

© Братенко М.К.¹, Барус М.М.¹, Бездудний А.В.², Вовк М.В.², 2014¹Буковинський державний медичний університет, Чернівці²Інститут органічної хімії НАН України, Київ**СИНТЕЗ 4-ДИФТОРОМЕТИЛ-1H-ПІРАЗОЛ-3-КАРБОНОВИХ КИСЛОТ**

Розроблено ефективний синтетичний підхід до 4-дифторометил-1H-піразол-3-карбонових кислот, який базується на дифторометилуванні етил 4-форміл-1H-піразол-3-карбоксилатів діетиламіносульфуртрифторидом і наступному гідролізі утворених етил 4-дифторометил-піразол-3-карбоксилатів.

Ключові слова: 4-формілпіразол-3-карбоксилати, 4-дифторометилпіразол-3-карбоксілом, 4-дифторометилпіразол-3-карбонові кислоти, діетиламіносульфуртрифторид, синтез.

Уведення атомів фтору або фтороалкільних груп у гетероциклічні системи принципово важливе для суттєвого підвищення їх біологічної активності [1-3]. Завдяки унікальним особливостям своєї будови фтор може надавати специфічні властивості різноманітним молекулярним скафолдам, зокрема, значно розширювати слабкі зв'язуючі взаємодії, збільшувати метаболічну стабільність, а то й кардинально змінювати фізико-хімічні властивості. У таких процесах особлива роль належить трифторометильній групі, яка стала привілейованим структурним елементом для ефективної корекції фармакокінетичних параметрів гетероциклічних структур. Наприклад, серед біологічно привабливих функціональних піразолів, трифторометильовані похідні набули важливого значення для сучасної медичної хімії [4,3]. Із них на особливу увагу заслуговує протизапальний препарат «Целекоксиб» [4-{5-(4-метилфеніл)-3-(трифторометил)піразол-1-іл}бензолсульфамід], який належить до селективних інгібіторів ЦОГ-2 і введений у клінічну практику для лікування остео- та ревматоїдних артритів [6].

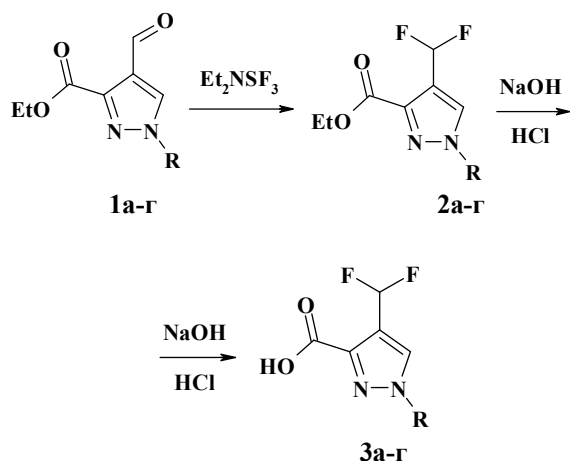
Дифторометилвісні піразоли також відносяться до сполук із комплексом біологічної дії, хоча порівняно із трифторометильними аналогами, вони досліджені значно менше. Серед них об'єктами підвищеної уваги є 3-арил(гетерил)заміщені 4-дифторометил-піразоли, в ряду яких виявлені ліганди канабіноїдних рецепторів [7,8], а також субстанції, які можуть знайти застосування для лікування запальних захворювань [9] та діабету [10]. Не менш важливе і їх використання в агрохімії як перспективних гербіцидів [11-13].

3-Карбофункціоналізовані 4-дифторометилпіразоли вивчені значно менше і представлені в літературі тільки прикладом етил 1-метил-4-дифторометилпіразол-3-карбоксилату [14], хоча вони видаються доволі зручними синтетичними блоками для дизайну різноманітних функціональних похідних. Тому предметом нашого дослідження стало розроблення препаративно зручного способу одержання 4-дифторометилпіразол-3-карбонових кислот.

Відомо, що для модифікації органічних сполук дифторметильним фрагментом зазвичай використовують взаємодію відповідних альдегідів з ефективним фторуєчим реагентом діетиламіносульфуртрифторидом (ДАСТ) [15, 16]. У даній роботі субстратами для реакції дифторометилування обрані раніше [18] синтезовані нами етил 4-формілпіразол-3-карбоксилати (**1a-g**). Установлено, що їх взаємодія із 2,2-кратним надлишком ДАСТ у дихлорометані при кімнатній температурі призводить до утворення із виходами 68-75% 4-дифторометилпіразол-3-карбоксилатів (**2a-g**), в ЯМР¹H спектрах яких в області 9-10 м.ч. відсутні синглети СН-протонів формільної групи і наявні триплети протонів CHF₂ у діапазоні 7.12-7.18 м.ч.

Обробка отриманих естерів 10%-ним розчином гідроксиду натрію при кімнатній температурі і подальше підкислення реакційної суміші 20%-ною соляною кислотою дозволяє гладко перевести їх у відповідні кислоти (**3a-g**), які були виділені з виходами 86-92%.

4-Дифторометилпіразол-3-карбонові кислоти (**3a-g**) - безбарвні кристалічні речовини, добре розчинні в полярних органічних розчинниках. Їх ІЧ спектри характеризуються



1-3, R=Me(а), Ph(б), 4-BrC₆H₄(в), 3,4-Cl₂C₆H₃(г)

смугами поглинання валентних коливань груп C=O при 1700 см⁻¹ і OH при 2560-2980 см⁻¹, що є свідченням димерної природи в твердому стані. У спектрах ЯМР¹H наявні характерні триплети дифторометильної групи в інтервалі 7.13-7.33 м. ч. із КССБ 53.4-56.4 Гц. Приблизно такими ж константами інтервалі 108-110 м.ч. характеризуються у спектрах ЯМР¹⁹F дублети атомів фтору дифторометильної групи.

У спектрах ЯМР¹³C окрім типових сигналів атомів вуглецю піразольного циклу і карбоксильної групи в області 110-111 м. ч. містяться триплети дифторометильної групи із КССВ 230.8-237.7 Гц.

Експериментальна частина

ІЧ-спектри сполук у таблетках KBr записані на приладі UR 20. Спектри ЯМР¹⁹F зареєстровані на спектрометрі Varian VXR-300 (188.143 МГц), внутрішній стандарт CFC₃. Спектри ЯМР¹H та ¹³C отримані на спектрометрі Bruker Avance DRX-500 (500.43, 127.75 МГц відповідно) в ДМСО-d₆, внутрішній стандарт ТМС. Хромато-мас-спектри записані на приладі Agilent 1100/DAD/HSD/VLG 119562.

Етил 4-дифторометил-1H-піразол-3-карбоксилати (2а-г). До розчину 0.01 моль етил 4-формілпіразол-3-карбоксилату (1а-г) в 50 мл дихлорометану додавали 3.54 г (0.022 моль) діетиламіносурфуртрифториду, перемішували при кімнатній температурі 5 год, а потім додавали 50 мл насиченого розчину гідрокарбонату натрію. Після 1 год. перемішування відділяли органічний шар, промивали його водою (2×25 мл), сушили над безводним сульфатом магнію, фільтрували і

концентрували у вакуумі. Залишок очищали кристалізацією з відповідного розчинника.

Етил 4-дифторометил-1-метил-1H-піразол-3-карбоксилат (2а). Вихід 75%, т. топл. 70-71 °С (толуол). ІЧ спектр, ν, см⁻¹: 1735 (C=O). Спектр ЯМР¹H, δ, м.ч.: 1.40 т (3H, CH₃, J=6.9 Гц), 4.00 с (3H, CH₃), 4.44 д (2H, CH₂, J=6.9 Гц), 7.12 т (1H, CHF₂, J=55.7 Гц), 7.68 с (1H, H⁵). Спектр ЯМР¹⁹F δ, м. ч.: -110.72 д (CHF₂, J_{F-H}=56.2 Гц). Знайдено, %: C 47.35, H 5.11, F 18.75. [M+1]⁺ 205. C₈H₁₀F₂N₂O₂. Вирахувано, %: C 47.06, H 4.94, F 18.61, M 204.18

Етил 4-дифторометил-1-феніл-1H-піразол-3-карбоксилат (2б). Вихід 71%, т. топл. 82-83 °С (етанол-вода, 2:1). ІЧ спектр, ν, см⁻¹: 1730 (C=O). Спектр ЯМР¹H, δ, м. ч.: 1.37 т (3H, CH₃, J=6.8 Гц), 4.39 к (2H, CH₂, J=6.8 Гц), 7.18 т (1H, CHF₂, J=54.9 Гц), 7.32-7.46 м (3H_{аром}), 7.63 д (2H_{аром}, J=7.8 Гц), 8.12 с (1H, H⁵). Спектр ЯМР¹⁹F δ, м. ч.: -110.61 д (CHF₂, J_{F-H}=55.2 Гц). Знайдено, %: C 58.41, H 4.70, F 14.31. [M+1]⁺ 267. C₁₃H₁₂F₂N₂O₂. Вирахувано, %: C 58.65, H 4.54, F 14.27. M 266.25

Етил 1-(4-бромфеніл)-4-дифторометил-1H-піразол-3-карбоксилат (2в). Вихід 68%, т. топл. 96-97 °С (етанол-вода, 1:1). ІЧ спектр, ν, см⁻¹: 1735 (C=O). Спектр ЯМР¹H, δ, м. ч.: 1.43 т (3H, CH₃, J=7.0 Гц), 4.47 к (2H, CH₂, J=7.0 Гц), 7.18 т (1H, CHF₂, J=53.7 Гц), 7.64 с (4H_{аром}), 8.18 с (1H, H⁵). Спектр ЯМР¹⁹F δ, м. ч.: -111.58 д (CHF₂, J_{F-H}=54.0 Гц). Знайдено, %: C 45.54, H 3.38, F 10.95. [M+1]⁺ 346. C₁₃H₁₁BrF₂N₂O₂. Вирахувано, %: C 45.24, H 3.21, F 11.01. M 345.15

Етил 4-дифторометил-1-(3,4-дихлорофеніл)-1H-піразол-3-карбоксилат (2г). Вихід 72%, т. топл. 97-98 °С (етанол). ІЧ спектр, ν, см⁻¹: 1735 (C=O). Спектр ЯМР¹H, δ, м. ч.: 1.46 т (3H, CH₃, J=6.8 Гц), 4.47 к (2H, CH₂, J=6.8 Гц), 7.13 т (1H, CHF₂, J=55.2 Гц), 7.58-7.61 м (2H_{аром}), 7.93 с (1H_{аром}), 8.18 с (1H, H⁵). Спектр ЯМР¹⁹F δ, м. ч.: -111.82 д (CHF₂, J_{F-H}=55.5 Гц). Знайдено, %: C 46.88, H 2.88, F 11.26. [M+1]⁺ 336. C₁₃H₁₀Cl₂F₂N₂O₂. Вирахувано, %: C 46.59, H 3.01, F 11.34. M 335.14

4-Дифторометил-1H-піразол-3-карбонові кислоти (3а-г).

До 20 мл 10%-ного розчину гідроксиду натрію додавали 0.005 моль карбоксилату (2а-г) і перемішували при кімнатній температурі впродовж 2-3 год до повної гомогенізації.

Реакційну суміш підкислювали 20%-ною соляною кислотою до рН 1-2 і екстрагували 30 мл етилацетату. Екстракт висушували над сульфатом магнію, випаровували, залишок кристалізували із відповідного розчинника.

4-Дифторометил-1-метил-1*H*-піразол-3-карбонова кислота (3а). Вихід 92%, т. топл. 63-64 °С (ацетонітрил). ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 1700 (C=O), 2560-2920 (OH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. ч.: 3.92 т (3H, CH₃), 7.18 т (1H, CHF₂, $J_{\text{H-F}}=55.0$ Гц), 8.18 с (1H, H⁵), 13.14 ш. с. (1H, COOH). Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м. ч.: -108.01 д (CHF₂, $J_{\text{F-H}}=54.8$ Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. ч.: 39.92 (CH₃), 110.77 т (CHF₂, $^1J_{\text{C-F}}=231.3$ Гц), 118.23 т (C⁴, $^2J_{\text{C-F}}=25.0$ Гц), 131.80 т (C⁵, $^3J_{\text{C-F}}=5.0$ Гц), 140.33 т (C³, $^3J_{\text{C-F}}=5.0$ Гц). Знайдено, %: С 41.09, Н 3.31, F 21.48. [M+1]⁺ 177. C₆H₆F₂N₂O₂. Вираховано, %: С 40.92, Н 3.43, F 21.57. М 176.12

4-Дифторометил-1-феніл-1*H*-піразол-3-карбонова кислота (3б). Вихід 87 %, т. топл. 89-90 °С (ацетонітрил). ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 1700 (C=O), 2580-2960 (OH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. ч.: 7.13 т (1H, CHF₂, $J_{\text{H-F}}=55.2$ Гц), 7.36-7.50 м (3H_{аром}), 7.60 д (2H_{аром}, $J=7.6$ Гц), 9.08 с (1H, H⁵), 13.47 ш. с. (1H, COOH). Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м. ч.: -109.74 д (CHF₂, $J_{\text{F-H}}=55.0$ Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. ч.: 111.32 т (CHF₂, $^1J_{\text{C-F}}=234.6$ Гц), 117.73 (C⁴, $^2J_{\text{C-F}}=24.6$ Гц), 126.71, 127.88, 129.47, 130.22 (C_{аром}), 130.41 (C⁵), 141.05 (C³). Знайдено, %: С 55.25, Н 3.28, F 16.03. [M+1]⁺ 239. C₁₁H₈F₂N₂O₂. Вираховано, %: С 55.47, Н 3.39, F 15.95. М 238.20

1-(4-Бромфеніл)-4-дифторометил-1*H*-піразол-3-карбонова кислота (3в). Вихід 86 %, т. топл. 101-102 °С (етилацетат). ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 1700 (C=O), 2575-2980 (OH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. ч.: 7.28 т (1H, CHF₂, $J_{\text{H-F}}=53.4$ Гц), 7.77 д (2H_{аром}, $J=7.8$ Гц), 7.91 д (2H_{аром}, $J=7.8$ Гц), 9.05 с (1H, H⁵). Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м. ч.: -110.32 д (CHF₂, $J_{\text{F-H}}=54.8$ Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. ч.: 110.22 т (CHF₂, $^1J_{\text{C-F}}=230.8$ Гц), 118.40 (C⁴, $^2J_{\text{C-F}}=25.2$ Гц), 122.71, 125.03, 129.14, 131.48 (C_{аром}), 130.42 (C⁵), 142.11 (C³). Знайдено, %: С 41.95, Н 2.11, F 12.06. [M+1]⁺ 318. C₁₁H₇BrF₂N₂O₂. Вираховано, %: С 41.67, Н 2.23, F 11.98. М 317.09

1-(3,4-Дихлорофеніл)-4-дифторо-метил-1*H*-піразол-3-карбонова кислота (3г). Вихід 89%, т. топл. 92-93 °С (етилацетат). ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 1700 (C=O), 2580-2950 (OH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. ч.: 7.33 т (1H, CHF₂, $J_{\text{H-F}}=56.4$ Гц), 7.79 д (2H_{аром}, $J=8.0$ Гц), 7.98 д (1H_{аром}, $J=8.0$ Гц), 8.26 с (1H_{аром}), 9.07 с (1H, H⁵). Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м. ч.: -108.91 д (CHF₂,

$J_{\text{F-H}}=57.2$ Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. ч.: 110.51 т (CHF₂, $^1J_{\text{C-F}}=237.6$ Гц), 120.07 т (C⁴, $^2J_{\text{C-F}}=24.3$ Гц), 119.37, 121.07, 129.87, 131.16, 132.16, 138.41 (C_{аром}), 129.05 (C⁵), 144.70 (C³). Знайдено, %: С 42.91, Н 1.83, F 12.44. [M+1]⁺. C₁₁H₆Cl₂F₂N₂O₂. Вираховано, %: С 43.02, Н 1.97, F 12.37. М 307.09

Висновки

4-Дифторометил-1*H*-піразол-3-карбонові кислоти синтезовані взаємодією етил 4-форміл-1*H*-піразол-3-карбоксилатів із діетил-аміносультуртрифторидом з наступним лужним гідролізом утворених етил-4-дифторометил-1*H*-піразол-3-карбоксилатів.

Список літератури

1. Hiyoma T. Organofluorine Compounds. Chemistry and Applications/ T. Hiyoma.- Berlin: Springer,-2000.-272 p.
2. Kleemann A. Pharmaceutical Substances: Synthesis, Patents, Applications/ A. Kleemann, J. Engel, B. Kurscher [et al.]-Stuttgart, 2001.-1800 p
3. Krish P. Modern Fluoroorganic Chemistry/ P. Krish.-Weinheim: Wiley-VCH, 2006. - 320 p.
4. Fustero S. Fluorinated Pyrazoles and Indazoles/ S. Fustero, A. Simon Fueutes, O. Delpado, R. Roman.-// Fluorine in Heterocyclic Chemistry. Vol. 1/ed. By V. Nenaidenko.-Switzerland: Springer, 2014.- P 279-321.
5. Peter-Fernandes R. A review of recent progress (2002-2012) on the biological activities of pyrazoles/ R. Peter-Fernandes, P. Goyo, J. Elguero// Arkivoc.-2014.-P(ii). - P. 233-293
6. McCormack P. L. Celecoxib: a review its use for symptomatic relief in the treatment of osteoarthritis, reumatoid arthritis and ankylosing spondylitis/P. L. McCormack// Drugs.-2011.-Vol.71, №18-P. 2454-2489.
7. Pat. WO 2004099157 (A1). Cannabinoid receptors ligands and uses there of/ Man S. S., Applicant Pfizer Prod. Inc. Filed 03. 10. 2003; publ. 11.18.2004
8. Lee S. H. Biarylpyrazolyl oxadiazole as potent, selective, orally bioactive cannabinoid-1 receptor antagonist for the treatment of obesity/ S. H. Lee, H. J. Seo, S-H. Lee [et al.] //J. Med. Chem.-2008.-Vol. 57, №39.-P 7216-7233.
9. Pat. US 2008033013 (A1). Pyrazolyphenyl and pyrrolylphenyl inhibitors of LT4H for

- treating inflammation/ Sandanayaka V., Singh J., Zhaol Yu. P., Gurney H. Applicant Decode Genetics EHF. Filed 08.03.2007; publ. 02.07.2008
10. Pat. EP2128138 (A1). Pyrazole compound/ H. Ymoto. Applicant Takeda Pharmaceutical Limited. Filed 01.28.2008; publ. 12.02.2009.
 11. Pat. US 6274536 (A). Pyrazole derivatives as herbicides/ Nebel K., Mesmaeker A., Schaetzerd. Applicant Syngenta Crop Protection. Filed 03.19.1998; publ. 08.14.2001.
 12. Pat. US 54224279 (A). Pyrazole derivatives having herbicidal activity and their use/ S. Sugai, S. Mio, T. Houma, T. Sanamoto. Applicant San Kyo Company Limited. Filed 07.05.1994; publ. 07.13.1995.
 13. Pat US 5675017 (A). Herbicidal substituted 3-arylpyrazoles/ Hamper B. C., McDermott L. L. Filed 07.07.1995; publ. 10.07.1997.
 14. Pat WO 2005044804 (A1). Method for the production of fluoromethyl-substituted pyrazoles/ Lantzsche R., Pazenoh S., Memmel F. Applicant Bayer Cropscience GHBH. Filed 03.21.2004; publ. 05.19.2005.
 15. Markovskii L. N. Application of dialkylaminosulfur trifluorides in the synthesis of fluoroorganic compounds/ L. N. Markovskii, V. E. Pashinnik, A. V. Kirsanov// *Synthesys.*-1973.-№12-P.787-789.
 16. Middleton U. J. New fluorinating reagents. Dialkylaminesulfur fluorides/ U. J. Middleton// *J. Org. Chem.*-1975. -Vol.40, №5 - P. 574-578.

Summary

Bratenko M. K.¹, Barus M. M.¹, Bezdudnyi A. V.², Vovk M. V.²

¹Bukovinian state medical university, Chernivtsi

²Institute of organic chemistry National academy of sciences of Ukraine, Kyiv

SYNTHESIS OF 4-DIFLUOROMETHYL-1*H*-PYRAZOL 3-CARBOXYLIC ACIDS

4-Difluoromethyl-1*H*-pyrazol-3-carboxylic acids were synthesized by the interaction of ethyl 4-formyl-1*H*-pyrazolo-3-carboxylates with diethylaminosulfurtrifluorides and further hydrolysis of the formed ethyl-4-difluoromethyl-1*H*-pyrazolo-3-carboxylates.

Key-words: 4-formylpyrazol-3-carboxylic acids, ethyl 4-difluoromethylpyrazol-3-carboxylates, 4-difluoromethylpyrazol-3-carboxylic acids, diethylaminosulfurtrifluorides, synthesis.