

EDN: UWWPXP

УДК 547.773

Alkylation of 3,5-dimethyl-4-(nitrophenyldiazenyl)-1H-pyrazoles with Halogenoalkanes

Alexandra N. Pozdeeva*^a,
Elmira N. Kulieva^a, Anastasia V. Bobrova^a,
Evgeniy V. Root^{a, b} and Georgii A. Suboch^a

^a*Reshetnev Siberian State University of Science and Technology
Krasnoyarsk, Russian Federation*

^b*Krasnoyarsk State Medical University
named after Prof. V.F. Voino-Yasenetsky
Krasnoyarsk, Russian Federation*

Received 13.04.2022, received in revised form 05.04.2023, accepted 15.05.2023

Abstract. The N-alkylation of some substituted arylazopyrazoles has been studied. The direction of the reaction and the dependence of the yields of alkylation products on the structure of substituents in the initial pyrazoles have been established. The structure of 3,5-dimethyl-4-(nitrophenyl diazenyl)-1-alkylpyrazoles obtained for the first time was confirmed by NMR ¹H-, NMR ¹³C-spectroscopy and mass spectrometry.

Keywords: 4-arylazo-1H-pyrazoles, N-alkylation, halogenoalkanes, super – alkaline, mass spectrometry, ¹H NMR, ¹³C NMR spectroscopy.

Citation: Pozdeeva A. N., Kulieva E. N., Bobrova A. V., Root E. V., Suboch G. A. Alkylation of 3,5-dimethyl-4-(nitrophenyldiazenyl)-1H-pyrazoles with halogenoalkanes. J. Sib. Fed. Univ. Chem., 2023, 16(2), 216–222. EDN: UWWPXP



Алкилирование 3,5-диметил-4-(нитрофенилдиазенил)-1Н-пиразолов галогеналканами

А. Н. Поздеева^{а*}, Э. Н. Кулиева^а,

А. В. Боброва^а, Е. В. Роот^{а, б}, Г. А. Субоч^а

^аСибирский государственный университет науки
и технологий им. академика М. Ф. Решетнева

Российская Федерация, Красноярск

^бКрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого

Минздрава России

Российская Федерация, Красноярск

Аннотация. Изучено N-алкилирование некоторых замещенных арилазопиразолов. Установлено направление реакции и зависимость выходов продуктов алкилирования от структуры заместителей в исходных пиразолах. Строение впервые полученных 3,5-диметил-4-(нитрофенилдиазенил)-1-алкилпиразолов подтверждено методами ЯМР ¹H-, ЯМР ¹³C-спектроскопии и масс-спектрометрии.

Ключевые слова: 4-арилазо-1Н-пиразолы, N-алкилирование, галогеналканы, суперосновная среда, масс-спектрометрия, ЯМР ¹H-, ЯМР ¹³C-спектроскопия.

Цитирование: Поздеева А. Н., Кулиева Э. Н., Боброва А. В., Роот Е. В., Субоч Г. А. Алкилирование 3,5-диметил-4-(нитрофенилдиазенил)-1Н-пиразолов галогеналканами. Журн. Сиб. федер. ун-та. Химия, 2023, 16(2). С. 216–222. EDN: UWWPXP

Введение

Производные арилазопиразолов нашли широкое применение в фармацевтической и лакокрасочной промышленности, что связано с их хромофорностью и высокой биологической активностью [1–3]. Имеются единичные сведения о алкилировании некоторых производных 4-арилазопиразолов с различными заместителями в пиразольном цикле и только с донорными группами в фенильном кольце (рис. 1) [4].

Представлялось важным изучить возможность и условия алкилирования арилазопиразолов с нитрогруппой в арильном кольце, так как открывается перспектива дальнейшей трансформации последней в различные классы соединений с полезными свойствами. Известно, что продукты алкилирования подобных пиразолов проявляют умеренную туберкулостатическую, противовирусную и антибактериальную активность.

Поскольку арилазопиразолы существуют в двух таутомерных формах, то алкилирование для них возможно по NH-группе пиразольного ядра либо гидразонной группе (рис. 2).

Получение продуктов алкилирования из арилазопиразолов с азотсодержащими функциями в ароматическом ядре значительно расширяет препаративные возможности данного класса соединений с потенциальными полезными свойствами. Такие соединения могут стать ценны-

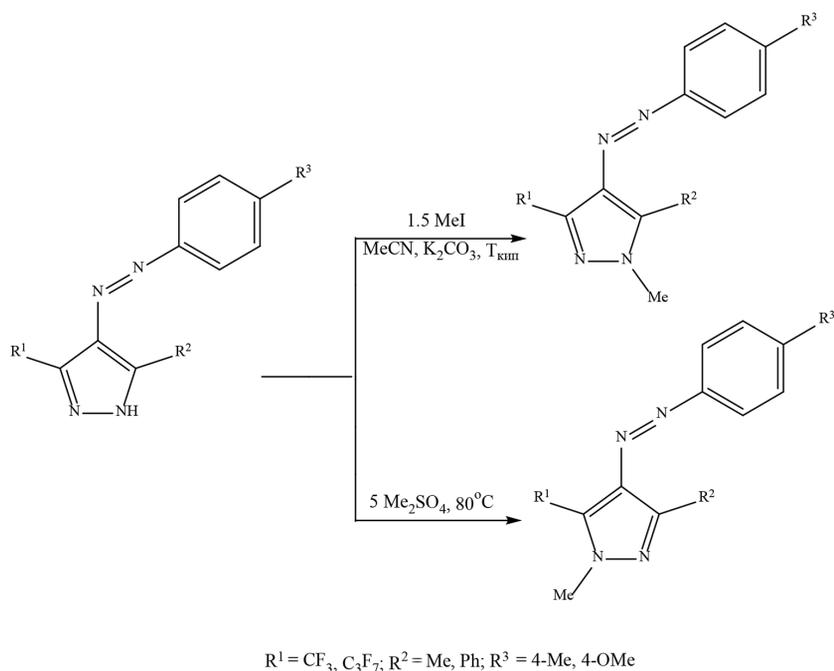


Рис. 1. Известные способы N-алкилирования арилазопиразолов

Fig. 1. Known methods of N-alkylation of arylazopyrazoles

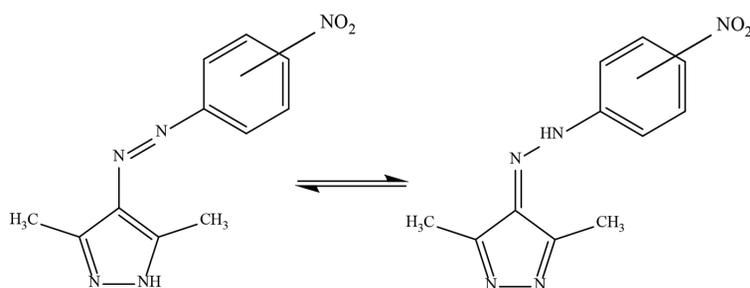


Рис. 2. Таутомерия нитроарилазопиразолов

Fig. 2. Tautomerism of nitroarylazopyrazoles

ми полупродуктами в органическом синтезе, а также применяться в качестве красителей, пестицидов и фармацевтических препаратов.

Поэтому целью данной работы является изучение реакции N-алкилирования 3,5-диметил-4-(нитрофенилдиазенил)-1-алкилпиразолов галогеналканами в различных условиях с доказательством тонкого строения впервые полученных соединений спектротрическими методами анализа.

Результаты и их обсуждение

Алкилирование арилазопиразолов осуществляли в суперосновной среде (NaOH/DMCO). Для этого последовательно в ДМСО растворяли гидроксид натрия и арилазопиразол, затем

по каплям вводили галогеналкан и нагревали смесь в течение 4 часов. По истечении времени реакционную массу разбавляли водой и экстрагировали хлороформом. В хлороформный экстракт добавляли оксид алюминия, затем упаривали. Продукты реакции выделяли с помощью колоночной хроматографии (подвижная фаза – гексан: этилацетат 10:1, неподвижная фаза – оксид алюминия).

Кроме того, возможность алкилирования исследовали в щелочной среде с добавлением ацетона. Для этого к арилазопиразолу, растворенному в водной NaOH, прибавляли алкилирующий агент в ацетоне и термостатировали при 50 °С в течение 4 часов. Продукты реакции выделяли описанным выше способом.

Необходимо отметить, что при проведении алкилирования в условиях суперосновной среды (NaOH/ДМСО) выходы целевых алкилпиразолов составили 5–68 %, а в случае проведения реакции в щелочной среде с ацетоном выходы составили 2–37 %. Таким образом, были получены N-алкил-4-нитроарилазопиразолы (табл. 1).

Важно заметить, что при алкилировании производных пиразола с объемными заместителями в пиразольном кольце выходы целевых продуктов снижаются, что, вероятно, связано со стерическими затруднениями.

Доказательство впервые синтезированных N-алкил-4-нитроарилазопиразолов было подтверждено методами масс-спектрометрии, ЯМР ^1H - и ЯМР ^{13}C -спектроскопии.

В спектре ЯМР ^1H соединения **1a**, снятого в ДМСО- d_6 , присутствовали все сигналы, подтверждающие строение полученного соединения: сигналы протонов метильной группы этильного заместителя в области δ 1.34–1.32 м.д. в виде триплета, квадруплет метиленовой группы этильного заместителя в области δ 4,0–4,1 м.д., синглеты протонов метильных групп пиразольного кольца с химсдвигом δ 2.29 и 2.55 м.д., сигналы протонов ароматического ядра в области δ 7.60–7.96 м.д. в виде мультиплетов [5].

Во всех масс-спектрах полученных соединений, снятых в ацетоне, были найдены молекулярные ионы, соответствующие рассчитанным (табл. 2) [6]. Во всех спектрах наблюдались фрагментные ионы, зарегистрированные в результате одинакового распада молекулярных

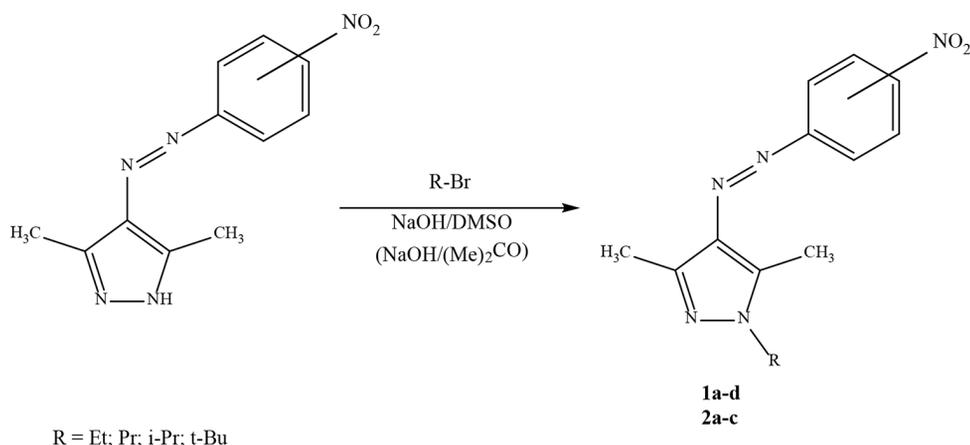


Рис. 3. Получение N-алкил-нитроарилазопиразолов

Fig. 3. Preparation of N-alkyl-nitroarylazopyrazoles

Таблица 1. Полученные N-алкил-4-нитроарилазопиразолы

Table 1. The obtained N-alkyl-4-nitroarylazopyrazoles

№	R ¹	R	Выход, %		Внешний вид		T _{пл} , °C
			NaOH / DMSO	NaOH / CH ₃ COCH ₃	NaOH / DMSO	NaOH / CH ₃ COCH ₃	
I	2-NO ₂	Et	36.3	36	осадок	осадок	70–71,5
II		i-Pr	20	2	осадок	осадок	84–87
III		n-Pr	5	37	масло	масло	–
IV		t-Bu	8	0	осадок	–	89–90
V	3-NO ₂	Et	68	27	осадок	осадок	135–136
VI		i-Pr	42	2	осадок	осадок	122–124
VII		n-Pr	38	32	осадок	осадок	113–114

Таблица 2. Данные масс-спектрометрии 3,5-диметил-4-(нитрофенилдиазенил)-1-алкилпиразолов

Table 2. Mass spectrometry data for 3,5-dimethyl-4-(nitrophenyldiazenyl)-1-alkylpyrazoles

№	R ¹	R	Масс-спектр, m/z (I _{отн.} , %)
I	2-NO ₂	Et	[M/Z] 272(100), 260(41), 242(34), 215 (7), 150 (55), 138 (72), 124 (45), 92 (34)
II	2-NO ₂	i-Pr	[M/Z] 288(100), 272(44), 244(85), 224(78), 167(58), 151 (52), 135 (47), 93 (32)
III		Pr	[M/Z] 288(100), 272(44), 242(84), 225(78), 167(58), 153 (53), 138 (48), 94 (33)
IV		t-Bu	[M/Z] 301 (100), 242 (80), 240 (80), 177 (59), 164 (54), 138 (46), 92 (34)
V		Et	[M/Z] 274(100), 260(41), 242(34), 215 (7), 149 (52), 138 (36), 124 (14), 92 (26)
VI	3-NO ₂	i-Pr	[M/Z] 288 (100), 272 (44), 242 (45), 225 (34), 151 (51), 135 (29), 92 (42)
VII		Pr	[M/Z] 288(100), 272(44), 244(47), 225(34), 167(36), 153 (51), 138 (27), 92 (21)

ионов при электронном ударе и соответствующие расчетным, что говорит о принадлежности данных веществ к одному классу соединений.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ¹H, ЯМР ¹³C регистрировали в ДМСО-d₆ на приборах Bruker Avance III 600 с применением ТМС в качестве внутреннего стандарта (Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук») Институт химии и химической технологии Сибирского отделения Российской академии наук (ИХХТ СО РАН) – обособленное подразделение ФИЦ КНЦ СО РАН). Регистрация масс-спектров проводилась на спектрометре Shimadzu LC/MS-2020 с колонкой RAPTOR ARC-18 100 в изократическом режиме при температуре 35 °C в термостатируемой колонке. Для тонкослойной хроматографии использовали пластинки Sorbfil ПТСХ-П-В-УФ, элюент – гексан и этилацетат в соотношении 3:1, проявляли в ультрафиолетовом свете. Элементный анализ выполняли на автоматическом CHNS-анализаторе EUROEA3000. Температуры плавления определяли в открытых капиллярах на приборе ПТП (ТУ 25–11–1144–76).

Общий метод получения 3,5-диметил-4-(нитрофенилдиазенил)-1-алкилпиразолов

Метод 1. В 10 мл ДМСО растворяли 0.062 г (1.6 ммоль) растертого гидроксида натрия, 0.3 г (1.2 ммоль) 3,5-диметил-4-(нитрофенилдиазенил)-1Н-пиразола и нагревали при перемешивании в течение 1 часа при температуре 85–90 °С. Затем реакционную массу охлаждали до комнатной температуры, добавляли 0.18 мл (2.4 ммоль) алкилирующего агента и выдерживали при 40 °С в течение 4 часов. Контроль за ходом реакции осуществляли методом ТСХ (элюент гексан – этилацетат 3:1). Затем реакционную массу разбавляли водой и экстрагировали хлороформом (10 мл x 3), после чего в хлороформный экстракт добавляли 1 г оксида алюминия и упаривали. Продукты реакции выделяли с помощью колоночной хроматографии (подвижная фаза – гексан: этилацетат 10:1, 5 см неподвижной фазы – оксид алюминия).

Метод 2. В 2 мл воды растворяли 0.016 г (0.4 ммоль) гидроксида натрия и добавляли 0.1 г (0.4 ммоль) арилазопиразола. В полученную смесь вводили раствор 0.03 мл (0.4 ммоль) алкилирующего агента в 5 мл ацетона. Реакционную массу перемешивали 1 час при 20 °С, затем термостатировали при 50 °С в течение 4 часов. Далее полученную смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом (10 мл x 3). Полученный экстракт хроматографировали (подвижная фаза – гексан – этилацетат 10:1, неподвижная фаза – оксид алюминия). Полученную целевую фракцию упаривали в вакууме.

3,5-диметил-4-((2-нитрофенил)диазенил)-1-этилпиразол (1a). Выход 0.0363 г (36.3 %), оранжевые кристаллы, т.пл. = 70–71.5 °С. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}},\%$): 272 (100) $[M]^+$, 260 (41), 242 (34), 215 (7), 150 (55), 138 (72), 124 (45), 92 (34). ЯМР ^1H (ДМСО- d_6): δ , м.д.: 1.34–1.32 т (3H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2$), 2.29 с (3H, Pz- CH_3), 2.54–2.50 с (3H, Pz- CH_3), 4.1–4.06 к (2H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2$), 7.98–7.59 м (4H_{аром}). Электронный спектр, λ макс, нм (ϵ): 202 (20920), 224 (20480), 342 (28940). Найдено, %: С 57.21; Н 5.39; N 25.78 С₁₃H₁₅N₅O₂. Вычислено, %: С 57.13; Н 5.53; N 25.63.

3,5-диметил-4-((2-нитрофенил)диазенил)-1-изопропилпиразол (1b). Выход 0.02 г (20 %), осадок оранжевого цвета, т.пл. = 84–87 °С. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}},\%$): 288 (100) $[M]^+$, 272 (44), 244 (85), 224 (78), 167 (58), 151 (52), 135 (47), 93 (32). Электронный спектр, λ макс, нм (ϵ): 202 (20920), 224 (20300), 344 (29540). Найдено, %: С 58.46; Н 5.88; N 24.48 С₁₄H₁₇N₅O₂. Вычислено, %: С 58.52; Н 5.96; N 24.38.

3,5-диметил-4-((2-нитрофенил)диазенил)-1-пропилпиразол (1c). Выход 0.001 г (5 %), оранжевое масло. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}},\%$): 288 (100) $[M]^+$, 272 (44), 242 (84), 225 (78), 167 (58), 153 (53), 138 (48), 94 (33). Электронный спектр, λ макс, нм (ϵ): 205 (20950), 224 (20300), 340 (29500). Найдено, %: С 58.46; Н 5.88; N 24.48 С₁₄H₁₇N₅O₂. Вычислено, %: С 58.52; Н 5.96; N 24.38.

3,5-диметил-4-((2-нитрофенил)диазенил)-1-третбутилпиразол (1d). Выход 0.008 г (8 %), осадок оранжевого цвета, т.пл. = 89–90 °С. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}},\%$): 301 (100) $[M]^+$, 242 (80), 240 (80), 177 (59), 164 (54), 138 (46), 92 (34). Электронный спектр, λ макс, нм (ϵ): 2 (20920), 257 (20560), 342 (29450). Найдено, %: С 59.61; Н 6.25; N 23.11 С₁₅H₁₉N₅O₂. Вычислено, %: С 59.79; Н 6.36; N 23.24.

3,5-диметил-4-((3-нитрофенил)диазенил)-1-этилпиразол (2a). Выход 0.068 г (68 %), кристаллы светло-оранжевого цвета, т.пл. = 135–136 °С. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}},\%$): 274 (100) $[M]^+$, 260 (41), 242 (34), 215 (7), 149 (52), 138 (36), 124 (14), 92 (26). Электронный спектр, λ макс, нм (ϵ): 210

(21320), 255 (21020), 340 (29350). Найдено, %: С 58.46; Н 5.88; N 24.48 $C_{14}H_{17}N_5O_2$. Вычислено, %: С 57.13; Н 5.53; N 25.63.

3,5-диметил-4-((3-нитрофенил)диазенил)-1-изопропилпиразол (2b). Выход 0.042 г (42 %), осадок оранжевого цвета, т.пл. = 122–124 °С. Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 288 (100) $[M]^+$, 272 (44), 242 (45), 225 (34), 151 (51), 135 (29), 92 (42). Электронный спектр, λ макс, нм (ϵ): 215 (21650), 252 (21060), 335 (28650). Найдено, %: С 58.46; Н 5.88; N 24.48 $C_{14}H_{17}N_5O_2$. Вычислено, %: С 58.52; Н 5.96; N 24.38.

3,5-диметил-4-((3-нитрофенил)диазенил)-1-пропилпиразол (2c). Выход 0.038 г (38 %), осадок оранжевого цвета, т.пл. = 113–114 °С. Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 288 (100) $[M]^+$, 272 (44), 244 (47), 225 (34), 167 (36), 153 (51), 138 (27), 92 (21). Электронный спектр, λ макс, нм (ϵ): 208 (21420), 253 (20850), 336 (30150). Найдено, %: С 58.46; Н 5.88; N 24.48 $C_{14}H_{17}N_5O_2$. Вычислено, %: С 58.52; Н 5.96; N 24.38.

Заключение

Таким образом, впервые показана возможность алкилирования 3,5-диметил-4-(нитрофенилдиазенил)-1Н-пиразолов алкилгалогенидами и влияние строения пиразола на выход продуктов с образованием ранее неизвестных N-алкил-4-нитроарилазопиразолов, строение которых доказано спектрометрическими методами.

Список литературы / References

[1] Li P., Liu Z. Ferrocenyl-contained dendritic-like antioxidants with dihydropyrazole and pyrazole as the core: investigations into the role of ferrocenyl group and structure–activity relationship on scavenging radical and protecting DNA. *Tetrahedron* 2013. 69(46), 9898–9905.

[2] Кузнецов Д.Н., Кобраков К.И., Ручкина А.Г., Станкевич Г.С. Биологически активные синтетические органические красители. *Изв. вузов. Химия и химическая технология* 2017. 60(1), 4–33. [Kuznetsov D.N., Kobrakov K.I., Ruchkina A.G., Stankevich G.S. Biologically active synthetic organic dyes. *Izv. universities. Chemistry and Chemical Technology* 2017. 60(1), 4–33. (In Russ.)]

[3] Патент 2652138 РФ. Оберхолзер М.Р. Твердые формы фунгицидных пиразолов. Оpubл. 27.11.2014. [Patent 2652138 RU. Oberholzer M.R. Solid forms of fungicidal pyrazoles. Publ. Date 27.11.2014. (In Russ.)]

[4] Иванова А.Е. Амбидентные полифторалкилсодержащие азаетероциклы в реакциях алкилирования: диссертация на соискание ученой степени кандидата химических наук, 2017. 166. [Ivanova A.E. Ambient polyfluoroalkyl-containing azaheterocycles in alkylation reactions: dissertation for the degree of candidate of chemical sciences, 2017. 16. (In Russ.)]

[5] Сильверстейн Р., Вебстер Ф., Кимл Д. Спектрометрическая идентификация органических соединений. М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2014. 557. [Silverstein R., Webster F., Kiml D. Spectrometric identification of organic compounds. Moscow, BINOM. Knowledge Laboratory, 2014. 557. (In Russ.)]

[6] Казицына Л.А., Куплетская Н.Б. Применение УФ-, ИК-, ЯМР- и масс-спектропии в органической химии. М.: Московский университет, 1979. 240. [Kazitsyna L.A., Kupletskaya N.B. Application of UV, IR, NMR and mass spectroscopy in organic chemistry. Moscow: Moscow University, 1979. 240. (In Russ.)]