ХИМИЯ ДИАЦЕТИЛЕНА I. НЕКОТОРЫЕ СПОСОБЫ ПОЛУЧЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ ПИРАЗОЛОВ

А.Дж. Джураев, Н.Мадиханов, И.А.Абдугафуров, А.Г.Махсумов

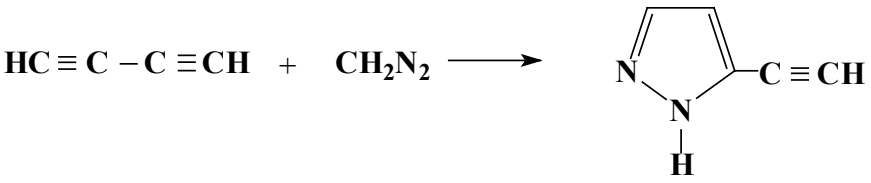
Мақолада пиразол ҳосилаларини диацетилен бирикмаларидан диазометан ёрдамида олишнинг адабиётлар таҳлили келтирилган.

The article contains the results of bibliographical analysis of receiving the parasol derivatives from diacetilen combinations by means of diasometan.

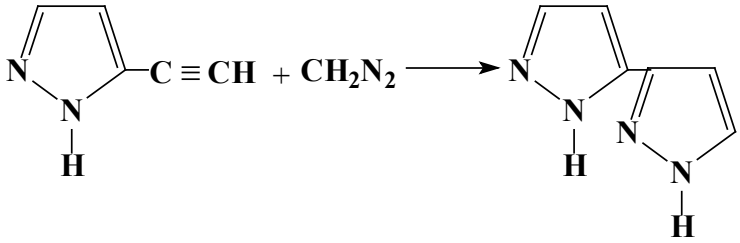
Пиразольные производные в медицине играют важную роль как лекарственные средства. Достаточно привести такие примеры как жаропонижающие и анальгезирующие амидопирин, антипирин, анальгин или противовоспалительный бутадион, чтобы оценить важность исследования в этой области химии гетероциклических соединений.

Диацетилены (диины), как правило, легко вступают в реакцию с диазоалканами, образуя как моноаддукты (ацетиленил пиразолы), так и диаддукты (дипиразолы)

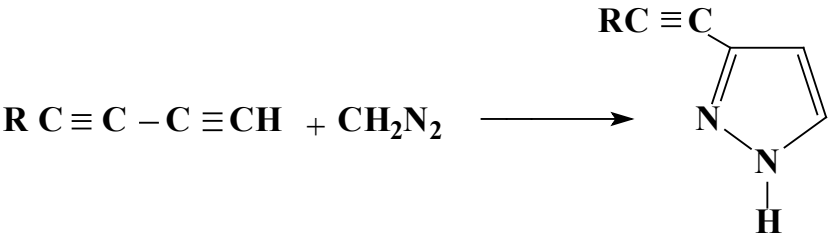
В работе [1] авторами показано взаимодействие диацетилена с диазометаном, или установлено, что диацетилен способен присоединить одну или две молекулы диазометана. Так, при добавлении одной молекулы диазометана происходит реакция циклизации по одной ацетиленовой связи с образованием 5-пиразолацетилена:



Реакция протекает на холоде в эфирном растворе реагентов. Вторая молекула диазометана присоединяется значительно медленнее первой. Так, при молярном отношении диацетилена и диазометана 1:2,2 после трехнедельного стояния смеси при 0°С конечного продукта 5,5-дипиразола было выделено с выходом около 35%:



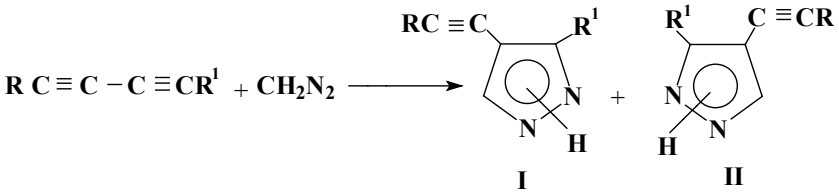
В случае несимметричных диацетиленов, обычно получаются моноаддукты. Моноалкилдиацетилены дают при этом, главным образом, 3(5)-ацетиленилпиразолы [2]:



где: R= CH_3-, C_2H_5-

В реакции принимает участие, в первую очередь, конечная ацетиленовая группировка. Из метил-и этилдиацетиленов, взятых в двойном избытке, и дизометана были получены 5-пропинил и 5-бутилпиразолы.

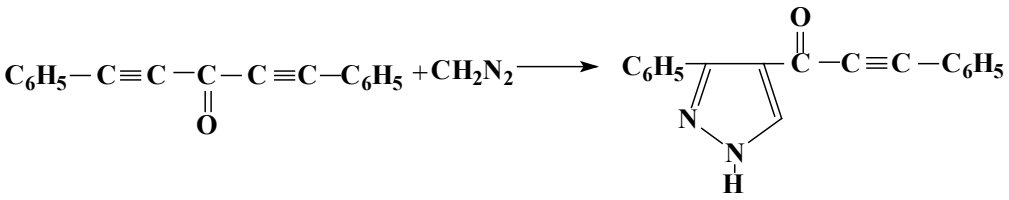
Некоторые авторы [3] показывают, что диацетилен содержащие ацетильные или карболкоксильные группировки при тройной связи, образуют в качестве основного продукта реакции 4-ацетиленил-3(5)-ацетил (карболкоксил)-пиразолы (I), изомерные пиразолы (II) получаются в количествах не превышающих 5-10%:



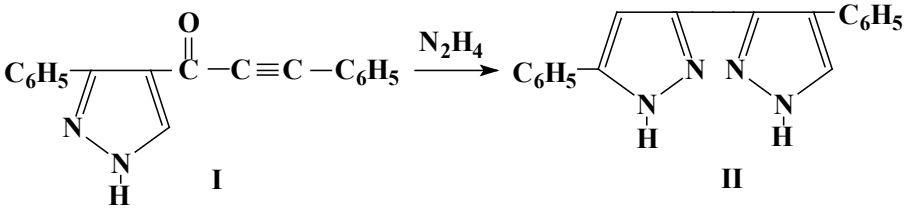
I II

где:R= C_6H_5-, n-ClC_6H_4, n-$NO_2C_6H_4$; R^1= $COOOCH_3$, $COCH_3$, COC_6H_5.

В работе [4] описана реакция циклизации 1,5-дифенил-пентадиин-она-3 с диазометаном по схеме:

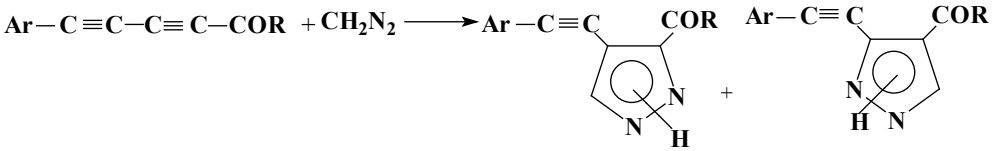


Показано, что 1,5-дифенил-пентадиин-он-3 реагирует также как и бензоилацетилен с одной молекулой диазометана с образованием 4-метил-3(5)-фенилэтинилкарбонил-пиразол (1). Для доказательства того, что реакция циклизации протекает только по одной ацетиленовой связи с сохранением другой, авторы данной работы провели реакцию взаимодействия продукта (1) с гидразином, в результате чего был получен 3(5) - 4^1 –дифенилбипиразол-5(3^1) 3^1 (5^1) (II)

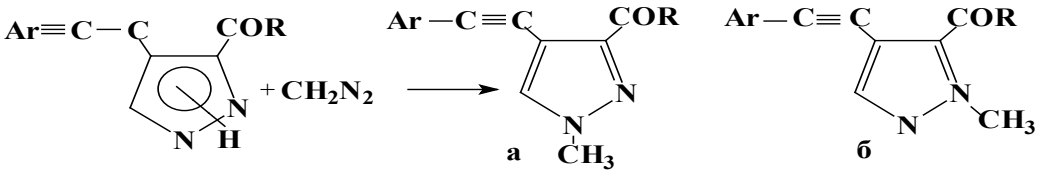


I II

Авторами работы [5] также показано взаимодействие диазометана с диацетиленовыми соединениями по схеме:

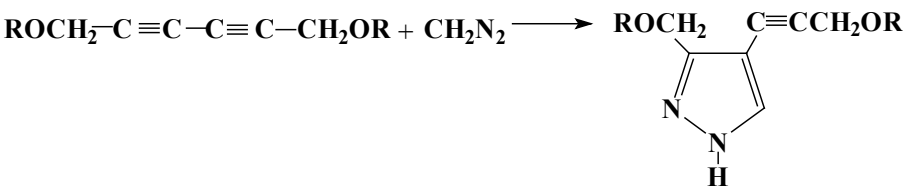


Отмечается, что при дальнейшем прибавлении диазометана реакция протекает с образованием двух изомеров (а, б), которые трудно разделимы хроматографически.



а б

Махсумов А.Г. с учениками [6–9] синтезировали производные пиразола на основе симметричных диацетиленовых эфиров фенолов по схеме:



где: R= 2-ClC_6H_4, 3-ClC_6H_4, 4-ClC_6H_4, 2,4-$Cl_2C_6H_3$, 2,4,6-$Cl_3C_6H_2$, 4-Br-C_6H_4, 4-JC_6H_4, 4-$NO_2C_6H_4$

Полученные 3,4-дизамещенные производные пиразолов-представляют собой либо вязкие, либо кристаллические вещества белого или светло-желтого цвета.

Ход реакции, разделение и очистку продуктов реакции контролировали методом тонкослойной хроматографии на Al_2O_3 II-ой степени активности.

При исследовании продуктов реакции методом тонкослойной хроматографии установлено, что проводимая реакция циклизации протекает с образованием лишь одного целевого продукта.

В ходе проведения реакции было изучено влияние температуры и природы растворителя на выход конечных продуктов.

Было установлено, что реакцию циклизации целесообразно проводить при комнатной температуре, т.к. данная температура благоприятствует подходу атакующего реагента к сопряженной ацетиленовой связи. Понижение температуры приводит к уменьшению электрофильности диацетиленового эфира, за счет чего снижается его реакционная способность, что приводит к уменьшению выхода целевого продукта. Повышение же температуры превышает температуру кипения растворителя, вследствие чего весь растворитель выкипает и исходное вещество возвращается без изменения.

При изучении влияния природы растворителя на процесс циклизации были взяты смеси растворителей: диэтиловый эфир, диэтиловый эфир + диоксан, диэтиловый эфир + ДМФА. Такой выбор смеси растворителей обусловлен тем, что сам диозометан – газ. Установлено что на выход целевых продуктов не оказывает заметного влияния природа растворителя, что вполне согласуется с литературными данными.

Вместе с тем было найдено, что наиболее подходящим растворителем является диэтиловый эфир, который благоприятствует подходу атакующего реагента к тройной связи и тем самым несколько повышает выход конечного продукта.

Было также изучено влияние количества, положения и природы заместителей в бензольном кольце на выход конечного продукта.

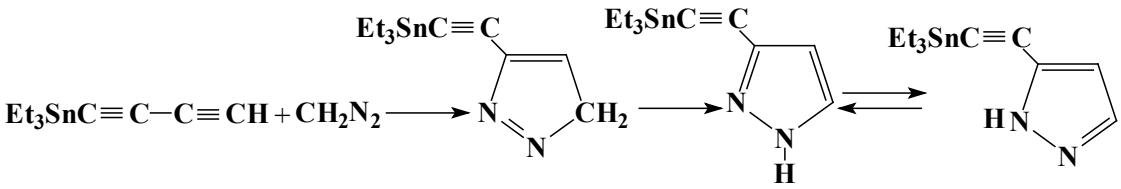
Наиболее сильное влияние на реакционную способность пиразола в рассматриваемой реакции оказывают электроакцепторные заместители в п- положении. Это объясняется высоким индукционным эффектом галоида в п – положении. Влияние же в о- и м-положениях менее ярко выражено. Вследствие этого выход продуктов в п-положении выше, чем в о- и м-положениях.

Понижение выхода продукта в зависимости от природы и количества заместителей в фенильном кольце можно представить следующим рядом: три > ди > моно. Это объясняется тем, что с увеличением числа галогенов в бензольном кольце его электроноакцепторность увеличивается, сильнее становится эффект сопряжения, что способствует смещению электронной плотности в сторону бензольного кольца и при этом облегчает разрыв связи в ацетиленовой группе при атаке нуклеофильного реагента.

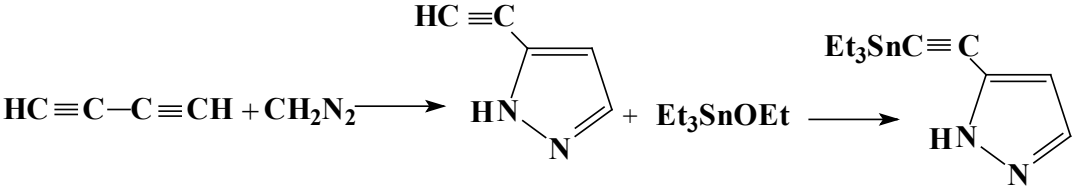
Состав синтезированных соединений подтвержден количественным микроанализом, а строение ИК – и ПМР – спектроскопией.

Изучена биологическая активность большинства синтезированных соединений. Показано, что многие из них являются эффективными лекарственными препаратами, обладающими противомикробной [10], противоаритмической [11-12], противовосполительной [13], рентгено-контрастной [14] и др. активностью.

А.А.Петров с сотрудниками [15] изучили взаимодействие непредельных диацетиленовых оловоуглеводородов с диазометаном. Реакцию проводили при комнатной температуре в эфире:



Строение полученного продукта помимо ИК - , ПМР – спектров, подтверждалось встречным синтезом:



По мнению авторов, положительный индуктивный эффект (+J) триэтилстаннила в триэтилстаннил-диацетилене перекрывает эффект π-d взаимодействия, уменьшая акцепторные свойства тройной связи, соседствующей с атомом олова, что в свою очередь способствует повышению электронной плотности во второй тройной связи, несколько затрудняя присоединение диазометана и протекание реакции замещения ацетиленового водорода. В следствие этого, циклизация протекает по одной удаленной от олова тройной связи.

Таким образом, из вышеизложенного обзора видно, что производные пиразолов можно синтезировать из диацетилена с диазометаном.

Литература:

1. Kuhm R, Henkel K. U ber 5 – Pyrazylacetylen und 5.5[1] – Dipyrazyl // Lieb. Ann., 1941. V. 549, P.279.

2. Соколов Л.Б., Порфирьева Ю.И., Петров А.А. Направление присое-динения диазометана к гомологам диацетилена //Журн. органич. химии. 1965. т.1. вып. 3, С. 610.

3. Stephan E., Vo – Quang L., Vo – Quang V. Cyeloaddition du diazometane a'des dianes conjugues du type p – R_1=Ph-C≡C-C ≡C-COR// Bull. Soc chim. 1972. № 12, p. 4781 – 4789.

4. Reimlinger H., Vandewalle I.M. /Reaktionen ven 1,5-Diphenypentadion –on (3) und 1,5-Dipenylpenteninon – (3) mit Hydrazin dzw, Hydroxylamin// Lieb. Ann., 1968. v. 720, P. 117.

5. Stephan E., Vo – Quang L., Vo – Quang V. Cycloaddition du diazomethane a'gueogues // Compt. rend. Acad. Sci. 1971. V. 272, p. 1731 – 1733.

6. Махсумов А.Г., Джураев А.Дж., Мадиханов Н., Ибрагимов Х. Способ получения 3,4–замещенных пиразолов// Докл. АН УзССР. 1976. № 4, С. 33-35.

7. Махсумов А.Г., Ибрагимов Х., Джураев А.Дж., Мадиханов Н. Синтез и антибактериальные действия 4,3- хлорзамещенных пиразолов //Докл АН УзССР. 1977. № 10, С. 43-44.

8. Махсумов А.Г., Мадиханов Н., Джураев А. Дж. Синтез производных пиразолов на основе диацетиленовых диэфиров // VI. Всесоюзная научная конференция по химии ацетилена и его производных. Баку. т.1. 1979, С. 155

9. Махсумов А.Г., Джураев А.Дж., Мадиханов Н. Синтез производных пиразолина // Вопросы фармакологии и фармации. Сб. трудов ТашГосМи 1979. С. 81 – 82.

10. Мадиханов Н., Джураев А.Дж., Махсумов А.Г., Саримсаков А., Арипов Ш.У. О противомикробной активности некоторых производных пиразолов // Физиол. актив. вещества, Киев, 1982. №. 14, С. 75-77.

11. Мадиханов Н., Махсумов А.Г., Закиров У.Б., Джураев А.Дж.. Фармакологическая активность производных пиразолов // Физиол. актив. вещества, Киев, 1981. № 13, С. 69-74.

12. Мадихонов Н., Махсумов А.Г., Закиров У.Б., Джураев А.Дж. О противоаритмической активности производных пиразола // Физиол. активные вещества, Киев, 1984. № 16, С. 70-72.

13.Авторское свидетельство СССР 725412.1979. 4-(3-о-хлорфенокси -пропин-1)-3-(о-хлорфеноксиметилен) пиразол. Обладающий противоваспали-тельной активностью/ Джураев А.Дж. Махсумов А.Г. Мадиханов Н, Закиров У.Б., Алимов М.Х, Юлдашев А.К.

14.Авторское свидетелсьтво СССР № 758722. 1980. 4-3-(2,4,6-трийодфенокси)-пропин-1-ил-3-(2,4,6,-трийодфеноксиметилен) пиразол, обладающий рентгеноконтрастной активностью / Махсумов А.Г., Джураев А.Дж, Мадиханов Н, Алимов Р, Муродхаджаев Н.

15. Завгородний В.С., Малеева А.И., Петров А.А. Непредельные оловоуглеводороды. Синтез и химические свойства диацетиленовых оловоуглеводородов // Журн. органической химии, 1971. № 10, С.2230.

Анжижон қишлоқ хўжалик институти,
Андижон давлат университети
2012 йил 25 июнда қабул қилинган