

М. К. Братенко\*, М. М. Барус, М. В. Вовк<sup>а</sup>

## ПОЛИФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПИРАЗОЛЫ

### 5\*. ПРЕПАРАТИВНЫЙ СИНТЕЗ 1-АРИЛ-4-ФОРМИЛПИРАЗОЛ-3-КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

Взаимодействием N-арилгидразонов метилового эфира пировиноградной кислоты с реагентом Вильсмайера–Хаака синтезированы метиловые эфиры 1-арил-4-формилпиразол-3-карбоновых кислот, щелочным гидролизом которых получены соответствующие кислоты.

**Ключевые слова:** N-арилгидразоны метилового эфира пировиноградной кислоты, 1-арил-4-формилпиразол-3-карбоновые кислоты, реакция Вильсмайера–Хаака.

Полифункциональные производные пиразол-3-карбоновой кислоты представляют значительный интерес для химических и биологических исследований. В частности, эфиры и амиды 4-галоген(нитро)-1-глюкозилпиразол-3-карбоновой кислоты обладают выраженным противовирусным и противоопухолевым действием [2]. Фунгицидная активность обнаружена для эфиров 1-(2,4-динитрофенил)-4-формилпиразол-3-карбоновой кислоты [3], которые также были использованы в синтезе 4-(3-карбокспиразол-4-ил)-1,4-дигидропиридинов – потенциальных блокаторов кальциевых каналов [4]. 1-Арил-4-формил-5-хлорпиразол-3-карбоновые кислоты являются важными интермедиатами при получении производных 2,6-дигидропиразоло[3,4-*d*]пиридазин-7-она – новых антагонистов каннабиноидного рецептора-1 (CB<sub>1</sub>-R) [5]. В целом же синтетический потенциал 4-формилпиразол-3-карбоновой кислоты и ее производных к настоящему времени остается востребованным не в полной мере, что в значительной степени обусловлено отсутствием удобных препаративных способов их получения.

Ранее был описан синтез ряда 5-замещенных 4-формилпиразол-3-карбоновой кислоты формилированием соответствующих 3-этоксикарбонилпиразол-5-онов [6], а также восстановлением 4-[оксо(фенил)ацетил]-1,5-дифенилпиразол-3-карбоновой кислоты [7, 8]. Рассмотренный в работах [3, 4] метод получения эфиров 4-формилпиразол-3-карбоновой кислоты по Вильсмайеру–Хааку ограничен примерами использования только 4-нитро- и 2,4-динитрофенилгидразонов алкиловых эфиров пировиноградной кислоты и в силу выраженного акцепторного характера арильных заместителей не позволяет судить о его универсальности. Следует также отметить, что N-арилгидразоны эфиров пировиноградной кислоты, как правило, получают из самой неустойчивой при хранении кислоты с последующей этерификацией карбоксильной группы [9–11].

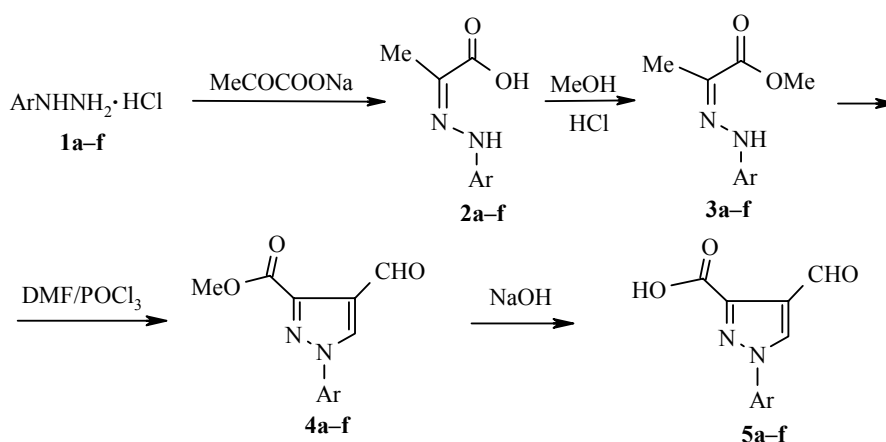
\* Сообщение 4 см. [1].

В настоящем сообщении мы приводим усовершенствованный метод

синтеза N-арилгидразонов пировиноградной кислоты. Показано, что более удобным является использование вместо кислоты ее стабильной и дешевой натриевой соли, которая в водной среде гладко реагирует с гидрохлоридами арилгидразинов **1a–f** с образованием гидразонов **2a–f**. Последние без дополнительной очистки обработкой раствором HCl в метаноле превращены в гидразоны метилового эфира пировиноградной кислоты **3a–f**.

Найдено, что соединения **3a–f** в условиях реакции Вильсмайера–Хаака подвергаются циклизации в метиловые эфиры 1-арил-4-формилпиразол-3-карбоновой кислоты **4a–f**. Вероятно, подобно гидразонам метилкетонот [12], первичная атака реагента Вильсмайера–Хаака осуществляется по наиболее нуклеофильному атому азота гидразонов **3a–f** с последующим C-формилированием метильной группы и образованием пиразольного цикла, функционализированного N,N-диметилиминиевой группой, гидролиз которой приводит к целевым альдегидам **4a–f** с выходами 74–81%. Следует также отметить, что, в отличие от 4-нитро- и 2,4-динитро-фенилгидразонов алкиловых эфиров пировиноградной кислоты [4], для соединений **3a–f** можно использовать не 8-, а 2.5-кратный избыток POCl<sub>3</sub>, а время реакции сократить с 4 до 2 ч.

Поскольку карбоксильная функция более приемлема, чем сложноэфирная для дальнейшей химической модификации, эфиры **4a–f** были превращены щелочным гидролизом в кислоты **5a–f** с близкими к количественным выходами. При этом в случае соединения **4e** омыляется также сложноэфирная группа арильного заместителя и образуется дикислота **5e**.



**1–5 a** Ar = Ph, **b** Ar = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Br-*p*, **c** Ar = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Me-*o*, **d** Ar = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Me-*p*, **f** Ar = 2-C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>;  
**1–4 e** Ar = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>COOMe-*p*, **5 e** Ar = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>COOH-*p*

Состав эфиров **4a–f** и кислот **5a–f** согласуется с результатами элементного анализа (табл. 1), а строение – с данными ИК и ЯМР <sup>1</sup>H спектров (табл. 2). В ИК спектрах соединений **4, 5** полосы поглощения альдегидной группы находятся в интервале 1675–1680 см<sup>-1</sup>. Связь C=O сложноэфирной группы эфиров **4** поглощает при 1735–1745 см<sup>-1</sup>, а карбок-

## Характеристики соединений 4a–f, 5a–f

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °С	Выход, %
		С	Н	N		
<b>4a</b>	C <sub>12</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	<u>62.38</u>	<u>4.28</u>	<u>12.02</u>	136–137	78
		62.61	4.38	12.17		
<b>4b</b>	C <sub>12</sub> H <sub>9</sub> BrN <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	<u>46.35</u>	<u>3.03</u>	<u>8.89</u>	181–182	81
		46.63	2.93	9.06		
<b>4c</b>	C <sub>13</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	<u>64.17</u>	<u>4.79</u>	<u>11.66</u>	121–122	74
		63.93	4.95	11.47		
<b>4d</b>	C <sub>13</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	<u>64.01</u>	<u>5.12</u>	<u>11.22</u>	137–138	76
		63.93	4.95	11.47		
<b>4e</b>	C <sub>14</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	<u>58.55</u>	<u>4.34</u>	<u>9.87</u>	220–222	80
		58.33	4.20	9.72		
<b>4f</b>	C <sub>16</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	<u>68.29</u>	<u>4.46</u>	<u>10.11</u>	151–152	75
		68.57	4.32	9.99		
<b>5a</b>	C <sub>11</sub> H <sub>8</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	<u>61.40</u>	<u>3.88</u>	<u>12.77</u>	182–184	91
		61.11	3.73	12.96		
<b>5b</b>	C <sub>11</sub> H <sub>7</sub> BrN <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	<u>44.56</u>	<u>2.51</u>	<u>9.64</u>	245–247	96
		44.77	2.39	9.49		
<b>5c</b>	C <sub>12</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	<u>62.88</u>	<u>4.25</u>	<u>11.99</u>	171–172	84
		62.61	4.38	12.17		
<b>5d</b>	C <sub>12</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	<u>62.49</u>	<u>4.45</u>	<u>12.41</u>	230–232	88
		62.61	4.38	12.17		
<b>5e</b>	C <sub>12</sub> H <sub>8</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	<u>55.62</u>	<u>3.08</u>	<u>10.95</u>	268–270	92
		55.39	3.10	10.77		
<b>5f</b>	C <sub>15</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	<u>67.42</u>	<u>3.89</u>	<u>10.70</u>	215–216	85
		67.67	3.79	10.52		

сильной группы кислот **5** – при 1695–1705 см<sup>-1</sup>. Широкая полоса поглощения группы ОН в диапазоне 2540–2890 см<sup>-1</sup> указывает на димерную структуру кислот **5a–f** в твердом состоянии. В спектрах ЯМР <sup>1</sup>Н сигнал протона альдегидной группы соединений **4** и **5** находится в области 10.24–10.36 м. д., а протона Н-5 пиразольного цикла – в области 9.08–9.35 м. д. Исключение составляют соединения **4c** и **5c**, в спектрах которых эти протоны резонируют при 8.72 и 8.86 м. д., соответственно, что обусловлено экранирующим эффектом метильной группы в *o*-положении фенильного заместителя.

Спектральные характеристики соединений **4a–f**, **5a–f**

Соединение	ИК спектр, $\nu$ , $\text{см}^{-1}$			Спектр ЯМР $^1\text{H}$ , $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц)*
	HC=O	C=O	O–H	
<b>4a</b>	1680	1745	–	3.94 (3H, c, CH <sub>3</sub> O); 7.41–7.43 (1H, м, H Ar); 7.52–7.54 (2H, м, H Ar); 7.96 (2H, д, $J = 8.0$ , H Ar); 9.20 (1H, c, H-5); 10.29 (1H, c, CH=O)
<b>4b</b>	1685	1740	–	3.95 (3H, c, CH <sub>3</sub> O); 7.71 (2H, д, $J = 8.4$ , H Ar); 7.96 (2H, д, $J = 8.4$ , H Ar); 9.27 (1H, c, H-5); 10.29 (1H, c, CH=O)
<b>4c</b>	1690	1735	–	2.22 (3H, c, CH <sub>3</sub> ); 3.92 (3H, c, CH <sub>3</sub> O); 7.37–7.45 (4H, м, H Ar); 8.72 (1H, c, H-5); 10.30 (1H, c, CH=O)
<b>4d</b>	1685	1745	–	2.37 (3H, c, CH <sub>3</sub> ); 3.94 (3H, c, CH <sub>3</sub> O); 7.31 (2H, д, $J = 6.0$ , H Ar); 7.83 (2H, д, $J = 6.0$ , H Ar); 9.13 (1H, c, H-5); 10.28 (1H, c, CH=O)
<b>4e</b>	1680	1745	–	3.88 (3H, c, CH <sub>3</sub> O); 3.95 (3H, c, CH <sub>3</sub> O); 8.12 (2H, д, $J = 5.9$ , H Ar); 8.16 (2H, д, $J = 5.9$ , H Ar); 9.35 (1H, c, H-5); 10.28 (1H, c, CH=O)
<b>4f</b>	1685	1740	–	3.97 (3H, c, CH <sub>3</sub> O); 7.52–7.54 (2H, м, H Ar); 7.96–8.13 (4H, м, H Ar); 8.54 (1H, c, H Ar); 9.34 (1H, c, H-5); 10.32 (1H, c, CH=O)
<b>5a</b>	1675	1695	2540–2850	7.40–7.43 (1H, м, H Ar); 7.51–7.55 (2H, м, H Ar); 7.96 (2H, д, $J = 7.5$ , H Ar); 9.15 (1H, c, H-5); 10.33 (1H, c, CH=O)
<b>5b</b>	1680	1700	2560–2880	7.73 (2H, д, $J = 8.5$ , H Ar); 7.91 (2H, д, $J = 8.5$ , H Ar); 9.14 (1H, c, H-5); 10.29 (1H, c, CH=O)
<b>5c</b>	1680	1705	2550–2850	2.20 (3H, c, CH <sub>3</sub> ); 7.32–7.44 (4H, м, H Ar); 8.86 (1H, c, H-5); 10.24 (1H, c, CH=O)
<b>5d</b>	1680	1700	2540–2870	2.37 (3H, c, CH <sub>3</sub> ); 7.32 (2H, д, $J = 8.0$ , H Ar); 7.83 (2H, д, $J = 8.0$ , H Ar); 9.08 (1H, c, H-5); 10.32 (1H, c, CH=O)
<b>5e</b>	1685	1705	2570–2860	8.10 (2H, д, $J = 6.0$ , H Ar); 8.16 (2H, д, $J = 6.0$ , H Ar); 9.31 (1H, c, H-5); 10.25 (1H, c, CH=O)
<b>5f</b>	1675	1705	2540–2890	7.52–7.56 (2H, м, H Ar); 7.95–8.13 (4H, м, H Ar); 8.53 (1H, c, H Ar); 9.28 (1H, c, H-5); 10.36 (1H, c, CH=O)

\* Сигналы протонов карбоксильных групп кислот **5a–f** не обнаруживаются из-за обмена с водой, содержащейся в ДМСО- $d_6$ .

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записаны на приборе UR-20 в таблетках KBr. Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  получены на приборе Bruker Avance DRX-500 (500 МГц) в  $\text{DMSO-d}_6$ , внутренний стандарт TMS.

**Метилловые эфиры 2-(арилгидразо)пропионовых кислот 3a–f** (общая методика). К раствору 11.0 г (0.1 моль) натриевой соли пировиноградной кислоты в 50 мл воды прибавляют при интенсивном перемешивании раствор 0.1 моль гидрохлорида гидразина **1a–f** в 30 мл воды, а затем 25 мл 2 н. HCl и перемешивают еще 0.5 ч. Образовавшийся осадок гидразона **2a–f** отфильтровывают, сушат и добавляют к 50 мл метанола, насыщенного хлористым водородом. Реакционную смесь кипятят 2 ч, охлаждают, выливают в 100 мл ледяной воды, осадок отфильтровывают, промывают водой ( $2 \times 40$  мл), сушат и кристаллизуют из метанола.

**Метилловый эфир 2-(фенилгидразо)пропионовой кислоты (3a)**. Выход 69%. Т. пл. 97–98 °С (т. пл. 98 °С [13]).

**Метилловый эфир 2-(4-бромфенилгидразо)пропионовой кислоты (3b)**. Выход 78%. Т. пл. 126–127 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1695 (C=O), 3320–3500 (N–H). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.05 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 3.73 (3H, с,  $\text{CH}_3\text{O}$ ); 7.20 (2H, д,  $J = 8.5$ , H Ar); 7.36 (2H, д,  $J = 8.5$ , H Ar); 9.86 (1H, с, NH). Найдено, %: C 44.03; H 4.29; N 10.24.  $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{BrN}_2\text{O}_2$ . Вычислено, %: C 44.30; H 4.09; N 10.33.

**Метилловый эфир 2-(2-метилфенилгидразо)пропионовой кислоты (3c)**. Выход 70%. Т. пл. 71–72 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1690 (C=O), 3340–3520 (N–H). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.13 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 2.21 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 3.79 (3H, с,  $\text{CH}_3\text{O}$ ); 6.81 (1H, т,  $J = 7.0$ , H Ar); 7.09–7.15 (2H, м, H Ar); 7.42 (1H, д,  $J = 7.5$ , H Ar); 12.04 (1H, с, NH). Найдено, %: C 64.19; H 6.91; N 13.75.  $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$ . Вычислено %: C 64.06; H 6.84; N 13.58.

**Метилловый эфир 2-(4-метилфенилгидразо)пропионовой кислоты (3d)**. Выход 75%. Т. пл. 136–137 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1695 (C=O), 3330–3520 (N–H). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.04 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 2.24 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 3.72 (3H, с,  $\text{CH}_3\text{O}$ ); 7.03 (2H, д,  $J = 7.0$ , H Ar); 7.15 (2H, д,  $J = 7.0$ , H Ar); 9.65 (1H, с, NH). Найдено, %: C 64.29; H 6.91; N 13.75.  $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$ . Вычислено %: C 64.06; H 6.84; N 13.58.

**Метилловый эфир 2-(4-метоксикарбонилгидразо)пропионовой кислоты (3e)**. Выход 82%. Т. пл. 164–165 °С (т. пл. 166 °С [14]).

**Метилловый эфир 2-(2-нафтилгидразо)пропионовой кислоты (3f)**. Выход 72%. Т. пл. 121–122 °С (т. пл. 90–91 °С (*син*-форма), 136–137 °С (*анти*-форма) [15]). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1695 (C=O), 3310–3490 (NH). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.12 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 3.77 (3H, с,  $\text{CH}_3\text{O}$ ); 7.27 (1H, т,  $J = 7.0$ , H Ar); 7.39 (1H, т,  $J = 7.0$ , H Ar); 7.57–7.76 (5H, м, H Ar); 9.99 (1H, с, NH). Найдено, %: C 69.44; H 6.01; N 11.69.  $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$ . Вычислено %: C 69.41; H 5.82; N 11.56.

**Метилловые эфиры 1-арил-4-формилпиразол-3-карбоновых кислот 4a–f**. К 50 мл охлажденного до 0 °С ДМФА прибавляют при перемешивании 38.0 г (0.25 моль)  $\text{POCl}_3$  с такой скоростью, чтобы температура реакционной смеси не превышала 10 °С. Через 0.5 ч прибавляют порциями 0.1 моль гидразона **3a–f** и после его растворения прекращают охлаждение (при этом температура реакционной смеси самопроизвольно поднимается до 50–60 °С). Реакционную смесь перемешивают 2 ч при 65–70 °С, охлаждают, выливают в 300 мл ледяной воды, осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат и кристаллизуют из метанола.

**1-Арил-4-формилпиразол-3-карбоновые кислоты 5a–f**. К суспензии 0.005 моль метилового эфира **4a–f** в 20 мл этанола и 60 мл воды прибавляют при перемешивании раствор 4 г (0.010 моль) NaOH в 20 мл воды. После

гомогенизации реакционной смеси (~30 мин) ее фильтруют, подкисляют разбавленной соляной кислотой до pH 2, образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат и кристаллизуют из смеси уксусная кислота–вода, 1:2.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. М. К. Братенко, В. А. Черноус, М. В. Вовк, *XTC*, 686 (2006). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **42**, 600 (2006)].
2. S. Manfredini, R. Bazzanini, P. G. Baraldi, M. Guarneri, D. Simoni, M. E. Magongice, A. Pani, P. LaColla, E. Tramontano, *J. Med. Chem.*, **35**, 917 (1992).
3. R. Sridhar, P. T. Perumal, S. Etti, G. Shanmugam, M. N. Ponnuswamy, V. R. Prabavathy, N. Mathivanan, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **14**, 6035 (2004).
4. R. Sridhar, P. T. Perumal, *Tetrahedron*, **61**, 2465 (2005).
5. P. A. Carpino, D. A. Griffith, S. Sakya, R. L. Dow, S. C. Black, J. R. Hadcock, P. A. Iredale, D. O. Skott, M. V. Fichtner, C. R. Rose, R. Day, J. Dibriuo, M. Butler, D. B. DeBartolo, D. Dutcher, D. Gautreau, J. S. Lizano, R. E. O'Connor, M. A. Sands, D. Kelly-Sullivan, K. M. Ward, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **16**, 731 (2006).
6. Ю. Н. Кошелев, И. Я. Квитко, Л. С. Эфрос, *ЖОХ*, **42**, 1750 (1972).
7. R. Fusco, P. D. Croce, *Tetrahedron Lett.*, 3061 (1970).
8. R. Fusco, P. D. Croce, *Gazz. Chim. Ital.*, **103**, 703 (1971).
9. E. Fisher, J. Jourdan, *Ber.*, **16**, 2241 (1883).
10. P. C. Freer, *Ber.*, **30**, 736 (1897).
11. V. Prelog, Z. Vejdelek, *Helv. Chim. Acta*, **31**, 1178 (1948).
12. М. В. Вовк, М. К. Братенко, В. О. Черноус, *4-Функционально заміщені піразолі*, Прут, Чернівці, 2008, с. 147.
13. W. Hüchel, H. Bretschneider, *Ber.*, **70**, 2024 (1937).
14. K. Schoeberl, G. Eck, *Liebigs Ann. Chem.*, **522**, 97 (1936).
15. Л. Б. Шагалов, В. Н. Ероксина, Т. А. Ткаченко, В. И. Машалов, Н. И. Суворов, *ЖОрХ*, **8**, 2310 (1972).

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

Поступило 16.01.2009

<sup>a</sup>Институт органической химии  
НАН Украины, Киев 02094, Украина  
e-mail: mvovk@i.com.ua