

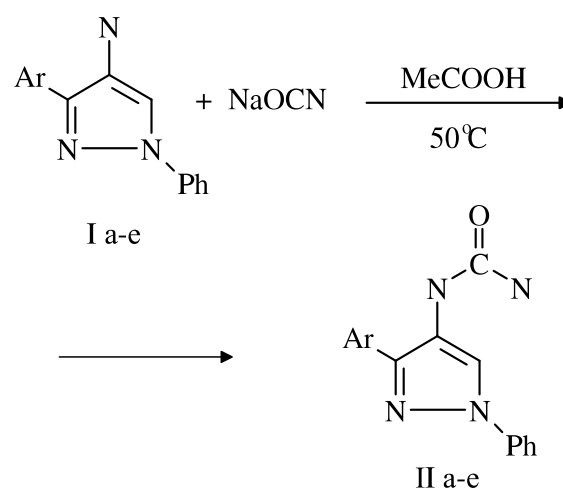
УДК 547.771: 547.495.2

© 2011 Чорноус В.О.¹, Братенко М.К.¹, Петренко В.С.², Вовк М.В.²¹Буковинський державний медичний університет, Чернівці²Інститут органічної хімії НАН України, Київ**СИНТЕЗ ТА РОСТОРЕГУЛЮЮЧА АКТИВНІСТЬ N-(4-ПІРАЗОЛІЛ)СЕЧОВИН***Взаємодією 4-амінопіразолів з ціанатом натрію в середовищі оцтової кислоти синтезовані N-(4-піразоліл)сечовини, серед яких виявлені речовини з ростостимулюючою активністю.***Ключові слова:** 4-амінопіразоли, ціанат натрію, N-(4-піразоліл)-сечовини, ростостимулююча дія.

4-Функціонально заміщені піразоли належать до типу сполук з вираженою гербіцидною дією. Зокрема, висока активність виявлена для 4-бромо- [1] та 4-трифторометил- [2] заміщених піразолів. Низка патентів [3-8] засвідчує наявність гербіцидних властивостей в ряду 4-піразолілкетонів, серед яких знайдені сполуки, що в дозах 1-10 кг/га до або після сходового застосування знищують одно- та багаторічні бур'яни на рисових плантаціях. До високоактивних відносяться і естери 1,3-дизаміщених 4-піразолокарбонових кислот, які в дозах 10-12 кг/га використовуються як гербіциди суцільної дії [10]. Також встановлено, що введення в структуру піразол-4-карбонових кислот аміногруп зменшує норми витрат до 0.5-2 кг/га при тій же ефективності гербіциду. У світлі сказаного одним із перспективних варіантів пошуку нових фізіологічно активних речовин у ряду 4-заміщених піразолів видається їх спрямована функціоналізація біофорними фрагментами. До останніх варто віднести уреїдне угруповання, присутнє в низці поширених препаратів гербіцидної дії [10]. Саме тому доцільний та обґрунтований синтез нових N-(4-піразоліл)заміщених сечовин, відомості про які в літературі [11-13] вкрай обмежені.

Раніше [11] реакцією 4-ізоціанатопіразолів із аміаком нами були отримані перші два представники N-(1,3-діарил-4-піразоліл)сечовин. У поданій роботі ми описуємо більш препаративно простий спосіб синтезу такого типу сполук, який базується на взаємодії доступних 4-амінопіразолів (I a-e) [14] із ціанатом натрію в середовищі оцтової кислоти. Знайдено, що експонування реагентів у оцтовій кислоті при 50°C упродовж 10 хв. приводить до утворення N-(4-піразоліл)сечовин (II a-e) з виходами 77- 86%.

Склад і структура синтезованих сполук підтверджені результатами елементного аналізу та даними фізико-хімічних вимірів. Зокрема, в ІЧ спектрах наявні смуги поглинання груп C=O (1680-1695 см⁻¹) та N-H (3280-



I, II, Ar = Ph (a), 4-ClC₆H₄ (б), 4-FC₆H₄(в), 4-BrC₆H₄ (г), 4-MeC₆H₄(д), 5-хлоротієн-2-іл (е).

3350 см⁻¹). У спектрах ЯМР ¹H поряд з типовими сигналами ароматичних замісників в положеннях 1 та 3 циклу містяться синглети протонів незаміщеної аміногрупи при 5.94-6.04 м.ч. та в положенні 5 піразольного ядра при 8.50- 8.54 м.ч. Протони аміногрупи, зв'язаної з піразольним циклом, прописуються у вигляді широких синглетів у слабопольній (11.80-11.88 м.ч.) ділянці спектра.

Ростостимулюючу дію синтезованих сполук вивчали в умовах лабораторних дослідів на рослинах озимої пшениці сорту "Безоста". Експерименти проводили в чашках Петрі в агар-агаровому середовищі, повторність дослідів чотирикратна. Облік результатів здійснювали на дев'ятий день після посіву. Отримані результати усереднені і представлені в таблиці 1, з якої видно, що на фізіологічну дію помітно впливає характер замісника в положенні 3 піразольного циклу. Зокрема, певну ростостимулюючу дію за показниками маси кореня (107-109%) виявляє сполука (II e) із 5-хлоротієнільним замісником, а за показниками схожості - сполука (II г) із 4-бромофенільним замісником. Це вказує на доцільність подальшого пошуку ростостимуляторів серед N-піразолілсечовин.

Таблиця 1

Сполука	Концентрація сполуки, %	Регулююча дія (% до контролю)			
		Маса сирої речовини кореня	Висота надземної частини	Маса сирої речовини рослини	Схожість насіння
Па	0.01	93.7	99.3	95.9	98.1
	0.001	103.0	99.1	102.0	92.7
	0.0001	86.6	94.6	96.0	103.7
Пб	0.01	87.0	98.1	88.1	105.5
	0.001	95.9	99.0	95.4	94.4
	0.0001	101.0	100.6	95.9	109.2
Пв	0.01	100.7	98.3	103.4	105.8
	0.001	71.4	96.8	91.0	88.5
	0.0001	95.0	96.6	97.1	100.0
Пг	0.01	70.0	95.7	79.2	107.4
	0.001	87.2	98.8	91.2	108.1
	0.0001	87.3	98.5	90.3	107.4
Пд	0.01	68.3	98.0	81.8	90.4
	0.001	91.2	100.7	97.8	100.0
	0.0001	95.9	96.6	96.9	98.1
Пе	0.01	106.4	98.7	106.5	98.1
	0.001	109.4	97.9	106.9	92.7
	0.0001	105.5	95.0	103.4	103.7

Експериментальна частина

ІЧ спектри сполук у КВг записані на приладі UR-20. Спектри ЯМР¹H в ДМСО-d₆ виміряні на приладі Bruker Avance DRX-500 (500.13МГц), внутрішній стандарт – ТМС.

N-[3-Арил-1-феніл-1H-піразол-4-іл]сечовини (II а-е). До підігрітого до 50°C розчину 20 ммоль 4-амінопіразолу (I а-е) в 20 мл оцтової кислоти додавали 1.3 г (20 ммоль) ціанату натрію, витримували 15 хв. і додавали воду до початку кристалізації реакційної суміші. Твердий осад відфільтровували, промивали водою (3 × 25 мл) і сушили.

N-[1,3-Дифеніл-1H-піразол-4-іл]сечовина (II а). Вихід 86%, т.топл. 151-152°C (літ.[11], т.топл. 152-153°C).

N-[1-Феніл-3-(4-хлорофеніл)-1H-піразол-4-іл]сечовина (II б). Вихід 77%, т.топл. 209-210°C (літ.[11], т.топл. 208-209°C).

N-[1-Феніл-3-(4-фторофеніл)-1H-піразол-4-іл]сечовина (II в). Вихід 75%, т.топл. 195-197°C. ІЧ спектр, ν, см⁻¹: 1685 (C=O), 3290, 3340 (NH). Спектр ЯМР¹H, δ, м.ч.: 5.95 с (2H, NH₂), 7.26-7.85 м (9H_{аром.}), 8.51 с (1H, H⁵), 11.83 ш.с (1H, NH). Знайдено, %: С 64.82; Н

4.48; N 18.96. С₁₆H₁₃FN₄O. Вирахувано, % : С 64.86 ; Н 4.42; N 18.91.

N-[1-Феніл-3-(4-бромофеніл)-1H-піразол-4-іл]сечовина (II г). Вихід 86%, т.топл. 218-220°C. ІЧ спектр, ν, см⁻¹: 1690 (C=O), 3295,3350 (NH). Спектр ЯМР¹H, δ, м.ч.: 5.94 с (2H, NH₂), 7.26-7.87 м (9H_{аром.}), 8.51 с (1H, H⁵), 11.87 ш.с (1H, NH). Знайдено, %: С 53.85 ; Н 3.69 ; N 15.60. С₁₆H₁₃BrN₄O. Вирахувано, %: С 53.80; Н 3.67; N 15.68.

N-[1-Феніл-3-(4-Толіл)-1H-піразол-4-іл]сечовина (II д). Вихід 77%, т.топл. 198-200°C. ІЧ спектр, ν, см⁻¹: 1680 (C=O), 3280, 3330 (NH). Спектр ЯМР¹H, δ, м.ч.: 2.39 с (3H, CH₃), 5.97 с (2H, NH₂), 7.27-7.84 м (9H_{аром.}), 8.50 с (1H, H⁵), 11.88 ш.с (1H, NH). Знайдено, %: С 69.80; Н 5.54; N 19.06. С₁₇H₁₆O. Вирахувано, %: С 69.85; Н 5.52; N 19.16.

N-[1-Феніл-3-(5-хлоротієніл-2)-1H-піразол-4-іл]сечовина (II е). Вихід 80%, т.топл. 185-185°C. ІЧ спектр, ν, см⁻¹: 1695 (C=O), 3280, 3350 (NH). Спектр ЯМР¹H, δ, м.ч.: 6.04 с (2H, NH₂), 7.12-7.81 м (7H_{аром.}), 8.57 с (1H, H⁵), 11.80 ш.с (1H, NH). Знайдено, %: С 69.80; Н 5.54; N 19.06. С₁₇H₁₆O. Вирахувано, %: С 69.85; Н 5.52; N 19.16.

Висновки

1. Розроблено препаративно зручний метод синтезу N-(4-піразоліл)сечовин, який ґрунтується на взаємодії 4-амінопіразолів із ціанатом натрію в оцтовій кислоті.
2. Скринінг отриманих сполук засвідчує доцільність пошуку в їх ряду нових ростостимуляторів.

Список літератури

1. Brad D. The radiolabeled syntheses of JV 485, a herbicide candidate for winter wheat // J. Label. Comp. Radiopharm. – 2000. V. 43, №7. – P. 645-654.
2. Pat. 10234876. Ger. Offen. Preparation of (4-trifluoromethylpyrazol)-pyrimidines and pyridines as herbicides / M. Hofmann, H. Helmke, L. Willms et al. (05.03.2004) // С.А. – 2004. V.140 – 146161j.
3. Pat. 24589. Japan. Preparation of pyrazole derivatives as herbicides / K. Marimoto, T. Ogura, T. Nagooka. (15.98.1996) // С.А. – 1996 – V. 125. – 247809x.
4. Pat. 4230481. USA. Pyrazole derivatives useful a herbicidal component / R. Nishijama, F. Kimura, T. Naga et al. (28.10.1980) // РЖХим. 1981. – 130349П.
5. Заявка 5470269. Япония. Гербициды, содержащие производные пиразола // Н. Рюдзо, К. Сио, Х. Танахиро и др. (05.06.79)

- // РЖХим. – 1980. – 100379п.
6. Заявка 53102872. Япония. Синергический гербицидный препарат / Н. Рюдзо, К. Сио, Х. Танахиро и др. (05.06.79) // РЖХим. – 1981. – 100391п.
 7. Pat. 7919. Japan. Pyrazolyloxyalkylacetylene derivatives and herbicides containing the same / Yamamoto H. (25.10.2001) // С.А. – 2001. – 135. – 318505g.
 8. Pat. 04096. DE. Preparation of N-cycloalkyl-3-(alkenylbenzoyl)pyrazoles as herbicides / U. Neidlein, N. Gotz., E. Baumann et al. (18.01.2001) // С.А. – 2001. – 134. – 10867s.
 9. Заявка 3808896 ФРГ. Средства защиты растений на основе производных пиразолкарбоновой кислоты / E. Sohn, Miladenberger, K. Bauer, H. Vieringer (28.09.1989) // РЖХим. – 1990. – 160434п.
 10. Химическая защита растений. Ред. Груздев Г.С. М.: Агрехимиздат, 1987. – С.341-347.
 11. Братенко М.К., Чорноус В.А., Мельниченко Н.В., Вовк М.В. 4-Функционально замещенные 3-гетерилпиразолы VI. 1,3-Диарил-4-изоцианатопиразолы // Журн. орган. хим. – 2001. - Т. 37, №12. – С. 1818-1833.
 12. Himatkumar P.V., Fernandes P.S. Synthesis and reaction of 2-amino-4,5-disubstituted condensed oxazoles and their antibacterial properties // Ind. J. Chem. B. – 1989. – Vol.28, № 1. – P. 782-785.
 13. Pat. WO. 2005037797(A1). Substituted pyrazole urea compounds for the treatment of inflammation / Clare M., Fletcher T., Hamper B. et al. (28.04.2005). // <http://v3.espacenet.com>
 14. Chornous V.O., Bratenko M.K., Vovk M.V. A facile method for preparation of 4-amino-3-aryl(hetaryl)-1-phenylpyrazoles // J. Org. Pharm. Chem. – 2005. – Vol. 3, № 1(9). – P. 3-5.

Summary

Chornous V.O., Bratenko M.K., Petrenko V.S., Vovk M.V.

SYNTHESIS AND GROWTH-REGULATING ACTIVITY OF N-(4-PYRAZOLYL)UREAS

N-(4-Pyrazolyl)ureas have been synthesized by the interaction of 4-aminopyrazoles with sodium cyanate into acetic acid and their growth-regulating activity has been investigated.