

УДК 547.771 + 547.796.1

Н.В.Панасенко, М.К.Братенко, М.В.Вовк

СИНТЕЗ 1-ЗАМІЩЕНИХ 5-ПІРАЗОЛІЛТЕТРАЗОЛІВ

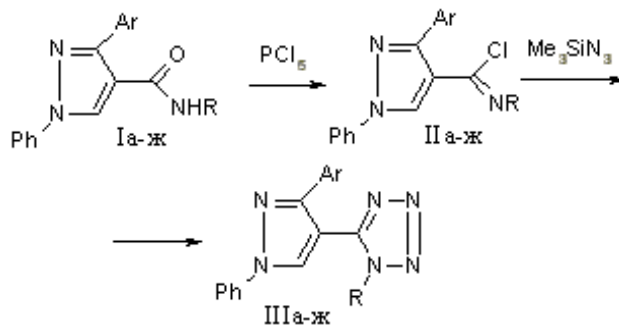
Розроблено метод синтезу 1-метил(феніл)-5-піразолілтетразолів, який ґрунтується на взаємодії піразол-4-карбоксимідоїлхлоридів із триметилсилілазидом.

ВСТУП. Сполуки ряду тетразолу належать до азотовмісної гетероциклічної системи із широким спектром терапевтичної дії [1, 2], яка включає неврологічну, серцево-судинну, протизапальну, протиалергійну, протимікробну та інші види активності. Особливо інтенсивний розвиток хімії тетразолу спостерігається впродовж останніх двох десятиліть, що обумовлено відкриттям у 1988 році фахівцями фірми Dupont антигіпертензивного препарату Лозартан [3–5], який містить 5-арилтетразольний фрагмент. Загалом виражену біоактивність похідних тетразолу пов'язують з тим, що тетразольна функція виявляє властивості метаболічно стабільного ізостеру карбоксильної групи [6]. З урахуванням антибактеріальних властивостей похідних піразол-3- [7] та піразол-4- [8, 9] карбонових кислот обґрунтованим є спрямований синтез раніше невідомих піразольних сполук, гетерофункціоналізованих у положенні 4 тетразольним фрагментом, який є свого роду “імітатором” карбоксильного замісника в біологічно активних системах.

ЕКСПЕРИМЕНТ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТИВ. Описані в літературі класичні варіанти синтезу 1,5-діалкіл(арил)заміщених тетразолів ґрунтуються на взаємодії імідоїлгалогенідів з азотистоводневою кислотою або її солями [1, 10]. Зокрема, автори праць [11, 12] вдало використали реакцію відповідних імідоїлхлоридів з азидом натрію в двофазній системі органічний розчинник—вода, яка при кімнатній температурі дозволяє отримувати цільові тетразоли з високими виходами. Саме тому видавалось доцільним реалізувати такий підхід і для одержання раніше невідомих 1-заміщених 5-піразолілтетразолів. Для цього вихідні аміді піразоліл-4-карбонових кислот (I а–ж) взаємодією із п'ятихлористим фосфором у киплячому толуолі бу-

ли гладко переведені в імідоїлхлориди (II а–ж), які використовувались для подальших перетворень без додаткової очистки.

На прикладі імідоїлхлориду (II а) показано, що його реакція з азидом натрію в двофазній системі хлороформ—вода в присутності міжфазного каталізатора триетилбензиламоній хлориду при кімнатній температурі впродовж 48 год перебігає неселективно і приводить до утворення суміші відповідного тетразолу і амід у співвідношенні 2:1. Такий експериментальний факт, найвірогідніше, обумовлений структурними параметрами імідоїлхлориду II а, який в положенні 3 піразольного циклу містить просторово утруднений фенільний замісник. За рахунок цього уповільнюється заміщення атома хлору на азидогрупу і стає можливим конкурентне приєднання води до активованого імідоїльного зв'язку.



I—III: R=Me, Ar=Ph (а), 4-FC₆H₄ (б), 4-ClC₆H₄ (в), 1-бензофуран-2-іл (г); R=Ph, Ar=Ph (д), 4-FC₆H₄ (е), 4-ClC₆H₄ (є), 1-бензофуран-2-іл (ж).

Для виключення подібного роду побічних процесів у синтезі 4-заміщених 5-піразолілтетразолів (III а–ж) у ролі джерела азидогрупи нами використаний доступний триметилсилілазид. Встановлено, що нагрівання імідоїлхлоридів II а–ж з

надлишком останнього впродовж 3 год у киплячому толуолі приводить до цільових сполук із виходами 71—84 %. Запропонований метод може виявитись досить ефективним і для отримання інших типів тетразолів із стерично утрудненими замісниками.

Структура одержаних тетразолів (III а–ж) надійно узгоджується із результатами вимірів їх ЯМР ^1H , ^{13}C та хроматомас-спектрів. При цьому найбільш доказовими є спектри ЯМР ^{13}C , в яких атоми вуглецю в положенні 5 тетразольного циклу поглинають у діапазоні 131—132 м.ч., а відповідні атоми в положенні 4 піразольного циклу — в діапазоні 103—104 м.ч.

З метою пошуку потенційних біоактивних речовин була досліджена антимікробна активність синтезованих сполук по відношенню до 5 штамів бактерій (*S.typhimurium* 4414, *P.mirabilis* 410, *S.aureus* ATCC №25923, *P.aeruginosa* ATCC №27853, *B.subtilis* ATCC №6633) та 2 штамів мікрокопічних грибків (*C.albicans*, *S.cerevisiae* 61). Отримані результати засвідчили, що тестовані речовини не виявляють вираженої бактерицидної та фунгіцидної дії.

^1H -спектри сполук у KBr записані на приладі UR-20. Спектри ЯМР ^1H та ^{13}C в ДМСО- d_6 виміряні на приладі Bruker Avance DRX-500 (500.13, 125.75 МГц відповідно), внутрішній стандарт — ТМС. Хроматомас-спектри одержані на приладі PE SCXAPI 150 EX, детектори UV (250 нм) та ELSOJ.

N-Заміщені 1-феніл-1H-піразол-4-карбоксаміди (I а–ж) синтезовані по методу [13].

N-Метил-1-феніл-1H-піразол-4-карбоксамід (I а). Вихід 77 %, т.пл. 163—164 °С. ^1H -спектр, ν , cm^{-1} : 1665 (C=O), 3270 (N–H). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.77 д (3H, CH_3 , $J=4.0$ Гц), 7.38–7.91 м (10 $\text{H}_{\text{аром}}$), 8.18 д (1H, NH, $J=4.0$ Гц), 8.87 с (1H, H^5).

Знайдено, %: C 73.82; H 5.53; N 14.88. $[\text{M}+1]^+$ 278 С. $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}$. Вираховано, %: C 73.63; H 5.45; N 15.15. М 277.33.

N-Метил-1-(4-фторофеніл)-1H-піразол-4-карбоксамід (I б). Вихід 91 %, т.пл. 186—187 °С. ^1H -спектр, ν , cm^{-1} : 1660 (C=O), 3280 (N–H). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.76 д (3H, CH_3 , $J=4.1$ Гц), 7.25–7.98 м (9 $\text{H}_{\text{аром}}$), 8.21 д (1H, NH, $J=4.1$ Гц), 8.88 с (1H, H^5).

Знайдено, %: C 68.86; H 4.70; N 14.49. $[\text{M}+1]^+$ 296. $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{FN}_3\text{O}$. Вираховано, %: C 69.14; H 4.78; N 14.23. М 295.32.

N-Метил-1-(4-хлорофеніл)-1H-піразол-4-карбоксамід (I в). Вихід 86 %, т.пл. 197—198 °С. ^1H -спектр, ν , cm^{-1} : 1665 (C=O), 3275 (N–H). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.74 д (3H, CH_3 , $J=4.0$ Гц), 7.39–8.00 м (9 $\text{H}_{\text{аром}}$), 8.23 д (1H, NH, $J=4.0$ Гц), 8.91 с (1H, H^5).

Знайдено, %: C 65.20; H 4.57; N 13.55. $[\text{M}+1]^+$ 312. $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{ClN}_3\text{O}$. Вираховано, %: C 65.49; H 4.53; N 13.48. М 311.77.

N-Метил-1-(1-бензофуран-2-іл)-1H-піразол-4-карбоксамід (I г). Вихід 72 %, т.пл. 179—180 °С. ^1H -спектр, ν , cm^{-1} : 1660 (C=O), 3275 (N–H). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.83 д (3H, CH_3 , $J=4.1$ Гц), 7.29–7.94 м (10 $\text{H}_{\text{аром}}$), 8.32 д (1H, NH, $J=4.1$ Гц), 8.99 с (1H, H^5).

Знайдено, %: C 71.65; H 4.79; N 13.52. $[\text{M}+1]^+$ 318. $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2$. Вираховано, %: C 71.91; H 4.76; N 13.24. М 317.35.

N-Феніл-1-феніл-1H-піразол-4-карбоксамід (I д). Вихід 96 %, т.пл. 214—215 °С. ^1H -спектр, ν , cm^{-1} : 1670 (C=O), 3290 (N–H). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 7.10 т (1 $\text{H}_{\text{аром}}$, $J=7.8$ Гц), 7.3–7.47 м (7 $\text{H}_{\text{аром}}$), 7.59 т (2 $\text{H}_{\text{аром}}$, $J=8.0$ Гц), 7.71 д (2 $\text{H}_{\text{аром}}$, $J=8.2$ Гц), 7.89 д (2 $\text{H}_{\text{аром}}$, $J=8.0$ Гц), 7.98 д (2 $\text{H}_{\text{аром}}$, $J=8.2$ Гц) 9.10 с (1H, H^5), 10.24 с (1H, NH).

Знайдено, %: C 77.64; H 4.98; N 12.59. $[\text{M}+1]^+$ 340. $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{N}_3$. Вираховано, %: C 77.86; H 5.05; N 12.38. М 339.40.

N-Феніл-1-(4-фторофеніл)-1H-піразол-4-карбоксамід (I е). Вихід 74 %, т.пл. 194—195 °С. ^1H -спектр, ν , cm^{-1} : 1675 (C=O), 3295 (N–H). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 7.11 т (1 $\text{H}_{\text{аром}}$, $J=7.8$ Гц), 7.27–7.43 м (5 $\text{H}_{\text{аром}}$), 7.59 т (2 $\text{H}_{\text{аром}}$, $J=8.0$ Гц), 7.72 д (2 $\text{H}_{\text{аром}}$, $J=8.2$ Гц), 7.90–7.98 м (4 $\text{H}_{\text{аром}}$), 9.12 с (1H, H^5), 10.23 с (1H, NH).

Знайдено, %: C 73.78; H 4.49; N 11.55. $[\text{M}+1]^+$ 358. $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{FN}_3\text{O}$. Вираховано, %: C 73.94; H 4.51; N 11.76. М 357.39.

N-Феніл-1-(4-хлорофеніл)-1H-піразол-4-карбоксамід (I є). Вихід 81 %, т.пл. 224—225 °С. ^1H -спектр, ν , cm^{-1} : 1670 (C=O), 3295 (N–H). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 7.11 т (1 $\text{H}_{\text{аром}}$, $J=7.8$ Гц), 7.33–7.44 м (3 $\text{H}_{\text{аром}}$), 7.52 д (2 $\text{H}_{\text{аром}}$, $J=7.2$ Гц), 7.59 т (2 $\text{H}_{\text{аром}}$, $J=7.2$ Гц), 7.71 д (2 $\text{H}_{\text{аром}}$, $J=8.0$ Гц), 7.91 д (2 $\text{H}_{\text{аром}}$, $J=7.6$ Гц), 7.96 д (2 $\text{H}_{\text{аром}}$, $J=7.6$ Гц).

Знайдено, %: C 70.88; H 4.28; N 11.51. $[\text{M}+1]^+$ 374. $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{ClN}_3\text{O}$. Вираховано, %: C 70.68; H 4.31; N 11.24. М 373.85.

N-Феніл-1-(1-бензофуран-2-іл)-1H-піразол-4-карбоксамід (I ж). Вихід 72 %, т.пл. 172—173 °С.

ІЧ-спектр, ν , см^{-1} : 1670 (C=O), 3290 (N–H). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 7.14 т (1H_{аром}, $J=7.6$ Гц), 7.27–7.78 м (12H_{аром}), 7.99 д (2H_{аром}, $J=7.6$ Гц), 9.24 с (1H, H⁵), 10.3 с (1H, NH).

Знайдено, %: С 75.74; Н 4.48; N 11.28. $[\text{M}+1]^+$ 380. $\text{C}_{24}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2$. Вирахувано, %: С 75.98; Н 4.52; N 11.07. М 379.42.

1-Заміщені 5-(3-арил-1-феніл-1H-піразол-4-іл)-1H-тетразоли (III а–ж). Суміш 0.003 моль амідю I а–ж та 0.67 г (0.0032 моль) п'ятихлористого фосфору в 10 мл толуолу кип'ятили при перемішуванні 2 год, охолоджували до кімнатної температури і насичували сірчистим газом. Розчинник випарювали у вакуумі, залишок розчиняли в 10 мл толуолу, добавляли 1 мл триметилселілазиду і кип'ятили 3 год. Реакційну суміш випарювали у вакуумі, до твердого залишку додавали 20 мл води, осад відфільтрували, сушили на повітрі та кристалізували з етанолу.

5-(1,3-Дифеніл-1H-піразол-4-іл)-1-метил-1H-тетразол (III а). Вихід 75 %, т.пл. 96–97 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 4.10 с (3H, CH₃), 7.24–7.63 м (10H_{аром}), 9.14 с (1H, H⁵піразол). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.ч.: 33.92 (CH₃), 103.85 (C⁴), 120.17, 127.11, 127.75, 128.77, 129.53, 129.99, 130.65, 136.45 (C_{аром}), 132.295 (C⁵), 147.14 (C⁵), 151.66 (C³).

Знайдено, %: С 67.78; Н 4.64; N 27.52. $[\text{M}+1]^+$ 303. $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_6$. Вирахувано, %: С 67.54; Н 4.67; N 27.80. М 302.34.

5-[1-Феніл-3-(4-фторофеніл)-1H-піразол-4-іл]-1-метил-1H-тетразол (III б). Вихід 84 %, т.пл. 159–160 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 4.06 с (3H, CH₃), 7.27–7.69 м (7H_{аром}), 7.99 д (2H_{аром}, $J=7.2$ Гц), 9.18 с (1H, H⁵піразол). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.ч.: 34.37 (CH₃), 103.99 (C⁴), 111.45 д ($^2J_{\text{C-F}}=22.3$ Гц), 118.96, 124.71, 127.94, 129.63, 129.88, 129.95, 138.79 (C_{аром}), 131.22 (C⁵), 148.62 (C⁵), 150.06 (C³), 162.40 д ($^1J_{\text{C-F}}=256.20$ Гц).

Знайдено, %: С 63.48; Н 3.98; N 26.50. $[\text{M}+1]^+$ 321. $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{FN}_6$. Вирахувано, %: С 63.74; Н 4.09; N 26.24. М 320.33.

5-[1-Феніл-3-(4-хлорофеніл)-1H-піразол-4-іл]-1-метил-1H-тетразол (III в). Вихід 73 %, т.пл. 146–147 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 4.07 с (3H, CH₃), 7.44–7.87 м (7H_{аром}), 7.99 д (2H_{аром}, $J=7.6$ Гц), 9.19 с (1H, H⁵піразол). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.ч.: 33.78 (CH₃), 104.05 (C⁴), 119.43, 127.49, 127.87, 128.39, 129.64, 129.89, 130.70, 138.15 (C_{аром}), 132.15 (C⁵), 147.29 (C⁵), 151.23 (C³).

Знайдено, %: С 60.78; Н 3.82; N 24.67. $[\text{M}+1]^+$ 337. $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{ClN}_6$. Вирахувано, %: С 60.63; Н 3.89; N 24.95. М 336.79.

5-[3-(1-Бензофуран-2-іл)-1-феніл-1H-піразол-4-іл]-1-метил-1H-тетразол (III з). Вихід 78 %, т.пл. 178–179 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 4.14 с (3H, CH₃), 7.30–7.74 м (8H_{аром}), 8.03 д (2H_{аром}, $J=7.0$ Гц), 9.26 с (1H, H⁵піразол). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.ч.: 34.46 (CH₃), 104.28 (C⁴), 106.21, 111.14, 119.17, 121.68, 123.35, 125.32, 127.69, 127.86, 129.70, 138.63, 142.10, 147.58 (C_{аром}), 131.51 (C⁵), 148.08 (C⁵), 154.03 (C³).

Знайдено, %: С 66.38; Н 4.16; N 24.75. $[\text{M}+1]^+$ 343. $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{N}_6\text{O}$. Вирахувано, %: С 66.66; Н 4.12; N 24.55. М 342.36.

5-(1,3-Дифеніл-1H-піразол-4-іл)-1-феніл-1H-тетразол (III д). Вихід 73 %, т.пл. 128–129 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 7.22–7.60 м (13H_{аром}), 7.91 д (2H_{аром}, $J=7.6$ Гц), 9.01 с (1H, H⁵піразол). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.ч.: 103.99 (C⁴), 118.75, 124.66, 126.96, 127.33, 128.51, 128.54, 129.41, 129.65, 129.99, 130.97, 133.29, 138.65 (C_{аром}), 131.57 (C⁵), 148.38 (C⁵), 150.87 (C³).

Знайдено, %: С 72.78; Н 4.46; N 22.85. $[\text{M}+1]^+$ 365. $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{N}_6$. Вирахувано, %: С 72.51; Н 4.43; N 23.06. М 364.41.

5-[1-Феніл-3-(4-фторофеніл)-1H-піразол-4-іл]-1-феніл-1H-тетразол (III е). Вихід 87 %, т.пл. 136–137 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 7.11–7.73 м (12H_{аром}), 7.96 д (2H_{аром}, $J=8.0$ Гц), 9.00 с (1H, H⁵піразол). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.ч.: 103.99 (C⁴), 115.48 д ($^2J_{\text{C-F}}=22.6$ Гц), 118.77, 124.71, 127.31, 129.22, 129.28, 129.40, 129.65, 130.06, 130.28, 138.66 (C_{аром}), 131.60 (C⁵), 148.21 (C⁵), 149.93 (C³), 162.20 д ($^1J_{\text{C-F}}=257.30$ Гц).

Знайдено, %: С 69.27; Н 4.01; N 21.69. $[\text{M}+1]^+$ 383. $\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{FN}_6$. Вирахувано, %: С 69.10; Н 3.95; N 21.98. М 382.40.

5-[1-Феніл-3-(4-хлорофеніл)-1H-піразол-4-іл]-1-феніл-1H-тетразол (III е). Вихід 71 %, т.пл. 161–162 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 7.27–7.73 м (12H_{аром}), 7.90 д (2H_{аром}, $J=8.0$ Гц), 8.98 с (1H, H⁵піразол). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.ч.: 104.03 (C⁴), 118.82, 124.78, 128.12, 128.58, 128.63, 128.79, 129.41, 129.66, 129.82, 130.11, 133.29, 133.40 (C_{аром}), 131.74 (C⁵), 148.13 (C⁵), 149.67 (C³).

Знайдено, %: С 66.02; Н 3.82; N 21.21. $[\text{M}+1]^+$ 399. $\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{ClN}_6$. Вирахувано, %: С 66.25; Н 3.79; N 21.07. М 398.86.

5-[3-(1-Бензофуран-2-іл)-1-феніл-1H-піразол-4-іл]-1-феніл-1H-тетразол (III ж). Вихід 82 %, т.пл. 148—149°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 7.09 с ($1\text{H}_{\text{аром}}$), 7.23–7.64 м ($12\text{H}_{\text{аром}}$), 7.95 д ($2\text{H}_{\text{аром}}$, $J = 7.6$ Гц), 9.11 с (1H , H^5 піразол). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.ч.: 104.29 (C^4), 105.05, 111.12, 119.01, 121.50, 123.29, 124.33, 125.15, 127.58, 127.73, 129.40, 129.73, 129.95, 133.54, 138.46, 141.88, 153.90 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 132.04 (C^5), 142.18 (C^5), 147.64 (C^3).

Знайдено, %: С 71.49; Н 3.82; N 20.54. $[\text{M} + 1]^+$ 405. $\text{C}_{24}\text{H}_{16}\text{N}_6\text{O}$. Вирахувано, %: С 71.28; Н 3.99; N 20.78. М 404.43.

РЕЗЮМЕ. Розроблено метод синтезу 1-метил(феніл)-5-піразолілтетразолов, оснований на взаємодії піразол-4-карбоксімідоілхлоридів з триметилсилілазидом.

SUMMARY. The method of the synthesis of 1-methyl(phenyl)-5-pyrazolyltetrazoles based on interaction of pyrazol-4-carboximidoylchlorides with trimethylsilylazide has been developed.

Буковинський державний медичний університет, Чернівці
Інститут органічної хімії НАН України, Київ

ЛІТЕРАТУРА

1. Wittenberger S.J. // Org. Prep. Proced. Int. -1994. -**26**, № 5. -P. 499—553.
2. Middlemiss D., Watson S.P. // Tetrahedron. -1950. -**46**. -P. 13049—13080.
3. Eur. Pat. 025310. C07 D/233/68. -Publ. 01.20.1988.
4. Duncia J.V., Piece M.E., Santella J.B. // J. Org. Chem. -1991. -**56**, № 7. -P. 2395—2400.
5. Wong P.C., Price W.A., Chin A.T. et al // Hypertension. -1990. -**15**. -P. 459—466.
6. Singh H., Chaule A.S., Kapoor V.K. et al. // Prod. Med. Chem. -1980. -**17**. -P. 151—183.
7. Pat. Ger. 2612155. C07 D/405/04. -Publ. 14.10.1976.
8. Akbas E., Berber I. // Eur. J. Med. Chem. -2005. -**40**. -P. 401—405.
9. Cecchi L., Melani F., Palazzino G. et al. // Farmaco. -1984. -**39**, № 11. -P. 953—962.
10. Butler R.N. Comprehensive Hetrocyclic Chemistry / Eds. A.R.Katritzki, C.W.Rees. -Oxford: Pergamon Press, 1984. -Vol. 5. -P. 791—838.
11. Смолий О.Б., Броварец В.С., Пироженко В.В., Драч Б.С. // Журн. общ. химии. -1988. -**58**, № 11. -С. 2192—3197.
12. Artomonova T.V., Zhivich A.V., Dubinskii M.Yu., Koldobskii G.I. // Synthesis. -1996. -№ 12. -P. 1428—1430.
13. Братенко М.К., Черноус В.А., Вовк М.В. // Журн. орган. химии. -2001. -**37**. -С. 587—590.

Надійшла 03.09.2012