

УДК 547.541

**3-МЕТИЛПИРАЗОЛИН-2-ОН-5 В РЕАКЦИЯХ
АЦЕТИЛИРОВАНИЯ И СУЛЬФЕНИЛИРОВАНИЯ.
ЭКСПЕРИМЕНТ И ТЕОРИЯ**

*А.И. Мовчан, М.Ш. Жуков, Т.И. Маджидов,
О.А. Лодочникова, О.Н. Катаева, Г.А. Чмутова*

Аннотация

Выявлена различная региоселективность реакций ацетилирования и сульфенилирования 3-метилпиразолона-5 (I). Ацетилирование (I) уксусным ангидридом в присутствии пиридина приводит к образованию 2-ацетил-3-метил-5-гидроксипиразола, в отличие от 1-ацетил-3-метилпиразолона-5, образующегося в отсутствие пиридина. Согласно данным рентгеноструктурного анализа, 2-ацетил-3-метил-5-гидроксипиразол в твердой фазе представляет собой циклический димер, стабилизированный межмолекулярными N...H-O связями. Взаимодействие (I) с арилсульфенилгалогенидами дает продукты C₄-замещения. Структура одного из продуктов – 4-(2',4'-динитрофенилтио)-пиразолин-2-она-5 – охарактеризована методом рентгеноструктурного анализа. Методами теории функционала плотности охарактеризована термодинамическая стабильность регио- и стереоизомеров моноацетил-, моно- и диарил-тиозамещенных 3-метилпиразолона-5 в газовой фазе, сделан вывод о корректности теоретических прогнозов структуры продуктов реакции ацетилирования лишь при учете эффектов среды.

Введение

Вследствие широкого использования пиразолонов в качестве высокоэффективных экстрагентов, прекурсоров красителей, компонентов лекарственных препаратов не иссякает интерес к поискам хемо- и региоселективных реакций с их участием, а также характеристикам тонкой структуры соединений данного класса. Многообразие потенциально возможных и реализующихся в разных условиях эксперимента структурных изомеров моно- и диацилпиразолонов может быть следствием как таутомерии пиразолонового остова, так и явления ацилотропии, т. е. возможной миграции ацильного заместителя между активными центрами изучаемых систем [1, 2]. В наиболее изученных к настоящему времени реакциях ацилирования 1,3-дизамещенных пиразолонов-5 хлорангидридами карбоновых кислот образуются главным образом продукты 4(C)- или 5(O)-моноацилирования или соответствующие диацилзамещенные продукты [3–5]. Для 3-алкил(арил)пиразолонов с незамещенным атомом азота в первом положении наиболее характерными оказались процессы N- и O-ацилирования [3, 4]. Реакции сульфенилирования 3-метилпиразолона-5 ранее не изучались, а 1-фенил-3-метилпиразолон-5 в реакциях с рядом арил-сульфенилгалогенидов показал склонность к образованию продуктов C₄-замещения [6].

В попытках синтеза макроциклических соединений с различными пиразолоновыми фрагментами у нас появилась необходимость иметь индивидуальные региоизомеры ацилпиразолонов, а также структурно чистые тиозамещенные пиразолоны. Кроме того, нас интересовали вопросы термодинамической стабильности регио- и стереоизомеров соединений данного типа. Для решения этих вопросов мы провели тщательное изучение структуры продуктов реакций ацетилирования и сульфенилирования 3-метилпиразолона-5 физическими и квантово-химическими методами, используя в качестве последних главным образом методы теории функционала плотности с применением пакетов программ Priroda [7] и Gaussian 98, Revision A.7.

1. Экспериментальная часть

ИК-спектры зарегистрированы на приборе Specord-M80, в качестве носителя использовали вазелиновое масло (нуйол). Спектры ЯМР ^1H зарегистрированы на приборе Varian «Unity-300». Химические сдвиги протонов приведены относительно ГМДС в шкале δ . Масс-спектры зарегистрированы на приборе «Phymigan DYNAMO» при рабочей частоте прибора 500 МГц. ТСХ, полученные на пластинках Silufol UV-254, проявлялись в йодной камере и закреплялись водой. В качестве элюента использовалась смесь ацетона с толуолом в соотношении 1 : 3.

Данные рентгеноструктурного анализа соединения (III) получены на автоматическом четырехкружном дифрактометре «Enraf-Nonius CAD-4», соединений (IV) и (V) – на дифрактометре Nonius-CCD с излучателем MoK_α ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$).

Квантово-химические расчеты проводились с полной оптимизацией геометрии. Все обсуждаемые структуры лежат в минимуме поверхности потенциальной энергии, что проверялось расчетом матрицы вторых производных (все члены гессиана имеют положительное значение). В программе Priroda расчеты проводились с использованием функционала PBE [8] и встроенного в программу базисного набора 3z. При расчетах в Gaussian'e использовался функционал B3LYP, сочетающий расчет обменной энергии с использованием трехпараметрового функционала Becke [9] и корреляционной энергии по методу Lee, Yang, Parr'a [10], и базисные наборы 6-31G(d,p), 6-311++G(d,p).

Исходный 3-метилпиразолон-5 (I) был синтезирован согласно [11], 2,4-динитрофенилсульфенилхлорид – по [12].

1-ацетил-3-метилпиразолон-5 (II). К 3 г (0.0306 моль) 3-метилпиразолона-5 при нагревании (80°C) прикапывали 8.66 мл уксусного ангидрида (0.0917 моль) при постоянном перемешивании магнитной мешалкой. По окончании смешивания реагентов нагревание продолжали в течение 3 мин. Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали на фильтре толуолом, затем сублимировали при 80°C в вакууме (5 мм рт. ст.). Сублимат перекристаллизовывали из 60%-ного водного этанола. Выход 68%. Температура плавления 184°C (т. пл. $170\text{--}172^\circ\text{C}$ [4]). Спектр ЯМР ^1H (DMCO-d_6), δ , м.д.: 2.10 (с., 3H, $\text{CH}_3\text{--CO}$), 2.25 (с., 3H, $\text{CH}_3\text{--C=C}$), 4.83 (с., 1H, CH), 11.75 (с. уш., 1H, OH). ИК-спектр, cm^{-1} : 2800 (с., шир., OH, NH), 1700–1640 (с., плохо разрешена, C=O), 1610–1605 (плечо), 1550 (с., C=N, C=C). ИК-спектр (CHCl_3), cm^{-1} : 1700 (с., ш., C=O), 1580 (сл.). ТСХ : $R_f = 0.29$.

2-ацетил-3-метилпиразолон-5 (III). К дисперсии 3 г (0.0306 моль) 3-метилпиразолона-5 в 10 мл пиридина при нагревании (80°C) и при перемешивании магнитной мешалкой по каплям добавляли 3.12 г (0.0306 моль) уксусного ангидрида (соотношение реагентов в молях 1 : 4 : 1 соответственно). По окончании смешивания реагентов нагревание продолжали в течение 10 мин. Реакционную смесь упаривали в вакууме, остаток растирали в 50 мл насыщенного водного раствора KCl. Осадок отфильтровывали, промывали 50 мл раствора KCl той же концентрации и сушили в вакууме. Перекристаллизовывали из 60%-ного этанола. Выход 70%. Температура плавления 174°C.

Спектр ЯМР ^1H ($\text{CHCl}_3\text{-d}$), δ , м.д. (J, Гц): 2.53 (с., 3H, $\text{CH}_3\text{-CO}$), 2.539 (д., J = 1.2 Гц, 3H, $\text{CH}_3\text{-C=C}$), 5.707 (кв., J = 1.2 Гц, 1H, CH), 11.0 (ушир., 1H, OH); ($\text{DMSO-d}_6 + \text{CCl}_4$, 1 : 3): 2.46 (с., 3H, $\text{CH}_3\text{-CO}$), 2.450 (д., J = 1.2 Гц, 3H, $\text{CH}_3\text{-C=C}$), 5.613 (кв., J = 1.2 Гц, 1H, CH), 11.0 (ушир., 1H, OH). ИК-спектр в нуйоле, cm^{-1} : 3100–2650 (ср., шир., NH, OH), 1740 (с., C=O), 1630 с., 1540 с. (C=N, C=C). ТСХ : $R_f = 0.61$.

4-(2',4'-динитрофенилтио)-3-метилпиразолин-2-он-5 (IV). В 200 мл диоксана растворяли при нагревании 0.331 г (0.0034 моль) 3-метилпиразолона-5, после охлаждения раствора к нему прикапывали 0.792 г (0.0034 моль) 2,4-динитросульфенилхлорида в 20 мл диоксана и оставляли реакционную смесь на 72 ч в темном месте при комнатной температуре. После упаривания смеси выпал желтый осадок (выход 63.5%). Перекристаллизованный из диоксана продукт плавился с разложением при 242–250°C. Масс-спектр, $m/z = 296$. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO-d}_6 + \text{CCl}_4$, 1 : 3), δ , м.д. (J, Гц): 8.91 м.д. (д., 1H, J = 2.44 Гц, CH), 8.32 м.д. (дд., 1H, $J_m = 2.47$ Гц, $J_o = 9.03$ Гц, CH), 7.23 м.д. (д., 1H, $J_o = 9.03$ Гц, CH), 2.15 м.д. (с., 3H, CH_3). ИК-спектр в нуйоле, cm^{-1} : 3380, 3220 (NH, OH), 1600, 1590, 1530 (C=C, C=N, N=O), 1460, 1350 (CH_3). ТСХ : $R_f = 0.03\text{--}0.05$.

Из реакционной смеси было выделено также небольшое количество исходного пиразолона (I) и бис-(2,4-динитрофенил)-дисульфида (V). Последний разлагался при 270°C.

3-метил-4-фенилтио-1(Н)пиразолон-5 (VI). К раствору 3-метилпиразолона 0.361 г (0.0037 моль) в абсолютном ДМФА (30 мл) при постоянном перемешивании по каплям добавляли раствор 0.533 г (0.0037 моль) фенилсульфенилхлорида в 20 мл абсолютного ДМФА. По окончании прикапывания реакционную смесь нагревали при 60–70°C и перемешивали в течение 2 ч. Растворитель упаривали в вакууме, остаток перекристаллизовывали из ацетона. Выход белого кристаллического продукта 0.531 г (70%). При температуре выше 230°C вещество разлагается. Масс-спектр, $m/z = 207$. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.1 (с., 3H), 3.55 (с., 0.31H), 6.98 (д., 2H), 7.07 (т., 1H), 7.23 (т., 2H), 11 м.д. (ушир., 1H, OH). ИК-спектр (CHCl_3), cm^{-1} : 2400–3400 (с., ушир.; O–H, N–H), 1605, 1580, 1510 (с.; C=C, C=N). ТСХ : $R_f = 0.3$.

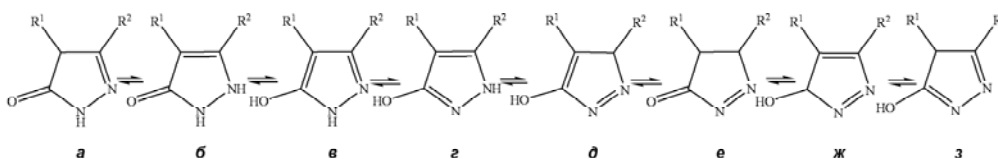
1,4-ди-(2',4'-динитрофенилтио)-3-метилпиразолин-2-он-5 (VII). К раствору 0.331 г (0.0034 моль) 3-метилпиразолона-5 в 100 мл диоксана добавлялось 2.35 мл (0.01689 моль) триэтиламина, затем прикапывался раствор 0.792 г (0.0034 моль) 2,4-динитрофенилсульфенилхлорида в 30 мл диоксана. Смесь была оставлена на 48 ч в темном месте. Желтый осадок, высаженный водой

при подкислении концентрированной HCl, отфильтровали, высушили и растворили в 7 мл диоксана. Часть диоксана (~50%) отогнали под вакуумом и оставили выпадать кристаллы. После перекристаллизации с небольшим выходом получен желто-коричневый мелкий осадок.

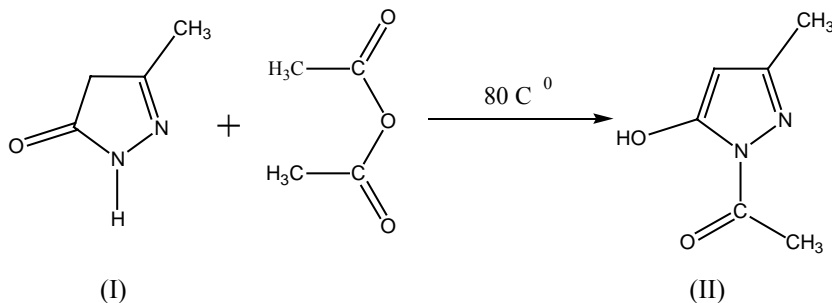
Масс-спектр, $m/z = 494$. Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6 + CCl_4 , 1 : 3), δ , м.д. (J, Гц): 8.98 м.д. (д., 1H, $J_M = 2.28$ Гц, CH), 8.94 м.д. (д., 1H, $J_M = 2.43$ Гц, CH), 8.65 м.д. (д.д., 1H, $J_M = 2.50$ Гц, $J_O = 9.20$ Гц, CH), 8.47 м.д. (д.д., 1H, $J_M = 2.43$ Гц, $J_O = 8.94$ Гц, CH), 7.40 м.д. (д., 1H, $J_O = 9.01$ Гц, CH); 6.83 м.д. (д., 1H, $J_O = 8.95$ Гц, CH); 2.3 м.д. (с., 3H); 11.5 м.д. (ушир.) ИК-спектр в нуйоле, cm^{-1} : 3080, 3060 (CH), 1590, 1570, 1520 (C=C, C=N, N=O), 1460, 1370 (CH_3).

2. Результаты и обсуждение

Во введении отмечалось, что реакция ацетилирования 3-метилпиразолона-5 уже изучалась рядом исследователей [3, 4], однако доказательства структуры полученных продуктов не вызывали у нас полного доверия. Имеющийся в нашей исследовательской группе опыт изучения реакций ацилирования различных пиразолонов, установление методом рентгеноструктурного анализа различных мотивов упаковки ацилпиразолонов в твердой фазе [13], выявление эффективности квантово-химического анализа их возможных структур [14] побудили нас тщательно изучить реакцию ацетилирования 3-метилпиразолона-5 уксусным ангидридом. Мы принимали при этом во внимание, что в реакцию могут вступать разные таутомерные формы изучаемого пиразолона и замещению могут подвергаться атомы водорода при нескольких центрах: C_4 , N_1 , N_2 и O_6 .



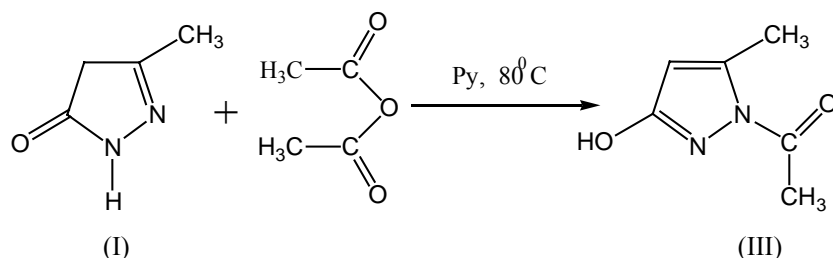
Нами установлено, что в присутствии пиридина как основания и в отсутствие его образуются два разных продукта N-ацетилирования, а именно: в результате реакции 3-метилпиразолона-5(I) с уксусным ангидридом в отсутствие пиридина в тех условиях, при которых Вайсбергером [3] был получен 1-ацетил-3-фенилпиразолон-5, мы получили продукт аналогичной структуры – 1-ацетил-3-метилпиразолон-5(II):



Получить кристаллический образец, пригодный для рентгеноструктурного анализа, не удалось, но совокупность ИК- и ЯМР ^1H -спектральных характери-

стик позволяет утверждать, что в твердой фазе он представлен смесью СН(IIa)- и ОН(IIb)-таутомерных форм. Обе эти формы присутствуют и в растворе CCl_4 , тогда как в DMSO содержится лишь ОН-таутомер.

Продукт моноацелирования соединения (I) уксусным ангидридом в присутствии пиридина был охарактеризован нами как другой структурный изомер – 2-ацетил-3-метил-5-гидроксипирозол (III):



Продукт этой реакции имел температуру плавления, близкую к температуре плавления вещества, выделенного Эвансом [4], и похожие ИК-спектральные характеристики (см. экспериментальную часть). Однако в спектре ЯМР 1H соединения (III), зарегистрированном в растворе $CDCl_3$, мы обнаружили дублетные сигналы метинового протона при атоме C_4 и протонов метильной группы с $^4J = 1.2$ Гц, что может быть только следствием нахождения двойной связи в положении 3,4-пиразольной системы и, следовательно, атрибутом структуры (III), а не (II), которую предложил Эванс. Положения сигналов от протонов ацетильной группы и гидроксила в соединениях (II) и (III) близки. Обнаружение в ИК-спектре соединения (III) в нуйоле «водородносвязанного» гидроксила позволило предположить стабилизацию ОН-формы (III) в твердой фазе межмолекулярными водородными связями.

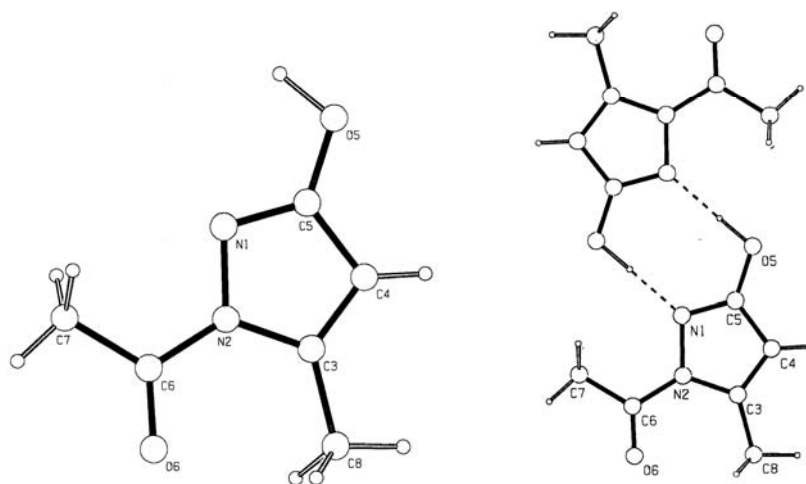


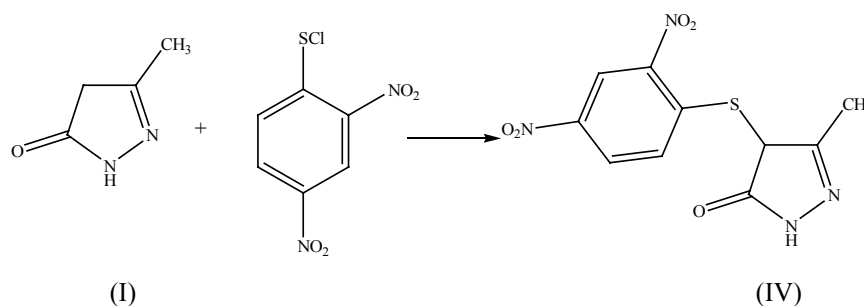
Рис. 1

Рентгеноструктурный анализ продукта (III) подтвердил существование его в кристаллической фазе в виде циклического димера (рис. 1).

Интересно отметить, что в реакциях арилирования 3-метилпиразолона-5 [15] были получены одновременно N_1 - и N_2 -замещенные продукты с OH - в положении 5, каждый из которых был охарактеризован методом рентгеноструктурного анализа. В продукте N_1 -арилирования обнаружены внутримолекулярные водородные связи, а N_2 -арилзамещенный продукт образует циклический димер такой же структуры, что и охарактеризованное нами N_2 -ацетиламзамещенное производное. Склонность к образованию циклических димеров является характерной особенностью и других производных 3-метил(3-фенил)пиразолона-5 [16].

Таким образом, в реакциях с уксусным ангидридом 3-метилпиразолон-5 образует только N -моноацилированные продукты, хотя и с разной структурой; продуктов C - и O -ацилирования обнаружено не было.

В реакции сульфенилирования 3-метилпиразолона-5 мы выявили иную регионаправленность замещения, а именно преимущественное (иногда исключительное) образование продуктов C_4 -замещения (IV):



Ранее [6] именно такое направление реакции было найдено для N_1 -замещенных пиразолонов. В данной работе мы надеялись путем варьирования экспериментальных условий получить продукты как C -, так и N -сульфенилирования.

4-(2',4'-динитрофенилтио)-3-метилпиразолон-5(IV) был получен в качестве единственного продукта при смешении эквимольных количеств 3-метилпиразолона и 2,4-динитрофенилсульфенилхлорида в диоксане и длительном выдерживании реакционной смеси при комнатной температуре. Структура его была доказана, наряду со спектральными характеристиками, данными рентгеноструктурного анализа (рис. 2).

В твердом состоянии соединение (IV) представлено NH -таутомерной формой, в полярных же растворителях, судя по данным ИК и ЯМР-спектроскопии, реализуется смесь NH и OH -таутомерных форм, дифференцировать которые практически невозможно из-за близости их спектральных характеристик. Нагревание той же реакционной смеси в течение нескольких часов при температуре 50–65°C также привело к образованию соединения (IV) и некоторого количества бис-(2,4-динитрофенил)дисульфида (V), который был идентифицирован нами по спектрам и данным рентгеноструктурного анализа (рис. 3).

Продукт C_4 -замещения – 3-метил-4-фенилтио-1(Н)пиразолон-5 (VI) – был получен нами и в реакции пиразолона (I) с фенилсульфенилхлоридом в отсутствие основания. Реакции проводились в различных температурных условиях (от 25 до 100°C), при разных соотношениях реагентов, в разных растворителях (диоксан, ДМФА). Однако во всех случаях удавалось выделить один и тот же продукт (VI), изменение условий сказывалось только на его выходе.

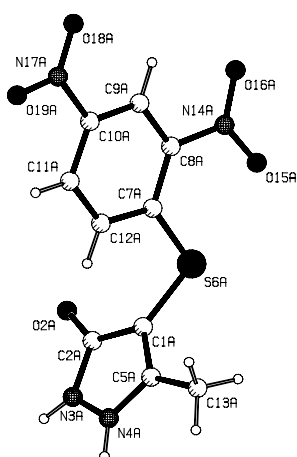


Рис. 2

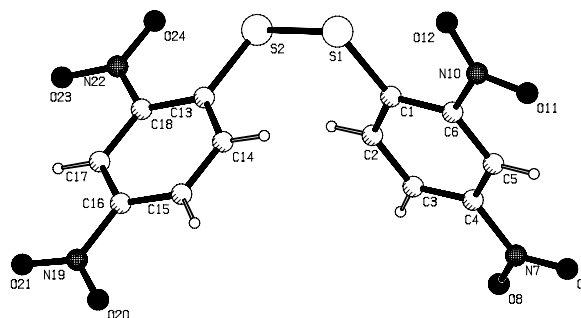


Рис. 3

В присутствии основания – триэтиламина, с помощью которого нам удалось получить ранее [17] достаточно устойчивые соединения с N–S-связью, мы получили в результате реакции пиразолонa (I) с 2,4-динитро-фенилсульфенилхлоридом, наряду с 4-(2',4'-динитрофенилтио)-3-метилпиразолин-3-оном-5 (IV) и дисульфидом (V), продукт дизамещения – 1,4-ди-(2',4'-динитрофенилтио)-3-метилпиразолин-2-он-5(VII), т. е. прошло замещение и у атома углерода, и у атома азота. Использование эквимольных количеств реагентов в диоксановом растворе привело к образованию меньшего количества продукта монозамещения (IV), чем в опытах с отсутствием основания; еще меньшими оказались выходы соединений (V) и (VII) (соотношение продукт монозамещения : дисульфид : продукт дизамещения равно 10 : 3 : 2). Наибольший выход продукта дизамещения (VII) был получен нами при молярном соотношении сульфенилхлорид : пиразолон : триэтиламин, равном 1 : 1 : 5. Двукратный избыток сульфенилгалогенида по отношению к пиразолону привел к преимущественному образованию дисульфида. Ни в одном из опытов получить продукт только N-замещения нам не удалось. Использование в качестве основания этилата натрия (растворитель ДМФА) привело к образованию единственного продукта C₄-замещения (IV).

Об образовании продукта дизамещения (VII) явно свидетельствует пик молекулярного иона в масс-спектре этого соединения. Факт вступления в молекулу соединения (I) двух арилтиозаместителей подтверждается и данными ЯМР ¹H- и ИК-спектроскопии (см. экспериментальную часть). Отсутствие полосы поглощения карбонильной группы в ИК-спектре указывает на то, что продукт, видимо, присутствует в ОН-таутомерной форме. Это, естественно, может быть только в том случае, если прошло N-замещение. В то же время доказательства получения именно продукта N₁, C₄-дизамещения нельзя считать строгими, принимая во внимание образование различных структур N-ацелированных продуктов. К сожалению, попытки вырастить кристалл соединения (VII) для рентгеноструктурного анализа не увенчались успехом, и в данный момент времени приписание этому соединению структуры 1,4-ди-(2',4'-динитрофенилтио)-3-ме-

тилпиразолин-2-она-5 базируется в основном на его существенно большей, чем у других региоизомеров, термодинамической стабильности, выявленной квантово-химическими расчетами.

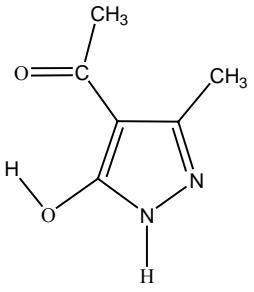
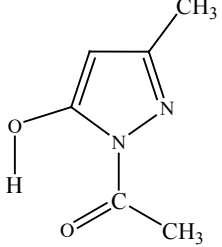
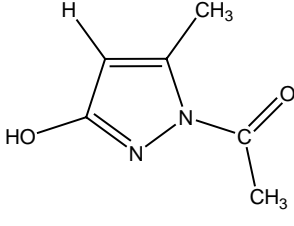
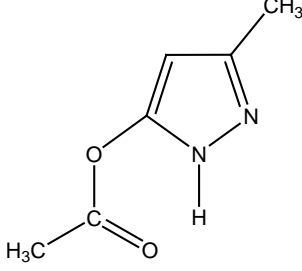
Расчеты ацетил- и арилсульфенилпроизводных 3-метилпиразолона-5 были проведены нами, главным образом, для выяснения роли структурного фактора в образовании тех или иных регио- и стереоизомеров.

Из рассчитанных нескольких десятков структур моноацетилпроизводных 3-метилпиразолона-5 – продуктов С-, О-, N₁- и N₂-ацилирования – с учетом возможных конформационных эффектов, внутримолекулярного Н-комплексобразования и т. п. мы привели в табл. 1 энергетические характеристики только наиболее стабильных таутомеров и конформеров. При этом учитывалась возможность реализации лишь четырех таутомерных форм гетероциклической системы (*a-z*) на первой схеме (формы *δ-z* слишком сильно проигрывают им в устойчивости). Приведенные данные свидетельствуют о том, что относительная термодинамическая стабильность разных региоизомеров свободных молекул варьирует в зависимости от метода расчета, используемого базиса, способа учета эффектов электронной корреляции. Тем не менее можно отметить общие тенденции: относительно более устойчивы в свободном состоянии продукты С₄- и N₁-ацелирования, приведенные конформации которых стабилизированы внутримолекулярной водородной связью. Продукт с ацетильным заместителем у атома N₂ проигрывает в стабильности N₁-структурному изомеру; продукт О-ацелирования во всех случаях наименее устойчив (ни один метод расчета не выявил тесных контактов между N₁-Н- и O₅COCH₃-фрагментами). В соответствии с данными рентгеноструктурного анализа расчеты в рамках теории функционала плотности показали увеличение стабильности N₂-ацетилзамещенного пиразолона-5 за счет образования достаточно сильных межмолекулярных водородных связей в циклическом димере. Свободная энергия образования каждой межмолекулярной водородной связи составила –2.17 ккал/моль в расчетах PBE/3z (программа Priroda), –2.98 ккал/моль в B3LYP/6-31G(d,p)- и –2.68 ккал/моль в B3LYP/6-311++G(d,p)-расчетах (программа Gaussian). Полученные значения кажутся нам вполне разумными, учитывая связи между геометрическими и энергетическими характеристиками межмолекулярных Н-комплексов [18] и тот факт, что выявленную рентгеноструктурным анализом геометрию димеров расчеты в рамках теории функционала плотности воспроизводят очень хорошо (особенно PBE/3z-расчеты в рамках программы Priroda, которую с учетом ее высокой экономичности можно рекомендовать для характеристики межмолекулярных взаимодействий в системах подобного типа).

Согласно нашим расчетным данным, образование аналогичного димера выгодно и для продукта ацелирования в тех же условиях 3-фенилпиразолона-5 (выигрыш в свободной энергии в расчете на образование одной межмолекулярной водородной связи составляет –2.47 ккал/моль в расчетах PBE/3z (программа Priroda), –2.63 ккал/моль в B3LYP/6-31G(d,p)- и –2.74 ккал/моль в B3LYP/6-311++G(d,p)-расчетах (программа Gaussian). Авторы первой работы по ацелированию 3-фенилпиразолона-5 [3] не обсуждали возможностей образования этой структуры и не обнаружили ее в условиях «своего» эксперимента скорее всего потому, что они использовали в качестве растворителя ук-

Табл. 1

Относительные значения свободных энергий ($\Delta G_{298}^{\text{отн}}$, ккал/моль) наиболее устойчивых регио- и стереоизомеров моноацилзамещенных производных 3-метилпиразолона-5

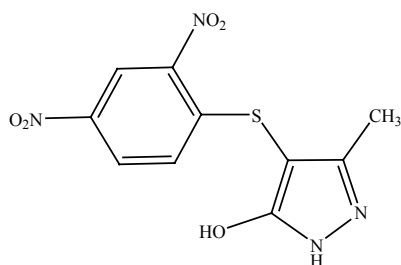
Структура	PRIRODA, PBE/3z	Gaussian 98, B3LYP/6-31 G(d,p)	Gaussian 98, B3LYP/6-311 ++G(df,p)
	0.00	0.46	0.39
	0.98	0.00	0.00
	4.18	3.06	2.01
	6.77	4.56	3.96

сусную кислоту (возможны иные механизмы ацетилирования и иные типы межмолекулярных взаимодействий).

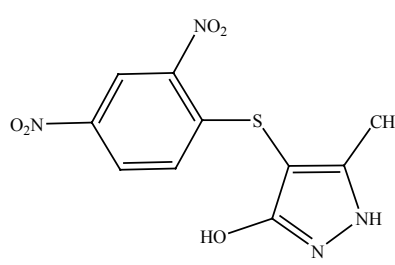
Проведенное исследование показывает, что разница в устойчивости разных регио- и стереоизомеров моноацетилпиразолонов не слишком большая, возможна их стабилизация как внутри- (две верхние структуры в табл. 1), так и межмолекулярными (третья структура в табл. 1, рис. 1) водородными связями. Поэтому для интерпретации и прогнозов регионаправленности реакций ацили-

рования 3-метилпиразолона-5 даже в чисто качественном аспекте расчетов в приближении «изолированных молекул» недостаточно, и требуется в явном виде анализ возможных эффектов межмолекулярных взаимодействий – возможности (невозможности) самоассоциации реагентов и продуктов, сольватации участников реакции и т. п. Оценка природы и интенсивности межмолекулярных взаимодействий в системах с участием 3-метилпиразолона-5, как и других пиразолонов, важна и для понимания механизмов реакции ацилирования в разных условиях, и для эффективности практического использования ацилпиразолонов.

Проведенные расчеты структур всех возможных моноарилтиопроизводных 3-метилпиразолона-5 – продуктов C_4 и N_1 -сульфенилирования – с учетом возможного образования разных таутомерных форм в разных конформациях показали, что в газовой фазе наиболее устойчивыми являются ОН-формы 4-(2,4-динитрофенилтио)-пиразолин-2-она-5: 4-(2,4-динитрофенилтио)-3-метил-1Н-пиразол-5-ол (VII в) и 4-(2,4-динитрофенилтио)-5-метил-1Н-пиразол-3-ол (VII г):



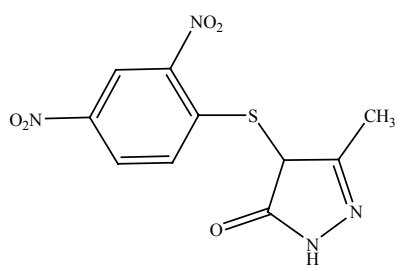
(VII в)



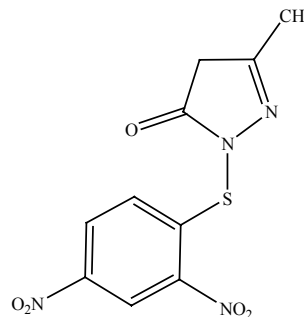
(VII г)

причем последняя является более устойчивой (табл. 2). Плоскость нитрофенильного остатка почти перпендикулярна плоскости пиразолонового кольца так, что сера вступает в существенно лучшее сопряжение с фенильным кольцом, нежели с пиразолоновым.

4-замещение является существенно более выгодным при образовании в ходе реакции любого из таутомеров (табл. 2). Подтвердилась обнаруженная до этого в нашей группе на примере тиометилирования закономерность, что порядок относительной устойчивости таутомеров при 1-и 4-замещении меняется на обратный (табл. 2): в случае 1-замещенного (VII) это $CH > NH > OH$ (этот порядок в целом характерен и для 3-метилпиразолона), а для 4-замещенного (VIII) – $CH < NH < OH$:



(VII)



(VIII)

Табл. 2

Относительная устойчивость таутомерных форм 4-(IV) и 1-(VIII)-(2',4'-динитрофенилтио)-3-метилпиразолин-3-она-5 (Priroda/3z)

Молекула	$\Delta\Delta G_{\text{f}}^{298}$ ккал/моль
VII а	5.3
VII б	3.9
VII в	1.8
VII г	0.0
VIII СН	0.0
VIII NH	2.0
VIII OH	3.4

Обнаруженный в кристалле соединения NH-(VII) таутомер (б) отличается по энергии от наиболее устойчивого на величину примерно 4 ккал/моль. Однако эта величина может перекрываться эффектами сольватации, кристаллической упаковки, межмолекулярных взаимодействий разного типа, что является предметом специального сообщения.

Табл. 3

Относительная устойчивость региоизомеров ди-(2',4'-динитрофенилтио)-производных 3-метилпиразолин-3-она-5 (Priroda/3z)

Тип замещения	$\Delta\Delta G_{\text{f}}^{298}$ ккал/моль
N ¹ , C ⁴	0.0
N ² , C ⁴	6.9
O, C ⁴	7.6

Относительные энергии образования наиболее устойчивых конформеров диарилтиозамещенных производных соединения (I) приведены в табл. 3.

Как видно из результатов расчетов, термодинамически наиболее устойчивым изомером является 1,4-ди-(2',4'-динитрофенилтио)-3-метилпиразолин-3-он-5. Существенно меньшая стабильность остальных региоизомеров объясняется, скорее всего, стерическими факторами.

Summary

A.I. Movchan, M.Sh. Zhukov, T.I. Madzhidov, O.A. Lodochnikova, O.N. Kataeva, G.A. Chmutova. 3-Methylpyrazolin-2-on-5 in the reactions of the Acetylation and of the Sulfenylation. Experiment and theory.

The different regioselectivity of the reactions of acetylation and sulfenylation of 3-methylpyrazolone-5 (I) was observed. Acetylation of (I) using acetic anhydride in the presence of pyridine leads to the formation of 2-acetyl-3-methyl-5-hydroxypyrazole, while in the absence of pyridine 1-acetyl-3-methylpyrazolone-5 is formed. According to the X-Ray diffrac-

tion data 2-acetyl-3-methyl-5-hydroxypyrazole in the solid state is a cyclic dimer, stabilized by intermolecular N...H-O bonds. Interaction of (I) with arylsulfenyl halides gives products of C₄-substitution. The structure of 4-(2',4'-dinitrophenylthio)-pyrazolin-2-one-5 was characterized by single crystal X-ray diffraction method. The thermodynamic stability of regio- and stereoisomers of monoacetyl-, mono- and diarylthiosubstituted 3-methylpyrazolones-5 in the gas phase was characterized by *ab initio* and density functional theory methods. Theoretical predictions of the structures of the products of acetylation reaction are correct only by taking into account solvent effects.

Литература

1. *Elguero J., Marzin C., Katritzky A.R., Linda P.* The tautomerism of Heterocycles. – N. Y.: Academic Press, 1976.
2. *Минкин В.И., Олехнович Л.П., Жданов Ю.А.* Ацилотропная таутомерия // ЖВХО им. Д.И. Менделеева. – 1977. – Т. XXII, Вып. 3. – С. 274–285.
3. *Weissberger A., Porter H.D.* Investigation of Pyrazole Compounds. IV. The Acylation of 3-Phenyl-5-Pyrazolone and 3-Anilino-5-Pyrazolone // J. Amer. Chem. Soc. – 1943. – V. 65. – P. 1495–1502.
4. *Evans N.A., Whelan D.J., Johns R.B.* Tautomerism in the 5-Pyrazolone Series. 1(H)-5-Pyrazolones and Indazolones // Tetrahedron. – 1965. – V. 21. – P. 3351–3361.
5. *Jensen B.S.* 4-Acylpyrazolones // Acta Chem. Scand. – 1959. – V. 13. – P. 1668.
6. *Wilde H., Mann G., Burkhardt U., Weber G., Labus D., Schindler W.* Reaktivitaet 4-substituierter 3-Methyl-1-Phenyl-pyrazolin-5-one gegenueber N,N-Diethylchinondiimin // J. Prakt. Chem. – 1979. – Bd. 321, H. 3. – S. 495–502.
7. *Laikov D.N.* Fast evaluation of density functional exchange-correlation terms using the expansion of the electron density in auxiliary basis sets // Chem. Phys. Lett. – 1997. – V. 281. – P. 151–156.
8. *Perdew J.P., Burke K., Ernzerhof M.* Generalized gradient approximation made simple // Phys. Rev. Lett. – 1996. – V. 77. – P. 3865–3868.
9. *Becke A.D.* A new mixing of Hartree-Fock and local density-functional theories // J. Chem. Phys. – 1993. – V. 98, No 2. – P. 1372–1377.
10. *Lee C., Yang W., Parr R.G.* Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density // Phys. Rev. B. – 1988. – V. 37. – P. 785–789.
11. *Knorr L.* Über Einwirkung von Acetessigester auf Phenylhydrazin // Ber. Dtsch. Chem. Ges. – 1883. – Bd. 16. – S. 2597–2599.
12. *Kühle E.* Sulfenyl Halide Syntheses // Synthesis. – 1970. – No 11. – P. 561–580.
13. *Катаева О.Н., Литвинов И.А., Криволапов Д.Б., Лодочникова О.А., Абдель-Хафез Ш.Х., Мовчан А.И., Чмутова Г.А.* Кристаллическая и молекулярная структура ациламинопроизводных 1-(2',4',6'-трихлорфенил) пиразол-2-ин-5-она // Журн. общ. химии. – 2003. – Т. 73, Вып. 5. – С. 821–826.
14. *Абдель-Хафез Ш.Э.Х.* Экспериментальное и теоретическое исследование строения и кислотно-основных свойств производных 3-амино 1-(2',4',6'-трихлорфенил)пиразол-2-ин-5-она: Дис. ... канд. хим. наук. – Казань: Казан. гос. ун-т, 2000. – 128 с.
15. *Dardonville Ch., Elguero J., Rozas I., Fernandez-Castano C., Foces-Foces C., Sobrados I.* Tautomerism of 1-(2',4'-dinitrophenyl)-3-methyl-2-pyrazolin-5-one: theoretical calculations, solid and solution NMR studies and X-ray crystallography // New J. Chem. – 1998. – V. 22. – P. 1421–1430.

16. *Infantes L., Foces-Foces C., Claramunt R.S, Lopez C., Elguero J.* Tautomerism of NH-pirazolinones in the solid state: the case of 3(5)-ethoxycarbonyl-5(3)-hydroxypyrazole // *J. Mol. Struct.* – 1998. – V. 447. – P. 71–79.
17. *Мовчан А.И., Зиганишина А.Ю., Чмутова Г.А.* Пиперидилсульфенил-галогениды в реакциях с производными 1-окси-2-нафтойной кислоты // *Журн. общ. химии.* – 1996. – Т. 66, Вып. 3. – С. 508–511
18. *Steiner T.* The Hydrogen Bond in the Solid State // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2002. – V. 41. – P. 48–76.

Поступила в редакцию
05.07.07

Мовчан Александр Иванович – кандидат химических наук, доцент Химического института им. А.М. Бутлерова Казанского государственного университета.

Жуков Максим Шамильевич – студент Химического института им. А.М. Бутлерова Казанского государственного университета.

Маджидов Тимур Исмаилович – студент Химического института им. А.М. Бутлерова Казанского государственного университета.

Лодочникова Ольга Александровна – кандидат химических наук, научный сотрудник Института органической и физической химии им. А.Е. Арбузова КазНЦ РАН, г. Казань.

E-mail: *olga.@iopc.knc.ru*

Катаева Ольга Николаевна – доктор химических наук, ведущий научный сотрудник Института органической и физической химии им. А.Е. Арбузова КазНЦ РАН, г. Казань.

E-mail: *kataeva@dionis.kfti.knc.ru*

Чмутова Галина Алексеевна – доктор химических наук, профессор Химического института им. А.М. Бутлерова Казанского государственного университета.

E-mail: *Galina.Tschmutowa@ksu.ru*