

Д. Зицане, З. Тетере, И. Равиня, М. Петрова

**СИНТЕЗ 5-АМИНО-1-АЦИЛ-4-ЭТОКСИКАРБОНИЛПИРАЗОЛОВ
ИЗ МОНОГИДРАЗИДОВ ЦИКЛОГЕКСЕНДИКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ
И ЭТИЛОВОГО ЭФИРА ЭТОКСИМЕТИЛЕНЦИАНУКСУСНОЙ
КИСЛОТЫ**

При кипячении моногидразидов циклогексендикарбоновых кислот с этиловым эфиром этоксиметиленциануксусной кислоты образуются соответствующие N-замещенные гидразиды, а в пиридине – 5-амино-1-ацил-4-этоксикарбонилпиразолы.

Ключевые слова: гидразиды, пиразолы, циклогексендикарбоновая кислота, этиловый эфир этоксиметиленциануксусной кислоты.

Производные пиразола, например, антипирин, фенилбутазон, оксифенилбутазон, сульфипиразол используются как нестероидные анальгетики и фармацевтические препараты с антипиретическим действием [1–4].

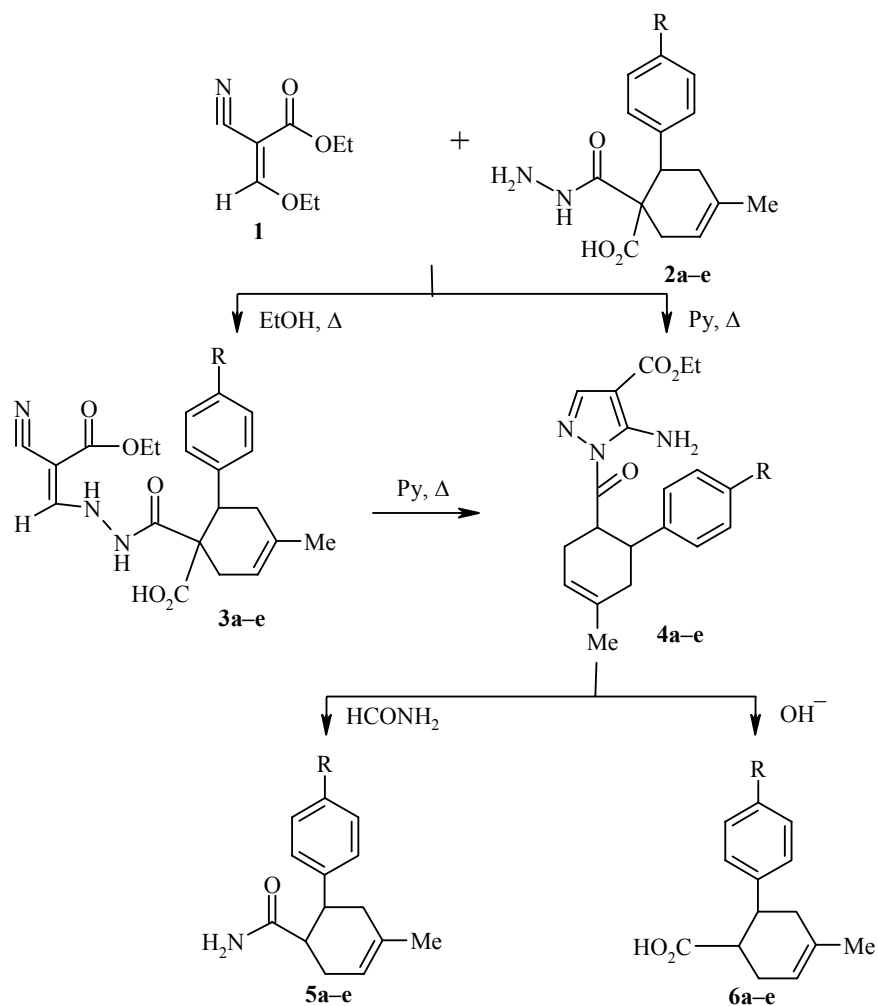
Установлено, что введение ацил- или арацилгруппы в индометацин и кетофенилбутазон значительно повышает их терапевтическую активность и растворимость липидов [5, 6].

Эти данные стимулировали нас исследовать возможность синтеза 5-амино-1-ацил-4-этоксикарбонилпиразолов из этилового эфира этоксиметиленциануксусной кислоты (**1**) и синтезированных нами ранее [7] моногидразидов 2-(4-R-фенил)-4-циклогексен-1,1-дикарбоновых кислот **2a–e**.

Подобные синтезы описаны в литературе. Известно [8, 9], что, несмотря на наличие трех реакционных центров в молекуле эфира **1**, конденсация его с гидразидами протекает исключительно по этоксиметиленовой группе. При длительном кипячении этилового эфира **1** с гидразидами замещенных бензойных кислот в метаноле в присутствии каталитических количеств ледяной уксусной кислоты получены 5-амино-1-ацил-4-этоксикарбонилпиразолы [10, 11].

Кратковременным кипячением эфира **1** и 4-(2)-метоксигидразидов бензойных кислот синтезированы соответствующие гидразоны, которые, по мнению авторов [9], не способны к дальнейшей циклизации.

Мы установили, что в реакции эфира енола **1** с гидразидами циклогексендикарбоновых кислот **2a–e**, в зависимости от условий реакции, возможно получение как линейных, так и циклических структур, при этом промежуточно образующееся линейное соединение способно к циклизации. При кипячении эфира енола **1** с гидразидами **2a–e** в этаноле в течение 1 ч образуются N-замещенные гидразиды **3a–e** [12], а кипячение компонентов реакции в течение 1 ч в пиридине позволяет выделить пиразолы **4a–e**.



a R = H; b R = F; c R = Cl; d R = Br; e R = NO₂

Т а б л и ц а 1

Характеристики 1-ацил-4-карбэтоксн-5-амнопнразолов 4а-е

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %				Т. пл., °С	Выход, %
		C	H	N	Hal		
4a	C ₂₀ H ₂₃ N ₃ O ₃	68.02	6.58	11.72		95–98	49.4
		67.97	6.56	11.89			
4b	C ₂₀ H ₂₂ FN ₃ O ₃	64.82	6.00	11.02		119–120	64.3
		64.68	5.97	11.31			
4c	C ₂₀ H ₂₂ ClN ₃ O ₃	61.85	5.79	10.72	9.18	142–144	58.4
		61.93	5.72	10.83	9.14		
4d	C ₂₀ H ₂₂ BrN ₃ O ₃	55.70	5.10	9.84	18.54	150–151	59.4
		55.56	5.13	9.72	18.48		
4e	C ₂₀ H ₂₂ N ₄ O ₅	60.40	5.60	14.18		172–173	62.3
		60.29	5.57	14.06			

Спектры ЯМР ^1H 1-ацил-4-карбэтокси-5-аминопиразолов **4a–e**

Соединение	Химические сдвиги, δ , м. д. (J , Гц)
4a	1.27 (3H, т, $J = 7$, CH_3); 1.69 (3H, с, CH_3); 2.09–2.51 (4H, м, 2CH_2); 3.58 (1H, м, CH); 3.91 (1H, м, CH); 4.18 (2H, м, 2CH_2); 5.44 (1H, м, =CH–); 6.89–7.21 (7H, м, Ar, NH_2); 7.58 (1H, с, =CH–)
4b	1.27 (3H, т, $J = 7$, CH_3); 1.71 (3H, с, CH_3); 2.11–2.71 (4H, м, 2CH_2); 3.61 (1H, м, CH); 3.91 (1H, м, CH); 4.24 (2H, кв, $J = 7$, CH_2); 5.44 (1H, м, =CH–); 6.69–6.93 (6H, м, Ar, NH_2); 7.62 (1H, с, =CH–)
4c	1.28 (3H, т, $J = 7$, CH_3); 1.67 (3H, с, CH_3); 2.09–2.71 (4H, м, 2CH_2); 3.61 (1H, м, CH); 3.89 (1H, м, CH); 4.24 (2H, к, $J = 7$, CH_2); 5.44 (1H, м, =CH–); 6.84 (2H, м, $J = 8$, Ar); 6.92 (2H, уш. с, NH_2); 7.08 (2H, м, $J = 8$, Ar); 7.62 (1H, с, =CH–)
4d	1.28 (3H, т, $J = 7$, CH_3); 1.73 (3H, с, CH_3); 2.08–2.73 (4H, м, 2CH_2); 3.67 (1H, м, CH); 3.96 (1H, м, CH); 4.18 (2H, к, $J = 7$, CH_2); 5.44 (1H, м, =CH–); 6.84 (2H, м, $J = 7$, Ar); 7.01 (2H, уш. с, NH_2); 7.27 (2H, м, $J = 7$, Ar); 7.64 (1H, с, =CH–)
4e	1.28 (3H, т, $J = 7$, CH_3); 1.73 (3H, с, CH_3); 2.11–2.62 (4H, м, 2CH_2); 3.73 (1H, м, CH); 4.04 (1H, м, CH); 4.29 (2H, кв, $J = 7$, CH_2); 5.59 (1H, м, =CH–); 6.89 (2H, уш. с, NH_2); 7.07 (2H, м, $J = 8$, Ar); 7.62 (1H, с, =CH–); 8.04 (2H, м, $J = 8$, Ar)

Синтезированные 5-амино-1-ацил-4-этоксикарбонилпиразолы **4a–e** являются стабильными кристаллическими соединениями.

Введение их в реакцию с формамидом в условиях синтеза пиразолопиримидинов [8] приводит к образованию известных амидов **5a–e** [13], а при щелочном гидролизе по методике [8], вопреки ожидаемым пиразолкарбонным кислотам, получены синтезированные ранее циклогексенкарбонные кислоты **6a–e** [14].

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H получали на приборе WH-90DS (90 МГц) в CDCl_3 , внутренний стандарт ГМДС (δ 0.05 м. д.). Индивидуальность полученных соединений проверяли методом ТСХ на пластинках Silufol в системе хлороформ–метанол–ледяная уксусная кислота, 95 : 5 : 3.

Физико-химические и спектральные характеристики синтезированных соединений представлены в табл. 1 и 2.

Этиловый эфир этоксиметиленциануксусной кислоты (**1**) предоставлен фирмой "БАПЕКС".

5-Амино-1-[1-карбонил-2-(4-*R*-фенил)-4-циклогекс-4-ен]-4-этоксикарбонилпиразолы 4a–e. Раствор 2 ммоль гидразидов **2a–e** и эквимолярное количество этилового эфира **1** в 4 мл пиридина кипятят 1 ч. Пиридин отгоняют, остаток перекристаллизовывают из этанола (соединения **4a, c–e**) или смеси этанол–вода, 2 : 1 (соединение **4b**).

Соединения 4a–e из линейных *N*-замещенных гидразидов **3a–e** синтезируют аналогично.

Амиды 2-(4-*R*-фенил)-4-циклогекс-4-ен-1-карбоновых кислот 5a–e. Раствор 1 ммоль пиразолов **4a–e** и 0.6 мл формамида нагревают 8 ч при 190–200 °С. Охлаждают, добавляют ~2 мл 1 н. раствора гидроксида натрия, осадок отфильтровывают. Перекристаллизовывают из смеси этанол–вода, 1 : 1. Свойства соединений **5a–e** соответствуют таковым для ранее полученных образцов [13].

2-(4-*R*-Фенил)-4-циклогекс-4-ен-1-карбоновые кислоты 6a–e. Растворяют при нагревании 1 ммоль пиразолов **4a–e** в 2.5 мл 4 н. раствора гидроксида натрия. Через 15 мин охлаждают, прибавляют равное количество воды и подкисляют разбавленной (1:1) соляной кислотой до pH ~5. Осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из смеси метанол–вода, 2 : 1. Свойства соединений **6a–e** соответствуют таковым ранее полученных образцов [14].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. G. Karmas, W. Oroshnik, US Pat. 2926170; *Chem. Abstr.*, **54**, 12160 (1960).
2. A. N. Borisevich, A. S. Bragina, V. Froshuk, *Fiziol. Akt. Veschestva*, **9**, 47 (1977); *Chem. Abstr.*, **88**, 46216 (1978).
3. D. M. Bailey, D. A. Thomas, A. M. Ezrin, Ger. Pat. 295374; *Chem. Abstr.*, **116**, 128917 (1992).
4. V. S. Pathak, M. B. Devani, C. J. Shishoo, *Indian J. Chem.*, **27B**, 602 (1988).
5. A. K. Gadad, B. S. Kittur, S. G. Kapsi, C. S. Mahajanshetti, S. B. Rajur, *Arzneim.-Forsch.*, **46(II)**, 1082 (1966).
6. G. H. Намор, *Principles of Medicinal Chemistry*, M. Varghese Company, Bombay, India, 570 (1981).
7. Д. Р. Зицане, И. Т. Равиня, И. А. Рийкуре, З. Ф. Тетере, Э. Ю. Гудриниеце, У. О. Калей, *ЖОрХ*, **36**, 521 (2000).
8. P. Schmidt, J. Drye, *Helv. Chim. Acta*, **39**, 986 (1956).
9. Ф. В. Багров, *ЖОрХ*, **70**, 453 (2000).
10. B. Mishra, Nizamuddin, *Indian J. Chem.*, **28B**, 346 (1989).
11. S. Giri, A. K. Shukla, Nizamuddin, *J. Indian Chem. Soc.*, **67**, 153 (1990).
12. D. Zicāne, Z. Tetere, I. Rāviņa, M. Petrova, *RTU Zinātniskie raksti. Materiālzinātne un lietišķā ķīmija*, Rīga, **1(7)**, 103 (2003).
13. З. Тетере, Д. Зицане, И. Равиня, М. Петрова, Э. Гудриниеце, *ХГС*, 1640 (2002).
14. D. Zicāne, Z. Tetere, I. Rāviņa, *RTU Zinātniskie raksti. Materiālzinātne un lietišķā ķīmija*, Rīga, **1(3)**, 34 (2001).

Рижский технический университет,
Рига LV-1048, Латвия
e-mail: daina_zi@ktf.rtu.lv

Поступило в редакцию 05.02.2004