

И. В. Тайдаков*, С. С. Красносельский^а

**МОДИФИЦИРОВАННЫЙ МЕТОД СИНТЕЗА ИЗОМЕРНЫХ
N-ЗАМЕЩЁННЫХ (1H-ПИРАЗОЛИЛ)ПРОПАН-1,3-ДИОНОВ**

Исследована реакция конденсации изомерных N-замещённых (1H-пиразол-4-ил)-этанонов с этиловыми эфирами пиразолкарбоновых и фторуксусных кислот в присутствии NaN как основания. Показано, что при соблюдении оптимальных условий данная реакция может служить удобным препаративным методом синтеза N-замещённых (1H-пиразолил)пропан-1,3-дионов и (1H-пиразолил)-4-полифторбутан-1,3-дионов.

Ключевые слова: 1,3-дикетоны, пиразолы, конденсация Кляйзена.

Гетероциклические 1,3-дикетоны являются важными промежуточными соединениями в органическом синтезе и находят широкое применение в качестве экстрагентов, аналитических реагентов и лигандов в координационной химии [1, 2]. В рамках текущего научного проекта, направленного на поиск новых гетероциклических лигандов, возникла необходимость синтезировать ряд аналогов дибензоилметана, содержащих различные пиразольные заместители.

В литературе имеются немногочисленные примеры синтеза таких соединений. Большинство публикаций посвящено получению ацильных производных пиразолонов [3, 4], однако предложенные в этих работах методы не могут быть использованы для получения целевых соединений. Описано также взаимодействие 1,3,4,6-тетракарбонильных соединений с гидразинами, приводящее и к образованию 1,3-дикетонов [5]. Но данный метод не универсален и требует труднодоступных исходных соединений.

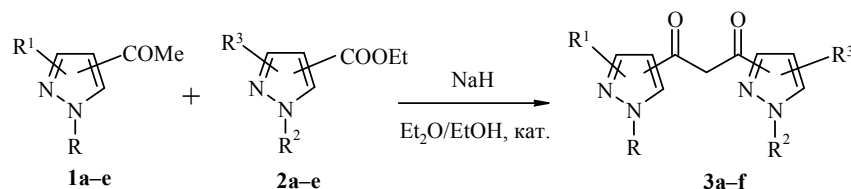
Наиболее очевидный подход к синтезу пиразолсодержащих дикетонов заключается в конденсации по Кляйзену соответствующих карбонильных соединений в присутствии оснований. Этот метод практически не исследован из-за относительно малой доступности пиразольных кетонов. Имеющиеся в литературе данные ограничиваются всего несколькими примерами – конденсацией 1-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)этанона с этилацетатом в присутствии этилата натрия [6] и взаимодействием этил-1-алкилацетил-4-метил-1H-пиразол-5-карбоксилатов также с этилацетатом [7].

Ранее нами был описан универсальный метод синтеза изомерных пиразольных кетонов. Данная работа посвящена исследованию взаимодействия соединений **1** с пиразолкарбоксилатами **2** и некоторыми другими сложными эфирами в присутствии оснований.

Правильный выбор растворителя и основания зачастую является критическим для достижения высоких и стабильных выходов в реакциях конденсации. На основании предварительных экспериментов было показано, что наилучшие результаты достигаются при использовании в качестве

основания гидрида натрия в эфире. Этилат натрия в этаноле, эфире или толуоле даёт худшие результаты, также как и использование суспензии натрия в толуоле или бензоле.

Для реакции использовали коммерчески доступную 60% суспензию NaH в масле, причём, если продукт реакции относительно низкокипящий, масло нет необходимости отмывать. В противном случае перед реакцией гидрид несколько раз промывают непосредственно в реакционной колбе сухим гексаном и суспендируют в эфире.

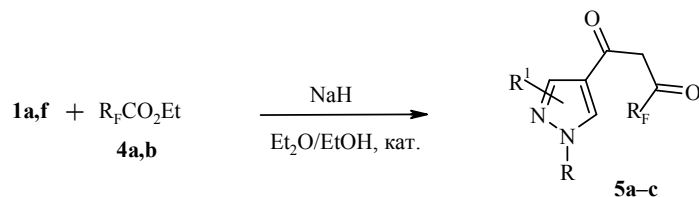


1a, 3a,e R = Me, R¹ = H-3, H-5; **2a, 3a,d** R² = Me, R³ = H-3, H-4; **1b, 3b** R = Me, R¹ = H-4, H-5; **2b, 3b** R² = Me, R³ = H-4, H-5; **1c, 3c** R = *i*-Pr, R¹ = H-4, H-5; **2c, 3c** R² = *i*-Pr, R³ = H-4, H-5; **1d, 3d** R = Me, R¹ = H-3, H-4; **2d, 3e** R² = Me, R³ = H-3, H-5; **1e, 3f** R = Me, R¹ = H-3, H-5; **2e, 3f** R² = Me, R³ = 3-Me, H-5

Необходимым условием гладкого протекания реакции является добавление к NaH перед началом реакции небольших количеств абсолютного этанола. Образующиеся следы этилата натрия катализируют реакцию и уменьшают её индукционный период. В противном случае (особенно на больших загрузках) реакция легко может выйти из-под контроля.

Температурный режим и продолжительность реакции в значительной степени зависят от активности используемого сложного эфира. Большинство реакций было проведено без внешнего охлаждения при комнатной температуре, а конденсации с участием малоактивных эфиров 1-метил-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты требуют кипячения в течение нескольких дней и замены растворителя на ксилол или толуол для повышения температуры реакции.

Нами также была исследована возможность проведения конденсации ацетилпиразолов с этиловыми эфирами дифтор- и трифторуксусных кислот. Реакция в указанных условиях протекает гладко уже при комнатной температуре и приводит к ожидаемым 1,3-дикетонам с фторированными заместителями. Выходы соединений **3a-f** и **5a-c**, как правило, хорошие (таблица).



4a, 5a,b R_F = CF₃, **4b, 5c** R_F = CHF₂; **1f, 5a-c** R = Me; **5a** R¹ = H-5, 3-Me; **1f, 5b,c** R¹ = H-3, 5-Me

**N-Замещённые (1H-пиразолил)пропан-1,3-дионы 3a–f
и (1H-пиразолил)-4-полифторбутан-1,3-дионы 5a–c**

Продукт	Кетон	Эфир	Время, ч	T, °C	Выход, %
3a	1a	2a	5	40	57
3b	1b	2b	5	40	87
3c	1c	2c	5	40	76
3d	1d	2a	5	40	59
3e	1a	2d	30	110	51
3f	1e	2e	24	110	64
5a	1a	4a	3	30	82
5b	1f	4a	3	30	78
5c	1f	4b	3	30	75

Наиболее высокие выходы достигаются при конденсации кетонов **1** с эфирами 3- или 5-пиразолкарбоновых кислот или эфирами фторированных кислот, однако в этом случае четкой зависимости между строением кетона и выходом продукта не выявлено.

Умеренные выходы дикетонов наблюдаются при использовании в качестве сложноэфирного компонента малоактивных эфиров 4-пиразолкарбоновых кислот **3e** и **3f**, причем для завершения реакции требуется продолжительное кипячение реакционной смеси в высококипящем растворителе (толуоле или ксилоле).

Анализ спектров ЯМР ¹H показал, что в растворах соединения **3** в значительной степени енолизваны, причём в CDCl₃ можно наблюдать сигналы, соответствующие обеим формам (кетонной и енольной), а при переходе к более полярному растворителю (DMCO-d₆) практически только сигналы, отвечающие енольной форме. Например, в спектре ЯМР ¹H соединения **3d** в CDCl₃ наблюдаются сигналы при 6.80 и 6.45 м. д., соответствующие сигналам протонов H-4 пиразольного фрагмента для кетонной и енольной формы соответственно (сигналы протонов H-3 совпадают). Кроме того, присутствуют сигнал при 6.95 (CH при двойной связи енола) и сигнал при 3.25 м. д., соответствующий сигналам протонов фрагмента CH₂ кетонной формы. Соотношение интенсивностей сигналов для обеих форм, отнесённых к одному протону, 1 : 2.25 (кетон–енол). В спектре раствора того же соединения в DMCO-d₆ (при одинаковых концентрации и температуре) присутствует только один набор сигналов: 7.32 и 6.82 (CH пиразольного фрагмента) и 7.65 (CH при двойной связи). Аналогичные закономерности наблюдаются и для других соединений **3**.

Соединения **5** полностью енолизваны уже в CDCl₃. Так, в спектрах ЯМР ¹H соединения **5a** в CDCl₃ или в DMCO-d₆ (значения химических сдвигов для раствора в DMCO-d₆ приведены в скобках) присутствует одинаковый набор сигналов: сигналы протонов при кратной связи енола при 7.91 (8.85), протонов пиразольного фрагмента при 6.15 (6.56) и протонов групп NCH₃ и CH₃ при 3.92 (3.83) и 2.50 (2.33) м. д. соответственно.

Таким образом, было показано, что конденсация кетонов ряда пиразола с эфирами 1-алкил-1H-пиразолкарбоновых кислот под действием NaN является эффективным методом синтеза различных замещённых 1,3-бис-(пиразолил)пропан-1,3-дионон. Использование для конденсации с кетонами этилтрифторацетата или этилдифторацетата позволяет получить 1,3-дифторкарбонильные соединения, содержащие фторированные заместители.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H и ^{19}F зарегистрированы на приборах Bruker AC-300 и AM-300 (300 и 283 МГц соответственно) при 298 К для растворов в CDCl_3 или DMSO-d_6 , внутренний стандарт ТМС для спектров ЯМР ^1H и CFCl_3 – для спектров ЯМР ^{19}F (δ 0.00). Спектры ЯМР ^{13}C зарегистрированы на приборе Varian 400-MR (100 МГц) при 328 К, внутренний стандарт ТМС. Масс-спектры получены на приборе Finnigan Incos 50 (прямой ввод образца, ЭУ, энергия 70 эВ). Температуры плавления определены в открытых капиллярах на приборе MRM-1HV (Shorpp, Germany).

Исходные кетоны **1a–f** куплены у фирмы ART-Chem. Эфиры **2a–e** получены от компании Art-Chem GmbH (Campus Berlin-Buch, Germany), остальные реагенты – от компании Aldrich (США) и использованы без дополнительной очистки. Диэтиловый эфир, толуол, ксилол и гексан предварительно перегонялись над металлическим натрием. Все реакции с NaN проводились в атмосфере аргона.

Синтез соединений 3 и 5 (общая методика). Промывают декантацией сухим гексаном (3 × 50 мл) 4.7 г (195 ммоль, 30% избыток) гидрида натрия (в виде 60% суспензии в вазелиновом масле), затем добавляют 200 мл сухого эфира (при синтезе соединений **3e** и **3f** – эквивалентный объём сухого толуола) и при перемешивании прибавляют по каплям 1.5 мл (27 ммоль) абсолютного этанола. Перемешивают 5 мин и добавляют по каплям смесь 150 ммоль кетона **1** и 150 ммоль сложного эфира **2** или **4**, при необходимости растворенных в достаточном количестве применяемого растворителя. После добавления первых капель смеси иногда требуется немного подогреть реакционную массу, чтобы началось выделение газа. После этого добавляют остаток реагентов с такой скоростью, чтобы обеспечить равномерное выделение водорода. По окончании добавления перемешивают 1 ч и нагревают в указанных в таблице условиях. Охлаждают на ледяной бане, осторожно прибавляют 5 мл 96% этанола для разложения избытка NaN и затем по каплям – разбавленную уксусную кислоту (15 мл ледяной AcOH разбавляют водой до 100 мл). Экстрагируют реакционную смесь CH_2Cl_2 (3 × 100 мл), органическую фазу промывают 100 мл насыщенного раствора NaCl, сушат MgSO_4 и упаривают в вакууме. Обычно в процессе упаривания diketоны кристаллизуются и могут быть отфильтрованы. Если продукт реакции жидкий, то растворитель удаляют полностью и остаток перегоняют в вакууме.

1-(1-Метил-1H-пиразол-4-ил)-3-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)пропан-1,3-дион (3a). Желтоватое кристаллическое вещество. Т. пл. 139–140 °С (из бензола). Спектр ЯМР ^1H (DMSO-d_6), δ , м. д.: 14.51 (1H, с, OH); 8.55 (1H, с, CH); 8.10 (1H, с, CH); 7.55 (1H, с, CH=); 7.23 (1H, с, CH); 6.81 (1H, с, CH); 4.21 (3H, с, CH_3); 3.92 (3H, с, CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO-d_6), δ , м. д.: 187.63; 177.21; 140.25; 139.10; 138.30; 132.63; 123.21; 110.33; 94.85; 39.90; 38.91. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 232 $[\text{M}]^+$ (24), 109 $[\text{M}-\text{CF}_3]^+$ (100), 82 (46), 69 (27), 42 (73). Найдено, %: С 57.13; Н 5.67; N 24.19. $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_2$. Вычислено, %: С 56.89; Н 5.21; N 24.12.

1,3-Бис(1-метил-1Н-пиразол-3-ил)пропан-1,3-дион (3b). Желтоватое кристаллическое вещество. Т. пл. 131–132 °С (из смеси эфир–гексан). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д.: 7.40 (2H, с, CH); 7.05 (1H, с, CH=); 6.75 (2H, с, CH); 3.95 (6H, с, 2CH₃). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-d₆), δ, м. д.: 189.81; 179.42; 150.11; 147.35; 133.43; 133.12; 106.22; 92.70; 39.31. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 232 [M]⁺ (56), 204 [M–CO]⁺ (20), 109 (100), 54 (31), 42 (76). Найдено, %: С 57.09; Н 5.48; N 24.51. C₁₁H₁₂N₄O₂. Вычислено, %: С 56.89; Н 5.21; N 24.12.

1,3-Бис(1-изопропил-1Н-пиразол-3-ил)пропан-1,3-дион (3с). Светло-жёлтое твердое вещество. Т. пл. 74–75 °С (из смеси эфир–гексан). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д. (*J*, Гц): 7.52 (2H, с, CH); 7.13 (1H, с, CH=); 6.71 (2H, с, CH); 4.62 (2H, септ, *J* = 6.9, CH(CH₃)₂); 1.52 (12H, д, *J* = 6.8, CH₃). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-d₆), δ, м. д.: 189.71; 179.60; 149.54; 146.73; 130.41; 129.91; 106.08; 105.93; 92.51; 54.12; 53.94; 22.61; 22.40. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 288 [M]⁺ (17), 137 (76), 95 (100), 43 (54). Найдено, %: С 62.81; Н 7.05; N 20.03. C₁₅H₂₀N₄O₂. Вычислено, %: С 62.48; Н 6.99; N 19.43.

1,3-Бис(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)пропан-1,3-дион (3d). Т. пл. 111–112 °С (из бензола). Спектр ЯМР ¹H (DMCO-d₆), δ, м. д.: 13.23 (1H, уш. с, OH); 7.65 (1H, с, CH=); 7.32 (2H, с, CH); 6.82 (2H, с, CH); 4.10 (6H, м, 2CH₃). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-d₆), δ, м. д.: 185.55; 176.61; 160.74; 138.29; 138.18; 137.70; 137.43; 136.41; 132.96; 113.40; 111.02; 40.22; 39.81. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 232 [M]⁺ (29), 109 (100), 82 (24), 69 (22), 54 (36). Найдено, %: С 56.99; Н 5.34; N 24.31. C₁₅H₂₀N₄O₂. Вычислено, %: С 56.89; Н 5.21; N 24.12.

1,3-Бис(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пропан-1,3-дион (3е). Светло-жёлтый микрокристаллический порошок. Т. пл. 212–213 °С (из ацетонитрила). Спектр ЯМР ¹H (DMCO-d₆), δ, м. д.: 8.33 (2H, с, CH); 7.92 (1H, с, CH=); 6.52 (2H, с, CH); 3.94 (6H, с, 2CH₃). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-d₆), δ, м. д.: 179.53; 163.81; 140.40; 138.91; 134.25; 132.55; 119.80; 114.82; 93.43; 39.01; 38.80. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 232 [M]⁺ (56), 204 [M–CO]⁺ (17), 109 (100), 95 (17), 42 (76). Найдено, %: С 56.99; Н 5.63; N 24.73. C₁₁H₁₂N₄O₂. Вычислено, %: С 56.89; Н 5.21; N 24.12.

1,3-Бис(1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)пропан-1,3-дион (3f). Светло-жёлтые кристаллы. Т. пл. 148–149 °С (из смеси эфир–гексан). Спектр ЯМР ¹H (DMCO-d₆), δ, м. д.: 7.91 (1H, с, CH=); 7.61 (1H, с, CH); 6.83 (1H, с, CH); 3.91 (6H, с, 2NCH₃); 2.35 (6H, с, CH₃). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-d₆), δ, м. д.: 188.40; 180.59; 149.34; 148.41; 136.70; 133.83; 119.91; 116.51; 38.55; 38.44; 14.1; 13.60. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 260 [M]⁺ (28), 123 (100), 96 (22), 42 (14). Найдено, %: С 60.34; Н 6.71; N 21.13. C₁₃H₁₆N₄O₂. Вычислено, %: С 59.99; Н 6.20; N 21.52.

1-(1,3-Диметил-1Н-пиразол-4-ил)-4,4,4-трифторбутан-1,3-дион (5a). Жёлтое твердое вещество. Т. пл. 55–56 °С (из смеси эфир–пентан). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д.: 7.91 (1H, с, CH=); 6.15 (1H, с, CH); 3.92 (3H, с, CH₃); 2.50 (3H, с, CH₃). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м. д. (*J*_{CF}, Гц): 185.51; 173.20 (к, *J* = 35.8); 150.90; 117.30 (к, *J* = 283.0); 116.22; 93.11; 39.10; 14.23. Спектр ЯМР ¹⁹F (CDCl₃), δ, м. д.: –77.15 (3F, с). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 234 [M]⁺ (4), 165 [M–CF₃]⁺ (11), 123 (21), 97 [Pуг + H]⁺ (100). Найдено, %: С 46.49; Н 4.16; N 11.81. C₉H₉F₃N₂O₂. Вычислено, %: С 46.16; Н 3.87; N 11.96.

1-(1,5-Диметил-1Н-пиразол-4-ил)-4,4,4-трифторбутан-1,3-дион (5b). Светло-жёлтые кристаллы. Т. пл. 140–141 °С (из смеси эфир–гексан). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д.: 7.80 (1H, с, CH=); 6.20 (1H, с, CH); 3.81 (3H, с, NCH₃); 2.65 (3H, с, CH₃). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м. д. (*J*_{CF}, Гц): 184.93; 171.62 (к, *J* = 35.8); 143.44; 139.68; 117.20 (к, *J* = 285.0); 116.11; 113.43; 93.61; 36.42; 11.40. Спектр ЯМР ¹⁹F (CDCl₃), δ, м. д.: –76.7 (3F, с). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 234 [M]⁺ (11), 165 [M–CF₃]⁺ (18), 123 (100), 97 [Pуг + H]⁺ (19), 69 (48), 42 (41). Найдено, %: С 46.38; Н 4.17; N 12.31. C₉H₉F₃N₂O₂. Вычислено, %: С 46.16; Н 3.87; N 11.96.

1-(1,5-Диметил-1Н-пиразол-4-ил)-4,4-дифторбутан-1,3-дион (5с). Желтоватое масло. Т. кип. 182–183 °С (12 Торр). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 7.54 (1H, с, CH=); 6.10 (1H, с, CH); 5.91 (1H, т, $J_{\text{CF}} = 54.5$, CHF_2); 3.83 (3H, с, CH_3); 2.52 (3H, с, CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д. (J_{CF} , Гц): 185.83; 175.31; 142.91; 139.45; 116.66; 109.40 (т, $J = 245.0$); 94.10 (т, $J = 3.9$); 36.12; 10.91. Спектр ЯМР ^{19}F (CDCl_3), δ , м. д. (J_{CF} , Гц): -127.8 (2F, д, $J = 55$). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 216 $[\text{M}]^+$ (4), 165 $[\text{M}-\text{CHF}_2]^+$ (81), 123 (81), 97 $[\text{Pyr} + \text{H}]^+$ (100), 69 (32), 51 (22). Найдено, %: С 50.41; Н 4.55; N 13.23. $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: С 50.00; Н 4.66; N 12.96.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. В. В. Скопенко, В. М. Амирханов, Т. Ю. Слива, И. С. Васильченко, Е. Л. Анпилова, А. Д. Гарновский, *Успехи химии*, **73**, 797 (2004).
2. С. Pettinari, F. Marchetti, A. Drozdov, in: *Compr. Coord. Chem. II*, 2003, Vol. 1, Chap. 1.6, p. 97.
3. V. Colotta, D. Catarzi, F. Varano, F. Melani, G. Filacchioni, L. Cecchi, L. Trincavelli, C. Martini, A. Lucacchini, *Farmaco*, **53**, 189 (1998).
4. M. A. Khan, G. P. Ellis, C. M. Pagotto, *J. Heterocycl. Chem.*, **38**, 193 (2001).
5. S. Kovac, V. Ropic, M. Lapan, *Liebigs Ann. Chem.*, 1755 (1984).
6. М. С. Шварцберг, С. Ф. Василевский, В. Г. Костровский, И. Л. Котляревский, *XGC*, 1055 (1969). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **5**, 797 (1969)].
7. E. G. Brain, I. L. Finar, *J. Chem. Soc.*, 2486 (1958).

Институт пластмасс им. Г. С. Петрова
ОАО, Перовский проезд, 35, Москва 111024, Россия
e-mail: taidakov@gmail.com

Поступило 29.10.2010

^aРоссийский университет дружбы народов,
ул. Миклухо-Маклая, 6, Москва 117198, Россия
e-mail: taidakov@gmail.com