

<http://dx.doi.org/10.15407/dopovidi2016.10.073>

УДК 547

В.С. Москвіна, С.В. Шилін,
член-кореспондент НАН України **В.П. Хиля**

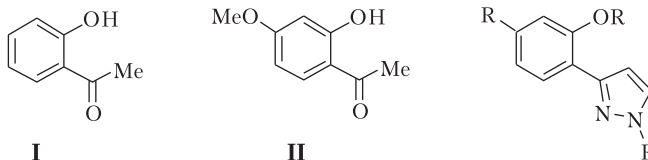
Київський національний університет ім. Тараса Шевченка
E-mail: v.moskvina@gmail.com

Препаративний метод синтезу піразолілфеніл(фенокси)оцтових кислот

Розроблено зручний і доступний метод синтезу 2-(1H-піразол-3-іл)фенолів гетероциклізацією єнамінокетонів ацетофенонів з гідразин гідратом і N-метилгідрaziном. Досліджено реакційну здатність отриманих сполук в умовах реакцій алкілювання та показано, що такі реакції з подальшим гідролізом відбуваються з високими виходами і є зручним методом отримання піразолілфенілоцтових кислот і (N-метилпіразол-3(або 5)-іл)-феноксіоцтових кислот.

Ключові слова: ацетофенон, піразол, 2-(1H-піразол-3-іл)фенол, піразол-3(або 5)-іл)фенілоцтова кислота, N-метилпіразол-3(або 5)-іл)-феноксіоцтова кислота.

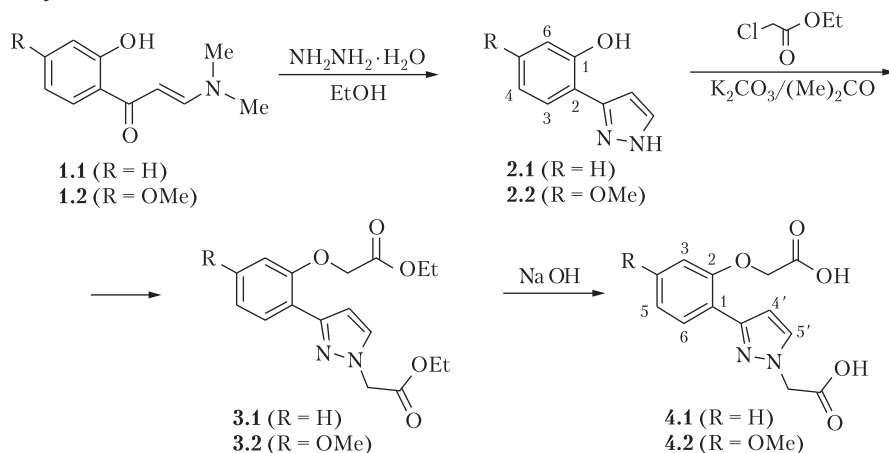
Синтез гетероциклічних сполук — один із найголовніших інструментів дослідження в галузі органічної та медичної хімії. В даній роботі нами описано препаративний метод синтезу 2-(1H-піразол-3-іл)фенолів і піразол-3(5)-ілфеніл(фенокси)оцтових кислот із використанням ацетофенонів, структурний фрагмент яких трапляється в багатьох біоактивних природних сполуках [1] та у фармацевтичних препаратах із фунгіцидною [2], протимікробною [3] дією. Відомо, що о-гідроксіяцетофенон (**I**), 2-гідрокси-4-метоксіяцетофенон (**II**, пінол):



застосовані нами як вихідні речовини, виділені з ефірних олій *Chione glabra* та *Primula auricula* відповідно, а самі олії широко використовуються в парфумерії та харчовій промисловості [4]. У свою чергу, піразольний цикл є ключовою структурою багатьох синтетичних лікарських препаратів з різноманітним спектром фармакологічних і біологічних властивостей [5, 6]. Отже, синтетичні розробки таких сполук потребують високоефективних і доступних методів.

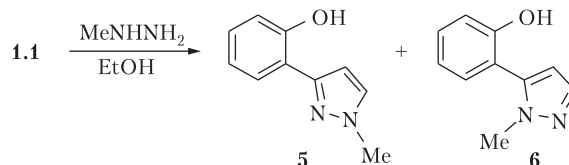
2-(1H-Піразол-3-іл)феноли (**2.1**, **2.2**) отримані нами конденсацією єнамінокетонів **1.1** та **1.2** з гідразин гідратом у спиртовому розчині. Наступне алкілювання сполук **2.1**, **2.2** із використанням 1,2 екв. етилхлороацетату відбувається як за ОН-групою, так і за NH-групою з утворенням суміші продуктів алкілювання; застосування надлишку етилхлороацетату (2 екв.) зумовлює

утворення сполук **3.1** та **3.2** виключно:



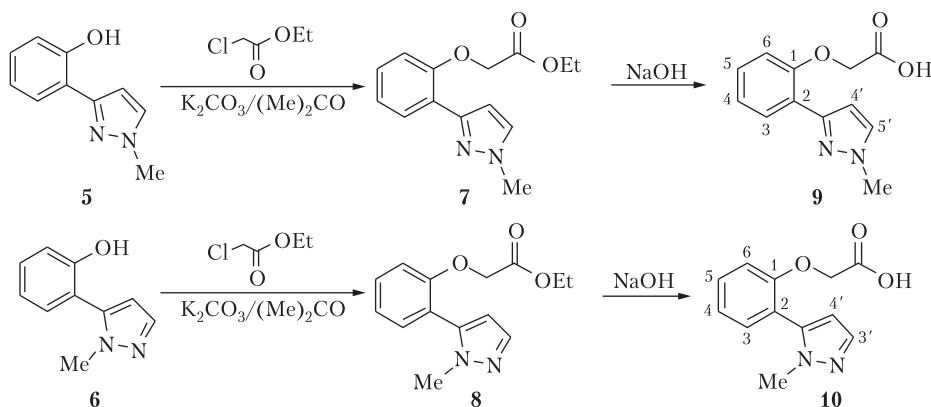
Лужний гідроліз сполук **3.1** та **3.2** спричинює утворення продуктів **4.1**, **4.2** з двома карбоксильними групами, що можна застосовувати для подальших синтетичних трансформацій.

Гетероциклізація енамінокетону **1.1** з метилгідазином у спиртовому розчині відбувається з утворенням регіоізомерної суміші 2-(1-метил-1*H*-піразол-3-іл)фенолу (**5**) та 2-(1-метил-1*H*-піразол-5-іл)фенолу (**6**) у співвідношенні 7 : 3 (за даними ЯМР спектроскопії):



Про утворення двох ізомерних продуктів свідчать і результати тонкошарової хроматографії (ТШХ) — виявлено дві плями з різними величинами R_f , причому одна з плям давала темно-зелене забарвлення зі спиртовим розчином хлориду заліза(III), що вказує на утворення внутрішньомолекулярного водневого зв'язку, можливе для сполуки **5**. Таке припущення підтверджується також даними спектрів ^1H ЯМР отриманих сполук. Так, у сполуці **6** сигнал ОН-групи спостерігається при 9,66 м.ч., тоді як у сполуці **5** він зміщується на ділянку слабшого поля до 10,57 м.ч. Сполуки **5** і **6** розділені за допомогою препаративної колонкової хроматографії та охарактеризовані.

Алкилювання сполук **5** та **6** етилхлороацетатом (1,5 екв.) в умовах лужного каталізу відбувається за ОН-групою з утворенням продуктів **7** і **8** відповідно, наступний гідроліз яких зумовлює отримання (*N*-метилпіразол-3-іл)феноксіоцтової кислоти **9** та (*N*-метилпіразол-5-іл)феноксіоцтової кислоти **10**:



Отже, нами розроблені доступні й ефективні методи синтезу 2-(1*H*-піразол-3-іл)фенолів, піразолілфенілоцтових кислот і (*N*-метилпіразол-3(або 5)-іл)феноксіоцтових кислот — сполук із функціональними групами для проведення подальших хімічних трансформацій з метою отримання речовин із широким спектром їх застосування.

Експериментальна частина. Контроль за перебігом реакції, чистотою та індивідуальністю одержаних продуктів здійснювали методом ТШХ на пластинках Merck 60 F₂₅₄ з використанням як елюенту системи розчинників СНCl₃—MeOH, 9 : 1. Спектри ЯМР ¹H записували на приладі «Varian Mercury 400». Дані елементного аналізу, отримані за допомогою приладу «Vario Micro Cube», відповідають розрахованим. Колонкову хроматографію здійснювали на силікагелі (63—200 меш, Merck), як елюент використовували суміш EtAc-гексан, 3 : 7. Температуру плавлення вимірювали за допомогою високотемпературного мікроскопа Leica Galen III. Використані розчинники очищували та сушили стандартними методами.

3-(Диметиламіно)-1-(2-гідроксифеніл)проп-2-єн-1-он (1.1) та **3-(диметиламіно)-1-(2-гідрокси-4-метоксифеніл)проп-2-єн-1-он (1.2)** отримані за методикою, наведеною в [7].

Загальна методика одержання 2-(1*H*-піразол-3-іл)фенолу (2.1), 5-метокси-2-(1*H*-піразол-3-іл)фенолу (2.2) та 2-(1-метил-1*H*-піразол-3-іл)фенолу (5), 2-(1-метил-1*H*-піразол-5-іл)фенолу (6). Розчин 0,01 моль сполуки **1.1** або **1.2** у 30 мл EtOH та 0,02 моль гідрозин гідрату або *N*-метилгідрозину кип'яють із перемішуванням 3,5—4 год, перебіг реакції контролюють за допомогою ТШХ. Після завершення реакції суміш охолоджують, розчинник випаровують у вакуумі, залишок заливають водою. Осад відфільтровують і кристалізують з відповідного розчинника або виділяють за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі.

2-(1*H*-Піразол-3-іл)фенол (2.1). Вихід 94 %, C₁₀H₁₀N₂O₂ (190,20). *T*_{пл} 167 °С. Спектр ЯМР ¹H (DMSO-*d*₆), δ м.д. (*J*, Гц): 10,87 (1*H*, с, OH), 7,89 (1*H*, д, *J* = 8 Гц, *H*-3), 7,71 (1*H*, д, *J* = 2 Гц, *H*-5'), 7,23 (1*H*, т, *J* = 7,2 Гц, *H*-5), 7,11 (1*H*, т, *J* = 7,2 Гц, *H*-4), 7,05 (1*H*, д, *J* = 8 Гц, *H*-6), 7,00 (1*H*, д, *J* = 2 Гц, *H*-4'), 5,45 (1*H*, с, NH).

5-Метокси-2-(1*H*-піразол-3-іл)фенол (2.2). Вихід 91 %, C₉H₁₈N₂O (160,17). *T*_{пл} 154 °С. Спектр ЯМР ¹H (DMSO-*d*₆), δ м.д. (*J*, Гц): 10,84 (1*H*, с, OH), 7,86 (1*H*, д, *J* = 7,6 Гц, *H*-3), 7,74 (1*H*, д, *J* = 2 Гц, *H*-5'), 7,18 (1*H*, д, *J* = 7,6 Гц, *H*-4), 7,03 (1*H*, с, *H*-6), 6,95 (1*H*, д, *J* = 2 Гц, *H*-4'), 5,49 (1*H*, с, NH), 3,86 (3*H*, с, CH₃O-5).

2-(1-Метил-1*H*-піразол-3-іл)фенол (5). Вихід 65 %, *R*_f = 0,38 (EtOAc—гексан, 3 : 7), C₁₀H₁₀N₂O (174,2). *T*_{пл} 189 °С. Спектр ЯМР ¹H (DMSO-*d*₆), δ м.д. (*J*, Гц): 10,57 (1*H*, с, OH), 7,72 (1*H*, д, *J* = 1,2 Гц, *H*-5'), 7,63 (1*H*, д, *J* = 7,2 Гц, *H*-3), 7,16 (1*H*, т, *J* = 7,2 Гц, *H*-5), 6,87 (2*H*, т, *J* = 7,2 Гц, *H*-4), 6,80 (1*H*, д, *J* = 7,2 Гц, *H*-6), 6,73 (1*H*, д, *J* = 1,2 Гц, *H*-4'), 3,98 (3*H*, с, CH₃-N).

2-(1-Метил-1*H*-піразол-5-іл)фенол (6). Вихід 17 %, *R*_f = 0,1 (EtOAc—гексан, 3 : 7), C₁₀H₁₀N₂O (174,2). *T*_{пл} 176 °С. Спектр ЯМР ¹H (DMSO-*d*₆), δ м.д. (*J*, Гц): 9,66 (1*H*, с, OH), 7,31 (1*H*, д, *J* = 1,2 Гц, *H*-3'), 7,21 (1*H*, т, *J* = 7,2 Гц, *H*-5), 7,15 (1*H*, д, *J* = 7,2 Гц, *H*-3), 6,95 (1*H*, д, *J* = 7,2 Гц, *H*-6), 6,82 (1*H*, т, *J* = 7,2 Гц, *H*-4), 6,12 (1*H*, д, *J* = 1,2 Гц, *H*-4'), 3,71 (3*H*, с, CH₃-N).

Загальна методика отримання сполук 3.1, 3.2 та 7, 8. Суміш 0,01 моль відповідного піразолілфенолу **2.1**, **2.2**, **5** або **6** із свіжопрожареним карбонатом калію (0,03 моль) у сухому ацетоні (40 мл) перемішують при нагріванні до 55—60 °С з етилхлороацетатом (0,02 моль при алкілюванні сполук **2.1**, **2.2** або 0,015 моль при алкілюванні сполук **5**, **6**). Перебіг реакції контролюють за допомогою ТШХ. Після завершення реакції суміш охолоджують, виливають у 250 мл охолодженої води та підкислюють HCl до рН 5—6. Осад фільтрують, промивають водою декілька разів і кристалізують із суміші ацетон : метанол (1 : 1).

Етил 2-(3-(2-(2-етокси-2-оксоетил)феніл)-1*H*-піразол-1-іл)ацетат (3.1). Вихід 90 %, C₁₇H₂₀N₂O₅ (332,35). *T*_{пл} 211 °С. Спектр ЯМР ¹H (DMSO-*d*₆), δ м.д. (*J*, Гц): 7,92 (1*H*, д, *J* = 8 Гц, *H*-6), 7,73 (1*H*, д, *J* = 2 Гц, *H*-5'), 7,26 (1*H*, м, *H*-4), 7,10 (1*H*, с, *H*-3), 7,02 (1*H*, д, *J* = 8 Гц, *H*-5), 7,00 (1*H*, д, *J* = 2 Гц, *H*-4'), 5,11 (2*H*, с, CH₂), 4,87 (2*H*, с, CH₂), 4,15—4,22 (4*H*, м, 2 × CH₂CH₃), 1,25 (6*H*, м, 2 × CH₂CH₃).

Етил 2-(3-(2-(2-етокси-2-оксоетил)-4-метоксибеніл)-1H-піразол-1-іл)ацетат (3.2). Вихід 87 %, $C_{18}H_{22}N_2O_6$ (362,38). $T_{пл}$ 207 °С. Спектр ЯМР 1H (DMSO- d_6), δ м.д. (J , Гц): 7,96 (1H, д, $J = 8$ Гц, Н-6), 7,62 (1H, д, $J = 2$ Гц, Н-5'), 7,11 (1H, с, Н-3), 6,62 (1H, д, $J = 8$ Гц, Н-5), 6,54 (1H, д, $J = 2$ Гц, Н-4'), 5,01 (2H, с, CH_2), 4,79 (2H, с, CH_2), 4,21 (4H, м, $2 \times \underline{CH_2CH_3}$), 3,81 (3H, с, CH_3O-4), 1,28 (6H, м, $2 \times CH_2CH_3$).

Етил 2-(2-(1-метил-1H-піразол-3-іл)фенокси)ацетат (7). Вихід 84 %, $C_{14}H_{16}N_2O_3$ (260,29). $T_{пл}$ 221 °С. Спектр ЯМР 1H (DMSO- d_6), δ м.д. (J , Гц): 7,97 (1H, д, $J = 8$ Гц, Н-6), 7,56 (1H, д, $J = 2$ Гц, Н-5'), 7,22 (1H, м, Н-4), 7,02 (1H, с, Н-3), 6,97 (1H, д, $J = 8$ Гц, Н-5), 6,92 (1H, д, $J = 2$ Гц, Н-4'), 4,76 (2H, с, CH_2), 4,24 (2H, м, $2 \times \underline{CH_2CH_3}$), 3,88 (3H, с, CH_3N), 1,32 (3H, м, $2 \times CH_2CH_3$).

Етил 2-(2-(1-метил-1H-піразол-5-іл)фенокси)ацетат (8). Вихід 86 %, $C_{14}H_{16}N_2O_3$ (260,29). $T_{пл}$ 218 °С. Спектр ЯМР 1H (DMSO- d_6), δ м.д. (J , Гц): 7,98 (1H, д, $J = 8$ Гц, Н-6), 7,56 (1H, д, $J = 2$ Гц, Н-3'), 7,23 (1H, м, Н-4), 7,01 (1H, с, Н-3), 6,96 (1H, д, $J = 8$ Гц, Н-5), 6,93 (1H, д, $J = 2$ Гц, Н-4'), 4,74 (2H, с, CH_2), 4,22 (2H, м, $2 \times \underline{CH_2CH_3}$), 3,95 (3H, с, CH_3N), 1,29 (3H, м, $2 \times CH_2CH_3$).

Загальна методика отримання сполук 4.1, 4.2 та 9, 10. Відповідний естер **3.1, 3.2, 7** або **8** (0,01 моль) розчиняють при нагріванні у 10 мл *i*-PrOH і додають розчин NaOH (0,06 моль при взаємодії зі сполуками **3.1, 3.2**; 0,03 моль при взаємодії зі сполуками **9, 10**) у 30 мл води. Утворений розчин кип'ятять протягом 1–2 год. Перебіг реакції контролюють за допомогою ТШХ. Після завершення реакції суміш переносять у склянку з водою, підкислюють HCl до pH 5–6, екстрагують етилацетатом (3 рази по 20 мл). Органічні фракції об'єднують, висушують над сухим сульфатом натрію та упарюють. Утворене масло кристалізується за умови затирання з гексаном.

2-(3-(2-(Карбоксиметокси)беніл)-1H-піразол-1-іл)оцтова кислота (4.1). Вихід 90 %, $C_{13}H_{12}N_2O_5$ (276,24). $T_{пл}$ 154 °С. Спектр ЯМР 1H (DMSO- d_6), δ м.д. (J , Гц): 8,02 (1H, д, $J = 8$ Гц, Н-6), 7,66 (1H, д, $J = 2$ Гц, Н-5'), 7,24 (1H, м, Н-4), 7,12 (1H, д, $J = 8$ Гц, Н-5), 6,98 (1H, с, Н-3), 6,93 (1H, д, $J = 2$ Гц, Н-4'), 4,96 (2H, с, CH_2), 4,68 (2H, с, CH_2).

2-(3-(2-(Карбоксиметокси)-4-метоксибеніл)-1H-піразол-1-іл)оцтова кислота (4.2). Вихід 82 %, $C_{14}H_{14}N_2O_6$ (306,27). $T_{пл}$ 166 °С. Спектр ЯМР 1H (DMSO- d_6), δ м.д. (J , Гц): 7,83 (1H, д, $J = 8$ Гц, Н-6), 7,62 (1H, д, $J = 2$ Гц, Н-5'), 6,97 (1H, с, Н-3), 6,57 (1H, д, $J = 8$ Гц, Н-5), 6,53 (1H, д, $J = 2$ Гц, Н-4'), 4,89 (2H, с, CH_2), 4,70 (2H, с, CH_2), 3,86 (3H, с, CH_3O-4).

2-(2-(1-Метил-1H-піразол-3-іл)фенокси)оцтова кислота (9). Вихід 79 %, $C_{12}H_{12}N_2O_3$ (232,24). $T_{пл}$ 158 °С. Спектр ЯМР 1H (DMSO- d_6), δ м.д. (J , Гц): 7,94 (1H, д, $J = 8$ Гц, Н-6), 7,58 (1H, д, $J = 2$ Гц, Н-5'), 7,21 (1H, м, Н-4), 7,01 (1H, с, Н-3), 6,98 (1H, д, $J = 8$ Гц, Н-5), 6,93 (1H, д, $J = 2$ Гц, Н-4'), 4,68 (2H, с, CH_2), 3,90 (3H, с, CH_3N).

2-(2-(1-Метил-1H-піразол-5-іл)фенокси)оцтова кислота (10). Вихід 81%, $C_{12}H_{12}N_2O_3$ (232,24). $T_{пл}$ 148 °С. Спектр ЯМР 1H (DMSO- d_6), δ м.д. (J , Гц): 7,95 (1H, д, $J = 8$ Гц, Н-6), 7,55 (1H, д, $J = 2$ Гц, Н-3'), 7,22 (1H, м, Н-4), 7,03 (1H, с, Н-3), 6,96 (1H, д, $J = 8$ Гц, Н-5), 6,93 (1H, д, $J = 2$ Гц, Н-4'), 4,67 (2H, с, CH_2), 3,95 (3H, с, CH_3N).

Розроблено препаративний метод синтезу 2-(1H-піразол-3-іл)фенолів гетероциклізацією енамінокетонів ацетофенонів із гідразин гідратом і *N*-метилгідрaziном. Показано, що реакції їх алкілювання з подальшим гідролізом відбуваються з високими виходами і є зручним методом отримання піразолілфенілоцтових кислот та (*N*-метилпіразол-3(або 5)-іл)феноксіоцтових кислот.

ЦИТОВАНА ЛІТЕРАТУРА

1. *Биохимия фенольных соединений* / Под ред. Дж. Харборна. — Москва: Мир, 1968. — 448 с.
2. Ma Y.-T., Fan H.-F., Gao Yu-Q., Li H., Zhang A.-L., Gao J.-M. Natural products as sources of new fungicides (I): Synthesis and antifungal activity of acetophenone derivatives against phytopathogenic fungi // Chem. Biol. Drug Des. — 2013. — **81**, Iss. 4. — P. 545–552.
3. Gul H.I., Denizci A.A., Erciyas E. Antimicrobial evaluation of some Mannich bases of acetophenones and representative quaternary derivatives // Arzneimittelforsch. — 2002. — **52**, Iss. 10. — P. 773–777.

4. Солодовниченко Н.М., Журавльов М.С., Ковальов В.М. Лікарська рослинна сировина та фітопрепарати. — Харків: Вид-во НФАУ, 2001. — 408 с.
5. Elguero J., Goya P., Jagerovic N., Silva A. M. S. Pyrazoles as drugs: facts and fantasies // Targets in heterocyclic systems. — Rome: Italian Society of Chemistry, 2002. — Vol. 6. — P. 52–98.
6. Pérez-Fernández R., Goya P., Elguero J. A review of recent progress (2002–2012) on the biological activities of pyrazoles // ARKIVOC. — 2014. — Iss. 2. — P. 233–293.
7. Biegasiewicz K.F., Gordon J.S., Rodriguez D.A., Priefer R. Development of a general approach to the synthesis of a library of isoflavonoid derivatives // Tetrahedron. Lett. — 2005. — **55**, No 37. — P. 5210–5212.

REFERENCES

1. *Biochemistry of phenolic compounds*, Ed. J. Harborn, Moscow: Mir, 1968 (in Russian).
2. Ma Y.-T., Fan H.-F., Gao Yu-Q., Li H., Zhang A.-L., Gao J.-M. Chem. Biol. Drug Des., 2013, **81**, Iss. 4: 545-552.
3. Gul H.I., Denizci A.A., Erciyas E. Arzneimittelforsch., 2002, **52**, Iss. 10: 773-777.
4. Solodovnichenko N.M., Zuravlyev N.S., Kovalev V.N. Medicinal plant raw materials, Kharkiv: Publ. NFAU, 2001 (in Ukrainian).
5. Elguero J., Goya P., Jagerovic N., Silva A. M. S. Targets in heterocyclic systems, Rome: Italian Society of Chemistry, 2002, Vol. 6: 52-98.
6. Pérez-Fernández R., Goya P., Elguero J. ARKIVOC, 2014, Iss. 2: 233-293.
7. Biegasiewicz K.F., Gordon J.S., Rodriguez D.A., Priefer R. Tetrahedron. Lett., 2005, **55**, No 37: 5210-5212.

Надійшло до редакції 18.03.2016

V.S. Moskvina, S.V. Shilin,
 член-корреспондент НАН України В.П. Хилія
 Киевский национальный университет им. Тараса Шевченко
 E-mail: v.moskvina@gmail.com

ПРЕПАРАТИВНИЙ МЕТОД СИНТЕЗА ПИРАЗОЛИЛФЕНИЛ(ФЕНОКСИ)УКСУСНЫХ КИСЛОТ

Разработан удобный и доступный метод синтеза 2-(1H-пиразол-3-ил)фенолов гетероциклизацией енаминокетон-ов ацетофенонов с гидразин гидратом и N-метилгидразином. Исследована реакционная способность полученных соединений в условиях реакций алкилирования и показано, что данные реакции с последующим гидролизом проходят с высокими выходами и являются удобным методом получения пиразолилфенилуксусных кислот, а также (N-метилпиразол-3(или 5)-ил)феноксуксусных кислот.

Ключевые слова: ацетофенон, пиразол, 2-(1H-пиразол-3-ил)фенол, пиразол-3(или 5)-ил)фенилуксусная кислота, N-метилпиразол-3(или 5)-ил)феноксуксусная кислота.

V.S. Moskvina, S.V. Shilin,
 Corresponding Member of the NAS of Ukraine V.P. Khilya
 Taras Shevchenko National University of Kyiv
 E-mail: v.moskvina@gmail.com

A PREPARATIVE METHOD OF SYNTHESIS OF PYRAZOLYLPHENYL(PHENOXY)ACETIC ACIDS

A new convenient and accessible method of synthesis of 2-(1H-pyrazol-3-yl)phenols through the heterocyclization of enaminoketone acetophenones with hydrazine hydrate and N-methylhydrazine is developed. The reactivity of obtained compounds is studied. It is demonstrated that the alkylation reactions followed by the hydrolysis result in high yields and are a convenient approach to the synthesis of pyrazolyphenylacetic and (N-methylpyrazolyl-3(or 5)-yl)phenoxyacetic acids.

Keywords: acetophenone, pyrazole, 2-(1H-pyrazol-3-yl)phenole, pyrazol-3(or 5)-yl)phenylacetic acid, N-methylpyrazol-3(or 5)-yl)phenoxyacetic acid.