

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

ПОЛИФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПИРАЗОЛЫ

7*. ЭТИЛОВЫЕ ЭФИРЫ 1-АРИЛ-4-ФОРМИЛПИРАЗОЛ-3-КАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ В СИНТЕЗЕ 2-АРИЛ-2,4-ДИГИДРО-6*H*-ТИЕНО[3,4-*c*]ПИРАЗОЛ-6-ОНОВ

Разработан удобный метод синтеза 2,4-дигидро-6*H*-тиено[3,4-*c*]пиразол-6-онов, включающий внутримолекулярную циклизацию 4-сульфанилметилпиразол-3-карбоновых кислот, полученных из этиловых эфиров 4-формилпиразол-3-карбоновых кислот через промежуточные 4-гидроксиметил-, 4-хлорметил- и 4-тиоуреидометилпроизводные.

Ключевые слова: 2,4-дигидро-6*H*-тиено[3,4-*c*]пиразол-6-оны, 4-сульфанилметилпиразол-3-карбоновые кислоты, этиловые эфиры 4-формилпиразол-3-карбоновой кислоты, циклизация.

Производные гетероциклической системы тиено[3,4-*c*]пиразола находят применение в медицинской химии, благодаря выраженной противовоспалительной, анальгетической и антитромбической активности [2]. Они также являются перспективными веществами для лечения сердечно-сосудистых и гипогликемических заболеваний [3]. Кроме этого, некоторые представители их ряда недавно были предложены в качестве нового типа ингибиторов биосинтеза грамположительных бактерий [4].

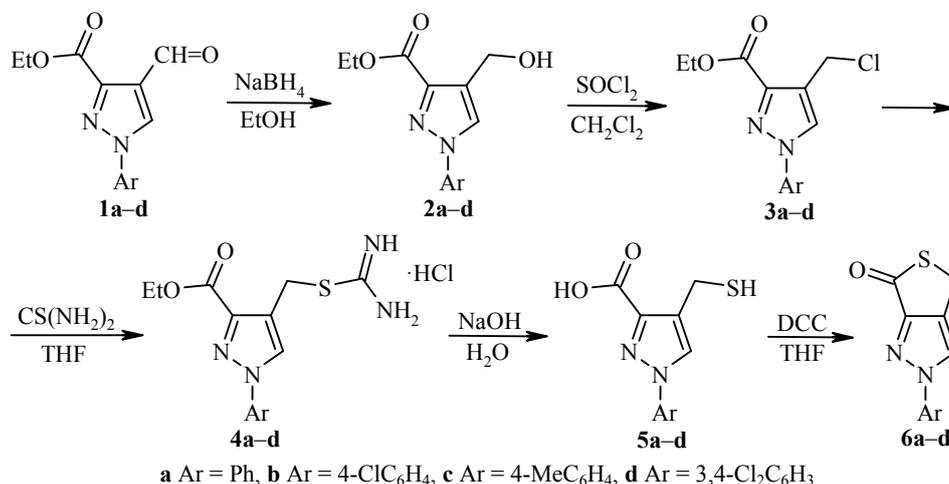
Описанные в литературе методы синтеза известных тиено[3,4-*c*]пиразолов в своём большинстве базируются на реакциях пиразолоаннелирования гидрированного тиофенового цикла, которые часто протекают неселективно [5–8]. Альтернативный способ аннелирования тиофенового цикла к пиразольному кольцу, разработанный авторами [9] на примере конденсации 3,4-добензоилпиразолов с P₄S₁₀, позволяет получить оригинальные 10-π-электронные тиено[3,4-*c*]пиразолы с "четырёхвалентной" серой. Однако в дальнейшем этот вариант образования указанной бициклической системы практически не использовался.

Мы предлагаем новый вариант такого аннелирования, базирующегося на известной [10] трансформации в тиолактоны структурных фрагментов этил-4-хлорбут-2-енов. Настоящей работой мы демонстрируем легкость построения такого фрагмента на базе недавно разработанного нами препаративного синтеза 4-формилпиразол-3-карбоновых кислот [11].

Эфиры указанных кислот **1a–d** были использованы в качестве базовых объектов в цепочке последовательных превращений, которые приводят к новым производным 2,4-дигидро-6*H*-тиено[3,4-*c*]пиразола. Предложенная нами схема включает в себя селективное восстановление альдегидной группы соединений **1a–d** боргидридом натрия и образование 4-гидроксиметилпроизводных **2a–d**, которые при обработке хлористым тиоилом легко превращаются в 4-хлорметилпроизводные **3a–d**. Их взаимодействием с тиомочевинной почти с количественным выходом получены тиоурониевые соли **4a–d**,

* Сообщение 6 см. [1].

щелочной гидролиз которых даёт 4-сульфанилметилпиразол-3-карбоновые кислоты **5a–d**. Последние представляют собой модель бифункциональной электрофильно-нуклеофильной системы и под действием конденсирующего реагента дициклогексилкарбодиимид (ДЦГК, DCC) в ТГФ подвергаются внутримолекулярной циклизации с образованием 2,4-дигидроотиено[3,4-*c*]-пиразол-6-онов **6a–d** с выходами 63–77% (табл. 1).



Состав синтезированных промежуточных соединений **2–5 a–d** и целевых соединений **6a–d** подтверждён результатами элементного анализа (табл. 1), а их структура согласуется с данными ИК, ЯМР ^1H и ^{13}C спектров (табл. 2).

Таким образом, разработанная методика характеризуется применением доступных реагентов, высокими выходами на всех синтетических стадиях и может быть рекомендована как эффективный метод получения новых производных 2,4-дигидро-6*H*-тиено[3,4-*c*]пиразол-6-онов.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записаны на приборе UR-20 в таблетках KBr. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C зарегистрированы на спектрометре Bruker Avance DRX-500 (500 и 125 МГц соответственно) в DMSO-d_6 , внутренний стандарт TMS. Элементный анализ выполнен на приборе Perkin Elmer CHN Analyzer. Температуры плавления полученных соединений определены на столике Кюфлера и не исправлены. Соединения **1a–d** синтезированы по методу [11].

Этиловые эфиры 1-арил-4-гидроксиметил-1*H*-пиразол-3-карбоновой кислоты 2a–d (общая методика). К суспензии 0.1 моль эфира **1a–d** в 50 мл EtOH добавляют при перемешивании 5 г NaBH_4 и перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь выливают в 300 мл ледяной воды, оставляют при 0–5 °С на 10 ч, осадок отфильтровывают, промывают водой (2 × 50 мл), сушат и кристаллизуют из EtOH.

Этиловые эфиры 1-арил-4-хлорметил-1*H*-пиразол-3-карбоновой кислоты 3a–d (общая методика). К раствору 0.02 моль эфира **2a–d** в 40 мл CH_2Cl_2 добавляют при перемешивании 3.6 г (0.03 моль) SOCl_2 . Реакционную смесь перемешивают в течение 2 ч при комнатной температуре, 1 ч при 40 °С, охлаждают, растворитель и избыток SOCl_2 отгоняют, остаток промывают гексаном (2 × 30 мл) и кристаллизуют из EtOH.

Гидрохлориды этил-1-арил-4-[(карбамимидоилсульфанил)метил]-1*H*-пиразол-3-карбоксилаты 4a–d (общая методика). Смесь 0.015 моль эфира **3a–d** и 1.2 г (0.016 моль) тиомочевин в 30 мл ТГФ кипятят в течение 1 ч, охлаждают, твёрдый продукт отфильтровывают, промывают Et_2O (2 × 20 мл), сушат и кристаллизуют из EtOH.

Физико-химические характеристики синтезированных соединений 2–6 а–d

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °С	Выход, %
		С	Н	N		
2a	C ₁₃ H ₁₄ N ₂ O ₃	<u>63.08</u>	<u>5.89</u>	<u>11.49</u>	134–135	75
		63.40	5.73	11.38		
2b	C ₁₃ H ₁₃ ClN ₂ O ₃	<u>55.78</u>	<u>4.58</u>	<u>10.09</u>	147–148	77
		55.62	4.67	9.98		
2c	C ₁₄ H ₁₆ N ₂ O ₃	<u>64.31</u>	<u>6.04</u>	<u>11.03</u>	139–140	71
		64.60	6.20	10.76		
2d	C ₁₃ H ₁₂ Cl ₂ N ₂ O ₃	<u>49.65</u>	<u>3.71</u>	<u>9.06</u>	151–152	68
		49.54	3.84	8.89		
3a	C ₁₃ H ₁₃ ClN ₂ O ₂	<u>58.74</u>	<u>5.11</u>	<u>10.65</u>	84–85	87
		58.99	4.95	10.58		
3b	C ₁₃ H ₁₂ Cl ₂ N ₂ O ₂	<u>52.47</u>	<u>4.18</u>	<u>9.21</u>	113–114	84
		52.19	4.04	9.36		
3c	C ₁₄ H ₁₅ ClN ₂ O ₂	<u>60.60</u>	<u>5.50</u>	<u>10.27</u>	96–97	88
		60.33	5.42	10.05		
3d	C ₁₃ H ₁₁ Cl ₃ N ₂ O ₂	<u>46.55</u>	<u>3.10</u>	<u>8.27</u>	150–151	80
		46.81	3.32	8.40		
4a	C ₁₄ H ₁₇ ClN ₄ O ₂ S	<u>49.11</u>	<u>5.08</u>	<u>16.31</u>	225–227	94
		49.34	5.03	16.44		
4b	C ₁₄ H ₁₆ Cl ₂ N ₄ O ₂ S	<u>45.07</u>	<u>4.35</u>	<u>15.12</u>	220–222	95
		44.81	4.30	14.93		
4c	C ₁₅ H ₁₉ ClN ₄ O ₂ S	<u>50.92</u>	<u>5.21</u>	<u>15.86</u>	210–211	92
		50.77	5.40	15.79		
4d	C ₁₄ H ₁₅ Cl ₃ N ₄ O ₂ S	<u>40.77</u>	<u>3.60</u>	<u>13.51</u>	229–231	96
		41.04	3.69	13.67		
5a	C ₁₁ H ₁₀ N ₂ O ₂ S	<u>56.45</u>	<u>4.12</u>	<u>11.72</u>	146–147	69
		56.40	4.30	11.96		
5b	C ₁₁ H ₉ ClN ₂ O ₂ S	<u>49.33</u>	<u>3.45</u>	<u>10.51</u>	138–140	65
		49.17	3.38	10.42		
5c	C ₁₂ H ₁₂ N ₂ O ₂ S	<u>58.34</u>	<u>4.60</u>	<u>11.03</u>	187–188	72
		58.05	4.87	11.28		
5d	C ₁₁ H ₈ Cl ₂ N ₂ O ₂ S	<u>43.81</u>	<u>2.63</u>	<u>9.05</u>	206–208	74
		43.58	2.66	9.24		
6a	C ₁₁ H ₈ N ₂ OS	<u>60.83</u>	<u>3.85</u>	<u>12.71</u>	168–169	67
		61.09	3.73	12.95		
6b	C ₁₁ H ₇ ClN ₂ OS	<u>52.96</u>	<u>2.87</u>	<u>11.33</u>	191–193	74
		52.70	2.81	11.17		
6c	C ₁₂ H ₁₀ N ₂ OS	<u>62.71</u>	<u>4.30</u>	<u>12.39</u>	173–175	77
		62.59	4.38	12.16		
6d	C ₁₁ H ₆ Cl ₂ N ₂ OS	<u>46.46</u>	<u>2.41</u>	<u>10.04</u>	201–203	63
		46.33	2.12	9.82		

Этиловые эфиры 1-арил-4-сульфанилметил-1*H*-пиразол-3-карбоновой кислоты **5a–d** (общая методика). К 20 мл 20% раствора NaOH прибавляют 0.01 моль тиоурониевой соли **4a–d** и нагревают в течение 2–3 ч до полного растворения. Раствор охлаждают, выливают в 100 мл H₂O и фильтруют. Фильтрат подкисляют 40 мл 20% раствора HCl, охлаждают до 10 °С, образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают H₂O (2 × 30 мл), сушат и кристаллизуют из 60% водной AcOH.

2-Арил-2,4-дигидро-6*H*-тиено[3,4-*c*]пиразол-6-оны **6a–d** (общая методика). К раствору 5 ммоль тиола **5a–d** в 10 мл ТГФ добавляют при перемешивании раствор 1.05 г (5 ммоль) ДЦГК в 5 мл ТГФ. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 10 ч, образовавшийся осадок дициклогексилмочевины отфильтровывают, промывают 3 мл холодного ТГФ, фильтрат выпаривают, остаток кристаллизуют из смеси EtOAc–гексан, 2:1.

Спектральные характеристики соединений 2–6 а–д

Соединение	ИК спектр, ν , см^{-1} *		Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц)
	C=O	OH (NH)**	
1	2	3	4
2a	1720	3470	1.34 (3H, т, $J = 7.0$, CH_2CH_3); 4.30 (2H, к, $J = 7.0$, CH_2CH_3); 4.67 (2H, д, $J = 4.6$, CH_2OH); 5.18 (1H, т, $J = 4.6$, OH); 7.40 (1H, т, $J = 7.4$, H Ph); 7.58 (2H, т, $J = 7.6$, H Ph); 7.85 (2H, д, $J = 8.2$, H Ph); 8.44 (1H, с, H-5)
2b	1720	3475	1.33 (3H, т, $J = 7.0$, CH_2CH_3); 4.32 (2H, к, $J = 7.0$, CH_2CH_3); 4.68 (2H, д, $J = 5.0$, CH_2OH); 5.20 (1H, т, $J = 5.0$, OH); 7.58 (2H, д, $J = 8.0$, H Ar); 7.94 (2H, д, $J = 8.0$, H Ar); 8.51 (1H, с, H-5)
2c	1725	3480	1.34 (3H, т, $J = 7.0$, CH_2CH_3); 2.26 (3H, с, CH_3); 4.30 (2H, к, $J = 7.0$, CH_2CH_3); 4.68 (2H, д, $J = 4.0$, CH_2OH); 5.14 (1H, т, $J = 4.0$, OH); 7.32 (2H, д, $J = 7.8$, H Ar); 7.76 (2H, д, $J = 7.8$, H Ar); 8.41 (1H, с, H-5)
2d	1715	3460	1.33 (3H, т, $J = 7.2$, CH_2CH_3); 4.30 (2H, к, $J = 7.2$, CH_2CH_3); 4.66 (2H, д, $J = 4.8$, CH_2OH); 5.11 (1H, т, $J = 4.8$, OH); 7.76–7.83 (2H, м, H Ar); 8.21 (1H, д, $J = 2.4$, H Ar); 8.59 (1H, с, H-5)
3a	1725	–	1.35 (3H, т, $J = 6.8$, CH_2CH_3); 4.36 (2H, к, $J = 6.8$, CH_2CH_3); 4.92 (2H, с, CH_2Cl); 7.42 (1H, т, $J = 7.2$, H Ph); 7.56 (2H, т, $J = 7.6$, H Ph); 7.87 (2H, д, $J = 8.4$, H Ph); 8.78 (1H, с, H-5)
3b	1725	–	1.35 (3H, т, $J = 7.0$, CH_2CH_3); 4.36 (2H, к, $J = 7.0$, CH_2CH_3); 4.91 (2H, с, CH_2Cl); 7.61 (2H, д, $J = 8.5$, H Ar); 7.91 (2H, д, $J = 8.5$, H Ar); 8.81 (1H, с, H-5)
3c	1720	–	1.36 (3H, т, $J = 6.0$, CH_2CH_3); 2.36 (3H, с, CH_3); 4.36 (2H, к, $J = 6.0$, CH_2CH_3); 4.91 (2H, с, CH_2Cl); 7.35 (2H, д, $J = 8.1$, H Ar); 7.75 (2H, д, $J = 8.1$, H Ar); 8.73 (1H, с, H-5)
3d	1725	–	1.35 (3H, т, $J = 6.5$, CH_2CH_3); 4.36 (2H, к, $J = 6.5$, CH_2CH_3); 4.90 (2H, с, CH_2Cl); 7.81–7.94 (2H, м, H Ar); 8.24 (1H, д, $J = 1.5$, H Ar); 8.88 (1H, с, H-5)
4a	1730	3340–3385	1.35 (3H, т, $J = 7.0$, CH_2CH_3); 4.36 (2H, к, $J = 7.0$, CH_2CH_3); 4.64 (2H, с, CH_2S); 7.44 (1H, т, $J = 7.0$, H Ph); 7.57 (2H, т, $J = 7.4$, H Ph); 7.91 (2H, д, $J = 7.8$, H Ph); 8.78 (1H, с, H-5); 9.22–9.26 (4H, м, N^+H_2)
4b	1715	3320–3365	1.35 (3H, т, $J = 7.0$, CH_2CH_3); 4.36 (2H, к, $J = 7.0$, CH_2CH_3); 4.64 (2H, с, CH_2S); 7.63 (2H, д, $J = 8.8$, H Ar); 7.89 (2H, д, $J = 8.8$, H Ar); 8.80 (1H, с, H-5); 9.36 (4H, уш. с, N^+H_2)
4c	1720	3310–3350	1.34 (3H, т, $J = 6.9$, CH_2CH_3); 2.36 (3H, с, CH_3); 4.30 (2H, к, $J = 6.9$, CH_2CH_3); 4.60 (2H, с, CH_2S); 7.36 (2H, д, $J = 8.4$, H Ar); 7.72 (2H, д, $J = 8.4$, H Ar); 8.70 (1H, с, H-5); 9.31 (4H, уш. с, N^+H_2)
4d	1725	3330–3380	1.36 (3H, т, $J = 6.9$, CH_2CH_3); 4.35 (2H, к, $J = 6.9$, CH_2CH_3); 4.61 (2H, с, CH_2S); 7.84–7.91 (2H, м, H Ar); 8.17 (1H, д, $J = 1.6$, H Ar); 8.86 (1H, с, H-5); 9.36 (4H, уш. с, N^+H_2)
5a	1705	2430–2850	2.86 (1H, т, $J = 6.0$, SH); 3.87 (2H, д, $J = 6.0$, CH_2SH); 7.38 (1H, т, $J = 7.2$, H Ph); 7.57 (2H, т, $J = 7.8$, H Ph); 7.92 (2H, д, $J = 7.8$, H Ph); 8.62 (1H, с, H-5); 13.08 (1H, уш. с, COOH)
5b	1700	2460–2890	2.87 (1H, т, $J = 4.2$, SH); 3.85 (2H, д, $J = 4.2$, CH_2SH); 7.61 (2H, д, $J = 8.6$, H Ar); 7.90 (2H, д, $J = 8.6$, H Ar); 8.58 (1H, с, H-5); 13.12 (1H, уш. с, COOH)
5c	1700	2450–2840	2.36 (3H, с, CH_3); 2.85 (1H, т, $J = 5.0$, SH); 3.86 (2H, д, $J = 5.0$, CH_2SH); 7.34 (2H, д, $J = 8.0$, H Ar); 7.73 (2H, д, $J = 8.0$, H Ar); 8.60 (1H, с, H-5); 13.06 (1H, уш. с, COOH)

1	2	3	4
5d	1705	2440–2830	2.87 (1H, т, $J = 4.8$, SH); 3.85 (2H, д, $J = 4.8$, CH ₂ SH); 7.78–7.90 (2H, м, H Ar); 8.17 (1H, д, $J = 2.1$, H Ar); 8.66 (1H, с, H-5); 13.06 (1H, уш. с, COOH)
6a***	1700	–	4.52 (2H, с, CH ₂ S); 7.34 (1H, т, $J = 7.2$, H Ph); 7.57 (2H, т, $J = 7.2$, H Ph); 7.90 (2H, д, $J = 7.8$, H Ph); 8.68 (1H, с, H-3)
6b	1705	–	4.51 (2H, с, CH ₂ S); 7.63 (2H, д, $J = 8.4$, H Ar); 7.91 (2H, д, $J = 8.4$, H Ar); 8.70 (1H, с, H-3)
6c	1700	–	2.36 (3H, с, CH ₃); 4.50 (2H, с, CH ₂ S); 7.35 (2H, д, $J = 8.0$, H Ar); 7.77 (2H, д, $J = 8.0$, H Ar); 8.66 (1H, с, H-3)
6d*⁴	1700	–	4.54 (2H, с, CH ₂ S); 7.85–7.96 (2H, м, H Ar); 8.24 (1H, д, $J = 2.4$, H Ar); 8.78 (1H, с, H-3)

* Полосы поглощений групп SH соединений **5a–d** накладываются с полосами поглощений групп OH.

** Для соединений **4a–d**.

*** Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 27.2 (C-4); 119.7 (C-2',6'); 125.4 (C-3a); 128.1 (C-4'); 129.7 (C-3',5'); 132.2 (C-3); 139.5 (C-1'); 152.9 (C-6a); 188.6 (C-6).

*⁴ Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 27.4 (C-4); 121.1 (C-6'); 122.1 (C-2'); 125.8 (C-3a); 132.5 (C-3); 133.8 (C-4'); 134.0 (C-3'); 134.1 (C-5'); 138.9 (C-1'); 153.1 (C-6a); 188.3 (C-6).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. М. К. Братенко, М. М. Барус, М. В. Вовк, *XTC*, 243 (2010). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **46**, 196 (2010).]
2. G. Menozzi, L. Mosti, P. Schenone, M. D'Amico, A. Filippelli, F. Rossi, *Farmaco*, **47**, 1495 (1992).
3. M. Matsuo, K. Tsuji, N. Konishi, K. Nakamura, EU Pat. Appl. 418845; *Chem. Abstr.*, **115**, 71593z (1991).
4. Z. Li, G. D. Francisco, W. Hu, P. Labthavikul, P. J. Petersen, A. Severin, G. Singh, Y. Yang, B. A. Rasmussen, Y.-I. Lin, J. S. Skotnicki, T. S. Mansour, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **13**, 2591 (2003).
5. V. J. Bauer, R. P. Williams, S. R. Safir, *J. Med. Chem.*, **14**, 454 (1971).
6. T. S. Chou, R. C. Chang, *J. Org. Chem.*, **58**, 493 (1993).
7. T.-S. Chou, R.-C. Chang, *Heterocycles*, **36**, 2839 (1993).
8. P. G. Baraldi, H. El-Kashef, S. Manfredini, M. J. Pineda de las Infantas, R. Romagnoli, G. Spalluto, *Synthesis*, 1331 (1998).
9. K. T. Potts, D. McKeough, *J. Am. Chem. Soc.*, **96**, 4276 (1974).
10. S. Kagabu, I. Kaku, *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, **57**, 1899 (1993).
11. М. К. Братенко, М. М. Барус, М. В. Вовк, *XTC*, 1817 (2009). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **45**, 1464 (2009).]

Буковинский государственный медицинский университет,
пл. Театральная, 2, Черновцы 58000, Украина
e-mail: bratenko@gmail.com

Поступило 19.10.2011

^a Институт органической химии НАН Украины,
ул. Мурманская, 5, Киев 02660, Украина
e-mail: mvovk@i.com.ua