

УДК 547.564.2

СИНТЕЗ НОВОГО 3-МЕТОКСИМЕТИЛ-4-НИТРОЗО-5-ФЕНИЛ-1Н-ПИРАЗОЛА И ЕГО ВОССТАНОВЛЕНИЕ**Любяшкин А.В., Ефимов В.В., Субоч Г.А., Товбис М.С.***Сибирский государственный технологический университет, Красноярск, e-mail: tovbis@bk.ru*

Производные пиразолов нашли широкое применение в качестве фармацевтических препаратов. Широко применяются в фармакологии анальгин, амидопирин, антипирин и другие классические средства на основе пиразолов. По данным литературы, среди производных пиразолов имеются соединения, которые проявляют фунгицидную и антибактериальную активность. В настоящей работе приведены данные по синтезу ранее не известного 1-фенил-4-метоксибутан-1,2,3-трион-2-оксима нитрозированием 1-фенил-4-метоксибутандиона-1,3 нитритом натрия в уксусной кислоте. При взаимодействии 1-фенил-4-метоксибутан-1,2,3-трион-2-оксима с гидразингидратом в водно-щелочной среде был синтезирован ранее не доступный 3-этоксиметил-4-нитрозо-5-фенил-1Н-пиразол. Восстановление этого нитрозопиразола гидразингидратом в дихлорметане на катализаторе Pd/C 0,5% позволило впервые выделить 3-этоксиметил-4-амино-5-фенил-1Н-пиразол. Индивидуальность соединений подтверждена с помощью тонкослойной хроматографии. Структура синтезированных веществ доказано современными физико-химическими методами исследования: УФ, ИК, ЯМР ^1H -спектроскопией.

Ключевые слова: нитрозопиразол, аминопиразол, метоксипиразол, циклоароматизация, изонитрозодикетон**SYNTHESIS AND HYDROGENIZATION OF NEW 3-METHOXYMETHYL-4-NITROSO-5-PHENYL-1H-PYRAZOLE****Lyubyashkin A.V., Efimov V.V., Suboch G.A., Tovbis M.S.***Siberian State Technological University, Krasnoyarsk, e-mail: tovbis@bk.ru*

Pyrazole derivatives are broadly used as pharmaceuticals. Analgin, amidopyrine, antipyrine and other classic pyrazole-based remedies are broadly used in the pharmacology. According to the literature of derivatives pyrazoles are compounds that exhibit fungicidal and antibacterial activity. In this paper we present data on the synthesis of previously unknown 1-phenyl-4-methoxybutane-1,2,3-trione-2-oxime by nitrosation with sodium nitrite in acetic acid 1-phenyl-4-methoxybutandion-1.3. By reacting 1-phenyl-4-methoxybutane-1,2,3-trione-2-oxime with hydrazine hydrate in an aqueous alkaline medium has been synthesized previously available 3-methoxymethyl-4-nitroso-5-phenyl-1H-pyrazole. Hydrogenization of nitrosopyrazole by hydrazinehydrate in dichloromethane on the catalyst Pd \ C 0.5% was first allowed to allocate 3-ethoxymethyl-4-amino-5-phenyl-1H-pyrazole. Individuality of synthesized compounds is confirmed by thin layer chromatography. The structure of the synthesized compounds is proved by modern physical methods: UV, NMR, IR spectroscopy.

Keywords: nitrosopyrazole, aminopyrazole, methoxy pyrazole, cyclocondensation, isonitrosodiketone

В последнее время возрос интерес к новым производным пиразолов в связи с проявлением такими соединениями различных видов биологической активности [5–7]. Среди них выделяются такие известные препараты, как анальгин, амидопирин и бутадиион. Недавно были получены нитрозопиразолы, содержащие в своем составе этоксиметильную группу [1, 2]. Мы продолжили исследования в области применения реакции циклоароматизации замещенных β -дикетонных с гидразином и получили нитрозопиразол с метоксиметильной группой, а на его основе впервые синтезировали аминопиразол с метоксиметильным заместителем. Выбор данного направления обусловлен тем, что использование лекарственных веществ со спиртовой или карбоксильной группой в виде их сложных или простых эфиров изменяет полярность молекулы и улучшает проявление фармакологической активности [3].

Цель исследования

Разработка метода синтеза новых потенциально биологически активных производных пиразолов с метоксиметильным заместителем. Выделение и идентификация новых изонитрозодикетонных и пиразолов. Изучение физико-химических свойств синтезированных соединений.

Материалы и методы исследования

Структура полученных соединений подтверждена спектральными методами анализа. УФ-спектры записывали на спектрофотометре HELIOS OMEGA в этаноле. Спектры ЯМР ^1H регистрировали в ДМСО- d_6 на приборе Bruker Avance III 600, 13 МГц. ИК-спектры получены на ИК-микроскопе SpecTRA TECH InspectIR на базе ИК Фурье-спектрофотометра Impact 400. Элементный анализ выполняли на автоматическом CHNS-анализаторе EURO EA 3000 [4]. Взвешивание образцов производилось на весах Sartorius CP2P (Германия). Ход реакции и чистоту соединений контролировали методами ТСХ на пластинках Silufol UV-254 в системе этилацетат-толуол (1:3), пятна детектировали в ультрафиолетовом свете.

**Результаты исследования
и их обсуждение**

Для решения поставленной цели мы конденсировали по Кляйзену метилметоксиацетат с ацетофеноном под действием этиоксида натрия в тетрагидрофуране по методике [8]. В результате был получен 4-метокси-1-фенилбутан-1,3-дион (схема 1).

При нитрозировании 1-фенил-4-метоксибутандиона-1,3 нитритом натрия в уксусной кислоте согласно методике [1] был выделен ранее не известный 1-фенил-4-метоксибутан-1,2,3-трион-2-оксим (I) (рис. 1)

в виде кристаллов белого цвета с четкой температурой плавления (схема 2).

В ЯМР ^1H спектре 1-фенил-4-метоксибутан-1,2,3-трион-2-оксима присутствуют сигналы протонов группы CH_3 метоксизаместителя в виде синглета с хим. сдвигом 3,34 м.д., сигнал протонов группы CH_2 метиленового заместителя в виде синглета с хим. сдвигом 4,73 м.д., сигналы протонов фенильного заместителя в виде мультиплета с хим. сдвигом 7,58–7,83 м.д., сигнал протона группы NOH в области слабого поля с хим. сдвигом 13,15 м.д. в виде синглета (рис. 1).

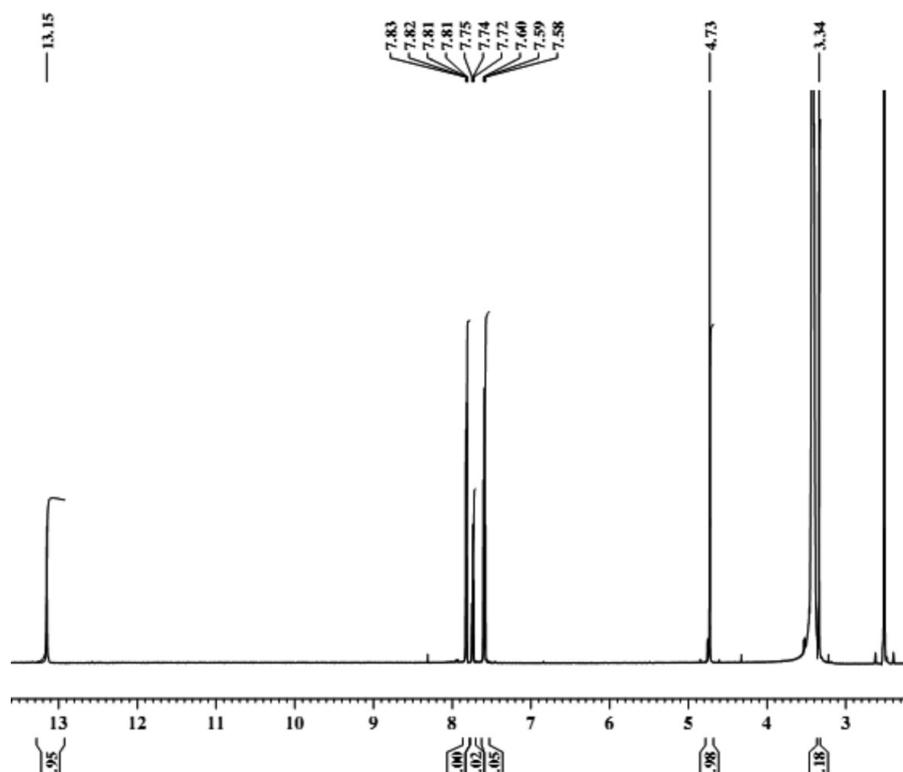
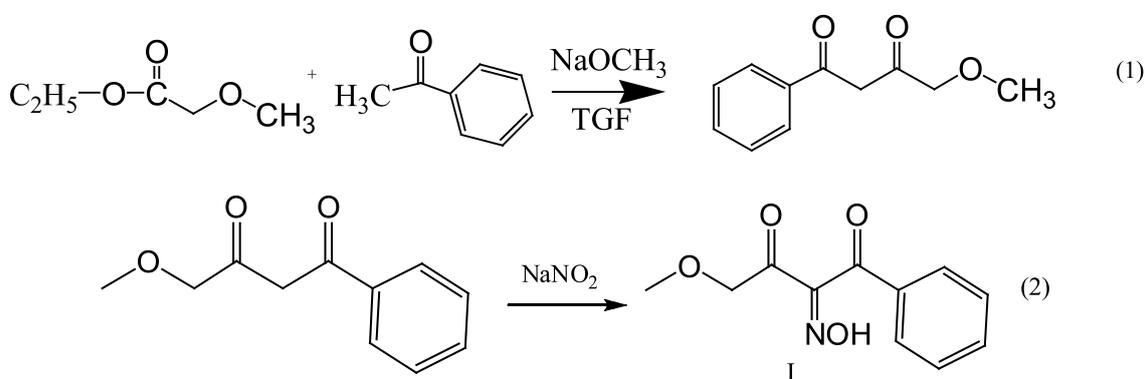


Рис. 1. ЯМР ^1H спектр 1-фенил-4-метоксибутан-1,2,3-трион-2-оксима

В ИК-спектре синтезированного 1-фенил-4-метоксибутан-1,2,3-трион-2-оксима присутствуют две характерные полосы сильных валентных колебаний соответствующих карбонильных групп, одна из которых связана с бензольным кольцом (поглощает в области 1666 см^{-1}), а другая, алифатическая, в области 1703 см^{-1} .

Для синтеза метоксиметилнитрозопиразола изонитрозодикетон вводили в реакцию с гидразингидратом в водно-щелочной среде. Новый фенилнитрозопиразол с метоксиметильным заместителем был выделен в виде кристаллов синего цвета с четкой температурой плавления (схема 3).

В ЯМР ^1H спектре 3-метоксиметил-4-нитрозо-5-фенил-1H-пиразола присут-

ствуют сигналы протонов группы CH_3 метоксизаместителя в виде синглета с хим. сдвигом 3,34 м.д., сигнал протонов группы CH_2 метиленового заместителя в виде синглета с хим. сдвигом 4,38 м.д., сигналы протонов группы фенильного заместителя в виде мультиплета с хим. сдвигом 7,6–8,24 м.д., сигнал протона пиразольного кольца с хим. сдвигом 14,26 м.д. в виде синглета (рис. 2).

Синтезированный нитрозопиразол II восстанавливали гидразингидратом на катализаторе Pd/C 0.5% в среде дихлорметана. В результате был впервые получен 3-этоксиметил-4-амино-5-фенил-1H-пиразол в виде кристаллов белого цвета с четкой температурой плавления (схема 4).

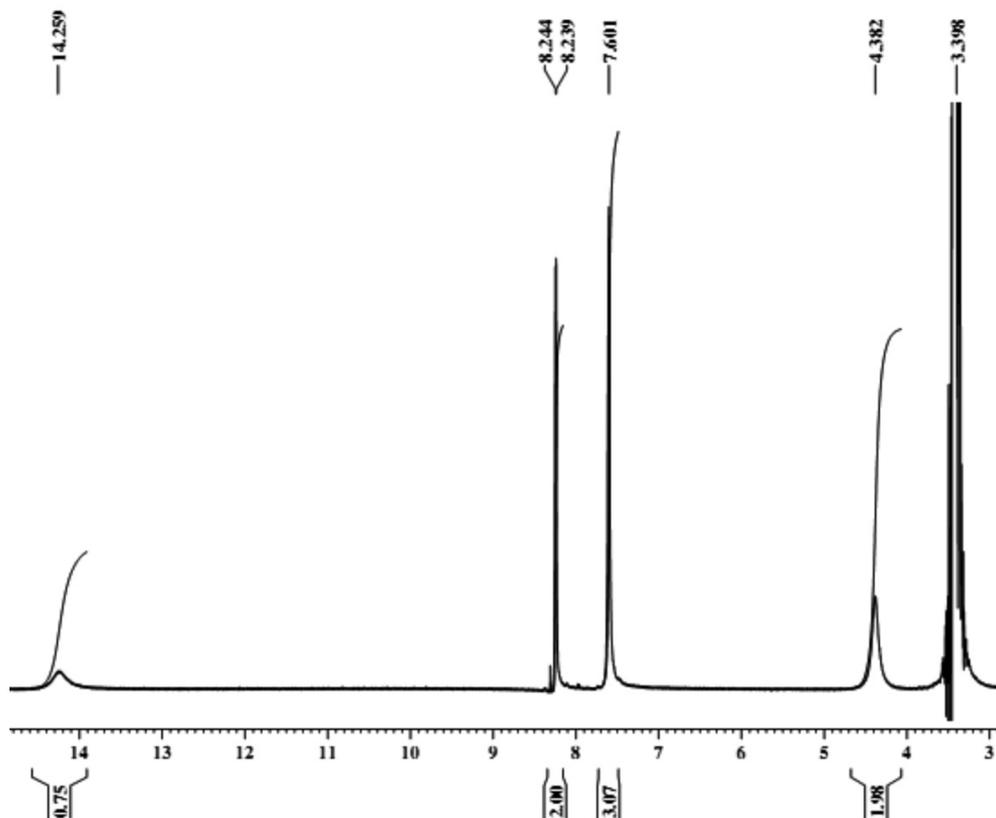
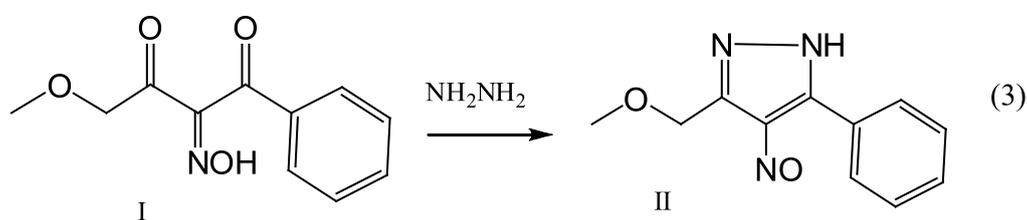


Рис. 2. ЯМР ^1H спектр 3-метоксиметил-4-нитрозо-5-фенил-1H-пиразола

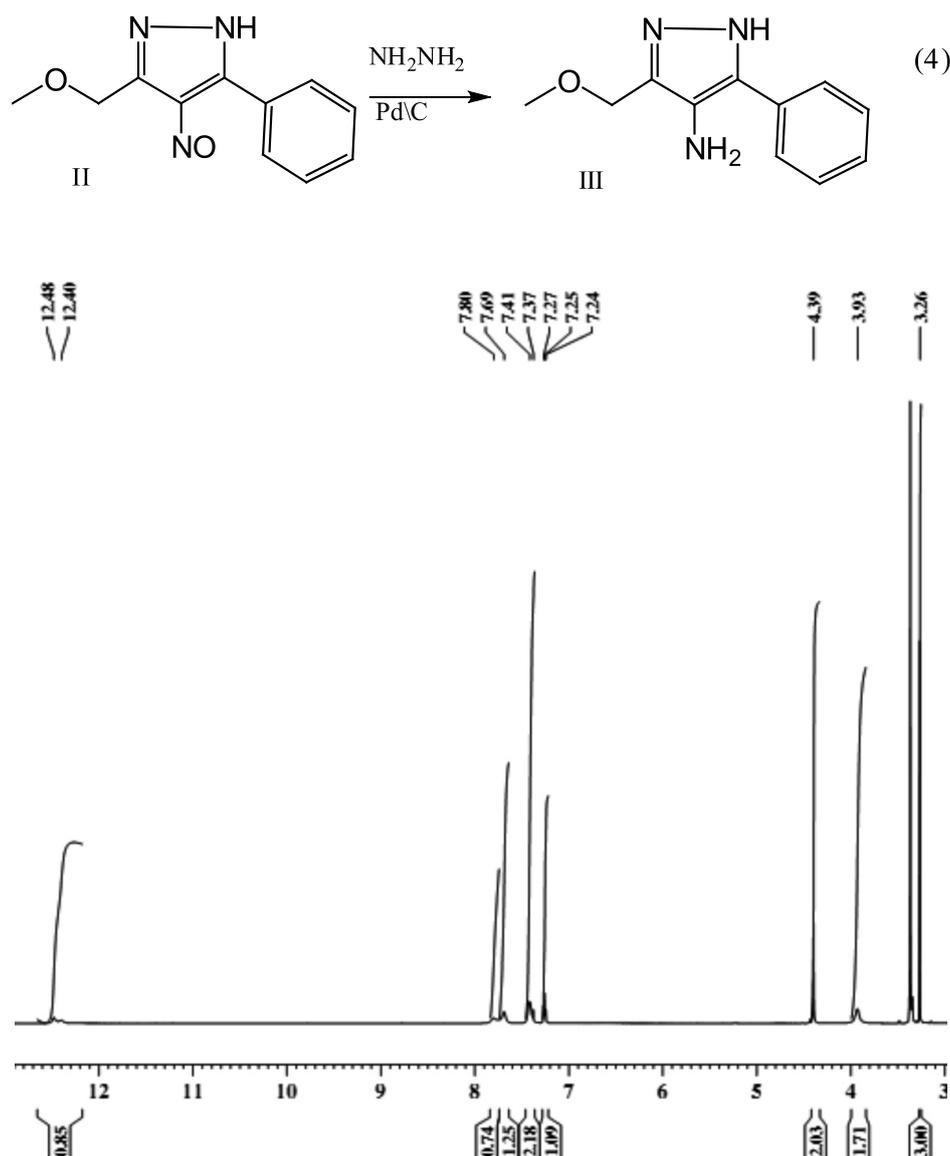


Рис. 3. ЯМР ^1H спектр 3-метоксиметил-4-амино-5-фенил-1H-пиразола

В ЯМР ^1H спектре 3-метоксиметил-4-амино-5-фенил-1H-пиразола присутствуют сигналы протонов группы CH_3 метоксизаместителя в виде синглета с хим. сдвигом 3,26 м.д., сигналы протонов группы CH_2 метиленового заместителя в виде синглета с хим. сдвигом 3,93 м.д., сигналы протонов группы NH_2 в виде синглета с хим. сдвигом 4,39 м.д., сигналы протонов фенильного заместителя в виде мультиплета с хим. сдвигом 7,24–7,8 м.д., сигнал протона пиразольного кольца с хим. сдвигом 12,4 м.д. в виде синглета (рис. 3).

4-метокси-1-фенилбутан-1,2,3-трион-2-оксим (I). К раствору 6,9 г (35 ммоль) 4-метокси-1-фенилбутан-1,3-диона в 30 мл

ледяной уксусной кислоты при охлаждении и перемешивании добавляли 2,73 г (39 ммоль) сухого нитрита натрия. Нитрит натрия добавляли порциями, чтобы температура смеси была не выше 16 °С. Реакционную массу перемешивали 4 ч, разбавляли 200 мл воды и экстрагировали диэтиловым эфиром. Эфирный слой сушили сульфатом натрия и упаривали в выпарной чашке. Остаток промывали гексаном и перекристаллизовывали из воды. Выход 4-метокси-1-фенилбутан-1,2,3-трион-2-оксима составил 3,65 г (46%), вещество белого цвета, т.пл. 129–130 °С. ИК-спектр (тонкий слой), ν , cm^{-1} : 1668 (C=O), 1703 (C=O), 1117 (COC). Спектр ЯМР ^1H (DMSO-d_6), δ , м.д.: 3,34 с (3H, CH_3), 4,73 с (2H, CH_2),

7,58–7,83 м (5H, Ph), 13,15 с (1H, NOH). Найдено, %: С 59,35; Н 4,78; N 6,25. $C_{11}H_{11}NO_4$. Вычислено: С 59,73; Н 5,01; N 6,33.

3-метоксиметил-4-нитрозо-5-фенил-1Н-пиразол (II). К раствору 3,2 г (14 ммоль) 4-метокси-1-фенилбутан-1,2,3-трион-2-оксима в 180 мл 7% раствора КОН в воде, при перемешивании добавляли 1,456 г (29 ммоль) гидразингидрата. После перемешивания в течение 50 минут при 20°C раствор подкисляли 5% H_2SO_4 до pH = 4. Выпадал осадок синего цвета. Выход 1,94 г (64%), синие кристаллы, т.пл. 128–130°C (EtOH). УФ-спектр, $\lambda_{\text{макс}}^2$ нм (ϵ): 237 (16310), 319 (9500), 685 (55). ИК спектр (тонкий слой), ν , cm^{-1} : 1110 (СОС). Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 3,34 с (3H, CH_3), 4,38 с (2H, CH_2), 7,6–8,24 м (5H, Ph), 14,26 с (1H, NH). Найдено, %: С 60,94; Н 5,05; N 18,94. $C_{11}H_{11}N_3O_2$. Вычислено: С 60,82; Н 5,10; N 19,34.

4-амино-3-метоксиметил-5-фенил-1Н-пиразол (III). В 30 мл CH_2Cl_2 растворяли 1,06 г (5 ммоль) 3-метоксиметил-4-нитрозо-5-фенил-1Н-пиразола. Добавляли 0,03 г палладия на угле 0,5% и при интенсивном перемешивании по каплям 0,825 мл (20 ммоль) гидразингидрата. Через 30 минут отфильтровывали катализатор, фильтрат упаривали. Выход 0,88 г (87%). Белые кристаллы, т. пл. 89–90°C (EtOH). УФ-спектр (EtOH): $\lambda_{\text{макс}}$, нм ($Ig \epsilon$): 204 (4,34), 279 (3,92). ИК-спектр (тонкий слой), ν , cm^{-1} : 3370 (NH_2), 1071(СОС). Спектр ЯМР 1H (600 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д.: 3,26 с (3H, CH_3), 3,93 с (2H, CH_2), 7,24–7,8 м (5H, $H_{\text{аром}}$), 4,39 с (2H, NH_2), 12,4 с (1H, NH). Найдено, %: С 64,16; Н 6,32; N 20,29. $C_{11}H_{13}N_3O$. Вычислено: С 65,01; Н 6,45; N 20,68.

Выводы

1. В ходе проведенного исследования был впервые получен 4-метокси-1-фенилбутан-1,2,3-трион-2-оксим.

2. Синтезирован ранее не известный 3-(метоксиметил)-4-нитрозо-5-фенил-1Н-пиразол.

3. Впервые выделен 4-амино-3-метоксиметил-5-фенил-1Н-пиразол.

4. Индивидуальность соединений подтверждена с помощью ТСХ, а химическая структура – современными спектральными данными.

Список литературы

1. Любашкин А.В., Петерсон И.В., Субоч Г.А., Товбис М.С. Синтез этоксиметилнитрозопиразолов // ЖОРХ. – 2015. – Т. 51. – С. 607–608.
2. Любашкин А.В., Субоч Г.А., Товбис М.С. Синтез 1-(2-нафтил)-4-этоксипутандиона-1,3 и этоксиметилнитрозопиразола на его основе // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 11, часть 7. – С. 1552–1554.
3. Солдатенков А.Т. Основы органической химии лекарственных веществ. – М.: Мир, 2003. – 191 с.
4. Фадеева В.П., Тихова В.Д., Никуличева О.Н. Elemental Analysis of Organic Compounds with the Use of Automated CHNS Analyzers // Журнал аналитической химии. – 2008. – Т. 63. – С. 1197–1210.
5. Alka C., Sharma P.K., Niranjana K. Pyrazole: a Versatile Moiety // International Journal of ChemTech Research. – 2011. – V. 3, № 1. – P. 11–17.
6. Bonesi M., Loizzo M.R., Statti G.A. The synthesis and ACE inhibitory activity of chalcones and their pyrazole derivatives // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2010. – V. 20. – P. 1990–1993.
7. Christodoulou M.S., Sandra L., Kasiotis K.M., Harotounian S.A. Novel pyrazole derivatives: synthesis and evaluation of anti-angiogenic activity // Bioorg. Med. Chem. – 2010. – V. 18. – P. 4338–4350.
8. Zawadiak J. UV absorption and keto-enol tautomerism equilibrium of methoxy and dimethoxy 1,3-diphenylpropane-1,3-diones // Spectrochimica Acta. – 2010. – V. 75. – P. 925–929.