

Т. В. Шокол^{1*}, Н. В. Горбуленко¹, А. В. Туров¹, В. П. Хияля¹

**СИНТЕЗ 6-АЛКИЛ-4-[5-ДИАЛКИЛАМИНОМЕТИЛ-
4-(4-МЕТИЛ-1,3-ТИАЗОЛ-2-ИЛ)-1H-ПИРАЗОЛ-3-ИЛ]-
1,3-БЕНЗЕНДИОЛОВ**

6-Алкил-7-гидрокси-2-диалкиламинометил-3-(4-метил-1,3-тиазол-2-ил)-4*H*-хромен-4-оны под действием гидразингидрата рециклизуются в 6-алкил-4-[5-диалкиламинометил-4-(4-метил-1,3-тиазол-2-ил)-1*H*-пиразол-3-ил]-1,3-бензендиолы.

Ключевые слова: 6-алкил-4-[5-диалкиламинометил-4-(4-метил-1,3-тиазол-2-ил)-1*H*-пиразол-3-ил]-1,3-бензендиолы, 3-арил-4-гетарилпиразолы, 2-диалкиламинометил-3-тиазолилхромоны, 3-тиазолил-2-хлорметилхромоны.

За последние 20 лет на фоне стабильно высокого роста количества публикаций, посвящённых синтезу и изучению свойств производных пиразола, заметно возрос интерес к функционализированным производным 3-арил-4-арил(гетарил)пиразола. Это обусловлено широким спектром биологической активности, которую проявляют эти соединения, и перспективностью использования их как строительных блоков для дизайна конденсированных пиразолсодержащих систем с полезными свойствами [1–3]. Ряд производных 3-арил-4-арил(гетарил)пиразолов проявляет антигерпетическую [4], антигрибковую, антибактериальную [5], фунгицидную, гербицидную, рострегулирующую [6, 7] активность. Некоторые из них изучаются как препараты для лечения заболеваний нервной системы (церебральная ишемия), болезней сердца и желудочно-кишечного тракта [8], обладают противовоспалительным, анальгетическим, гипотензивным, антиаритмическим, тромбоцитантиагрегационным [9], гипогликемическим, противовирусным и нейролептическим [4] действием. Производные 3-(2,4-дигидроксифенил)-4-арил(гетарил)пиразола признаны новым классом H_{Sp90} ингибиторов и могут найти применение в терапии некоторых видов рака [10, 11].

Для синтеза пиразолов широко используется реакция 3-(гет)арилхромонов с гидразинами, позволяющая получать производные 2-(пиразол-3-ил)фенола с (гет)арильным заместителем в положении 4 и разнообразными заместителями (H, CF₃, Me, CO₂Et, CO₂H, CONHNH₂, CONHalk, NH₂, (CH₂)₂CO₂H) в положении 5 пиразольного цикла [12, 13]. 2-(Пиразол-3-ил)фенолы с диалкиламинометильным заместителем в положении 4 пиразольного цикла были синтезированы рециклизацией 3-диалкиламинометилхромонов под действием гидразингидрата [14].

В настоящей работе представлены данные по получению ансамблей пиразолилтиазольных бигетероциклов с диалкиламинометильными заместителями в положении 5 пиразольного кольца при использовании как базовых соединений 2-диалкиламинометильных производных 3-(4-метил-1,3-тиазол-2-ил)хромона **1a, c, d**, **2a–c, e, f** [15], так и вновь синтезированных 2-[4-(4-фторфенил)- и 2-[4-(3-хлорфенил)пиперазинометил]хромонов **1f** и **2g**. Последние получены при аминировании 2-хлорметилхромонов **3** и **4** 1-(4-фторфенил)- и (3-хлорфенил)пиперазинами по методике [15, 16].

Пиразолы **5a,c,d,f** и **6a-c,e-g** – бесцветные кристаллические соединения, нерастворимые в воде, хорошо растворимые в 2 н. NaOH, дают характерное синее окрашивание со спиртовым раствором FeCl₃ вследствие образования хелатного комплекса с фенольным гидроксилом, стерически благоприятно расположенным к атому азота в пиразольном кольце.

Для спектров ЯМР ¹H соединений **5a,c,d,f** и **6a-c,e-g**, записанных в ДМСО-d₆, характерно наличие трёх слабополюных синглетов, обменивающихся с D₂O. В наиболее слабополюной области (12.58–13.13 м. д.) находится сигнал NH-протона пиразольного ядра, а в области 9.11–10.18 м. д. – сигналы протонов гидроксильных групп (табл. 2). Вследствие прототропии (**A** ⇌ **B**) эти сигналы уширены. Для соединения **6a** наблюдается удвоение сигналов протонов NH (12.77 (**A**) и 13.13 м. д. (**B**)) и 3-OH (9.38 (**B**) и 9.44 м. д. (**A**)). Отнесение таутомеров **A** и **B** проведено на основании химических сдвигов протонов NH и 3-OH и их интегральной интенсивности. Слабополюный сигнал у пары пиков протонов NH мы относим к таутомеру **B** из-за участия в образовании внутримолекулярной водородной связи с атомом кислорода гидроксигруппы, что всегда сопровождается парамагнитным сдвигом. Из интегральной интенсивности пиков следует, что в более слабом поле находится сигнал 3-OH таутомера **A**. Соотношение таутомеров **A** и **B** составляет 7:3.

Сигнал протонов метиленовой группы аминотетильного заместителя у пиразолов **5a,c,d,f** и **6a-c,e-g** смещается в сильное поле на 0.5 м. д. по сравнению с аналогичным сигналом в исходных 2-диалкиламинохроменах **1a,c,d,f** и **2a-c,e-g**.

Отнесение большинства сигналов ароматических протонов соединений **5** и **6** сомнений не вызывает и следует из их мультиплетности. Менее определённым является отнесение двух близкорасположенных синглетов с химическими сдвигами 6.93 и 6.85 м. д. пиразола **5c**, а также сигналов алифатических протонов аминного остатка. Для их надёжного отнесения мы записали спектр COSY-90 (рис. 1, 2).

Корреляции в спектре COSY-90 различаются по интенсивности. Наибольшая площадь пиков соответствует геминальным КССВ. По мере уменьшения значения КССВ уменьшается и интенсивность корреляционных пиков. Эту закономерность можно использовать для уточнения отнесений. Так, например, сигнал при 2.89 м. д. имеет одну интенсивную корреляцию с сигналом геминального протона при 1.95 м. д. и две корреляции меньшей интенсивности с сигналами вицинальных протонов при 1.55 и 1.21–1.25 м. д. Аналогичное рассмотрение всех других корреляций позволяет сделать отнесения сигналов (рис. 2).

Малоинтенсивная корреляция между сигналом ароматического протона с химическим сдвигом 6.93 м. д. и сигналом метильных протонов при 2.40 м. д. отражает наличие ССВ через 4 химические связи между 4-метиленовой группой тиазольного цикла и соседним с ним протоном Н-5 (рис. 2).

Таким образом, рециклизацией 6-алкил-7-гидрокси-2-диалкиламинометил-3-(4-метил-1,3-тиазол-2-ил)-4H-хромен-4-онов под действием гидразингидрата были синтезированы 6-алкил-4-[5-диалкиламинометил-4-(4-метил-1,3-тиазол-2-ил)-1H-пиразол-3-ил]-1,3-бенздиолы, являющиеся потенциальными биологически активными соединениями.

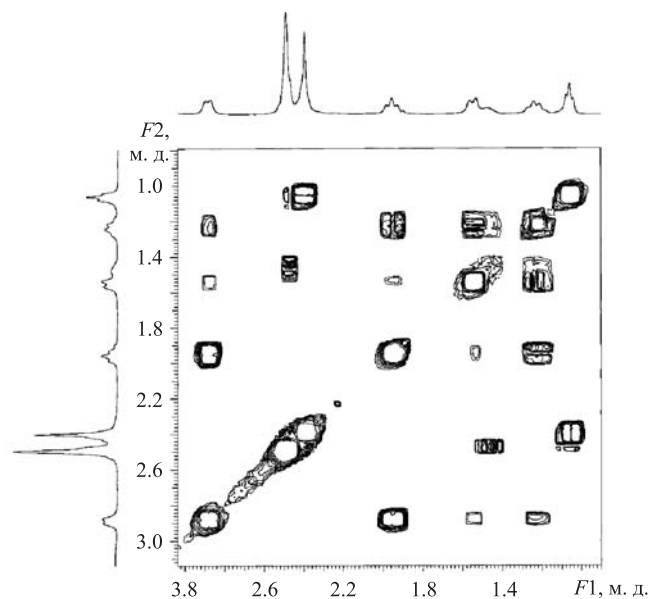


Рис. 1. Фрагмент спектра COSY, соответствующий сигналам алифатических протонов соединения **5c**

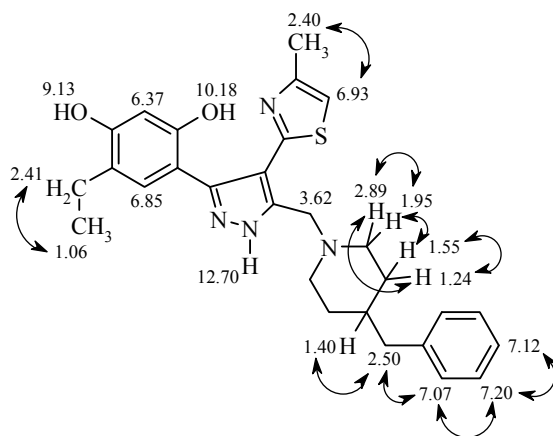


Рис. 2. Корреляции, найденные в спектре COSY соединения **5c**

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H записаны на спектрометре Varian Mercury 400 (400 МГц) в ДМСО- d_6 , внутренний стандарт ТМС. В эксперименте COSY-90 обрабатывалась матрица 4048×4048 . Элементный анализ выполнен на Perkin Elmer CHN анализаторе. Температуры плавления определены на малогабаритном столике Voetius с наблюдательным устройством РНМК 0.5 фирмы VEB Analytic. Ход реакций и чистоту полученных соединений контролировали методом ТСХ на пластинах Silufol UV-254, элюент CHCl_3 -MeOH, 9:1.

7-Гидрокси-3-(4-метил-1,3-тиазол-2-ил)-2-[4-(4-фторфенил)пиперазинометил]-6-этил-4H-хромен-4-он (1f). К раствору 0.33 г (1 ммоль) 7-гидрокси-3-(4-метил-1,3-тиазол-2-ил)-2-хлорметил-6-этил-4H-хромен-4-она (**3**) в 10 мл диоксана добавляют 0.36 г (2 ммоль) 1-(4-фторфенил)пиперазина, кипятят в течение 40 мин, выдерживают 1 сут при комнатной температуре, упаривают растворитель, остаток растирают в 50 мл воды, отфильтровывают осадок и перекристаллизовывают. Выход 0.40 г (83%). Т. пл. 169–170 °С (диоксан). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.23 (3H, т, $J = 7.2$, CH_2CH_3); 2.48

(3H, c, CH₃); 2.67 (2H, κ, $J = 7.2$, CH₂CH₃); 2.73 (4H, уш. с, CH₂NCH₂); 3.04 (4H, уш. с, CH₂N(Ar)CH₂); 4.31 (2H, с, 2-CH₂N); 6.80–6.91 (5H, м, H-8, NC₆H₄F); 7.15 (1H, с, H-5'); 7.81 (1H, с, H-5); 10.67 (1H, с, 7-OH). Найдено, %: С 65.07; Н 5.68; N 8.97; S 6.42. C₂₆H₂₆FN₃O₃S. Вычислено, %: С 65.12; Н 5.46; N 8.76; S 6.69.

7-Гидрокси-3-(4-метил-1,3-тиазол-2-ил)-6-пропил-2-[4-(3-хлорфенил)пиперазинометил]-4H-хромен-4-он (2g). Получен аналогично из 7-гидрокси-3-(4-метил-1,3-тиазол-2-ил)-6-пропил-2-хлорметил-4H-хромен-4-она (4) и 1-(3-хлорфенил)-

Т а б л и ц а 2

Спектры ЯМР ¹H соединений 5a,c,d,f и 6a–с,е–g

Соединение	Химические сдвиги, δ, м. д. (J, Гц)
5a	1.03 (3H, τ, $^3J = 7.2$, CH ₂ CH ₃); 2.32 (3H, с, CH ₃); 2.37 (2H, κ, $^3J = 7.2$, CH ₂ CH ₃); 2.49 (4H, уш. с, CH ₂ NCH ₂); 3.53 (4H, уш. с, CH ₂ OCH ₂); 3.76 (2H, с, 5'-CH ₂ N); 6.43 (1H, с, H-2); 6.84 (1H, с, H-5); 7.05 (1H, с, H-5''); 9.45 (1H, уш. с, 3-OH); 9.69 (1H, уш. с, 1-OH); 12.77 (1H, уш. с, NH)
5c*	1.06 (3H, τ, $^3J = 7.2$, CH ₂ CH ₃); 1.21–1.25 (2H, м, CH _{eq} CHCH _{eq}); 1.38–1.43 (1H, м, CHCH ₂ Ph); 1.55 (2H, д, $^2J = 12.8$, CH _{ax} CHCH _{ax}); 1.95 (2H, τ, $^2J = 12.8$, CH _{eq} NCH _{eq}); 2.40–2.48 (7H, м, CH ₃ , CH ₂ CH ₃ , CH ₂ Ph); 2.89 (2H, д, $^2J = 10.4$, CH _{ax} NCH _{ax}); 3.62 (2H, с, 5'-CH ₂ N); 6.37 (1H, с, H-2); 6.85 (1H, с, H-5); 6.93 (1H, с, H-5''); 7.07 (2H, д, $^3J = 7.6$, H-2'', 6''); 7.12 (1H, τ, $^3J = 7.6$, H-4'''); 7.20 (2H, τ, $^3J = 7.6$, H-3''', 5'''); 9.13 (1H, уш. с, 3-OH); 10.18 (1H, уш. с, 1-OH); 12.70 (1H, уш. с, NH)
5d	1.03 (3H, τ, $^3J = 7.2$, CH ₂ CH ₃); 2.12 (3H, с, NCH ₃); 2.32 (3H, с, 4''-CH ₃); 2.39–2.50 (10H, м, CH ₂ CH ₃ , 4CH ₂ пиперазин); 3.73 (2H, с, 5'-CH ₂ N); 6.42 (1H, с, H-2); 6.84 (1H, с, H-5); 7.06 (1H, с, H-5''); 9.47 (1H, уш. с, 3-OH); 9.76 (1H, уш. с, 1-OH); 12.78 (1H, уш. с, NH)
5f	1.04 (3H, τ, $^3J = 7.2$, CH ₂ CH ₃); 2.35 (3H, с, CH ₃); 2.41 (2H, κ, $^3J = 7.2$, CH ₂ CH ₃); 2.63 (4H, уш. с, CH ₂ NCH ₂); 3.05 (4H, уш. с, CH ₂ N(Ar)CH ₂); 3.86 (2H, с, 5'-CH ₂ N); 6.45 (1H, с, H-2); 6.87 (1H, с, H-5); 6.93–7.07 (5H, м, H-5'', C ₆ H ₄ F); 9.48 (1H, уш. с, 3-OH); 9.74 (1H, уш. с, 1-OH); 12.81 (1H, уш. с, NH)
6a	0.84 (3H, τ, $^3J = 7.2$, (CH ₂) ₂ CH ₃); 1.46–1.49 (2H, м, CH ₂ CH ₂ CH ₃); 2.33–2.44 (9H, м, CH ₃ , CH ₂ CH ₂ CH ₃ , CH ₂ NCH ₂); 3.54 (4H, уш. с, CH ₂ OCH ₂); 3.77 (2H, с, 5'-CH ₂ N); 6.43 (1H, с, H-2); 6.82 (1H, с, H-5); 7.06 (1H, с, H-5''); 9.38 (0.3H, уш. с, 3-OH (B)); 9.44 (0.7H, уш. с, 3-OH (A)); 9.67 (1H, уш. с, 1-OH); 12.77 (0.7H, уш. с, NH (A)); 13.13 (0.3H, уш. с, NH (B))
6b	0.87 (3H, τ, $^3J = 7.2$, (CH ₂) ₂ CH ₃); 1.41–1.52 (8H, м, CH ₂ CH ₂ CH ₃ , 3,4,5-CH ₂ пиперидин); 2.39–2.42 (9H, м, CH ₂ CH ₂ CH ₃ , CH ₃ , CH ₂ NCH ₂); 3.60 (2H, с, 5'-CH ₂ N); 6.37 (1H, с, H-2); 6.78 (1H, с, H-5); 6.95 (1H, с, H-5''); 9.11 (1H, уш. с, 3-OH); 10.12 (1H, уш. с, 1-OH); 12.58 (1H, уш. с, NH)
6c	0.84 (3H, τ, $^3J = 7.2$, (CH ₂) ₂ CH ₃); 1.17 (2H, м, CH _{eq} CHCH _{eq}); 1.44–1.48 (5H, м, CH ₂ CH ₂ CH ₃ , CHCH ₂ Ph, CH _{ax} CHCH _{ax}); 1.95 (2H, τ, $^2J = 13.4$, CH _{eq} NCH _{eq}); 2.30–2.32 (5H, м, CH ₃ , CH ₂ Ph); 2.46 (2H, τ, $^3J = 7.2$, CH ₂ CH ₂ CH ₃); 2.87 (2H, уш. с, CH _{ax} NCH _{ax}); 3.69 (2H, с, 5'-CH ₂ N); 6.42 (1H, с, H-2); 6.82 (1H, с, H-5); 7.07 (1H, с, H-5''); 7.13–7.17 (3H, м, H-2''', 6''', 4'''); 7.26 (2H, τ, $^3J = 7.6$, H-3''', 5'''); 9.39 (1H, уш. с, 3-OH); 9.76 (1H, уш. с, 1-OH); 12.73 (1H, уш. с, NH)
6e	0.83 (3H, τ, $^3J = 7.2$, (CH ₂) ₂ CH ₃); 1.42–1.46 (2H, м, CH ₂ CH ₂ CH ₃); 2.31–2.45 (11H, м, CH ₃ , CH ₂ CH ₂ CH ₃ , CH ₂ NCH ₂ , NCH ₂ Ar); 3.32 (4H, уш. с, CH ₂ N(CH ₂ Ar)CH ₂); 3.74 (2H, с, 5'-CH ₂ N); 5.97 (2H, с, OCH ₂); 6.43 (1H, с, H-2); 6.71 (1H, д, $^3J = 6.4$, H-7'''); 6.81–6.82 (3H, м, H-5, 4''', 6'''); 7.05 (1H, с, H-5''); 9.43 (1H, уш. с, 3-OH); 9.74 (1H, уш. с, 1-OH); 12.74 (1H, уш. с, NH)
6f	0.83 (3H, τ, $^3J = 6.8$, (CH ₂) ₂ CH ₃); 1.42–1.45 (2H, м, CH ₂ CH ₂ CH ₃); 2.32–2.34 (5H, м, CH ₃ , CH ₂ CH ₂ CH ₃); 2.61 (4H, уш. с, CH ₂ NCH ₂); 3.03 (4H, уш. с, CH ₂ N(Ar)CH ₂); 3.84 (2H, с, 5'-CH ₂ N); 6.45 (1H, с, H-2); 6.82 (1H, с, H-5); 6.90–7.04 (5H, м, H-5'', C ₆ H ₄ F); 9.48 (1H, уш. с, 3-OH); 9.69 (1H, уш. с, 1-OH); 12.81 (1H, уш. с, NH)
6g	0.89 (3H, τ, $^3J = 7.2$, (CH ₂) ₂ CH ₃); 1.46–1.49 (2H, м, CH ₂ CH ₂ CH ₃); 2.36 (2H, τ, $^3J = 7.2$, CH ₂ CH ₂ CH ₃); 2.40 (3H, с, CH ₃); 2.65 (4H, уш. с, CH ₂ NCH ₂); 3.16 (4H, уш. с, CH ₂ N(Ar)CH ₂); 3.78 (2H, с, 5'-CH ₂ N); 6.39 (1H, с, H-2); 6.68 (1H, д, $^3J = 8.0$, H-6'''); 6.77 (1H, д, $^3J = 8.0$, H-4'''); 6.80 (1H, с, H-5); 6.84 (1H, с, H-5''); 6.90 (1H, с, H-2'''); 7.12 (1H, τ, $^3J = 8.0$, H-5'''); 9.11 (1H, уш. с, 3-OH); 9.93 (1H, уш. с, 1-OH); 12.61 (1H, уш. с, NH)

* КССВ, значения которых меньше 4.0 Гц, измерить не удалось из-за уширения сигналов.

пиперазина. Выход 0.41 г (79%). Т. пл. 157–158 °С (EtOAc). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 0.99 (3H, т, J = 7.2, (CH₂)₂CH₃); 1.65–1.68 (2H, м, CH₂CH₂CH₃); 2.49 (3H, с, CH₃); 2.64 (2H, т, J = 7.2, CH₂CH₂CH₃); 2.72 (4H, уш. с, CH₂NCH₂); 3.15 (4H, уш. с, CH₂N(Ar)CH₂); 4.31 (2H, с, 2-CH₂N); 6.71 (1H, д, J = 7.6, H-6"); 6.78 (1H, д, J = 7.6, H-4"); 6.81 (1H, с, H-2"); 6.90 (1H, с, H-8); 7.14 (1H, т, J = 7.6, H-5"); 7.19 (1H, с, H-5"); 7.81 (1H, с, H-5); 10.33 (1H, уш. с, 7-OH). Найдено, %: С 63.76; Н 5.28; N 8.54; S 6.26. C₂₇H₂₈ClN₃O₃S. Вычислено, %: С 63.58; Н 5.53; N 8.24; S 6.29.

6-Алкил-4-[5-диалкиламинометил-4-(4-метил-1,3-тиазол-2-ил)-1H-пиразол-3-ил]-1,3-бензодиолы 5a,c,d,f и 6a-c,e-g (общая методика). К раствору 0.3 ммоль 6-алкил-7-гидрокси-2-диалкиламинометил-3-(4-метил-1,3-тиазол-2-ил)-4H-хромен-4-она **1a,c,d,f** или **2a-c,e-g** в 1 мл EtOH добавляют 0.1 г (3.2 ммоль) гидразингидрата, кипятят в течение 5 мин, охлаждают, разбавляют 10 мл H₂O и отфильтровывают выпавший осадок. Перекристаллизовывают из водного EtOH.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Т. В. Шокол, В. А. Туров, В. В. Семенюченко, Н. В. Кривохижа, В. П. Хиля, *XTC*, 571 (2006). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **42**, 500 (2006).]
2. С. Л. Богза, В. И. Дуленко, С. Ю. Зинченко, К. И. Кобраков, И. В. Павлов, *XTC*, 1737 (2004). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **40**, 1506 (2004).]
3. Ю. М. Воловенко, Т. А. Воловненко, А. В. Стельмах, в кн. *Тез. доп. XXI Україн. конф. з орган. хімії*, Чернігів, 2007, с. 144.
4. Н. В. Горбуленко, Т. В. Шокол, В. П. Хиля, В. М. Ковальов, в кн. *Тез. доп. III Міжнар. наук.-практ. конф. "Сучасні проблеми біології, екології та хімії"*, Запоріжжя, 2012, с. 308.
5. T. I. El-Emary, E. A. Banhite, *Pharmazie*, **54**, 106 (1999); *Chem. Abstr.*, **130**, 252289 (1999).
6. T.-L. Liu, S.-L. Yu, A.-M. Yu, *Gaodeng Xuexiao Huaxue Xuebao*, **19**, 232 (1998); *Chem. Abstr.*, **128**, 192588 (1998).
7. Z.-N. Huang, Z.-M. Li, *Gaodeng Xuexiao Huaxue Xuebao*, **16**, 1888 (1995); *Chem. Abstr.*, **124**, 317062 (1996).
8. H. Obara, T. Igarashi, K. Sakurai, T. Oshii, JP Pat. Appl. 10306077.
9. O. Bruno, A. Ranise, F. Bondavalli, P. Schenone, M. D'Amico, A. Filippelli, W. Filippelli, F. Rossi, *Farmaco*, **48**, 949 (1993).
10. K.-M. J. Cheung, T. P. Matthews, K. James, M. G. Rowlands, K. J. Boxall, S. Y. Sharp, A. Maloney, S. M. Roe, C. Prodromou, L. H. Pearl, G. W. Aherne, E. McDonald, P. Workman, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **15**, 3338 (2005).
11. A. Kreuzsch, S. Han, A. Brinker, V. Zhou, H.-S. Choi, Y. He, S. A. Lesley, J. Caldwell, X.-J. Gu, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **15**, 1475 (2005).
12. В. П. Хиля, И. П. Купчевская, Л. Г. Гришко, в кн. *Химия и биологическая активность синтетических и природных соединений. Азотистые гетероциклы и алкалоиды*, Иридиум-Пресс, Москва, 2001, т. 1, с. 147.
13. В. W. Dumock, X. Barril, P. A. Brough, J. E. Cansfield, A. Massey, E. McDonald, R. E. Hubbard, A. Surgenor, S. D. Roughley, P. Webb, P. Workman, L. Wright, M. J. Drysdale, *J. Med. Chem.*, **48**, 4212 (2005).
14. M.-C. Sacquet, M.-C. Fargeau-Bellassoued, B. Graffe, *J. Heterocycl. Chem.*, **28**, 667 (1991).
15. Т. В. Шокол, Н. В. Горбуленко, А. В. Туров, В. П. Хиля, *XTC*, 1266 (2012). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **48**, 1181 (2012).]
16. Т. В. Шокол, Н. В. Горбуленко, В. П. Хиля, *XTC*, 1568 (2011). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **47**, 1298 (2011).]

¹ Киевський національний університет
ім. Тараса Шевченка,
ул. Владимирская, 60, Киев 01601, Украина
e-mail: shokol_tv@mail.univ.kiev.ua

Поступило 29.05.2012