0.67 т (3H, $CH_2C\underline{H}_3$), 1.69 к (2H, $C\underline{H}_2CH_3$), 3.38 с (3H, CH_3), 3.98 с (2H, CH_2), 7.46–8.13 м (7$H_{аром}$). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 10.99, 22.38, 51.31, 58.40, 124.46, 124.70, 125.72, 127.05, 128.00, 128.98, 130.05, 131.16, 132.00, 133.35 160.20. Найдено, %: C 69.22, H 5.72, N 14.14. $C_{17}H_{17}N_3O_2$. Вычислено, %: C 69.14, H 5.80, N 14.23.

***N*-Изопропил-3-метоксиметил-5-(нафталин-1-ил)-4-нитрозо-1*H*-пиразол (5d).** Навеску 0.2 г (0.7 ммоль) 4-метокси-1-(нафталин-1-ил)-бутан-1,2,3-трион-2-оксима растворяли в 2 мл этанола. К раствору добавляли 0.065 г (0.9 ммоль) изопропилгидразина. Реакционную массу перемешивали в течение 1 ч. Экстрагировали и очищали на колонке. Выход 0.176 г (77%), кристаллы бирюзового цвета, т.пл. 113–115°C. УФ спектр, $\lambda_{макс}$, нм (log ε): 682 (58). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 1386 (NO), 1113 (CH_2OCH_3), 798 ($C_{10}H_7$). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м. д.: 1.35 д и 1.41 д [6H, $CH(C\underline{H}_3)_2$], 3.40 с (3H, CH_3), 4.14–4.18 м [1H, $C\underline{H}(CH_3)_2$], 4.51 с (2H, CH_2) 7.44–8.14 м (7$H_{аром}$). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 21.86, 22.43, 51.49, 58.43, 66.83, 124.56, 125.81, 127.11, 128.05, 129.00, 129.80, 131.07, 132.13, 133.36, 160.17. Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 309 (94.8) $[M]^+$, 292 (92.1), 262 (45.8), 236 (55.2), 220 (41.2), 179 (40.6), 154 (100.0).

БЛАГОДАРНОСТИ

Работа выполнена с использованием оборудования Центра коллективного пользования ФИЦ КНЦ СО РАН.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Gopinath M. *Medicinal Chemistry Research*. **2017**, *11*, 3046. doi 10.1007/s00044-017-2002-y
2. Солдатенков А.Т. *Основы органической химии лекарственных веществ*. М.: Мир, **2003**, 191 с.
3. Zhang T.Y. *Adv. Heterocycl. Chem*. **2017**, *121*, 1. doi 10.1016/bs.aihch.2016.05.001
4. Данилова Е.А., Исляйкин М.К. *Введение в химию и технологию химико-фармацевтических препаратов*. Ред. Г.П. Шапошников. Иваново: ИГХТУ, **2002**, 284 с.
5. Ефимов В.В., Любяшкин А.В., Товбис М.С., Субоч Г.А. *Усп. совр. естест*. **2015**, *12*. 42.
6. Cameron M., Gowenlock B.G., Boyd S.F. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, **1996**, *11*, 2271. doi 10.1039/P29960002271
7. Пентин Ю.А., Курамшина Г.М. *Основы молекулярной спектроскопии*. М.: Мир; БИНОМ. Лаборатория знаний, **2008**, 243 с.

Studying the Heterocyclization Reactions of Isonitroso-β-diketones with Hydrazine Hydrate and Alkyl Hydrazines

V. V. Efimov[a, *], E. V. Neupokoeva[a], I. V. Peterson[b], A. V. Lyubyashkin[a], G. A. Suboch[a], and M. S. Tovbis[a]

[a] *Reshetnev Siberian State University of Science and Technology, 660037, Russia, Krasnoyarsk, pr. im. gazety Krasnoyarskij rabochij 31*
**e-mail: efimov-viktor@mail.ru*

[b] *Institute of Chemistry and Chemical Technology SB, RAS, 660036, Russia, Krasnoyarsk, ul. Akademgorodok 50, build. 24*

Received January 24, 2019; revised April 2, 2019; accepted April 23, 2019

The synthesis of a new isonitrosodiketone with a 1-naphthyl substituent was carried out. As a result of its condensation with hydrazine hydrate, 3-methoxymethyl-5-(naphthalen-1-yl)-4-nitroso-1*H*-pyrazole was first isolated. The cycloaromatization reaction of isonitroso-β-diketones containing 1-naphthyl, phenyl and methoxymethyl substituents with alkyl hydrazines has been studied. The structure of the first-produced 1-(naphthalen-1-yl)-4-methoxy-1,2,3-butantrione-2-oxime, its condensation product with hydrazine hydrate, as well as new *N*-alkyl-substituted 4-nitroso-1*H*-pyrazoles confirmed by NMR ^{1}H, ^{13}C, IR, UV spectroscopy and mass spectrometry.

Keywords: heterocyclization, alkyl hydrazines, hydrazine hydrate, 4-nitroso-1*H*-pyrazole, isonitrosodiketone, NMR spectroscopy, thin layer chromatography