УДК 547.564.2

СИНТЕЗ 1-(2-НАФТИЛ)-4-ЭТОКСИБУТАНДИОНА-1,3 И ЭТОКСИМЕТИЛНИТРОЗОПИРАЗОЛА НА ЕГО ОСНОВЕ

Любяшкин А.В., Субоч Г.А., Товбис М.С.

Сибирский государственный технологический университет, Красноярск, e-mail: tovbis@bk.ru

Производные пиразолов нашли применение в качестве фармацевтических препаратов. Широко применяются в фармакологии анальгин, амидопирин, антипирин и другие классические средства на основе пиразолов. По данным литературы, среди производных нафтилзамещенных пиразолов имеются соединения, которые проявляют фунгицидную и антибактериальную активность. В настоящей работе приведены данные по синтезу ранее неизвестного 1-(2-нафтил)-4-этоксибутандиона-1,3 по реакции конденсации Кляйзена из этилового эфира этоксиуксусной кислоты и 2-ацетонафтона. На его основе в результате нитрозирования нитритом натрия в кислой среде впервые выделен 1-(2-нафтил)-4-этоксибутан-1,2,3-трион-2-оксим. При взаимодействии 1-(2-нафтил)-4-этоксибутан-1,2,3-трион-2-оксима с гидразингидратом в водно-щелочной среде был синтезирован ранее недоступный 5-этоксиметил-4-нитрозо-3-(2-нафтил)-1Н-пиразол. Строение синтезированных соединений доказано методами УФ, ЯМР, ИК спектроскопии и масс-спектрометрии.

Ключевые слова: нитрозопиразол, нафтилпиразол, этоксипиразол, циклоароматизация, изонитрозодикетон

SYNTHESES OF 1-(2-NAPHTHIL)-4-ETHOXYBUTANDIONE-1.3 AND ETHOXYMETHYLNITROSOPYRAZOLE BASED THEREON

Lyubyashkin A.V., Suboch G.A., Tovbis M.S.

Siberian State Technological University, Krasnoyarsk, e-mail: tovbis@bk.ru

Pyrazole derivatives are used as pharmaceuticals. Analgin, amidopyrine, antipyrine and other classic pyrazole-based remedies are broadly used in the pharmacology. According to the literature derivatives naphthyl substituted pyrazoles are compounds that exhibit fungicidal and antibacterial activity. In this paper we present data on the synthesis of previously unknown 1-(2-naphthyl)-4-ethoxybutandione-1.3 by Claisen condensation reaction of ethyl ethoxyacetate and 2-acetonaphtone. On its basis the result of nitrosation with sodium nitrite in acidic medium was first isolated 1-(2-naphthyl)-4-ethoxybutane-1,2,3-trione-2-oxime. By reacting 1-(2-naphthyl)-4-ethoxybutane-1,2,3-trione-2-oxime with hydrazine hydrate in an aqueous alkaline medium has been synthesized previously available 5-ethoxymethyl-4-nitroso-3-(2-naphthyl)-1H-pyrazole. The structure of synthesized compounds was proved by UV, NMR^{1}H, IR spectroscopy and mass spectrometry.

Keywords: nitrosopyrazol, naphthylpyrazol, ethoxypyrazol, cycloaromatization, isonitrosodiketone

В последнее время возрос интерес к новым производным нафтилпиразолов в связи с проявлением такими соединениями фунгицидной и антибактериальной активности [4]. Недавно были получены нитрозопиразолы нафталинового ряда путем конденсации нафтилзамещенных изонитрозо-β-дикетонов с алкилгидразинами [1, 3]. Мы продолжили исследования в области применения реакции циклоароматизации и попытались впервые получить нафтилнитрозопиразолы, содержащие в своем составе этоксиметильную группу. Выбор данного направления обусловлен тем, что использование лекарственных веществ со спиртовой или карбоксильной группой в виде их сложных или простых эфиров изменяет полярность молекулы и улучшает проявление фармакологической активности [2].

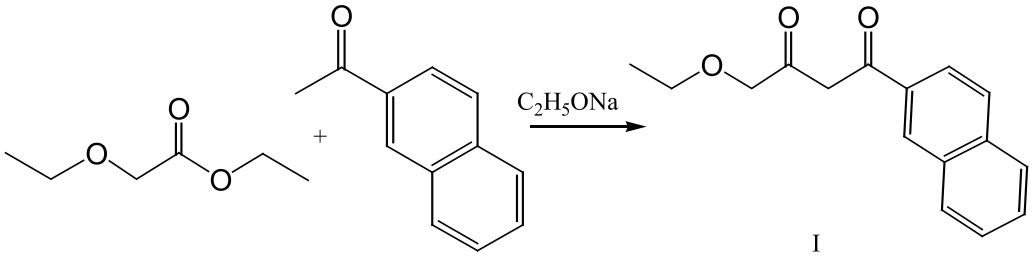
Цель исследования – разработка метода синтеза нового потенциально биологически активного пиразола с этоксиметильным и нафтильным заместителями на основе этилового эфира этоксиуксусной кислоты. Выделение и идентификация новых дикетонов, изонитрозодикетонов и пиразолов. Изучение физико-химических свойств синтезированных соединений.

Материалы и методы исследования

Структура полученных соединений подтверждена спектральными методами анализа. УФ спектры записывали на спектрофотометре HELIOS OMEGA в этаноле. Спектры ЯМР ^{1}H записывали в ДМСО-d_6 на приборе Bruker Avance III 600,13 МГц. Масс-спектры регистрировали на приборе Finnigan MAT 8200. ИК спектры получены на ИК микроскопе SpecTRA TECH InspectIR на базе ИК Фурье-спектрофотометра Impact 400. Ход реакции и чистоту соединений контролировали методами ТСХ на пластинах Silufol UV-254 в системе этилацетат-толуол (1:3), пятна детектировали в ультрафиолетовом свете.

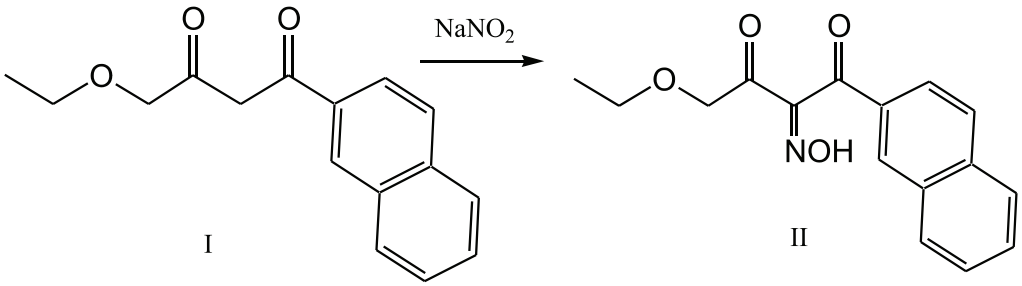
Результаты исследования и их обсуждение

В результате конденсации этилового эфира этоксиуксусной кислоты с 2-ацетонафтоном под действием этилата натрия в абсолютном эфире был впервые получен 1-(2-нафтил)-4-этоксибутандион-1,3 (I) (схема 1).



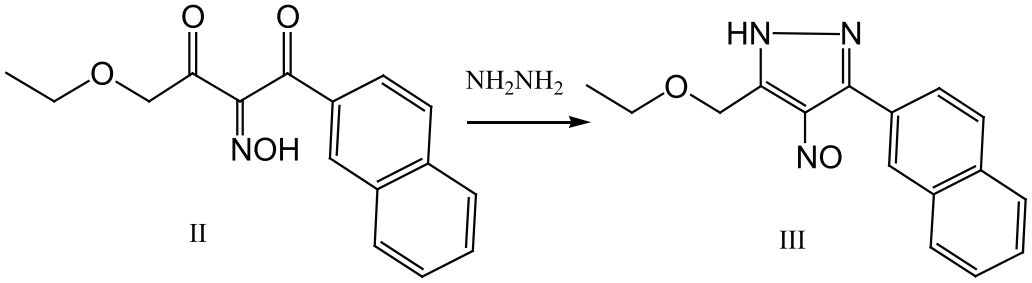
(1)

При нитрозировании дикетона нитритом натрия в уксусной кислоте согласно методике [5] был выделен 1-(2-нафтил)-4-этоксибутан-1,2,3-трион-2-оксим (II) (схема 2).



(2)

Для синтеза этоксиметилнитрозопиразола изонитрозодикетон вводили в реакцию с гидразингидратом в водно-щелочной среде. Новый нафтилнитрозопиразол с этоксиметильным заместителем был выделен в виде кристаллов зеленого цвета с четкой температурой плавления (схема 3).



(3)

Экспериментальная часть

1-(2-нафтил)-4-этоксибутандион-1,3 (I). Смешивали 28,695 г этилового эфира этоксиуксусной кислоты с 26,04 г ацетофенона в 100 мл абсолютного этилового эфира над свежеприготовленным этилатом натрия, приготовленного из 5 г натрия. После растворения этилата натрия нагревали на водяной бане 40 минут. В реакционную массу добавляли 100 мл воды и водный слой экстрагировали эфиром. Водный раствор подкисляли серной кислотой до слабокислой реакции. Осадок фильтровали и промывали гексаном. Белые кристаллы, Т плавления 128–130°С. Выход 25,5 г (46%). Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6), δ, м.д.: 1,18 т (CH_3), 3,52 к (CH_2), 2,72 с (CH_2), 3,74 с (CH_2), 7,51–8,69 м (нафтил). Масс спектр, m/z ($I_{отн}$,%): 256 (6) $[M]^+$, 127 (100), 155 (92), 31 (79), 43 (57), 170 (40).

1-(2-нафтил)-4-этоксибутан-1,2,3-трион-2-оксим (II). К раствору 1,5 г (5 ммоль) 1-(2-нафтил)-4-этоксибутандиона-1,3 в 20 мл ледяной уксусной кислоты при охлаждении и перемешивании добавляли 0,545 г (7 ммоль) сухого нитрита натрия. Нитрит натрия добавляли порциями, чтобы температура смеси была не выше 16°С. Реакционную массу перемешивали 2,5 ч. Выпавший осадок промывали гексаном и отфильтровывали. Выход 1-(2-нафтил)-4-этоксибутан-1,2,3-трион-2-оксима составил 1,1 г (76%), вещество белого цвета, $T_{пл}$ 146–147°С. Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6), δ, м.д.: 1,16 т (CH_3), 3,55 к (CH_2), 4,83 с (CH_2), 7,6–8,4 м (нафтил), 13,12 с (NOH). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 1673 (CH_2C=O), 1701 (нафтил C=O). Масс спектр, m/z ($I_{отн}$,%): 285 (4) $[M]^+$, 31 (100), 127 (75), 155 (74), 59 (58), 77 (118).

5-этоксиметил-4-нитрозо-3-(2-нафтил)-1Н-пиразол (III). К раствору 0,2 г (0,6 ммоль) 1-(2-нафтил)-4-этоксибутан-1,2,3-трион-2-оксима в 10 мл воды и 0,1 г КОН при перемешивании добавляли 0,05 г (0,8 ммоль) сухого гидразингидрата. После перемешивания в течение 20 минут при 20°С раствор подкисляли. Выпадал осадок зеленого цвета. Выход 0,57 г (81 %), зеленые кристаллы, $T_{пл}$ 115°С. УФ-спектр, $\lambda_{макс}$, нм (ε): 705 (52,4). Спектр ЯМР ^{1}Н (ДМСО-d_6), δ, м.д.: 1,19 с (CH_3), 3,59 к (CH_2), 4,46 с (CH_2), 7,6–8,8 м (нафтил), 14,2 (NH). Масс спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 281 (18) $[M]^+$, 153 (100), 29 (98), 31 (75), 127 (54), 179 (11).

Выводы

1. В ходе проведенного исследования был впервые получен этоксидикетон с нафтильным заместителем.
2. Синтезирован ранее неизвестный 1-(2-нафтил)-4-этоксибутан-1,2,3-трион-2-оксим.
3. Впервые выделен 5-этоксиметил-4-нитрозо-3-(2-нафтил)-1*Н*-пиразол.
4. Индивидуальность соединений подтверждена с помощью ТСХ, а химическая структура – современными спектральными данными.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Красноярского краевого фонда поддержки науки и научно-технической деятельности «Молодым ученым» (2014 г.).

Список литературы

1. Любяшкин А.В., Костыгина Е.М. и др. Синтез изонитрозо-β-нафтоилацетона и нитрозопиразола на его основе // ЖОрХ. – 2008. – Т 44. – С. 776.

2. Солдатенков А.Т. Основы органической химии лекарственных веществ, М.: Мир, 2003. – 191 с.

3. Lyubyashkin A.V., Tovbis M.S. The synthesis of nitrosonaphthylpyrazoles and aminonaphthylpyrazoles on their basis // Prescopus Russia: Open journal. – 2013. – Vol. 1. – P. 49–57.

4. Ahlrwalia V. K., Sharma H. R., Tyaqi R. Senthesis and antimicrobial activities of some new 1-substituted 3-methyl-5-(2-naphthyl)-4-[p-(substituted sulphamyl)benzeneazo] pyrazoles // Indian J. Chem. – 1989. – № 23. – P. 195.

5. Küster R. Uber Komplexe Ferrozalze nach Versuchen der Herren Dr. E. Erfle, Dr. E.v.Roll, und Dr. K. Schiller mitgeteilt // Z. Physiol. Chem. – 1926. – Bd.155. – H. IV-V. – P. 157–185.

References

1. Lyubyashkin A.V., Kostygina E.M., Slashchinin D.G., Sokolenko V.A., Tovbis M.S., sintez izonitrozo-β-naftoilatsetona I nitrozopirazola na ego osnove // ZHOrKH. 2008. Vol. *44*. pp. 776.

2. Soldatenkov A.T. Osnovy organicheskoy himii l'ekarstvennyh veschstv, M.: Mir, 2003. 191 p.

3. Lyubyashkin A.V., Tovbis M.S. The synthesis of nitrosonaphthylpyrazoles and aminonaphthylpyrazoles on their basis // Prescopus Russia: Open journal. 2013. Vol. *1*. pp. 49–57.

4. Ahlrwalia V.K., Sharma H.R., Tyaqi R. Senthesis and antimicrobial activities of some new 1-substituted 3-methyl-5-(2-naphthyl)-4-[p-(substituted sulphamyl)benzeneazo]pyrazoles // Indian J. Chem. 1989. *23*. pp. 195.

5. Küster R. Uber Komplexe Ferrozalze nach Versuchen der Herren Dr. E. Erfle, Dr. E.v.Roll, und Dr. K. Schiller mitgeteilt // Z. Physiol. Chem. 1926. Bd.155. H. IV-V. pp. 157–185.

Рецензенты:

Твердохлебов В.П., д.х.н., профессор, зам. директора Института нефти и газа, зав. кафедрой химии и технологии переработки углеродных материалов, Сибирский федеральный университет по стратегическому развитию, г. Красноярск;

Левданский В.А., д.х.н., доцент, главный научный сотрудник лаборатории каталитической химии угля и биомассы, Институт химии и химической технологии СО РАН, г. Красноярск.

Работа поступила в редакцию 06.11.2014.