

## Новые реакции 3,5-диметил-1-цианоацетилпиразола (микрообзор)

Елена А. Чигорина<sup>1,2</sup>, Виктор В. Доценко<sup>3,4\*</sup>

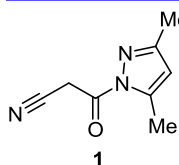
<sup>1</sup> Научно-исследовательский институт химических реактивов и особо чистых химических веществ Национального исследовательского центра "Курчатовский институт", Богородский вал, 3, Москва 107076, Россия

<sup>2</sup> Национальный исследовательский центр "Курчатовский институт", пл. Академика Курчатова, 3, Москва 123182, Россия

<sup>3</sup> Кубанский государственный университет, ул. Ставропольская, 149, Краснодар 350040, Россия; e-mail: victor\_dotsenko@mail.ru

<sup>4</sup> Северо-Кавказский федеральный университет, ул. Пушкина, 1А, Ставрополь 355009, Россия

Поступило 10.02.2020  
Принято 7.03.2020



В микрообзоре обобщены новые данные (2014–2019 гг.) по использованию 3,5-диметил-1-цианоацетилпиразола в органическом синтезе.

### Введение

Один из наиболее доступных азолоидов, 3,5-диметил-1-цианоацетилпиразол (3-(3,5-диметил-1H-пиразол-1-ил)-3-оксoproпанонитрил, цианоацетилпиразол, азолоид **1**), был введен в синтетическую практику Ридом и Мейером в 1957 г.<sup>1</sup> и зарекомендовал себя в качестве эффективного цианоацетилирующего агента. Химические свойства азолоида **1** по состоянию на 2014 г. освещены в нескольких обзорных работах.<sup>2,3</sup> За прошедшие 5 лет появился ряд работ, открывающих новые направления использования азолоида **1** в органическом синтезе. Микрообзор суммирует наиболее важные результаты в химии азолоида **1** за период с середины 2014 г. по настоящее время.



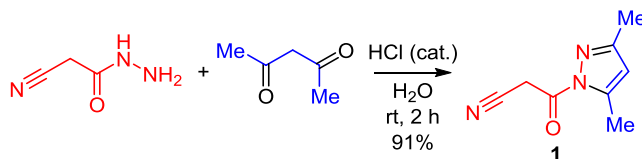
**Елена Анатольевна Чигорина** родилась в 1983 г. во Владикавказе, Россия. Окончила химико-технологический факультет Северо-Осетинского государственного университета им. К. Л. Хетагурова. Научная работа связана с химией азолоидов, синтезом азгетероциклов.



**Виктор Викторович Доценко** родился в 1976 г. в Ворошиловграде (Луганске). Окончил в 1998 г. Луганский государственный педагогический институт. Доктор химических наук (2015 г.). Область научных интересов: химия метиленактивных нитрилов и тиоамидов, химия S-, Se-, N-гетероциклов.

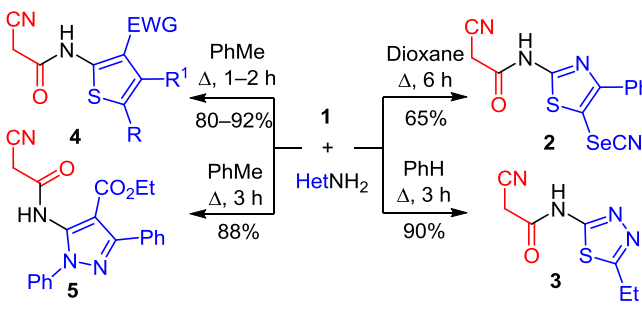
### Синтез 3,5-диметил-1-цианоацетилпиразола

Традиционный метод получения 3,5-диметил-1-цианоацетилпиразола **1**, предложенный в работе Рида и Мейера,<sup>1</sup> предполагает обработку раствора цианоацетгидразида в разбавленной HCl спиртовым раствором ацетилацетона. Недавно была предложена усовершенствованная процедура,<sup>4,5</sup> позволяющая получать азолоид **1** с выходом 91% в водной среде в присутствии каталитических количеств HCl.



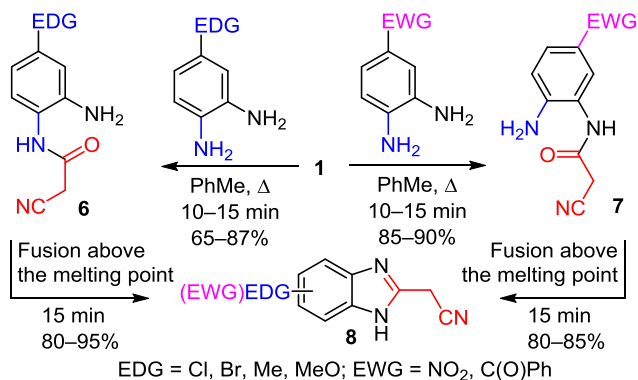
### Новые реакции цианоацетилирования

Цианоацетилпиразол **1** является лучшим реагентом для получения цианоацетамидов из гетероциклических аминов с пониженной нуклеофильностью – особенно в тех случаях, когда цианкусузный эфир недостаточно активен, а использование более сильных ацилирующих агентов сопровождается побочными процессами. Так, реакции 2-аминотиазолов,<sup>6</sup> 5-аминопиразолов,<sup>7</sup> 2-амино-1,3,4-тиадиазола<sup>8</sup> и аминотиофенов Гевальда<sup>9,10</sup> с азолоидом **1** приводят к образованию соответствующих цианоацетамидов **2–5** с высокими выходами.

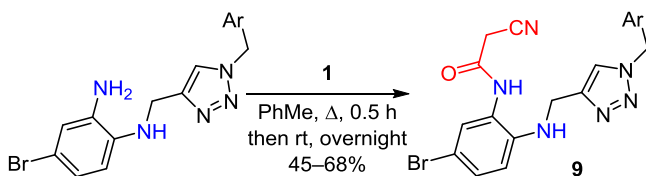


## Новые реакции цианоацетилирования (окончание)

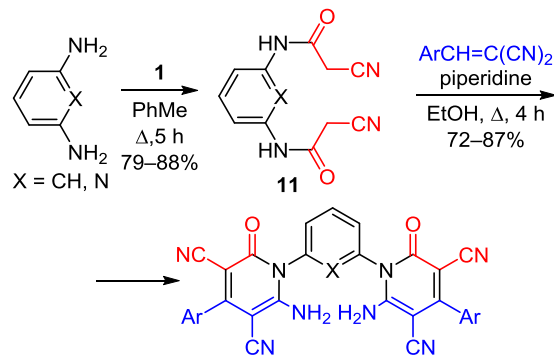
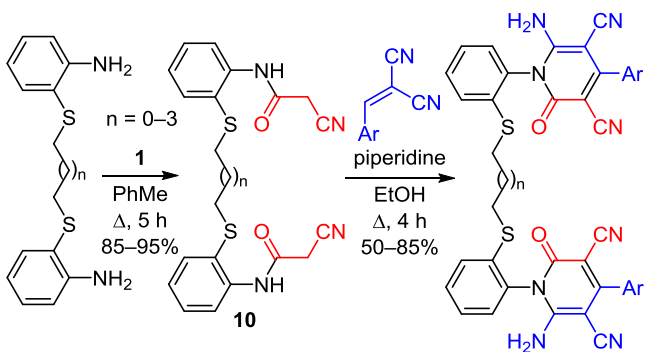
Цианоацетилирование с использованием цианоацетилпиразола **1** обычно носит селективный характер. Так, при обработке *o*-фенилендиаминов с аминогруппами разной активности азолидом **1** реакции протекают по наиболее нуклеофильному центру с образованием продуктов моноацелирования **6** и **7**.<sup>11</sup> Обнаружено, что нагревание последних выше температуры плавления является эффективным способом получения 2-(цианометил)бензимидазолов **8** – ценных реагентов для гетероциклического синтеза.



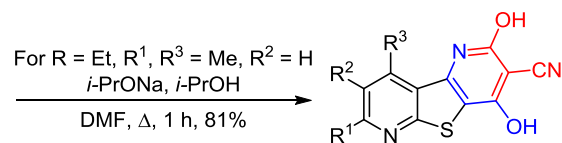
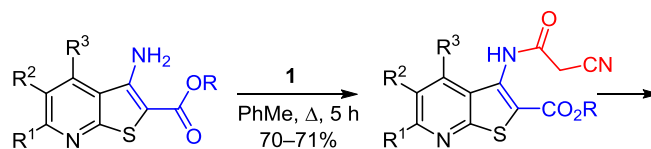
Интересно отметить, что при наличии в структуре *o*-фенилендиамина первичной и вторичной аминогрупп реакция селективно протекает по первичной аминогруппе даже в случае активации вторичной донорным заместителем, как показано на примере образования амидов **9**.<sup>5</sup> Очевидно, в данном случае пространственная доступность первичной аминогруппы больше.



Симметричные диаминны реагируют с 2 экв. азолита **1** с образованием бис(цианоацетамидов) **10**<sup>12</sup> и **11**,<sup>13</sup> которые оказались перспективными исходными соединениями при получении гетероциклических супрамолекулярных рецепторов.

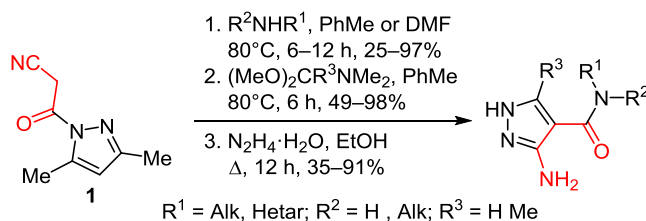


Недавно был предложен подход к получению несимметричных дипиридитиофенов, основанный на мягком ацилировании эфиров 3-аминотиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоновых кислот азолитом **1** с последующей внутримолекулярной циклизацией образующихся цианоацетамидов по Дикману.<sup>14</sup>

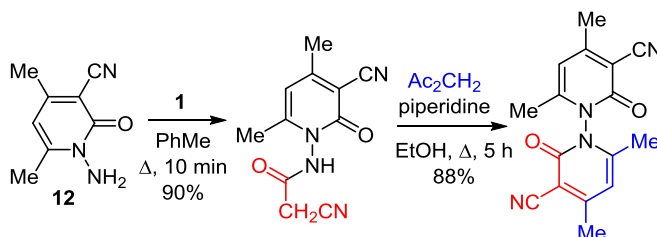


R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> = Me, Et, R<sup>1</sup> + R<sup>2</sup> = (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>

Последовательная обработка азолита **1** первичными или вторичными аминами и далее (MeO)<sub>2</sub>CR<sup>3</sup>NMe<sub>2</sub> и N<sub>2</sub>H<sub>4</sub>·H<sub>2</sub>O приводит к получению новых 3-аминопиразол-4-карбоксамидов.<sup>15</sup>

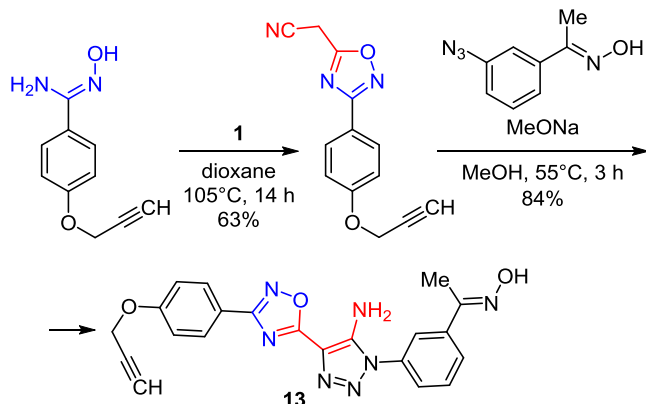


Интересный подход к синтезу 1,1'-бипиридинов, основанный на реакции продукта цианоацетилирования 1-аминопиридина **12** с различными 1,3-дизэлектрофилами, представлен в работе 2016 г.<sup>16</sup>

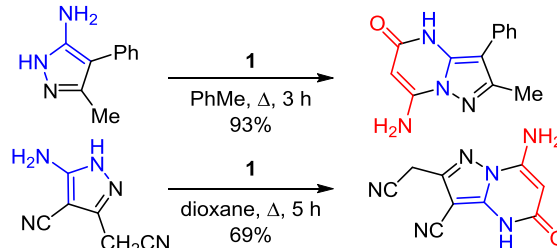


**Реакции гетероциклизации**

При наличии в структуре субстрата нескольких нуклеофильных центров реакция цианоацетилирования может иметь каскадный характер и приводить к продуктам

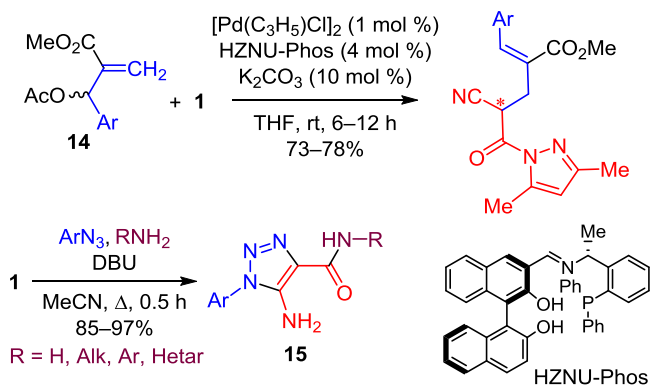


дальнейшей гетероциклизации. Так, взаимодействие амидоксимов с азолитом **1** приводит к образованию 5-цианометил-1,2,4-оксадиазолов.<sup>17,18</sup> В частности, этим способом было получено соединение **13** – новый эффективный ингибитор онкогенной микроРНК miR-21.<sup>18</sup> 3(5)-Аминопиразолы, незамещенные по эндоциклическим атомам азота, вступают в каскадные реакции с азолитом **1** с образованием пиразоло[1,5-*a*]пиримидинов.<sup>7,19</sup>

**Реакции цианоацетилпиразола в качестве метиленактивного соединения**

Будучи признанной альтернативой циануксусному эфиру в реакциях *N*-цианоацетилирования, азолит **1** находит пока ограниченное применение как метиленактивное соединение. В качестве недавних примеров проявления нуклеофильных свойств у азолита **1** можно привести регио- и стереоселективное *C*-аллилирование по Цудзи–Тросту с помощью аддуктов Мориты–Бейлиса–Хиллмана **14**.<sup>20</sup>

Взаимодействие арилизидов с первичными аминами и цианоацетилпиразолом **1** в условиях одноконтурного синтеза в присутствии основания с высокими выходами приводит к продуктам тандемной реакции Димрота – аммонолиза – триазол-4-карбоксамидам **15**.<sup>21</sup>



Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (тема 0795-2020-0010).

**Список литературы**

- Ried, W.; Meyer, A. *Chem. Ber.* **1957**, *90*, 2841.
- Chigorina, E. A.; Dotsenko, V. V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2012**, *48*, 1133. [Химия гетероцикл. соединений **2012**, 1216.]
- Chigorina, E. A. *Synlett* **2014**, 453.
- Edraki, N.; Iraj, A.; Firuzi, O.; Fattahi, Y.; Mahdavi, M.; Foroumadi, A.; Khoshneviszadeh, M.; Shafiee, A.; Miri, R. *J. Iran. Chem. Soc.* **2016**, *13*, 2163.
- Iraj, A.; Firuzi, O.; Khoshneviszadeh, M.; Tavakkoli, M.; Mahdavi, M.; Nadri, H.; Edraki, N.; Miri, R. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, *141*, 690.
- Gouda, M. A.; Sherif, Y. E.-S.; Elsherbini, M. S. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2014**, *189*, 1633.
- Ghozlan, S. A. S.; Ramadan, M. A.; Abdelmoniem, A. M.; Abdelhamid, I. A. *ARKIVOC* **2019**, (v), 30.
- Fadda, A. A.; Abd El Salam, M.; Tawfik, E. H.; Anwar, E. M.; Etman, H. A. *RSC Adv.* **2017**, *7*, 39773.
- Abdelmoniem, A. M.; Ghozlan, S. A. S.; Abdelwahab, H. M.; Abdelhamid, I. A. *J. Heterocycl. Chem.* **2019**, *56*, 2637.
- Madhavi, K.; Soumya, K. R.; Subhashini, C. *Res. J. Pharm. Biol. Chem. Sci.* **2017**, *8*, 387.
- Ammar, Y. A.; Abbas, S. Y.; Fouad, S. A.; Salem, M. A.; El-gaby, M. S. A. *J. Iran. Chem. Soc.* **2019**, *16*, 639.
- Sanad, S. M. H.; Elwahy, A. H. M.; Abdelhamid, I. A. *ARKIVOC* **2018**, (vii), 39.
- Hebshy, A. M. S.; Abdelhamid, I. A.; Elwahy, A. H. M. *ARKIVOC* **2018**, (v), 109.
- Chigorina, E. A.; Bespalov, A. V.; Dotsenko, V. V. *Russ. J. Gen. Chem.* **2019**, *89*, 2018. [*Журн. общ. химии* **2019**, *89*, 1520.]
- Demjén, A.; Alföldi, R.; Angyal, A.; Gyuris, M.; Hackler, L., Jr.; Szebeni, G. J.; Wölfling, J.; Puskás, L. G.; Kanizsai, I. *Arch. Pharm.* **2018**, *351*, 1800062.
- Khidre, R. E.; Rodini, I. A. M.; Ibrahima, D. A. *ARKIVOC* **2016**, (v), 301.
- Brand, S.; Ko, E. J.; Viayna, E.; Thompson, S.; Spinks, D.; Thomas, M.; Sandberg, L.; Francisco, A. F.; Jayawardhana, S.; Smith, V. C.; Jansen, C.; De Rycker, M.; Thomas, J.; MacLean, L.; Osuna-Cabello, M.; Riley, J.; Scullion, P.; Stojanovski, L.; Simeons, F. R. C.; Epemolu, O.; Shishikura, Y.; Crouch, S. D.; Bakshi, T. S.; Nixon, C. J.; Reid, I. H.; Hill, A. P.; Underwood, T. Z.; Hindley, S. J.; Robinson, S. A.; Kelly, J. M.; Fiandor, J. M.; Wyatt, P. G.; Marco, M.; Miles, T. J.; Read, K. D.; Gilbert, I. H. *J. Med. Chem.* **2017**, *60*, 7284.
- Naro, Y.; Ankenbruck, N.; Thomas, M.; Tivon, Y.; Connelly, C. M.; Gardner, L.; Deiters, A. *J. Med. Chem.* **2018**, *61*, 5900.
- Metwally, N. H.; Abdelrazek, F. M.; Eldaly, S. M. *Res. Chem. Intermed.* **2016**, *42*, 1071.
- Pei-Sen, G.; Jin-Lei, Z.; Ning, L.; Jiang, Z. Z.; Yang, Y.; Zi-Wei, G.; Weiqiang, Z.; Li-Wen, X. *Appl. Organomet. Chem.* **2017**, *32*, e4166.
- Pokhodylo, N.; Shyuka, O.; Matiychuk, V. *Med. Chem. Res.* **2014**, *23*, 2426.