

М. К. Братенко, В. А. Черноус^а, М. В. Вовк

ПОЛИФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПИРАЗОЛЫ
4*. СИНТЕЗ 3-[3-АРИЛ-1-(2-ЭТОКСИКАРБОНИЛ)ПИРАЗОЛ-4-ИЛ]-
ПРОПЕНОВЫХ И -ПРОПАНОВЫХ КИСЛОТ

Конденсацией Кневенагеля в условиях микроволновой активации 3-(3-арил-4-формилпиразол-1-ил)пропановые кислоты превращены в 3-[3-арил-1-(2-этоксикарбонил)пиразол-4-ил]пропеновые кислоты. Восстановлением последних гидразингидратом в присутствии никеля Ренея получены 3-[3-арил-1-(2-этоксикарбонил)пиразол-4-ил]пропановые кислоты.

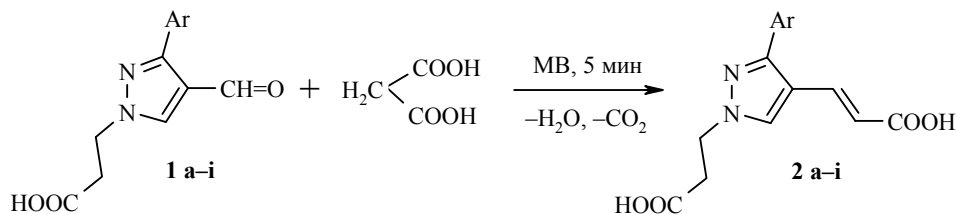
Ключевые слова: 3-(4-формилпиразол-1-ил)пропановые кислоты, 3-(пиразол-4-ил)пропеновые кислоты, 3-(пиразол-4-ил)пропановые кислоты, микроволновая активация, восстановление.

В продолжение начатых ранее [1, 2] исследований по дизайну полифункциональных пиразолов нами предпринята попытка синтеза систем, содержащих две карбоксильные группы в боковых цепях. Удобными объектами для решения такой задачи представляются описанные в [1] 3-(4-формилпиразол-1-ил)пропановые кислоты, альдегидная группа которых последовательно может быть легко превращена в этил- и этилкарбоксильные функции. Производные 3-пиразолилпропеновых и 3-пиразолилпропановых кислот привлекают пристальное внимание исследователей, поскольку среди них найдены вещества с высокой фармакологической активностью [3–5].

По этой причине мы осуществили реакцию Кневенагеля 3-(3-арил-4-формилпиразол-1-ил)пропановых кислот **1a–i** с малоновой кислотой в условиях микроволновой активации, которая в последнее время нашла широкое применение в синтезе и химических превращениях гетероциклических соединений [6]. Однако, что касается микроволнового варианта реакции Кневенагеля, то он ограничен использованием в синтезе халконов и коричных кислот [7]. Нами найдено, что конденсация соединений **1a–i** с малоновой кислотой в среде пиридина в присутствии каталитических количеств пиперидина при микроволновом облучении в течение 5 мин приводит к образованию 3-[3-арил-1-(2-этоксикарбонил)пиразол-4-ил]пропеновых кислот **2a–i** с выходом 79–94%. На примере альдегида **1d** показано, что в условиях классической конденсации Кневенагеля (5 ч кипячение в пиридине) выход целевого продукта **2d** уменьшается на 6%.

Состав кислот **2a–i** согласуется с результатами элементного анализа (табл. 1), а строение – с данными ИК и ЯМР ¹H спектров (табл. 2).

* Сообщение 3 см. [1].



1, 2, a Ar = C₆H₅, **b** Ar = 4-ClC₆H₄, **c** Ar = 3-BrC₆H₄, **d** Ar = 4-BrC₆H₄, **e** Ar = 4-MeC₆H₄,
f Ar = 4-MeOC₆H₄, **g** Ar = 3-O₂NC₆H₄, **h** Ar = 3,4-(MeO)₂C₆H₃, **i** Ar = 3-NO₂-4-MeOC₆H₃

В спектрах ЯМР ¹H имеются триплеты протонов α-метиленовых (2.85–2.90 м. д.) и β-метиленовых (4.35–4.41 м. д.) групп, дублеты α-протона этиленовой связи при 6.13–6.22 м. д. с КССВ 15.9 Гц, что указывает на *транс*-строение данных кислот. Для соединений **2f,h,i** удается идентифицировать дублеты β-протона двойной связи в диапазоне

Т а б л и ц а 1

Характеристики синтезированных соединений **2a–i, 3a–e**

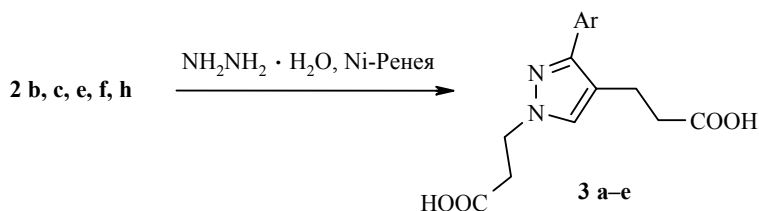
Соединение	Брутто-формула	Найдено, %			Т. пл., °С	Выход, %
		Вычислено, %				
		С	Н	N		
2a	C ₁₅ H ₁₄ N ₂ O ₄	<u>62.73</u>	<u>4.70</u>	<u>9.61</u>	187–189	84
		62.94	4.89	9.79		
2b	C ₁₅ H ₁₃ ClN ₂ O ₄	<u>55.84</u>	<u>3.91</u>	<u>8.57</u>	211–212	89
		56.16	4.05	8.74		
2c	C ₁₅ H ₁₃ BrN ₂ O ₄	<u>49.09</u>	<u>3.60</u>	<u>7.44</u>	185–187	79
		49.31	3.56	7.67		
2d	C ₁₅ H ₁₃ BrN ₂ O ₄	<u>49.65</u>	<u>3.38</u>	<u>7.50</u>	206–207	92
		49.31	3.56	7.67		
2e	C ₁₆ H ₁₆ N ₂ O ₄	<u>63.71</u>	<u>5.07</u>	<u>9.09</u>	211–212	93
		64.00	5.33	9.33		
2f	C ₁₆ H ₁₆ N ₂ O ₅	<u>60.70</u>	<u>4.98</u>	<u>8.68</u>	206–207	88
		60.76	5.06	8.86		
2g	C ₁₅ H ₁₃ N ₃ O ₆	<u>54.11</u>	<u>3.91</u>	<u>12.80</u>	201–202	94
		54.38	3.93	12.69		
2h	C ₁₇ H ₁₈ N ₂ O ₆	<u>58.58</u>	<u>5.25</u>	<u>7.90</u>	204–205	87
		58.96	5.20	8.09		
2i	C ₁₆ H ₁₅ N ₃ O ₇	<u>53.92</u>	<u>3.98</u>	<u>11.75</u>	195–196	83
		53.18	4.15	11.63		
3a	C ₁₅ H ₁₅ ClN ₂ O ₄	<u>55.57</u>	<u>4.54</u>	<u>8.43</u>	153–154	64
		55.81	4.65	8.68		
3b	C ₁₅ H ₁₅ BrN ₂ O ₄	<u>48.90</u>	<u>3.93</u>	<u>7.41</u>	121–122	61
		49.04	4.08	7.63		
3c	C ₁₆ H ₁₇ N ₂ O ₄	<u>63.91</u>	<u>5.49</u>	<u>9.46</u>	125–126	74
		63.78	5.64	9.30		
3d	C ₁₆ H ₁₇ N ₂ O ₅	<u>60.40</u>	<u>5.48</u>	<u>8.61</u>	128–129	78
		60.56	5.36	8.83		
3e	C ₁₇ H ₁₉ N ₂ O ₆	<u>59.12</u>	<u>5.37</u>	<u>8.13</u>	134–135	68
		58.79	5.47	8.07		

Спектральные характеристики соединений 2a–i, 3a–e

Соединение	ИК спектр, ν , см^{-1}			Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц)
	C=C	C=O	O–H	
2a	1625	1705	2560–2940	2.88 (2H, т, $J = 7.5$, $\alpha\text{-CH}_2$), 4.36 (2H, т, $J = 7.5$, $\beta\text{-CH}_2$), 6.15 (1H, д, $J = 15.9$, $\alpha\text{-CH=}$), 7.38–7.52 (6H, м, H_{Ar} + $\beta\text{-CH=}$), 8.29 (1H, с, H-5), 12.15 (2H, уш. с, COOH)
2b	1625	1720	2580–3000	2.86 (2H, т, $J = 7.5$, $\alpha\text{-CH}_2$), 4.37 (2H, т, $J = 7.5$, $\beta\text{-CH}_2$), 6.16 (1H, д, $J = 15.9$, $\alpha\text{-CH=}$), 7.41–7.54 (5H, м, H_{Ar} + $\beta\text{-CH=}$), 8.30 (1H, с, H-5), 12.04 (2H, уш. с, COOH)
2c	1630	1725	2550–2970	2.86 (2H, т, $J = 7.5$, $\alpha\text{-CH}_2$), 4.37 (2H, т, $J = 7.5$, $\beta\text{-CH}_2$), 6.17 (1H, д, $J = 15.9$, $\alpha\text{-CH=}$), 7.46–7.68 (5H, м, H_{Ar} + $\beta\text{-CH=}$), 8.32 (1H, с, H-5), 12.20 (2H, уш. с, COOH)
2d	1625	1720	2600–3000	2.87 (2H, т, $J = 7.5$, $\alpha\text{-CH}_2$), 4.36 (2H, т, $J = 7.5$, $\beta\text{-CH}_2$), 6.18 (1H, д, $J = 15.9$, $\alpha\text{-CH=}$), 7.44–7.62 (5H, м, H_{Ar} + $\beta\text{-CH=}$), 8.33 (1H, с, H-5), 12.27 (2H, уш. с, COOH)
2e	1620	1700	2560–2970	2.26 (3H, с, CH_3), 2.87 (2H, т, $J = 7.5$, $\alpha\text{-CH}_2$), 4.35 (2H, т, $\beta\text{-CH}_2$), 6.18 (1H, д, $J = 15.9$, $\alpha\text{-CH=}$), 7.30–7.48 (5H, м, H_{Ar} + $\beta\text{-CH=}$), 8.36 (1H, с, H-5), 12.23 (2H, уш. с, COOH)
2f	1630	1700	2550–2970	2.85 (2H, т, $J = 7.5$, $\alpha\text{-CH}_2$), 3.82 (3H, с, CH_3O), 4.35 (2H, т, $J = 7.5$, $\beta\text{-CH}_2$), 6.13 (1H, д, $J = 15.9$, $\alpha\text{-CH=}$), 7.30–7.48 (5H, м, H_{Ar} + $\beta\text{-CH=}$), 8.36 (1H, с, H-5), 12.23 (2H, уш. с, COOH)
2g	1625	1695	2520–2960	2.89 (2H, т, $J = 7.5$, $\alpha\text{-CH}_2$), 4.41 (2H, т, $J = 7.5$, $\beta\text{-CH}_2$), 6.22 (1H, д, $J = 15.9$, $\alpha\text{-CH=}$), 7.48 (1H, д, $J = 15.9$, $\beta\text{-CH=}$), 7.77 (1H, т, $J = 8.5$, $\text{H}_{\text{Ar}}-5$), 7.94 (1H, д, $J = 8.6$, $\text{H}_{\text{Ar}}-6$), 8.24 (1H, д, $J = 8.5$, 4-H_{Ar}), 8.35 (1H, с, $\text{H}_{\text{Ar}}-2$), 8.37 (1H, с, H-5), 12.34 (2H, уш. с, COOH)
2h	1630	1705	2530–2940	2.87 (2H, т, $J = 7.5$, $\alpha\text{-CH}_2$), 3.78 (3H, с, CH_3O), 3.80 (3H, с, CH_3O), 4.35 (2H, т, $J = 7.5$, $\beta\text{-CH}_2$), 6.17 (1H, д, $J = 15.9$, $\alpha\text{-CH=}$), 6.98–7.12 (3H, м, H_{Ar}), 7.48 (1H, д, $J = 15.9$, $\beta\text{-CH=}$), 8.39 (1H, с, H-5), 12.34 (2H, уш. с, COOH)
2i	1620	1700	2570–2980	2.88 (2H, т, $J = 7.5$, $\alpha\text{-CH}_2$), 3.98 (3H, с, CH_3O), 4.36 (2H, т, $J = 7.5$, $\beta\text{-CH}_2$), 6.21 (1H, д, $J = 15.9$, $\alpha\text{-CH=}$), 7.48 (1H, д, $J = 15.9$, $\beta\text{-CH=}$), 7.51 (1H, д, $J = 8.7$, 6-H_{Ar}), 7.76 (1H, д, $J = 8.7$, $\text{H}_{\text{Ar}}-5$), 7.98 (1H, с, $\text{H}_{\text{Ar}}-2$), 8.41 (1H, с, H-5), 12.14 (2H, уш. с, COOH)
3a		1720	2550–2940	2.46 [2H, т, $J = 7.7$, $4\text{-}(\beta\text{-CH}_2)$], 2.76–2.82 [4H, м, $1\text{-}(\alpha\text{-CH}_2) + 4\text{-}(\alpha\text{-CH}_2)$], 4.29 [2H, т, $J = 7.5$, $1\text{-}(\beta\text{-CH}_2)$], 7.28–7.62 (6H, м, H_{Ar} + H-5), 12.19 (2H, уш. с, COOH)
3b		1725	2560–2980	2.48 [2H, т, $J = 7.7$, $4\text{-}(\beta\text{-CH}_2)$], 2.75–2.81 [4H, м, $1\text{-}(\alpha\text{-CH}_2) + 4\text{-}(\alpha\text{-CH}_2)$], 4.29 [2H, т, $J = 7.5$, $1\text{-}(\beta\text{-CH}_2)$], 7.40 (2H, д, $J = 8.5$, $\text{H}_{\text{Ar}}-3,5$), 7.58 (1H, с, H-5), 7.61 (2H, д, $J = 8.5$, $\text{H}_{\text{Ar}}-2,6$), 12.17 (2H, уш. с, COOH)
3c		1720	2600–2950	2.39 (3H, с, CH_3), 2.47 [2H, т, $J = 7.7$, $4\text{-}(\beta\text{-CH}_2)$], 2.78–2.83 [4H, м, $1\text{-}(\alpha\text{-CH}_2) + 4\text{-}(\alpha\text{-CH}_2)$], 4.31 [2H, т, $J = 7.5$, $1\text{-}(\beta\text{-CH}_2)$], 7.25 (2H, д, $J = 8.3$, $\text{H}_{\text{Ar}}-3,5$), 7.47 (2H, д, $J = 8.3$, $\text{H}_{\text{Ar}}-2,6$), 7.53 (1H, с, H-5), 12.16 (2H, уш. с, COOH)
3d		1720	2580–2950	2.45 [2H, т, $J = 7.7$, $4\text{-}(\beta\text{-CH}_2)$], 2.75–2.79 [4H, м, $1\text{-}(\alpha\text{-CH}_2) + 4\text{-}(\alpha\text{-CH}_2)$], 4.27 [2H, т, $J = 7.5$, $1\text{-}(\beta\text{-CH}_2)$], 6.96 (2H, д, $J = 8.8$, $\text{H}_{\text{Ar}}-3,5$), 7.51 (2H, д, $J = 8.8$, $\text{H}_{\text{Ar}}-2,6$), 7.56 (1H, с, H-5), 12.29 (2H, уш. с, COOH)
3e		1725	2530–2960	2.48 [2H, т, $J = 7.7$, $4\text{-}(\beta\text{-CH}_2)$], 2.75–2.79 [4H, м, $1\text{-}(\alpha\text{-CH}_2) + 4\text{-}(\alpha\text{-CH}_2)$], 4.26 [2H, т, $J = 7.5$, $1\text{-}(\beta\text{-CH}_2)$], 7.04–7.16 (3H, м, H_{Ar}), 7.56 (1H, с, H-5), 12.07 (2H, уш. с, COOH)

7.48–7.49 м. д. Для остальных соединений данного ряда они накладываются на сигналы протонов ароматических заместителей в положении 3. Протон Н-5 пиразольного ядра прописывается синглетом при 8.25–8.41 м. д., а гидроксильные протоны карбоксильных групп – уширенным сигналом при 12.15–12.34 м. д.

Гидрирование алкенильного фрагмента кислот **2** дает возможность получить новые 1,3-бифункциональные производные пиразола, в которых обе карбоксильные группы связаны с гетероциклом посредством этиленовых мостиков. Нами установлено, что 3-(пиразол-4-ил)пропеновые кислоты **2b,c,e,f,h** при действии гидразингидрата в присутствии никеля Ренея с выходом 61–78% восстанавливаются в 3-[3-арил-1-(2-этоксикарбонил)пиразол-4-ил]пропановые кислоты **3a-e** (табл. 1, 2), строение которых также надежно подтверждено методами ИК и ЯМР ^1H спектроскопии. Уместно отметить, что в спектрах ЯМР ^1H наблюдается сильнополюсный сдвиг протона Н-5 пиразольного кольца примерно на 0.7–0.8 м. д., что, по нашему мнению, обусловлено экранирующим эффектом 4-этоксикарбонильной группы.



3 a Ar = 4-ClC₆H₄, **b** Ar = 3-BrC₆H₄, **c** Ar = 4-MeC₆H₄, **d** Ar = 4-MeOC₆H₄,
e 3,4-(MeO)₂C₆H₃

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записаны на приборе UR-20 в таблетках КВг. Спектры ЯМР ^1H получены на приборе Varian-Gemini (300 МГц) в растворе ДМСО-d₆, внутренний стандарт ТМС.

3-(3-Арил-4-формилпиразол-1-ил)пропановые кислоты 1a-i получены по методу [2].

Соединение 1c. Выход 82%. Т. пл. 125–126 °С (AcOH–H₂O, 1:5). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1650, 1710 (C=O), 2950–3150 (ОН). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.86 (2H, т, $J = 7.5$, α -CH₂); 4.41 (2H, т, $J = 7.5$, β -CH₂); 7.53–7.84 (4H, м, H_{Ar}); 8.49 (1H, с, Н-5); 9.83 (1H, с, CH=O); 12.36 (1H, уш. с, COOH). Найдено, %: С 48.01; Н 3.19; N 8.42. C₁₃H₁₁BrN₂O₃. Вычислено, %: С 48.32; Н 3.43; N 8.67.

Соединение 1e. Выход 79%. Т. пл. 123–125 °С (AcOH–H₂O, 1:5). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1645, 1715 (C=O), 2970–3180 (ОН). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.24 (3H, CH₃); 2.87 (2H, т, $J = 7.5$, α -CH₂); 4.42 (2H, т, $J = 7.5$, β -CH₂); 7.29 (2H, д, $J = 8.5$, H_{Ar}); 7.48 (2H, д, $J = 8.5$, H_{Ar}); 8.50 (1H, с, Н-5); 9.86 (1H, с, CH=O); 12.43 (1H, уш. с, COOH). Найдено, %: С 64.90; Н 5.26; N 10.71. C₁₄H₁₄N₂O₃. Вычислено, %: С 65.11; Н 5.46; N 10.85.

Соединение 1g. Выход 86%. Т. пл. 122–123 °С (AcOH–H₂O, 1:4). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1655, 1720 (C=O), 2960–3130 (ОН). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.88 (2H, т, $J = 7.5$, α -CH₂); 4.41 (2H, т, $J = 7.5$, β -CH₂); 7.75 (1H, т, $J = 8.5$, H_{Ar}); 7.90 (1H, д, $J = 8.5$, H_{Ar}); 8.20 (1H, д, $J = 8.5$, H_{Ar}); 8.32 (1H, с, $J = 8.5$, H_{Ar}); 8.56 (1H, с, Н-5); 9.80 (1H, с, CH=O); 12.30 (1H, уш. с, COOH). Найдено, %: С 53.78; Н 3.63; N 14.40. C₁₃H₁₁N₃O₅. Вычислено, %: С 53.98; Н 3.83; N 14.53.

Соединение 1h. Выход 77%. Т. пл. 143–144 °С (AcOH–H₂O, 1:6). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1650, 1710 (C=O), 2950–3200 (OH). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 2.87 (2H, т, *J* = 7.5, α -CH₂); 3.76 (3H, с, CH₃O); 3.79 (3H, с, CH₃O); 4.39 (2H, т, *J* = 7.5, β -CH₂); 7.03–7.18 (3H, м, H_{Ar}); 8.48 (1H, с, H-5); 9.84 (1H, с, CH=O); 12.07 (1H, уш. с, COOH). Найдено, %: С 58.88; Н 5.41; N 8.98. С₁₅H₁₆N₂O₅. Вычислено, %: С 59.21; Н 5.30; N 9.21.

Соединение 1i. Выход 83%. Т. пл. 156–157 °С (AcOH–H₂O, 1:5). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1650, 1715 (C=O), 2950–3180 (OH). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 2.88 (2H, т, *J* = 7.5, α -CH₂); 3.92 (3H, с, CH₃O); 4.43 (2H, т, *J* = 7.5, β -CH₂); 7.54 (1H, д, *J* = 8.7, H_{Ar}); 7.77 (1H, д, *J* = 8.5, H_{Ar}); 8.00 (1H, с, H_{Ar}); 8.45 (1H, с, H-5); 9.84 (1H, с, CH=O); 12.24 (1H, уш. с, COOH). Найдено, %: С 52.42; Н 3.97; N 12.98. С₁₄H₁₃N₃O₆. Вычислено, %: С 52.67; Н 4.07; N 13.16.

3-[3-Арил-1-(2-этоксикарбонил)пиразол-4-ил]пропеновые кислоты 2a–i. Одногорлую колбу емкостью 25 мл, содержащую 5 ммоль 3-(3-арил-4-формилпиразол-1-ил)пропановой кислоты **1a–i**, 1.04 г (10 ммоль) малоновой кислоты, 1 мл пиридина и 3 капли пиперидина, помещают в оборудованную обратным холодильником бытовую микроволновую печь (Lunik 600, 800 W, 2450 МГц) и нагревают в течение 5 мин. После охлаждения к реакционной смеси прибавляют 10 мл 6 н. HCl и оставляют при комнатной температуре на 1 ч. Образовавшийся осадок отфильтровывают, сушат и кристаллизуют из смеси уксусная кислота–вода; 1:5.

3-[3-Арил-1-(2-этоксикарбонил)пиразол-4-ил]пропановые кислоты 3a–e. К 1 г никель-алюминиевого сплава, содержащего 50% никеля, прибавляют 2 мл воды, 3 г гидроксида натрия и нагревают на водяной бане 0.5 ч. Твердый остаток отделяют от раствора, промывают дистиллированной водой (2 × 10 мл), затем прибавляют к нему 2 ммоль 3-(пиразол-4-ил)пропановой кислоты **2b,c,e,f,h**, 2 мл 60% гидразингидрата и нагревают на водяной бане в течение 2 ч. После охлаждения отделяют твердый осадок, фильтрат подкисляют 6 н. HCl до pH 2. Образовавшийся осадок отфильтровывают, сушат и кристаллизуют из 50% уксусной кислоты.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. М. К. Братенко, В. А. Черноус, М. В. Вовк, *ХГС*, 1483 (2004).
2. М. К. Братенко, В. А. Черноус, Н. П. Волошин, М. В. Вовк, *ХГС*, 1219 (1999).
3. Eur. Pat. 630894; *Chem. Abstr.*, 122, 187591 (1995).
4. US Pat. 9704772; *Chem. Abstr.*, 126, 225306 (1997).
5. A. C. Church, M. U. Koller, S. A. O'Crady, C. F. Veam, *Synth. Commun.*, **14**, 2603 (1996).
6. Н. Н. Романова, П. В. Кудан, А. Г. Травис, Ю. Г. Бундель, *ХГС*, 1308 (2000).
7. G. V. Reddy, D. Maitraie, B. Narsaian, Y. Rambaby, P. S. Rao, *Synth. Commun.*, 2881 (2001).

Буковинская государственная
медицинская академия,
Черновцы 58000, Украина
e-mail: chornous@chv.ukrack.net

Поступило в редакцию 26.10.2004

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