

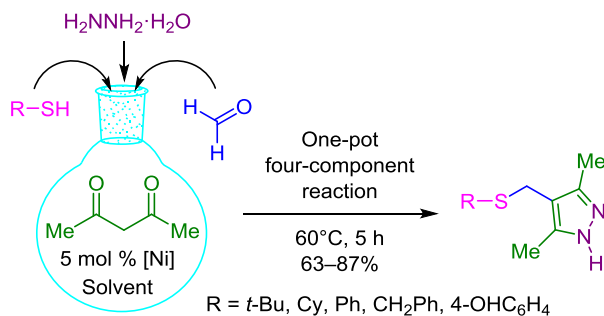
Катализируемая никелем многокомпонентная гетероциклизация 2,4-пентандиона в сульфанилметил-1*H*-пиразолы

Наиль С. Ахмадиев¹, Внира Р. Ахметова^{1*},
Таисия Ф. Бойко², Асхат Г. Ибрагимов¹

¹ Институт нефтехимии и катализа РАН,
пр. Октября, 141, Уфа 450075, Россия; e-mail: vnirara@mail.ru

² Уфимский институт биологии РАН,
пр. Октября, 69, Уфа 450054, Россия; e-mail: galnailya@yandex.ru

Поступило 29.01.2018
Принято 22.03.2018



Осуществлен одnoreакторный синтез новых сульфанилметилзамещенных 3,5-диметил-1*H*-пиразолов, обладающих фунгицидной активностью, на основе катализируемой Ni четырехкомпонентной конденсации 2,4-пентандиона с формальдегидом, тиолами и гидразингидратом.

Ключевые слова: гидразингидрат, 2,4-пентандион, сульфанилметилзамещенные пиразолы, тиолы, катализ, многокомпонентные реакции, фунгицидная активность.

Быстрая сборка сложных молекулярных систем в условиях одnoreакторных многокомпонентных реакций (МКР) является одним из перспективных приемов химии гетероциклических соединений.^{1,2} Этот подход соответствует критериям экологичности, атомной и стадийной эффективности, что приближает его к стратегии "идеального синтеза".³ Немаловажную роль в повышении селективности МКР играют каталитические системы,⁴ что также соответствует концепции зеленой химии.^{5,6} Доступными и относительно недорогими катализаторами в данных процессах являются кислоты Льюиса.⁷ Ранее нами сообщалось о высокой каталитической активности в реакциях тиометилирования дикарбонильных СН-кислот хлорида никеля(II) в качестве кислоты Льюиса,^{8a} а также гетерогенных катализаторов на основе алюмосиликатов.^{8b} Известны примеры катализируемых Ni МКР в синтезе пирролов,^{9a} 3,4-дигидропиримидин-2(1*H*)-онов (по реакции Биджинелли),^{9b} производных пиперидина^{9c} и в тиоацетализации альдегидов.^{9d}

Оригинальным примером катализа в четырехкомпонентной реакции является одnoreакторный синтез пирано[2,3-*c*]пиразолов с участием 1,3-дикарбонильных соединений, производных гидразина, ароматических альдегидов и малонодинитрила в присутствии 15 моль. % бензоата натрия в водной среде.¹⁰ При этом в литературе отсутствуют сведения о препаративных одnoreакторных методах синтеза сульфанилметилзамещенных пиразолов каталитической многокомпонентной гетероциклизацией 2,4-пентандиона.

Интерес к синтезу производных пиразола обусловлен их выраженной биологической активностью. На сегодняшний день известен ряд соединений, содержащих пиразольный цикл, которые были успешно коммерциализированы: противовоспалительный препарат Целекоксиб, препарат для лечения ожирения Римонабант, фунгицид Пентиопирад, антидот при отравлениях высокотоксичными спиртами Фомепизол, гербицид Азимсульфурон.¹¹

Доступными и универсальными исходными реагентами для конструирования гетероциклических систем

являются амбидентные 1,3-дикарбонильные соединения (1,3-ДКС), подверженные в условиях МКР одновременному нуклеофильному и электрофильному замещению.¹² Данные свойства ДКС мы использовали при разработке новых подходов к построению сульфанилпиразольных гетероциклов на основе четырехкомпонентных реакций.

Недавно на примере реакции ацетилацетона с формальдегидом, 1,2-этандитиолом и гидразингидратом в присутствии кислоты Льюиса был осуществлен одnoreакторный синтез 1,2-бис[(сульфанилэтан)-3,5-диметил-1*H*-пиразолов],¹³ проявляющих высокую ингибирующую активность фермента α -амилазы,¹⁴ ростостимулирующую активность в отношении *Saccharomyces cerevisiae*¹⁵ и фунгицидную активность в отношении фитопатогенного грибка *Rhizoctonia solani*.¹³

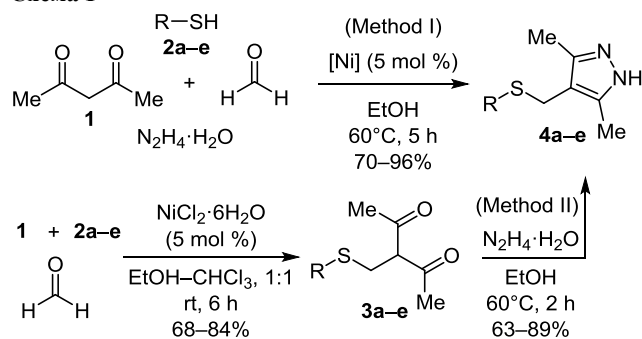
Для расширения границ применимости разработанного метода и синтеза новых сульфанилметилзамещенных пиразолов и дикетонов нами изучена МКР 2,4-пентандиона, формальдегида, монотиолов и гидразингидрата. Эта реакция может реализоваться по двум направлениям: при непосредственном одnoreакторном смешивании четырех исходных компонентов или через выделение сульфанилметилдикетонов **3a–e** и их взаимодействие с гидразингидратом (схема 1).

Четырехкомпонентная одnoreакторная конденсация реализуется через последовательное смешивание формальдегида с тиолом (**2**), затем добавляют 2,4-пентандион (**1**) и каталитические количества соли никеля(II) (табл. 1) в среде растворителя при 60 °С, в завершение медленно прикапывают гидразингидрат. В отсутствие катализатора реакция не проходит (табл. 1, опыт 1). Изменение порядка или быстрое смешивание исходных реагентов МКР приводит к образованию смеси продуктов: из бензилтиола образуются 1,2-дипирозилдисульфид и 3,5-диметил-1*H*-пиразол, при этом выход целевого продукта **4d** составляет не более 20%. Основным продуктом в данных условиях является 1,2-дипирозилдисульфид.

Оказалось, что на выходы целевых продуктов влияет анионное окружение в солях никеля. Наибольшую каталитическую активность из числа изученных солей проявили NiCl₂·6H₂O и [Ni(Py)₄Cl₂]·H₂O (табл. 1, опыты 4, 8). МКР в присутствии гетерогенного катализатора NiO–SiO₂ (табл. 1, опыт 9) проходит с выходом 78% при использовании элементосиликата с соотношением оксида никеля к окиси кремния 1:20. С меньшей конверсией бензилтиола проходит реакция при использовании сульфата и ацетата никеля(II) (табл. 1, опыты 5, 7). Следует отметить, что во всех четырехкомпонентных реакциях по данным ГХМС в качестве минорного продукта образуются дисульфиды в количестве 5–7% от массы продуктов реакции.

Замена метилирующего реагента (формальдегида) на 1,3,5-триоксан или *N,N,N',N'*-тетраметилметандиамин в разработанных условиях не привела к успешным результатам, в итоге наблюдали образование трудно-разделимой смеси продуктов реакции аминометилирования.

Схема 1



a R = *t*-Bu, b R = Cy, c R = Ph, d R = CH₂Ph, e R = 4-HOC₆H₄

Таблица 1. Зависимость выходов продуктов **4a–e** от условий реакции

Опыт	Тиол	Катализатор (5 моль. %)	Растворитель	Продукт	Выход, %
1	2d	–	EtOH	4d	–
2	2d	NiCl ₂ ·6H ₂ O	–	4d	61
3	2d	NiCl ₂ ·6H ₂ O	EtOH	4d	77
4	2d	NiCl ₂ ·6H ₂ O	EtOH–CHCl ₃ , 1:1	4d	86
5	2d	NiSO ₄ ·6H ₂ O	EtOH–CHCl ₃ , 1:1	4d	58
6	2d	Ni(NO ₃) ₂ ·6H ₂ O	EtOH–CHCl ₃ , 1:1	4d	79
7	2d	Ni(MeCO ₂) ₂ ·4H ₂ O	EtOH	4d	60
8	2d	[Ni(Py) ₄ Cl ₂]·H ₂ O	EtOH–CHCl ₃ , 1:1	4d	87
9	2d	NiO–SiO ₂ , 1:20*	EtOH–CHCl ₃ , 1:1	4d	78
10	2d	NiO–SiO ₂ , 1:40*	EtOH–CHCl ₃ , 1:1	4d	43
11	2a	NiCl ₂ ·6H ₂ O	EtOH–CHCl ₃ , 1:1	4a	76
12	2b	NiCl ₂ ·6H ₂ O	EtOH–CHCl ₃ , 1:1	4b	71
13	2c	NiCl ₂ ·6H ₂ O	EtOH–CHCl ₃ , 1:1	4c	89
14	2e	NiCl ₂ ·6H ₂ O	EtOH–CHCl ₃ , 1:1	4e	63

* 5 вес. % по отношению к 2,4-пентандиону.

Таким образом, выходы соединений **4a–e** в зависимости от используемого катализатора увеличиваются в следующем ряду NiSO₄·6H₂O (58%) < Ni(MeCO₂)₂·4H₂O (60%) < Ni(NO₃)₂·6H₂O (79%) < NiCl₂·6H₂O (86%) < [Ni(Py)₄Cl₂]·H₂O (87%).

Двухстадийный способ включает последовательное тиометилирование 2,4-пентандиона (**1**) с помощью формальдегида и тиолов в присутствии 5 моль. % NiCl₂·6H₂O при комнатной температуре в течение 6 ч с образованием дикетонов **3a–e** с выходами не менее 68%. Последние трансформируются в сульфанилметилзамещенные пиразолы **4a–e** при кипячении без катализатора в среде этилового спирта за 2 ч. Суммарный выход целевых продуктов составляет не менее 47%.

Таким образом, четырехкомпонентные реакции в присутствии 5 моль. % NiCl₂·6H₂O или [Ni(Py)₄Cl₂]·H₂O по эффективности не уступают двухстадийному методу и являются удобным одnoreакторным способом получения сульфанилметилпиразолов.

Структуры синтезированных соединений установлены на основании данных ИК, ЯМР ¹H и ¹³C спектро-

скопии, а также гомо- и гетероядерных корреляционных экспериментов (^1H - ^1H COSY, ^1H - ^{13}C HSQC, ^1H - ^{13}C HMBC) и масс-спектрометрии. В спектрах ЯМР ^1H сульфанилметилзамещенных пиразолов **4a-e** типичным является наличие синглетного сигнала метиленовых протонов фрагмента SCH_2 в области 3.57–3.94 м. д. В спектре ЯМР ^1H - ^{13}C HSQC пиразола **4c** синглет метильных протонов при 7.36 м. д. дает кросс-пик с сигналом атома углерода при 131.9 м. д., сигнал углерода метиленового фрагмента при 26.5 м. д. коррелирует с синглетом протонов при 4.05 м. д.

Для соединения **4c** гетероядерная корреляция ^1H - ^{13}C в эксперименте HMBC (рис. 1) имеет выраженные кросс-пики между сигналом протонов метильных групп при 2.16 м. д. и сигналами атомов углерода C-3 (143.4 м. д.), C-4 (114.2 м. д.), а в спектре ^1H - ^{15}N HMBC с сигналом атома азота пиразольного фрагмента N-1 (200.1 м. д.). Усреднение сигнала в спектре ^1H - ^{15}N HMBC свидетельствует о делокализации атома водорода по пиразольному циклу.¹⁶ В свою очередь, сигналы метиленовых протонов (4.05 м. д.) образуют кросс-пики с сигналами обоих четвертичных атомов углерода C-4 (114.2 м. д.) и C-5 (143.4 м. д.). Наблюдается также корреляция между атомом углерода ароматического цикла C-10 (134.9 м. д.) и α -метиленовыми протонами фрагмента SCH_2 при 4.05 м. д., что подтверждает структуру 3,5-диметил-4-[(фенилсульфанил)метил]-1H-пиразола **4c**.

Характерной особенностью строения дикетонов **3a-e** является наличие в слабом поле спектра ЯМР ^1H синглетного сигнала в области 16.66–16.84 м. д., что свидетельствует о наличии енольной формы в растворе.¹⁷ Для соединения **3c** помимо характеристического сигнала енольной формы наблюдается сигнал метинового протона кетоформы в виде триплета при 3.88 м. д., имеется набор сигналов протонов метиленового фрагмента в виде дублета при 3.35 м. д. и синглета при 3.79 м. д., что свидетельствует о кето-енольной таутомерии сульфанилметилзамещенного дикетона. По интегральной интенсивности сигналов характеристических протонов фрагментов $(\text{O})\text{C}-\text{CH}-\text{C}(\text{O})$ и $(\text{O})\text{C}=\text{C}(\text{OH})$ в спектре ЯМР ^1H соотношение кето-енольных таутомеров соединения **3c** составляет 1:7 в пользу енольной формы.¹⁸

Вероятная схема каталитического синтеза целевых пиразолов **4a-e** включает образование *in situ* тиаоацеталей (интермедиат **A**) реакцией тиола с формальдегидом (схема 2). Координация катиона Ni(II) по карбонильной группе енольной формы 2,4-пентандиона дает никелевый комплекс **B**, в котором смещение электронной плотности к атому металла увеличивает подвижность метинового протона. С целью подтверждения данного механизма осуществлен синтез индивидуального комплекса 2,4-пентандиона (**1**) с $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$. Наличие енольной формы в синтезированном комплексе подтверждается полосой поглощения гидроксильной группы в ИК спектрах в области 3442 см^{-1} и валентными колебаниями $\text{C}=\text{O}$ и $\text{C}=\text{C}$ енольного цикла с полосами поглощения в области 1619 и 1556 см^{-1} .¹⁹ В УФ спектре максимум поглощения в области 300 нм

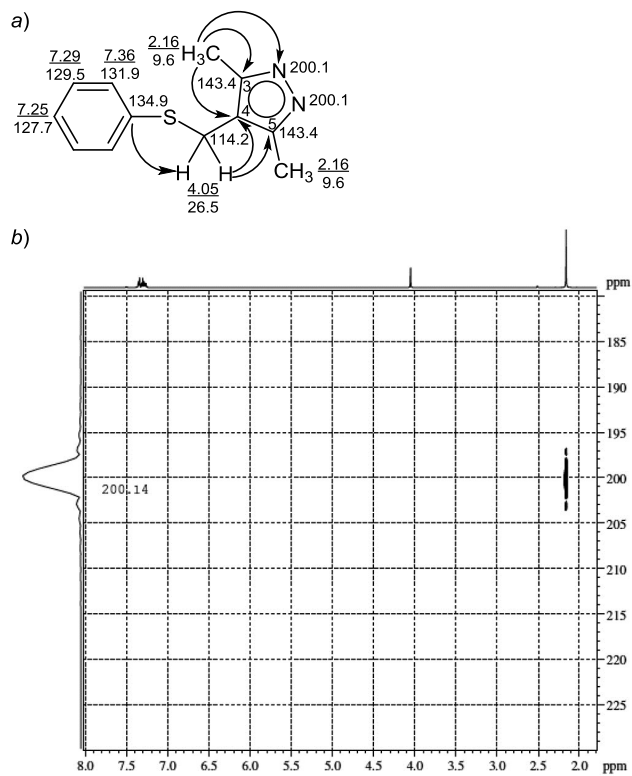


Рисунок 1. a) Основные корреляции в спектрах ^1H - ^{13}C (CDCl_3) и ^1H - ^{15}N ($\text{DMCO}-d_6$) HMBC соединения **4c**, b) спектр ^1H - ^{15}N HMBC соединения **4c**.

соответствует bathochromному сдвигу гидроксильной группы, а менее интенсивный пик при 412 нм – координированному атому никеля.²⁰ Конденсация тиаоацеталей **A** с комплексом **B'** приводит к интермедиату **C**, последующее нуклеофильное присоединение аминогруппы гидразингидрата к комплексу **C** дает енамин **D**, внутримолекулярная циклизация которого с элиминированием молекулы воды приводит к сульфанилметилзамещенным пиразолам **4a-e**.

Схема 2

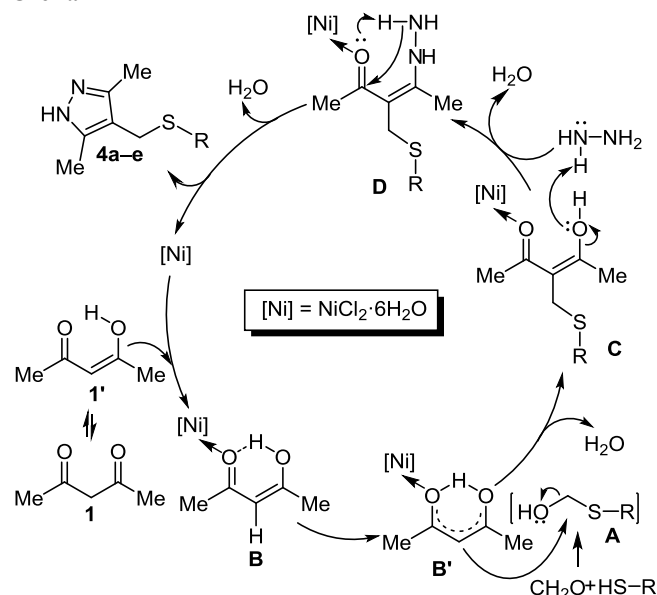
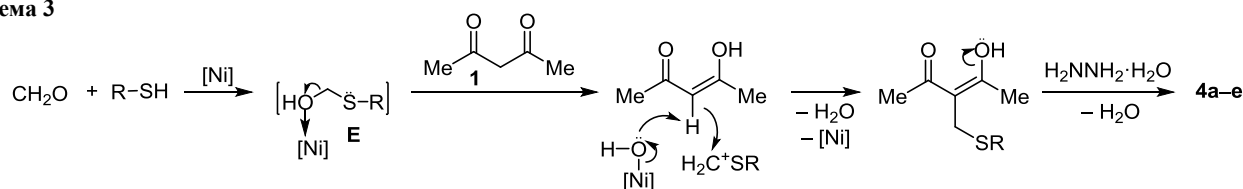


Схема 3



В условиях каталитической МКР альтернативной схемой синтеза является координирование центрального атома катализатора к тиацеталам **E**²¹ с образованием целевых продуктов **4a–e** по схеме 3.

Согласно литературным данным,²² 4-этилсульфанилпроизводные 3,5-диметил-1H-пиразола обладают противогрибковой активностью в отношении *Candida albicans* и противобактериальной против *Bacillus subtilis* и *Bacillus anthracoides*. В связи с этим проведены исследования синтезированных нами 4-метилсульфанильных дикетонов **3a–e** и пиразолов **4a–e** на фунгицидную активность.

Скрининговые исследования проводили на серии сульфанилметилзамещенных соединений в отношении микроскопических грибов с целью выявления лидера и зависимости структура–активность. Препаратом сравнения служил известный препарат флуконазол (не оказывающий фунгицидного действия на *Fusarium oxysporum* и проявляющий фунгистатический эффект по отношению к микромицетам *Bipolaris sorokiniana* (20.7 ± 1.2) и *Rhizoctonia solani* (25.8 ± 2.1)). Наибольшую фунгицидную активность, превышающую таковую препарата сравнения, по отношению ко всем исследуемым фитопатогенным грибкам в концентрации 0.5% в ДМФА (растворитель не оказывает отрицательного воздействия на развитие грибов) проявляют дикетон **3c** и пиразол **4c** с фенильным заместителем (табл. 2). Соединения **3a,b,d**, содержащие алкильные и бензильный заместители, не проявляют фунгицидной активности. В отличие от дикетонов, все исследуемые производные пиразола полностью подавляли развитие *Rhizoctonia solani*, а также *Trichophyton terrestre*, включенный в исследование как представитель грибов рода

Trichophyton, вызывающих дерматомикозы человека. Следует добавить, что в ряду сульфанилметилзамещенных дикетонов соединение **3a** в концентрации 0.5% проявляет фунгистатический эффект (18.17 ± 4.8) в отношении *Trichophyton terrestre*, тогда как соединение **3c** полностью подавляло развитие грибов в концентрациях 0.1–0.5%. Таким образом, на основании полученных результатов можно сказать, что на фунгицидную активность серии синтезированных соединений оказывает влияние не только заместитель при атоме серы, но и наличие пиразольного фрагмента в структуре.

Таким образом, разработан удобный катализируемый Ni четырехкомпонентный одnoreакторный метод синтеза биологически активных сульфанилметилзамещенных 3,5-диметил-1H-пиразолов реакцией 2,4-пентандиона с формальдегидом, S-нуклеофилами (*tert*-бутилтиолом, циклогексантиолом, тиофенолом, бензилтиолом, *para*-меркаптофенолом) и гидразингидратом.

Экспериментальная часть

ИК спектры записаны на фурье-спектрометре Bruker Vertex-70V в суспензии вазелинового масла. Спектры ЯМР ¹H, ¹³C (400 и 100 МГц соответственно), а также ¹H–¹³C COSY, ¹H–¹³C HSQC и ¹H–¹³C HMBC выполнены на спектрометре Bruker Avance 400 или Bruker Ascend III HD 500 с широкополосным градиентным датчиком (5 мм) (500 МГц для ядер ¹H, 125 МГц для ядер ¹³C) в CDCl₃ или ДМСO-*d*₆, внутренний стандарт ТМС. Гомо- и гетероядерные двумерные эксперименты выполнены с использованием стандартных импульсных последовательностей по методике фирмы Bruker. Спектры ЯМР ¹⁵N (50 МГц) и ¹H–¹⁵N HMBC зарегистрированы на спектрометре Bruker Ascend III HD 500 в ДМСO-*d*₆, внутренний стандарт мочевины. Масс-спектры соединений **3a–e** и **4a** записаны на приборе Autoflex III MALDI TOF/TOF (Bruker), в качестве матрицы использована α-циано-4-гидроксикоричная кислота. ГХМС соединений **4b–e** выполнена на хроматографе Shimadzu GC 2010 с масс-спектрометрическим детектором GCMS-QP2010 Ultra (Shimadzu, Япония) с капиллярной колонкой Supelco 5 ms (60 м × 0.25 м × 0.25 мкм), газ носитель гелий. Температура инжектора и интерфейса 260 °С, ионного источника 200 °С. Показатель преломления для соединений **3a–e** был определен на рефрактометре IRF-22. Элементный анализ выполнен на элементном анализаторе фирмы Karlo Erba 1106. Температуры плавления определены на приборе РНМК 80/2617. Анализ продуктов реакции (соединений **3b–d**, **4a–d**) проведен методом ГЖХ на хроматографе Shimadzu GC-9A с

Таблица 2. Противогрибковая активность сульфанилметилзамещенных дикетонов **3a–e** и пиразолов **4a–e**

Соединение	<i>Bipolaris sorokiniana</i>	<i>Fusarium oxysporum</i>	<i>Rhizoctonia solani</i>
3a	Спорообразование	Спорообразование	Спорообразование
3b	Спорообразование	Спорообразование	Спорообразование
3c	Нет развития грибка	Нет развития грибка	Нет развития грибка
3d	Спорообразование	Спорообразование	Спорообразование
3e	18 ± 8.7*	19 ± 4.5*	Спорообразование
4a	Спорообразование	Спорообразование	Нет развития грибка
4b	Спорообразование	Спорообразование	Нет развития грибка
4c	Нет развития грибка	18.3 ± 0.8*	Нет развития грибка
4d	Спорообразование	16.5 ± 2.2*	Нет развития грибка
4e	Спорообразование	Спорообразование	Нет развития грибка

* Подавление в зоне непосредственного контакта, мм.

пламенно-ионизационным детектором, неподвижная фаза SE-30 (5%) на носителе Chromaton N-AW-HMDS (насадочная стальная колонка 2400 × 3 мм, программирование температуры 50–270 °С, 8 град/мин, газ-носитель гелий). Контроль за ходом реакций осуществлен методом ТСХ на пластинах Sorbfil, элюент циклогексан–CH₂Cl₂–EtOAc, 1:4:10 (соединения **3а–е**) и Me₂CO – петролейный эфир – CHCl₃, 1:1:1 (соединения **4а–е**), проявление парами иода.

Элементосиликатные катализаторы получены на основе этилсиликата-40.²³ [Ni(Py)₄Cl₂]·H₂O синтезирован по стандартной методике.²⁴ Комплекс 2,4-пентандиона с NiCl₂·6H₂O получен по известной методике.²⁵

Получение (сульфанилметил)пентан-2,4-дионов 3а–е (общая методика). Смесь 5 ммоль соответствующего тиола **2а–е** и 0.37 мл (5 ммоль) 37% водного раствора формальдегида перемешивают в атмосфере аргона при комнатной температуре в течение 40 мин. Затем добавляют 2.5 мл EtOH и 2.5 мл CHCl₃, 0.51 мл (5 ммоль) 2,4-пентандиона (**1**) и 0.06 г (0.25 ммоль) NiCl₂·6H₂O. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 6 ч, затем фильтруют через SiO₂, фильтрат сушат над Na₂SO₄ и упаривают при пониженном давлении.

3-[(трет-Бутилсульфанил)метил]пентан-2,4-дион (3а). Выход 0.69 г (68%), красное масло, n_D^{20} 1.4953. ИК спектр, ν , см⁻¹: 716 (C–S), 928, 1022 (C–O), 1162, 1289, 1364, 1460, 1603 (C=C), 1730 (C=O), 2963 (CH₂). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ , м. д.: 1.34 (9H, с, C(CH₃)₃); 2.22 (6H, с, CH₃); 3.37 (2H, с, CCH₂S); 16.66 (1H, с, OH). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃), δ , м. д.: 22.6 (2CH₃); 26.1 (SCH₂); 30.4 (C(CH₃)₃); 42.2 (SC(CH₃)₃); 68.0 (CH); 105.7 (C=C(OH) енольная форма); 192.1 (C=O енольная форма); 203.5 (C=O кетоформа). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 225 [M+Na]⁺ (100). Найдено, %: C 59.71; H 8.68; S 16.12. C₁₀H₁₈O₂S. Вычислено, %: C 59.37; H 8.97; S 15.85.

3-[(Циклогексилсульфанил)метил]пентан-2,4-дион (3б). Выход 0.96 г (84%), красное масло, n_D^{20} 1.5248. ИК спектр, ν , см⁻¹: 735 (C–S), 928, 999, 1419 (CH₂), 1604 (C=C), 1701 (C=O), 3448 (OH). УФ спектр (ДМСО), λ_{max} , нм: 289. Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, CDCl₃), δ , м. д. (J , Гц): 1.23–1.26 (2H, м, CH₂); 1.32–1.38 (2H, м, CH₂); 1.60–1.63 (2H, м, CH₂); 1.76–1.78 (2H, м, CH₂); 1.97–1.99 (2H, м, CH₂); 2.24 (6H, с, CH₃); 2.66–2.61 (1H, м, CHS); 2.96 (2H, д, J = 8.0, CH₂S кетоформа); 3.42 (2H, с, CH₂S енольная форма); 3.82 (1H, т, J = 7.5, CH); 16.67 (1H, уш. с, OH). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, CDCl₃), δ , м. д.: 22.8 (2CH₃); 25.8 (C-4); 26.0 (C-5,3); 28.1 (SCH₂); 33.5 (C-2,6); 44.2 (C-1); 68.6 (CH); 106.7 (C=C(OH) енольная форма); 191.9 (C=O енольная форма); 202.6 (C=O кетоформа). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 267 [M+K]⁺ (100). Найдено, %: C 63.31; H 8.57; S 14.37. C₁₂H₂₀O₂S. Вычислено, %: C 63.12; H 8.83; S 14.04.

3-[(Фенилсульфанил)метил]пентан-2,4-дион (3с). Выход 0.88 г (79%), красное масло, n_D^{22} 1.6750. ИК спектр, ν , см⁻¹: 692, 740 (C–S), 929, 1025 (C–O), 1153, 1283, 1358, 1701, 1728 (C=O), 3058 (OH). УФ спектр (CHCl₃), λ_{max} , нм: 258, 283. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃),

δ , м. д. (J , Гц): 2.12 (6H, с, CH₃); 3.35 (2H, д, J = 6.0, CH₂S кетоформа); 3.79 (2H, с, CH₂S енольная форма); 3.88 (1H, т, J = 6.0, CH); 7.26–7.40 (5H, м, H Ph); 16.84 (1H, с, OH). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃), δ , м. д.: 22.8 (2CH₃); 33.5 (SCH₂); 67.6 (CH); 105.9 (C=C(OH) енольная форма); 127.1, 129.1, 131.2, 135.9 (C Ph); 192.4 (C=O енольная форма); 202.2 (C=O кетоформа). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 284 [M+Na+K]⁺ (100). Найдено, %: C 64.93; H 6.59; S 14.69. C₁₂H₁₄O₂S. Вычислено, %: C 64.84; H 6.35; S 14.42.

3-[(Бензилсульфанил)метил]пентан-2,4-дион (3д). Выход 0.99 г (84%), красное масло, n_D^{22} 1.5723. ИК спектр, ν , см⁻¹: 702 (C–S), 931, 1025, 1238, 1418, 1601, 1728 (C=O), 3028 (CH₂), 3451 (OH). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ , м. д. (J , Гц): 2.07 (6H, с, CH₃); 2.86 (2H, д, J = 7.2, CH₂S кетоформа); 3.26 (2H, с, CH₂S енольная форма); 3.69–3.75 (1H, м, CH); 3.71 (2H, с, CCH₂S); 7.27–7.34 (5H, м, H Ph), 16.70 (1H, с, OH). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃), δ , м. д.: 22.6 (2CH₃); 29.3 (SCH₂); 37.0 (CH₂Ph); 67.7 (CH); 106.3 (C=C(OH) енольная форма); 127.1, 128.5, 128.8, 138.1 (C Ph); 192.1 (C=O енольная форма); 202.4 (C=O кетоформа). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 259 [M+Na]⁺ (100). Найдено, %: C 66.19; H 6.73; S 13.82. C₁₃H₁₆O₂S. Вычислено, %: C 66.07; H 6.82; S 13.57.

3-[(4-Гидроксифенил)сульфанил]метил]пентан-2,4-дион (3е). Выход 0.89 г (75%), красное масло, n_D^{22} 1.5643. ИК спектр, ν , см⁻¹: 757 (C–S), 878, 1025, 1920, 1428, 1582, 1697 (C=O), 3014, 3390 (OH). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ , м. д. (J , Гц): 2.09 (6H, с, CH₃); 3.23 (2H, д, J = 7.2, CH₂ кетоформа); 3.66 (2H, с, CCH₂S енольная форма); 3.86 (1H, т, J = 7.2, CH); 7.29–7.33 (4H, м, H Ar); 6.82 (1H, с, PhOH); 16.67 (1H, с, OH). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃), δ , м. д.: 22.9 (2CH₃); 35.1 (SCH₂); 67.9 (CH); 107.2 (C=C(OH) енольная форма); 116.3, 124.6, 135.9 (C Ar); 156.5 (C-4); 193.0 (C=O енольная форма); 203.8 (C=O кетоформа). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 261 [M+Na]⁺ (100). Найдено, %: C 60.31; H 6.07; S 13.76. C₁₂H₁₄O₃S. Вычислено, %: C 60.48; H 5.92; S 13.45.

Получение сульфанилметилзамещенных 3,5-диметил-1H-пиразолов 4а–е (общая методика). Метод I. Смесь 5 ммоль соответствующего тиола **2а–е** и 0.37 мл (5 ммоль) 37% водного раствора формальдегида перемешивают в атмосфере аргона при комнатной температуре в течение 40 мин. Затем добавляют 5 мл растворителя, 0.51 мл (5 ммоль) 2,4-пентандиона (**1**) и 0.06 г (0.25 ммоль) NiCl₂·6H₂O. Смесь перемешивают при 60 °С в течение 3 ч, затем по каплям добавляют 0.17 мл (5.5 ммоль) гидразингидрата (содержит 60% гидразина) и перемешивают при нагревании в течение 2 ч. Образующуюся смесь фильтруют через SiO₂, промывают ацетоном, упаривают при пониженном давлении и очищают колоночной хроматографией (Me₂CO – петролейный эфир – CHCl₃, 1:1:1).

Метод II. К раствору 5 ммоль соответствующего diketона **3а–е** в 10 мл EtOH в стеклянном реакторе небольшими порциями добавляют 0.27 мл (5.5 ммоль) N₂H₄·H₂O. Смесь перемешивают при температуре 60 °С

в течение 2 ч. Образующийся осадок фильтруют и промывают H_2O (2×25 мл, pH 7.0), сушат на воздухе.

4-[(трет-Бутилсульфанил)метил]-3,5-диметил-1H-пиразол (4a). Выход 0.86 г (87%, метод I), 0.75 г (76%, метод II), белый порошок, т. пл. 124–126 °С (CHCl_3). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 744 (C–S), 841, 1032 (C–N), 1162, 1305, 3152 (NH). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 1.39 (9H, с, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 2.27 (6H, с, CH_3); 3.58 (2H, с, CH_2); 10.98 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 10.8 (CH_3); 21.3 (SCH_2); 30.7 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 42.1 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 110.9 (C-4); 142.7 (C-3,5). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 199 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Найдено, %: С 60.69; Н 8.94; N 14.03; S 16.34. $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{S}$. Вычислено, %: С 60.56; Н 9.15; N 14.12; S 16.17.

3,5-Диметил-4-[(циклогексилсульфанил)метил]-1H-пиразол (4b). Выход 1.06 г (95%, метод I), 0.79 г (71%, метод II), белый порошок, т. пл. 116–118 °С (CHCl_3). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 747 (C–S), 820, 1000, 1133, 1205, 1302, 1447 (C=C), 1586, 2929, 3144 (NH). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 1.26–1.28 (2H, м, CH); 1.31–1.40 (2H, м, CH_2); 1.60–1.63 (2H, м, CH_2); 1.77–1.79 (2H, м, CH_2); 1.97–2.00 (2H, м, CH_2); 2.28 (6H, с, CH_3); 2.54–2.59 (1H, м, CHS); 3.57 (2H, с, SCH_2); 10.63 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 10.8 (2CH_3); 22.9 (SCH_2); 25.9 (C-12); 26.1 (C-11,13); 33.6 (C-10,14); 43.2 (C-9); 112.1 (C-4); 142.7 (C-3,5). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 224 $[\text{M}]^+$ (6), 109 $[\text{M}-\text{C}_6\text{H}_{11}\text{S}]^+$ (100), 97 $[\text{M}-\text{C}_6\text{H}_{11}\text{SC}]^+$ (5), 68 (7), 42 (16). Найдено, %: С 64.27; Н 8.65; N 12.51; S 14.57. $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{S}$. Вычислено, %: С 64.24; Н 8.98; N 12.49; S 14.29.

3,5-Диметил-4-[(фенилсульфанил)метил]-1H-пиразол (4c). Выход 0.99 г (91%, метод I), 0.97 г (89%, метод II), белый порошок, т. пл. 41–43 °С (CHCl_3). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 689 (C–S), 736, 879, 1014, 1026, 1090, 1154 1207, 1307, 1584 (C=C). УФ спектр (CHCl_3), λ_{max} , нм: 255. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 2.16 (6H, с, CH_3); 4.05 (2H, с, CH_2); 7.25–7.36 (5H, м, H Ph); 10.93 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, $\text{DMCO}-d_6$), δ , м. д.: 9.6 (2CH_3); 26.5 (SCH_2); 114.2 (C-4); 127.7, 129.5, 131.9, 134.9 (C Ph); 143.4 (C-3,5). Спектр ЯМР ^{15}N , δ , м. д.: 200.1 (N-1,2). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 218 $[\text{M}]^+$ (5), 109 $[\text{M}-\text{C}_6\text{H}_5\text{S}]^+$ (100), 68 (12), 42 (14). Найдено, %: С 66.27; Н 6.22; N 12.49; S 15.02. $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{S}$. Вычислено, %: С 66.02; Н 6.46; N 12.83; S 14.69.

4-[(Бензилсульфанил)метил]-3,5-диметил-1H-пиразол (4d). Выход 1.11 г (96%, метод I), 0.99 г (86%, метод II), белый порошок, т. пл. 70–74 °С (CHCl_3). УФ спектр (CHCl_3), λ_{max} , нм: 261, 268, 290. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 705 (C–S), 722, 737, 831, 1032, 1302, 1583 (C=C), 3177 (NH). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 2.19 (6H, с, CH_3); 3.49 (2H, с, PhCH_2S); 3.69 (2H, с, SCH_2); 7.25–7.35 (5H, м, H Ph); 10.32 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 10.8 (2CH_3); 24.4 (SCH_2); 36.3 (PhCH_2S); 111.1 (C-4); 126.9, 128.5, 128.8, 138.3 (C Ph); 142.7 (C-3,5). Спектр ЯМР ^{15}N , δ , м. д.: 223.4. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 232 $[\text{M}]^+$ (6), 109 $[\text{M}-\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{S}]^+$ (100), 91 $[\text{M}-\text{PzCH}_2\text{S}]^+$ (16), 68 (9), 42 (20). Найдено, %: С 67.24; Н 6.81; N 12.10; S 13.85. $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{S}$. Вычислено, %: С 67.20; Н 6.94; N 12.06; S 13.80.

4-[(3,5-Диметил-1H-пиразол-4-ил)метил]сульфанил-фенол (4e). Выход 0.82 г (70%, метод I), 0.74 г (63%, метод II), белый порошок, т. пл. 184–186 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 731 (C–S), 835, 1035, 1164, 1206, 1241, 1262, 1592 (C=C), 1812, 3225 (NH). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMCO}-d_6$), δ , м. д. (J , Гц): 1.95 (6H, с, CH_3); 3.75 (2H, с, SCH_2); 6.69 (2H, д, $J = 8.0$, H Ar), 7.12 (2H, д, $J = 8.0$, H Ar); 9.60 (1H, с, OH); 11.99 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, $\text{DMCO}-d_6$), δ , м. д.: 10.7 (2CH_3); 29.9 (SCH_2); 111.1 (C-4); 116.3, 124.2, 134.9 (C Ar); 157.7 (C-12). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 235 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Найдено, %: С 61.37; Н 6.13; N 11.84; S 13.95. $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{OS}$. Вычислено, %: С 61.51; Н 6.02; N 11.96; S 13.68.

Комплекс 2,4-пентандиона с $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$.²⁵ Порошок светло-зеленого цвета, т. пл. 54–56 °С. УФ спектр (DMCO), λ_{max} , нм: 300, 412. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1556, 1619, 3442.

Исследование противогрибковой активности. В качестве тест-культур использованы микроскопические грибы: *Bipolaris sorokiniana* (ИБ Г-12), *Trichophyton terrestre* (ИБ Г-81), депонированные в коллекции микроорганизмов Уфимского института биологии РАН, *Fusarium oxysporum* (ВКМ F-137) и *Rhizoctonia solani* (ВКМ F-895), полученные из Всероссийской коллекции микроорганизмов. Оценка фунгицидной активности проведена методом диффузии в агар.²⁶ В качестве стандарта использован раствор флуконазола (2 мг/мл, препарат Дифлюкан, Франция) в растворе NaCl.

Файл сопроводительных материалов, содержащий спектры ЯМР ^1H , ^{13}C , $^1\text{H}-^1\text{H}$ COSY, $^1\text{H}-^{13}\text{C}$ HSQC и $^1\text{H}-^{13}\text{C}$ HMBC соединения **4c**, доступен на сайте журнала <http://hgs.osi.lv>.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований и Академии наук Республики Башкортостан (проект 17-43-020292 p_a), Совета по грантам Президента РФ (грант НШ-5240.2018.3) и в рамках проектной части государственного задания (АААА-А17-117012610060-7).

Структурные исследования полученных соединений были выполнены с использованием оборудования Регионального центра коллективного пользования "Агидель".

Список литературы

- Магедов, И. В.; Евдокимов, Н. М.; Пржевальский, Н. М. *Изв. ТСХА* **2009**, *1*, 115.
- Akhmetova, V. R.; Akhmadiev, N. S.; Ibragimov, A. G. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2016**, *65*, 1653. [*Изв. АН, Сер. хим.* **2016**, *65*, 1653.]
- Chebanov, V. A.; Desenko, S. M. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2012**, *48*, 566. [*Химия гетероцикл. соединений* **2012**, 607.]
- Ivantsova, M. N.; Tokareva, M. I.; Mironov, M. A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2012**, *48*, 584. [*Химия гетероцикл. соединений* **2012**, 626.]
- Кустов, Л. М.; Белецкая, И. П. *Рос. хим. журн.* **2004**, *XLVIII*(6), 3.
- Локтева, Е. С.; Лунин, В. В. *Химия в интересах устойчивого развития – зеленая химия*; Лунин, В. В.; Локтева, Е. С.; Голубина, Е. В., Ред.; Изд-во МГУ: Москва, 2007, с. 18.

7. Saito, S. *Lewis Acids in Organic Synthesis*; Yamamoto, H., Ed.; Wiley-VCH Verlag GmbH: Weinheim, 2008, p. 10.
8. (a) Akhmetova, V. R.; Akhmadiev, N. S.; Starikova, Z. A.; Tulyabaev, A. R.; Mescheryakova, E. S.; Ibragimov, A. G. *Tetrahedron* **2015**, 71, 7722. (b) Akhmetova, V. R.; Akhmadiev, N. S.; Veklov, V. A.; Kutepov, B. I. *Russ. J. Org. Chem.* **2014**, 50, 293. [*Журн. орган. химии* **2014**, 300.]
9. (a) Khan, A. T.; Lal, M.; Bagdi, P. R.; Basha, R. S.; Saravanan, P.; Patra, S. *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 4145. (b) Lu, J.; Bai, Y. *Synthesis* **2002**, 466. (c) Shafiee, M. R. M.; Najafabadi, B. H.; Ghashang, M. J. *Chem. Res.* **2012**, 36, 336. (d) Laskar, R. A.; Begum, N. A.; Mir, M. H.; Rohman, Md. R.; Khan, A. T. *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 5839.
10. Kiyani, H.; Samimi, H. A.; Ghorbani, F.; Esmaili, S. *Curr. Chem. Lett.* **2013**, 2, 197.
11. (a) Ansari, A.; Ali, A.; Asif, M.; Shamsuzzaman *New J. Chem.* **2017**, 41, 16. (b) Abridgach, F.; Touzani, R. *Med. Chem.* **2016**, 6, 292.
12. Ахметова, В.; Ахмадиев, Н. *Каскадное амино-, окси- и тиометилирование дикарбонильных СН-кислот*; Lambert, 2017, с. 11.
13. Akhmetova, V. R.; Akhmadiev, N. S.; Meshcheryakova, E. S.; Khalilov, L. M.; Ibragimov, A. G. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2014**, 50, 742. [Химия гетероцикл. соединений **2014**, 806.]
14. Maksimov, V.; Zaynullin, R.; Akhmadiev, N.; Segura-Ceniceros, E. P.; Martinez Hernandez, J. L.; Bikbulatova, E.; Akhmetova, V.; Kunakova, R.; Ramos, R.; Ilyina, A. *Med. Chem. Res.* **2016**, 25, 1384.
15. Ахметова, В. Р.; Зайнуллин, Р. А.; Ахмадиев, Н. С.; Хуснутдинова, Э. К.; Ялаев, Б. И.; Кунакова, Р. В. *Башикирский хим. журн.* **2016**, 23, 28.
16. Giller, S. A.; Mazheika, I. B.; Grandberg, I. I. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1965**, 1, 69. [Химия гетероцикл. соединений **1965**, 1, 107.]
17. Преч, Э.; Бюльманн, Ф.; Аффольтер, К. *Определение строения органических соединений. Таблицы спектральных данных*; Мир: Москва, 2013, с. 210.
18. Khalilov, L. M.; Tulyabaev, A. R.; Mescheryakova, E. S.; Akhmadiev, N. S.; Timirov, Y. I.; Skaldin, O. A.; Akhmetova, V. R. *J. Cryst. Growth* **2015**, 426, 214.
19. Накамото, К. *ИК спектры и спектры КР неорганических и координационных соединений*; Пентин, Ю. А., Ред.; Мир: Москва, 1991, с. 292.
20. Драго, Р. С. *Физические методы в химии*; Реутов, О. А., Ред.; Мир: Москва, 1981, т. 2, с. 93.
21. (a) Murzakova, N. N.; Prokofev, K. I.; Tyumkina, T. V.; Ibragimov, A. G. *Russ. J. Org. Chem.* **2012**, 48, 588. [*Журн. орган. химии* **2012**, 48, 590.] (b) Khairullina, R. R.; Akmanov, B. F.; Tyumkina, T. V.; Talipova, R. R.; Ibragimov, A. G.; Dzhemilev, U. M. *Macrocyclics* **2015**, 8, 89.
22. Байрамов, М. Р.; Исмаилов, В. М.; Гусейнова, Р. А.; Велиев, М. Г.; Абушев, Р. А. А. с СССР 1824398; *Бюл. изобрет.* **1993**, (24), 3.
23. Веклов, В. А.; Кутепов, Б. И.; Талипова, Р. Р.; Григорьева, Н. Г.; Джемилев, У. М.; Дроздов, В. А. Патент РФ 2420455; *Бюл. изобрет.* **2011**, (16), 10.
24. Zhang, H.; Fang, L. *Acta Crystallogr., Sect. E: Crystallogr. Commun.* **2005**, E61, m180.
25. Sumathi, S.; Tharmaraj, P.; Sheela, C. D.; Anitha, C. *Spectrochim. Acta, Part A* **2012**, 97, 377.
26. Bonev, V.; Hooper, J.; Parisot, J. J. *Antimicrob. Chemother.* **2008**, 61, 1295.