

УДК 547.324 + 547.362 + 547.772

ИОДИРОВАНИЕ ПРОПАРГИЛПИРАЗОЛА В ПРИСУТСТВИИ АЦЕТАТА КАДМИЯ (II)

© 2023 г. К. В. Балян*, А. Р. Погосян, Л. А. Мовсисян, А. Б. Саргсян, О. С. Агтарян,
А. Г. Айвазян, Н. Г. Обосян

Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии Национальной Академии наук Армении,
Армения, 0014 Ереван, просп. Азатутян, 2
*e-mail: balyan-79@inbox.ru

Поступила в редакцию 03.02.2023 г.

После доработки 14.02.2023 г.

Принята к публикации 15.02.2023 г.

Описан эффективный синтетический метод присоединения иода к тройной связи и замещения СН-кислотного атома водорода пропаргилпиразола при комнатной температуре, оптимизированы роль растворителей и соотношение реагентов при иодировании в присутствии ацетата кадмия (II).

Ключевые слова: пиразолы, иодирование, ацетат кадмия (II)

DOI: 10.31857/S0514749223090124, **EDN:** XURCFZ

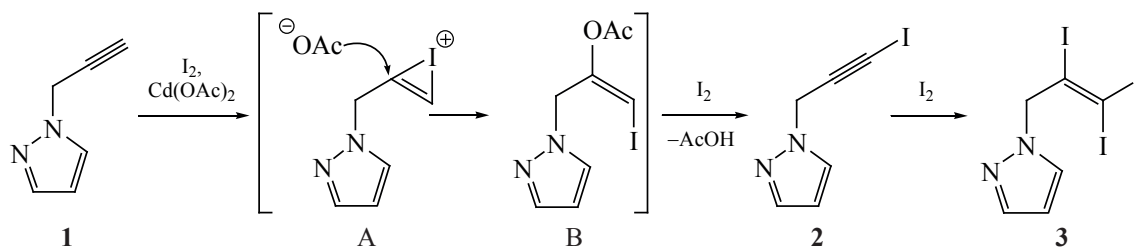
Известно, что иодалкины являются перспективными реагентами, применяемыми в построении структурных блоков молекул природного происхождения [1, 2]. В литературе описаны примеры использования молекулярного иода или иодид-аниона в сочетании с эффективными окислителями [3, 4]. Используя методы, описанные ранее [1–6], был получен разнообразный массив продуктов иодирования, являющихся ценными промежуточными продуктами для конструирования связей С–С, С–О и С–N [7–10]. Известно также, что при обработке алкенов йодом и ацетатом кадмия (II) в уксусной кислоте образуются продукты присоединения по двойной связи [11]. Ранее нами был разработан простой метод синтеза замещенных иодалкинов с использованием ацетата кадмия (II) [12]. С целью расширения пределов приложимости данной реакции, была поставлена задача исследовать взаимодействие замещенных пиразолов, также являющихся перспективными соединениями [13–15] с ярко выраженной биологической активностью, с иодом в присутствии ацетата кад-

мия (II) в различных растворителях, предложить химизм превращений (схема 1).

Взаимодействием 1-(проп-2-инил)-1*H*-пиразола (1) с иодом в присутствии ацетата кадмия (II) образуется иодониевый циклический катион А, который под воздействием ацетат-иона трансформируется в активный интермедиат В. По всей вероятности, стабилизация последнего осуществляется как отщеплением уксусной кислоты с получением 1-(3-иодопроп-2-инил)-1*H*-пиразола (2), так и элиминированием уксусной кислоты с последующим электрофильным присоединением молекулярного иода с образованием 1-(2,3,3-трииодаллил)-1*H*-пиразола (3). Не исключен путь прямого электрофильного присоединения молекулярного иода по тройной связи 2.

Диагностическим для идентификации соединения 2 является малоинтенсивный сигнал алкинового углерода $\equiv\text{C}-\text{I}$ (11.26) в спектре ЯМР ^{13}C . В случае соединения 3 в относительно сильном поле (30.51 м.д.) проявляется сигнал, соответствующий

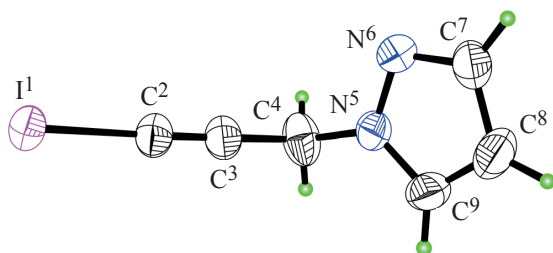
Схема 1



sp^2 -гибридизованному атому углерода, связанному с двумя атомами иода. В отличие от этого, в 116.392 м.д. идентифицирован химический сдвиг моноиодзамещенного алкенового атома углерода соединения **3**.

В результате исследований было выявлено, что на хемоселективность моно- и трииодирования 1-(проп-2-инил)-1*H*-пиразола в присутствии ацетата кадмия (II) в достаточной степени влияют: природа растворителя, температура проведения реакции, соотношения количеств пиразола к иоду, а также условия перекристаллизации. Наибольшие выходы **2** были зарегистрированы при использовании в качестве растворителя ДМСО. Использование двухкратного избытка иода в ДМСО можно достичь индивидуального получения **3**.

Проведен РСА кристалла **2**, структура которого расшифрована прямым методом. Координаты атомов водорода были определены по геометрическим расчетам и уточнены по модели «наездника» со следующими условиями: длина связей C–H = 0.93–0.97 Å, $U_{\text{iso}}(\text{H}) = 1.2U_{\text{eq}}(\text{C})$. Структура уточнена полноматричным МНК в анизотропном приближении для неводородных атомов и изотропном – для атомов водорода. Все структурные расчеты были проведены по комплексу программ SHELXTL [16]. Основные кристаллографиче-



Строение молекулы **2** с нашей нумерацией атомов. Эллипсоиды анизотропных тепловых колебаний изображены с 50% вероятностью

ские и экспериментальные данные по РСА приведены в таблице в экспериментальной части. Конформационные расчеты пиразольного кольца показали, что оно имеет плоскую конформацию, отклонение атомов от усредненной плоскости не превышают 0.0018 (2) Å. В трехмерной упаковке межмолекулярные взаимодействия в основном обусловлены вандерваальсовыми силами (см. рисунок).

Получение 1-(3-иодопроп-2-инил)-1*H*-пиразола (2**).** 3.45 г (0.015 моль) ацетата (II) кадмия растворяли в 30 мл ДМСО при 25°C и по каплям добавляли 0.02 моль 1-(проп-2-инил)-1*H*-пиразола. Реакционную смесь перемешивали 30 мин, по порциям прибавляли 3.81 г (0.015 моль) тертого кристаллического иода. При прибавлении первых порций иода наблюдали обесцвечивание. При добавлении последней порции обесцвечивания не было. Продолжали перемешивание в течение 16 ч, наблюдали помутнение. Экстрагировали эфиром, далее последовательно промывали 15 мл 10% раствора тиосульфата натрия, экстракты сушили MgSO_4 , растворитель удаляли, перекристаллизовали из дихлорметана. Выход 2.44 г (70%) соединения **2**, т.пл 82°C, R_f 0.6 (элюэнт – гексан–ацетон, 1:1). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д. (J , Гц): 5.09 с (2H, CH_2), 6.18 д.д (1H, $\text{H}^4_{\text{пиразол}}$, J 2.2, 1.4), 7.36 д.д (1H, $\text{H}^3_{\text{пиразол}}$, J 2.8, 0.8), 7.55 д.д (1H, $\text{H}^5_{\text{пиразол}}$, J 2.2, 0.8). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 11.26 ($\equiv\text{C}-\text{I}$), 42.28 (CH_2), 86.035 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 104.8 ($\text{C}^4_{\text{пиразол}}$), 129.7 ($\text{C}^3_{\text{пиразол}}$), 138.4 ($\text{C}^5_{\text{пиразол}}$). Найдено, %: C 31.06; H 2.13; I 54.70; N 12.07. $\text{C}_6\text{H}_5\text{IN}_2$. Вычислено, %: C 30.06; H 2.17; I 54.55; N 12.19.

Основные кристаллографические и экспериментальные данные приведены в таблице.

Получение 1-(2,3,3-трииодаллил)-1*H*-пиразола (3**).** 4.6 г (0.02 моль) ацетата кадмия (II) растворяли в 30 мл ДМСО при 25°C и по каплям до-

Основные кристаллографические характеристики и экспериментальные данные для 1-(3-иодопроп-2-инил)-1*H*-пиразола

Кристаллографические характеристики соединения 2	
Брутто-формула	C ₆ H ₅ N ₂ I
Молекулярный вес	232.02
Сингония	орторомбическая
Пространственная группа	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
a, b, c, Å	4.3701(9), 11.057(2), 15.210(3)
α, β, γ, град	90, 90, 90
V, Å ³	735.0(2)
Z	4
ρ _{выч} , г/см ³	2.097
μ(MoK _α), мм ⁻¹ , T _{min} , T _{max}	4.268, 0.51976, 0.61214
F(000)	432
Размер кристалла, мм	0.40×0.36×0.30
Экспериментальные данные	
Температура, К	288
Излучение, Å	0.71073
θ _{min} , θ _{max} , град	2.3; 30.0
Область сканирования	0≤h≤6, -15≤k≤15, -21≤l≤21
Число измеренных отражений	4752
Число наблюдаемых отражений с [I > 2.0 σ(I)]	2083
Расчетные данные	
N _{ref} , N _{par}	2134, 83
R, wR ² , S	0.0198, 0.0497, 1.12

бавляли 2.12 г (0.02 моль) 1-(проп-2-инил)-1*H*-пиразола. Реакционную смесь перемешивали 30 мин, прибавляли 10.16 г (0.04 моль) тертого кристаллического иода. По порциям как описано выше добавляли иод, наблюдали обесцвечивание. При добавлении последней порции обесцвечивания не было. Продолжали перемешивание в течение 32 ч, наблюдали помутнение. Экстрагировали эфиром, далее последовательно промывали 30 мл 10% раствора тиосульфата натрия, экстракты сушили MgSO₄, растворитель удаляли, перекристаллизовали из дихлорметана. Выход 5.54 г (57%) 1-(2,3,3-трииодаллил)-1*H*-пиразола. т.пл 129°C, R_f 0.75 (элюэнт – гексан–ацетон, 1:1).

Спектр ЯМР ¹H (DMSO-*d*₆), δ, м.д. (J, Гц): 5.09 с (2H, CH₂), 6.18 д.д (1H, H⁴_{пиразол}, J 2.2, 1.4), 7.36 д.д (1H, H³_{пиразол}, J 2.8, 0.8), 7.55 д.д (1H, H⁵_{пиразол}, J 2.2, 0.8). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 30.51 (Cl₂), 65.74 (CH₂), 105.116 (C⁴_{пиразол}), 112.137 (I–C=), 129.326 (C³_{пиразол}), 138.903 (C⁵_{пиразол}). Найдено, %: C 14.83; H 1.04; I 78.36; N 5.77. C₆H₅I₃N₂. Вычислено, %: C 14.90; H 1.14; I 78.06; N 5.82.

Спектры ЯМР ¹H и ¹³C регистрировали на спектрометре Varian Mercury-300 VX с резонансной частотой 300.077 и 75.462 МГц соответственно. Химические сдвиги приведены для раствора DMSO-*d*₆–CCl₄, 1:3 относительно внутреннего

ТМС при 303 К. Отнесение сигналов сделано на основании данных 2D спектров DEPT и HMQC. За ходом реакции следили по ТСХ на пластинках «Silufol UV-254», проявители – KMnO_4 и пары йода. Температуры плавления определяли на приборе STUART SMP 11. Дифракционные измерения для соединения 2 проведены при комнатной температуре на автодифрактометре Enraf-Nonius CAD-4 (графитовый монохроматор, MoK_α излучение, $\theta/2\theta$ -сканирование). Параметры орторомбической элементарной ячейки определены и уточнены по 25 рефлексам с $13.5 < \theta < 15.7$. Учет поглощения проведен по методу пси-скана [17]. Кристаллографические данные соединения 2 в формате CIF депонированы в Кембриджском центре кристаллографических данных, номер депозита CCDC 2238357.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Осуществлено иодирование 1-(проп-2-инил)-1H-пиразола в присутствии ацетата кадмия (II) в различных растворителях, предложен химизм реакции замещения СН-кислотного атома пропаргилпиразола и электрофильного присоединения, обосновано влияние полярности растворителей на ход реакции, определены кристаллографические характеристики.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена в рамках тематического финансирования Министерства образования и науки Республики Армения (проект 21T-1D270).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Баян Крстине Валериковна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9003-747X>

Погосян Айкануш Рубеновна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7981-0388>

Мовсисян Лусине Арамовна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2479-264X>

Саргсян Амаяк Бабкенович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2721-0273>

Аттарян Оганес Саргисович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9790-2577>

Айвазян Армен Григорьевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-00023224-0549>

Обосян Нина Гарниковна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6137-4536>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Togo H., Iida S. *Synlett*. **2006**, *14*, 2159–2175. doi 10.1055/S-2006-950405
2. Küpper F.C., Feiters M.C., Olofsson B., Kaiho T., Yanagida S., Zimmermann M.B., Carpenter L.J., Luther G.W. III, Lu Z., Jonsson M., Kloo L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 11598–11620. doi 10.1002/anie.201100028
3. Stavber G., Iskra J., Zupan M., Stavber S. *Green Chem.* **2009**, *11*, 1262–1267. doi 10.1039/B902230A
4. Stavber S., Jereb M., Zupan M. *Synthesis*. **2008**, *10*, 1487–1513. doi 10.1055/s-2008-1067037
5. Vekariya R.H., Balar C.R., Sharma V.S., Prajapati N.P., Vekariya M.K., Sharma A.S. *ChemistrySelect*. **2018**, *3*, 9189–9203. doi 10.1002/slct.201801778
6. Mphahlele M.J. *J. Chem. Res.* **2010**, *34*, 121–126. doi 10.3184/030823410X12668430854084
7. Brand J.P., Waser J. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 4165–4179. doi 10.1039/c2cs35034c
8. Liu Y., Huang D., Huang J., Maruoka K. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 11865–11871. doi 10.1021/acs.joc.7b01555
9. Yan J., Li J., Cheng D. *Synlett*. **2007**, *15*, 2442–2444. doi 10.1055/s-2007-985608
10. Liu P., Liu X., Chen G., Li C. *Synlett*. **2018**, *29*, 2051–2055. doi 10.1055/s-0037-1610259
11. Myint Y.Y., Pasha M.A. *J. Chem. Res.* **2004**, *5*, 333–335. doi 10.3184/0308234041639674
12. Обосян Н.Г. *Хим. ж. Армении*. **2019**, *72*, 366–368.
13. Schmidt A., Dreger A. *Curr. Org. Chem.* **2011**, *15*, 1423–1463. doi 10.2174/138527211795378263
14. Rahimizadeh M., Pordel M., Bakavoli M., Rezaeian S., Sadeghian A. *World J. Microbiol. Biotechnol.* **2009**, *26*, 317–321. doi 10.1007/s11274-009-0178-0
15. Обосян Н.Г., Баян К.В., Петросян А.Л., Саргсян А.Б., Чобанян Ж.А., Нерсисян Р.С. *ЖОрХ*. **2018**, *54*, 1253–1254. [Hobosyan N. G., Balyan K.V., Petrosyan A.L. Sargsyan A.B., Chobanyan Zh.A., Nersisyan H.S. *Russ. J. Org. Chem.* **2018**, *54*, 1268–1269.] doi 10.1134/S1070428018080262
16. Sheldrick G.M. *Acta Crystallogr., Sect. C*. **2015**, *71*, 3–8. doi 10.1107/S2053229614024218
17. North A.C.T., Phillips D.C., Mathews F.S. *Acta Crystallogr., Sect. A*. **1968**, *24*, 351–359. doi 10.1107/S0567739468000707

Iodination of Propargylpyrazole in the Presence of Cadmium (II) Acetate

**K. V. Balyan*, H. R. Pogosyan, L. A. Movsisyan, H. B. Sargsyan, H. S. Attaryan,
A. G. Ayvazyan, and N. G. Hobosyan**

*Scientific and Technological Center of Organic and Pharmaceutical Chemistry, National Academy of Sciences of Armenia,
prosp. Azatutyan, 2, Yerevan, 0014 Armenia*

**e-mail: balyan-79@inbox.ru*

Received February 3, 2023; revised February 14, 2023; accepted February 15, 2023

This paper describes an efficient synthetic method of iodine addition to the triple bond and substitution of the CH-acid hydrogen atom of propargylpyrazole in the presence of cadmium (II) acetate at room temperature, the role of solvents and the ratio of reagents during iodination are optimized.

Keywords: pyrazoles, iodination, cadmium (II) acetate