

СИНТЕЗ 1-КАРБОКСИЭТИЛ-3-МЕТИЛ- И 1-КАРБОКСИЭТИЛ-
5-МЕТИЛПИРАЗОЛОВ

Օ. Տ. ԱՏՏԱՐՅԱՆ, Ա. Օ. ԲԱԼՏՅԱՆ և Տ. Գ. ՄԱՇՅԱՆ

Институт органической химии НАН Республики Армения, Ереван

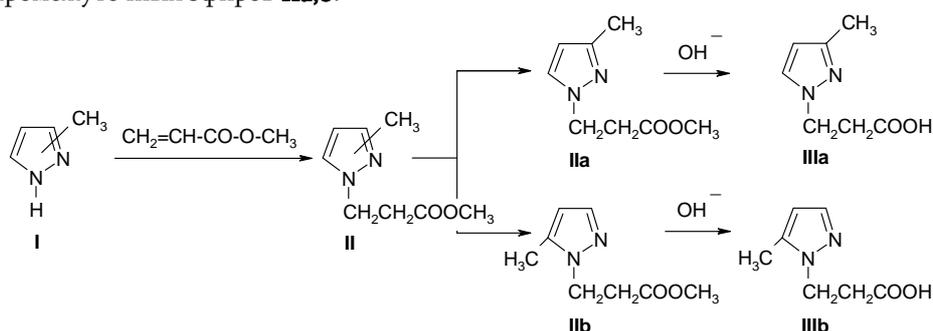
Поступило 26 IV 2005

С целью синтеза отдельных изомеров 1-карбоксиэтил-3(5)-метилпиразолов нами предложена схема превращений, включающая присоединение метилакрилата к пиразольному кольцу и разделение на отдельные изомеры смеси промежуточных эфиров методом ректификации. Щелочным гидролизом отдельных изомеров получают соответствующие кислоты.

Библ. ссылок 6.

Благодаря таутомерному равновесию между 3-метил- и 5-метил-пиразолами все реакции, протекающие по азоту, неизбежно приводят к образованию смеси 1,3- и 1,5-изомерных пиразолов [1]. Если последние представляют собой жидкости, их удается разделить [2-5], кристаллические же изомеры практически разделить невозможно, как и в случае 1-карбоксиэтил-3(5)-метилпиразолов [6].

С целью синтеза отдельных изомеров 1-карбоксиэтил-3-метил- (**IIIa**) и 1-карбоксиэтил- 5-метилпиразолов (**IIIb**) нами предложена следующая схема превращений, включающая разделение на отдельные изомеры смеси промежуточных эфиров **IIa,b**:



Установлено, что 3(5)-метилпиразол I вступает в реакцию с метилакрилатом при температуре 90-100°C. Продукт присоединения был получен с выходом 90%. Гидролиз полученных метиловых эфиров **Па,б** проводили водным раствором NaOH при комнатной температуре.

Экспериментальная часть

ИК спектры получены на приборе "UR-20" в тонком слое и в таблетках KBr. Спектры ЯМР ¹H зарегистрированы на приборе "Varian Mercury-300" в (CD₃)₂SO, внутренний стандарт - ГМДС. Анализ методом ГЖХ проводили на приборе "ЛХМ-8МД", колонка длиной 1 м, заполненная Inerton AW-HMDS, пропитанным 10% Carboxax-20M, скорость газа-носителя (гелий) 40 мл/мин, температура детектора 220°C.

Метиловый эфир 3(5)-метилпиразол-1-ил-пропионовой кислоты (II). Смесь 8,2 г (0,1 моля) 3(5)-метилпиразола I и 8,6 г (0,11 моля) метилового эфира акриловой кислоты перемешивали 4 ч при 90°C, затем 2 ч при 100°C. Реакционную смесь экстрагировали эфиром, сушили сульфатом магния. После отгонки растворителя остаток разогнали в вакууме. Выход 16,2 г (96%) (соотношение изомеров 3:1), т.кип. 85-90°C/1 мм рт ст, n_D^{20} 1,4810, d_4^{20} 1,0739. Найдено, %: С 57,03; Н 7,07; N 16,58. C₈H₁₂N₂O₂. Вычислено, %: С 57,14; Н 7,14; N 16,67. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1520 (кольцо), 1730 (COOH).

Для разделения смеси изомеров была использована ректификационная колонка длиной 30 см и диаметром 4 см, заполненная металлической насадкой. Температура верха колонны 110-120°C, температура куба 180°C, давление 3 мм рт ст, R=10 (флегмовое число). В куб загрузили 150 г смеси изомеров (соотношение изомеров 3:1). После разделения изомеров было получено: 50 г **метилового эфира 3-метилпиразол-1-ил-пропионовой кислоты (IIa)** (чистота по ГЖХ 98,7%). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆, 300 МГц) δ , м. д., J (Гц): 2,19 с (3H, 3-CH₃), 2,85 т (2H, $J=6,4$, CH₂), 3,65 с (3H, O-CH₃), 4,25 т (2H, $J=6,4$, CH₂), 5,90 д (1H, $J=2,3$, 4-H), 7,35 д (1H, $J=2,3$, 5-H) и 30 г **метилового эфира 5-метилпиразол-1-ил-пропионовой кислоты (IIb)** (чистота по ГЖХ 98,5%). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆, 300 МГц) δ , м. д., J (Гц): 2,30 с (3H, 5-CH₃), 2,85 т (2H, $J=6,4$, CH₂), 3,65 с (3H, O-CH₃), 4,25 т (2H, $J=6,4$, CH₂), 5,90 д (1H, $J=2,3$, 4-H), 7,20 д (1H, $J=2,3$, 3-H).

3-Метилпиразол-1-ил-пропионовая кислота (IIIa). К 16,8 г (0,1 моля) соединения **IIa** в течение 0,5 ч при охлаждении постепенно прибавляли раствор 0,2 моля NaOH в 50 мл воды так, чтобы температура смеси не превышала 20-30°C. Реакционную смесь продолжали перемешивать при комнатной температуре в течение 5 ч, затем экстрагировали эфиром. Образовавшийся раствор натриевой соли 3-метилпиразол-1-ил-пропионовой кислоты нейтрализовали 0,2 моля соляной кислоты в условиях охлаждения. Образовавшиеся белые кристаллы отфильтровали в вакууме и перекристаллизовали из воды.

Выход 11,9 г (77%), т.пл. 101°C. Найдено, %: С 54,49; Н 6,42; N 18,09. $C_7H_{10}N_2O_2$. Вычислено, %: С 54,55; Н 6,49; N 18,18. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1510 (кольцо), 1700 (COOH). ЯМР 1H спектр (ДМСО- d_6 , 300 МГц) δ , м.д., J (Гц): 2,20 с (3H, 3-CH₃), 2,75 т (2H, $J=6,9$, CH₂), 4,25 т (2H, $J=6,9$, CH₂), 5,95 д (1H, $J=2,3$, 4-H), 7,35 д (1H, $J=2,3$, 5-H), 12,00 с (1H, OH).

5-Метилпиразол-1-ил-пропионовая кислота (IIIb). Аналогично получена 5-метилпиразол-1-ил-пропионовая кислота, выход 70%, т.пл. 75°C (CCl₄). Найдено, %: С 54,47; Н 6,46; N 18,11, $C_7H_{10}N_2O_2$. Вычислено, %: С 54,55; Н 6,49; N 18,18. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1510 (кольцо), 1700 (COOH). ЯМР 1H спектр (ДМСО- d_6 , 300 МГц) δ , м.д., J (Гц): 2,30 с (3H, 5-CH₃), 2,75 т (2H, $J=6,9$, CH₂), 4,20 т (2H, $J=6,9$, CH₂), 5,95 д (1H, $J=2,3$, 4-H), 7,20 д (1H, $J=2,3$, 3-H), 12,05 с (1H, OH).

1-ԿԱՐԲՕՔՍԻԷԹԻԼ-3-ՄԵԹԻԼ- ԵՎ 1-ԿԱՐԲՕՔՍԻԷԹԻԼ-5-ՄԵԹԻԼ- ՊԻՐԱԶՈՆՆԵՐԻ ՄԻՆԹԵԶԸ

Հ. Ս. ԱԹԹԱՐՅԱՆ, Ա. Հ. ԲԱԼԹԱՅԱՆ և Ս. Գ. ՄԱՅՈՅԱՆ

1-Կարբոքսիէթիլ-3(5)-մէթիլպիրազոլի առանձին իզոմերների սինթէզի նպատակով առաջարկվել է մի շղթա, որն ընդգրկում է պիրազոլային օղակին մէթիլակրիլատի միացում և ստացված էթերների բաժանում ռեկտիֆիկացիոն եղանակով: Ստացված առանձին իզոմերների հիմնային հիդրոլիզի արդյունքում կարելի է ստանալ համապատասխան թթուներ:

SYNTHESIS OF 1-CARBOXYETHYL-3-METHYL- AND 1-CARBOXYETHYL-5-METHYLPYRAZOLES

H. S. ATTARYAN, A. H. BALTAYAN and S. G. MATSOYAN

For synthesis of 1-carboxyethyl-3(5)-methylpyrazoles isomers it was established a method of gradual unification of pyrazol ring and methylacrylat, and division of etheric isomers by rectification. By hydrolysis of given isomers it is possible to get corresponding acids.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Дарбинян Э.Г., Мацоян С.Г. // Арм. хим. ж., 1984, т. 37, №3, с.153
- [2] Дарбинян Э.Г., Митарджян Ю.Б., Саакян А.А., Мацоян С.Г. // Арм. хим. ж., 1977, т. 30, с. 332
- [3] Elquero J., Jacquier R., Tarrago G. // Bull. Soc. chim. France, 1966, 293
- [4] Карамзина Л.В., Починок В.Я., Гураш Г.В., Анищенко Г.Н., Муций Р.Я., Серая В.И. // Укр. хим. ж., 1976, 42, с. 850
- [5] Аттарян О.С., Элиазян Г.А., Асратян Г.В., Паносян Г.А., Дарбинян Э.Г., Мацоян С.Г. // Арм. хим. ж., 1986, т. 37, №8, с. 511
- [6] Дарбинян Э.Г., Мацоян М.С., Оганесян К.Г., Митарджян Ю.Б., Саакян А.А., Мацоян С.Г. // А.с. 688499 (1979), СССР // Б.И. 1979, №36.