

УДК 547.771 + 577.793.4

М.К. Братенко, Н.В. Панасенко, М.В. Вовк

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

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

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

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

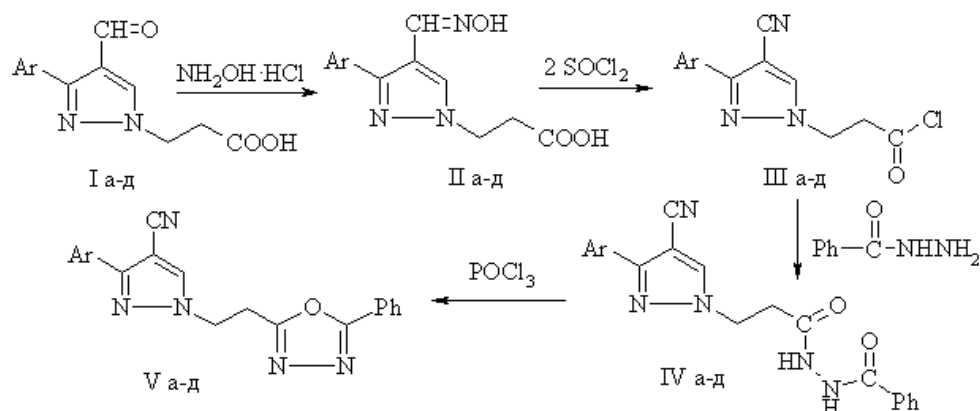
ристиками (таблиця). Зокрема, в ІЧ-спектрах сполук V а–д наявні смуги поглинання групи  $C\equiv N$  при 2240–2245  $cm^{-1}$ , а в спектрах ЯМР  $^1H$  містяться триплети метиленових груп етиленового фрагмента при 3.59–3.65 та 4.73–4.78 м.ч., а також синглети протонів у положенні 5 піразольного циклу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

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

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

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

© М.К. Братенко, Н.В. Панасенко, М.В. Вовк, 2011



I—V: Ar = 3-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (а); 3-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (б); 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (в); 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (г); 4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (д).

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

Сполука	Вихід, %	$T_{\text{топл}}, ^\circ\text{C}$	Формула	Знайдено розраховано, %			ГЧ-спектр	Спектри ЯМР <sup>1</sup> H, δ, м.ч.
				С	Н	Н		
II а	90	138–140	C <sub>13</sub> H <sub>12</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	<u>52.85</u> 53.15	<u>4.23</u> 4.09	<u>14.51</u> 14.31	1640 3455	2.86 т (2H, CH <sub>2</sub> , J=6.5 Гц), 4.42 т (2H, CH <sub>2</sub> , J=6.5 Гц), 7.31 с (1H, CH=), 7.44–7.51 м (4H <sub>аром</sub> ), 8.56 с (1H, H <sup>5</sup> ), 11.52 м.ч. (2H, OH + COOH)
б	88	141–142	C <sub>13</sub> H <sub>12</sub> BrN <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	<u>46.91</u> 46.15	<u>3.40</u> 3.55	<u>12.59</u> 12.43	1640 3456	2.85 т (2H, CH <sub>2</sub> , J=6.0 Гц), 4.42 т (2H, CH <sub>2</sub> , J=6.0 Гц), 7.30 с (1H, CH=), 7.41–7.55 м (4H <sub>аром</sub> ), 8.56 с (1H, H <sup>5</sup> ), 11.45 м.ч. (2H, OH+COOH)
в	95	209–211	C <sub>13</sub> H <sub>12</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	<u>56.06</u> 56.32	<u>4.22</u> 4.33	<u>15.33</u> 15.16	1635 3440	2.84 т (2H, CH <sub>2</sub> , J=6.5 Гц), 4.50 т (2H, CH <sub>2</sub> , J=6.5 Гц), 7.27–7.58 м (5H, CH=+H <sub>аром</sub> ), 8.68 с (1H, H <sup>5</sup> ), 11.54 м.ч. (2H, OH+COOH)
г	96	222–224	C <sub>13</sub> H <sub>12</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	<u>53.42</u> 53.15	<u>4.00</u> 4.09	<u>14.17</u> 14.31	1640 3445	2.87 т (2H, CH <sub>2</sub> , J=6.5 Гц), 4.46 т (2H, CH <sub>2</sub> , J=6.5 Гц), 7.29 с (1H, CH=), 7.32 д (2H <sub>аром</sub> , J=7.5 Гц), 7.58 с (2H <sub>аром</sub> , J=7.8 Гц), 8.60 с (1H, H <sup>5</sup> ), 11.47 м.ч. (2H, OH+COOH)
д	93	235–237	C <sub>13</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub>	<u>51.60</u> 51.32	<u>4.05</u> 3.95	<u>18.57</u> 18.42	1645 3450	2.87 т (2H, CH <sub>2</sub> , J=7.0 Гц), 4.45 т (2H, CH <sub>2</sub> , J=7.0 Гц), 7.34 с (1H, CH=), 7.79 д (2H <sub>аром</sub> , J=8.2 Гц), 8.26 д (2H <sub>аром</sub> , J=8.2 Гц), 8.62 с (1H, H <sup>5</sup> ), 11.60 м.ч. (2H, OH+COOH)
IV а	78	184–185	C <sub>20</sub> H <sub>16</sub> ClN <sub>5</sub> O <sub>2</sub>	<u>61.28</u> 60.99	<u>3.92</u> 4.07	<u>17.60</u> 17.77	2225 1660 3335	2.90 т (2H, CH <sub>2</sub> , J=6.0 Гц), 4.52 т (2H, CH <sub>2</sub> , J=10.0 Гц), 7.46–7.91 м (9H <sub>аром</sub> ), 8.63 с (1H, H <sup>5</sup> ), 10.33 с (1H, NH), 10.54 с (1H, NH)
б	87	174–175	C <sub>20</sub> H <sub>16</sub> BrN <sub>5</sub> O <sub>2</sub>	<u>54.42</u> 54.79	<u>3.80</u> 3.65	<u>16.14</u> 15.98	2230 1660 3340	2.90 т (2H, CH <sub>2</sub> , J=6.0 Гц), 4.53 т (2H, CH <sub>2</sub> , J=10.0 Гц), 7.47–7.92 м (9H <sub>аром</sub> ), 8.63 с (1H, H <sup>5</sup> ), 10.67 с (1H, NH), 10.33 с (1H, NH)

Сполука	Вихід, %	$T_{\text{топл}}, ^\circ\text{C}$	Формула	Знайдено розраховано, %			ІЧ-спектр	Спектри ЯМР $^1\text{H}$ , $\delta$ , м.ч.
				C	H	N		
в	83	106–107	$\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{FN}_5\text{O}_2$	$\frac{63.42}{63.66}$	$\frac{4.31}{4.24}$	$\frac{18.42}{18.57}$	2225 1665 3345	2.89 т (2H, $\text{CH}_2$ , $J=6.2$ Гц), 4.57 т (2H, $\text{CH}_2$ , $J=6.2$ Гц), 7.29–8.02 м (9H <sub>аром</sub> ), 8.70 с (1H, $\text{H}^5$ ), 10.07 с (1H, NH), 10.55 с (1H, NH)
г	85	159–161	$\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{ClN}_5\text{O}_2$	$\frac{61.20}{60.99}$	$\frac{4.19}{4.07}$	$\frac{17.93}{17.77}$	2230 1660 3340	2.89 т (2H, $\text{CH}_2$ , $J=6.2$ Гц), 4.57 т (2H, $\text{CH}_2$ , $J=6.2$ Гц), 7.96–7.97 м (9H <sub>аром</sub> ), 8.67 с (1H, $\text{H}^5$ ), 10.07 с (1H, NH), 10.55 с (1H, NH)
д	79	157–159	$\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_6\text{O}_4$	$\frac{59.74}{59.41}$	$\frac{4.09}{3.96}$	$\frac{21.01}{20.79}$	2235 1665 3350	2.92 т (2H, $\text{CH}_2$ , $J=6.5$ Гц), 4.57 т (2H, $\text{CH}_2$ , $J=6.5$ Гц), 7.39–7.52 м (3H <sub>аром</sub> ), 7.89 д (2H <sub>аром</sub> , $J=7.5$ Гц), 8.17 д (2H <sub>аром</sub> , $J=8.5$ Гц), 8.69 с (2H <sub>аром</sub> , $J=8.5$ Гц), 8.70 с (1H, $\text{H}^5$ ), 10.69 с (1H, NH), 10.34 с (1H, NH)
V а	81	153–155	$\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{ClN}_5\text{O}$	$\frac{64.12}{63.91}$	$\frac{3.75}{3.73}$	$\frac{18.81}{18.64}$	2240	3.59 т (2H, $\text{CH}_2$ , $J=6.0$ Гц), 4.74 т (2H, $\text{CH}_2$ , $J=6.0$ Гц), 7.45–7.96 м (9H <sub>аром</sub> ), 8.73 с (1H, $\text{H}^5$ )
б	77	149–151	$\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{BrN}_5\text{O}$	$\frac{57.33}{57.14}$	$\frac{3.18}{3.33}$	$\frac{16.92}{16.67}$	2240	3.59 т (2H, $\text{CH}_2$ , $J=6.0$ Гц), 4.75 т (2H, $\text{CH}_2$ , $J=6.0$ Гц), 7.43–7.97 м (9H <sub>аром</sub> ), 8.73 с (1H, $\text{H}^5$ )
в	87	137–138	$\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{FN}_5\text{O}$	$\frac{67.06}{66.85}$	$\frac{3.95}{3.90}$	$\frac{19.34}{19.50}$	2245	3.59 т (2H, $\text{CH}_2$ , $J=6.0$ Гц), 4.73 т (2H, $\text{CH}_2$ , $J=6.0$ Гц), 7.24–7.98 м (9H <sub>аром</sub> ), 8.69 с (1H, $\text{H}^5$ )
г	85	139–140	$\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{ClN}_5\text{O}$	$\frac{63.70}{63.91}$	$\frac{3.88}{3.73}$	$\frac{18.90}{18.64}$	2245	3.60 т (2H, $\text{CH}_2$ , $J=6.0$ Гц), 4.74 т (2H, $\text{CH}_2$ , $J=6.0$ Гц), 4.48 д (2H <sub>аром</sub> , $J=8.0$ Гц), 7.54–7.62 м (3H <sub>аром</sub> ), 7.83 д (2H <sub>аром</sub> , $J=7.5$ Гц), 7.95 д (2H <sub>аром</sub> , $J=7.5$ Гц), 8.71 с (1H, $\text{H}^5$ )
д	83	164–165	$\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{N}_6\text{O}_3$	$\frac{62.35}{61.18}$	$\frac{3.57}{3.63}$	$\frac{21.53}{21.76}$	2245	3.63 т (2H, $\text{CH}_2$ , $J=6.2$ Гц), 4.78 т (2H, $\text{CH}_2$ , $J=6.2$ Гц), 7.79 т (2H, $\text{CH}_2$ , $J=6.2$ Гц), 7.44–7.59 м (3H <sub>аром</sub> ), 7.78 д (2H <sub>аром</sub> , $J=7.5$ Гц), 8.08 д (2H <sub>аром</sub> , $J=8.0$ Гц), 8.32 д (2H <sub>аром</sub> , $J=8.0$ Гц), 8.10 с (1H, $\text{H}^5$ )

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

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

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

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

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

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

Буковинський державний університет, Чернівці

Надійшла 20.12.2010