

М. К. Братенко*, М. М. Барус, М. В. Вовк^а

ПОЛИФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПИРАЗОЛЫ

6*. УДОБНЫЙ МЕТОД СИНТЕЗА 1-АРИЛ-1Н-ПИРАЗОЛ-3,4-ДИКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

Разработан препаративно удобный метод синтеза 1-арил-1Н-пиразол-3,4-дикарбонových кислот, основанный на щелочном гидролизе и окислении пероксидом водорода в водной среде эфиров 1-арил-4-формил-1Н-пиразол-3-карбонových кислот.

Ключевые слова: пиразол-3,4-дикарбонových кислоты, эфиры 4-формил-пиразол-3-карбонových кислот, водная среда, гидролиз, окисление.

Пиразол-3,4-дикарбонových кислоты и их производные применяются в качестве базовых объектов для получения ряда фармакологически важных конденсированных пиразольных систем [2], гетероциклических ансамблей с выраженным электролюминисцентным эффектом [3], а также проявляют широкий спектр биологического действия. В частности, для некоторых амидов пиразол-3,4-дикарбонových кислот характерна высокая седативная и противовоспалительная активность [4]. Эфиры названных кислот испытаны в качестве бактерицидных [5, 6] и неопластических [7] агентов.

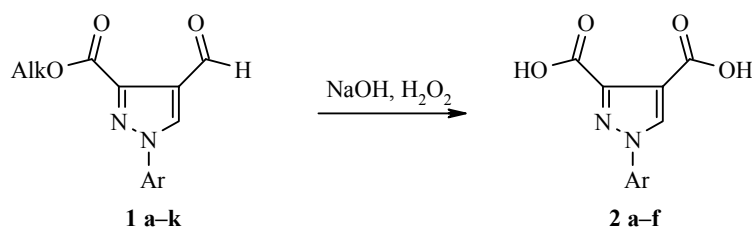
Для получения пиразол-3,4-дикарбонových кислот используют несколько способов, имеющих определённые препаративные недостатки. Так, использование щелочного гидролиза соответствующих диэфиров ограничено их относительно трудной доступностью [8–10]. Синтетическая значимость метода окисления 3,4-диметил-1-фенилпиразола перманганатом калия уменьшена образованием побочной 4-метил-1-фенилпиразол-3-карбоновой кислоты [11]. Окисление этилового эфира 5-метил-1-фенил-4-формилпиразол-3-карбоновой кислоты оксидом серебра нашло применение только в аналитических целях [12]. Таким образом, проблема эффективного метода получения пиразол-3,4-дикарбонových кислот остаётся актуальной.

Нами разработан препаративно удобный подход к их синтезу, который базируется на использовании доступных алкиловых эфиров 1-арил-4-формилпиразол-3-карбонových кислот **1a–k** [1, 13]. Найдено, что соединения **1a–k**, независимо от характера алкильного заместителя, при последовательной обработке водным раствором NaOH при 40–50 °С и 30% пероксидом водорода при комнатной температуре легко превращаются в 1-арилпиразол-3,4-дикарбонových кислоты **2a–f** практически

* Сообщение 5 см. [1].

с количественными выходами. При этом в случае соединения **1e** наблю-

даются также омыление сложноэфирной группы арильного заместителя и образование трикарбоновой кислоты **2e**.



1 a-f Alk = Me, **a** Ar = Ph, **b** Ar = 4-BrC₆H₄, **c** Ar = 2-MeC₆H₄, **d** Ar = 4-MeC₆H₄,
e Ar = 4-MeO(O)CC₆H₄, **f** Ar = 2-нафтил, **g-k** Alk = Et, **g** Ar = Ph, **h** Ar = 4-BrC₆H₄,
i Ar = 2-MeC₆H₄, **j** Ar = 4-MeC₆H₄, **k** Ar = 2-нафтил; **2 a** Ar = Ph, **b** Ar = 4-BrC₆H₄,
c Ar = 2-MeC₆H₄, **d** Ar = 4-MeC₆H₄, **e** Ar = 4-HO(O)CC₆H₄, **f** Ar = 2-нафтил

Отметим, что ранее пероксид водорода в отсутствие других реагентов крайне редко применялся для превращения альдегидной группы в карбоксильную. Известны только примеры окисления ароматических альдегидов в карбоновые кислоты в щелочной [14], а также ароматических и некоторых гетероароматических альдегидов в кислой [15, 16] средах.

Преимуществом предложенного нами способа синтеза кислот **2a-f** также является проведение двустадийного процесса гидролиза и последующего окисления эфиров **1a-k** в одnoreакторном режиме без выделения промежуточных 1-арил-4-формилпиразол-3-карбоновых кислот [1].

Состав синтезированных пиразолдикарбоновых кислот **2a-f** согласуется с данными элементного анализа и масс-спектров (табл. 1), а структура доказана ИК, ЯМР ¹H (табл. 2) и ¹³C (табл. 3) спектрами.

Таблица 1

Характеристики синтезированных соединений **2a-f**

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			M ⁺	Т. пл., °C	Выход, %*	
		C	H	N			a	b
2a	C ₁₁ H ₈ N ₂ O ₄	<u>57.07</u>	<u>3.58</u>	<u>12.19</u>	232.8	235–237	97	95
		56.90	3.47	12.06				
2b	C ₁₁ H ₇ BrN ₂ O ₄	<u>42.66</u>	<u>2.35</u>	<u>9.18</u>	311.6	250–252	95	98
		42.47	2.27	9.00				
2c	C ₁₂ H ₁₀ N ₂ O ₄	<u>58.79</u>	<u>4.22</u>	<u>11.30</u>	246.9	225–227	93	96
		58.54	4.09	11.38				
2d	C ₁₂ H ₁₀ N ₂ O ₄	<u>58.41</u>	<u>4.17</u>	<u>11.25</u>	257.2	235–237	98	96
		58.54	4.04	11.38				
2e	C ₁₂ H ₈ N ₂ O ₆	<u>52.34</u>	<u>3.04</u>	<u>10.29</u>	277.0	>280	98	–
		52.18	2.92	10.14				
2f	C ₁₅ H ₁₀ N ₂ O ₄	<u>63.69</u>	<u>3.69</u>	<u>10.05</u>	283.1	265–267	94	97
		63.83	3.57	9.92				

* Соединения **2a-f** получают, соответственно, из эфиров **1a-f** (a) и **1g-k** (b).

Т а б л и ц а 2

Спектральные характеристики соединений **2a–f**

Соединение	ИК спектр, ν , cm^{-1}		Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц)*
	C=O	O–H	
2a	1720	2550–2900	7.40 (1H, т, $J = 7.0$, H Ar); 7.52 (2H, д, $J = 7.5$, H Ar); 7.94 (2H, д, $J = 7.5$, H Ar); 9.09 (1H, с, H-5)
2b	1720	2570–2940	7.70 (2H, д, $J = 9.5$, H Ar); 7.94 (2H, д, $J = 9.5$, H Ar); 9.14 (1H, с, H-5)
2c	1725	2560–2920	2.19 (3H, с, CH_3); 7.37–7.43 (4H, м, H Ar); 8.66 (1H, с, H-5)
2d	1720	2580–2890	2.40 (3H, с, CH_3); 7.33 (2H, д, $J = 8.5$, H Ar); 7.83 (2H, д, $J = 8.5$, H Ar); 9.04 (1H, с, H-5)
2e	1715	2560–2900	8.09 (4H, с, H Ar); 9.22 (1H, с, H-5)
2f	1720	2565–2920	7.52–7.58 (2H, м, H Ar); 7.94–8.16 (4H, м, H Ar); 8.52 (1H, с, H Ar); 9.25 (1H, с, H-5)

* Сигналы протонов карбоксильных групп кислот **2a–f** находятся в обмене с протонами воды, содержащейся в ДМСО- d_6 .

Т а б л и ц а 3

Спектры ЯМР ^{13}C соединений **2a–f**

Соединение	Химические сдвиги, δ , м. д.					
	C(3)	C(4)	C(5)	C(O)OH	C Ar	CH_3
2a	145.15	116.77	133.26	163.28 163.44	120.64, 121.50 132.53, 137.08	–
2b	145.15	116.75	133.31	163.28 163.48	120.63, 121.45 132.37, 137.70	–
2c	144.23	115.51	136.94	163.43 163.82	126.15, 126.86, 129.48, 131.27, 133.14, 138.40	17.33
2d	144.52	116.55	133.08	163.43 163.78	119.42, 130.06, 136.26, 137.63	20.50
2e	145.66	117.30	133.42	163.32 163.55 166.50	119.19, 129.98, 130.84, 141.50	–
2f	144.96	116.84	133.58	163.52 163.85	117.29, 118.20, 126.76, 127.37, 127.81, 128.14, 129.74, 132.05, 132.91, 135.94	–

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записаны на приборе UR-20 в таблетках КВг. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C получены на спектрометре Bruker Avance DRX-500 (500 и 125 МГц соответственно) в DMSO-d_6 , внутренний стандарт ТМС. Хромато-масс-спектры соединений **2a–f** получены на приборе Aligent 1100\DAD\HSD\VLG 119562. Соединения **1a–k** синтезированы по методу [1].

Соединение 1d. Выход 78%. Т. пл. 100–101 °С (т. пл. 98 °С [13]).

Соединение 1h. Выход 82%. Т. пл. 155–156 °С (EtOH). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1680, 1740 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.38 (3H, т, $J = 7.0$, CH_3); 4.21 (2H, д, $J = 7.0$, CH_2); 7.69 (2H, д, $J = 8.4$, H Ar); 7.92 (2H, д, $J = 8.4$, H Ar); 9.08 (1H, с, H-5); 10.24 (1H, с, CH=O). Найдено, %: C 48.07; H 3.57; N 8.51. $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{BrN}_2\text{O}_3$. Вычислено, %: C 48.32; H 3.43; N 8.67.

Соединение 1i. Выход 71%. Т. пл. 108–109 °С (EtOH). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1685, 1740 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.40 (3H, т, $J = 7.0$, CH_3); 2.25 (3H, с, CH_3); 4.41 (2H, кв, $J = 7.0$, CH_2); 7.38–7.50 (4H, м, H Ar); 8.74 (1H, с, H-5); 10.34 (1H, с, CH=O). Найдено, %: C 62.33; H 5.55; N 10.69. $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$. Вычислено, %: C 65.11; H 5.46; N 10.85.

Соединение 1j. Выход 75%. Т. пл. 116–117 °С (EtOH). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1685, 1735 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.41 (3H, т, $J = 7.0$, CH_3); 2.40 (3H, с, CH_3); 4.24 (2H, д, $J = 7.0$, CH_2); 7.34 (2H, д, $J = 8.5$, H Ar); 7.85 (2H, д, $J = 8.5$, H Ar); 9.15 (1H, с, H-5); 10.31 (1H, с, CH=O). Найдено, %: C 64.89; H 5.56; N 10.71. $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$. Вычислено, %: C 65.11; H 5.46; N 10.85.

Соединение 1k. Выход 67%. Т. пл. 171–172 °С (EtOH). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1690, 1730 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.44 (3H, т, $J = 7.0$, CH_3); 4.46 (2H, д, $J = 7.0$, CH_2); 7.57–7.63 (2H, м, H Ar); 7.97–8.15 (4H, м, H Ar); 8.55 (1H, с, H Ar); 9.34 (1H, с, H-5); 10.35 (1H, с, CH=O). Найдено, %: C 69.16; H 4.93; N 9.68. $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$. Вычислено, %: C 69.38; H 4.79; N 9.55.

1-Арил-1H-пирозол-3,4-дикарбоновые кислоты 2a–f. Суспензию 1 ммоль алкилового эфира **1a–k** и 2 г (5 ммоль) NaOH в 50 мл воды нагревают при 40–50 °С при перемешивании до полного растворения (~30 мин). Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, добавляют 2 мл 30% пероксида водорода, перемешивают 2 ч, подкисляют разбавленной соляной кислотой до pH 2, образовавшийся осадок отфильтровывают, сушат и кристаллизируют из уксусной кислоты.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. М. К. Братенко, М. М. Барус, М. В. Вовк, *XTC*, 1817 (2009).
2. R. Sanyal, B. V. Badami, *J. Heterocycl. Chem.*, **46**, 827 (2006).
3. E.-M. Chang, C.-J. Lin, F. F. Wang, M.-Y. Yeh, *Heterocycles*, **68**, 733 (2006).
4. Н. Б. Виноградова, Н. В. Хромов-Борисов, *XTC*, 685 (1968). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **4**, 502 (1968)].
5. D. V. Devaraddi, B. V. Badami, G. S. Puranik, *Indian J. Chem.*, **21B**, 865 (1982).
6. S. V. Badashikar, R. K. Tikure, G. S. Puranik, *Indian J. Chem.*, **25B**, 1079 (1986).
7. W. K. Andeson, A. N. Jones, *J. Med. Chem.*, **27**, 1559 (1984).
8. L. Bauer, D. Dhawan, C. S. Mahajanshett, *J. Org. Chem.*, **31**, 2491 (1966).
9. R. Huisgen, H. Gotthard, R. Grashey, *Chem. Ber.*, **101**, 536 (1968).

10. A. Ponti, G. Monteni, *J. Org. Chem.*, **66**, 5252 (2001).
11. J. M. Birkinshaw, A. E. Oxford, H. Raistick, *Biochem. J.*, **30**, 394 (1936).
12. T. Kurihara, K. Nasu, F. Ishimori, T. Tani, *J. Heterocycl. Chem.*, **18**, 163 (1981).
13. В. С. Матийчук, М. О. Потопник, Н. Д. Обушак, *ЖОрХ*, **44**, 1368 (2008).
14. В. J. H. Birkinshaw, H. Reistrick, D. J. Ross, C. E. Stickinys, *Biochem. J.*, **5**, 610 (1952).
15. M. Matsumoto, H. Kobayashi, Y. Hotta, *J. Org. Chem.*, **49**, 4740 (1984).
16. R. H. Dodd, M. L. Hyaric, *Synthesis*, 295 (1993).

Буковинский государственный
медицинский университет,
Черновцы 58000, Украина
e-mail: bratenko@inbox.ru

Поступило 20.01.2009

^aИнститут органической химии
НАН Украины, Киев 02094, Украина
e-mail: mvovk@i.com.ua
