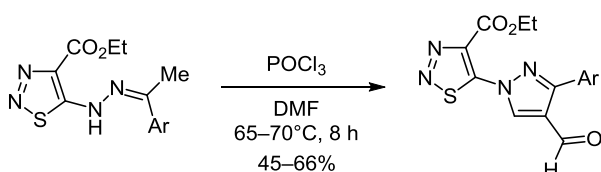


Синтез 5-(пиразол-1-ил)-1,2,3-тиадиазолов

Ольга А. Высокова¹, Татьяна А. Калинина¹, Марина А. Токарева¹,
Татьяна А. Поспелова¹, Татьяна В. Глухарева^{1*}, Юрий Ю. Моржерин¹

¹ Уральский федеральный университет им. первого Президента России Б. Н. Ельцина,
ул. Мира, 19, Екатеринбург 620002, Россия; e-mail: taniagluhareva@yandex.ru

Поступило 8.11.2016
Принято 10.12.2016



Предложен метод синтеза этиловых эфиров 5-(3-арил-4-формил-1*H*-пиразол-1-ил)-1,2,3-тиадиазол-4-карбоновых кислот реакцией (4-этоксикарбонил-1,2,3-тиадиазол-5-ил)гидразонов ацетофенонов с комплексом Вильсмайера–Хаака. Полученные гетероциклические ансамбли интересны с точки зрения дальнейшей модификации и изучения биологической активности.

Ключевые слова: гетероциклические ансамбли, гидразоны ацетофенонов, 5-(пиразол-1-ил)-1,2,3-тиадиазолы, пиразолы, 1,2,3-тиадиазолы, реакция Вильсмайера–Хаака.

Синтез гетероциклических ансамблей привлекает внимание исследователей благодаря возможности комбинации полезных свойств нескольких моногетероциклов в молекуле одного соединения.

Среди ансамблей гетероциклов, включающих 1,2,3-тиадиазольный цикл, обнаружены соединения с различным спектром биологической активности (рис. 1). Так, например, (1,2,3-тиадиазол-5-ил)-1,3,4-оксадиазолы **1** проявили высокую гербицидную, противовирусную и фунгицидную активность,^{1,2} (1,3,4-тиадиазол-2-ил)-1,2,3-тиадиазолы **2** – фунгицидную и противовирусную активность,¹ а (1,2,4-триазол-3-ил)-1,2,3-тиадиазолы **3**, **4** – высокую ингибирующую способность в отношении обратной транскриптазы ВИЧ-1.³ У (1,2,3-тиадиазол-5-ил)тетразолов **5** обнаружено цитотоксическое действие на опухолевые клетки.⁴

В литературе приводится всего несколько примеров гетероциклических ансамблей, содержащих 1,2,3-тиадиазольный и пиразольный циклы (рис. 1). Все описанные соединения являются производными (5-пиразол-3-ил)-1,2,3-тиадиазола и проявляют различные виды биологической активности. Так, обнаружено, что ансамбли **6** ингибируют пренилирование белков, являющееся причиной многих заболеваний,⁵ (1,2,3-тиадиазол-5-ил)-2,4-дигидропиразол-3-оны **7** ингибируют киназу анапластической лимфомы,⁶ ансамбль **8** проявляет антибактериальную активность в отношении грамположительных бактерий.^{7,8}

Таким образом, гетероциклические ансамбли, содержащие 1,2,3-тиадиазольный и пиразольный циклы, представляют интерес как потенциальные биологически активные соединения.

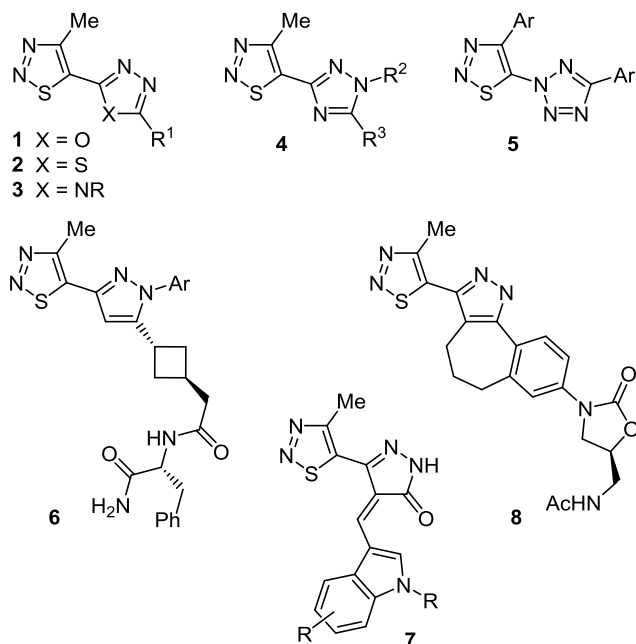
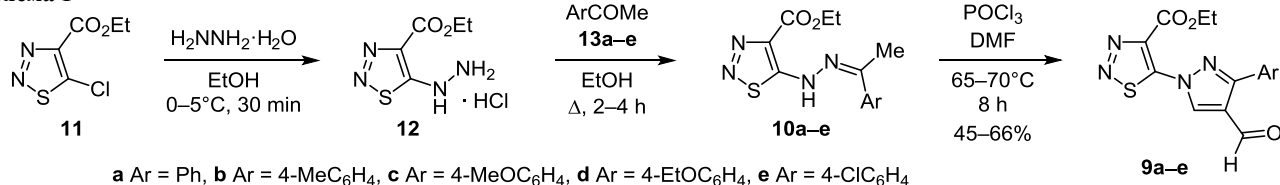


Рисунок 1. Биологически активные гетероциклические ансамбли, содержащие 1,2,3-тиадиазольный цикл.

Схема 1



В данной работе мы представляем синтез неописанных ранее в литературе (5-пиразол-1-ил)-1,2,3-тиадиазолов **9a–e** реакцией (1,2,3-тиадиазол-5-ил)гидразонов ацетофенонов **10a–e** с комплексом Вильсмайера–Хаака (схема 1). Исходные гидразоны **10a–e** были синтезированы из этилового эфира 5-хлор-1,2,3-тиадиазол-4-карбоновой кислоты (**11**)⁹ реакцией нуклеофильного замещения атома хлора на гидразиногруппу¹⁰ и последующей конденсацией образующегося гидрохлорида 5-гидраино-1,2,3-тиадиазола **12** с ацетофенонами **13a–e** согласно методике, описанной ранее.¹⁰

Суммарные выходы (пиразол-1-ил)-1,2,3-тиадиазолов **9a–e** в пересчете на исходный 5-хлор-1,2,3-тиадиазол **11** составили 34–40%. Невысокие выходы на последней стадии (45–66%) можно объяснить протеканием процессов разложения, а также потерями при дополнительной очистке перекристаллизацией.

Следует отметить, что при взаимодействии (1,2,3-тиадиазол-5-ил)гидразонов **10a–e** с комплексом Вильсмайера–Хаака в оксихлориде фосфора не отмечалось трансформации 1,2,3-тиадиазольного цикла в 1,2,3-триазольный, в то время как ранее данная перегруппировка наблюдалась нами для 1,2,3-тиадиазолилгидразонов ацетофенонов под действием тионилхлорида¹¹ и пентахлорида фосфора.¹²

Основными данными, подтверждающими строение полученных соединений **9a–e**, являются присутствие в масс-спектрах пиков молекулярных ионов, соответствующих молекулярной массе веществ, а также наличие в спектрах ЯМР ¹H сигналов протона формильной группы при 10.04–10.05 м. д. и протона пиразольного цикла (H-5') при 9.53–9.60 м. д., а в спектрах ЯМР ¹³C – сигнала атома углерода альдегидной группы при 184.1–185.0 м. д.

Таким образом, нами предложен метод синтеза 5-(пиразол-1-ил)-1,2,3-тиадиазолов, содержащих высоко-реакционноспособные функциональные группы – формильную и этоксикарбонильную. Дальнейшая модификация этих гетероциклических ансамблей является перспективной для получения биологически активных соединений.

Экспериментальная часть

ИК спектры записаны на спектрофотометре Bruker Alpha (НПВО, ZnSe). Спектры ЯМР ¹H и ¹³C зарегистрированы на спектрометре Bruker Avance II (400 и 100 МГц соответственно) в ДМСO-*d*₆, внутренний стандарт ТМС, в лаборатории комплексных исследований и экспертной оценки органических материалов ЦКП УрФУ. Масс-спектры зарегистрированы на газовом хромато-масс-спектрометре GCMS

QP-2010 Plus (ионизация ЭУ, 70 эВ). Элементный анализ выполнен на CHNS-анализаторе PE 2400 Series II. Температуры плавления определены на приборе Stuart SMP3. Контроль за ходом реакций и индивидуальностью синтезированных соединений проведен методом ТСХ на пластинах Silufol UV-254 в системе EtOAc–гексан, 1:2 (проявление в УФ свете).

Исходные (4-этоксикарбонил-1,2,3-тиадиазол-5-ил)-гидразоны ацетофенонов **10a–e** получены по описанной в литературе методике.¹⁰

Получение этиловых эфиров 5-(3-арил-4-формил-1H-пиразол-1-ил)-1,2,3-тиадиазол-4-карбоновых кислот 9a–e (общая методика). К 0.54 мл (7 ммоль) абс. ДМФА при –5±0 °С в течение 1 ч прикапывают 1.77 мл (19 ммоль) POCl₃. Полученный раствор перемешивают при 0 °С в течение 1 ч, затем по каплям добавляют раствор 2 ммоль тиадиазолилгидразона **10a–e** в 1 мл ДМФА. Реакционную смесь нагревают при 65–70 °С в течение 8 ч, затем охлаждают и выливают на 100 г льда. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой, перекристаллизовывают из EtOH и сушат.

Этиловый эфир 5-(3-фенил-4-формил-1H-пиразол-1-ил)-1,2,3-тиадиазол-4-карбоновой кислоты (9a). Выход 382 мг (58%), светло-желтый порошок, т. пл. 161–162 °С. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3126, 1719 (CHO), 1688 (CO), 1532, 1440, 1364, 1304, 1245, 1200, 1154, 750, 704. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 1.46 (3H, т, J = 7.2, OCH₂CH₃); 4.53 (2H, к, J = 7.2, OCH₂CH₃); 7.49–7.51 (3H, м, H Ph); 7.85–7.87 (2H, м, H Ph); 9.58 (1H, с, H-5'); 10.05 (1H, с, CHO). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 13.9 (OCH₂CH₃); 62.3 (OCH₂CH₃); 123.3; 128.7 (CH Ar); 128.8 (CH Ar); 129.5; 130.1 (CH Ar); 139.7; 140.1 (C-5'); 155.1; 159.6; 159.7; 185.0 (CHO). Масс-спектр, m/z (I_{отн.}, %): 329 [M+H]⁺ (17), 328 [M]⁺ (69), 300 [M–N₂]⁺ (49), 271 (17), 227 (72), 215 (16), 199 (19), 184 (13), 172 (23), 155 (49), 140 (16), 128 (65), 115 (27), 103 (28), 89 (20), 84 (23), 77 (100), 70 (20), 50 (40). Найдено, %: С 55.03; Н 3.95; N 16.92. C₁₅H₁₂N₄O₃S. Вычислено, %: С 54.87; Н 3.68; N 17.06.

Этиловый эфир 5-[3-(4-метилфенил)-4-формил-1H-пиразол-1-ил]-1,2,3-тиадиазол-4-карбоновой кислоты (9b). Выход 308 мг (45%), бежевый порошок, т. пл. 177–178 °С. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3134, 1695, 1533, 1439, 1356, 1203, 1160, 979, 824, 779, 729. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 1.38 (3H, т, J = 6.8, OCH₂CH₃); 2.39 (3H, с, ArCH₃); 4.50 (2H, к, J = 6.8, OCH₂CH₃); 7.35 (2H, д, J = 8.0, H Ar); 7.78 (2H, д, J = 8.0, H Ar); 9.53 (1H, с, H-5'); 10.04 (1H, с, CHO). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 14.3 (OCH₂CH₃); 21.6 (ArCH₃); 63.2 (OCH₂CH₃); 124.4; 126.8; 129.1 (CH Ar); 129.7 (CH Ar); 138.7; 139.7; 140.9 (C-5'); 157.2; 160.8; 160.9; 184.1 (CHO). Масс-спектр, m/z

($I_{\text{отн}}$, %): 343 [M+H]⁺ (22), 342 [M]⁺ (100), 314 (33), 285 (20), 241 (80), 229 (16), 213 (18), 186 (25), 169 (39), 142 (31), 128 (28), 115 (29), 91 (65), 77 (13), 65 (42). Найдено, %: С 55.99; Н 4.23; N 16.07. C₁₆H₁₄N₄O₃S. Вычислено, %: С 56.13; Н 4.12; N 16.36.

Этиловый эфир 5-[3-(4-метоксифенил)-4-формил-1H-пиразол-1-ил]-1,2,3-тиадиазол-4-карбоновой кислоты (9c). Выход 387 мг (54%), светло-коричневый порошок, т. пл. 146–147 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3130, 2978, 2932, 1713 (СНО), 1693 (СО), 1610, 1520, 1426, 1310, 1253, 1206, 1162, 1026, 830, 780. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (J , Гц): 1.46 (3H, т, $J = 7.2$, OCH₂CH₃); 3.86 (3H, с, OCH₃); 4.54 (2H, к, $J = 7.2$, OCH₂CH₃); 7.40 (2H, д, $J = 8.0$, H Ar); 7.86 (2H, д, $J = 8.0$, H Ar); 9.56 (1H, с, H-5'); 10.04 (1H, с, СНО). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 15.0 (OCH₂CH₃); 55.3 (OCH₃); 62.2 (OCH₂CH₃); 114.1 (CH Ar); 121.7; 122.9; 130.3 (CH Ar); 139.2; 140.4 (C-5'); 154.9; 159.7; 160.1; 160.7; 184.9 (СНО). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 359 [M+H]⁺ (16), 358 [M]⁺ (100), 257 (44), 214 (14), 202 (27), 185 (24), 158 (33), 145 (36), 133 (24), 130 (18), 115 (33), 107 (18), 102 (59), 92 (56), 77 (86), 64 (42), 44 (36), 38 (19). Найдено, %: С 53.57; Н 3.88; N 15.76. C₁₆H₁₄N₄O₄S. Вычислено, %: С 53.62; Н 3.94; N 15.63.

Этиловый эфир 5-[4-формил-3-(4-этоксифенил)-1H-пиразол-1-ил]-1,2,3-тиадиазол-4-карбоновой кислоты (9d). Выход 380 мг (51%), бежевый порошок, т. пл. 153–154 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3140, 2978, 1693, 1613, 1538, 1518, 1437, 1312, 1165, 1024, 920, 841, 777. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (J , Гц): 1.42 (3H, т, $J = 7.2$, OCH₂CH₃); 1.46 (3H, т, $J = 7.2$, OCH₂CH₃); 4.11 (2H, к, $J = 7.2$, OCH₂CH₃); 4.53 (2H, к, $J = 7.2$, OCH₂CH₃); 7.00 (2H, д, $J = 8.8$, H Ar); 7.84 (2H, д, $J = 8.8$, H Ar); 9.57 (1H, с, H-5'); 10.04 (1H, с, СНО). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 13.7 (OCH₂CH₃); 14.3 (OCH₂CH₃); 62.1 (OCH₂CH₃); 63.1 (OCH₂CH₃); 114.5 (CH Ar); 121.5; 123.0; 130.1 (CH Ar); 139.1; 140.1 (C-5'); 154.8; 159.4; 159.5; 159.9; 184.6 (СНО). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 373 [M+H]⁺ (23), 372 [M]⁺ (100), 271 (56), 243 (26), 216 (29), 199 (18), 188 (18), 171 (23), 144 (24), 131 (30), 119 (25), 102 (22), 77 (34), 65 (47), 44 (19), 38 (19). Найдено, %: С 54.69; Н 4.46; N 14.87. C₁₇H₁₆N₄O₄S. Вычислено, %: С 54.83; Н 4.33; N 15.04.

Этиловый эфир 5-[4-формил-3-(4-хлорфенил)-1H-пиразол-1-ил]-1,2,3-тиадиазол-4-карбоновой кислоты (9e). Выход 479 мг (66%), светло-коричневый порошок, т. пл. 176–177 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3129, 2982, 1707 (СНО), 1692 (СО), 1529, 1500, 1438, 1402, 1307,

1249, 1202, 1158, 1097, 1021, 840, 781. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (J , Гц): 1.46 (3H, т, $J = 7.2$, OCH₂CH₃); 4.53 (2H, к, $J = 7.2$, OCH₂CH₃); 7.53 (2H, д, $J = 8.8$, H Ar); 7.94 (2H, д, $J = 8.8$, H Ar); 9.60 (1H, с, H-5'); 10.05 (1H, с, СНО). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 13.9 (OCH₂CH₃); 62.3 (OCH₂CH₃); 123.1; 128.4; 128.8 (CH Ar); 130.5 (CH Ar); 134.9; 139.8; 140.8 (C-5'); 153.8; 159.5; 159.6; 184.8 (СНО). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 364 [M(³⁷Cl)]⁺ (17), 363 [M(³⁵Cl)+H]⁺ (8), 362 [M(³⁵Cl)]⁺ (40), 336 (9), 334 (25), 305 (12), 261 (62), 249 (18), 206 (24), 189 (31), 162 (38), 149 (30), 155 (28), 137 (34), 112 (17), 111 (96), 84 (64), 75 (97), 70 (53), 44 (42). Найдено, %: С 49.85; Н 3.19; N 15.59. C₁₅H₁₁ClN₄O₃S. Вычислено, %: С 49.66; Н 3.06; N 15.44.

Работа выполнена при поддержке РФФ (грант 16-16-04022).

Список литературы

- Xu, W.-M.; Li, S.-Z.; He, M.; Yang, S.; Li, X.-Y.; Li, P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *23*, 5821.
- Sun, G.-X.; Yang, M.-Y.; Sun, Z.-H.; Wu, H.-K.; Liu, X.-H.; Wei, Y.-Y. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2014**, *189*, 1895.
- Frączek, T.; Paneth, A.; Kamiński, R.; Krakowiak, A.; Paneth, P. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2016**, *31*, 481.
- Kanakaraju, S.; Suresh, L. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 29325.
- Brown, B. B.; Rehder, K. S.; Strachan, J.-P.; Eaves, J. H.; Lowden, C. T. US Patent 6664277.
- Tripathy, R.; McHugh, R. J.; Ghose, A. K.; Ott, G. R.; Angeles, T. S.; Albom, M. S.; Huang, Z.; Aimone, L. D.; Cheng, M.; Dorsey, B. D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 7261.
- Boyer, F. E.; Vara Prasad, J. V. N.; Choy, A. L.; Chupak, L.; Dermeyer, M. R.; Ding, Q.; Huband, M. D.; Jiao, W.; Kaneko, T.; Khlebnikov, V.; Kim, J.-Y.; Lall, M. S.; Maiti, S. N.; Romero, K.; Wu, X. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 4694.
- Chupak, L. S.; Kaneko, T.; Josyula, V. P. V. N.; Kim, J.-Y.; Choy, A. L.; Hagen, S. E.; Boyer, F. E., Jr. WO Patent 2004069832.
- Goerdeler, J.; Gnad, G. *Chem. Ber.* **1966**, *99*, 1618.
- Morzherin, Yu. Yu.; Tarasov, E. V.; Bakulev, V. A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1994**, *30*, 489. [Химия гетероцикл. соединений **1994**, 554.]
- Morzherin, Yu. Yu.; Glukhareva, T. V.; Slepukhina, I. N.; Mokrushin, V. S.; Tkachev, A. V.; Bakulev, V. A. *Mendeleev Commun.* **2000**, *10*, 19.
- Kalinina, T. A.; Prokhorova, P. E.; Glukhareva, T. V.; Morzherin, Yu. Yu. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2011**, *60*, 981. [*Изв. АН, Сер. хим.* **2011**, 957.]