

УДК 547.771+547.79

Н.В.Панасенко, Н.В.Мельниченко, М.К.Братенко, М.В.Вовк

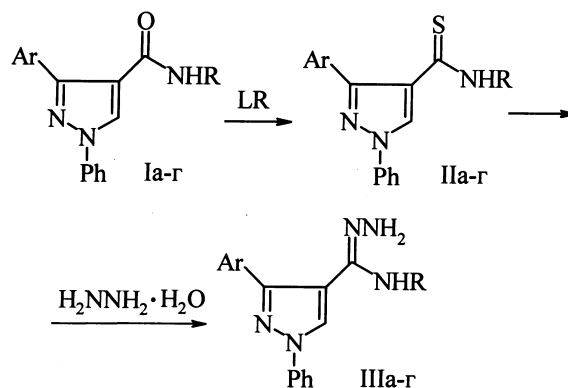
**N³-ФЕНІЛ-(4-ПІРАЗОЛ)КАРБОКСАМІДРАЗОНІ:
СИНТЕЗ ТА ЦИКЛІЗАЦІЯ В 3-(4-ПІРАЗОЛІЛ)-4Н-1,2,4-ТРИАЗОЛІ**

Взаємодією 4-піразолтіоанілідів з гідразин-гідратом синтезовано N³-феніл-(4-піразол)карбоксамідразони, циклоконденсація яких із етилортоформіатом, диметилацеталем диметилформаміду або малеїновим ангідридом використана для отримання нових 3-(4-піразол)-4Н-1,2,4-триазолів.

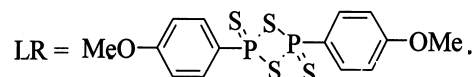
ВСТУП. Амідразони (карбогідразонаміди), сполуки загальної формули R-C(=NNH₂)NH₂, є важливими похідними імідової кислоти і широко застосовуються в ролі ефективних синтетичних блоків при отриманні різноманітних гетероциклічних систем [1—4]. Окрім цього, низка амідразонів та їх комплексів із металами виявляють виражену фармакологічну активність: протитромбічну [5], протизапальну [6], протималарійну [7], антигіпертензивну [8], протипухлинну [9] та цитотоксичну [10]. Варто зазначити, що найбільш дослідженими в ряду амідразонів є похідні алкіл- та арилімідових кислот, в той же час серед гетериламідразонів основна увага зосереджувалась на 2-тіазоло- [11], 2-піридино- [12, 13], 2-хіноліно- [14], 4-піридино- [15] та 2-піримідино- [16] похідних. Із піразоловмісних амідразонів описаний тільки один представник N³-заміщених сполук, одержаний взаємодією відповідного 4-ціанопіразолу з гідразин-гідратом [17]. У силу цього, з урахуванням біологічного потенціалу 4-функціоналізованих піразолів [18] важливою синтетичною задачею було розроблення методу одержання N³-заміщених 4-піразоламідразонів та вивчення їх перетворень із деякими електрофільними реагентами.

ЕКСПЕРИМЕНТ І ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ. Для синтезу цільових N³-заміщених 4-піразоламідразонів нами запропонована методологія, яка ґрунтується на застосуванні в ролі базових об'єктів доступних [19, 20] N-заміщених амідів 4-піразолкарбонових кислот (I а-г). Їх тіонуванням 2,4-біс(4-метоксифеніл)-1,3,2,4-дитіадифосфетан-2,4-дисульфідом (реагент Лоуссона, LR) отримані тіоаміди (II а-г) із виходами 77—95 %. Варто зазначити, що використання з цією метою більш доступного пентасульфиду фосфору у відповідності до результатів ав-

торів роботи [21] для тіонування N-ариламідів бензойних кислот виявилось неефективним: спостерігалось осмолення реакційної суміші, вміст в якій тіоамідів не перевищував 15—20 %.



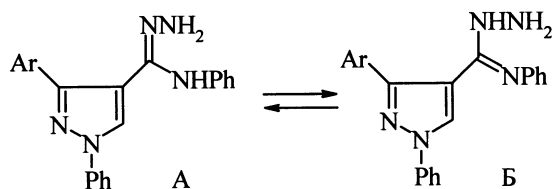
I—III: R=Me, Ar=4-ClC₆H₄ (а); R=Ar=Ph (б);
R=Ph, Ar=4-FC₆H₄ (в), 4-ClC₆H₄ (г),



Для перетворення тіоамідів (II а-г) у відповідні амідразони їх, аналогічно до тіоанілідів бензойних кислот [21], піддавали взаємодії із надлишком гідразин-гідрату в киплячому етанолі. Аналіз продуктів реакції методом хромато-мас-спектрометрії показав, що у випадку N-метилтіоаміду (II а) вона перебігає неоднозначно із утворенням складної суміші продуктів, у якій вміст амідразону (III а) не перевищував 40 %. У свою чергу, в разі тіоанілідів (II б-г) процес відзначається високою селективністю і цільові піразолкарбоамідразони (III б-г) виділені із виходами 72—83 %.

Особливістю спектрів ЯМР ¹H сполук (III б-г) є подвоєння сигналів протонів амідразонно-

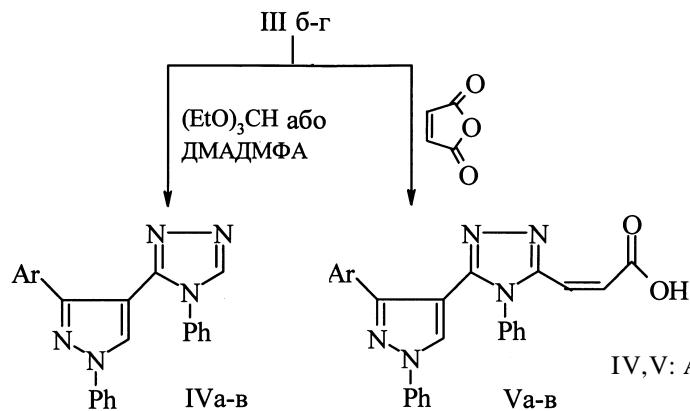
го фрагмента, що свідчить про наявність в умовах їх запису (розчин DMSO- d_6) двох таутомерних форм — амідразонної (А) та гідразидоїмідної (Б):



Враховуючи той факт, що в останні роки на основі N^3 -арил(піридил)-заміщених амідразонів отримана низка біоактивних похідних 1,2,4-триазолів [22—25], видавалось обґрунтованим здійснити синтез їх 4-піразолільмісних аналогів. З цією метою амідразони (III б–г) були випробувані у конденсаціях із деякими моноцентровими електрофільними реагентами.

Знайдено, що сполуки III б,в при взаємодії із етилортоформіатом у присутності каталітичної добавки сірчаної кислоти з високим виходом утворюють 3-(4-піразоліл)-1,2,4-триазоли (IV а,б). У ролі циклізуючого реагенту для формування триазольного циклу можна використовувати і диметилацеталь диметилформаміду (ДМАДМФА), реакцією якого з амідразоном III г у киплячому бензолі в присутності *n*-толуолсульфоїкислоти синтезовано триазол (IV в).

У свою чергу, циклоконденсація амідразонів (III б–г) із малеїновим ангідридом була успішно використана для препаративного синтезу 3-(4-піразоліл)триазолів (V а–в), функціоналізованих в положенні 5 залишком акрилової кислоти:



IV, V: Ar = Ph (а), 4-FC₆H₄ (б), 4-ClC₆H₄ (в).

Т а б л и ц я 1

3-Арил-*N*-метил(феніл)-1-феніл 1*H*-піразол-4-карботіоаміди (II а–г), 3-арил-*N*,1-дифеніл-1*H*-піразол-4-карбоксідразонаміди (III б–г), 3-[(3-арил)-1-феніл 1*H*-піразол-4-іл]-4-феніл-4*H*-1,2,4-триазоли (IV а–в), 3-[[4-арил-1-феніл-1*H*-піразол-4-іл]-4-феніл-4 *H*-1,2,4-триазол-3-іл} акрилові кислоти (V а–в)

Сполука	Вихід, %	$T_{\text{топл}}$, °C	Формула	Знайдено Розраховано, %			$[M+1]^+$
				C	H	N	
II а	79	196–197	C ₁₇ H ₁₄ ClN ₃ S	62.49	4.21	12.96	328
				62.28	4.30	12.82	
				74.52	4.91	11.59	
б	90	207–209	C ₂₂ H ₁₇ N ₃ S	74.34	4.82	11.82	356
				70.48	4.25	11.37	
в	77	218–220	C ₂₂ H ₁₆ FN ₃ S	70.76	4.32	11.25	374
				67.77	4.14	10.78	
г	95	227–229	C ₂₂ H ₁₆ ClN ₃ S	67.48	4.22	11.03	390
				67.77	4.14	10.78	
III б	83	116–117	C ₂₂ H ₁₉ N ₅	74.51	5.48	19.65	354
				74.77	5.42	19.82	
				71.39	4.78	18.63	
в	72	113–114	C ₂₂ H ₁₈ FN ₅	71.14	4.88	18.86	372
				68.41	4.59	18.31	
г	76	147–148	C ₂₂ H ₁₈ ClN ₅	68.13	4.68	18.06	388
				76.01	4.71	19.27	
IV а	71	89–90	C ₂₃ H ₁₇ N ₅	76.29	4.79	19.51	364
				72.19	4.17	18.57	
б	69	77–78	C ₂₃ H ₁₆ FN ₅	72.43	4.23	18.36	382
				69.21	4.16	17.83	
в	72	97–98	C ₂₃ H ₁₆ ClN ₅	69.43	4.05	17.60	398
				72.04	4.42	16.16	
V а	83	203–205	C ₂₆ H ₁₉ N ₅ O ₂	72.30	4.34	16.36	434
				72.04	4.42	16.16	
б	78	224–227	C ₂₆ H ₁₈ FN ₅ O ₂	68.98	3.95	15.73	452
				69.17	4.02	15.51	
в	90	238–240	C ₂₆ H ₁₈ ClN ₅ O ₂	66.45	3.98	15.14	468
				66.74	3.88	14.97	

Індивідуальність та склад проміжних і цільових продуктів підтверджені даними хроматомас-спектрометрії та елементного аналізу (табл. 1). Структура гібридних азольних систем (IV а–в, V а–в) (табл. 2, 3) доведена комплексним спектральним дослідженням. Зокрема, в спектрах ЯМР ¹H сполук (IV а–в) наявні синглети H⁵ протонів піразольного (8.91—8.93 м.ч.) та три-

Т а б л и ц я 2

ІЧ- та ЯМР ¹Н спектри сполук II а–г, III в–г, IV а–в, V а–в

Сполука	ІЧ-спектр, ν, см ⁻¹		Спектри ЯМР ¹ Н, δ, м.ч., J, Гц
	C=O	N–H	
II а	3305		2.75 д (3H, CH ₃ J=4.2), 7.36–7.92 м (9H _{аром}), 8.24 к (1H, NH, J=4.2), 8.89 с (1H, H ⁵ _{піразол})
б	3300		7.27–8.00 м (15H _{аром}), 8.93 с (1H, H ⁵ _{піразол}), 11.73 с (1H, NH)
в	3300		7.24–7.98 м (14H _{аром}), 8.94 с (1H, H ⁵ _{піразол}), 12.06 с (1H, NH)
г	3295		7.18–7.96 м (14H _{аром}), 8.96 с (1H, H ⁵ _{піразол}), 11.79 с (1H, NH)
III а	3250, 3360		5.52–5.61 м (2H, NH ₂), 6.48 д (2H _{аром} , J=7.0), 6.65 т, 6.78 т (1H _{аром} , J=7.2), 6.94 т (1H _{аром} , J=7.4), 7.13–7.98 м (11H _{аром}), 8.25 с, 8.82 с (1H, NH), 8.60 с (1H, H ⁵ _{піразол})
б	3255, 3340		5.39 ш.с (1H, NH), 5.62 ш.с (1H, NH), 6.50 д (2H _{аром} , J=7.2), 6.69 т, 6.78 т (1H _{аром} , J=7.2), 6.95 т (1H _{аром} , J=7.4), 7.15–7.99 м (10H _{аром}), 8.26 с, 8.83 с (1H, NH), 8.60 с (1H, H ⁵ _{піразол})
в	3250, 3350		5.42–5.59 м (2H, NH ₂), 6.47 д (2H _{аром} , J=7.4), 6.66 т, 6.77 т (1H _{аром} , J=7.2), 6.94 т (1H _{аром} , J=7.4), 7.17–8.00 м (10H _{аром}), 8.26 с, 8.84 с (1H, NH), 8.60 с (1H, H ⁵ _{піразол})
IV а			7.03–7.97 м (15H _{аром}), 8.93 с (1H, H ⁵ _{піразол}), 8.98 с (1H, H ⁵ _{триазол})
б			7.13–7.41 м (10H _{аром}), 7.55 т (2H _{аром} , J=7.6), 7.90 м (2H _{аром} , J=7.6), 8.92 с (1H, H ⁵ _{піразол}), 8.98 с (1H, H ⁵ _{триазол})
в			7.15–7.49 м (10H _{аром}), 7.55 т (2H _{аром} , J=7.8), 7.89 д (2H _{аром} , J=7.8), 8.92 с (1H, H ⁵ _{піразол}), 8.99 с (1H, H ⁵ _{піразол})
V а	1705		6.33 д (1H, CH=, J=12.3), 6.55 д (1H, CH=, J=12.3), 7.08–7.33 м (11H _{аром}), 7.54 т (2H _{аром} , J=7.8), 7.85 д (2H _{аром} , J=7.8), 8.83 с (1H, H ⁵ _{піразол}), 13.66 ш.с (1H, COOH)
б	1700		6.33 д (1H, CH=, J=10.5), 6.57 д (1H, CH=, J=10.5), 7.13–7.84 м (14H _{аром}), 8.81 с (1H, H ⁵ _{піразол}), 13.64 ш.с (1H, COOH)
в	1700		6.37 д (1H, CH=, J=11.5), 6.57 д (1H, CH=, J=11.5), 7.15–7.39 м (10H _{аром}), 7.55 т (2H _{аром} , J=7.6), 7.87 д (2H _{аром} , J=7.6), 8.81 с (1H, H ⁵ _{піразол}), 13.59 ш.с (1H, COOH)

азольного (8.98—8.99 м.ч.) циклів. Екзоциклічні алкенільні протони сполук (V а–в) прописуються у вигляді двох дублетів у діапазоні 6.33—6.57 м.ч. із КССВ 10.5—12.3 Гц, що підтверджує їх Z-конфігурацію [25]. Вагомим доказом утворення в процесі конденсації триазольного циклу є наявність в спектрах ЯМР ¹³С сполук (IV а–в та V а–в) сигналів атомів вуглецю в положеннях 3 (131—132 м.ч.) та 5 (138—139 м.ч.).

ІЧ-спектри сполук у КВг записані на приладі UR-20 у таблетках КВг. Спектри ЯМР ¹Н та ¹³С в ДМСО-*d*₆ виміряні на приладі Bruker Avance DRX-500 (500.13, 125.75 МГц відповідно), внутрішній стандарт — ТМС. Хромато-мас-спектри одержані на приладі PE SCXAPI 150 EX, детектори — UV (250 нм) та ELSOJ.

3-Арил-N-метил(феніл)-1-феніл-1H-піразоло-4-карбоксаміди (I а–г) отримували за методикою, наведеною в роботі [19].

3-Арил-N-метил(феніл)-1-феніл-1H-піразоло-4-карбоксаміди (II а–г). Суміш 0.01 моль аміду I а–г та 2.022 г (0.005 моль) реагенту Лоуссона в 50 мл толуолу кип'ятили впродовж 8—9 год. Твердий осад, який утворився при охолодженні, відфільтровували, промивали гексаном і кристалізували з ацетонітрилу.

3-Арил-N,1-дифеніл-1H-піразол-4-карбоксгідронаміди (III б–г). Суміш 0.006 моль тіоаміду II б–г і 3 мл гідрозин-гідрату в 20 мл етанолу кип'ятили 2 год. Осад, який випав при охолодженні, відфільтровували, промивали гексаном і сушили.

3-(3-Арил)-1-феніл-1H-піразол-4-іл)-4-феніл-4H-1,2,4-триазолу (IV а,б). До суспензії 0.003 моль амідразу III б,в у 20 мл діетилового етеру додавали 1.48 г (0.01 моль) етилортоформіату, 2 краплі сірчаної кислоти і перемішували при кімнатній температурі 18 год. До реакційної су-

Т а б л и ц я 3

ЯМР ^{13}C спектри сполук IV а–в, V а–в

Сполука	δ , м.ч.							
	C^3 триазол	C^5 триазол	C^3 піразол	C^4 піразол	C^5 піразол	Ar	CH=	COOH
IV а	145.97	138.72	149.70	129.37	142.38	107.29, 117.44, 125.32, 126.79, 128.14, 128.56, 128.17, 128.92, 129.04, 129.52, 132.65, 134.03		
б	146.22	138.85	149.81	128.74	145.00	107.22, 115.27, 115.42, 118.46, 125.00, 126.99, 128.12, 128.71, 128.80, 129.16, 129.60, 131.60, 133.60, 161.10, 163.40		
в	146.10	138.79	149.53	129.67	144.95	107.33, 118.56, 125.11, 127.13, 128.53, 128.74, 129.22, 129.67, 131.25, 130.38, 133.07, 133.57		
V а	150.68	138.67	149.55	132.14	147.51	106.99, 118.33, 122.20, 126.96, 127.19, 128.52, 129.20, 129.41, 129.60, 130.14, 131.76, 132.58	131.36 132.60	166.05
б	150.61	138.71	149.82	132.60	147.63	106.84, 115.26, 115.43, 118.47, 122.00, 126.94, 127.04, 127.98, 129.03, 129.10, 129.20, 129.35, 161.11, 161.16	131.17 132.52	166.03
в	150.68	138.67	149.55	132.60	147.51	106.99, 118.83, 122.20, 126.96, 127.19, 128.52, 129.20, 129.41, 129.60, 130.08, 131.24, 133.14	131.36 132.74	166.05

міші додавали 30 мл розбавленого розчину бікарбонату натрію, органічний шар відділяли, сушили над сульфатом магнію і упарювали. До твердого залишку додавали 15 мл етилацетату, фільтрували, залишок упарювали.

3-[3(4-Хлорофеніл)-1-феніл-1H-піразол-4-іл]-4-феніл-4H-1,2,4-триазол (IV в). Суміш 1.16 г (0.003 моль) амідразону III г і 1.19 г (0.01 моль) ДМАДМФА в 25 мл бензолу в присутності каталітичної кількості *n*-толуолсульфокислоти кип'ятили з насадкою Діна–Старка впродовж 8 год. Реакційну суміш упарювали, твердий залишок промивали етанолом, гексаном і сушили.

3-[4-Арил-1-феніл-1H-піразол-4-іл]-4-феніл-4H-1,2,4-триазол-3-іл-акрилові кислоти (V а–в). До розчину (0.003 моль) амідразону III б–г у 20 мл тетрагідрофурану додавали 0.29 г (0.003 моль) малеїнового ангідриду в 10 мл тетрагідрофурану, залишали на 48 год, а потім кип'яти-

ли 4 год. Реакційну суміш упарювали, до залишку додавали 10 мл гексану, твердий осад відфільтровували і кристалізували із 60 %-го етанолу (сполуки V а,б) або діоксану (сполука V в).

РЕЗЮМЕ. Взаємодією 4-піразолтіоамідів з гідразин-гідратом синтезовані N^3 -феніл-(4-піразол)карбоксамідразони, циклоконденсація котрих з етилортоформиатом, диметилацеталем диметилформамида или малеїновим ангідридом використана для отримання нових 3-(4-піразоліл)-4H-1,2,4-триазолов.

SUMMARY. N^3 -Phenyl-(4-pyrazol)carboxamidrazones were synthesized by interaction of 4-pyrazolthioamides with hydrazinehydrate; cyclocondensation of synthesized compounds with ethylformiate, dimethylformamide dimethylacetal or maleic anhydride was used to produce new 3-(4-pyrazolyl)-4H-1,2,4-triazoles.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Roger R., Neilson D.G.* // Chem. Rev. -1961. -№ 61. -P. 179—211.
2. *Neilson D.G. Roger R., Heatlie J.W.M., Newlands L.R.* // Ibid. -1970. -№ 70. -P. 151—170.
3. *Русанов А.Л.* // Усп. химии. -1974. -**43**, № 9. -P. 1669—1687.
4. *Зеленин К.Н., Солод О.В., Хрусталева В.А.* // Хим. гетероцикл. соединений. -1989. -№ 7. -С. 867—887.
5. *Song Y., Clizbe L., Bhakta C. et al.* // Bioorg. Med. Chem. Lett. -2003. -**13**, № 2. -P. 297—300.
6. *Matolo M., Falagiani V., Vio L., Vanfi E.* // Farmaco. -1999. -**54**, № 11. -P. 761—767.
7. *Gokhale N.H., Padhye S.B., Billington D.C. et al.* // Inorg. Chim. Acta. -2003. -**349**. -P. 23—29.
8. *Matolo M.G., Pellizer G.* // Arch. Pharm. -1988. -**321**. -P. 713—717.
9. *Gokhale N.H., Padhye S.B., Rathbone D.L.* // Inorg. Chem. Commun. -2001. -**4**. -P. 26—29.
10. *Ponticelli G.* // Trans. Met. Chem. -2006. -**31**. -P. 703—707.
11. *Kosary J., Kasztreiner E., Androsi F.* // Pharmazie. -1989. -**44**, № 3. -P. 191—193.
12. *Abboud K.A., Gnillet G.L., Hillesheim P.C. et al.* // New J. Chem. -2013. -**37**, № 1. -P. 119—131.
13. *Hage R., Prins R., Haasnoot J.G. et al.* // J. Chem. Soc. Dalton Trans. -1987. -№ 6. -P. 1389—1396.
14. *Rathbone D.L., Parker K.I., Coleman M.D. et al.* // Bioorg. Med. Chem. Lett. -2006. -**16**, № 4. -P. 879—883.
15. *Tanaka A., Mofoyota Y., Tanasugi H.* // Chem. Pharm. Bull. -1994. -**42**, № 9. -P. 1828—1834.
16. *Криволапов В.П., Бушурев М.В., Готилов Ю.В., Шкурко О.П.* // Изв. АН. Сер. Хим. -2010. -С. 1760—1768.
17. *Elmoghayar M.R.H., Elnagdi M.H., Ibrahim M.K.A., Sollam M.M.* // Helv. Chim. Acta. -1977. -**60**, № 11. -P. 2171—2176.
18. *Вовк М.В., Братенко М.К., Черноус В.О.* 4-Функціональнозаміщені піразоли. -Чернівці: Прут, 2008.
19. *Панасенко Н.В., Братенко М.К., Вовк М.В.* // Укр. хим. журн. -2012. -**78**, № 11. -С. 41—44.
20. *Li X., Lu X., Xing M. et al.* // Bioorg. Med. Chem. Lett. -2012. -**22**, № 11. -P. 3589—3593.
21. *Pavidson J.S.* // Synthesis. -1979. -№ 5. -P. 359—381.
22. *Modzelewska-Banachiewicz B., Banachiewicz J., Chodkowska A. et al.* // Eur. J. Med. Chem. -2004. -**39**, № 10. -P. 873—877.
23. *Romine J.L., Martin S.W., Gribkoft W.K. et al.* // J. Med. Chem. -2002. -**45**, № 814. -P. 2942—2952.
24. *Zhang A., Peng Y., Wang X. I. et al.* // J. Med. Chem. -2007. -**50**, № 4. -P. 749—754.
25. *Modzelewska-Banachiewicz B., Michalek B., Kaminska T.* // Monatsh. Chem. -2009. -**140**, № 4. -P. 439—444.

Буковинський державний медичний університет,
Чернівці
Інститут органічної хімії НАН України, Київ

Надійшла 25.11.2013