

ОРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

УДК 547.1'13

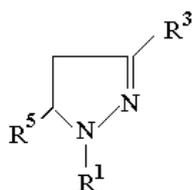
**5-ТИЕНИЛЗАМЕЩЕННЫЕ ПИРАЗОЛИНЫ И ПИРАЗОЛЫ  
ФЕРРОЦЕНОВОГО РЯДА**

М. Мартинес, Т. Б. Климова, Н. Н. Мелешонкова, Е. И. Климова

(кафедра органической химии)

**Синтезированы устойчивые в растворах пиразолины и пиразолы ферроценового ряда с тиофеновыми фрагментами в молекулах. Полученные соединения, а также исходные халконы-охарактеризованы данными спектров ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C и данными элементного анализа.**

Химия многих металлоценовых производных гетероциклов базируется на достаточно высокой доступности соответствующих исходных α, β-непредельных карбонильных соединений, содержащих металлоценовый фрагмент. Присоединение, например, гидразинов [1, 2] и тиомочевины [3] к халконам ферроценового ряда отличается избирательностью, высоким выходом и удобством выделения продуктов. Отмечено, что пиразолины с ферроценильными заместителями [1, 2] обладают рядом интересных свойств. Так, в частности, 1-ацетил- и 1-фенил-3,5-арилферроценил-2-пиразолины (I а, б) проявляют достаточно высокую противовоспалительную и анальгетическую активность [4]. Однако их существенным недостатком является низкая растворимость в воде или растворах кислот.

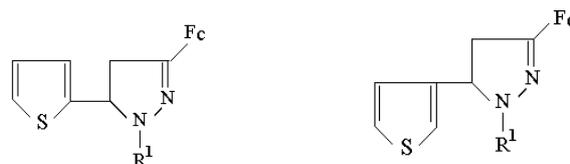


I а, б

R<sup>1</sup>=Ac, R<sup>3,5</sup>= Ar, Fc (а); R<sup>1</sup>= Ph, R<sup>3,5</sup>= Ar, Fc (б)  
R<sup>1</sup>= H, Ar, Fc(в); Fc = C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>FeC<sub>5</sub>H<sub>4</sub>

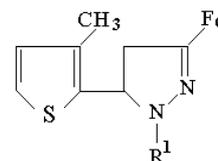
С другой стороны, незамещенные в положении 1 пиразолины (Iв), описанные в литературе [1, 2, 4], легко разрушались в растворах до исходных α,β-непредельных кетонов [5], что не позволило охарактеризовать их спектральными методами и исследовать их биологическую активность.

Расширяя круг исследований в поисках стабильных и относительно растворимых в воде пиразолинов ферроценового ряда, мы синтезировали 2-пиразолины II–IV, содержащие в молекулах ферроценовые и тиофеновые фрагменты.



II а, б

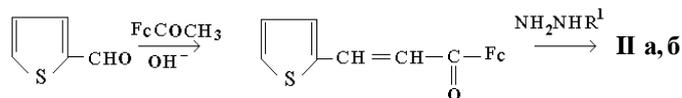
III а, б



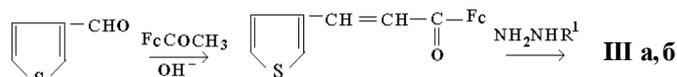
IV а, б

R<sup>1</sup> = H (а); R<sup>1</sup> = CH<sub>3</sub> (б)

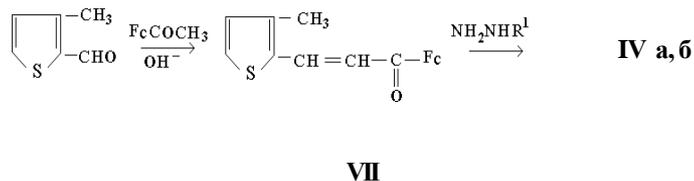
Исходные α,β-непредельные кетоны (V–VII) получены нами из альдегидов тиофенового ряда и ацетилферроцена



V



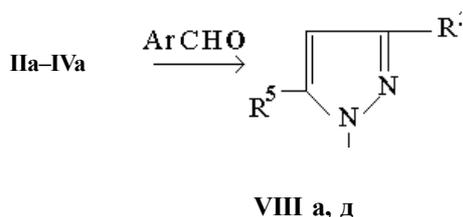
VI



Установлено, что пиразолины II а,б, III а,б и IV а,б обладают удовлетворительной растворимостью в воде и достаточны устойчивы в растворах органических растворителей (бензол, хлороформ). В спектрах ПМР этих соединений содержится характерная для 3,5-дизамещенных пиразолинов система АВХ протонов пиразолинового кольца, а также синглеты протонов NH (IIа–IVа) и CH<sub>3</sub> (IIб–IVб) групп (табл. 1).

В растворах органических растворителей пиразолины II б–IV б, как и следовало ожидать, сохраняются без изменений более продолжительное время по сравнению с незамещенными аналогами II а–IV а.

Мы показали далее, что пиразолины II а–IV а взаимодействуют с избытком ароматических альдегидов как при нагревании, так и при комнатной температуре с образованием 1-арилметилпиразолов VIII а–д

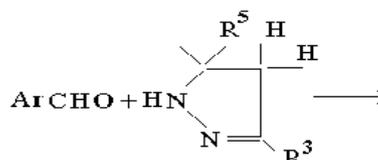


- Ar=Ph, R<sup>3</sup>=Fc, R<sup>5</sup>=2-тиенил (а)  
 Ar = R<sup>5</sup>=2-тиенил, R<sup>3</sup>=Fc (б)  
 Ar=Ph, R<sup>3</sup>=Fc, R<sup>5</sup>=3-тиенил (в)  
 Ar= R<sup>5</sup>=3-тиенил, R<sup>3</sup>=Fc (г)  
 Ar=Ph, R<sup>3</sup>=Fc, R<sup>5</sup>=3-метил-2-тиенил (д)

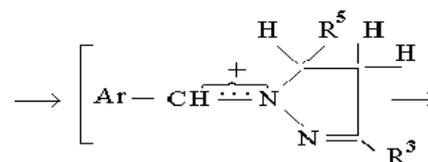
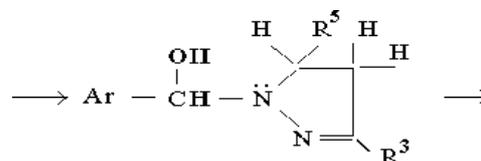
Основанием для приписания продуктам конденсации строения 1-арилметилзамещенных пиразолов послужили данные спектров ПМР, а именно исчезновение в спектрах ПМР АВ-части сигналов протонов, обычных для 3,5-дизамещенных пиразолинов; появление в слабом поле синглета протона пиразольного кольца в области δ~6.2–6.5 м.д. (1H) и уширенного синглета двух протонов в области δ~5.3–5.6 м.д. метиленовой группы (табл. 1).

Мы полагали, что в результате реакции IIа–IVа с альдегидами происходит окисление пиразолинов и одновременно восстановление альдегидов, предположительно по нижепри-

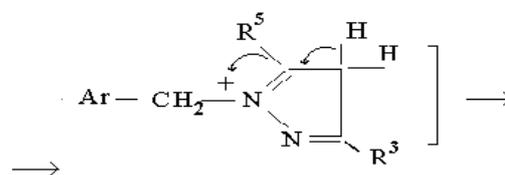
веденной схеме.



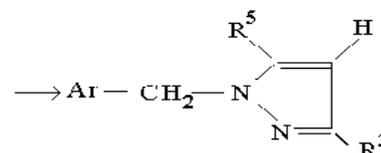
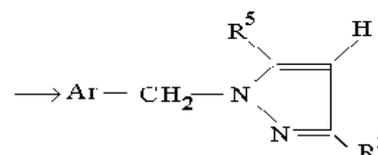
IIа–IVа



IX



X



Первоначально идет присоединение незамещенного в положении 1 пиразолина к альдегиду и образование катиона IX. Далее происходит, по-видимому, внутримолекулярный 1,3-сдвиг гидрогена от углеродного атома в положение 5 мезомер-

Т а б л и ц а 1

Данные спектров ПМР соединений 2-8 д, м.д., мультиплетность, интеграл, J, Гц

Соединение	C <sub>5</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>5</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>2</sub>	CH	CH <sub>3</sub> ,NH	Ar
IIa	4.14c,5H	4.31m,2H 4.51m,1H 4.58m,1H	3.01m,1H 3.32m,1H J=16.8;12.3;7.3	5.08m,1H J=12.3;7.3	5.75mc,1H	6.97m,1H 7.24m, 2H
IIб	4.17c,5H	4.32m,2H 4.47m,1H 4.64m,1H	3.03m,1H 3.31m,1H J=16.0;13.8;9.6	4.22m,1H J=13.8;9.6	2.81c,3H	6.99m,1H 7.07m,2H 7.29m, 1H
IIIa	4.17c,5H	4.33m,2H 4.53m,1H 4.60m,1H	3.24m,1H 3.71m,1H J=16.2;13.0;7.5	5.12m,1H J=13.0;7.5	5.76mc,1H	7.00m,2H 7.21m, 1H
IIIб	4.15c,5H	4.30m,2H 4.46m,1H 4.60m,1H	2.94m,1H 3.19m,1H J=15.8;14.2;9.54	4.02m,1H J=14.2;9.54	2.74c,3H	7.10–7.40m, 3H
IVa	4.15c,5H	4.34m,2H 4.56m,1H 4.61m,1H	3.09m,1H 3.38m,1H J=17.0;14.2; 8.25	5.09m,1H J=14.2;8.25	5.74mc,1H 2.33c,3H	6.94m,1H 7.32m, 1H
IVб	4.17c,5H	4.33m,2H 4.48m,1H 4.63m,1H	2.96m,1H 3.21m,1H J=16.0;14.03;9.4	4.04m,1H J=14.03;9.4	1.66c,3H 2.77c,3H	7.16–7.40m, 2H
V	4.20c,5H	4.57m,2H 4.88m,2H	–	6.90д,1H J=14.8 7.89д,1H J=14.8	–	7.07m 1H 7.33шс,2H
VI	4.22c,5H	4.59m,2H 4.92m,2H	–	6.94д,1H J=15.7 7.78д,1H J=15.7	–	7.41m 2H 7.59m,1H
VII	4.21c,5H	4.57m,2H 4.89m,2H	–	6.86д,1H J=15.3 7.97д,1H J=15.3	2.40c,3H	6.92m,1H 7.27m, 1H
VIIIa	4.08c,5H	4.26m,2H 4.71m,2H	5.46c, 2H	6.47c,1H	–	6.90–7.10 7.20–7.35m, 8H
VIIIб	4.10c,5H	4.29m,2H 4.69m,1H 4.75m,1H	5.54д,2H J=1.9	6.26c,1H	–	6.80–7.00 7.05–7.40m, 6H
VIIIв	4.08c,5H	4.25m,2H 4.72m,2H	5.40c, 2H	6.42c,1H	–	7.00–7.10 7.18–7.40m, 8H
VIIIг	4.07c,5H	4.26m,2H 4.65m,2H	5.36c, 2H	6.39c,1H	–	7.12–7.65m, 6H
VIIIд	4.12c,5H	4.25m,2H 4.36m,1H 4.45m,1H	5.48c, 2H	6.51c,1H	4.02c,3H	6.80–7.60m, 7H

Т а б л и ц а 2

Данные спектров ЯМР  $^{13}\text{C}$  соединений IIa, IVб, V и VII, д, м.д.

Группа	IIa	IVб	V	VII
CH <sub>3</sub>	–	43.90, 66.20	–	17.01
C <sub>5</sub> H <sub>5</sub>	69.16	69.10	70.11	69.88
C <sub>5</sub> H <sub>4</sub>	66.92, 67.08, 69.54	68.50, 69.12, 69.30	69.69, 72.73	69.62, 72.20
C <sub>ipso</sub> Fc	79.90	78.50	80.61,	80.50
CH=	–	–	122.03, 127.86	121.20, 125.35
C <sub>ipso</sub>	146.46	123.50, 140.80	140.65,	134.60, 142.00
C	152.80	151.02	192.52	192.63
Ar	124.16, 124.54 126.78	121.15, 123.20	128.30, 131.38, 133.32	131.44, 131.69
CH <sub>2</sub>	43.31	42.20	–	–
CH	59.12	66.55	–	–

Т а б л и ц а 3

Данные элементного анализа, выход и  $T_{пл}$  полученных соединений

Соединение	Найдено (вычислено), %				Формула	Выход, %	$T_{пл.}, ^\circ\text{C}$
	C	H	Fe	N			
IIa	60.52/60.74	4.99/4.80	16.49/16.61	8.20/8.66	C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> FeN <sub>2</sub> S	76	158-159
IIб	61.57/61.73	5.29/5.18	15.72/15.95	7.89/8.00	C <sub>18</sub> H <sub>18</sub> FeN <sub>2</sub> S	70.5	136-137
IIIa	60.48/60.74	4.56/4.80	16.82/16.61	8.38/ 8.33	C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> FeN <sub>2</sub> S	78.0	163-165
IIIб	61.49/61.73	5.30/5.18	16.04/15.96	8.12/8.00	C <sub>18</sub> H <sub>18</sub> FeN <sub>2</sub> S	69.0	146-147
IVa	61.97/61.73	4.95/5.18	16.13/15.96	7.87/8.00	C <sub>18</sub> H <sub>18</sub> FeN <sub>2</sub> S	72.0	170-171
IVб	62.43/62.66	5.71/5.53	15.52/15.33	7.61/7.70	C <sub>19</sub> H <sub>20</sub> FeN <sub>2</sub> S	72.0	165-166
V	63.54/63.38	4.21/ 4.38	17.61/17.34	–	C <sub>17</sub> H <sub>14</sub> FeOS	81.0	148-149
VI	63.27/63.28	4.49/4.38	17.18/17.34	–	C <sub>17</sub> H <sub>14</sub> FeOS	77.0	154-155
VII	64.56/64.31	4.72/4.80	16.83/16.61	–	C <sub>18</sub> H <sub>16</sub> FeOS	74.0	163-167
VIIIa	68.15/67.94	4.63/4.75	13.29/13.17	6.84/6.60	C <sub>24</sub> H <sub>20</sub> FeN <sub>2</sub> S	69.70	159-160
VIIIб	61.67/61.42	4.31/4.22	13.21/12.98	6.32/6.51	C <sub>22</sub> H <sub>18</sub> FeN <sub>2</sub> S <sub>2</sub>	72.30	149-150.5
VIIIв	67.78/69.94	4.93/4.75	13.31/13.17	6.47/6.60	C <sub>24</sub> H <sub>20</sub> FeN <sub>2</sub> S	70.20	171-172
VIIIг	61.31/61.42	4.36/4.22	12.71/12.98	6.70/6.51	C <sub>22</sub> H <sub>18</sub> FeN <sub>2</sub> S <sub>2</sub>	71.8	150-151
VIIIд	68.67/68.50	4.91/5.06	12.99/12.74	6.53/6.40	C <sub>25</sub> H <sub>22</sub> FeN <sub>2</sub> S	76.10	153-154

ного катиона IX и образование изомерного катиона X.

Стабилизация последнего с отщеплением протона приводит к образованию ароматической системы пиразолов VIIa-д.

Выходы пиразолов VIIa-д высокие (табл. 3), что делает конденсацию альдегидов с 3,5-дизамещенными пиразолинами удобным методом получения N-замещенных пиразолов металлоценового ряда. Соединения VIIa-д хорошо растворяются в разбавленных кислотах, что позволяет исследовать их биологическую активность и при пероральном применении.

#### Экспериментальная часть

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  регистрировали на спектрометре «Bruker СХР-200» (200 и 50 МГц) для растворов в  $\text{CDCl}_3$ ,

внутренний стандарт-ТМС (табл. 1, 2).

Данные элементного анализа полученных соединений, выходы и  $T_{\text{пл}}$  ( $^{\circ}\text{C}$ ) приведены в табл. 3.

Пиразолины IIa, IIIa, IVa синтезированы стандартным способом из халконов V, VI и VII соответственно и гидразин-гидрата в спирте [2, 3]. 1-Метил-2-пиразолины IIб, IIIб и IVб получены аналогично при использовании метилгидразина.

*1-Арилметилпиразолы VIIa-д.* Навеску незамещенного пиразолина IIa–IVa растворяли в трехкратном мольном избытке альдегида. Смесь затем оставляли при  $20^{\circ}\text{C}$  на сутки или нагревали при кипении в течение 10 мин, после чего избыток альдегида отгоняли с водным паром. Остаток очищали хроматографированием на колонке с  $\text{Al}_2\text{O}_3$  (III ст. активности по Брокману, элюент – бензол), а затем перекристаллизацией из спирта.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Osman A.M., Hassan K.M., El-Magraby M.A. // Jnd. J. Chem. 1976. **14B**. P. 282.
2. Несмеянов А.Н., Постнов В.Н., Климова Е.И., Сазонова В.А. // Изв. АН СССР. Сер. хим. 1979. С. 239.
3. Климова Е.И., Л.Руис Рамирес, М. Мартинес Г., Еспиноса Р.Г., Мелешонкова Н.Н. // Изв. АН. Сер. хим. 1996. **30**. С. 2743.
4. Климова Е.И., Постнов В.Н., Мелешонкова Н.Н., Закс А.С., Юшков В.В. // Хим. фармацевт. журн. 1992. **26**. С. 34.
5. Постнов В.Н., Хокке И., Ашкинадзе Л.Д., Харчевников А.П. // Вестн. Моск. ун-та. Сер. 2. Химия. 1993. **34**. С. 290.

Поступила в редакцию 17.03.98