

УДК 547.773+66.095.115

Synthesis and Sulphonylation of 4-Amino-3-Methoxymethyl-5-(4-Chlorophenyl)-1H-Pyrazole

**Diana I. Persidskaya, Ilya G. Povarov*,
Viktor V. Efimov, Alexey V. Lyubyashkin,
Georgy A. Suboch and Mikhail S. Tovbis**

*Siberian State University of Science and Technology
31 Krasnoyarsky Rabochy, Krasnoyarsk, 660037, Russia*

Received 16.03.2018, received in revised form 22.05.2018, accepted 12.08.2018

*The paper presents experimental data on the preparation of 1-(4-chlorophenyl)-4-methoxy-1,2,3-butanetrione-2-oxime. Its cyclization with the formation of a new substituted nitrosopyrazole was carried out. In the first, 4-amino-3-methoxymethyl-5-(4-chlorophenyl)-1H-pyrazole was obtained and its sulfonylation with *p*-toluenesulfonyl chloride was carried out. The structure of all compounds is proved by means of IR, UV, NMR spectroscopy. It was found that 4-amino-3-methoxymethyl-5-(4-chlorophenyl)-1H-pyrazole in chloroform solution exists as a double ion.*

Keywords: Claisen condensation, hydrazine hydrate, nitrosopyrazole, nitrosation, aminopyrazole, sulfonylamide, sulfonylation, IR, UV, NMR spectroscopy.

Citation: Persidskaya D.I., Povarov I.G., Efimov V.V., Lyubyashkin A.V., Suboch G.A., Tovbis M.S. Synthesis and sulphonylation of 4-amino-3-methoxymethyl-5-(4-chlorophenyl)-1h-pyrazole, J. Sib. Fed. Univ. Chem., 2018, 11(3), 369-376. DOI: 10.17516/1998-2836-0083.

© Siberian Federal University. All rights reserved

* Corresponding author E-mail address: povarov_i@mail.ru

Синтез 4-амино-3-метоксиметил-5-(4-хлорфенил)-1H-пиразола и его сульфонилирование

Д.И. Персидская, И.Г. Поваров, В.В. Ефимов,
А.В. Любяшкин, Г.А. Субоч, М.С. Товбис
Сибирский государственный университет науки
и технологий имени академика М.Ф. Решетнева
Россия, 660037, Красноярск, пр. имени газеты
«Красноярский рабочий», 31

*В статье приведены экспериментальные данные получения 4-метокси-1-(4-хлорфенил)-1,2,3-бутантрион-2-оксима. Осуществлена его циклизация с образованием нового замещенного нитрозопиразола. Впервые получен 4-амино-3-метоксиметил-5-(4-хлорфенил)-1H-пиразол и осуществлено его сульфонилирование *n*-толуолсульфохлоридом. Строение всех соединений доказано с помощью ИК, УФ и ЯМР спектроскопии. Обнаружено, что 4-амино-3-метоксиметил-5-(4-хлорфенил)-1H-пиразол в растворе хлороформа существует в виде двойного иона.*

Ключевые слова: конденсация Кляйзена, гидразингидрат, нитрозопиразол, нитрозирование, аминопиразол, сульфониламид, сульфонилирование, ЯМР, ИК, УФ спектроскопия.

Введение

В настоящее время широкое применение получили различные производные пиразолов. Они входят в состав современных лекарственных препаратов, обладающих жаропонижающими, болеутоляющими, противовоспалительными, а также антибактериальными и фунгицидными свойствами. Среди соединений этого ряда выделяются 4-аминопиразолы, производные которых отличаются высокой биологической активностью [1].

На кафедре органической химии и технологии органических веществ СибГУ непрерывно ведется синтез и изучение свойств ранее неизвестных соединений, обладающих полезными свойствами. Ранее был синтезирован ряд аминопиразолов с арильными, алкоксильными [2] и алкильными заместителями [3] и доказана их фармакологическая активность [4].

Зачастую амины применяются в медицине не в свободном виде, а в виде сульфонилированных производных. Так, очень широко распространены сульфаниламидные препараты – группа полученных синтетическим путем соединений, используемых для лечения инфекционных болезней, главным образом, бактериального происхождения [5].

Поэтому целью нашей работы стало получение нового производного 4-аминопиразола и его сульфонильного производного. Для этого нами был синтезирован 4-нитрозо-1H-пиразол с метоксиметильным и *n*-хлорфенильным заместителями в положениях 3 и 5 соответственно. После его восстановления и обработки *n*-толуолсульфохлоридом было впервые выделено тозильное производное аминопиразола, обладающее потенциальной биологической активностью, и доказано его строение.

Экспериментальная часть

4-метокси-1-(4-хлорфенил)-1,3-диоксо-2-бутанид натрия. 29.5 г (0.19 моль) *n*-хлорацетофенона растворяли в абсолютном диэтиловом эфире. После полного растворения добавляли 9.94 г (0.1 моль) метилметоксиацетата. В полученную реакционную массу порциями вводили 2.5 г (0.11 моль) металлического натрия, при этом через некоторое время наблюдалось активное выделение газа. Смесь кипятили в течение часа на водяной бане с обратным холодильником. Отфильтровывали полученный белый осадок. В результате реакции образовывалась натриевая соль 4-метокси-1-(4-хлорфенил)-1,3-бутандиона. Выход 16 %, Т пл. 122-123 °С. ТСХ в элюенте толуол-этилацетат (1:3) показала индивидуальность продукта. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1625 ($\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$), 1106 (COC), 844 (C-Cl).

4-метокси-1-(4-хлорфенил)-1,2,3-бутантрион-2-оксим. Растворяли 3 г (13.2 ммоль) 4-метокси-1-(4-хлорфенил)-1,3-диоксо-2-бутанида натрия в уксусной кислоте (50 мл) и охлаждали до 13 °С. При непрерывном перемешивании порциями добавляли 1.01 г (14.6 ммоль) нитрита натрия в течение часа так, чтобы температура была в интервале от 13 до 15 °С, и отслеживали протекание реакции методом тонкослойной хроматографии. Смесь разбавляли водой и отфильтровывали белые кристаллы. Выход продукта 68 %, Т пл. 135-136 °С, ТСХ в элюенте толуол-этилацетат (1:3) показала индивидуальность продукта. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1671($\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$), 1111 (COC), 836,51 (C-Cl). В спектре ЯМР¹³С присутствовали сигналы всех атомов углерода.

3-метоксиметил-4-нитрозо-5-(4-хлорфенил)-1Н-пиразола Навеску 0.4 г (1.6 ммоль) изонитрозодикетона растворяли в минимальном объеме этанола (10 мл). Добавляли 0,086 г (1.7 ммоль) гидразингидрата и ставили перемешивать. Контроль реакции проводили с помощью метода ТСХ. Спустя 2 ч выпадал осадок зеленого цвета. После фильтрования были выделены зеленые кристаллы 3-метоксиметил-4-нитрозо-5-(4-хлорфенил)-1Н-пиразола. Выход составил 61 % Т пл. 145-146 °С. ТСХ в элюенте толуол-этилацетат (1:3) показала индивидуальность продукта. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 844 (C-Cl), 1106 (COC), 1396 (NO). В спектре ЯМР¹³С присутствовали сигналы всех атомов углерода.

4-амино-3-метоксиметил-5-(4-хлорфенил)-1Н-пиразол. В 10 мл воды растворяли 0,5 г 3-метоксиметил-4-нитрозо-5-(4-хлорфенил)-1Н-пиразола при температуре 60 °С. Добавляли порционно 1,5 г дитионита натрия и перемешивали в течение 8 ч при 60 °С. Затем раствор охлаждали до комнатной температуры. Осадок отфильтровывали и сушили под вакуумом. ТСХ в элюенте толуол-этилацетат (3:1) показала индивидуальность продуктов. Выход продукта 23 %. Кристаллы белого цвета, Т пл. = 106 °С. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3375 (NH_2), 3150 (NH), 1083 (COC), 832 (C-Cl). Масс спектр: m/z (Iотн, %): 239(32,63), 237(100), 207(21,72), 206(27,93), 205(29,23), 170(43,04), 138(22,42).

N-(5-(4-хлорфенил)-3-(метоксиметил)-1Н-пиразол-4-ил)-4-метилбензолсульфамид. Для осуществления сульфонилования в колбу загружали 0,1 г 4-амино-3-метоксиметил-5-(4-хлорфенил)-1Н-пиразола и 4 мл воды. Реакцию проводили при непрерывном перемешивании и нагревании до 60 °С. В течение 1 ч небольшими порциями прибавляли по 0,1 г *n*-толуолсульфохлорида и по 0,03 г соды, следя за тем, чтобы реакция среды была нейтральной. Затем смесь перемешивали в течение 2 ч, охлаждали до комнатной температуры. Для очистки от исходного аминопиразола в реакционную массу по каплям добавляли концентрированную

соляную кислоту, доводя раствор до кислой реакции по Конго, после чего перемешивали еще 30 мин при комнатной температуре. Полученный осадок отфильтровывали и промывали водой от кислоты до нейтральной реакции, затем сушили под вакуумом. Тонкослойная хроматограмма в элюенте толуол-этилацетат (1:1) показала индивидуальность продуктов. Выход составил 60 %, Т пл. 171-172 °С. ТСХ в элюенте толуол-этилацетат (1:3) показала индивидуальность продукта. В ИК-спектре наблюдается полоса валентного колебания SO₂-группы в области 1094 см⁻¹. В области 3364 см⁻¹ наблюдаются колебания NH-группы. В спектре ЯМР¹³C присутствовали сигналы всех атомов углерода.

Результаты и их обсуждение

Синтез N-(5-(4-хлорфенил)-3-(метоксиметил)-1H-пиразол-4-ил)-4-метилбензолсульфамида был осуществлен по схеме, приведенной на рис. 1. Соединения 1-5 были получены впервые, их строение доказано методами ИК, УФ, ЯМР ¹H и ¹³C спектроскопии, масс-спектрометрии. Отнесение сигналов ЯМР ¹³C к конкретным атомам углерода проводили с использованием ¹H – ¹³C HSQC корреляционной спектроскопии.

Методом сложноэфирной конденсации Кляйзена [6] между *n*-хлорацетофеноном и метилметоксиацетатом в абсолютном диэтиловом эфире над металлическим натрием была получена натриевая соль 1-(4-хлорфенил)-4-метоксибутандиона-1,3 (1).

При нитровании натриевой соли дикетона (1) нитритом натрия в ледяной уксусной кислоте был получен 4-метокси-1-(4-хлорфенил)-1,2,3-бутантрион-2-оксим (2). Введение изонитрозодикетона (2) в реакцию конденсации с гидразингидратом в этиловом спирте позволило синтезировать 3-метоксиметил-4-нитрозо-5-(4-хлорфенил)-1H-пиразол (3). Восстановление ни-

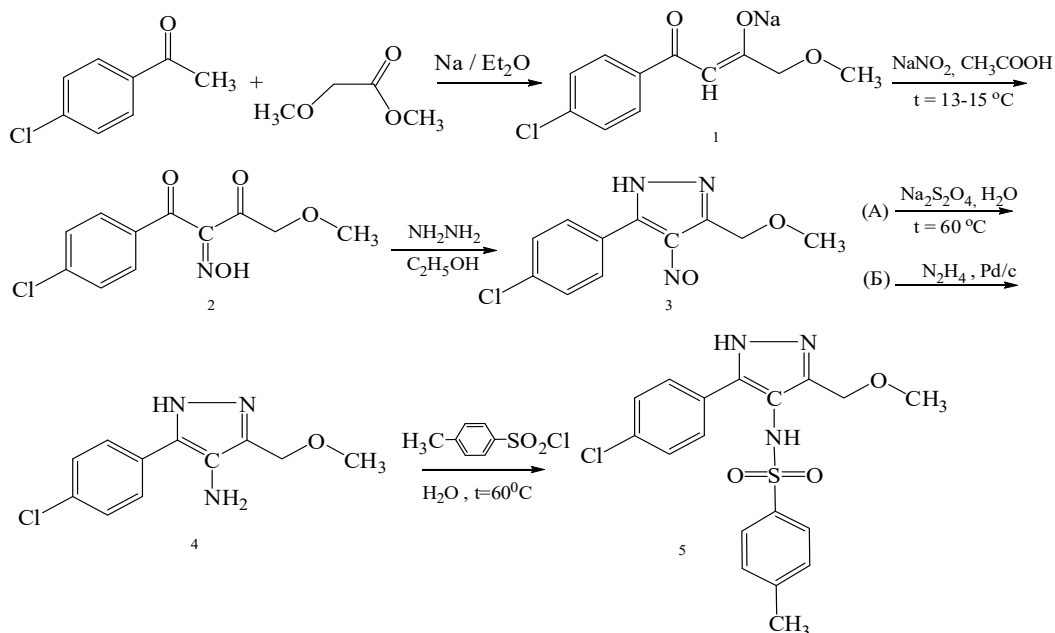


Рис. 1. Синтез N-(5-(4-хлорфенил)-3-(метоксиметил)-1H-пиразол-4-ил)-4-метилбензолсульфамида

Fig. 1. Synthesis of N-(5-(4-chlorophenyl)-3-(methoxymethyl)-1H-pyrazole-4-yl)-4-methylbenzenesulfamide

тразопиразола (3) проводили двумя параллельными методами: дитионитом натрия в воде (метод А) и гидразингидратом на палладиевом катализаторе в дихлорметане (метод Б). Получение аминопиразола (4) по методу Б оказалось более эффективным с точки зрения практического выхода, чистоты продукта и времени реакции. По реакции сульфонилирования аминопиразола (4) в водной среде был получен целевой N-(5-(4-хлорфенил)-3-(метоксиметил)-1H-пиразол-4-ил)-4-метилбензолсульфамид (5).

При регистрации ЯМР ^1H -спектров аминопиразола (4) в гексадегидродиметилсульфоксиде (рис. 2) и в дейтерохлороформе (рис. 3) выяснилось, что спектры данного соединения существенно различаются.

Так, в ДМСО наблюдается сигнал двух протонов аминогруппы и сигнал очень кислого протона NH группы кольца в области 12.49 м.д. При этом сигналы всех групп «двоятся». Это

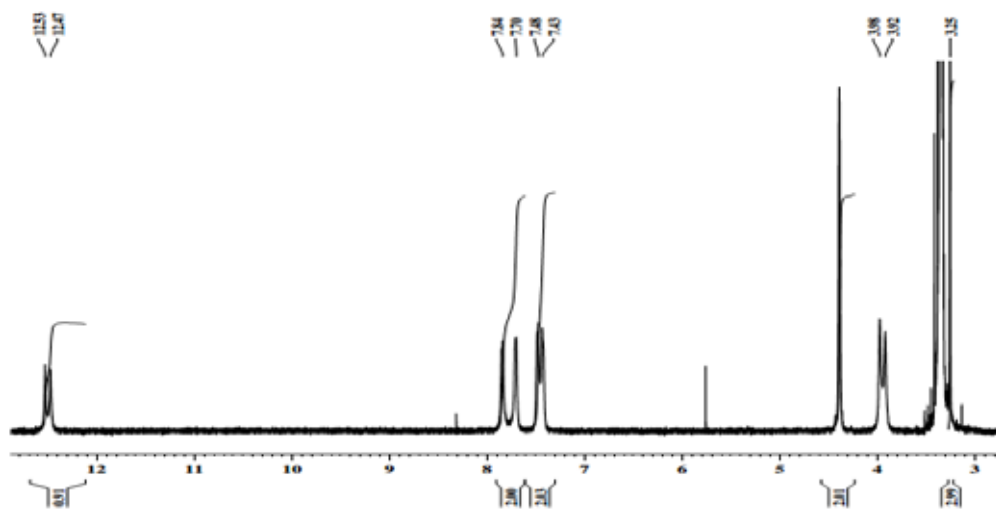


Рис. 2. ЯМР ^1H спектр 3-метоксиметил-4-амино-5-(4-хлорфенил)-1H-пиразола в ДМСО- d_6

Fig. 2. NMR ^1H spectrum of 3-methoxymethyl-4-amino-5-(4-chlorophenyl)-1H-pyrazole in DMSO- d_6

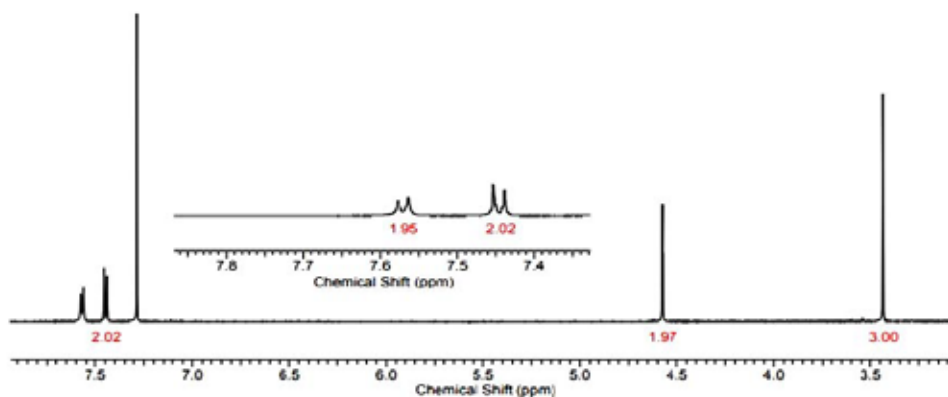
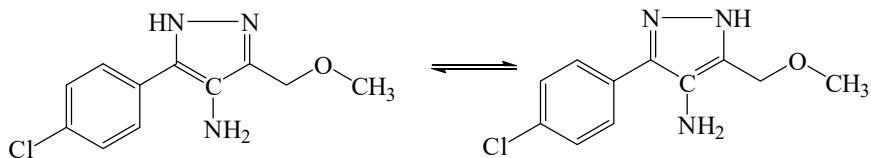


Рис. 3. ЯМР ^1H спектр 3-метоксиметил-4-амино-5-(п-хлорфенил)-1H-пиразола в CDCl_3

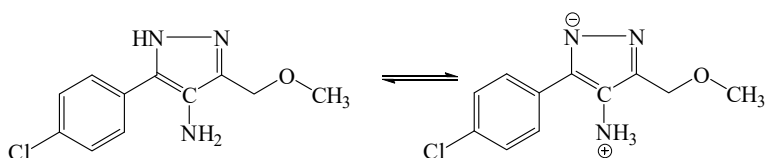
Fig. 3. NMR ^1H spectrum of 3-methoxymethyl-4-amino-5-(p-chlorophenyl)-1H-pyrazole in CDCl_3

может объясняться таутомерным равновесием с переходом протона от одного атома азота пиразольного кольца к другому.



В то же время в ЯМР ^1H спектре в хлороформе отсутствует сигнал протона NH-группы пиразольного кольца в слабом поле, а число протонов в аминогруппе по интегральной сумме увеличивается до трех, и ее сигнал сдвигается в область более слабого поля.

Это явление может объясняться тем, что протон NH-группы пиразольного кольца мог перейти к аминогруппе.



Образующийся своеобразный цвиттер-ион в полярном растворителе (CDCl_3) хорошо сольватируется, в то время как в ДМСО сольватация аниона не может осуществляться [7], по этой причине такой двойной ион в диметилсульфоксиде не образуется.

Отнесение сигналов ЯМР ^1H и ЯМР ^{13}C (CDCl_3) сульфонилированного аминопиразола (5) к конкретным атомам углерода проводили с использованием $^1\text{H} - ^{13}\text{C}$ HSQC, $^1\text{H} - ^1\text{H}$ COSY и $^1\text{H} - ^{13}\text{C}$ HMBSC корреляционной спектроскопии.

Так, в ЯМР ^1H спектре (рис. 4) сигнал протонов метильной группы тозилъного заместителя регистрируется с хим. сдвигом 2,36 м.д. Сигналы метильной и метиленовой групп метоксиметильного заместителя зарегистрированы в виде синглетов с хим. сдвигом 3,44 и 4,45 м.д. соответственно. В области 6,29 м.д. присутствует сигнал протона сульфамидной группы. Протоны 2-го атома углерода 4-хлорфенильного заместителя имеют хим. сдвиг 7,18 м.д., а 4-го атома углерода – 7,23 м.д. Протоны тозилъного заместителя зарегистрированы с хим. сдвигами 7,03 м.д. (орто) и 7,4 м.д. (мета).

Так, в ЯМР ^{13}C спектре (рис. 5) сигналы атомов углерода метоксиметильной группы имеют хим. сдвиги 58,82 и 64,98. Сигналы тозилъного заместителя: 127,12, 129,18, 135,42, 143,96. Сигналы *m*-хлорфенильного заместителя: 128,17, 128,40, 134,42, 144,55. Три сигнала пиразольного кольца: 112,07, 135,47, 143,34.

Заключение

1. Разработаны общие принципы синтеза нового *m*-толуолсульфонильного (тозилъного) производного 4-аминопиразола.

2. В результате работы синтезированы новые соединения ряда пиразола и его сульфонильное производное.

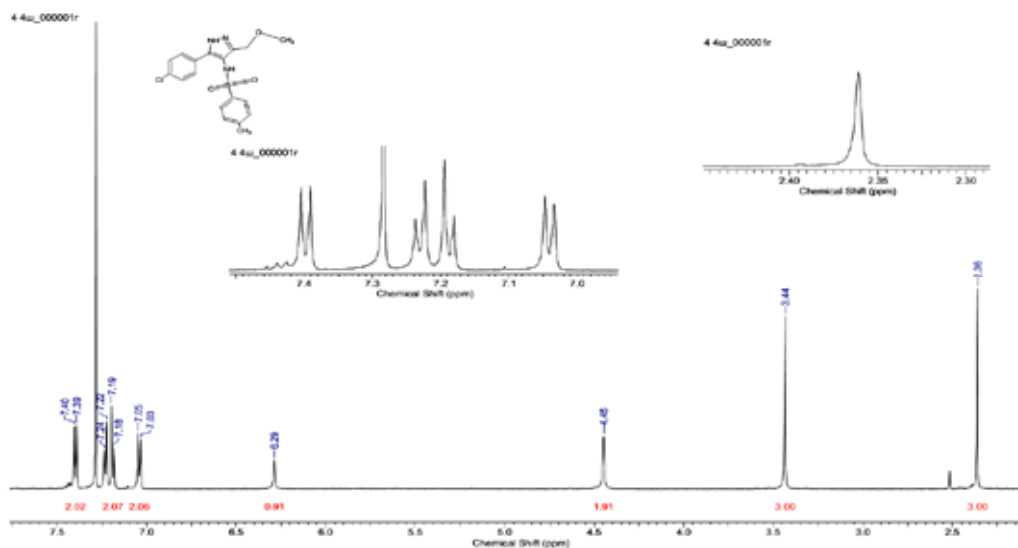


Рис. 4. ЯМР ^1H спектр N-(5-(4-хлорфенил)-3-(метоксиметил)-1H-пиразол-4-ил)-4-метилбензолсульфамида в CDCl_3

Fig. 4. NMR ^1H spectrum of N-(5-(4-chlorophenyl)-3-(methoxymethyl)-1H-pyrazole-4-yl)-4-methylbenzenesulphamide in CDCl_3

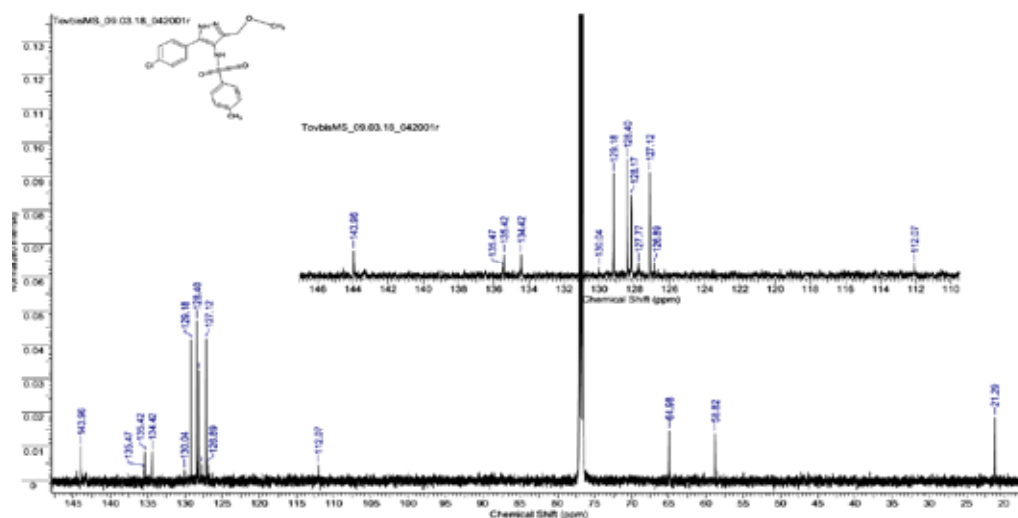


Рис. 5. ЯМР ^{13}C спектр N-(5-(4-хлорфенил)-3-(метоксиметил)-1H-пиразол-4-ил)-4-метилбензолсульфамида в CDCl_3

Fig. 5. NMR ^{13}C spectrum of N-(5-(4-chlorophenyl)-3-(methoxymethyl)-1H-pyrazole-4-yl)-4-methylbenzenesulphamide in CDCl_3

3. Структура всех впервые синтезированных соединений доказана с помощью современных методов спектрального анализа: ИК, УФ ЯМР ^1H , ^{13}C и корреляционной спектроскопии, масс-спектрометрии.

4. Впервые показано, что 4-амино-3-метоксиметил-5-(4-хлорфенил)-1H-пиразол в растворе хлороформа может существовать в виде двойного иона.

Список литературы

1. Данилов Е.А., Исляйкин М.К. *Введение в химию и технологию химико-фармацевтических препаратов*. Под ред. Г.П. Шапошникова. Иваново: Иван. гос. хим.-технол. ун-т, 2002. 284 с. [Danilov E.A., Islyaiкин M.K. *Introduction to Chemistry and Technology of Chemical-Pharmaceutical Preparations*. Under Ed. Shaposhnikova G.P. Ivanovo: Ivan. State chem.-tech. university, 2002. 284 p. (In Russ.)].
2. Любяшкин А.В., Ефимов В.В., Субоч Г.А. и др. Синтез новых алкоксиметилзамещенных 4-амино-1Н-пиразолов и их ацилирование. *Журнал органической химии* 2016. Т. 56, С. 52-54. [Lyubiashkin A.V., Efimov V.V., Suboch G.A. and others. Synthesis of new alkoxy-methyl-substituted 4-amino-1H-pyrazoles and their acylation. *Journal of Organic Chemistry* 2016. Vol. 56, P. 52-54. (In Russ.)]
3. Любяшкин А.В., Ефимов В.В., Бобров П.С., Петерсон И.В., Товбис М.С., Субоч Г.А. Получение 4-амино-3-метил-5-(2-нафтил)-1Н-пиразола и его ацильных производных. *Вестник технологического университета. Казань*. 2016. Т 19(15), С. 15-16. [Lyubyashkin A.V., Efimov V.V., Bobrov P.S., Peterson I.V., Tovbis M.S., Suboch G.A. Preparation of 4-amino-3-methyl-5-(2-naphthyl)-1H-pyrazole and its acyl derivatives. *Bulletin of the Technological University. Kazan*. 2016. Vol. 19(15), P. 15-16. (In Russ.)]
4. Машковский М.Д. *Лекарственные средства*. В 2 т. 14-е изд., перераб. и доп. М.: Медицина, 2000. Т. 1, 736 с.; Т. 2, 688 с. [Mashkovsky M.D. *Medicinal products*. In 2 parts. 14 th ed., rev. M.: Medicine, 2000. Vol. 1, 736 p., Vol. 2, 688 p. (In Russ.)]
5. Sharshira E.M., Hamada, N.M.M. Synthesis and Antimicrobial Evaluation of Some Pyrazole Derivatives. *Molecules* 2012. Vol. 17, P. 4962–4971.
6. Zawadiak J. UV absorption and keto-enol tautomerism equilibrium of methoxy and dimethoxy 1,3-diphenylpropane-1,3-diones. *Spectrochimica Acta* 2010. Vol. 75, P. 925–929.
7. Персидская Д.И., Ефимов В. В., Товбис М. С. Синтез ранее неизвестного 1-(п-хлорфенил)-4-метокси-1,2,3-бутантриона-2-оксима и нитрозопиразола на его основе. Сборник материалов Всероссийской научно-практической конференции «Лесной и химический комплексы – проблемы и решения» 2017. Т. 1, С. 467-469. [Persidskaya D.I., Efimov V.V., Tovbis M.S. Synthesis of the previously unknown 1-(p-chlorophenyl)-4-methoxy-1,2,3-butanetrione-2-oxime and nitrosopyrazole based on it materials of the All-Russian scientific-practical conference “Forest and chemical complexes – problems and solutions” 2017. Vol. 1, P. 467-469 (In Russ.)]