

УДК 547.771 + 547.574.2 + 547.339

СИНТЕЗ НІТРИЛІВ ПІРАЗОЛ-4-КАРБОНОВИХ КИСЛОТ ТЕРМІЧНОЮ ДЕГІДРАТАЦІЄЮ ОКСИМІВ ПІРАЗОЛ-4-КАРБАЛЬДЕГІДІВ

М.К.Братенко, Н.В.Панасенко, М.В.Вовк*

Буковинський державний медичний університет
58000, м. Чернівці, пл. Театральна, 2. E-mail: bratenko@gmail.com

* Інститут органічної хімії НАН України

Ключові слова: оксими піразол-4-карбальдегідів; нітрили піразол-4-карбонових кислот; термічна дегідратація; диметилформамід

Проведено детальний літературний аналіз методів синтезу, хімічних і біологічних властивостей нітрилів 4-піразолкарбонових кислот, які є важливими синтетичними блоками для спрямованого отримання ряду функціональних похідних піразолу. Розроблено простий і ефективний метод отримання синтетично та фармакологічно перспективних нітрилів 4-піразолкарбонових кислот, який полягає у термічній дегідратації в диметилформаміді оксимів доступних піразол-4-карбальдегідів. Встановлено, що їх 3-годинне нагрівання в киплячому ДМФА є достатнім для перетворення на піразол-4-карбонітрили з виходом 56-86%. З'ясовано, що порівняно з алифатичними та ароматичними альдоксимами підвищення температури реакційного середовища до кипіння (на 17°C) у випадку оксимів піразол-4-карбальдегідів дозволяє скоротити час реакції в 16 разів і тим самим зробити його економічно ефективним і технологічним. Показано, що в даному перетворенні диметилформамід відіграє роль одночасно розчинника та реагента. Запропоновано механізм знайденої дегідратації, який включає послідовне елімінування диметиламіну та формиатної кислоти з інтермедіату, генерованого нуклеофільним приєднанням оксимного гідроксилу до електрофільного центру диметилформаміду. Склад та структура синтезованих нітрилів підтверджені методами елементного аналізу, хроматомас-спектрометрії, ІЧ- і ЯМР ¹H-спектроскопії.

SYNTHESIS OF PYRAZOL-4-CARBONITRILES BY THERMAL DEHYDRATATION OF PYRAZOL-4-CARBALDEHYDE OXIMES

M.K. Bratenko, N.V. Panasenko, M.V. Vovk

Key words: pyrazol-4-carbaldehyde oximes; 4-pyrazolcarboxylic acids nitriles; thermal dehydration; dimethylformamide
A detailed literary analysis of the methods for synthesis, chemical and biological properties of 4-pyrazolcarboxylic acids nitriles, which are important synthetic building-blocks for purposeful obtaining of functional derivatives of pyrazole, has been conducted. A simple and effective method of obtaining of synthetically and pharmacologically perspective nitriles of 4-pyrazolcarboxylic acids has been developed. They are obtained by thermal dehydration of oximes of easily available pyrazole-4-carbaldehydes in dimethylformamide. It has been determined that heating of these compounds in the boiling dimethylformamide for 3 hours is enough to produce pyrazole-4-carbonitriles with 56-86% yields. It has also been found that in comparison with aliphatic and aromatic aldoximes increase of the temperature of the reaction medium till it boils (by 17°C) in case of oximes of pyrazole-4-carbaldehydes allows to reduce 16 times the reaction time, thus making this synthesis to be economically effective and technological. It has been shown that in this transformation DMFA simultaneously plays roles of the solvent and reagent. The mechanism of the dehydration discovered has been proposed. It includes consecutive elimination of dimethylamine and formate acid from the intermediate generated by nucleophilic addition of oximic hydroxyl to the electrophilic centre of dimethylformamide. The composition and structure of the nitriles synthesized have been confirmed by elemental analysis, chromatomass-spectrometry, IR- and ¹H NMR spectroscopy.

СИНТЕЗ НИТРИЛОВ ПІРАЗОЛ-4-КАРБОНОВИХ КИСЛОТ ТЕРМИЧЕСКОЙ ДЕГИДРАТАЦИЕЙ ОКСИМОВ ПІРАЗОЛ-4-КАРБАЛЬДЕГИДОВ

М.К.Братенко, Н.В.Панасенко, М.В.Вовк

Ключевые слова: оксими піразол-4-карбальдегідів; нітрили піразол-4-карбонових кислот; термічеська дегідратація; диметилформамід

Сделан подробный литературный анализ методов синтеза, химических и биологических свойств нитрилов піразол-4-карбонових кислот, которые являются важными синтетическими блоками для целенаправленного получения ряда функциональных производных піразола. Разработан простой и эффективный метод получения синтетически и фармакологически перспективных нитрилов 4-піразолкарбонових кислот, который заключается в термической дегідратації в диметилформаміді оксимов доступных піразол-4-карбальдегідів. Установлено, что их 3-часовое нагревание в кипящем ДМФА является достаточным для превращения в піразол-4-карбонітрилы с выходами 56-86%. Выяснено, что по сравнению с алифатическими и ароматическими альдоксимами повышение температуры реакционной среды до кипения (на 17°C) в случае оксимов піразол-4-карбальдегідів позволяет сократить время реакции в 16 раз и тем самым сделать его экономически эффективным и технологическим. Показано, что в данном преобразовании диметилформамид играет роль одновременно растворителя и реагента. Предложен механизм найденной дегідратації, который включает последовательное элиминирование диметиламина и формиатной кислоты с интермедіата, генерированного нуклеофільным присоединением оксимного гидроксильного центра к электрофільному центру диметилформаміда. Состав и структура синтезированных нитрилов подтверждены методами элементного анализа, хроматомасс-спектрометрии, ИК- и ЯМР ¹H спектроскопии.

Нітрили піразол-4-карбонових кислот є представниками важливого типу 4-функціоналізованих піразолів, який характеризується широким діапазоном біологічних та хімічних властивостей. Зокрема, в ряду найбільш досліджених нітрилів 1,3-дизаміщених піразол-4-карбонових кислот знайдені речовини з вираженою бактерицидною [1, 2] та протизапальною [3] дією. Окрім цього, наявність в їх структурі синтетично привабливої ціаногрупи дозволяє здійснювати спрямовану функціоналізацію піразольного ядра різноманітними ациклічними та гетероциклічними фрагментами. На їх основі розроблені способи одержання біоперспективних 4-тіокарбамоїл- [4], 4-тіазоліл- [5, 6] та 4-триазиніл- [7] піразолів. Наявні в літературі варіанти синтезу 4-ціанопіразолів, як правило, ґрунтуються на двох суттєво відмінних підходах, таких як 1) формування ціанофункціалізованого ядра циклоконденсацією нітрилімінів із енамініонітрилами [8] або фумаронітрилом [9]; 2) дегідратація піразол-4-альдоксимів під дією оцтового ангідриду [1, 2, 5], хлорокису фосфору [3] або комплексу хлористого тіонілу з диметилформамідом [10]. В силу препаративної доступності 4-формілпіразолів [11] саме останній підхід є більш поширеним. При цьому варто зазначити, що використання високотоксичних та гідролітично нестабільних реагентів є його суттєвим недоліком. Саме тому особливого значення набуває пошук екологічно безпечних способів отримання нітрилів піразол-4-карбонових кислот.

Нещодавно автори [12] показали, що дегідратація альдоксимів до нітрилів може відбуватись при підвищеній температурі в розчині диметилформаміду (ДМФА), і встановили, що їх нагрівання впродовж 48 год при 135°C із задовільними та високими виходами приводить до аліфатичних, ароматичних і почасти гетероциклічних нітрилів. Нам видавалось доцільним поширити цей спосіб і на одержання нітрилів ряду піразолу.

При детальному дослідженні термічної поведінки оксимів 3-арил-1-феніл-4-піразолкарбальдегідів **1а-к** знайдено, що їх тригодинне нагрівання в киплячому ДМФА є достатнім для перетворення на піразол-4-карбонітрили **2а-к** із виходами 56-86%. Доречно відзначити, що порівняно з аліфатичними та ароматичними альдоксимами підвищення температури реакційного середовища до його кипіння (на 17°C) у випадку оксимів **1а-к** дозволяє скоротити час реакції в 16 разів і тим самим зробити його економічно ефективним і технологічним.

Отримані нами результати узгоджуються з висновком авторів [12], згідно з яким ДМФА виступає як у ролі каталізатора, так і розчинника процесу дегідратації альдоксимів. Запропонований ними механізм дегідратації, очевидно, носить за-

гальний характер і є справедливим для оксимів ряду піразолу. Він передбачає первинну атаку гідроксильної групи оксиму на електрофільний карбонільний центр ДМФА і утворення таутомерних інтермедіатів **A** та **B**. Останній в умовах реакції зазнає ряду послідовних елімінуючих перетворень: первинного відщеплення диметиламіну і через *o*-формілоксимний інтермедіат **B** – мурашиної кислоти (схема).

Індивідуальність та склад синтезованих нітрилів **2а-к** узгоджуються із результатами елементного аналізу та хроматомас-спектрометрії, а їх структура підтверджена ІЧ- та ЯМР ¹H спектрами.

Експериментальна частина

ІЧ-спектри сполук у таблетках КВг записані на приладі UR-20. Спектри ЯМР ¹H виміряні на приладі Varian Mercury-400 (399.960 МГц) у розчині ДМСО-*d*₆ (внутрішній стандарт ТМС). Хроматомас-спектри одержані на приладі PE SCXAPI 150 EX, використані детектори UV (250 нм) та ELSOJ.

(E+Z)-Оксими 3-арил-1-феніл-1H-піразол-4-карбальдегіду 1а-к отримані методом [13].

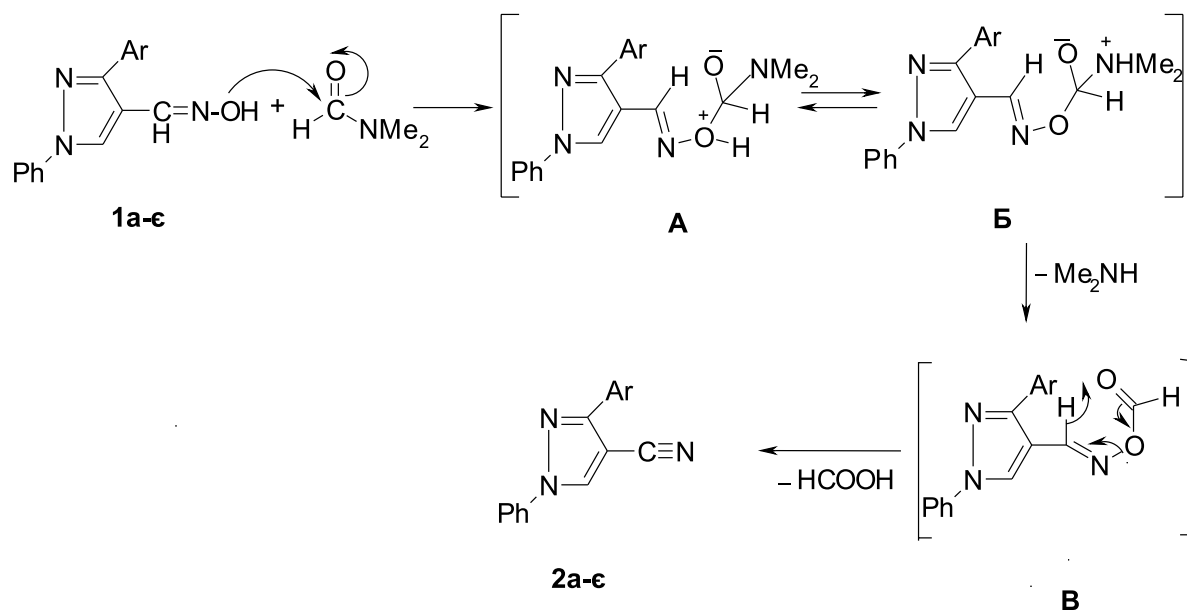
(E+Z)-Оксим 3-(4-фторофеніл)-1-феніл-1H-піразол-4-карбальдегіду 1б. Вихід – 82%. Т.пл. – 162-164°C. ІЧ-спектр, ν , см⁻¹: 1650 (C=N), 3285 (O-H). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.ч.: 7.36-8.14 м (10H, 9H_{аром.} + HC=), 8.83 с, 9.14 с (1H, H⁵), 11.15 с, 11.86 с (1H, OH). Знайдено, %: C 68.62; H 4.21; N 14.74. C₁₆H₁₂F-N₃O. Вирахувано, %: C 68.32; H 4.30; N 14.94.

(E+Z)-Оксим 3-(4-етилфеніл)-1-феніл-1H-піразол-4-карбальдегіду 1е. Вихід – 76%. Т.пл. – 144-146°C. ІЧ-спектр, ν , см⁻¹: 1645 (C=N), 3280 (O-H). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.ч.: 1.23 т (3H, CH₃, J 7.4 Гц), 2.67 к (2H, CH₂, J 7.4 Гц), 7.32-8.15 м (10H, 9H_{аром.} + HC=), 8.83 с, 9.14 с (1H, H⁵), 11.09 с, 11.79 с (1H, OH). Знайдено, %: C 74.02; H 5.79; N 14.67. C₁₈H₁₇N₃O. Вирахувано, %: C 74.21; H 5.88; N 14.42.

(E+Z)-Оксим 3-(2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-6-іл)-1-феніл-1H-піразол-4-карбальдегіду 1ж. Вихід – 84%. Т.пл. – 178°C. ІЧ-спектр, ν , см⁻¹: 1645 (C=N), 3275 (O-H). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.ч.: 4.32 с (4H, 2CH₂), 7.02-8.10 м (9H, 8H_{аром.} + HC=), 8.80 с, 9.09 с (H⁵), 11.08, 11.76 с (1H, OH). Знайдено, %: C 67.07; H 4.89; N 14.72. C₁₈H₁₅N₃O₃. Вирахувано, %: C 67.28; H 4.71; N 14.94.

(E+Z)-Оксим 3-(5-метил-2-фурил)-1-феніл-1H-піразол-4-карбальдегіду 1з. Вихід – 53%. Т.пл. – 174°C. ІЧ-спектр, ν , см⁻¹: 1650 (C=N), 3270 (O-H). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.ч.: 2.44 с (3H, CH₃), 6.37 д (1H_{фуран}, J 2.9 Гц), 6.91 д (1H_{фуран}, J 2.9 Гц), 7.27-7.48 м (5H_{аром.}), 7.94 с, 8.07 с (1H, HC=), 8.86 с, 9.11 с (1H, H⁵), 11.14 с, 11.73 с (1H, OH). Знайдено, %: C 67.65; H 4.68; N 15.95. C₁₅H₁₃N₃O₂. Вирахувано, %: C 67.41; H 4.90; N 15.72.

(E+Z)-Оксим 3-(1-бензофуран-2-іл)-1-феніл-1H-піразол-4-карбальдегіду 1і. Вихід – 65%. Т.пл. – 214°C. ІЧ-спектр, ν , см⁻¹: 1655 (C=N), 3310 (O-H).



1,2, Ar=Ph (а), 4-FC₆H₄ (б), 4-ClC₆H₄ (в), 4-BrC₆H₄ (г), 4-MeC₆H₄ (д), 4-EtC₆H₄ (е), 4-MeOC₆H₄ (є), 2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-6-іл (ж), 5-метил-2-фурил (з), 1-бензофуран-2-іл (і), 5-хлоро-2-тієніл (к)

Схема

Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 7.41-8.04 м (11H, 10H_{аром.} + HC=), 8.93 с, 9.21 с (1H, H⁵), 11.79 ш.с (1H, OH). Знайдено, %: С 67.11; Н 4.85; N 15.12. С₁₈H₁₅N₃O₂. Вираховано, %: С 67.28; Н 4.71; N 14.94.

(Е+Z)-Оксим 3-(5-хлоро-2-тієніл)-1-феніл-1H-піразол-4-карбальдегіду 1к. Вихід – 78%. Т.пл. – 151°C. ІЧ-спектр, ν, см⁻¹: 1650 (C=N), 3290 (O-H). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 7.23 д (1H_{тіюфен}, J 4.8 Гц), 7.38-7.58 м (6H_{аром.}), 7.79 с, 8.05 с (1H, CH=), 8.97 с, 9.14 с (1H, H⁵), 11.18 с, 11.92 с (1H, OH). Знайдено, %: С 55.61; Н 3.44; N 13.67. С₁₄H₁₀N₃OS. Вираховано, %: С 55.36; Н 3.32; N 13.83.

Нітрили 3-арил-1-фенілпіразол-4-карбоної кислоти 2а-к. 0,003 Моль оксиму 1а-к в 10 мл ДМФА кип'ятили впродовж 3 год. Реакційну суміш охолоджували, виливали в 50 мл крижаної води, утворений осад відфільтровували, промивали водою (3×10 мл), сушили і кристалізували з етанолу.

Нітрил 1,3-дифеніл-1H-піразол-4-карбоної кислоти 2а. Вихід – 69%. Т.пл. – 109-110°C. (Літ. [1]. Т.пл. – 110-111°C).

Нітрил 1-феніл-3-(4-фторофеніл)-1H-піразол-4-карбоної кислоти 2б. Вихід – 64%. Т.пл. – 137-139°C. ІЧ-спектр, ν, см⁻¹: 2235 (C≡N). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 7.33-7.48 м (4H_{аром.}), 7.60 т (2H_{аром.}, J 7.8 Гц), 7.94-8.14 м (3H_{аром.}), 9.46 с (1H, H⁵_{піразол}). Знайдено, %: С 72.75; Н 3.74; N 16.20. [M+1]⁺ – 264. С₁₆H₁₀FN₃. Вираховано, %: С 72.99; Н 3.83; N 15.96. М – 263.28.

Нітрил 1-феніл-3-(4-хлорофеніл)-1H-піразол-4-карбоної кислоти 2в. Вихід – 56%. Т.пл. – 155-156°C. (Літ. [10]. Т.пл. – 156°C).

Нітрил 3-(4-бромофеніл)-1-феніл-1H-піразол-4-карбоної кислоти 2г. Вихід – 78%. Т.пл. – 152-153°C. (Літ. [7]. Т.пл. – 152-154°C).

Нітрил 3-(4-толіл)-1-феніл-1H-піразол-4-карбоної кислоти 2д. Вихід – 81%. Т.пл. – 122-123°C. (Літ. [10]. Т.пл. – 124°C).

Нітрил 3-(4-етилфеніл)-1-феніл-1H-піразол-4-карбоної кислоти 2е. Вихід – 73%. Т.пл. – 144-145°C. ІЧ-спектр, ν, см⁻¹: 2235 (C≡N). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 1.24 т (3H, CH₃, J 7.0 Гц), 2.69 к (2H, CH₂, J 7.0 Гц), 7.36-7.95 (9H_{аром.}), 9.43 с (1H, H⁵_{піразол}). Знайдено, %: С 79.26; Н 5.45; N 15.21. [M+1]⁺ – 274. С₁₈H₁₅N₃. Вираховано, %: С 79.10; Н 5.53; N 15.37. М – 73.34.

Нітрил 3-(4-метоксифеніл)-1-феніл-1H-піразол-4-карбоної кислоти 2є. Вихід – 86%. Т.пл. – 141-142°C. (Літ. [10]. Т.пл. – 142°C).

Нітрил 3-(2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-6-іл)-1-феніл-1H-піразол-4-карбоної кислоти 2ж. Вихід – 63%. Т.пл. – 171°C. ІЧ-спектр, ν, см⁻¹: 2235 (C≡N). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 4.32 с (4H, 2CH₂O), 7.05 д (1H_{аром.}, J 8.4 Гц), 7.24-7.61 м (6H_{аром.}), 9.25 д (2H_{аром.}, J 8.2 Гц), 9.40 с (1H, H⁵_{піразол}). Знайдено, %: С 71.56; Н 4.18; N 14.07. [M+1]⁺ – 304. С₁₈H₁₃N₃O₂. Вираховано, %: С 71.28; Н 4.32; N 13.85. М – 303.32.

Нітрил 3-(5-метил-2-фурил)-1-феніл-1H-піразол-4-карбоної кислоти 2з. Вихід – 58%. Т.пл. – 104°C. ІЧ-спектр, ν, см⁻¹: 2240 (C≡N). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 2.40 с (3H, CH₃), 6.34 д (1H_{фуран}, J 2.8 Гц), 6.96 д (1H_{фуран}, J 2.8 Гц), 7.44 т (1H_{аром.}, J 7.2 Гц), 7.58 т (2H_{аром.}, J 7.6 Гц), 7.89 д (2H_{аром.}, J 8.2 Гц), 9.39 (1H, H⁵_{піразол}). Знайдено, %: С 72.05; Н 4.21; N 16.72. [M+1]⁺ – 250. С₁₅H₁₁N₃O. Вираховано, %: С 72.28; Н 4.45; N 16.86. М – 249.27.

Нітрил 3-(1-бензофуран-2-іл)-1-феніл-1H-піразол-4-карбоної кислоти 2і. Вихід – 62%. Т.пл. – 184°C. ІЧ-спектр, ν, см⁻¹: 2240 (C≡N). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 7.36 т (1H_{аром.}, J 7.6 Гц), 7.43-7.67 м

($5H_{\text{аром.}}$), 7.73 д ($1H_{\text{аром.}}$, J 8.0 Гц), 7.81 д ($1H_{\text{аром.}}$, J 7.8 Гц), 7.95 д ($2H_{\text{аром.}}$, J 8.2 Гц), 9.51 ($1H$, $H^5_{\text{піразол}}$). Знайдено, %: С 76.06; Н 3.64; N 14.94. $[M+1]^+$ – 286. $C_{16}H_{11}N_3O$. Вираховано, %: С 75.78; Н 3.89; N 14.75. М – 285.31.

Нітрил 3-(5-хлоро-2-тієніл)-1-феніл-1H-піразол-4-карбонової кислоти 2к. Вихід – 57%. Т.пл. – 156°C. ІЧ-спектр, ν , cm^{-1} : 2235 ($C\equiv N$). Спектр ЯМР 1H , δ , м.ч.: 7.27-7.59 м ($5H_{\text{аром.}}$), 7.85 д ($2H_{\text{аром.}}$,

J 7.6 Гц), 9.42 ($1H$, $H^5_{\text{піразол}}$). Знайдено, %: С 59.09; Н 2.65; N 14.82. $[M+1]^+$ – 286. $C_{14}H_8ClN_3S$. Вираховано, %: С 58.85; Н 2.82; N 14.70. М – 285.76.

Висновки

Запропоновано спосіб отримання нітрилів піразол-4-карбонових кислот, який базується на дегідратації оксимів піразол-4-карбальдегідів у киплячому диметилформаміді.

Література

1. Prakash O., Pundeer R., Ranjan P. et al. // *Ind. J. Chem. B.* – 2009. – Vol. 48. – P. 503-568.
2. Kumar R., Nair R.R., Dhima S.S. et al. // *J. Het. Chem.* – 2011. – Vol. 48. – P. 1211-1215.
3. Bekhit A.A., Ashour H.M.A., Bekhit A.E. et al. // *J. Enzyme Inhibit. Med. Chem.* – 2009. – Vol. 24. – P. 296-309.
4. Sharma P.K., Chanda K.N., Kumar P. et al. // *Eur. J. Med. Chem.* – 2011. – Vol. 46. – P. 1425-1432.
5. Bekhit A.A., Fahmy H.T.Y., Roston S.A.F. et al. // *Eur. J. Med. Chem.* – 2010. – Vol. 45. – P. 6027-6038.
6. Goddard C.J. // *J. Het. Chem.* – 1991. – Vol. 28. – P. 1607-1612.
7. Reddy G.J., Manjula D., Rao K.S. // *Ind. J. Chem. B.* – 2005. – Vol. 44. – P. 2412-2415.
8. Saliman S.A., Abdelhamid J.A., Gaber H.M. // *J. Het. Chem.* – 2005. – Vol. 42. – P. 1185-1189.
9. Hassaneen H.M., Ead H.A., Elwan N.M., Shawal A.S. // *Heterocycles.* – 1988. – Vol. 27. – P. 2857-2862.
10. Reddy G.J., Sailaja J., Pallavi K., Rao K.S. // *Ind. J. Chem. B.* – 2005. – Vol. 44. – P. 180-183.
11. Вовк М.В., Братенко М.К., Чорноус В.О. 4-Функціональнозаміщені піразоли. – Чернівці: Прут, 2008. – С. 287.
12. Suspana P., Liashopolos T., Tsangos P.G., Varvounis G. // *Synlett.* – 2007. – №17. – P. 2671-2674.
13. Prakash O., Pannu K., Naithani R., Kaur H. // *Synt. Commun.* – 2006. – Vol. 36. – P. 3479-3485.

Надійшла до редакції 08.01.2013 р.