

УДК 547.748.3 + 547.774

АДДУКТ 3-МЕТИЛ-4,5-ДИГИДРО-1*H*-ПИРАЗОЛ-5-ОНА И 1,4-ДИФЕНИЛБУТ-2-ЕН-1,4-ДИОНА В РЕАКЦИЯХ С ПЕРВИЧНЫМИ АМИНАМИ

© 2020 г. А. Н. Андин*

ФГАОУ ВО «Дальневосточный федеральный университет»,
690922, Россия, г. Владивосток, о. Русский, Университетский пр., корпус L
*e-mail: andin.an@dvfu.ru

Поступила в редакцию 02 октября 2020 г.
После доработки 13 октября 2020 г.
Принята к публикации 15 октября 2020 г.

N-Гетероциклизацией аддукта 3-метил-4,5-дигидро-1*H*-пиразол-5-она и 1,4-дифенилбут-2-ен-1,4-диона получен ряд соединений, содержащих полизамещенные изолированные пиррольный и пиразольный циклы.

Ключевые слова: 1,4-дифенилбут-2-ен-1,4-дион, таутомерия пиразолонов, полизамещенные пирролы.

DOI: 10.31857/S0514749220120204

Изомерные пиразолоны и их производные находят широкое применение в органическом синтезе, в частности, для получения ряда лекарственных препаратов анальгетического и противовоспалительного действия (антипирин, анальгин, фенилбутазон).

Использование пиразолонов как метиленактивных соединений в реакции Михаэля позволяет получать полифункциональные аддукты, в частности, с халконами [1–5]. При взаимодействии указанных аддуктов с ацетатом аммония образуются производные пиразоло[3,4-*b*]пиридина [4, 5], которые могут обладать антидиабетическим действием [5].

Нами была изучена *N*-гетероциклизация аддукта 3-метил-4,5-дигидро-1*H*-пиразол-5-она и 1,4-дифенилбут-2-ен-1,4-диона при взаимодействии с ацетатом аммония и первичными алифатическими и ароматическими аминами.

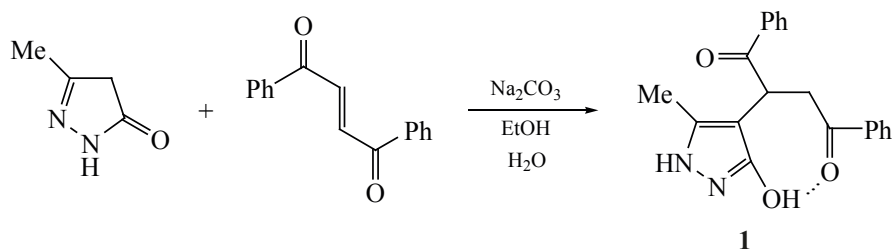
Аддукт **1** был получен конденсацией исходных соединений в этаноле в присутствии карбоната натрия (схема 1). Выход составил 75%.

В ИК спектре характеристичны интенсивная полоса поглощения двух жирноароматических C=O при 1679 см⁻¹, полоса поглощения NH при 3339 см⁻¹ и широкая полоса поглощения енольного OH в области 2740 см⁻¹, что доказывает структуру 3-гидрокси-таутомера, стабилизированного внутримолекулярной водородной связью. Это согласуется с литературными данными, что аналогичный аддукт с халконом представлен таутомером с гидроксигруппой в положении 3 пиразола [3].

Для аддукта **1** было изучено взаимодействие с первичными аминами. Реакции проводили при кипячении в уксусной кислоте в течение 0.5–2 ч, используя 2-кратный избыток амина, в результате с выходами 67–97% были выделены соединения **2a–h**, содержащие полизамещенные изолированные пиррольный и пиразольный циклы (схема 2).

В ИК спектрах наблюдаются полосы поглощения NH пиразола в области 3450 см⁻¹ и енольного OH в области 2700 см⁻¹. Анализ спектров ЯМР ¹H показывает наличие двух таутомерных форм **2** и **3**

Схема 1.



с существенным преобладанием первой, причем их соотношение для разных производных может существенно изменяться – от 60:1 ($R = \text{Me}, \text{PhCH}_2$) до 7:5 ($R = 4\text{-O}_2\text{NC}_6\text{H}_4$). В спектрах ЯМР ^1H характеристичен сигнал пиррольного H^4 в области 6.3–6.5 м.д., а в спектрах ЯМР ^{13}C – сигналы C^4 , C^5 и C^3 пиразольного цикла в области 98, 137 и 159 м.д. соответственно и C^3 , C^4 пиррольного цикла в области 110–114 м.д.

Ранее описаны конденсации 1,4-дифенилбут-2-ен-1,4-диона и его производных с циклическими кетонами [6, 7], димедоном [8] и малонитрилом [9], приводящие к полифункциональным аддуктам, для которых далее изучалась *N*-гетероциклизация. При использовании в качестве доноров енаминоэфиров в одну стадию образуются полизамещенные пирролы [10, 11].

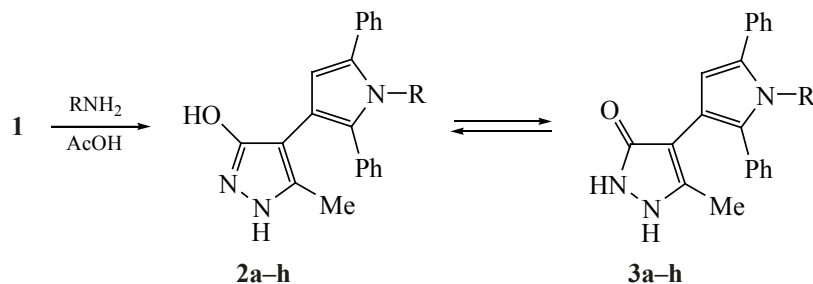
Замещенные полиарилпирролы представляют интерес в плане потенциальной биологической активности. Так, они могут быть перспективны для поиска противоартритных [12], антидиабетических средств [13], а также средств для терапии болезни Альцгеймера [14]. Также изучены флуоресцентные свойства некоторых арилпирролов [15].

2-(3-Гидрокси-5-метил-1*H*-пиразол-4-ил)-1,4-дифенилбутан-1,4-дион (1). Смесь 0.108 г

(1.1 ммоль) 3-метил-4,5-дигидро-1*H*-пиразол-5-она и 0.236 г (1 ммоль) 1,4-дифенилбут-2-ен-1,4-диона растворили в 5 мл этанола при нагревании, добавили раствор 21 мг (0.2 ммоль) карбоната натрия в 0.5 мл воды и кипятили 0.5 ч. Охладили, вылили в насыщенный водный раствор хлорида натрия, добавили 1 мл концентрированной соляной кислоты. Выделившийся осадок отфильтровали, промыли водой, сушили, далее промыли диэтиловым эфиром (3×5 мл). Выход 250 мг (75%). Светло-бежевые кристаллы, т.пл. 198–199°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3339 (NH), 2740 (OH), 1679 (C=O), 1598, 1508 (C=C аром.). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 2.02 с (3H, CH_3), 3.11 д.д. (1H, H^3 , J 3.1, 18.0 Гц), 4.08 д.д. (1H, H^3 , J 10.8, 18.0 Гц), 5.04 д.д. (1H, H^2 , J 3.1, 10.8 Гц), 7.44–7.61 м ($5\text{H}_{\text{аром}}$), 7.65 т (1 $\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.3 Гц), 7.99 д (2 $\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.1 Гц), 8.01 д (2 $\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.1 Гц), 11.10 уш.с (2H, NH, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 10.4, 36.7, 39.8, 97.3, 128.0, 128.2, 128.6, 128.8, 132.9, 133.3, 136.0, 136.4, 137.5, 159.0, 197.2, 198.6. Найдено, %: C 71.60; H 5.52; N 8.45. $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$. Вычислено, %: C 71.84; H 5.43; N 8.38. M 334.37.

Общая методика получения соединений 2а–h. Раствор 0.1 г (0.3 ммоль) аддукта **1** и 0.6 ммоль ацетата аммония или соответствующего

Схема 2.



$R = \text{H}$ (a), Me (b), PhCH_2 (c), Ph (d), 4- ClC_6H_4 (e), 4- $\text{O}_2\text{NC}_6\text{H}_4$ (f), 4- $\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$ (g), 1-нафтил (h).

амин в 4 мл уксусной кислоты кипятили 0.5–2 ч, охладили, вылили в насыщенный водный раствор хлорида натрия. Выделившийся осадок отфильтровали, промыли водой, сушили, далее промыли 5 мл диэтилового эфира.

5-Метил-4-(2,5-дифенил-1Н-пиррол-3-ил)-1Н-пиразол-3-ол (2а). Соотношение таутомеров **2а:3а** = 6:1. Выход 68 мг (72%). Светло-розовые кристаллы, т.пл. 251–252°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3460 (NH), 3437 (NH), 2710 (OH), 1602, 1525, 1491 (C=C аром.). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.73 с (3H, CH₃), 6.48 д (1H, H⁴, J 2.7 Гц), 7.13–7.20 м (2H_{аром}), 7.29 т (2H_{аром}, J 7.7 Гц), 7.36 т (2H_{аром}, J 7.7 Гц), 7.49 д (2H_{аром}, J 7.3 Гц), 7.75 д (2H_{аром}, J 7.4 Гц), 10.80 уш.с (2H, NH, OH), 11.16 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 10.6, 98.4, 110.3, 113.2, 123.8, 125.7, 126.1, 128.1, 128.6, 129.9, 131.4, 132.6, 133.7, 136.8, 159.3. Найдено, %: C 76.30; H 5.57; N 13.22. C₂₀H₁₇N₃O. Вычислено, %: C 76.17; H 5.43; N 13.32. M 315.37.

5-Метил-4-(1-метил-2,5-дифенил-1Н-пиррол-3-ил)-1Н-пиразол-3-ол (2б). Соотношение таутомеров **2б:3б** = 60:1. Выход 75 мг (76%). Светло-розовые кристаллы, т.пл. 150–152°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3420 (NH), 2750 (OH), 1601, 1491 (C=C аром.). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.52 с (3H, CH₃), 3.50 с (3H, CH₃N), 6.23 с (1H, H⁴), 7.24–7.40 м (6H_{аром}), 7.45 т (2H_{аром}, J 7.7 Гц), 7.53 д (2H_{аром}, J 8.4 Гц), 10.50 уш.с (2H, NH, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 10.8, 34.5, 98.4, 111.1, 113.3, 127.0, 127.1, 128.5, 128.7, 129.0, 130.3, 133.5, 134.8, 137.1, 159.7. Найдено, %: C 76.37; H 5.90; N 12.65. C₂₁H₁₉N₃O. Вычислено, %: C 76.57; H 5.81; N 12.76. M 329.40.

4-(1-Бензил-2,5-дифенил-1Н-пиррол-3-ил)-5-метил-1Н-пиразол-3-ол (2с). Соотношение таутомеров **2с:3с** = 60:1. Выход 0.11 г (91%). Светло-розовые кристаллы, т.пл. 180–182°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3440 (NH), 2746 (OH), 1601, 1517, 1495 (C=C аром.). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.50 с (3H, CH₃), 5.22 с (2H, CH₂), 6.31 с (1H, H⁴), 6.59 д (2H_{аром}, J 7.0 Гц), 7.04–7.14 м (3H_{аром}), 7.17–7.29 м (6H_{аром}), 7.35 т (2H_{аром}, J 7.6 Гц), 7.41 д (2H_{аром}, J 7.1 Гц), 10.70 уш.с (2H, NH, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 10.4, 48.0, 97.8, 111.9, 113.9, 125.5, 126.7, 126.9, 128.2, 128.3, 128.6, 130.1, 133.0, 133.2, 133.3, 134.5, 136.8, 139.2, 159.2. Найдено, %:

C 79.80; H 5.61; N 10.44. C₂₇H₂₃N₃O. Вычислено, %: C 79.97; H 5.72; N 10.36. M 405.49.

5-Метил-4-(1,2,5-трифенил-1Н-пиррол-3-ил)-1Н-пиразол-3-ол (2д). Соотношение таутомеров **2д:3д** = 25:1. Выход 0.114 г (97%). Светло-розовые кристаллы, т.пл. 281–282°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3440 (NH), 2680 (OH), 1599, 1523, 1495 (C=C аром.). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.54 с (3H, CH₃), 6.48 с (1H, H⁴), 6.94 д (2H_{аром}, J 7.8 Гц), 7.02–7.08 м (4H_{аром}), 7.09–7.16 м (4H_{аром}), 7.19 т (2H_{аром}, J 7.2 Гц), 7.24–7.29 м (3H_{аром}), 10.70 уш.с (2H, NH, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 10.4, 97.8, 112.0, 113.3, 126.2, 126.4, 127.6, 127.7, 128.0, 128.1, 128.8, 129.1, 130.2, 132.7, 132.8, 132.9, 133.7, 137.9, 138.7, 158.6. Найдено, %: C 79.53; H 5.50; N 10.66. C₂₆H₂₁N₃O. Вычислено, %: C 79.77; H 5.41; N 10.73. M 391.47.

5-Метил-4-(2,5-дифенил-1-(4-хлорфенил)-1Н-пиррол-3-ил)-1Н-пиразол-3-ол (2е). Соотношение таутомеров **2е:3е** = 15:1. Выход 85 мг (67%). Светло-розовые кристаллы, т.пл. 290–292°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3439 (NH), 2670 (OH), 1601, 1526, 1493 (C=C аром.). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.49 с (3H, CH₃), 6.47 с (1H, H⁴), 6.96 д (2H_{аром}, J 8.1 Гц), 7.03–7.10 м (4H_{аром}), 7.11–7.19 м (4H_{аром}), 7.23 т (2H_{аром}, J 7.4 Гц), 7.32 д (2H_{аром}, J 8.6 Гц), 9.35 уш.с (1H, OH), 11.05 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 10.8, 97.7, 112.7, 114.9, 126.8, 126.9, 128.2, 128.5, 128.6, 129.1, 130.7, 131.3, 132.2, 132.9, 133.0, 133.1, 134.1, 137.0, 138.1, 159.9. Найдено, %: C 73.11; H 4.87; N 9.76. C₂₆H₂₀ClN₃O. Вычислено, %: C 73.32; H 4.73; N 9.87. M 425.91.

5-Метил-4-(1-(4-нитрофенил)-2,5-дифенил-1Н-пиррол-3-ил)-1Н-пиразол-3-ол (2ф). Соотношение таутомеров **2ф:3ф** = 7:5. Выход 90 мг (69%). Светло-желтые кристаллы, т.пл. 285–287°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3435 (NH), 2670 (OH), 1599 (C=C аром.), 1524 (NO₂), 1497 (C=C аром.), 1346 (NO₂). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д., (таутомер **2ф**): 1.50 с (3H, CH₃), 6.52 с (1H, H⁴), 6.96 д (2H_{аром}, J 7.8 Гц), 7.08 д (2H_{аром}, J 7.8 Гц), 7.13–7.28 м (8H_{аром}), 8.10 д (2H_{аром}, J 8.9 Гц), 9.80 уш.с (1H, OH), 11.10 уш.с (1H, NH); (таутомер **3ф**): 1.94 с (3H, CH₃), 6.99 с (1H, H⁴), 7.13–7.28 м (5H_{аром}), 7.31 т (1H_{аром}, J 7.4 Гц), 7.37 т (2H_{аром}, J 7.7 Гц), 7.46 т (2H_{аром}, J 7.7 Гц), 7.64 д (2H_{аром}, J 7.3 Гц), 7.82 д

(2H_{аром}, J 7.4 Гц), 9.80 уш.с (1H, OH), 11.10 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-d₆), δ, м.д.: 10.8, 11.1, 95.8, 97.3, 112.0, 113.7, 115.4, 115.7, 123.9, 124.4, 124.7, 127.1, 127.2, 127.5, 128.0, 128.4, 128.7, 128.8, 128.9, 129.4, 130.5, 130.6, 130.8, 131.5, 132.6, 132.7, 132.8, 134.2, 137.0, 138.0, 144.9, 146.2, 147.8, 151.5, 159.3, 160.0. Найдено, %: C 71.38; H 4.50; N 12.93. C₂₆H₂₀N₄O₃. Вычислено, %: C 71.55; H 4.62; N 12.84. M 436.46.

5-Метил-4-(1-(4-метоксифенил)-2,5-дифенил-1H-пиррол-3-ил)-1H-пиразол-3-ол (2g). Соотношение таутомеров **2g:3g** = 6:1. Выход 85 мг (67%). Светло-розовые кристаллы, т.пл. 240–241°C. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3441 (NH), 2670 (OH), 1600, 1513 (C=C аром.). Спектр ЯМР ¹H (DMCO-d₆), δ, м.д.: 1.52 с (3H, CH₃), 3.69 с (3H, OCH₃), 6.44 с (1H, H⁴), 6.80 д (2H_{аром}, J 8.9 Гц), 6.94–7.01 м (4H_{аром}), 7.06–7.16 м (6H_{аром}), 7.20 т (2H_{аром}, J 7.3 Гц), 10.70 уш.с (2H, NH, OH). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-d₆), δ, м.д.: 10.4, 55.2, 97.9, 111.6, 113.2, 113.8, 126.2, 126.3, 127.7, 127.9, 128.1, 130.2, 131.5, 132.8, 132.9, 133.1, 133.9, 137.7, 158.1, 158.8. Найдено, %: C 77.12; H 5.56; N 9.90. C₂₇H₂₃N₃O₂. Вычислено, %: C 76.94; H 5.50; N 9.97. M 421.49.

5-Метил-4-(1-(1-нафтил)-2,5-дифенил-1H-пиррол-3-ил)-1H-пиразол-3-ол (2h). Соотношение таутомеров **2h:3h** = 7:1. Выход 115 мг (87%). Светло-розовые кристаллы, т.пл. 166–168°C. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3420 (NH), 2750 (OH), 1601, 1510 (C=C аром.). Спектр ЯМР ¹H (DMCO-d₆), δ, м.д.: 1.54 с (3H, CH₃), 6.61 с (1H, H⁴), 6.93–6.98 м (4H_{аром}), 6.99–7.13 м (7H_{аром}), 7.36–7.41 м (2H_{аром}), 7.48 т (1H_{аром}, J 7.8 Гц), 7.75 д (1H_{аром}, J 7.2 Гц), 7.82–7.89 м (2H_{аром}), 10.70 уш.с (2H, NH, OH). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-d₆), δ, м.д.: 10.8, 98.0, 112.1, 114.2, 123.0, 125.4, 126.6, 126.7, 126.8, 127.5, 127.7, 127.9, 128.4, 128.5, 129.1, 129.2, 130.2, 132.0, 133.2, 133.3, 133.6, 135.0, 135.8, 136.0, 137.5, 159.6. Найдено, %: C 81.36; H 5.38; N 9.57. C₃₀H₂₃N₃O. Вычислено, %: C 81.61; H 5.25; N 9.52. M 441.53.

ИК спектры веществ для запрессовок в KBr записаны на спектрофотометре Bruker V25. Спектры ЯМР ¹H и ¹³C получены на спектрометре Bruker Avance 400 (400 и 100 МГц соответственно). Внутренний стандарт – ТМС. Элементный анализ выполнен на CHN-анализаторе Flash EA 1112 CHN/MAS200. Контроль за ходом реакций вели

методом ТСХ на пластинах Sorbfil, элюент – этилацетат, проявитель – пары йода.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Митюрин К.В., Харченко В.Г., Черкесова Л.В. *XTC*. **1981**, *17*, 245–248. [Mityurina K.V., Kharchenko V.G., Cherkesova L.V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1981**, *17*, 180–183.] doi 10.1007/BF00507253
2. Risitano F., Grassi G., Foti F., Romeo R. *Synthesis*. **2002**, 116–120. doi 10.1055/s-2002-19304
3. Kalita S.J., Bayan R., Devi J., Brahma S., Mecadon H., Deka D.C. *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 566–569. doi 10.1016/j.tetlet.2016.12.084
4. Metwally S.A., Younes M.I., Nour A.M. *Heterocycles*. **1986**, *24*, 1631–1636.
5. Soylem E.A., Assy M.G., Morsi G.M. *Croat. Chem. Acta*. **2017**, *90*, 461–469. doi 10.5562/cca3122
6. Rao H.S.P., Senthilkumar S.P., Jeyalakshmi K. *Heterocycl. Commun.* **2003**, *9*, 65–72. doi 10.1515/HC.2003.9.1.65
7. Rao H.S.P., Senthilkumar S.P. *Indian J. Chem. B*. **2004**, *43*, 2426–2430.
8. Андин А.Н., Каминский В.А., Дубовицкий С.В. *XTC*. **1999**, *35*, 1497–1499. [Andin A.N., Kaminskii V.A., Dubovitskii S.V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1999**, *35*, 1305–1307.] doi 10.1007/BF02251998
9. Padmaja A., Payani T., Reddy G.D., Padmavathi V. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 4557–4566. doi 10.1016/j.ejmech.2009.06.024
10. Kaupp G., Schmeyers J., Kuse A., Atfeh A. *Angew. Chem.* **1999**, *38*, 2896–2899. doi 10.1002/(SICI)1521-3773(19991004)38:19<2896::AID-ANIE2896>3.0.CO;2-3
11. Харанеко О.И. *ЖОрХ*. **2016**, *52*, 1600–1606. [Kharaneko O.I. *Russ. J. Org. Chem.* **2016**, *52*, 1593–1599.] doi 10.1134/S1070428016110075
12. Laszlo S.E., Visco D., Agarwal L., Chang L., Chin J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 2689–2694. doi 10.1016/S0960-894X(98)00495-8
13. Sulsky R., Magnin D.R., Huang Y., Simpkins L., Taunk P., Patel M., Zhu Y., Stouch T.R., Bassolino-Klimas D., Parker R., Harrity T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 3511–3515. doi 10.1016/j.bmcl.2006.12.044
14. Cole D.C., Stock J.R., Chopra R., Cowling R., Ellingboe J.W., Fan K.Y., Harrison B.L., Hu Y., Jacobsen S.,

Jennings L.D., Jin G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**,
18, 1063–1066. doi 10.1016/j.bmcl.2007.12.010

15. Braun R.U., Müller T.J.J. *Synthesis*. **2004**, 2391–2406.
doi 10.1055/s-2004-831192

Adduct of 3-Methyl-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-5-one and 1,4-Diphenylbut-2-ene-1,4-dione in Reactions with Primary Amines

A. N. Andin*

Far Eastern Federal University, 690922 Russia, Vladivostok, Russky Island, Universitetskii pr. L
*e-mail: andin.an@dvfu.ru

Received October 2, 2020; revised October 13, 2020; accepted October 15, 2020

A series of compounds containing polysubstituted isolated pyrrole and pyrazole rings was obtained by *N*-heterocyclization of adduct of 3-methyl-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-5-one and 1,4-diphenylbut-2-ene-1,4-dione

Keywords: 1,4-diphenylbut-2-ene-1,4-dione, tautomerism of pyrazolones, polysubstituted pyrroles