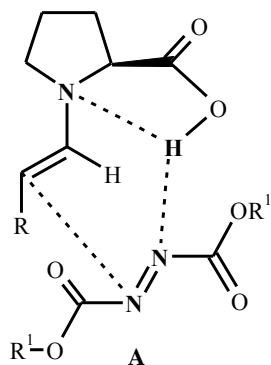


## ПИСЬМА В РЕДАКЦИЮ

### СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ ПИРАЗОЛА С ХИРАЛЬНЫМИ ЗАМЕСТИТЕЛЯМИ ПРИ АТОМЕ АЗОТА

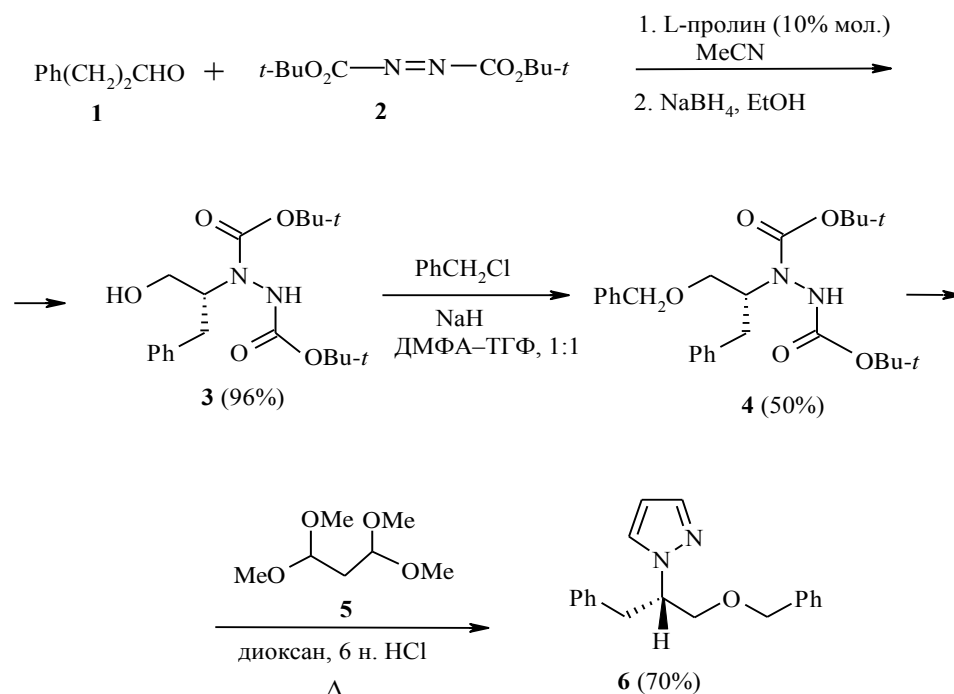
**Ключевые слова:** азадикарбоксилат, пиразол, L-пролин, стереоселективность, энан-тиоселективное  $\alpha$ -аминирование.

Стереоселективное создание связи C–N с использованием простых и доступных реагентов является одной из важнейших задач органической химии. Среди веществ, синтезируемых ежегодно с целью изыскания новых лекарственных средств, все большее место занимают хиральные структуры, причем существует отчетливая тенденция к разработке энан-тиомерно чистых, а не рацемических препаратов. Эта тенденция в полной мере относится к производным пиразола, биологическая активность которых хорошо известна [1, 2]. В данной работе мы впервые применили для синтеза пиразолов, содержащих хиральный заместитель при атоме азота, недавно описанную [3] реакцию направленного стереоселективного, катализируемого L-пролином,  $\alpha$ -аминирования альдегидов с использованием азадикарбоксилатов в качестве источника азота. Эта реакция приводит к образованию оптически активных  $\alpha$ -гидразинальдегидов, которые служат удобными хиральными синтонами, в том числе и для построения пиразольного цикла. Наблюдаемая стереохимия, может быть объяснена предварительным образованием енамина из пролина и альдегида с последующей координацией его с азадикарбоксилатом за счет водородных связей (интермедиат А).



Стереоселективному образованию связи C–N способствуют *анти*-рас-положение заместителя R по отношению к карбоксильной группе пролина и образование энергетически выгодного шестичленного переходного со-стояния.

На основании данной реакции был разработан оригинальный подход к введению асимметрического атома углерода в пиразольное кольцо.



Так, катализируемое L-пролином, взаимодействие ди-*трет*-бутилаза-дикарбоксилата (**2**) с 3-фенилпропаналем (**1**) при 0 °C в ацетонитриле с последующим восстановлением NaBH<sub>4</sub> *in situ* приводит к образованию ди-*трет*-бутилового эфира 1-[(1-бензил-2-гидрокси)этил]гидразин-1,2-дикарбоновой кислоты (**3**). Восстановление альдегидной группы необходимо для предотвращения рацемизации при дальнейшей циклизации в пиразол в кислой среде.

Серия последовательных превращений: введение бензильной защиты к гидроксильной группе, удаление *трет*-бутоксильных защитных групп в кислой среде и, наконец, циклизация *in situ* с тетраметилацеталем малонового диальдегида приводит к образованию целевого 1-[1-бензил-2-бензилокси)этил]пиразола (**6**) с выходом 70% и энантиомерной чистотой >99% (по данным ВЭЖХ на колонке с хиральной неподвижной фазой).

Спектры ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C записывали на спектрометре Bruker AMX-400 (400 и 100 МГц соответственно), внутренний стандарт ТМС. Удельное вращение измеряли на поляриметре Jasco DIP-360 (589 нм). Хромато-масс-спектральные исследования проводили с использованием газо-жидкостного хроматографа Carlo

Erba/Kratos Fractovap Series 4200, колонка Ultra-1, Hewlett Packard, 25 м × 0.2 мм, толщина слоя фазы 0.33 мкм, газ-носитель – гелий (1 мл/мин), делитель потока 1:10, температура испарителя 280 °C, градиент температуры от 150 до 280 °C (5 C/мин). Контроль за ходом реакций и чистотой выделяемых соединений осуществляли методами ТСХ на пластинках Silufol UV-254 и газовой хроматографии с масс-спектральным детектором. Определение энантиомерной чистоты субстратов проводили, используя метод ВЭЖХ с применением хиральной неподвижной фазы: Chiralpak AD-RH 4.6×250 мм, 5 мкм, элюент: гексан–2-пропанол, 75:25, поток: 1.0 мл/мин, температура 20 °C.

**Ди-трет-бутиловый эфир 1-[(1-бензил-2-гидрокси)этил]гидразин-1,2-дикарбоновой кислоты (**3**).** К раствору 1.15 г (5 ммоль) ди-*трет*-бутилазадикарб-оксилата (**2**) в 50 мл ацетонитрила добавляют 0.06 г (0.5 ммоль) L-пролина, охлаждают до 0 °C и по каплям добавляют 0.99 мл (7.5 ммоль) 3-фенилпропаналя **1**. Реакционную смесь перемешивают 2 ч при 0 °C и 1 ч при комнатной температуре. После того как раствор обесцветится, его снова охлаждают до 0 °C, добавляют 50 мл спирта и 0.19 г (5 ммоль) NaBH<sub>4</sub> и перемешивают 5–10 мин при 0 °C. Реакционную смесь промывают 50% водным раствором NH<sub>4</sub>Cl и экстрагируют этилацетатом. Органическую фазу сушат MgSO<sub>4</sub>, растворитель удаляют в вакууме. Получают 2.64 г (96%) белого кристаллического вещества. Т. пл. 110–111 °C (из ацетонитрила). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д.: 1.28 и 1.36 (9H суммарно, оба с, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 1.52 (9H, с, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 2.48–2.79 (2H, м, CH<sub>2</sub>Ph); 3.41–3.68 (2H, м, CH<sub>2</sub>OH); 4.49–4.92 (1H, м, CHN); 5.95 и 6.07 (1H суммарно, оба с, NH); 7.08–7.39 (5H, м, Ph). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м. д.: 28.01 (6C, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C); 35.88 (CH<sub>2</sub>Ph); 51.25 (CH), 62.21 (CH<sub>2</sub>OH), 82.12 (2C, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 126.67 (C, CH), 129.07 (2C, CH), 130.86 (2C, CH); 135.02 (C); 164.23 (C=O); 167.15 (C=O). [α]<sub>D</sub><sup>21</sup> +34.3 (CHCl<sub>3</sub>, c 0.05). Найдено, %: C 62.39; H

8.15; N 7.58. C<sub>19</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. Вычислено, %: C 62.27; H 8.25; N 7.64.

**Ди-трет-бутиловый эфир 1-[1-бензил-2-(бензилокси)этил]гидразин-1,2-ди- карбоновой кислоты (4).** К раствору 2.64 г (7.2 ммоль) соединения **3** в 40 мл смеси ТГФ–ДМФА, 1:1, добавляют при перемешивании 0.3 г (12.6 ммоль) NaH, перемешивают 30 мин, затем по каплям добавляют 0.91 мл (7.9 ммоль) хлористого бензила. По окончании прибавления бензилхлорида реакционную смесь нагре-вают до 80 °С и выдерживают при этой температуре 6–8 ч (контроль ТСХ). Растворитель удаляют в вакууме, к остатку добавляют 5 мл метанола, разбавляют водой и экстрагируют CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 × 300 мл). Экстракт сушат MgSO<sub>4</sub>, растворитель удаляют в вакууме. Получают 1.6 г (50%) светло-желтого масла. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д.: 1.30–1.48 (18H, м, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 2.46–2.60 (2H, м, CH<sub>2</sub>Ph); 3.28–3.25 (4H, м, CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>Ph); 4.98–5.12 (1H, м, CHN); 6.75 и 6.87 (1H суммарно, оба с, NH); 7.17–7.48 (10H, м, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>). Найдено, %: C 67.89; H 7.82; N 5.98. C<sub>26</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. Вычислено, %: C 68.40; H 7.95; N 6.14.

**1-[(1-Бензил-2-бензилокси)этил]-1H-пирозол (6).** К раствору 0.07 г (0.16 ммоль) соединения **4** в 20 мл 6 н. HCl добавляют 0.03 мл (0.16 ммоль) тетраметилацетата малонового диальдегида **5** и перемешивают до прекращения выделения газа при комнатной температуре, затем еще 2–4 ч при 70–80 °С. Реакционную смесь выливают в холодную воду и экстрагируют CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 × 50 мл). Органический слой отделяют, промывают водой, сушат Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, растворитель удаляют в вакууме, остаток хроматографируют на колонке с силикагелем в системе петролейный эфир – этилацетат, 15:1. Выделяют 0.032 г (70%) густого темно-коричневого масла. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д., J (Гц): 3.13–3.18 (2H, м, CHCH<sub>2</sub>Ph), 3.27 и 3.37 (2H, м и м, CHCH<sub>2</sub>O); 4.39 (1H, м, CH); 5.10 (2H, с, OCH<sub>2</sub>Ph); 6.05 (1H, уш. с, H-4<sub>пирозола</sub>); 6.89 (2H, д. д, J = 7.6, J = 2.4, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 7.04 (1H, д, J = 2.4, H-3<sub>пирозола</sub>); 7.15 (3H, м, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 7.32 (5H, м, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 7.54 (1H, м, H-5<sub>пирозола</sub>). [α]<sub>D</sub><sup>21</sup> +3.8 (CHCl<sub>3</sub>, c 0.055), ee >99% (по данным ВЭЖХ на колонке с хиральной неподвижной фазой).

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Y. L. Bennani, M. G. Campbell, D. Dastrup, E. P. Huck, US Pat. 2007197526 (2006); <http://v3.espacenet.com>.
2. B. K. Srivastava, A. Joharapurkar, S. Rava, J. Z. Patel, R. Soni, P. Raval, A. Gite, A. Goswami, N. Sadhwani, N. Gandhi, H. Patel, B. Mishra, M. Solanki, B. Pandey, M. R. Jain, P. R. Patel, *J. Med. Chem.*, **50**, 5951 (2007).
3. B. List, *J. Am. Chem. Soc.*, **124**, 5656 (2002).

**А. В. Куркин, А. А. Уткина, М. А. Юровская**

Московский государственный университет  
им. М. В. Ломоносова, Москва 119992, Россия  
e-mail: [kurkin@direction.chem.msu.ru](mailto:kurkin@direction.chem.msu.ru)

Поступило 04.12.2007