

# APARATURA BADAWCZA I DYDAKTYCZNA

## Zastosowanie promieniowania mikrofalowego w reakcji bromowania bis-pirazolo[3,4-b;4'-3'-e]pirydyn

MAGDALENA MARCINKOWSKA, AGNIESZKA PUCHAŁA, DANUTA RASAŁA  
UNIWERSYTET HUMANISTYCZNO-PRZYRODNICZY W KIELCACH, INSTYTUT CHEMII

### STRESZCZENIE

Opisano wpływ promieniowania mikrofalowego na przebieg reakcji bromowania wybranych bis-pirazolo[3,4-b;4',3'-e]pirydyn przy użyciu promieniowania mikrofalowego. Uzyskane wyniki porównano z reakcjami przeprowadzonymi w warunkach klasycznych.

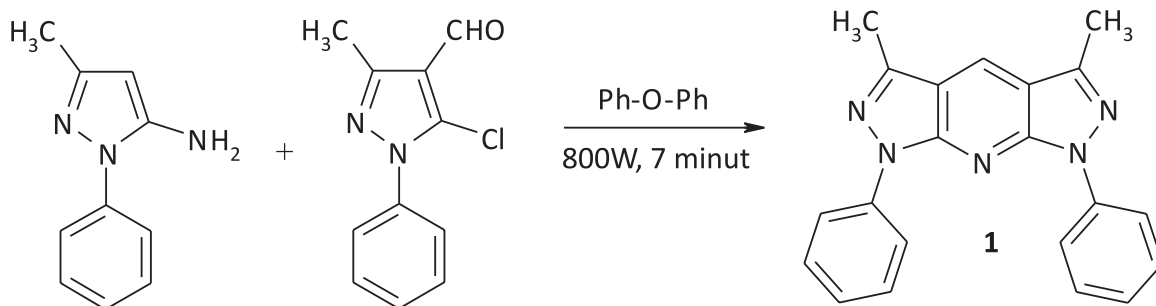
### A comparison of microwave irradiation in bromination reaction of bis-pyrazolo[3,4-b;4',3'-e]pyridines

### ABSTRACT

The bromination reaction of several bis-pirazolo[3,4-b;4',3'-e]pyridines under microwave irradiation are described. The results were compared with analogous reactions conducted under classical conditions.

## 1. WPROWADZENIE

W niniejszej pracy zbadano wpływ promieniowania mikrofalowego na kierunek reakcji bromowania pięciu bis-pirazolo[3,4-b;4',3'-e]pirydyn. Związki te stanowią interesującą klasę połączeń, które zarówno w roztworze jak i w ciele stałym wykazują intensywną błękitną fluorescencję [1-5]. Dostępne są również prace świadczące, iż tego typu układy mogą znaleźć zastosowanie jako wzorce fluorescencji oraz luminofory w organicznych diodach emitujących promieniowanie [6]. W literaturze niewiele jest danych na temat reaktywności wyżej wymienionych



Rysunek 1. Schemat syntezy bis-pirazolo[3,4-b;4',3'-e]pirydyny 1

połączeń. Ponadto, związki te posiadają w swojej budowie kilka pierścieni fenylowych, co dodatkowo uzasadnia celowość wykonanych badań.

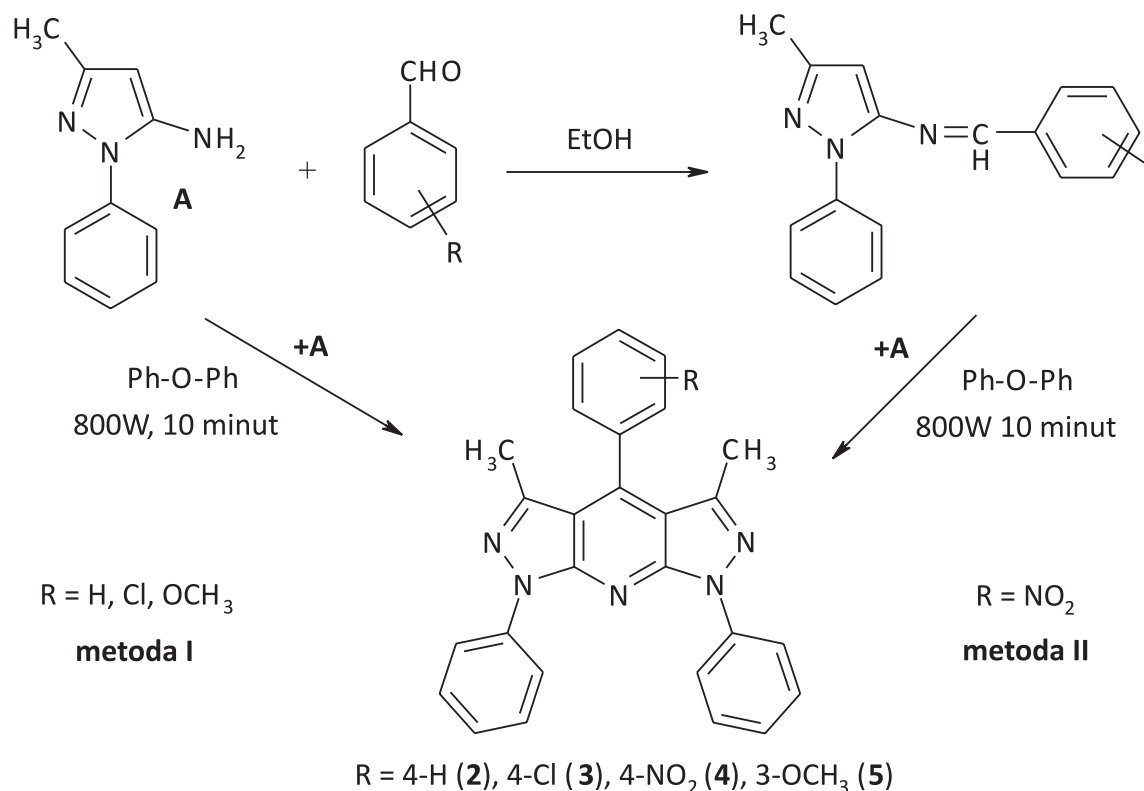
Wiadomym jest, iż większość procesów chemicznych do swojego przebiegu wymaga określonej dawki energii, której nadmiar lub niedobór utrudnia (a nawet uniemożliwia) przeprowadzenie wielu reakcji. Z tego powodu, wielu chemików stara się opanować energetykę procesów i jednocześnie udoskonalać metody dostarczania energii do środowiska reakcji. Jednym z takich sposobów jest użycie znanego już od końca dziewiętnastego wieku promieniowania mikrofalowego. Pierwsze urządzenia generujące pole mikrofalowe, które znalazły zastosowanie w radarach, skonstruowano w Anglii podczas II Wojny Światowej. Pierwsza publikacja na temat zastosowania promieniowania mikrofalowego w syntezie chemicznej ukazała się prawie 30 lat później – w 1975 roku [7]. Od tego momentu mikrofałe coraz częściej wykorzystywane są w syntezie organicznej i dzięki swoim zaletom pozyskują wciąż licznych sympatyków. W porównaniu z procesami prowadzonymi w warunkach klasycznego ogrzewa-

nia, zastosowanie promieniowania mikrofalowego znacznie skraca czas przebiegających procesów (niekiedy z kilku godzin do paru minut), ponadto pozwala uzyskać produkty końcowe o dużej czystości i z większą wydajnością [8, 9].

## 2. SYNTEZA I REAKCJE BROMOWANIA BIS-PIRAZOLO[3,4-B;4',3'-E]PIRYDYN

Wszystkie bis-pirazolo[3,4-b;4',3'-e]pirydyny, będące substratami w badanej reakcji podstawienia elektrofilowego, otrzymano opierając się na konwencjonalnych metodach opisanych w literaturze, z wykorzystaniem promieniowania mikrofalowego [10, 11]. 1,7-Difenylo-3,5-dimetylo-bis-pirazolo[3,4-b;4',3'-e]pirydynę 1 otrzymano w reakcji kondensacji 5-amino-1-fenyl-3-metylopirazolu z 5-chloro-1-fenyl-4-formylo-3-metylopirazolem:

W przypadku pentapodstawionych związków, na wybór drogi syntezy duży wpływ ma charakter elektronowy podstawnika, znajdującego się w pierścieniu fenyłowym w pozycji 4 [11]. Dla grup aryłowych zawierających podstawniki o charakterze elektronodonorowym (np. Cl, OCH<sub>3</sub>) zaleca się stosowanie metody polegającej na reakcji pomiędzy 1 molem aldehydu aromatycznego z 2 molami podstawionego 5-aminopirazolu (metoda I). Z kolei, dla grup aryłowych zawierających podstawniki o charakterze elektronoakceptorowym (np. NO<sub>2</sub>) lepszą metodą syntezy jest reakcja kondensacji 1 mola odpowiedniego związku azometinowego z pirazolem A (metoda II). Rysunek 2 przedstawia schemat syntezy w/w połączeń. Reakcje prowadzono w polu mikrofalowym wykorzystując 100% mocy urządzenia z wykorzystaniem eteru difenyłowego jako rozpuszczalnika:



**Rysunek 2.** Schemat syntezy pentapodstawionych bis-pirazolo[3,4-b;4',3'-e]pirydyn **2-5** w zależności od charakteru elektronowego podstawnika R

Stałe fizyczne i dane spektroskopowe wszystkich bis-pirazolopirydyn otrzymanych w polu mikrofalowym są zgodne z danymi opisanymi w literaturze [11, 12]. Na uwagę zasługuje fakt, iż zastosowanie pola mikrofalowego skraca czas reakcji z 2 godzin do 7-10 minut. Ponadto, wydajności produktów są znacznie wyższe od tych uzyskanych metodą klasyczną, nawet o 35%.

Reakcje bromowania związków **1-5** w reaktorze mikrofalowym przeprowadzono w naczyniu teflonowym, w którym umieszczono 0.001 mola bis-pirazolopirydyny oraz 2,5 cm<sup>3</sup> bromu. Jako katalizator zastosowano żelazo (0,07 g). Całość ogrzewano wykorzystując 40% mocy urządzenia w temperaturze 60-65°C przez 7-10 minut. Po zakończeniu reakcji mieszaninę wylano do 15 cm<sup>3</sup> wody, a powstały osad odsączono i przemyto etanolem. Ostatecznie produkty bromowania (związki **6-10**) oczyszczono chromatograficznie, używając jako eluent chlorek metylenu.

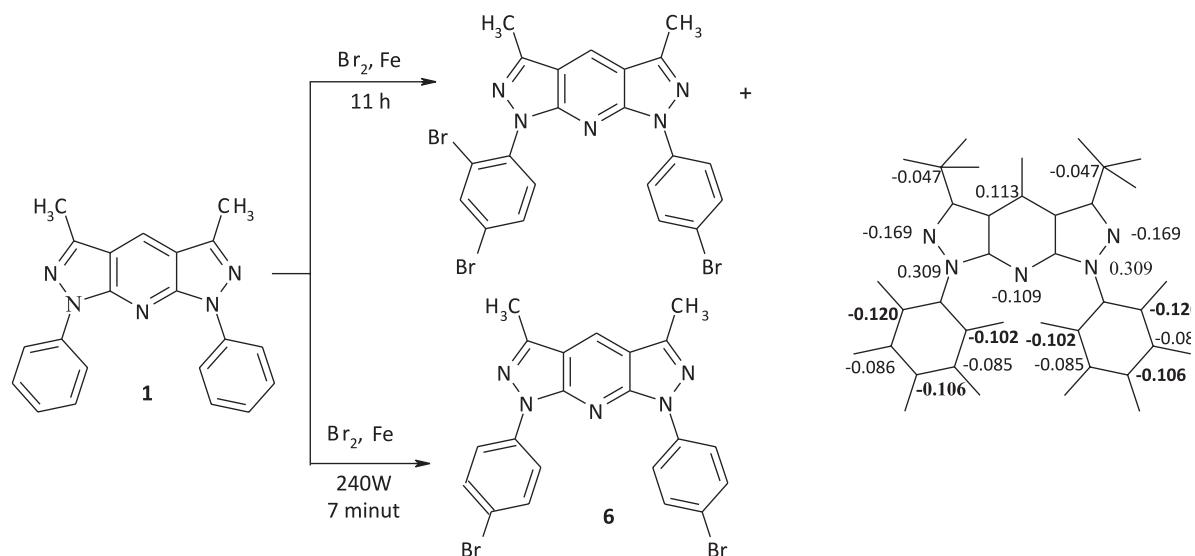
W reakcji bromowania tetrapodstawionej bis-pirazolopirydyny **1**, prowadzonej metodą klasyczną, powstaje mieszanina dwóch produktów podstawionych odpowiednio: dwoma (43%) i trzema (37%) atomami bromu [8]. Natomiast, w warunkach opracowanych w niniejszej pracy z użyciem promieniowania mikrofalowego, otrzymano z

wydajnością 79% związek **6**, podstawiony dwoma atomami bromu.

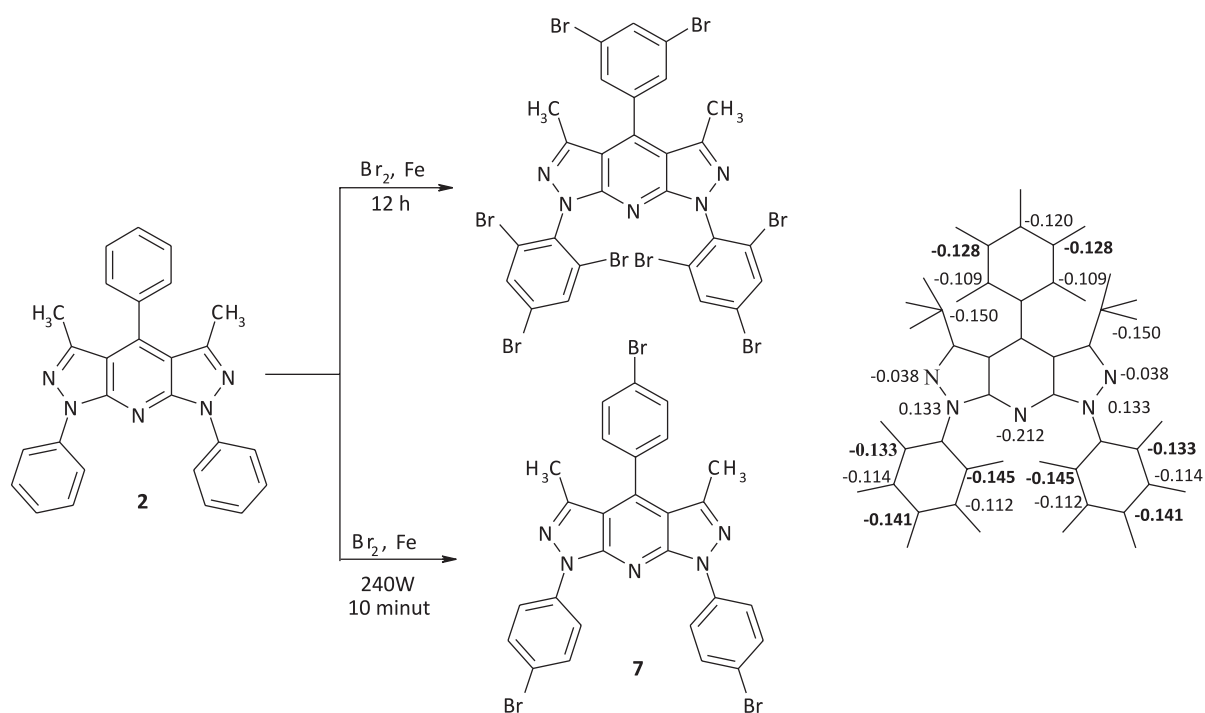
Na taki przebieg reakcji wskazują również wartości ładunku  $q$  [a.u.] na poszczególnych atomach węgla w związku **1**, obliczone metodą *ab-initio* przy użyciu programu GAUSSIAN 98 (baza funkcji 3-21G) przedstawione na Rysunku 3. Z obliczeń wynika, że na atomach węgla C-2,6 oraz C-4 pierścieni w pozycji 1 i 7 zgromadzony jest większy ładunek ujemny w porównaniu z atomami C-3,5, co w zadowalający sposób tłumaczy przebieg reakcji bromowania.

W przypadku pentapodstawionej bis-pirazolopirydyny **2** posiadającej trzy grupy fenylowe, bromowanie w warunkach konwencjonalnych prowadzi do związku podstawionego sześcioma atomami bromu. Z kolei, zastosowanie promieniowania mikrofalowego pozwala uzyskać produkt **7**, podstawiony tylko trzema atomami bromu (Rys. 4). Również w tym przypadku wyniki reakcji poparto obliczeniami kwantowo-mechanicznymi metodą *ab-initio* (program GAUSSIAN 98). Wynika z nich, że na atomach węgla C-2,4 i 6 pierścieni fenylowych w pozycji 1 i 7 oraz C-3 i C-5 grupy fenylowej w pozycji 4 zgromadzony jest większy ładunek w porównaniu z pozostałymi atomami.

Bromowanie związków **3** i **4** posiadających w pierścieniu w pozycji 4 atom chloru lub grupę nitrową,



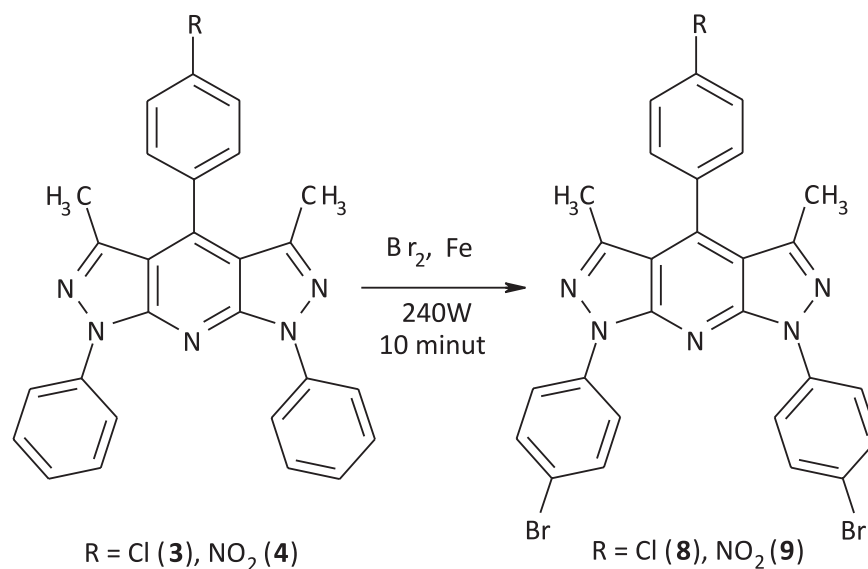
**Rysunek 3.** Reakcja bromowania 1,7-difenylo-3,5-dimetylo-bis-pirazo[34-b;4',3'-e]pirydyny **1** oraz wartości ładunku  $q$  [a.u] dla poszczególnych atomów węgla w cząsteczce substratu obliczone metodą *ab-initio*



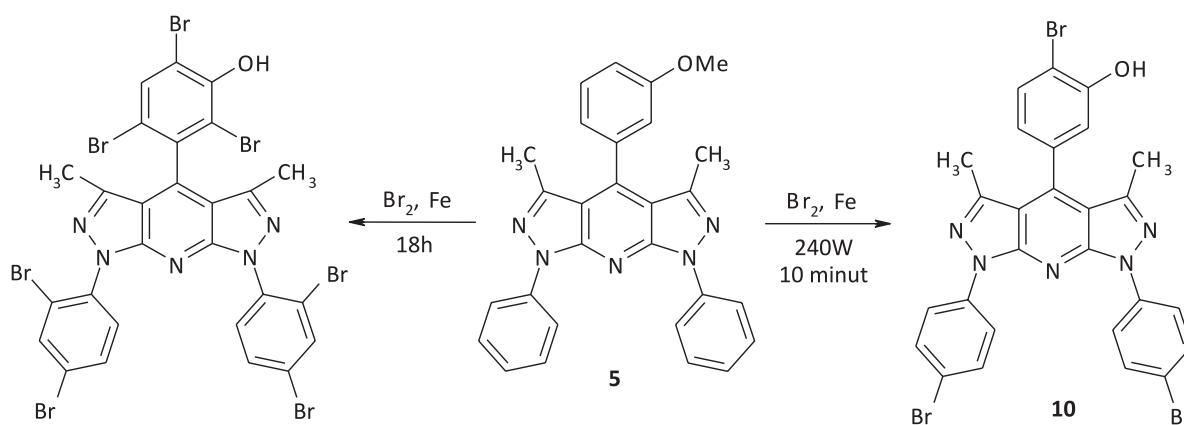
**Rysunek 4.** Produkty reakcji bromowania bis-pirazo[3,4-b; 4',3'-e]pirydyny **2** prowadzonej w warunkach klasycznych i w polu mikrofalowym. Obok wartości ładunku  $q$  [a.u] dla poszczególnych atomów węgla w cząsteczce substratu obliczone metodą *ab-initio*

zarówno w reaktorze mikrofalowym jak i metodą klasyczną prowadzi do uzyskania połączeń, które są podstawione dwoma atomami bromu (Rys. 5) na atomach węgla C-4 pierścieni w pozycji 1 i 7. Jednakże wydajności w przypadku reakcji zachodzącej w polu mikrofalowym są znacznie wyższe a czas reakcji ulega skróceniu z kilkunastu godzin do 10 minut.

W przypadku bis-pirazo[3,4-b;4',3'-e]pirydyny **5** podstawionej w pierścieniu fenylowym grupą metoksyową (o charakterze silnie elektronodonorowym), reakcja bromowania prowadzona w polu mikrofalowym jest bardziej selektywna. Powstający produkt podstawiony jest 3 atomami bromu (Rys. 6). Z kolei, związek wyizolowany z mieszaniny reakcyjnej w metodzie konwencjonalnej podstawiony jest



**Rysunek 5.** Produkty reakcji bromowania związków **3** i **4** podstawionych atomem chlorku i grupą nitrową, prowadzonej w warunkach klasycznych i w polu mikrofalowym



**Rysunek 6.** Produkty reakcji bromowania 1,7-difenylo-4-(3-metoksyfenylo)-3,5-dimetylo-bis-pirazolo[3,4-b;4'-3'-e]pirydyn prowadzonej w warunkach klasycznych i w polu mikrofalowym

aż siedmioma atomami bromu, z czego 3 znajdują się w pierścieniu fenylowym w pozycji 4.

W obu przypadkach przebiegła reakcja demetylacji eteru metylowego pod wpływem tworzącego się bromku żelaza (III). W widmie <sup>1</sup>H NMR brak jest sygnału pochodzącego od trzech protonów podstawnika OCH<sub>3</sub>, natomiast pojawia się pasmo od jednego atomu wodoru przy δ=6,20 ppm, pochodzące od grupy hydroksylowej OH.

W Tabeli 1 przedstawiono wydajności produktów oraz czas wszystkich reakcji bromowania prowadzonych w polu mikrofalowym i w warunkach konwencjonalnych [8].

**Tabela 1.** Wydajności i czasy reakcji bromowania bis-pirazolo[3,4-b;4'-3'-e]pirydyn **1-5**

Związek	Promieniowanie mikrofalowe		Ogrzewanie konwencjonalne	
	wydajność [%]	czas [min]	wydajność [%]	czas [h]
6	89	7	43	11
7	76	10	45	12
8	97	10	56	10
9	87	10	54	12
10	84	10	47	18

### 3. WNIOSKI

Porównanie wyników reakcji bromowania prowadzonych w polu mikrofalowym z rezultatami uzyskanymi w warunkach klasycznych pozwoliły udowodnić zalety promieniowania mikrofalowego. Wyizolowane produkty zawierają znacznie mniejszą liczbę podstawników, co świadczy o lepszej selektywności reakcji prowadzonych w reaktorze. Promieniowanie mikrofalowe, w przeciwieństwie do konwencjonalnego sposobu ogrzewania, dociera do każdej cząsteczki równocześnie, pozwalając na szybkie i równomierne ogrzewanie całej mieszaniny. Ponadto, zastosowanie pola mikrofalowego znacznie skraca czas reakcji, z kilkudziesięciu godzin do kilku minut. Pozwala także uzyskać jeden produkt z bardzo dobrą wydajnością i o dużej czystości.

### 4. POMIARY I DANE SPEKTROSKOPOWE

Reakcje prowadzono w reaktorze mikrofalowym typu BM-1/o firmy PLAZMATRONIKA. Widma  $^1\text{H}$  NMR zarejestrowano na aparacie Bruker DPX 500 dla roztworów w  $\text{CDCl}_3$  o przybliżonym stężeniu 0,15 mol/dm<sup>3</sup>. Przesunięcia chemiczne podano względem wzorca jakim był tetrametylosilan. Widma masowe zarejestrowano przy zastosowaniu spektrometru mas FINNIGAN MAT 95. Widma IR zapisano w pastylce KBr na spektrofotometrze SPECORD M-80 CARL ZEISS JENA.

Struktury wszystkich otrzymanych połączeń określono w oparciu o widma  $^1\text{H}$  NMR, spektrometrię masową oraz widma w podczerwieni. Poniżej przedstawiono dane spektroskopowe produktów reakcji bromowania otrzymanych w polu mikrofalowym.

**1,7-Di(4-bromofenylo)-3,5-dimetylo-bis-pirazolo[3,4-b;4',3'-e]pirydyna (6).** IR (KBr)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 1616, 1584, 1552, 1488, 1408, 1376, 1336, 1316, 1168, 1100, 840, 820, 776;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):

2,61 (s, 6H, 3/5-CH<sub>3</sub>), 7,21-7,33 (m, 2H, H-4'), 7,52 (t, J= 7,9 Hz, 4H, H-3'/5'), 8,14 (s, 1H, H-4), 8,37 (d, J= 7.8 Hz, 4H, H-2'/6'); **MS** m/z (względna intensywność): 339 (M<sup>+</sup>, 100), 338 (31), 340 (51), 341 (5), 170 (9), 77 (20), 51 (6).

**1,4,7-Tri(4-bromofenylo)-3,5-dimetylo-bis-pirazolo[3,4-b;4',3'-e]pirydyna (7).** IR (KBr)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) 1590, 1575, 1523, 1500, 1450, 1391, 1346, 1027, 840, 743, 515;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2,08 (s, 6H, 3/5-CH<sub>3</sub>), 7,45 (dd, J=6,8 Hz, J=1,8 Hz, 2H, H-2'), 7,58 (d, J= 6,7 Hz, 2H, H-1'), 8,30 (dd, J= 8,8 Hz, J= 2,8 Hz, 4H, H-1''), 7,65 (dd, J= 8,8 Hz, J= 2,8 Hz, 4H, H-2''); **MS** m/z (względna intensywność): 573 (M<sup>+</sup>, 100), 575 (58), 576 (24), 572 (31), 571 (43), 492 (3).

**1,7-Di(4-bromofenylo)-4-(4-chlorofenylo)-3,5-dimetylo-bispirazolo[3,4-b;4',3'-e]pirydyna (8).** IR (KBr)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) 1597, 1500, 1452, 1345, 1250, 1101, 1015, 845, 575, 510;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2,12 (s, 6H, 3/5-CH<sub>3</sub>), 7,41 (d, J= 8,2 Hz, 2H, H-1'), 7,58 (d, J= 8,2 Hz, 2H, H-2'), 7,65 (d, J= 8,8 Hz, 4H, H-2''), 8,28 (d, J= 8,8 Hz, 4H, H-1''); **MS** m/z (względna intensywność): 607 (M<sup>+</sup>, 100), 608(57), 609 (80), 606 (42), 605 (44), 573 (2), 526 (2).

**1,7-Di(4-bromofenylo)-3,5-dimetylo-4-(4-nitrofenylo)-bispirazolo[3,4-b;4',3'-e]pirydyna (9).** IR (KBr)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 1590, 1581, 1500, 1395, 1350, 1250, 1100, 1080, 590;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2,09 (s, 6H, 3/5-CH<sub>3</sub>), 7,67 (d, J=8,8 Hz, 4H, H-2''), 7,71 (d, J= 8.5 Hz, 2H, H-1), 8,29 (d, J= 8,8 Hz, 4H, H-1''), 8,48 (d, J= 8,5 Hz, 2H, H-2'); **MS** m/z (względna intensywność): 618 (M<sup>+</sup>, 100), 619(50), 620 (56), 617 (33), 616 (48), 572 (12), 492 (3).

**4-(4-Bromo-3-hydroksyfenylo)-1,7-di(4-bromofenylo)-3,5-dimetylo-bispirazolo[3,4-b; 4',3'-e]pirydyna (10).** IR (KBr)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) 3456, 1664, 1576, 1476, 1432, 1352, 1288, 1104, 1040, 1008, 864, 812, 784, 696, 588;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2,18 (s, 6H, 3/5-CH<sub>3</sub>), 6,20 (s, 1H, OH), 7,67 (d, J= 8,8 Hz, 4H, H-2''), 7,70 (d, J= 8,9 Hz, 1H, H-3'), 7,97 (s, 1H, H-1'), 8,32 (d, J= 8,8 Hz, 4H, H-1''), 8,36 (d, J= 8,9 Hz, 1H, H-2').

### LITERATURA

- [1] Rotkiewicz K., Rechthaler K., Puchała A., Rasała D., Styrzyc S., Köhler G., Dual fluorescence and intramolecular charge transfer in a bulky elektron donor-acceptor system N,N-dimethylanilino-bis-pirazolopyridine, *J. Photochem. Photobiol. A, Chem.*, 98, 15-19, 1996.
- [2] Parusel A.B.J., Schamschule R., Piorun D., Rechthaler K., Puchała A., Rasała D., Rotkiewicz K., Köhler G., Semiempirical characterization of substituted bis-pirazolopyridines as New bulky elektron donor-acceptor system In their electronic Grodnu state, *J. Molec. Struct. THEOCHEM.*, 419,63-75, 1997.
- [3] He Z., Milburn G.H.W., Daniel A., Puchała A., Tomasiak P., Rasała D., Blue elektoluminescence of novel pyraoloquinoline and bispirazolopyridine derivatives In moped polymer matrices, *J. Mater. Chem.* 7 (12), 2323-2325, 1997.

- [4] Rechthaler K., Schamschule R., Parusel A.B.J., Rotkiewicz K., Piorun D., Köhler G., *Acta Phys. Polon. A.*, 95, 321-334, 1999.
- [5] Tameer A. R., Vannikov A. V., He Z., Milburn G.H.W., Puchała A., Rasała D., A study of electron transport in bispyrazolopyridine derivatives, *Cryst. Technol. Sect. A.*, 384, 43-48, 2002.
- [6] Tameer A. R., Milburn G.H.W., Kozlov A.A., Vannikov A.V., Puchała A., Rasała D., Electron drift mobility in polystyrene doped with bispyrazolopyridine derivatives *Appl. Phys. Lett.*, 81, 969-971, 2002.
- [7] Bogdał D., Promieniowanie mikrofalowe – zastosowanie w syntezie organicznej *Wiad. Chem.*, 53,65-93, 1999.
- [8] Lidström P., Tierney J., Wathey B., Westman J., Microwave assisted organic synthesis - a review, *Tetrahedron*, 57, 9225-9283, 2001.
- [9] Kappe C. O., Controlled microwave heating in modern organic synthesis, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 43, 6250-6284, 2004.
- [10] Puchała A., Synteza i właściwości bis-pirazolo [3,4-b;4'3'-e]pirydyn, Praca doktorska, Akademia Świętokrzyska, 2003.
- [11] Puchała A., Rasała D., Kolehmainen E., Prokesova M., An improved general metod for the preparation of 4-aryl substituted bispyrazolo[3,4-b;4',3'-e]pyridines, *Org. Prep. Proc. Int.*, 29, 212-216, 1997.