

М. К. Братенко, В. А. Черноус, М. В. Вовк<sup>а</sup>

ПОЛИФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПИРАЗОЛЫ

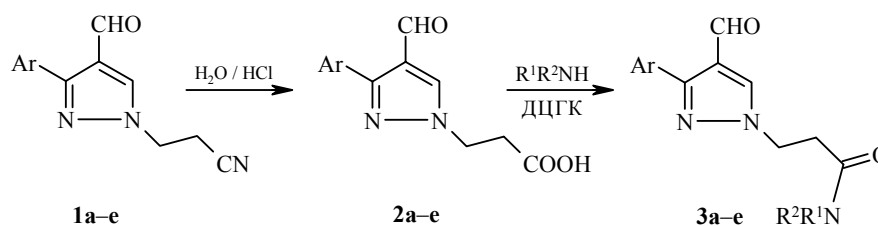
3\*. СИНТЕЗ 3-(3-АРИЛ-4-ФОРМИЛПИРАЗОЛ-1-ИЛ)ПРОПАНОВЫХ КИСЛОТ И ИХ АМИДОВ

Реакцией 3-арил-4-формил-1-(2-цианоэтил)пиразолов с конц. HCl синтезированы 3-(3-арил-4-формилпиразол-1-ил)пропановые кислоты, которые превращены в соответствующие амиды при помощи карбодимидного метода.

**Ключевые слова:** амиды, дихлоргексилкарбодимид, 3-(4-формилпиразол-1-ил)пропановые кислоты, 4-формил-1-(2-цианоэтил)пиразолы, гидролиз.

Ранее [2] мы описали синтез 3-арил-4-формил-1-(2-цианоэтил)пиразолов и соответствующих тиосемикарбазонов. На основе последних реакциями с монохлоруксусной кислотой и малеиновым ангидридом были получены обладающие антимикробной активностью несимметричные азины с фрагментами 3-арил-4-метилен-1-(2-цианоэтил)пиразола и 2-тиазолидинил-4-она [3].

В настоящем сообщении приводятся результаты селективной модификации 2-цианоэтильного заместителя 4-формилпиразолов **1a–e** в 2-карбоксииэтильный заместитель. Нами показано, что при действии кипящей конц. HCl нитрильная группа соединений **1a–e** легко гидролизуется и образует 3-(3-арил-4-формилпиразол-1-ил)пропановые кислоты **2a–e** с выходом 78–93%. Примечательно, что в условиях проведения реакции не наблюдается разрыва связи C–N ни β-цианоэтильного, ни β-карбоксииэтильного заместителей с атомом азота пиразольного ядра [4].



**1, 2 a** Ar = Ph, **b** Ar = 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **c** Ar = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **d** Ar = 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **e** Ar = 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>;

**3a,b,d–g** R<sup>1</sup> = H, **c** R<sup>1</sup>R<sup>2</sup> = (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>; **a** Ar = Ph, R<sup>2</sup> = 2-метилхинолинил-5;

**b** Ar = 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>2</sup> = 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; **c** Ar = 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; **d** Ar = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>2</sup> = хинолинил-5;

**e** Ar = 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>2</sup> = 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; **f** Ar = 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>2</sup> = пиридил-3;

**g** Ar = 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>2</sup> = Ph

\* Сообщение 2 см. [1].

Кислоты **2a–e** – бесцветные или светло-желтые кристаллические

вещества, строение которых согласуется с результатами элементного анализа, ИК и ЯМР  $^1\text{H}$  спектров (табл. 1 и 2). В ИК спектрах твердых образцов имеются полосы поглощения связей  $\text{C}=\text{O}$  формильной ( $1640\text{--}1660\text{ см}^{-1}$ ) и карбоксильной ( $1705\text{--}1720\text{ см}^{-1}$ ) групп, а также широкие полосы поглощения связанных водородной связью групп  $\text{OH}$  ( $2900\text{--}3200\text{ см}^{-1}$ ), что подтверждает их димерную природу [5]. В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  карбоксильная группа практически не влияет на химические сдвиги 5- $\text{CH}=\text{N}$  протона пиразольного кольца и приводит к незначительным сдвигам в сильное поле сигналов альдегидных протонов (на  $0.09\text{--}0.22\text{ м. д.}$ ) и более выраженным сдвигам сигналов протонов групп  $\text{CH}_2$  (на  $0.25\text{--}0.45\text{ м. д.}$ ).

Т а б л и ц а 1

Характеристики синтезированных соединений 2а–е, 3а–г

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °С	Выход, %
		С	Н	N		
<b>2a</b>	$\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3$	<u>63.67</u>	<u>4.78</u>	<u>11.31</u>	121–122	82
		63.93	4.92	11.48		
<b>2b</b>	$\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{FN}_2\text{O}_3$	<u>59.33</u>	<u>4.08</u>	<u>10.31</u>	144–145	87
		59.54	4.20	10.69		
<b>2c</b>	$\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{ClN}_2\text{O}_3$	<u>55.77</u>	<u>4.20</u>	<u>9.83</u>	140–141	91
		56.01	3.95	10.05		
<b>2d</b>	$\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{BrN}_2\text{O}_3$	<u>48.13</u>	<u>3.24</u>	<u>8.31</u>	124–125	93
		48.30	3.41	8.67		
<b>2e</b>	$\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4$	<u>60.93</u>	<u>4.85</u>	<u>10.07</u>	125–126	78
		61.31	5.11	10.21		
<b>3a</b>	$\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2$	<u>71.60</u>	<u>5.28</u>	<u>14.36</u>	169–170	58
		71.87	5.20	14.58		
<b>3b</b>	$\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{FN}_3\text{O}_3$	<u>65.17</u>	<u>4.71</u>	<u>11.18</u>	137–138	76
		65.39	4.90	11.44		
<b>3c</b>	$\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{FN}_3\text{O}_3$	<u>61.51</u>	<u>5.83</u>	<u>12.58</u>	119–120	51
		61.62	5.48	12.68		
<b>3d</b>	$\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{ClN}_4\text{O}_2$	<u>65.03</u>	<u>4.07</u>	<u>13.60</u>	196–197	78
		65.26	4.20	13.84		
<b>3e</b>	$\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{BrN}_3\text{O}_2$	<u>57.90</u>	<u>4.19</u>	<u>9.93</u>	185–186	58
		58.22	4.36	10.19		
<b>3f</b>	$\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{BrN}_4\text{O}_2$	<u>53.76</u>	<u>3.41</u>	<u>13.82</u>	140–141	64
		54.13	3.75	14.03		
<b>3g</b>	$\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3$	<u>68.33</u>	<u>5.30</u>	<u>11.80</u>	118–119	67
		68.76	5.44	12.03		

## Спектральные характеристики соединений 2a–e, 3a–g

Соединение	ИК спектр, $\nu$ , $\text{cm}^{-1}$			Спектр ЯМР $^1\text{H}$ , $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц)							
	C=O	O–H	N–H	CH=O (1H, c)	5-CH= (1H, c)	Ar, $R^2$		$\beta$ -CH <sub>2</sub> (2H, т, $J = 7.5$ )	$\alpha$ -CH <sub>2</sub> (2H, т, $J = 7.5$ )	COOH (1H, уш. c)	N–H (1H, c)
						аром.	CH <sub>3</sub> (3H, c)				
<b>2a</b>	1645, 1715	2950, 3200		9.86	8.47	7.40–7.44 (3H, м); 7.78–7.81 (2H, м)		4.42	2.88	12.39	
<b>2b</b>	1650, 1710	2900, 3180		9.84	8.51	7.19–7.23 (2H, м); 7.86–7.89 (2H, м)		4.42	2.89	12.44	
<b>2c</b>	1640, 1720	2900, 3150		9.85	8.52	7.44 (2H, д, $J = 8.7$ ); 7.87 (2H, д, $J = 8.7$ )		4.42	2.88	12.40	
<b>2d</b>	1655, 1715	2950, 3200		9.85	8.52	7.61 (2H, д, $J = 8.5$ ); 7.79 (2H, д, $J = 8.5$ )		4.42	2.88	12.41	
<b>2e</b>	1660, 1705	2900, 3130		9.82	8.44	7.77 (2H, д, $J = 8.6$ ); 6.95 (2H, д, $J = 8.6$ )		3.84	4.40	2.87	12.38
<b>3a</b>	1645, 1660		3360	9.88	8.53	8.18 (1H, д, $J = 8.8$ ); 7.23–7.82 (9H, м)		2.64	4.60	3.15	10.07
<b>3b</b>	1650, 1655		3320	9.84	8.55	6.88 (2H, д, $J = 8.6$ ); 7.28–7.30 (2H, м); 7.44 (2H, д, $J = 8.6$ ); 7.85–7.88 (2H, м)		3.71	4.51	2.96	9.91
<b>3c*</b>	1650, 1665			9.86	8.56	7.28–7.30 (2H, м); 7.88–7.91 (2H, м)		4.54	3.01		
<b>3d</b>	1650, 1660		3290	9.85	8.57	7.34 (1H, д, д, $J_o = 8.6$ , $J_m = 2.9$ ); 7.46 (2H, д, $J = 8.7$ ); 7.69–7.93 (5H, м); 8.28 (1H, д, $J = 8.6$ ); 8.84 (1H, д, $J = 8.6$ )		4.59	3.10		10.12
<b>3e</b>	1660, 1675		3350	9.84	8.52	7.05 (2H, д, $J = 8.6$ ); 7.43 (2H, д, $J = 8.6$ ); 7.57 (2H, д, $J = 8.5$ ); 7.82 (2H, д, $J = 8.5$ )		2.32	4.51	2.95	9.88
<b>3f</b>	1680, 1700		3260	9.86	8.53	7.25–7.27 (1H <sub>пирид</sub> , м); 7.58 (2H, д, $J = 8.5$ ); 7.82 (2H, д, $J = 8.5$ ); 8.03 (1H <sub>пирид</sub> , д, $J = 8.6$ ); 8.21 (1H <sub>пирид</sub> , д, $J = 8.6$ ); 8.67 (1H <sub>пирид</sub> , c)			4.55	3.04	10.23
<b>3g</b>	1660, 1670		3250	9.83	8.46	6.96 (2H, д, $J = 8.6$ ); 7.24–7.27 (3H, м); 7.57–7.59 (2H, м); 7.75 (2H, д, $J = 8.6$ )		3.81	4.51	2.99	10.01

\* Мультиплеты сигналов протонов морфолинового цикла находятся при 3.29–3.44 (4H) и 3.52–3.57 м. д. (4H).

Данные работ [6, 7] позволяют рассматривать гетерил-3-пропановые кислоты и их производные как объекты с потенциальной биологической активностью. Нами была предпринята попытка синтеза амидов 3-(пиразол-1-ил)пропановых кислот, наиболее простой подход к которым представлялся в применении соответствующих хлорангидридов. Однако было установлено, что взаимодействие кислот типа **2** с хлористым тионилом протекает неоднозначно, и в результате не удается выделить продукты индивидуального строения. По этой причине использовался метод прямого ацилирования аминов кислотами **2а–е** в присутствии дциклогексилкарбодиимида (ДЦГК), который позволяет получить амиды **3а–е** с выходом 51–83% (табл. 1, 2).

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записаны на приборе UR-20 в таблетках КВг. Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  получены на приборе Varian Gemini (300 МГц) в ДМСО- $d_6$ .

**3-(3-Арил-4-формилпиразол-1-ил)пропановые кислоты 2а–е.** К 50 ммоль 3-арил-4-формил-1-(2-цианоэтил)пиразола **1а–е** прибавляют 20 мл конц. HCl, нагревают до кипения и оставляют при комнатной температуре на 12 ч. Затем добавляют 50 мл воды, образовавшийся осадок отфильтровывают, сушат и кристаллизуют из смеси уксусная кислота–вода, 1 : 5.

**Амиды 3-(3-арил-4-формилпиразол-1-ил)пропановых кислот 3а–г.** К раствору 3 ммоль кислоты **2а–е** в 15 мл ТГФ прибавляют 3 ммоль соответствующего амина, 0,61 г (3 ммоль) ДЦГК, перемешивают при комнатной температуре 12 ч, а затем 1 ч при 50 °С. После охлаждения отфильтровывают осадок дциклогексилмочевины, промывают его ТГФ (2 × 10 мл), фильтрат упаривают, к образовавшемуся осадку добавляют 20 мл диэтилового эфира и оставляют на 6 ч. Отфильтровывают образовавшийся осадок, сушат и кристаллизуют из этанола.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. М. К. Братенко, В. А. Черноус, М. В. Вовк, *XTC*, 515 (2001).
2. М. К. Братенко, В. А. Черноус, Н. В. Волошин, М. В. Вовк, *XTC*, 1219 (1999).
3. М. К. Братенко, В. А. Черноус, Н. В. Волошин, М. В. Вовк, *Фізіологічно активні речовини*, 2, 20 (1999).
4. M. Michaelis, O. Schmidt, *Ber.*, **43**, 2117 (1910)
5. *Общая органическая химия*, под ред. Д. Бартона, У. Д. Оллиса, Химия, 1983, **4**, с. 45.
6. B. Unterhalt, N. Kissenbeck, *Sci. Pharm.*, 2, 97 (1999).
7. M. S. Amine, A. M. Eissa, A. F. Shaaban, A. El-Sany, R. El-Sayed, *Ind. J. Chem.*, **11 B**, 1153 (1998).

Буковинская государственная медицинская академия, Черновцы 58000, Украина  
e-mail: chornous@chv.ukrack.net

Поступило в редакцию 15.05.2001

<sup>a</sup> Институт органической химии  
НАН Украины, Киев 02094, Украина  
e-mail: hetfos@ukrack.net