

А. Е. Иванова^{1*}, Я. В. Бургарт¹, В. И. Салоутин¹

СИНТЕЗ И АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ N-АЛКИЛЗАМЕЩЁННЫХ 4-АРИЛДИАЗЕНИЛПИРАЗОЛОВ

Алкилированием 4-арилдiazенилпиразолов (4-бромбутил)ацетатом и [(2-ацетоксиэтокси)метил]ацетатом синтезированы соответствующие 1-(4-ацетоксибутил)- и 1-[(2-ацетоксиэтокси)метил]пиразолы. 3-Фторалкил-4-арилдiazенилпиразолы реагируют с (4-бромбутил)ацетатом с образованием смеси региоизомерных 1-(4-ацетоксибутил)-3- и 1-(4-ацетоксибутил)-5-фторалкилпиразолов. Некоторые из ацетоксипроизводных пиразолов были дезацилированы и выделены с помощью ВЭЖХ. Найдена умеренная активность 1-(4-гидроксибутил)-5-метил-4-[(4-метилфенил)дiazенил]-3-(октафторбутил)-1*H*-пиразола по отношению к штамму бактерий *Bacillus subtilis* ATCC 6633.

Ключевые слова: пиразолы, региоизомеры, алкилирование, дезацилирование, туберкулоустатическая и антибактериальная активность.

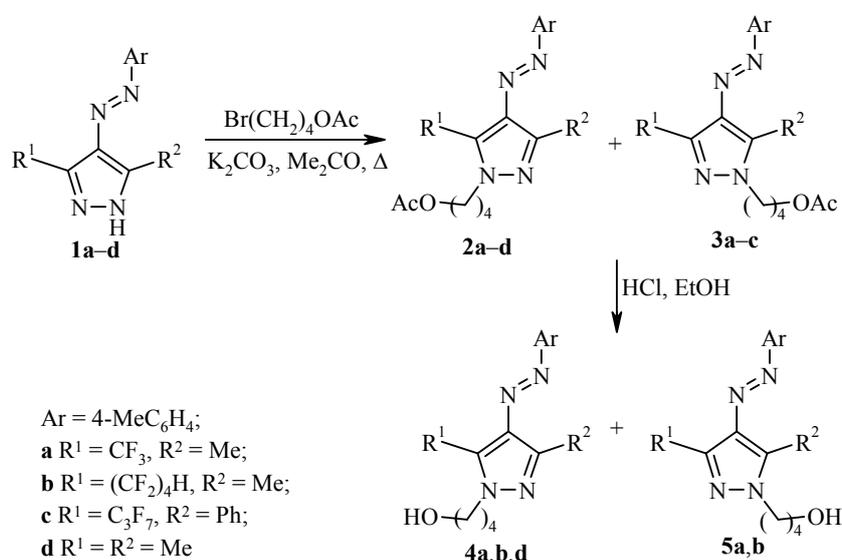
Производные пиразола являются базовыми системами для создания фармацевтических и агрохимических препаратов, конденсационных мономеров, компонентов современных красителей и люминофоров, а также материалов для нелинейной оптики [1, 2]. Представители этого класса соединений отличаются широким спектром физиологического действия, хотя в природе они встречаются редко. Нестероидные противовоспалительные препараты группы пиразол-3-она (Антипирин, Амидопирин, Анальгин и др.) являются известными лекарственными средствами [3, 4], а производное 3-трифторметилпиразола Целебрекс активно используется в качестве селективного ингибитора циклооксигеназы-2 для лечения ревматоидных заболеваний и артритов [5].

В этом контексте разработка новых способов функционализации пиразольного остова представляется весьма актуальной задачей, тем более что введение заместителей в молекулу пиразола может существенно влиять на его биологическую активность. Так, среди 4-арилдiazенилзамещённых пиразолов обнаружены соединения с антимикробным действием [6, 7], а 4-(антипиринил)дiazенилпиразолы проявляют значительную анальгетическую активность [8]. Введение пропен-2-ильной группы в положение 1 пиразольного кольца 4-арилдiazенилпиразол-3-она приводит к увеличению активности против *Escherichia coli*, а введение глюкопираноз-1-ильного, 4-гидроксибутильного или 2-гидроксиэтоксиметильного фрагментов – к усилению антифунгицидного действия против *Aspergillus flavus* и *Penicillium* sp. [9]. Сочетание 5-трифторметильного и 1-глюкопираноз-1-ильного фрагментов в структуре 4-арилдiazенилпиразол-3-онов обуславливает их противораковую активность [10].

В настоящей работе нами предложены методы *N*-алкилирования как фторалкилсодержащих 4-арилдiazенилпиразолов **1a–c**, так и их нефторированного аналога **1d** с использованием функциональных алкилирующих агентов: (4-бромбутил)ацетата и [(2-ацетоксиэтокси)метил]ацетата. Следует

отметить, что 4-гидроксибутильный фрагмент входит в состав ациклического нуклеозида, 9-(4-гидроксибутил)гуанина, проявляющего противовирусную активность в отношении герпеса первого и второго типа [11] и цитомегаловируса человека [12], а (2-гидроксиэтокси)метильный – является частью известного антигерпетического медицинского препарата ацикловир [3].

Найдено, что при алкилировании пиразолов **1a–d** эквивалентным количеством (4-бромбутил)ацетата в кипящем ацетоне в присутствии K_2CO_3 , как и в случае аналогичных 4-незамещённых пиразолов [13], образуется смесь региоизомерных *N*-ацетоксибутилзамещённых пиразолов **2a–c** и **3a–c**. В случае 3,5-диметилзамещённого аналога **1d** в реакции образуется один продукт, соединение **2d**. Региоизомеры **2a–c** и **3a–c** различаются положением 4-ацетоксибутильного остатка: изомеры **2a–c** соответствуют 5- R^F -пиразолу, а изомеры **3a–c** – 3- R^F -пиразолу. Для их соотношения использованы данные спектроскопии ЯМР 1H и ^{19}F .



Для установления соотношения пиразолов **2a** и **3a**, содержащих трифторметильный и метильный заместители, использованы значения химических сдвигов атомов фтора CF_3 -групп в спектрах ЯМР ^{19}F . Ранее было найдено, что в 4-(гет)арилазо-3,5-бис(трифторметил)-1-метилпиразолах группа 3- CF_3 резонирует в более сильном поле (~99.1–100.2 м. д.) по сравнению с группой 5- CF_3 (~102.1–104.1 м. д.) [14]. На данном основании наблюдаемый сигнал ядер фтора в спектре ЯМР ^{19}F продуктов **2a** и **3a** при 100.3 м. д. отнесен к 3-трифторметилпиразолу **3a**, а сигнал при 105.5 м. д. – к 5-трифторметилпиразолу **2a**.

Кроме того, по химическим сдвигам протонов метильных групп в спектре ЯМР 1H также можно судить о региоизомерном строении пиразолов, поскольку в спектрах 3-метилпиразолов соответствующие сигналы наблюдаются в более сильном поле (2.3 м. д.) по сравнению с аналогичными сигналами в спектрах 5-метилпиразолов (~2.7 м. д.) [15, 16]. В спектре ЯМР 1H пиразолов **2a** и **3a** синглетные сигналы метильных групп присутствуют в соответствующих областях: 2.62 (3-трифторметилпиразол **3a**) и 2.48 м. д. (5-трифторметилпиразол **2a**). Для сравнения определено, что протоны метильных групп диметилзамещённого пиразола **2d** резонируют примерно в тех же областях: 2.58 (5-метилгруппа) и 2.50 м. д. (3-метилгруппа).

По данным спектроскопии ЯМР ^1H и ^{19}F соотношение изомеров **2a** и **3a** составило 1:5, что совпадает с определённым с помощью ГЖХ по методу внутреннего стандарта.

Соотношение региоизомеров пиразолов **2b,c** и **3b,c**, имеющих более длинные полифторалкильные заместители, устанавливали с помощью химических сдвигов атомов фтора $\alpha\text{-CF}_2$ -группы в спектрах ЯМР ^{19}F . Так, для пиразолов **2b,c** и **3b,c**, содержащих соответственно октафторбутильный и гексафторпропильный заместители, сигналы $\alpha\text{-CF}_2$ -группы при 53.1–53.3 м. д. отнесены к 3- R^{F} -пиразолам **3b,c**, а при 56.2–56.7 м. д. – к 5- R^{F} -пиразолам **2b,c**. Присутствие метильного заместителя в пиразолах **2b** и **3b** позволяет для отнесения изомеров также привлечь данные спектров ЯМР ^1H . Характеристичные сигналы метильных групп наблюдаются в ожидаемых областях: 2.61 (3- R^{F} -пиразол **3b**) и 2.50 м. д. (5- R^{F} -пиразол **2b**). Соотношение изомеров **2b** и **3b** составило 1:9, а изомеров **2c** и **3c** – 1:4, что соответствует значениям полученным по методу ГЖХ.

Очевидно, что на региоселективность реакций алкилирования пиразолов **1a–c** определяющее влияние оказывают электронные эффекты заместителей в положениях 3 и 5. Так, отрицательный индуктивный эффект электроноакцепторных полифторалкильных групп снижает реакционную способность соседнего атома азота, способствуя преимущественному образованию региоизомеров **3a–c**. Следует также учитывать и влияние стерических факторов, создаваемых полифторалкильной, метильной и фенильной группами в пиразолах **1a–c**. Так, при алкилировании пиразола **1b** наиболее предпочтительным местом для атаки является атом азота, соседний с менее объёмным метильным заместителем, в результате чего пиразол **2b**, замещённый по атому азота соседним с октафторбутильным заместителем, образуется в значительно меньшем количестве по сравнению с другими примерами. В случае пиразола **1a**, имеющего сравнимые по размеру метильный и трифторметильный заместители, атомы азота конкурентоспособнее в реакции алкилирования, поэтому содержание пиразола **2a** с соседним расположением фторалкильного и ацетоксибутильного фрагментов существенно увеличивается.

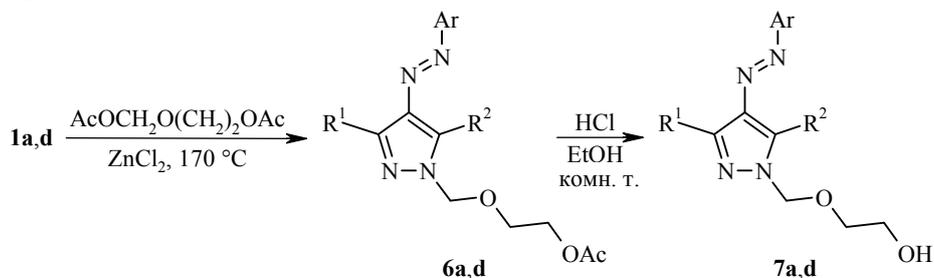
В случае пиразола **1c**, имеющего два объёмных заместителя (фенильный и гептафторпропильный), также заметно действие электронных факторов, поскольку алкилирование преимущественно проходит по атому азота, связанному с фенильным заместителем.

Дезацилирование ацетоксибутилзамещённых пиразолов **2a,b,d** и **3a,b** до 4-гидроксианалогов **4a,b,d** и **5a,b** гладко протекает в кислых условиях. Продукт **5b** удалось выделить из смеси изомеров с помощью ВЭЖХ. В ИК спектрах индивидуальных соединений **4d** и **5b** отсутствуют полосы поглощения карбонильной группы ацетильного заместителя и фиксируются полосы поглощения группы OH в области 3334–3496 cm^{-1} .

Известно, что на региоспецифичность алкилирования пиразолов может влиять большое количество факторов, в том числе и условия его проведения [17]. Реакции пиразолов **1** с 2-(ацетоксиэтоксиметил)ацетатом успешно протекают в кислой среде без растворителя при высокой температуре (170 °C), а реакции пиразолов **1** с (4-бромбутил)ацетатом проведены в присутствии основания в кипящем растворителе (56 °C).

Обнаружено, что алкилирование пиразолов **1a,d** [(2-ацетоксиэтокси)-метил]ацетатом, которое осуществляли сплавлением реагентов в присутствии ZnCl_2 , приводит к образованию соединений **6a,d**. Следует отметить, что при

проведении реакции в кислой среде и в жёстких условиях наблюдается повышение региоспецифичности процесса алкилирования пиразола **1a**, следствием чего является выделение одного региоизомера **6a**. Строение соединения **6a** определено с помощью спектроскопии ЯМР ^{19}F . Присутствие сигнала трифторметильной группы (99.9 м. д.) в той же области, что и в исходном *N*-незамещённом пиразоле **1a** (100.3 м. д.) свидетельствует об образовании 3-фторметилизомера **6a**. Различные условия реакций обусловлены разной природой алкилирующих агентов.



Дезацилирование пиразолов **6a,d** под действием соляной кислоты в этаноле позволило получить соединения **7a,d** с высокими выходами.

По литературным данным, *N*-незамещённый 3,5-диметил-4-(4-хлорфенил)-дiazенил-1*H*-пиразол проявляет умеренную активность против бактерий *Escherichia coli* (минимальная ингибирующая концентрация (МИК) 14 мкг/мл), *Bacillus cereus* (МИК 19 мкг/мл), *Proteus vulgaris* (МИК 17 мкг/мл) [1].

В опытах *in vitro* нами исследована антибактериальная активность пиразолов **1a** и **5b** на штаммах бактерий *Bacillus subtilis* ATCC 6633, *Staphylococcus aureus* 209 P, *Shigella sonnei* 5063, *Salmonella typhimurium* 55 и гриба *Candida albicans* ИМВ 690, а также туберкулостатическая активность соединения **5b** в отношении лабораторного штамма микобактерий туберкулёза (МБТ) H₃₇Rv.

Оказалось, что *N*-незамещённый трифторметилсодержащий пиразол **1a** при высоких концентрациях (МИК 50 мкг/мл) активен только против штамма *Bacillus subtilis* ATCC 6633. Однако более высокую антибактериальную активность (МИК 6.25 мкг/мл) проявил пиразол **5b**, что свидетельствует о существенном увеличении антибактериального эффекта при введении *N*-гидроксibuтильного заместителя. Кроме того, немаловажным структурным фактором для проявления антибактериальной активности оказалось наличие в положении 4 пиразола метилфенилдиазенильного заместителя, так как синтезированный нами ранее [13] 4-незамещённый 4-гидроксibuтил-3,5-бис-(тетрафторэтил)пиразол не был активным ни к одному из представленных штаммов микроорганизмов.

В качестве препарата сравнения использовали гентамицина сульфат, МИК которого для подавления роста бактерий *Bacillus subtilis* составляет 0.04 мкг/мл.

Пиразол **5b** проявил также незначительное туберкулостатическое действие (МИК 12.5 мкг/мл). В качестве препарата сравнения использовали изониазид, который задерживает рост МБТ с МИК 0.15 мкг/мл.

Таким образом, нами изучена возможность *N*-функционализации 4-арилдiazенилпиразолов с использованием реакций алкилирования с (4-бромбутил)ацетатом и [(2-ацетоксиэтокси)метил]ацетатом. Установлено, что реакции 3-фторалкил-4-арилдiazенилпиразолов с [(2-ацетоксиэтокси)метил]ацетатом отличаются региоспецифичностью по сравнению с алкилированием

(4-бромбутил)ацетатом, которое приводит к образованию смеси регио-изомеров. Найдено, что при введении *N*-гидроксибутильного заместителя в 4-арилдiazенилпиразолы возможно увеличение их антибактериальной активности.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записаны на фурье-спектрометре Perkin Elmer Spectrum One в интервале 4000–400 см⁻¹ с помощью приставки нарушенного полного внутреннего отражения. Спектры ЯМР ¹H (относительно ТМС) и ¹⁹F (относительно C₆F₆, δ 0 м. д.) записаны в CDCl₃ на спектрометре Bruker DRX-400 (400 и 376 МГц соответственно). Масс-спектры зарегистрированы с использованием газового хроматографа Agilent GC 7890A с кварцевой капиллярной колонкой HP5-MS (диметилполисилоксан, 5% фенильных групп, 30 м × 0.25 мм, толщина пленки 0.25 мкм) и квадрупольным детектором MSD 5975C inert XL, ионизация ЭУ (70 эВ). Газ-носитель – гелий, растворитель – хлороформ. Для ВЭЖХ использован препаративный жидкостный хроматограф Agilent 1200 Series с диодно-матричным детектором, препаративным автосамплером (900 мкл) и колонкой ZORBAX Eclipse XDB-C18 PrepHT (21.2 × 150 мм, размер частиц 5 мкм). Колоночная хроматография выполнена на силикагеле Merck 60 (0.063–0.2 мм). Для выделения (4-гидроксибутил)пиразола **5b** использован элюент ацетонитрил–вода, 70:30; скорость потока 20 мл/мин, длина волны 254 нм. Элементный анализ (С, Н, N) выполнен на анализаторе Perkin Elmer PE 2400 series II. Элементный анализ для фтора выполнен спектрофотометрическим методом с помощью спектрофотометра Specord 200 [18]. Температуры плавления определены в открытых капиллярах на аппарате для определения точки плавления Stuart SMP30.

Исходные пиразолы **1a–d** синтезированы по описанной ранее методике [20], [(2-ацетоксиэтокси)метил]ацетат получен по методу [21], (4-бромбутил)ацетат является коммерчески доступным соединением (Alfa Aesar).

5-Метил-[(4-метилфенил)дiazенил]-3-трифторметил-1H-пиразол (1a). Выход 87%, т. пл. 183–185 °С (EtOH). ИК спектр ν , см⁻¹: 3236 (N–H), 1168–1137 (C–F). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 2.43 (3H, с, CH₃Ar); 2.65 (3H, с, 5-CH₃); 7.26–7.29 (2H, м, H-3,5 Ar); 7.75–7.77 (2H, м, H-2,6 Ar). Спектр ЯМР ¹⁹F, δ, м. д.: 100.3 (с, CF₃). Найдено, %: С 53.62; Н 4.16; F 21.20; N 20.87. C₁₂H₁₁F₃N₄. Вычислено, %: С 53.73; Н 4.13; F 21.25; N 20.89.

5-Метил-[(4-метилфенил)дiazенил]-3-(1,1,2,2,3,3,4,4-октафторбутил)-1H-пиразол (1b). Выход 85%, т. пл. 102–103 °С (EtOH). ИК спектр ν , см⁻¹: 3244 (N–H), 1170–1130 (C–F). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 2.42 (3H, с, CH₃Ar); 2.67 (3H, с, 5-CH₃); 6.17 (1H, т. т., ²*J*_{H-F} = 52.0, ³*J*_{H-F} = 5.6, H(CF₂)₂); 7.27–7.29 (2H, м, H-3,5 Ar); 7.70–7.72 (2H, м, H-2,6 Ar). Спектр ЯМР ¹⁹F, δ, м. д.: 24.3–24.5 (2F, м, HCF₂); 31.7–31.8 (2F, м, CF₂); 37.6–37.7 (2F, м, HCF₂); 53.0–53.1 (2F, м, 1'-CF₂). Найдено, %: С 44.95; Н 2.98; F 37.71; N 13.85. C₁₅H₁₂F₈N₄. Вычислено, %: С 45.01; Н 3.02; F 37.97; N 14.00.

3-Гептафторпропил-5-фенил-[(4-метилфенил)дiazенил]-1H-пиразол (1c). Выход 78%, т. пл. 178–180 °С (EtOH). ИК спектр ν , см⁻¹: 3195 (N–H), 1241–1201 (C–F). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 2.39 (3H, с, CH₃Ar); 7.26–7.29 (2H, м, H-3,5 Ar); 7.50–7.52 (3H, м, H-3,4,5 Ph); 7.68–7.70 (2H, м, H-2,6 Ar); 7.76–7.78 (3H, м, H-2,6 Ph). Спектр ЯМР ¹⁹F, δ, м. д. (*J*, Гц): 37.0–37.1 (2F, м, 2'-CF₂); 53.9–54.0 (2F, м, 1'-CF₂); 81.6 (3F, т, *J* = 9.7, CF₃). Найдено, %: С 53.15; Н 3.12; F 30.78; N 13.10. C₁₉H₁₃F₇N₄. Вычислено, %: С 53.03; Н 3.05; F 30.90; N 13.02.

3,5-Диметил-4-[(4-метилфенил)дiazенил]-1H-пиразол (1d). Выход 92%, т. пл. 145–146 °С (EtOH) (т. пл. 157 °С [7]).

Синтез 1-(4-ацетоксибутил)пиразолов 2a–d и 3a–c. Смесь 2.5 ммоль пиразола **1a–d**, 0.49 г (2.5 ммоль) (4-бромбутил)ацетата, 10 мл ацетона и 0.3 г (3.0 ммоль) K₂CO₃ кипятят в течение 5–20 ч. Осадок отфильтровывают, маточный раствор концентрируют. Продукты очищают колоночной хроматографией, используя в качестве элюента хлороформ–этилацетат, 6:1, для выделения пиразолов **2a,b** и **3a,b** или хлороформ–

этанол, 5:1, для выделения пиразолов **2c,d** и **3c**. Соединения **2a** и **3a** выделены в виде смеси в соотношении 1:5 с общим выходом 62%, соединения **2b** и **3b** – в соотношении 1:9 (54%), соединения **2c** и **3c** – в соотношении 1:4 (68%), соединение **2d** – с выходом 75%. Все продукты представляют собой оранжевые масла.

(4-{3-Метил-4-[(4-метилфенил)диазенил]-5-трифторметил-1H-пиразол-1-ил}-бутил)ацетат (2a). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.68–1.73 (2H, м, CH_2); 1.92–1.99 (2H, м, CH_2); 2.04 (3H, с, CH_3CO_2); 2.42 (3H, с, CH_3Ar); 2.48 (3H, с, 3- CH_3); 4.11 (2H, т, $^3J = 6.4$, OCH_2); 4.28 (2H, т, $^3J = 7.4$, NCH_2); 7.26–7.28 (2H, м, H-3,5 Ar); 7.73–7.75 (2H, м, H-2,6 Ar). Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м. д.: 105.5 (3F, с, CF_3). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 382 $[\text{M}]^+$ (76), 313 $[\text{M}-\text{CF}_3]^+$ (12), 291 $[\text{M}-\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3]^+$ (82), 267 $[\text{M}-\text{C}_4\text{H}_8\text{OSCOCH}_3]^+$ (17), 177 $[\text{M}-\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3-\text{C}_4\text{H}_7\text{OSCOCH}_3]^+$ (22), 91 $[\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3]^+$ (100), 55 $[\text{C}_4\text{H}_7]^+$ (24). Для смеси пиразолов **2a** и **3a** найдено, %: С 56.65; Н 5.59; F 14.82; N 14.56. $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2$. Вычислено, %: С 56.54; Н 5.54; F 14.91; N 14.65.

(4-{3-Метил-4-[(4-метилфенил)диазенил]-5-(1,1,2,2,3,3,4,4-октафторбутил)-1H-пиразол-1-ил}бутил)ацетат (2b). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.64–1.71 (2H, м, CH_2); 1.91–1.99 (2H, м, CH_2); 2.05 (3H, с, CH_3CO_2); 2.42 (3H, с, CH_3Ar); 2.50 (3H, с, 3- CH_3); 4.10 (2H, т, $^3J = 6.4$, OCH_2); 4.25 (2H, т, $^3J = 7.5$, NCH_2); 6.17 (1H, т, $^2J_{\text{H-F}} = 51.9$, $^3J_{\text{H-F}} = 5.2$, $\text{H}(\text{CF}_2)_2$); 7.26–7.29 (2H, м, H-3,5 Ar); 7.70–7.72 (2H, м, H-2,6 Ar). Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м. д. (J , Гц): 24.5–24.7 (2F, м, HCF_2); 32.2–32.3 (2F, м, CF_2); 38.6 (2F, т, $^3J_{\text{F-F}} = 7.5$, HCF_2); 56.6–56.7 (2F, м, 1'- CF_2). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 514 $[\text{M}]^+$ (63), 423 $[\text{M}-\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3]^+$ (61), 399 $[\text{M}-\text{C}_4\text{H}_8\text{OSCOCH}_3]^+$ (17), 309 $[\text{M}-\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3-\text{C}_4\text{H}_7\text{OSCOCH}_3]^+$ (22), 91 $[\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3]^+$ (100), 55 $[\text{C}_4\text{H}_7]^+$ (41), 43 $[\text{OSCOCH}_3]^+$ (64). Для смеси пиразолов **2b** и **3b** найдено, %: С 49.15; Н 4.42; F 29.61; N 10.82. $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{F}_8\text{N}_4\text{O}_2$. Вычислено, %: С 49.03; Н 4.31; F 29.55; N 10.89.

(4-{5-Гептафторпропил-4-[(4-метилфенил)диазенил]-3-фенил-1H-пиразол-1-ил}-бутил)ацетат (2c). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.66–1.73 (2H, м, CH_2); 1.99 (3H, с, CH_3CO_2); 2.01–2.05 (2H, м, CH_2); 2.34 (3H, с, CH_3Ar); 4.06 (2H, т, $^3J = 6.4$, OCH_2); 4.29 (2H, т, $^3J = 7.5$, NCH_2); 7.18–7.20 (2H, м, H-3,5 Ar); 7.31–7.33 (3H, м, H-3,4,5 Ph); 7.54–7.56 (2H, м, H-2,6 Ar); 7.62–7.65 (3H, м, H-2,6 Ph). Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м. д.: 36.9–37.0 (2F, м, 2'- CF_2); 56.2–56.3 (2F, м, 1'- CF_2); 81.7–81.8 (3F, м, CF_3). Для смеси пиразолов **2c** и **3c** найдено, %: С 55.09; Н 4.38; F 24.48; N 10.45. $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{F}_7\text{N}_4\text{O}_2$. Вычислено, %: С 55.15; Н 4.26; F 24.43; N 10.29.

(4-{3,5-Диметил-4-[(4-метилфенил)диазенил]-1H-пиразол-1-ил}бутил)ацетат (2d). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1739 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.66–1.71 (2H, м, CH_2); 1.88–1.96 (2H, м, CH_2); 2.04 (3H, с, CH_3CO_2); 2.40 (3H, с, CH_3Ar); 2.50 (3H, с, 3- CH_3); 2.58 (3H, с, 5- CH_3); 4.04–4.11 (4H, м, NCH_2 , OCH_2); 7.25–7.27 (2H, м, H-3,5 Ar); 7.67–7.70 (2H, м, H-2,6 Ar). Найдено, %: С 65.75; Н 7.32; N 17.16. $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_2$. Вычислено, %: С 65.83; Н 7.37; N 17.06.

(4-{5-Метил-4-[(4-метилфенил)диазенил]-3-трифторметил-1H-пиразол-1-ил}-бутил)ацетат (3a). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.68–1.73 (2H, м, CH_2); 1.92–1.99 (2H, м, CH_2); 2.06 (3H, с, CH_3CO_2); 2.42 (3H, с, CH_3Ar); 2.62 (3H, с, 5- CH_3); 4.11 (2H, т, $^3J = 6.4$, OCH_2); 4.17 (2H, т, $^3J = 7.3$, NCH_2); 7.26–7.28 (2H, м, H-3,5 Ar); 7.73–7.75 (2H, м, H-2,6 Ar). Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м. д.: 100.3 (3F, с, CF_3). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 382 $[\text{M}]^+$ (64), 291 $[\text{M}-\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3]^+$ (100), 91 $[\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3]^+$ (49), 55 $[\text{C}_4\text{H}_7]^+$ (16), 43 $[\text{OSCOCH}_3]^+$ (30).

(4-{5-Метил-4-[(4-метилфенил)диазенил]-3-(1,1,2,2,3,3,4,4-октафторбутил)-1H-пиразол-1-ил}бутил)ацетат (3b). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.64–1.71 (2H, м, CH_2); 1.91–1.99 (2H, м, CH_2); 2.05 (3H, с, CH_3CO_2); 2.42 (3H, с, CH_3Ar); 2.61 (3H, с, 5- CH_3); 4.10 (2H, т, $^3J = 6.4$, OCH_2); 4.19 (2H, т, $^3J = 7.2$, NCH_2); 6.22 (1H, т, $^2J_{\text{H-F}} = 52.0$, $^3J_{\text{H-F}} = 5.7$, HCF_2); 7.26–7.29 (2H, м, H-3,5 Ar); 7.70–7.72 (2H, м, H-2,6 Ar). Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м. д.: 24.2–24.4 (2F, м, HCF_2); 31.5–31.6 (2F, м, CF_2); 37.4–37.5 (2F, м, CF_2); 53.1–53.2 (2F, м, 1'- CF_2). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 514 $[\text{M}]^+$ (60), 471 $[\text{M}-\text{OSCOCH}_3]^+$ (15), 423 $[\text{M}-\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3]^+$ (100), 91 $[\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3]^+$ (58), 55 $[\text{C}_4\text{H}_7]^+$ (26), 43 $[\text{OSCOCH}_3]^+$ (38).

(4-{3-Гептафторпропил-4-[(4-метилфенил)диазенил]-5-фенил-1H-пиразол-1-ил}-бутил)ацетат (3c). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.44–1.51 (2H, м, CH_2); 1.78–1.86

(2H, м, CH₂); 1.93 (3H, с, CH₃CO₂); 2.30 (3H, с, CH₃Ar); 3.91 (2H, т, ³J = 6.4, OCH₂); 4.09 (2H, т, ³J = 7.2, NCH₂); 7.10–7.12 (2H, м, H-3,5 Ar); 7.32–7.35 (3H, м, H-2,6 Ph); 7.39–7.42 (2H, м, H-2,6 Ar); 7.42–7.43 (3H, м, H-3,4,5 Ph). Спектр ЯМР ¹⁹F, δ, м. д. (J, Гц): 36.2–36.3 (2F, м, 2'-CF₂); 53.2–53.3 (2F, м, 1'-CF₂); 81.6 (3F, т, ³J = 9.5, CF₃).

Синтез пиразолов 4a и 5a, 4b и 5b, 4d. Смесь соединений **2a** и **3a**, **2b** и **3b** или соединение **2d** (0.5 ммоль) растворяют в 5 мл EtOH, затем добавляют к раствору 0.5 мл концентрированной соляной кислоты, перемешивают при комнатной температуре в течение 30 мин, нейтрализуют водным раствором NaHCO₃. Продукты экстрагируют хлороформом, сушат над Na₂SO₄. Растворитель концентрируют. Продукты **4a,d** и **5a** очищают колоночной хроматографией, используя в качестве элюента хлороформ–этилацетат, 1:1. Получают продукты в виде ярко-оранжевых масел, за исключением соединения **4d**, полученного в виде порошка. Соединения **4a** и **5a** получают в виде смеси в соотношении 1:5 (общий выход 95%), а соединения **4b** и **5b** в виде смеси в соотношении 1:9 (95%), из которой с помощью ВЭЖХ выделен изомер **5b**.

4-{3-Метил-4-[(4-метилфенил)диазенил]-5-трифторметил-1H-пиразол-1-ил}-бутан-1-ол (4a). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 1.59–1.66 (2H, м, CH₂); 1.95–2.03 (2H, м, CH₂); 2.42 (3H, с, CH₃Ar); 2.48 (3H, с, 3-CH₃); 3.70 (2H, т, ³J = 6.2 OCH₂); 4.31 (2H, т, ³J = 7.2, NCH₂); 7.26–7.28 (2H, м, H-3,5 Ar); 7.73–7.75 (2H, м, H-2,6 Ar). Спектр ЯМР ¹⁹F, δ, м. д.: 105.4 (3F, с, CF₃). Для смеси пиразолов **4a** и **5a** найдено, %: C 56.63; H 5.58; F 16.65; N 16.43. C₁₆H₁₉F₃N₄O. Вычислено, %: C 56.46; H 5.63; F 16.75; N 16.46.

4-{3-Метил-4-[(4-метилфенил)диазенил]-5-(1,1,2,2,3,3,4,4-октафторбутил)-1H-пиразол-1-ил}бутан-1-ол (4b). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 1.58–1.64 (2H, м, CH₂); 1.95–2.02 (2H, м, CH₂); 2.42 (3H, с, CH₃Ar); 2.50 (3H, с, 3-CH₃); 3.71 (2H, т, ³J = 6.3, OCH₂); 4.28 (2H, т, ³J = 7.4, NCH₂); 6.16 (1H, т, т, ²J_{H-F} = 52.3, ³J_{H-F} = 5.6, HCF₂); 7.27–7.29 (2H, м, H-3,5 Ar); 7.70–7.72 (2H, м, H-2,6 Ar). Спектр ЯМР ¹⁹F, δ, м. д.: 24.5–24.6 (2F, м, HCF₂); 32.1–32.2 (2F, м, CF₂); 38.5–38.6 (2F, м, CF₂); 56.5–56.6 (2F, м, 1'-CF₂).

4-{3,5-Диметил-4-[(4-метилфенил)диазенил]-1H-пиразол-1-ил}бутан-1-ол (4d). Выход 93%, т. пл. 83–86 °С. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3334 (ОН). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 1.58–1.64 (2H, м, CH₂); 1.90–1.98 (2H, м, CH₂); 2.40 (3H, с, CH₃Ar); 2.49 (3H, с, 3-CH₃); 2.57 (3H, с, 5-CH₃); 3.68 (2H, т, ³J = 6.3, OCH₂); 4.08 (2H, т, ³J = 7.1, NCH₂); 7.24–7.26 (2H, м, H-3,5 Ar); 7.67–7.69 (2H, м, H-2,6 Ar). Найдено, %: C 67.23; H 7.85; N 19.66. C₁₆H₂₂N₄O. Вычислено %: C 67.11; H 7.74; N 19.56.

4-{5-Метил-4-[(4-метилфенил)диазенил]-3-трифторметил-1H-пиразол-1-ил}-бутан-1-ол (5a). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 1.59–1.66 (2H, м, CH₂); 1.95–2.03 (2H, м, CH₂); 2.42 (3H, с, CH₃Ar); 2.62 (3H, с, 5-CH₃); 3.70 (2H, т, ³J = 6.2, OCH₂); 4.20 (2H, т, ³J = 7.3, NCH₂); 7.26–7.28 (2H, м, H-3,5 Ar); 7.73–7.75 (2H, м, H-2,6 Ar). Спектр ЯМР ¹⁹F, δ, м. д.: 100.3 (3F, с, CF₃).

4-{5-Метил-4-[(4-метилфенил)диазенил]-3-(1,1,2,2,3,3,4,4-октафторбутил)-1H-пиразол-1-ил}бутан-1-ол (5b). Выход 75%. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3496 (O–H), 1170–1126 (C–F). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 1.58–1.64 (2H, м, CH₂); 1.95–2.02 (2H, м, CH₂); 2.42 (3H, с, CH₃Ar); 2.61 (3H, с, 3-CH₃); 3.70 (2H, т, ³J = 6.2, OCH₂); 4.23 (2H, т, ³J = 7.2, NCH₂); 6.21 (1H, т, т, ²J_{H-F} = 52.1, ³J_{H-F} = 5.7, HCF₂); 7.27–7.29 (2H, м, H-3,5 Ar); 7.70–7.72 (2H, м, H-2,6 Ar). Спектр ЯМР ¹⁹F, δ, м. д.: 24.2–24.4 (2F, м, HCF₂); 31.5–31.6 (2F, м, CF₂); 37.4–37.5 (2F, м, CF₂); 53.1–53.2 (2F, м, 1'-CF₂). Масс-спектр, m/z (I_{отн}, %): 473 [M+H]⁺ (13), 472 [M]⁺ (59), 381 [M–C₆H₄CH₃]⁺ (100), 309 [M–C₆H₄CH₃–C₂H₄OH]⁺ (21), 281 [M–C₆H₄CH₃–C₄H₈OH]⁺ (13), 91 [C₆H₄CH₃]⁺ (51), 55 [C₄H₇]⁺ (20). Найдено, %: C 48.42; H 4.41; F 32.25; N 11.96. C₁₉H₂₀F₈N₄O₂. Вычислено, %: C 48.31; H 4.27; F 32.17; N 11.86.

Синтез 1-(2-ацетоксизэтоксиметил)замещённых пиразолов 6a,d. Нагревают 0.5 ммоль соединения **1a,d** с 0.12 г (0.7 ммоль) (2-ацетоксизэтокси)метилацетата при 170 °С в течение 40 мин в присутствии 0.04 г (0.3 ммоль) ZnCl₂. Продукт очищают колоночной хроматографией (элюент хлороформ), получают соединения **6a,d** в виде оранжевых масел.

(2-{5-Метил-4-[(4-метилфенил)диазенил]-3-трифторметил-1H-пиразол-1-ил-метокси}этил)ацетат (6a). Выход 50%. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1742 (C=O), 1172–1113 (C–F). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.04 (3H, с, CH_3CO_2); 2.43 (3H, с, CH_3Ar); 2.70 (3H, с, 3- CH_3); 3.76–3.77 (2H, м, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2$); 4.18–4.27 (2H, м, CH_2CO_2); 5.58 (2H, с, NCH_2O); 7.28–7.30 (2H, м, H-3,5 Ar); 7.75–7.77 (2H, м, H-2,6 Ar). Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м. д.: 99.9 (3F, с, CF_3). Найдено, %: C 53.25; H 4.95; F 14.65; N 14.66. $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3$. Вычислено, %: C 53.12; H 4.98; F 14.83; N 14.58.

(2-{3,5-Диметил-4-[(4-метилфенил)диазенил]-1H-пиразол-1-илметокси}этил)-ацетат (6d). Выход 55%. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1743 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.05 (3H, с, CH_3CO_2); 2.42 (3H, с, CH_3Ar); 2.50 (3H, с, 3- CH_3); 2.66 (3H, с, 5- CH_3); 3.72–3.78 (2H, м, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2$); 4.17–4.19 (2H, м, CH_2CO_2); 5.46 (2H, с, NCH_2O); 7.25–7.28 (2H, м, H-3,5 Ar); 7.70–7.72 (2H, м, H-2,6 Ar). Найдено, %: C 61.96; H 6.82; N 16.94. $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_3$. Вычислено, %: C 61.80; H 6.71; N 16.96.

Синтез пиразолов 7a,d. Растворяют 0.15 ммоль соединения **6a,d** в 5 мл этанола, добавляют 0.5 мл концентрированной соляной кислоты и перемешивают при комнатной температуре в течение 2–3 ч, нейтрализуют водным раствором NaHCO_3 . Продукты экстрагируют хлороформом, сушат над Na_2SO_4 . Растворитель концентрируют, остаток очищают колоночной хроматографией (элюент хлороформ). Продукты **7a,d** получают в виде оранжевых масел.

2-{5-Метил-4-[(4-метилфенил)диазенил]-3-трифторметил-1H-пиразол-1-ил-метокси}этанол (7a). Выход 70%. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3392 (O–H), 1134–11069 (C–F). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.43 (3H, с, CH_3Ar); 2.70 (3H, с, 3- CH_3); 3.67–3.75 (4H, м, $\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2$); 5.60 (2H, с, NCH_2O); 7.28–7.30 (2H, м, H-3,5 Ar); 7.75–7.77 (2H, м, H-2,6 Ar). Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м. д.: 99.9 (3F, с, CF_3). Найдено, %: C 52.68; H 5.08; F 16.77; N 16.45. $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2$. Вычислено, %: C 52.63; H 5.01; F 16.65; N 16.37.

2-{3,5-Диметил-4-[(4-метилфенил)диазенил]-1H-пиразол-1-илметокси}этанол (7d). Выход 74%. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3321 (O–H). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.40 (3H, с, CH_3Ar); 2.50 (3H, с, 3- CH_3); 2.63 (3H, с, 5- CH_3); 3.65–3.73 (4H, м, $\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2$); 5.49 (2H, с, NCH_2O); 7.23–7.26 (2H, м, H-3,5 Ar); 7.68–7.70 (2H, м, H-2,6 Ar). Найдено, %: C 62.59; H 7.02; N 19.58. $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2$. Вычислено, %: C 62.48; H 6.99; N 19.43.

Определение антимикробной активности (НИЦ ФБУ "33 ЦНИИИ МО РФ") соединений **1a** и **5b** проведено стандартным количественным методом последовательных двукратных серийных разведений в отношении эталонных штаммов грамположительных (*Bacillus subtilis* ATCC 6633, *Staphylococcus aureus* 209 P) и грамотрицательных (*Shigella sonnei* 5063, *Salmonella typhimurium* 55) тест-микроорганизмов, а также грибка *Candida albicans* ИМВ 690 [19]. При определении антибактериальной активности использован мясо-пептонный бульон с pH 7.2–7.4, при определении антифунгицидной активности – среда Сабуро pH 5.2–5.5. Микробная нагрузка составляла 1×10^5 микробных клеток суточной культуры на 1 мл среды. В опытах с *B. subtilis* использована споровая суспензия. Пробирку инкубируют 18 ч при 37 °C.

Определение туберкулоstaticческой активности (ФГБУ "Уральский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии" Минздрава России) соединения **5b** проведено методом вертикальной диффузии с использованием твёрдой питательной среды "Новая". Для засева готовят лабораторный штамм H₃₇Rv. Культуру лабораторного штамма взвешивают на торсионных весах и навеску в количестве 10 мг помещают в фарфоровую ступку, тщательно растирают и готовят суспензию культуры по бактериальному стандарту мутности 100 млн микробных тел в миллилитре. Полученную взвесь в количестве 0.2 мл засевают в пробирки с питательной средой и с 5.0 мл исследуемого соединения соответствующего разведения. Путём последовательного разведения готовят следующие концентрации препаратов: 100, 50, 12.5, 6.25, 3.5, 1.5, 0.7, 0.3, 0.15 мкг/мл. Пробирку инкубируют 7–10 сут в термостате при 37 °C. Изучение действия веществ на МБТ проводят параллельно в трёх пробирках на каждую концентрацию.

Работа выполнена при финансовой поддержке УрО РАН (проекты № 12-П-3-1030 (Программа Президиума РАН "Фундаментальные науки – медицине"), 13-3-НП-536), Совета по грантам Президента РФ (грант МК-837.2012.3) и Российского фонда фундаментальных исследований (грант 13-03-00617).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. A. P. Sadimenko, in *Advances in Heterocyclic Chemistry*, Elsevier, New York, 2001, vol. 80, p. 157.
2. A. Schmidt, A. Dreger, *Curr. Org. Chem.*, **15**, 1423 (2011).
3. М. Д. Машковский, *Лекарственные средства*, Новая Волна, Москва, 2002, т. 1, с. 159.
4. J. J. Talley, D. J. Rogier, Jr., US Pat. Appl. 5434178; *Chem. Abstr.*, **123**, 313952 (1995).
5. T. D. Penning, J. J. Talley, S. R. Bertenshaw, J. S. Carter, P. W. Collins, S. Docter, M. J. Graneto, L. F. Lee, J. W. Malecha, J. M. Miyashiro, R. S. Rogers, D. J. Rogier, S. S. Yu, G. D. Anderson, E. G. Burton, J. N. Cogburn, S. A. Gregory, C. M. Koboldt, W. E. Perkins, K. Seibert, A. W. Veenhuizen, Y. Y. Zhang, P. C. Isakson, *J. Med. Chem.*, **40**, 1347 (1997).
6. Е. В. Пименова, Р. А. Хаматгалеев, Э. В. Воронина, С. Ю. Солодников, Л. В. Аникина, RU Pat. Appl. 2198165; *Chem. Abstr.*, **140**, 146130 (2003).
7. S. A. Sankpal, M. B. Deshmukh, P. V. Anbhule, D. K. Salunkhe, K. N. Alsundkar, P. P. Patil, D. R. Chandam, S. D. Jagadale, A. G. Mulik, S. S. Rokade, *J. Chem. Pharm. Res.*, **2**, № 5, 574 (2010).
8. Е. В. Щегольков, О. Г. Худина, Л. В. Аникина, Я. В. Бургарт, В. И. Салоутин, *Хим.-фарм. журн.*, **40**, № 7, 27 (2006).
9. A. E. A. Hassan, A. H. Moustafa, M. M. Tolbah, H. F. Zohdy, A. Z. Haikal, *Nucleosides, Nucleotides Nucleic Acid*, **31**, 783 (2012).
10. I. M. Abdou, A. M. Saleh, H. F. Zohdi, *Molecules*, **9**, 109 (2004).
11. G. R. Revankar, A. F. Lewis, B. K. Bhattacharya, R. V. Devivar, R. F. Rando, S. M. Fennewald, US Pat. Appl. 5446045; *Chem. Abstr.*, **124**, 87689 (1995).
12. B. Wahren, A. Larsson, U. Rudén, A. Sundqvist, E. Sølver, *Antimicrob. Agents Chemother.*, **31**, 317 (1987).
13. А. Е. Иванова, О. Г. Худина, Я. В. Бургарт, В. И. Салоутин, М. А. Кравченко, *Изв. АН, Сер. хим.*, 2349 (2011).
14. O. G. Khudina, E. V. Shchegol'kov, Y. V. Burgart, M. I. Kodess, O. N. Kazheva, A. N. Chekhlov, G. V. Shilov, O. A. Dyachenko, V. I. Saloutin, O. N. Chupakhin, *J. Fluor. Chem.*, **126**, 1230 (2005).
15. S. P. Singh, D. Kumar, M. D. Threadgill, *Indian J. Chem.*, **31B**, 233 (1992).
16. S. P. Singh, L. S. Tarar, R. K. Vaid, J. Elguero, A. Martinez, *J. Heterocycl. Chem.*, **26**, 733 (1989).
17. M. R. Grimmett, K. H. R. Lim, R. T. Weavers, *Aust. J. Chem.*, **32**, 2203 (1979).
18. *Методика выполнения измерений массовой доли фтора в органических соединениях спектрофотометрическим методом, № 88-16358-95-2009*, Екатеринбург, 2009.
19. *Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ*, под ред. Р. У. Хабриева, Медицина, Москва, 2005, с. 217.
20. Е. В. Щегольков, Я. В. Бургарт, О. Г. Худина, В. И. Салоутин, О. Н. Чупахин, *Изв. АН, Сер. хим.*, 2478 (2004).
21. M. J. Robins, R. W. Hatfield, *Can. J. Chem.*, **60**, 547 (1982).

¹ Институт органического синтеза
им. И. Я. Постовского УрО РАН,
ул. С. Ковалевской, 22 / Академическая, 20,
Екатеринбург 620990, Россия
e-mail: ivanova@ios.uran.ru

Поступило 24.04.2013