

16.11.11

УХЖ

ISSN 0041-6045

**НАЦИОНАЛЬНАЯ
АКАДЕМИЯ НАУК УКРАИНЫ**

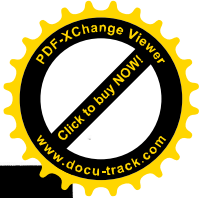
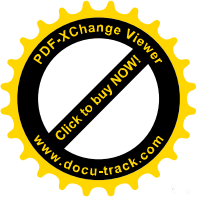
Том 77
сентябрь-октябрь

2011

**УКРАИНСКИЙ
ХИМИЧЕСКИЙ
ЖУРНАЛ**

№ 9-10

<http://www.ionc.kar.net>



СИНТЕЗ НІТРИЛІВ 1-[2-(1,3,4-ОКСАДІАЗОЛІЛ)ЕТИЛ]-1H-ПІРАЗОЛ-4-КАРБОНОВОЇ КИСЛОТИ

Розроблено метод синтезу нітрилів 1-[2-(1,3,4-оксадіазоліл)етил]-1H-піразол-4-карбонової кислоти, який базується на простих перетвореннях доступних 1-[2-(карбокси)етил]-4-формілпіразолів.

ВСТУП. 4-Функціонально заміщені піразоли є представниками азольної системи з вираженим комплексом фармакологічної та фізіологічної дії [1]. Серед них, в силу синтетичних та біологічних закономірностей, особливу зацікавленість викликають 4-ціанопіразоли. По перше, ціаногрупа може бути легко модифікована в різноманітні ациклічні та гетероциклічні функціональні фрагменти [2, 3]. По-друге, в їх ряду виявлені сполуки з високою бактерицидною активністю, а також здатністю інгібувати ксантиноксидазу [6, 7], що дуже важливо для профілактики та лікування захворювань, пов'язаних із аномалією сировоткового рівня сечової кислоти. При цьому варто зазначити, що відомі 4-ціанопіразоли обмежені сполуками із ароматичними замісниками в положенні 1 ядра. В той же час наявні літературні джерела [8, 9] засвідчують, що для прояву біоактивності піразольних систем важливою є наявність замісників, прикріплених до циклу за допомогою етиленового спейсера. Саме тому, враховуючи високу біофорну здатність 1,3,4-оксадіазольного циклу [10, 12], видавалось доцільним та обгрунтованим отримати нові 4-ціанопіразоли із 1-(оксадіазоліл)етильними фрагментами.

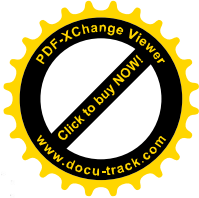
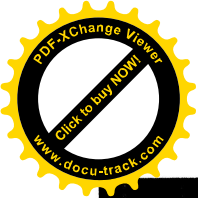
ЕКСПЕРИМЕНТ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ. У ролі базових сполук дослідження були обрані раніше описані нами [13] доступні 1-(2-карбоксиетил)-4-формілпіразоли (I а-д), в яких альдегідна група піддавалась модифікації в нітрильну групу, а карбоксиетильна — в 1,3,4-оксадіазольний цикл. Запропонований ланцюг послідовних перетворень включає стадії отримання проміжних оксимів (II а-д), хлороангідридів (III а-д) та гідрозидів (IV а-д) 3-(4-ціанопіразоліл-1)пропанових кислот. Останні при кип'ятінні впродовж 5 год у хлориді фосфору були перетворені у нітрили 1-[2-(1,3,4-оксадіазол-2-іл)етил]-1H-піразол-4-карбонової кислоти (V а-д) з виходами 77—87 %. Склад та структура проміжних і цільових продуктів надійно підтверджена їх фізико-хімічними характе-

ристиками (таблиця). Зокрема, в ІЧ-спектрах сполук V а-д наявні смуги поглинання групи $C\equiv N$ при 2240—2245 cm^{-1} , а в спектрах ЯМР 1H містяться триплети метиленових груп етиленового фрагмента при 3.59—3.65 та 4.73—4.78 м.ч., а також синглети протонів у положенні 5 піразольного циклу при 8.69—8.80 м.ч. При цьому варто відзначити зміщення β -метиленних протонів сполук V на 0.7 м.ч. у слабке поле в порівнянні з аналогічними протонами кислот II та гідрозидів IV, що обумовлено вираженим акцепторним характером 1,3,4-оксадіазольного циклу (схема).

ІЧ-спектри записані на приладі UR-20 в таблетках KBr. Спектри ЯМР 1H отримані на приладі Bruker Avance DRX-500 (500.13 МГц) у розчинах $DMCO-d_6$, внутрішній стандарт — TMS.

3-{3-Арил-4-[(гідроксиміно)метил]-1H-піразол-1-іл}пропанові кислоти (II а-д). До 30 мл 0.1 M розчину гідроксиду натрію послідовно додавали 0.01 моль альдегіду (I а-д) і 1 г (0.015 моль) гідрохлориду гідроксиламіну. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі 2 год, підкислювали 1 M розчином соляної кислоти, утворений осад відфільтровували, промивали водою, сушили і кристалізували з етанолу.

N'-[3-(3-Арил-4-ціано-1H-піразол-1-іл)пропанол] бензогідрозиди (IV а-д). До 0.005 моль оксиму (II а-д) у 20 мл хлористого метилену додавали розчин 1.8 г (0.015 моль) хлористого тіонілу в 10 мл хлористого метилену та 2 краплі диметилформаміду. Реакційну суміш перемішували 2 год при 50 °C, випарювали розчинник до 1/3 об'єму і до залишку додавали 15 мл гексану. Твердий осад відфільтровували, промивали гексаном і сушили у вакуумі. Отримували хлорангідриди III а-д (вихід 90—96 %), які без додаткової очистки додавали до суспензії 0.68 г (0.005 моль) бензоілгідрозину і 0.5 г (0.005 моль) триетиламіну в 20 мл етанолу. Реакційну суміш кип'ятили 2 год, утворений після охолодження осад відфільтровували, промивали водою, сушили і кристалізували з етанолу.



ОТИ

який

спо-

С≡N

тістя-

фраг-

акож

ного

від-

ук V

іало-

, що

зром

таб-

при-

роз-

С.

ра-

ІМ

зали

гід-

ере-

під-

тво-

уюю.

ано-

иму

али

Умл

рм-

при

і до

сад

или

(ви-

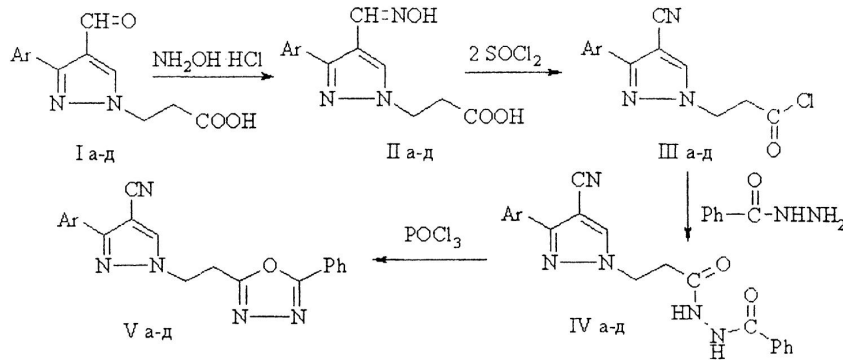
ава-

азиз-

ано-

зний

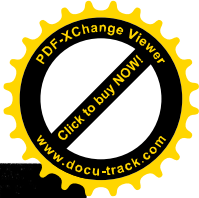
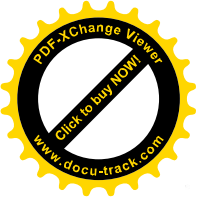
зми-



I—V: Ar = 3-ClC₆H₄ (а); 3-BrC₆H₄ (б); 4-FC₆H₄ (в); 4-ClC₆H₄ (г); 4-NO₂C₆H₄ (д).

3-[3-Арил-4-[(гідроксниміно)метил]-1H-піразол-1-іл]пропанові кислоти (I а-д), N'-[3-(3-арил-4-ціано-1H-піразол-1-іл)пропанойл]бензогідразиди (IV а-д) та нітрили 3-арил-1-[2-(5-феніл-1,3,4-оксадіазол-2-іл)-1H-піразол-4-карбонових кислот (V а-д)

Сполука	Вихід, %	T _{топл} , °C	Формула	Знайдено розраховано, %			ІЧ-спектр	Спектри ЯМР ¹ H, δ, м.ч.
				С	Н	N		
II а	90	138–140	C ₁₃ H ₁₂ ClN ₃ O ₃	52.85 53.15	4.23 4.09	14.51 14.31	1640	2.86 т (2H, CH ₂ , J=6.5 Гц), 4.42 т (2H, CH ₂ , J=6.5 Гц), 7.31 с (1H, CH=), 7.44–7.51 м (4H _{аром}), 8.56 с (1H, H ⁵), 11.52 м.ч. (2H, OH+COOH)
б	88	141–142	C ₁₃ H ₁₂ BrN ₃ O ₃	46.91 46.15	3.40 3.55	12.59 12.43	1640	2.85 т (2H, CH ₂ , J=6.0 Гц), 4.42 т (2H, CH ₂ , J=6.0 Гц), 7.30 с (1H, CH=), 7.41–7.55 м (4H _{аром}), 8.56 с (1H, H ⁵), 11.45 м.ч. (2H, OH+COOH)
в	95	209–211	C ₁₃ H ₁₂ FN ₃ O ₃	56.06 56.32	4.22 4.33	15.33 15.16	1635	2.84 т (2H, CH ₂ , J=6.5 Гц), 4.50 т (2H, CH ₂ , J=6.5 Гц), 7.27–7.58 м (5H, CH=+H _{аром}), 8.68 с (1H, H ⁵), 11.54 м.ч. (2H, OH+COOH)
г	96	222–224	C ₁₃ H ₁₂ ClN ₃ O ₃	53.42 53.15	4.00 4.09	14.17 14.31	1640	2.87 т (2H, CH ₂ , J=6.5 Гц), 4.46 т (2H, CH ₂ , J=6.5 Гц), 7.29 с (1H, CH=), 7.32 д (2H _{аром} , J=7.5 Гц), 7.58 с (2H _{аром} , J=7.8 Гц), 8.60 с (1H, H ⁵), 11.47 м.ч. (2H, OH+COOH)
д	93	235–237	C ₁₃ H ₁₂ N ₄ O ₅	51.60 51.32	4.05 3.95	18.57 18.42	1645	2.87 т (2H, CH ₂ , J=7.0 Гц), 4.45 т (2H, CH ₂ , J=7.0 Гц), 7.34 с (1H, CH=), 7.79 д (2H _{аром} , J=8.2 Гц), 8.26 д (2H _{аром} , J=8.2 Гц), 8.62 с (1H, H ⁵), 11.60 м.ч. (2H, OH+COOH)
IV а	78	184–185	C ₂₀ H ₁₆ ClN ₅ O ₂	61.28 60.99	3.92 4.07	17.60 17.77	2225	2.90 т (2H, CH ₂ , J=6.0 Гц), 4.52 т (2H, CH ₂ , J=10.0 Гц), 7.46–7.91 м (9H _{аром}), 8.63 с (1H, H ⁵), 10.33 с (1H, NH), 10.54 с (1H, NH)
б	87	174–175	C ₂₀ H ₁₆ BrN ₅ O ₂	54.42 54.79	3.80 3.65	16.14 15.98	2230	2.90 т (2H, CH ₂ , J=6.0 Гц), 4.53 т (2H, CH ₂ , J=10.0 Гц), 7.47–7.92 м (9H _{аром}), 8.63 с (1H, H ⁵), 10.67 с (1H, NH), 10.33 с (1H, NH)



Сполука	Вихід, %	T _{топл} , °C	Формула	Знайдено розраховано, %			ІЧ-спектр	Спектри ЯМР ¹ H, δ, м.ч.
				C	H	N		
в	83	106–107	C ₂₀ H ₁₆ FN ₅ O ₂	<u>63.42</u> 63.66	<u>4.31</u> 4.24	<u>18.42</u> 18.57	2225 1665 3345	2.89 т (2H, CH ₂ , J=6.2 Гц), 4.57 т (2H, CH ₂ , J=6.2 Гц), 7.29–8.02 м (9H _{аром}), 8.70 с (1H, H ⁵), 10.07 с (1H, NH), 10.55 с (1H, NH)
г	85	159–161	C ₂₀ H ₁₆ ClN ₅ O ₂	<u>61.20</u> 60.99	<u>4.19</u> 4.07	<u>17.93</u> 17.77	2230 1660 3340	2.89 т (2H, CH ₂ , J=6.2 Гц), 4.57 т (2H, CH ₂ , J=6.2 Гц), 7.96–7.97 м (9H _{аром}), 8.67 с (1H, H ⁵), 10.07 с (1H, NH), 10.55 с (1H, NH)
д	79	157–159	C ₂₀ H ₁₆ N ₆ O ₄	<u>59.74</u> 59.41	<u>4.09</u> 3.96	<u>21.01</u> 20.79	2235 1665 3350	2.92 т (2H, CH ₂ , J=6.5 Гц), 4.57 т (2H, CH ₂ , J=6.5 Гц), 7.39–7.52 м (3H _{аром}), 7.89 д (2H _{аром} , J=7.5 Гц), 8.17 д (2H _{аром} , J=8.5 Гц), 8.69 с (2H _{аром} , J=8.5 Гц), 8.70 с (1H, H ⁵), 10.69 с (1H, NH), 10.34 с (1H, NH)
V а	81	153–155	C ₂₀ H ₁₄ ClN ₅ O	<u>64.12</u> 63.91	<u>3.75</u> 3.73	<u>18.81</u> 18.64	2240	3.59 т (2H, CH ₂ , J=6.0 Гц), 4.74 т (2H, CH ₂ , J=6.0 Гц), 7.45–7.96 м (9H _{аром}), 8.73 с (1H, H ⁵)
б	77	149–151	C ₂₀ H ₁₄ BrN ₅ O	<u>57.33</u> 57.14	<u>3.18</u> 3.33	<u>16.92</u> 16.67	2240	3.59 т (2H, CH ₂ , J=6.0 Гц), 4.75 т (2H, CH ₂ , J=6.0 Гц), 7.43–7.97 м (9H _{аром}), 8.73 с (1H, H ⁵)
в	87	137–138	C ₂₀ H ₁₄ FN ₅ O	<u>67.06</u> 66.85	<u>3.95</u> 3.90	<u>19.34</u> 19.50	2245	3.59 т (2H, CH ₂ , J=6.0 Гц), 4.73 т (2H, CH ₂ , J=6.0 Гц), 7.24–7.98 м (9H _{аром}), 8.69 с (1H, H ⁵)
г	85	139–140	C ₂₀ H ₁₄ ClN ₅ O	<u>63.70</u> 63.91	<u>3.88</u> 3.73	<u>18.90</u> 18.64	2245	3.60 т (2H, CH ₂ , J=6.0 Гц), 4.74 т (2H, CH ₂ , J=6.0 Гц), 4.48 д (2H _{аром} , J=8.0 Гц), 7.54–7.62 м (3H _{аром}), 7.83 д (2H _{аром} , J=7.5 Гц), 7.95 д (2H _{аром} , J=7.5 Гц), 8.71 с (1H, H ⁵)
д	83	164–165	C ₂₀ H ₁₄ N ₆ O ₃	<u>62.35</u> 61.18	<u>3.57</u> 3.63	<u>21.53</u> 21.76	2245	3.63 т (2H, CH ₂ , J=6.2 Гц), 4.78 т (2H, CH ₂ , J=6.2 Гц), 7.79 т (2H, CH ₂ , J=6.2 Гц), 7.44–7.59 м (3H _{аром}), 7.78 д (2H _{аром} , J=7.5 Гц), 8.08 д (2H _{аром} , J=8.0 Гц), 8.32 д (2H _{аром} , J=8.0 Гц), 8.10 с (1H, H ⁵)

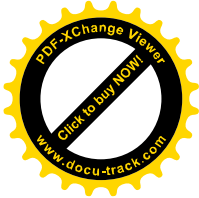
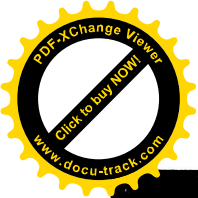
Нітрили 3-арил-1-[2-(5-феніл-1,3,4-оксадіазол-2-іл)]-1H-піразол-4-карбонної кислоти (V а-д). Суспензію 0.002 моль гідразиду (IV а-д) в 10 мл хлоркислу фосфору кип'ятили впродовж 5 год, надлишок хлоркислу фосфору відганяли до 1/3 об'єму, залишок після охолодження виливали на 50 г подрібненого льоду. Через 1 год утворений осад відфільтровували, промивали водою, сушили і кристалізували з етанолу.

РЕЗЮМЕ. Розробтан метод синтеза нітрилов 1-[2-(1,3,4-оксадіазоліл)етил]-1H-піразол-4-карбонної

кислоти, оснований на простих превращениях доступных 1-[2-(карбоксі)етил]-4-формилпіразолов.

SUMMARY. The method of synthesis of 1-[2-(1,3,4-oxadiazolyl)ethyl]-1H-pyrazole-4-carbonitrile based on the simple transformations of accessible 1-[2-(carboxy)ethyl]-4-formylpyrazole has been developed.

1. Вовк М.В., Братенко М.К., Черноус В.О. 4-Функционально замещені піразоли. -Чернівці: Прут, 2008.
2. Reddy J.G., Sailaja S., Raos K. // Ind. J. Chem. B. -2009. -44. -P. 138—143.
3. Reddy J.G., Manjula D., Srinivasa R.K. et al. // Ibid.



- 2005. -44. -P. 2412—2415.
4. *Genin M. I., Allwine D.A., Audersin D.J. et al.* // *J. Med. Chem.* -2000. -43. -P. 953—962.
 5. *Prakash O., Punder R., Ranjan P. et al.* // *Ind. J. Chem. B.* 13. -2009. -48. -P. 563—568.
 6. *Пам. EP 1932833 A1.* -Опубл. 2008 // [http:// ep. espacenet.com/](http://ep.espacenet.com/)
 7. *Пам. EP 2133331.* -Опубл. 2009 // [http:// ep. espacenet.com /](http://ep.espacenet.com/)
 8. *Meonwell N.A., Rosenfeld M.J., Trehan A.A. et al.* // *J. Med. Chem.* -1992. -35.- P. 3498—3512.
 9. *Penning T.D., Kramer S.W., Lee L.F.* // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* -1997. -7, № 16. -P. 2121—2124.
 10. *Crimmin H.J., O'Haulon P.J., Rogers N.U., Walker G.J.* // *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1.* -1989. -P. 2047—2650.
 11. *Urlek B.B., Blaney F.E., Brawn F. et al.* // *J. Med. Chem.* -1997. -34. -P. 2726—2735.
 12. *Khan M.T.H., Choidhary M.J., Khan K.M et al.* // *Bioorg. Med. Chem.* -2005.-13. -P. 3385—3395.
 13. *Братенко М.К., Черноус В.А., Волошин Н.П., Вовк М.В.* // *Химия гетероцикл. соединений.* -1999. -№ 9. -С. 1219—1221.

Буковинський державний університет, Чернівці

Надійшла 20.12.2010