



УКРАЇНА

(19) UA (11) 89004 (13) C2

(51) МПК (2009)
C07D 231/00МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ 1-АРИЛ-3,4-ПІРАЗОЛДИКАРБОНОВИХ КИСЛОТ

1

(21) а200813927

(22) 03.12.2008

(24) 10.12.2009

(46) 10.12.2009, Бюл.№ 23, 2009 р.

(72) ВОВК МИХАЙЛО ВОЛОДИМИРОВИЧ, БРА-
ТЕНКО МИХАЙЛО КАЛІНІНОВИЧ, БАРУС МАРІА-
НА МАРИНІВНА

(73) ІНСТИТУТ ОРГАНІЧНОЇ ХІМІЇ НАН УКРАЇНИ

(56) JP 8081444 A, 26.03.1996

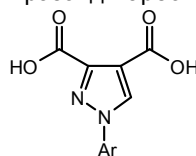
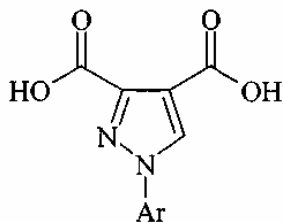
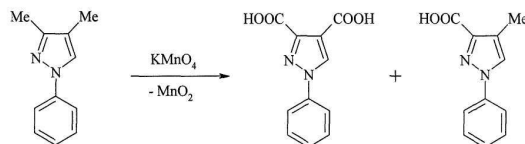
JP 03-120255, 22.05.1991

JP 56-062971, 29.05.1981

Morelli Carlo F., Saladino Alberto, Speranza
Giovanna, Manitto Paolo Expeditious solid-phase
synthesis of pyrazoledicarboxylic acid derivatives by
functionalization of resin-bound cyanofomate Eur. J.
Org. Chem.. 2005, N 21, с. 4621-4627.Bauer, H.; Dieterle, H. "Pyrazoline Rearrangement of
Unsaturated Hydrazones". Berichte der Deutschen
Chemischen Gesellschaft 1912, 44, 2697-702

2

US 4801326 A, 31.01.1989

(57) Спосіб одержання 1-арил-3,4-
піразолдикарбонних кислот загальної формули:де Ar = Ph, 4-BrC₆H₄, 2-MeC₆H₄, 4-MeC₆H₄, 4-
HO(O)CC₆H₄, 2-C₁₀H₇,який відрізняється тим, що метилові естери 1-
арил-4-формілпіразол-3-карбонної кислоти під-
дають послідовній взаємодії з гідроксидом натрію
при 50 °C та пероксидом водню при кімнатній тем-
пературі в водному розчині з наступним виділен-
ням цільових продуктів звичайними методами.Винахід відноситься до органічної хімії, а саме
до нового способу одержання 1-арил-3,4-
піразолдикарбонних кислот загальної формули :де Ar = Ph, 4-BrC₆H₄, 2-MeC₆H₄, 4-MeC₆H₄, 4-
HO(O)CC₆H₄, 2-C₁₀H₇Сполуки даного типу та їх найпростіші похідні
знаходять широке застосування як базові об'єкти
для одержання низки фармакологічно важливих
конденсованих піразоловмісних систем [1], гете-
роциклічних ансамблів з вираженим електролюмі-
несцентним ефектом [2], а також виявляють широ-
кий спектр біологічної дії. Зокрема, для ряду
амідів піразол-3,4-дикарбонних кислот характер-
на висока седативна та протизапальна активність
[3]. Естери піразол-3,4-дикарбонних кислот ви-пробувані як бактерицидні [4,5] та антинеопласти-
чні [6] агенти.Спосіб одержання 1-арил-3,4-
піразолдикарбонних кислот, який заявляється, в
науковій літературі та патентних виданнях не опи-
саний.Методологічно найближчим до способу, що
заявляється, є варіант синтезу 1-феніл-3,4-
піразолдикарбонної кислоти, який ґрунтується на
окисненні 1-феніл-3,4-диметилпіразолу перманга-
натом калію в водному середовищі при 100°C [7].Вказаний метод має ряд суттєвих недоліків, які
обмежують його синтетичну значимість. По-перше,
поруч із цільовим утворюється побічний продукт -
1-феніл-4-метилпіразол-3-карбонова кислота,
кількісний вміст якої авторами не визначений. Ви-
ділення основного продукту вимагає додаткових
операцій сублімування і перекристалізації. По-
друге, перманганат калію відноситься до групи

(13) C2

(11) 89004

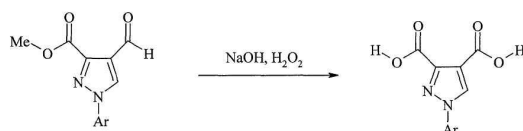
(19) UA

наркотичних прекурсорів, що знижує його комерційну доступність. По-третє, продуктом реакції також є оксид мanganу (IV), наявність якого може створювати певні екологічні ризики.

Задачею винаходу є пошук нового способу отримання 1-арил-3,4-піразолдикарбонових кислот.

Задача досягається гідролізом з подальшим окисненням метилових естерів 1-арил-4-форміліпіразол-3-карбонових кислот за допомогою доступних та дешевих реагентів - гідроксиду натрію та пероксиду водню.

Спосіб отримання сполук, які заявляються, полягає в тому, що метилові естери 1-арил-4-форміліпіразол-3-карбонових кислот піддають взаємодії з гідроксидом натрію при 50°C та 30 %-ним пероксидом водню при кімнатній температурі в водному розчині. Цільові продукти виділяють із реакційної суміші стандартними методами. Їх виходи становлять 93-98 %.



де Ar=Ph, 4-BrC₆H₄, 2-MeC₆H₄, 4-MeC₆H₄, 4-HO(O)CC₆H₄, 2-C₁₀H₇

Запропонований метод є технологічним, екологічно безпечним та економічно ефективним. Суть зазначених переваг полягає в наступному: 1) двостадійний процес гідролізу та подальшого окиснення вихідних сполук здійснюється в одnoreакторному режимі без виділення проміжних 1-арил-4-форміліпіразол-3-карбонових кислот; 2) використовуються екологічно безпечний та дешевий пероксид водню та розчинник - вода; 3) процес проводять при помірних температурах.

Детальне дослідження хімізму знайденої реакції на прикладі метилового естеру 1-(4-толіль)-4-форміліпіразол-3-карбонової кислоти дозволило встановити, що на першій стадії процесу відбувається її гідроліз до відповідної 1-(4-толіль)-4-форміліпіразол-3-карбонової кислоти, яка в лужному середовищі існує у вигляді водорозчинної натрієвої солі. Завдяки цьому альдегідна група останньої гладко окиснюється до карбоксильної групи. Аналіз спеціальної літератури засвідчує, що очікуваний результат не можна було заздалегідь передбачити. Адже відомо, що пероксид водню виступає окиснювальним реагентом в процесі перетворення сульфідів до сульфоксидів та сульфонів [8]. Що стосується органічних сполук, які містять альдегідну групу, то пероксид водню в лужному середовищі не окиснює її, а відновлює. Наприклад, у реакції Декіна саліциловий альдегід під дією пероксиду водню перетворюється в пірокатехін [9].

Вихідні реагенти для отримання 1-арил-3,4-піразолдикарбонових кислот - метилові естери 1-арил-4-форміліпіразол-3-карбонових кислот - є доступними сполуками, які з високими виходами утворюються із N-арилгідразонів метилового естеру піровиноградної кислоти за реакцією Вільсмєєра-Хаака.

Будова та склад як вихідних, так і цільових продуктів доведені результатами елементного аналізу, вимірів ІЧ-спектрів та спектрів ЯМР ¹H.

Винахід ілюструється загальним способом отримання метилових естерів 1-арил-4-форміліпіразол-3-карбонових кислот та 1-арил-3,4-піразолдикарбонових кислот.

Загальний спосіб одержання метилових естерів 1-арил-4-форміліпіразол-3-карбонових кислот.

До 50 мл охолодженого до 0°C диметилформаміду додають при перемішуванні 38.0 г (25 ммоль) хлориду фосфору з такою швидкістю, щоб температура реакційної суміші не перевищувала 10°C. Через 0.5 год додають по частинах 10 ммоль відповідного N-арилгідразону метилового естеру піровиноградної кислоти і після його розчинення припиняють охолодження (при цьому температура реакційної суміші самодовільно піднімається до 50-60°C). Реакційну суміш перемішують 2 год при 65-70°C, охолоджують, виливають в 300 мл льодяної води, нейтралізують бікарбонатом натрію, осад відфільтровують, промивають водою, сушать і кристалізують із метанолу.

Приклад 1. Метильовий естер 1-феніл-4-форміліпіразол-3-карбонової кислоти. Вихід 78 %, т. топл. 136-137°C. ІЧ спектр, ν , см⁻¹: 1680 (HC=O), 1745 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.ч.: 3.94 (3H, с, CH₃), 7.41-7.43 (1H, м, H_{Ar}), 7.52-7.54 (2H, м, H_{Ar}), 7.96 (2H, д, J=8.0 Гц, H_{Ar}), 9.20 (1H, с, H-5), 10.29 (1H, с, CH=O). Знайдено, %: C 62.38; H 4.28; N 12.02. C₁₂H₁₀N₂O₃. Вирахувано, %: C 62.61; H 4.38; N 12.17.

Приклад 2. Метильовий естер 1-(4-бромфеніл)-4-форміліпіразол-3-карбонової кислоти. Вихід 81 %, т. топл. 181-182°C. ІЧ спектр, ν , см⁻¹: 1685 (HC=O), 1740 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.ч.: 3.95 (3H, с, CH₃), 7.71 (2H, д, J=8.4 Гц, H_{Ar}), 7.96 (2H, д, J=8.4 Гц, H_{Ar}), 9.27 (1H, с, H-5), 10.29 (1H, с, CH=O). Знайдено, %: C 46.35; H 3.03; N 8.89. C₁₂H₉BrN₂O₃. Вирахувано, %: C 46.63; H 2.93; N 9.06.

Приклад 3. Метильовий естер 1-(2-метилфеніл)-4-форміліпіразол-3-карбонової кислоти. Вихід 74 %, т. топл. 121-122°C. ІЧ спектр, ν , см⁻¹: 1690 (HC=O), 1735 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.ч.: 2.22 (3H, с, CH₃), 3.92 (3H, с, CH₃), 7.37-7.45 (4H, м, H_{Ar}), 8.72 (1H, с, H-5), 10.30 (1H, с, CH=O). Знайдено, %: C 64.17; H 4.79; N 11.66. C₁₃H₁₂N₂O₃. Вирахувано, %: C 63.93; H 4.95; N 11.47.

Приклад 4. Метильовий естер 1-(4-метилфеніл)-4-форміліпіразол-3-карбонової кислоти. Вихід 76 %, т. топл. 137-138°C. ІЧ спектр, ν , см⁻¹: 1685 (HC=O), 1745 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.ч.: 2.37 (3H, с, CH₃), 3.94 (3H, с, CH₃), 7.31 (2H, д, J=6.0 Гц, H_{Ar}), 7.83 (2H, д, J=6.0 Гц, H_{Ar}), 9.13 (1H, с, H-5), 10.28 (1H, с, CH=O). Знайдено, %: C 64.01; H 5.12; N 11.22. C₁₃H₁₂N₂O₃. Вирахувано, %: C 63.93; H 4.95; N 11.47.

Приклад 5. Метильовий естер 1-(4-метоксифеніл)-4-форміліпіразол-3-карбонової кислоти. Вихід 80 %, т. топл. 220-222°C. ІЧ спектр, ν , см⁻¹: 1680 (HC=O), 1745 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.ч.: 3.88 (3H, с, CH₃O), 3.95 (3H, с, CH₃), 8.12 (2H, д, J=5.9 Гц, H_{Ar}), 8.16 (2H, д, J=5.9 Гц, H_{Ar}), 9.35 (1H, с, H-5), 10.28 (1H, с, CH=O). Знайдено, %: C

58.55; Н 4.34; N 9.87. $C_{14}H_{12}N_2O_5$. Вирахувано, %: С 58.33; Н 4.20; N 9.72.

Приклад 6. Метиловий естер 1-(2-нафтил)-4-формілпіразол-3-карбонової кислоти. Вихід 75 %, т. топл. 151-152°C. ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 1685 (HC=O), 1740 (C=O). Спектр ЯМР 1H , δ , м.ч.: 3.97 (3H, с, CH_3), 7.52-7.54 (2H, м, H_{Ar}), 7.96-8.13 (4H, м, H_{Ar}), 8.54 (1H, м, H_{Ar}), 9.34 (1H, с, Н-5), 10.32 (1H, с, $CH=O$). Знайдено, %: С 68.28; Н 4.46; N 10.11. $C_{16}H_{12}N_2O_5$. Вирахувано, %: С 68.57; Н 4.32; N 9.99.

Загальний спосіб одержання 1-арил-3,4-піразолдикарбонових кислот.

Суспензію 10 ммоль метилового естеру 1-арил-4-форміл-3-піразол-карбонової кислоти і 2 г (50 ммоль) гідроксиду натрію в 50 мл води перемішують впродовж 0.5 год до повної гомогенізації розчину. Реакційну суміш охолоджують до 20°C, додають 2 мл 30%-ного розчину пероксиду водню, перемішують 2 год, підкислюють розведеною соляною кислотою до рН 2. Утворений осад відфільтровують, сушать і кристалізують із оцтової кислоти.

Приклад 7. 1-Феніл-3,4-піразолдикарбонова кислота. Вихід 97 %, т.топл. 232-233°C. (Літературні дані [7]: т.топл 232°C) ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 1700 (CO), 2545-2920 (O-H). Спектр ЯМР 1H , δ , м.ч.: 7.42 (1H, т, $J=7.0$ Гц, H_{Ar}), 7.55 (2H, т, $J=7.5$, H_{Ar}), 7.97 (2H, д, $J=8.0$, H_{Ar}), 9.11 (1H, с, Н-5). Протони карбоксильних груп знаходяться в обміні з протонами води, що міститься в розчиннику. Знайдено, %: С 57.17; Н 3.58; N 12.21. $C_{11}H_8N_2O_4$. Вирахувано, %: С 56.90; Н 3.47; N 12.06.

Приклад 8. 1-(4-Бромофеніл)-3,4-піразолдикарбонова кислота. Вихід 95 %, т.топл. 250-252°C. ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 1695 (C=O), 2560-2950 (O-H). Спектр ЯМР 1H , δ , м.ч.: 7.70 (2H, д, $J=8.5$ Гц, H_{Ar}), 7.94 (2H, д, $J=8.5$ Гц, H_{Ar}), 9.14 (1H, с, Н-5). Протони карбоксильних груп знаходяться в обміні з протонами води, що міститься в розчиннику. Знайдено, %: С 42.76; Н 2.05; N 9.18. $C_{11}H_7BrN_2O_4$. Вирахувано, %: С 42.47; Н 2.27; N 9.00.

Приклад 9. 1-(2-Метилфеніл)-3,4-піразолдикарбонова кислота. Вихід 93 %, т.топл. 226-227 °C. ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 1700 (C=O), 2530-2940 (O-H). Спектр ЯМР 1H , δ , м.ч.: 2.23 (3H, с, CH_3), 7.37- 7.42 (4H, м, H_{Ar}), 7.55 (2H, т, $J=7.5$ Гц, H_{Ar}), 8.63 (1H, с, Н-5). Протони карбоксильних груп знаходяться в обміні з протонами води, що міститься в розчиннику. Знайдено, %: С 58.68; Н 4.25; N 11.20. $C_{12}H_{10}N_2O_4$. Вирахувано, %: С 58.54; Н 4.09; N 11.38.

Приклад 10. 1-(4-Метилфеніл)-3,4-піразолдикарбонова кислота. Вихід 98 %, т.топл. 235-237°C. ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 1695 (C=O), 2555-2920 (O-H). Спектр ЯМР 1H , δ , м.ч.: 2.40 (3H, с, CH_3), 7.34 (2H, д, $J=7.5$ Гц, H_{Ar}), 7.81 (2H, д, $J=7.5$ Гц, H_{Ar}), 9.04 (1H, с, Н-5). Протони карбоксильних груп знаходяться в обміні з протонами води,

що міститься в розчиннику. Знайдено, %: С 58.32; Н 4.12; N 11.51. $C_{12}H_{10}N_2O_4$. Вирахувано, %: С 58.54; Н 4.09; N 11.38.

Приклад 11. 1-(4-Карбоксифеніл)-3,4-піразолдикарбонова кислота. Вихід 98 %, т.топл. 280°C (розклад.). ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 1690 (C=O), 2520-2890 (O-H). Спектр ЯМР 1H , δ , м.ч.: 8.09 (4H, с, H_{Ar}), 9.22 (1H, с, Н-5). Протони карбоксильних груп знаходяться в обміні з протонами води, що міститься в розчиннику. Знайдено, %: С 52.39; Н 3.01; N 10.01. $C_{12}H_8N_2O_6$. Вирахувано, %: С 52.18; Н 2.92; N 10.14.

Приклад 12. 1-(2-Нафтил)-3,4-піразолдикарбонова кислота. Вихід 94 %, т.топл. 265-267 °C. ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 1695 (C=O), 2550-2900 (O-H). Спектр ЯМР 1H , δ , м.ч.: 7.53-7.56 (2H, м, H_{Ar}), 7.94-8.15 (4H, м, H_{Ar}), 8.51 (1H, с, H_{Ar}), 9.25 (1H, с, Н-5). Протони карбоксильних груп знаходяться в обміні з протонами води, що міститься в розчиннику. Знайдено, %: С 64.07; Н 3.69; N 10.05. $C_{15}H_{10}N_2O_4$. Вирахувано, %: С 63.83; Н 3.57; N 9.92.

Література

1. Sanyal R., Badami B.V. A facile synthesis of pyrazolo[3,4-d]pyridazines via the 1,3-dipolar cycloaddition of 3-arylsydones. Synthesis and computational studies of 1-aryl-4,5-dihydro-1H-pyrazolo[3,4-d]pyridazine-3,6-diones // J.Heterocycl. Chem.- 2006.- Vol.46, №4.- P.827-834.
2. Chang E-M., Lin C-J., Wang F.F., Yeh M-Y. New efficient blue-greenish electroluminescent materials of 1,3,4-oxadiazole-based pyrazole derivatives // Heterocycles.- 2006.- Vol.68, № 4.- P.733-748.
3. Виноградова Н.Б., Хромов-Борисов Н.В. Синтез и механизм образования бис(метиламидов)пиразолдикарбоновых кислот // Химия гетероцикл. соед.- 1968.- №4.- С.685-694.
4. Devaraddi D.V., Badami B.V., Puranik G.S. Reactions of 3-(p-Acetylphenyl)sydones: Part.1. Synthesis and Biological Evaluation of 3-(p-Acetyl)sydnone and its Derivatives // Ind. J. Chem.- 1982.- Vol.21B, № 9.- P.865-868.
5. Badashikar S.V., Tikure R.K., Puranik G.S. Synthesis, Reactions and Biological Activity of 3-[p-(N-Methyl/ethyl-N-phenylcarbamoyl)]phenyl-sydones // Ind. J. Chem.- 1986.- Vol.25B, №10.- P. 1079-1080.
6. Anderson W.K., Jones A.N. Synthesis and Evaluation of Furan, Thiophene, and Azole Bis[(carbamoyloxy)methyl] Derivatives as Potential Antineoplastic Agents // J.Med.Chem.- 1984.- Vol.27, № 12.- P.1559-1565.
7. Birkinshaw J.N., Oxford A.E., Raistick. Studies in biochemistry of microorganism: Penicillic acid, a metabolic product of Penicillium puberulum Bainier and P.cytopium Westling // Biochem. J.- 1936.- Vol.30, №3.- P.394-411.
8. Общая органическая химия. Под ред. Д.Бартона. М.: Химия.- 1983. Т.5.-С.181-182.
9. Физер Л., Физер М. Реагенти для органического синтеза. Т.3. М.: Мир.-1970.-С.72.

