Посвящается академику РАН М. Г. Воронкову в связи с его 85-летием

М. Ю. Дворко, А. И. Албанов, Н. Н. Чипанина, Л. В. Шерстянникова, В. Г. Самойлов, Т. Н. Комарова, Т. Е. Глотова

НОВЫЕ ФУНКЦИОНАЛИЗИРОВАННЫЕ ПИРАЗОЛИНЫ ИЗ 1-АРОИЛ-2-ФЕНИЛАЦЕТИЛЕНОВ И ТИОКАРБОГИДРАЗИДОВ

Взаимодействие 1-ароил-2-фенилацетиленов с тиокарбогидразидом и тиокарбогидразоном бензальдегида в среде AcOH–H₂O или EtOH–H₂O при эквимолярном соотношении реагентов приводит к селективному образованию 1-карботиогидразиноил-5гидрокси-5-R-3-фенил-2-пиразолинов. Для растворов пиразолинов (с R = 2-тиенил) в ДМСО обнаружена кольчато-цепная таутомерия с участием енаминной и гидразоновой форм.

Ключевые слова: 1-ароил-2-фенилацетилены, 1-карботиогидразиноил-5-гидрокси-5-R-3-фенил-2-пиразолины, тиокарбогидразиды, гетероциклизация, кольчато-цепная таутомерия, нуклеофильное присоединение.

Взаимодействие α-ацетиленовых кетонов с серу- и азотсодержащими полидентными нуклеофилами допускает возможность альтернативного протекания реакций, направление которых можно изменять выбором условий и заместителей в реагирующих партнерах.

Ранее нами были продемонстрированы синтетические возможности системы "N,S-полидентный нуклеофил – α-ацетиленовый кетон" для конструирования гетероциклов различного строения путем изменения условий реакции и введением заместителей в структуру исходных компонентов [1–4].

С целью изучения общности этого подхода для направленного формирования продуктов реакции в настоящей работе исследовано взаимодействие 1-ароил-2-фенилацетиленов с тиокарбогидразидом и тиокарбогидразоном бензальдегида.

Тиокарбогидразид является ближайшим структурным аналогом тиосемикарбазида, производные которого зарекомендовали себя как эффективные противотуберкулезные [5, 6] и антивирусные [7] препараты. Производные тиокарбогидразонов гетероароматического ряда также проявляют высокую антивирусную [8] и антимикробную [9] активности. Макроциклы, синтезированные в реакциях тиокарбогидразида с поликарбонильными соединениями, и их комплексы с солями двухвалентных металлов являются эффективными фунгистатическими агентами [10], а цитотоксичность карбогидразонов и тиокарбогидразонов некоторых кетонов соизмерима или превышает цитотоксичность известного препарата мелфалана [11]. Терминальные α-ацетиленовые кетоны и метилпропиолат взаимодействуют с тиокарбогидразидом в водно-этанольном растворе при нагревании с образованием 6-ацилметилгексагидро-1,2,4,5-тетразин-3тионов [12]. Тиокарбогидразоны ароматического ряда с незамещенными ацилацетиленами в метаноле или ацетонитриле при 20 °C в зависимости от соотношения реагентов образуют 2-(2-ацилвинил)тиокарбогидразоны или 2,2-бис(2-ацилвинил)тиокарбогидразоны, а с тиокарбодигидразоном реакция протекает по атому серы с формированием S-(ацилвинил)изотиокарбодигидразона [13].

Нами обнаружено, что взаимодействие 1-бензоил-2-фенилацетилена (1а) и 1-(теноил-2)-2-фенилацетилена (1b) с тиокарбогидразидом 2а и тиокарбогидразоном бензальдегида 2b в среде AcOH–H₂O или EtOH–H₂O при эквимолярном соотношении реагентов приводит к образованию соответствующих 1-карботиогидразиноил-5-гидрокси-5-R-3-фенил-2-пира- золинов 3а–d с выходом 60–88%.



 $\mathbf{d} \mathbf{R} = \mathbf{C}_4 \mathbf{H}_3 \mathbf{S}, \mathbf{R}^1 = \mathbf{N} = \mathbf{C} \mathbf{H} \mathbf{P} \mathbf{h}$

Одним из методов синтеза пиразолов являются реакции α-ацетиленовых кетонов с гидразинами, которые могут проходить по механизму 1,2- и/или 1,4-присоединения [14, 15]. Структура полученных нами соединений **3а-d** свидетельствует о селективном протекании процесса через промежуточное образование енамина **A**, находящегося в таутомерном равновесии с гидразоновой формой **B**; на второй стадии реакции атака электронодефицитного атома углерода карбонильной группы амидным атомом азота сопровождается замыканием пиразолинового цикла.

Соединения **3а–d** являются устойчивыми продуктами в условиях их перекристаллизации из ЕtOH. Пиразолин **3а** при нагревании с ацетоном легко образует соответствующее гидразоновое производное **3e** (выход 91%), но при перекристаллизации из смеси AcOH–H₂O подвергается дегидратации и гидролизу с образованием 3,5-дифенилпиразола (**4**).



Структура пиразолинов **3а**-е однозначно доказана данными ЯМР ¹H, ¹³C и ¹⁵N спектров. В спектрах ЯМР ¹H этих соединений присутствуют система AB, соответствующая сигналам поглощения прохиральных атомов водорода групп CH₂ в области δ 3.46–3.92 м. д. ($J_{AB} = 17.9-18.7$ Гц), сигнал протонов группы OH, протонов тиоамидной группы и протонов первичной аминогруппы для соединений **3а,b** (δ 4.22–4.84 м. д.). Циклическая структура полученных соединений подтверждается данными спектров ЯМР ¹³С, в которых имеется сигнал асимметрического атома C₍₅₎ в области 94.08–95.50 м. д. Для однозначной идентификации был снят двумерный спектр HMBC (15 N–¹H) соединения **3а**. Наличие в спектре этого соединения кросс-пиков, обусловленных дальним спин-спиновым взаимодействием метиленовых протонов как с иминным (δ_N 315.7 м. д., стандарт NH₃), так и с аминным (δ_N 196.4 м. д.) атомами азота, указывает на пятичленную пиразолиновую структуру.

Авторами работы [16] на основании анализа спектров ЯМР ¹Н и ¹³С 1карбогидразиноил-5-гидроксипиразолинов, полученных конденсацией карбогидразида с 1,3-дикарбонильными соединениями, был сделан вывод, что эти соединения представлены в реакционных смесях в виде двух конформеров с ВМВС типа О-Н. О=С и N-Н. Наличие в спектрах ЯМР ¹Н и ¹³С полученных нами пиразолинов 3a-e только единичных сигналов позволяет предположить, что в выбранных условиях реакция протекает стереоселективно с образованием конформеров только одного вида. В случае соединения За и полученного из него гидразонового производного **3e** конформер стабилизирован, вероятно, BMBC O-H^{...}S=C. Этому соответствует наличие в ИК спектрах их растворов в CCl_4 ($c = 10^{-2}$ -10⁻³ моль/л) полос валентных колебаний группы ОН (~3330 см⁻¹), интенсивность которых не зависит от концентрации. Узкая интенсивная полоса v_{OH} при ~3310 см⁻¹ наблюдается и в спектрах кристаллических соединений **За,е** (таблетки KBr), характеризуя, как и в растворах, гидроксильную группу, участвующую в образовании ВМВС. Группы NH этих соединений образуют межмолекулярные связи Н: в спектрах растворов в результате диссоциации появляются (и с разбавлением увеличиваются по интенсивности) полосы валентных колебаний свободных групп NH при 3410 см⁻¹ при одновременном падении интенсивности низкочастотных полос (3280 см⁻¹) колебаний ассоциированных групп NH. Участие протона гидроксильной группы в образовании BMBC в соединениях За и Зе подтверждается также его слабопольным сдвигом в спектрах ЯМР ¹Н (растворы в ДМСО- d_6) в область с δ 10.06 и 10.50 м. д. соответственно. В то же время в соединении 3с, вероятно, имеет место ВМВС типа NH^{...}N. В ИК спектре разбавленного раствора этого соединения имеется полоса валентных колебаний только связанной группы NH (3300 см⁻¹), близкая по значению к полосе в спектре твердого соединения. При этом полоса с частотой 3620 характеризует свободную группу OH его молекулы, а полоса при 3340 см⁻¹ (интенсивность которой уменьшается с разбавлением раствора) – гидроксильную группу, участвующую в образовании самоассоциата. Участие группы NH в образовании BMBC подтверждается сдвигом сигнала протона в слабое поле (δ 11.84 м. д.), который в спектре HMBC (¹H–¹³C) дает два кросспика, обусловленных взаимодействием протона NH с атомами углерода тиокарбонильной и азометиновой групп. Детальное исследование конформации образующихся пиразолинов и ее зависимость от природы заместителя представляют самостоятельный интерес и не являются целью данной работы.

Известно, что тиокарбогидразоны проявляют склонность к кольчатоцепной и кольчато-линейно-кольчатой таутомерии [17]. Это явление представляет несомненный интерес ввиду не только его прямого отношения к синтезу гетероциклических структур, но и, возможно, непосредственной связи с биологической активностью [18].

Нами установлено, что соединения **За,с** и **е** в растворах CDCl₃ и ДМСО-d₆ являются индивидуальными циклическими продуктами. В то же время пиразолины **3b** и **3d** в растворах ДМСО-d₆ представлены также своими линейными формами **A** и/или **B**, причем пиразолин **3b** находится в равновесии только со своей гидразоновой формой **B**, а пиразолин **3d** – с енаминной **A** и гидразоновой **B** формами.



Состояние равновесия и соотношение изомеров оценивались по спектрам ЯМР ¹H и ¹³С образцов, выдержанных в ДМСО-d₆ в течение 2 ч. В спектре ЯМР ¹H пиразолина **3b**, наряду с сигналами циклической формы, появляются синглетный сигнал метиленовых протонов (δ 4.80) и дополнительные сигналы от протонов групп NH (δ 10.76 и 9.83 м. д.), свидетельствующие о наличии таутомерной формы **B**; в спектре ЯМР ¹³С появляются сигнал карбонильного углерода (δ 187.58), сигнал углерода метиленовой (δ 38.00) группы и присутствуют два сигнала тиокарбонильных групп от циклической и линейной форм (δ 173.47 и 176.12 м. д. соответственно). По данным спектров ЯМР ¹H, соотношение циклической и гидразоновой **B** форм составляет 3:2.

В спектре ЯМР ¹Н пиразолина **3d**, помимо сигналов циклической формы, появляется набор новых сигналов от таутомерных форм **A** и **B**: синглетный сигнал метиленовых протонов формы **B** (δ 4.88) и сигнал протона винильной группы формы **A** (δ 6.00), дополнительные сигналы протонов от азометиновых групп (δ 8.12 и 8.29) и групп NH в виде уширенных синглетов (δ 11.13 и 11.90 м. д.). В спектре ЯМР ¹³С 1658

появляются дополнительные сигналы от α -углерода винильной группы формы **A** (δ 94.12), метиленового углерода формы **B** (δ 39.27), сигналы атомов углерода сопряженной (δ 180.73) и несопряженной (δ 188.46 м. д.) карбонильных групп форм **A** и **B** и сигналы атомов углерода тиокарбонильных групп форм **A** и **B** (δ 178.63 и 175.40 м. д.). Соотношение циклической и цепных **A** и **B** форм, по данным спектров ЯМР ¹H, составляет 2:3:3.

Примечательно, что ни в одном из проведенных опытов в реакционной смеси не были обнаружены аддукты, указывающие на участие в реакционном процессе S-нуклеофильного центра. Отмеченный факт свидетельствует о более высокой нуклеофильности как гидразинового, так и тиоамидного атомов азота, обусловленной, вероятно, α-эффектом – взаимодействием неподеленных электронных пар соседних атомов азота [19].

Полученные в настоящей работе новые функционально замещенные пиразолины представляют интерес как потенциальные биологическиактивные соединения, сочетающие в себе фармакофорные эффекты пиразолов [20] и тиокарбогидразонов, а также могут найти применение в качестве лигандов при комплексообразовании и синтонов в тонком органическом синтезе.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры регистрировали на приборе Specord IR-75. Спектры ЯМР ¹Н и ¹³С получали на спектрометре Bruker DPX-400 и AV-400 (400 и 100 МГц соответственно) в ДМСО-d₆ (соединения **За,с,е**) или CDCl₃ (соединения **Зb,d**), внутренний стандарт – сигнал растворителя.

1-Карботиогидразиноил-5-гидрокси-3,5-дифенил-2-пиразолин (**3**а). К раствору 1.03 г (5 ммоль) 1-бензоил-2-фенилацетилена **1а** в 15 мл АсОН добавляют в один прием 0.53 г (5 ммоль) тиокарбогидразида **2**а. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 4 ч, добавляют 25 мл воды и перемешивают 1 ч. Осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат в вакууме над CaCl₂. Выход 1.25 г (80%), кристаллы лимонного цвета, т. пл. 147–149 °C (из ЕtOH). ИК спектр (КВг), v, см⁻¹: 3200–3340 (NH, NH₂, OH), 1410–1520 (C=N, C=C). Спектр ЯМР ¹Н, δ, м. д. (*J*, Гц): 3.46, 3.71 (2H, кв, *J*_{AB} = 18.7, CH₂); 4.84 (2H, с, NH₂); 6.68 (1H, с, NH); 7.25–7.93 (10H, м, 2C₆H₅); 10.06 (1H, с, OH). Спектр ЯМР ¹³С, δ, м. д.: 51.05 (CH₂); 95.50 (C₍₅₎); 124.38 (C_m, Ph–C=N); 127.08 (C_o, PhC₍₅₎); 127.28 (C_p, Ph–C₅); 128.22 (C_m, PhC₍₅₎); 128.67 (C_o, Ph–C=N); 130.85 (C_i, Ph–C=N); 130.45 (C_p, Ph–C=N); 144.89 (C_i, PhC₍₅₎); 151.11 (C=N); 173.55 (C=S). Найдено, %: C 61.33; H 5.31; N 17.84; S 10.58. C₁₆H₁₆N₄OS. Вычислено, %: C 61.54; H 5.13; N 17.95; S 10.26.

При перекристаллизации соединения **За** из смеси AcOH–H₂O, 1:2, получают 3,5-дифенилпиразол **4**, бесцветные кристаллы, т. пл. 199–201 °C (т. пл. 199–200 °C [21]). Спектр ЯМР ¹³С, δ , м. д.: 99.62 (С₍₄₎); 115.61, 116.54, 125.13, 127.45, 128.12, 128.63, 129.00, 133.69 (2С₆H₅); 143.38 (С₍₅₎); 151.34 (С₍₃₎).

1-Карботиогидразиноил-5-гидрокси-5-(тиенил-2)-3-фенил-2-пиразолин (**3b**) получают аналогично соединению **3a** из 1.06 г (5 ммоль) 1-(теноил-2)-2-фенилацетилена **1b** и 0.53 г (5 ммоль) соединения **2a**. Выход 1.39 г (88%), желтые кристаллы, т. пл. 143–144 °C (из ЕtOH). ИК спектр (КВг), v, см⁻¹: 3210–3360 (NH, NH₂, OH), 1400–1500 (C=N, C=C). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 3.58, 3.84 (2H, кв, *J*_{AB} = 18.2, CH₂); 4.22 (2H, с, NH₂); 6.74 (1H, с, NH); 6.93–7.68 (8H, м, C₄H₃S, C₆H₅); 8.56 (1H, с, OH). Спектр ЯМР ¹³С, δ , м. д.: 51.12 (CH₂); 94.08 (C₍₅₎); 123.32, 125.26, 126.73, 127.07, 128.84, 130.23, 131.04, 148.45 (C₄H₃S, C₆H₅); 152.58 (C=N); 177.19 (C=S). Найдено, %: C 53.26; H 4.58; N 17.48; S 20.38. C₁₄H₁₄N₄OS₂. Вычислено, %: C 52.81; H 4.43; N 17.60; S 20.14.

1-[N'-(Фенилметилиден)карботиогидразиноил]-5-гидрокси-3,5-дифенил-2-пиразолин (3c). Суспензию 0.97 г (5 ммоль) тиокарбогидразона бензальдегида **2b** в смеси 10 мл EtOH и 5 мл воды нагревают до 60 °C и по каплям при перемешивании добавляют раствор 1.03 г (5 ммоль) соединения **1a** в 5 мл EtOH. Реакционную смесь перемешивают при 60 °C в течение 2.5 ч, охлаждают до комнатной температуры и перемешивают 1 ч. Осадок отфильтровывают, промывают водой и сушат в вакууме над CaCl₂. Выход 1.28 г (64%), светло-желтый порошок, т. пл. 123–124 °C. ИК спектр (KBr), v, см⁻¹: 3150–3340 (NH, OH), 1415–1515 (C=N, C=C). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 3.53, 3.78 (2H, кв, *J*_{AB} = 18.5, CH₂); 6.93 (1H, с, OH); 7.32–7.95 (15H, м, 3C₆H₅); 8.59 (1H, с, N=C<u>H</u>Ph); 11.84 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ¹³С, δ , м. д.: 50.79 (CH₂); 95.08 (C₍₅₎); 124.13, 125.08, 127.08, 127.34, 128.32, 128.69, 128.81, 130.04, 130.39, 130.88, 134.29, 144.34 (3C₆H₅); 148.62 (N=<u>C</u>HPh); 152.37 (C=N); 171.86 (C=S). Найдено, %: C 68.86; H 5.38; N 14.18; S 8.31. C₂₃H₂₀N₄OS. Вычислено, %: C 69.00; H 5.00; N 14.00; S 8.00.

1-[N'-(Фенилметилиден)карботиогидразиноил]-5-гидрокси-5-(тиенил-2)-3-фенил-2пиразолин (3d) получают аналогично соединению **3c** из 1.06 г (5 ммоль) соединения **1b** и 0.97 г (5 ммоль) соединения **2b**. Выход 1.22 г (60%), светло-желтый порошок, т. пл. 143– 145 °C. ИК спектр (КВг), v, см⁻¹: 3160–3290 (NH, OH), 1410–1510 (С=N, С=С). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 3.66, 3.92 (2H, кв, *J*_{AB} = 18.3, CH₂); 6.94 (1H, с, OH); 7.01–7.77 (13H, м, C₄H₃S, 2C₆H₅); 8.17 (1H, с, N=C<u>H</u>Ph); 10.48 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ¹³С, δ, м. д.: 51.35 (CH₂); 94.64 (C₍₅₎); 123.53, 125.37, 127.05, 127.20, 127.94, 127.79, 129.06, 130.64, 131.43, 133.57, 148.21 (C₄H₃S, 2C₆H₅); 148.10 (N=<u>C</u>HPh); 152.94 (C=N); 172.18 (C=S). Найдено, %: C 62.26; H 4.68; N 13.98; S 15.51. C₂₁H₁₈N₄OS₂. Вычислено, %: C 62.07; H 4.43; N 13.79; S 15.76.

1-[N'-(1-Метилэтилиден)карботиогидразиноил]-5-гидрокси-3,5-дифенил-2-пиразолин (**3e**). Раствор 0.72 г (2.3 ммоль) соединения **3a** в 20 мл сухого ацетона кипятят 2 ч, затем выдерживают при 5–8 °С в течение 2 дней, выпавший осадок отфильтровывают и сушат в вакууме. Выход 0.74 г (91%), бесцветные иглы, т. пл. 136–137 °С. ИК спектр (KBr), v, см⁻¹: 3190–3330 (NH, OH), 1410–1510 (C=N, C=C). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 1.97 (6H, уш. с, 2CH₃); 3.52, 3.77 (2H, кв, *J*_{AB} = 17.9, CH₂); 6.96 (1H, с, NH); 7.25–7.85 (10H, м. 2C₆H₅); 10.50 (1H, с, OH). Спектр ЯМР ¹³С, δ, м. д.: 17.94 (CH₃); 25.30 (CH₃); 51.39 (CH₂); 96.02 (C₍₅₎); 124.57, 127.45, 127.81, 128.72, 128.89, 129.20, 130.78, 131.21, 144.81 (2C₆H₅); 152.26 (C=N); 159.33 (<u>CM</u>e₂); 172.01 (C=S). Найдено, %: C 65.06; H 5.58; N 15.78; S 9.23. С₁₉H₂₀N₄OS. Вычислено, %: C 64.75; H 5.72; N 15.90; S 9.10.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- T. E. Glotova, N. I. Protsuk, A. I. Albanov, V. A. Lopyrev, G. V. Dolgushin, *Cent. Europ. J. Chem.*, 3, 222 (2003).
- 2. Т. Е. Глотова, Н. И. Процук, М. Ю. Дворко, А. И. Албанов, *ЖОрХ*, 40, 1269 (2004).
- 3. Т. Е. Глотова, М. Ю. Дворко, А. И. Албанов, *ЖОрХ*, **41**, 638 (2005).
- T. E. Glotova, G. V. Dolgushin, A. I. Albanov, M. Yu. Dvorko, N. I. Protsuk, J. Sulfur Chem., 26, 359 (2005).
- 5. М. Д. Машковский, Лекарственные средства, Новая волна, Москва, 2003, т. 2, с. 306.
- 6. K. H. Popat, D. H. Purohit, P. T. Chovatia, H. S. Joshi, J. Indian Chem. Soc., 82, 940 (2005).
- P. Genova, T. Varadinova, A. Matesanz, D. Marinova, P. Souza, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 197, No. 2, 107 (2004).
- T. A. Blumenkopf, J. A. Harrington, C. S. Koble, D. D. Bankston, R. W. Morrison, Jr., E. C. Bigham, V. L. Styles, T. Spector, J. Med. Chem., 35, 2306 (1992).
- 9. A. A. Azza Abu-Hussen, A. A. Adel Emara, J. Coordin. Chem., 57, 973 (2004).
- A. D. Naik, S. M. Annigeri, U. B. Gangadharmath, V. K. Revankar, V. B. Mahale, J. Inclusion Phenom. Macrocyclic Chem., 43, 291 (2002).
- J. R. Dimmock, P. Kumar, T. M. Allen, G. Y. Kao, S. Halleran, J. Balzarini, E. De Clercq, *Pharmazie*, **52**, 182 (1997).
- 12. А. С. Нахманович, Т. Е. Глотова, *ХГС*, 1003 (1992). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **28**, 842 (1992)].

- 13. Т. Н. Комарова, А. С. Нахманович, Т. Е. Глотова, В. А. Лопырев, Изв. АН, Сер. хим., 2083 (1998).
- 14. G. Coispeau, J. Elquero, R. Jacquier, Bull. Soc. Chim. Fr., 689 (1970).
- 15. Г. С. Ананченко, А. А. Петров, Б. А. Ершов, *ЖОрХ*, **35**, 158 (1999).
- К. Н. Зеленин, В. В. Алексеев, О. Б. Кузнецова, А. Г. Саминская, С. И. Якимович, И. В. Зерова, *ЖОрХ*, 35, 383 (1999).
- 17. В. В. Алексеев, К. Н. Зеленин, П. Б. Терентьев, В. В. Лашин, Л. А. Хорсеева, Г. А. Булахов, *ЖОрХ*, **29**, 588 (1993).
- Е. Г. Белозерцева, Б. А. Чакчир, О. В. Солод, К. Н. Зеленин, *Хим.-фарм. журн.*, **31**, № 8, 16 (1997).
- 19. J. O. Edwards, R. G. Pearson, J. Am. Chem. Soc., 84, 16 (1962).
- 20. В. И. Иванский, Химия гетероциклических соединений, Высшая школа, Москва, 1978, с. 175.
- 21. Beilst. H 23, S. 253.

Иркутский институт химии им. А. Е. Фаворского СО РАН, Иркутск 664033 e-mail: glotova@irioch.irk.ru Поступило 03.08.2006