

Рубан Сергей Владимирович

«Новые N,N- и N,S-кетенацетали 1-арилпиразол-5-онов. Синтез гетероциклических систем с пиразольным фрагментом»

Шифр специальности: 1.4.3 — органическая химия.

Химические науки

Шифр диссертационного совета: Д 24.1.092.01

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук

119991, Москва, Ленинский проспект, 47

Тел.: (499) 137-13-79

E-mail: sci-secr@ioc.ac.ru

Дата размещения полного текста диссертации на сайте Института <http://zioc.ru>

1 марта 2022 года

Дата приёма к защите

10 марта 2022 года

Дата размещения автореферата на сайте ВАК <https://vak.minobrnauki.gov.ru>

14 марта 2022 года

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук
(ИОХ РАН)

На правах рукописи



Рубан Сергей Владимирович

**Новые *N,N*- и *N,S*-кетенацетали 1-арилпиразол-5-онов.
Синтезы гетероциклических систем с пиразольным фрагментом**

1.4.3 — органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени
кандидата химических наук

Москва — 2022

Работа выполнена в Лабораториях органических лигандов №48 и карбоциклических соединений №10 Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук (ИОХ РАН)

Научный руководитель: **Баранин Сергей Викторович**
доктор химических наук, ведущий научный сотрудник
лаборатории №10 ИОХ РАН

Официальные оппоненты: **Фёдорова Ольга Анатольевна**
доктор химических наук, профессор, заместитель
директора по науке Института элементоорганических
соединений им. А.Н. Несмеянова РАН (ИНЭОС РАН)

Грин Михаил Александрович
доктор химических наук, заведующий кафедрой
химии и технологии биологически активных
соединений, медицинской и органической химии
Института тонких химических технологий им. М.В.
Ломоносова РТУ — МИРЭА

Ведущая организация: ФГБОУВО Российский химико-технологический
университет имени Д.И. Менделеева

Защита диссертации состоится «18» мая 2022 г. в 11⁰⁰ часов на заседании Диссертационного совета Д 24.1.092.01 в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институте органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН по адресу: 119991 Москва, Ленинский проспект, 47.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ИОХ РАН и на официальном сайте Института <http://zioc.ru/>. Автореферат размещён на официальном сайте Высшей аттестационной комиссии при министерстве науки и высшего образования Российской Федерации по адресу: <http://vak.minobrnauki.gov.ru>.

Автореферат разослан «25» марта 2022 г.

Ваш отзыв в двух экземплярах, заверенный гербовой печатью, просим направлять учёному секретарю Диссертационного совета ИОХ РАН по адресу: 119991 г. Москва, Ленинский проспект, 47.

Учёный секретарь
Диссертационного совета Д 24.1.092.01
доктор химических наук

Г.А. Газиева

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. В последние годы интерес к химии пиразола и его производных значительно возрос, поскольку соединения, содержащие пиразольный фрагмент, и комплексные соединения, где производные пиразола являются лигандами, обладают широким спектром биологической активности и используются в медицине и различных отраслях промышленности. В течение многих лет целый ряд фармацевтических препаратов на основе пиразола успешно применяется в медицинской практике в качестве: антидепрессантов (фезоламин), противовоспалительных средств (феназон, аминофеназон), средств для борьбы с подагрой (сульфинпиразон), ревматоидным артритом (фенилбутазон), ожирением (римонабант) и другими заболеваниями. За минувшие десятилетия опубликовано значительное количество работ, посвящённых синтезу новых производных пиразола и исследованию их биологической активности.

В связи с этим, поиск новых подходов и методологий конструирования соединений пиразола, в том числе конденсированных с другими фармакофорными азотсодержащими гетероциклами, с использованием простых и доступных реагентов продолжает оставаться актуальной задачей современной органической химии.

Кроме того, по-прежнему актуальны исследования превращений органических молекул, участвующих в координационном взаимодействии с соединениями переходных металлов и бора. Работы в этом направлении демонстрируют эффективную взаимосвязь координационной и органической химии, способствуют развитию методологии синтеза новых комплексных и гетероциклических соединений, а также позволяют вести направленный поиск веществ, обладающих ценными в практическом отношении свойствами.

В 1990–2007 гг. в Лаборатории органических лигандов ИОХ РАН под руководством проф. В.А. Дорохова был разработан удобный метод получения *N*-замещённых аминалей α,α -диоксокетенов, которые были использованы для конструирования ряда гетероциклических систем, включая пиримидины и пиридины, а также для получения хелатных комплексов с переходными металлами и бором. В настоящей работе, являющейся продолжением этих исследований, изучены синтез и превращения новых высокоэффективных реагентов ряда ендиаминов — незамещённых по атомам азота диаминометиленовых производных пиразол-5-она.

Также предложен новый метод синтеза пирролидин-, пиперидин- и азепан-2-илиденовых производных 3-аминопиразол-5-она, основанный на применении бор-хелатной методологии.

Цель и задачи работы. 1) Разработка методов синтеза *N,N*- и *N,S*-кетенацеталей 1-арилпиразол-5-онов и изучение возможностей их применения в гетероциклическом синтезе. 2) Синтезы новых гетероциклических систем с пиразольным фрагментом.

Научная новизна работы. Впервые реализована реакция присоединения циклической метиленовой группы 1-арилпиразол-5-онов к нитрильной группе бензоилцианамиды и метилтиоцианата, промотируемая ацетатом никеля.

На основе реакций синтезированных диаминометилено-производных 1-арилпиразол-5-она с диэлектрофилами разработаны эффективные методы получения новых функционализированных соединений ряда (имидазолидин-2-илиден)пиразол-5-она и 2-(пиразол-4-илиден)пиримидина.

Показано, что синтезированные незамещённые по атомам азота диаминометиленовые производные 1-арилпиразол-5-она способны выступать в качестве бидентатных лигандов при комплексообразовании с бором.

Предложен новый строительный блок для конструирования пиразоло[4,3-с]пиридинов — *N,S*-кетенацеталь метил(5-оксопиразол-3-ил)ацетата, синтезированный из метил(5-оксопиразол-3-ил)ацетата и метилтиоцианата, и на его основе получены новые представители пиразоло[4,3-с]пиридин-3-онов и -3,6-дионо-в.

Разработан удобный метод синтеза пирролидин-, пиперидин- и азепан-2-илиденовых производных 3-аминопиразол-5-она из гидразида циануксусной кислоты и *O*-метиллактимов с применением «бор-хелатной» методологии.

Практическая значимость работы. Созданы новые схемы построения конденсированных бициклических систем, включающих пиразольное кольцо, с использованием новых реагентов и методологий. Разработана система простых и эффективных методов синтеза функционально замещённых производных (пиразол-4-илиден)пиримидинона, (имидазолидин-2-илиден)пиразолона. Показано, что диаминометиленовые производные 1-арилпиразол-5-она могут быть использованы в качестве бидентатных лигандов в координационной химии.

Личный вклад автора состоял в систематизации, анализе и обобщении литературных данных, проведении синтезов, анализе составов реакционных смесей и

строения продуктов реакций (на основании данных ЯМР, ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии), интерпретации экспериментальных данных, подготовке материалов к публикациям и представлении полученных результатов на конференциях.

Степень достоверности и апробация работы. Достоверность полученных результатов обеспечивается тем, что экспериментальные работы и аналитические исследования были выполнены на современном сертифицированном оборудовании, позволяющем получить надёжные данные. Состав и структура соединений, обсуждаемых в диссертационной работе, подтверждены данными ^1H , ^{13}C , ^{11}B ЯМР-спектроскопии, элементных анализов, ИК-спектроскопии и масс-спектрометрии, в том числе высокого разрешения (HRMS). Использованы современные системы сбора и обработки научно-технической информации: электронные базы данных Reaxys (Elsevier), SciFinder (CAS), Web of Science (Thomson Reuters), а также полные тексты статей и книг.

Основные результаты работы были представлены в виде 3 тезисов докладов на международных конференциях: XVth Conference on Heterocycles in Bio-Organic Chemistry — 2013 (May 1–6, 2013, Riga, Latvia); International Congress on Heterocyclic Chemistry «KOST-2015» dedicated to 100 years anniversary of Professor Alexei Kost (October 18–23, 2015, Moscow, Russia); VII European Conference on Boron Chemistry (EUROBORON-7) (September 4–8, 2016, Suzdal, Russia).

Публикации по теме работы. По теме диссертации опубликовано 3 статьи в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК, а также 3 тезисов в сборниках докладов международных научных конференций (устных и стендовых).

Структура и объём работы. Диссертация изложена на 91 странице и состоит из введения, обзора литературы, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка литературы. Список цитируемой литературы включает 85 наименований.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Обсуждению результатов диссертационного исследования предшествует обзор литературы, посвящённой методам синтеза гетероциклических *N,S*- и *N,N*-кетенацеталей, в котором проанализированы основные структурные характеристики соединений этого типа. Анализ литературы показал, что известные синтезы гетероциклических *N,S*- и *N,N*-кетенацеталей, как правило, многостадийны, требуют

использования токсичных реагентов (например, сероуглерода), а выходы целевых продуктов невысоки. Кроме того, зачастую кетенаминали являются побочными продуктами исследуемых реакций, а синтезы незамещённых по атомам азота гетероциклических ендиаминов представлены в литературе лишь единичными примерами.

1. Синтез кетенаминалей на основе 1-арилпиразол-5-онов

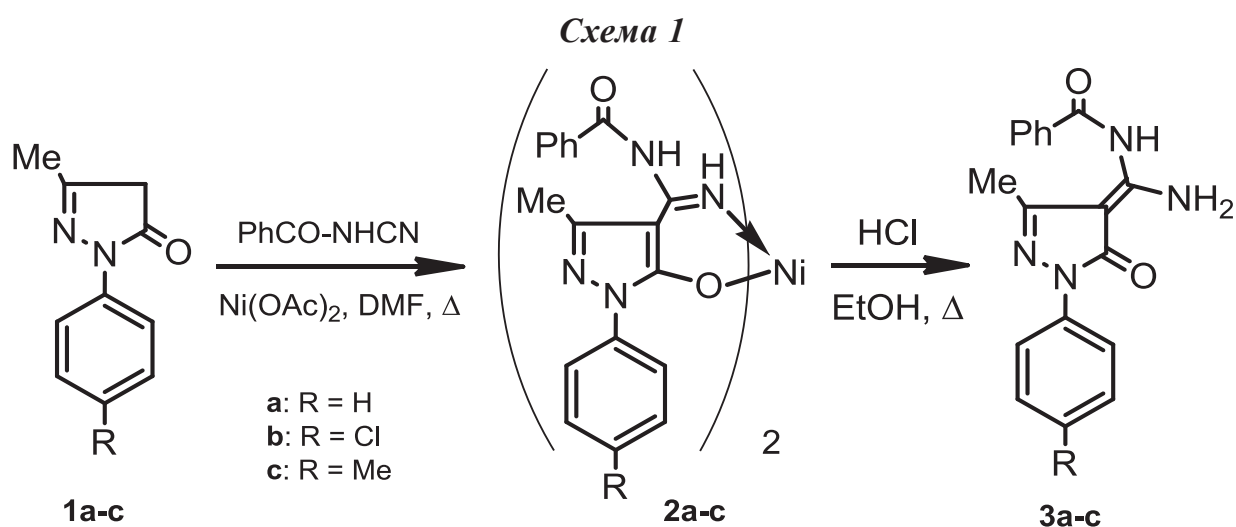
Ранее в лаборатории органических лигандов ИОХ РАН было найдено, что β -дикарбонильные соединения (ДКС) — β -дикетоны, β -кетозэфиры, а также β -кетосульфоны — в присутствии каталитических или стехиометрических количеств солей или комплексов никеля присоединяются к тройной связи $C\equiv N$ активированных нитрилов. Было установлено, что реакция протекает через стадию образования хелатных комплексов никеля с ДКС. Продукты этих реакций — *N,N*-аминалы или *N,S*-ацетали диоксокетенов — в дальнейшем зарекомендовали себя как удобные строительные блоки для получения азотсодержащих гетероциклов, труднодоступных другими методами. Позднее данный подход был успешно применён к циклическим β -дикетонам, таким как димедон, 1,3-циклогександион и барбитуровая кислота, которые не способны выступать в качестве хелатообразующих лигандов. В этом случае, реакции, по-видимому, протекают через промежуточное образование никелевых производных енольной формы циклического ДКС.

Однако подобные превращения с участием гетероциклических монокарбонильных соединений до нашей работы не были известны. Для изучения взаимодействия последних с активированными нитрилами в качестве субстратов были выбраны 3-замещённые 1-арилпиразол-5-оны — легкодоступные монокарбонильные гетероциклические соединения с циклической метиленовой группой.

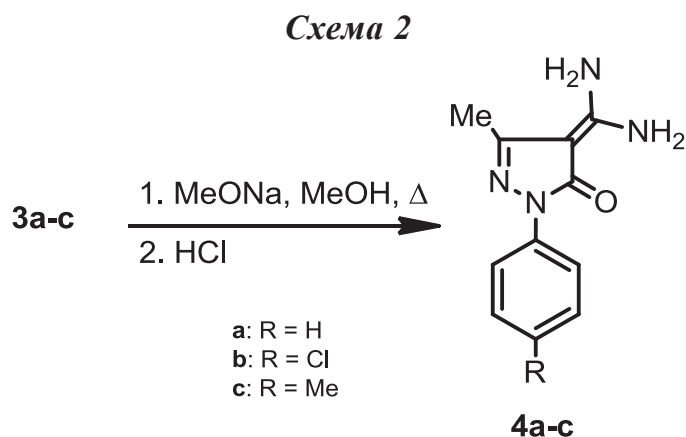
Мы нашли, что пиразолонны **1a-c** присоединяются к связи $C\equiv N$ бензоилцианамиды в присутствии стехиометрических количеств ацетата никеля при кипячении в ДМФА, приводя к образованию хелатных комплексов **2a-c**, которые при обработке этанольным раствором HCl разрушаются, выделяя свободные лиганды — *N*-бензоилзамещённые кетенаминалы **3a-c**, новые представители кетенаминалей гетероциклического ряда (схема 1). Хелатные комплексы **2a-c** были выделены и охарактеризованы ИК-спектрами (KBr), элементным анализом и температурами

плавления, поскольку крайне низкая растворимость не позволила получить их ЯМР ^1H или масс-спектры.

В отсутствие ацетата никеля реакция не идёт. Также оказалось, что при использовании вместо ацетата никеля каталитических или стехиометрических количеств ацетилацетоната никеля не удаётся выделить соединения **3a-c** или какие-либо идентифицируемые продукты из-за осмоления реакционной смеси. По-видимому, как и в случае циклических β -дикетонатов, реакция протекает через промежуточное образование соответствующих енолятов никеля.

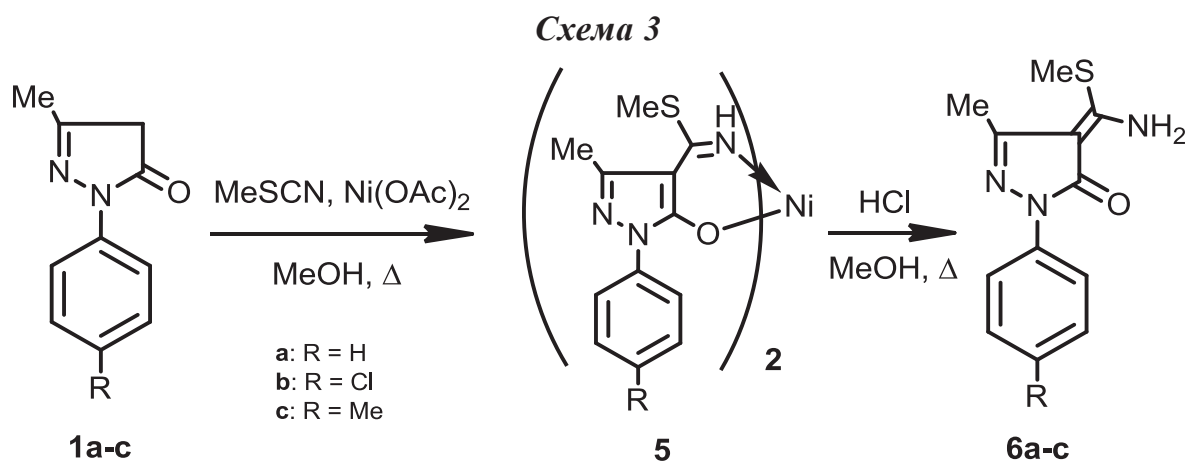


Кетенаминали **3a-c** легко дебензоилируются в присутствии MeONa и дают незамещённые по атомам азота диаминометилиденовые производные 1-арилпиразол-5-она **4a-c** (схема 2).



Масс-спектры соединений **4a-c** содержат пики молекулярных ионов. В их спектрах ЯМР ^1H наблюдаются сигналы протонов NH_2 -групп в области 7.5–8.0 м.д., а в спектрах ЯМР ^{13}C — сигналы атомов углерода кетенового фрагмента при 86 м.д. и 159 м.д.

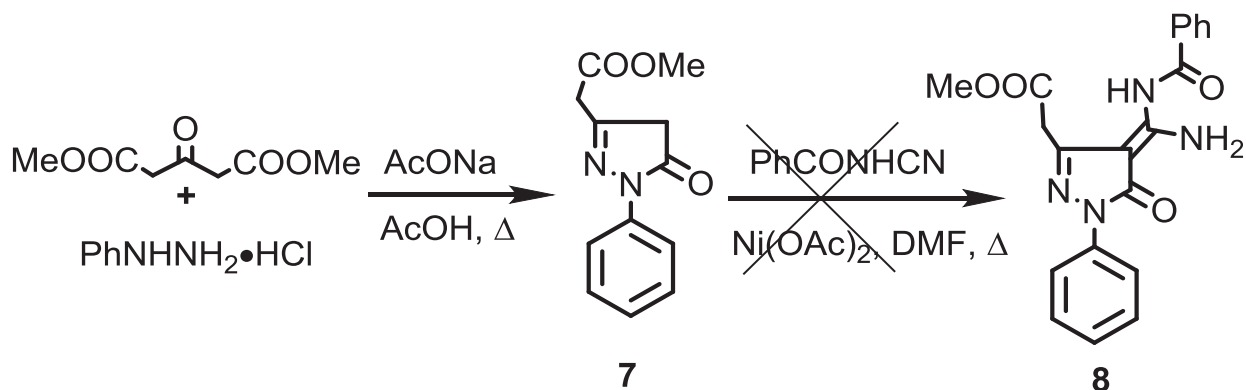
Далее было установлено, что пиразолоны **1a-c** также способны присоединяться к связи C≡N метилтиоцианата в присутствии стехиометрических количеств ацетата никеля, но в более мягких условиях: при кипячении в метаноле (схема 3).



Как и в случае присоединения пиразолонов **1a-c** или циклических β-дикетонов к бензоилцианамиду, образование *N,S*-кетенацеталей **6a-c** происходит через промежуточные хелатные комплексы **5**, которые при кипячении с HCl разрушаются с выделением свободных лигандов **6a-c** с выходами 42–73%. В спектрах ЯМР ^1H кетенов **6a-c** наблюдаются сигналы протонов групп SMe, а также уширенные сигналы неэквивалентных протонов групп NH₂. Спектры ЯМР ^1H каждого из соединений **6a-c** характеризуются одним набором сигналов, что свидетельствует о наличии лишь одного изомера. Вероятно, более предпочтительно образование *E*-изомера за счёт его стабилизации внутримолекулярной водородной связью между аминной и карбонильной группами.

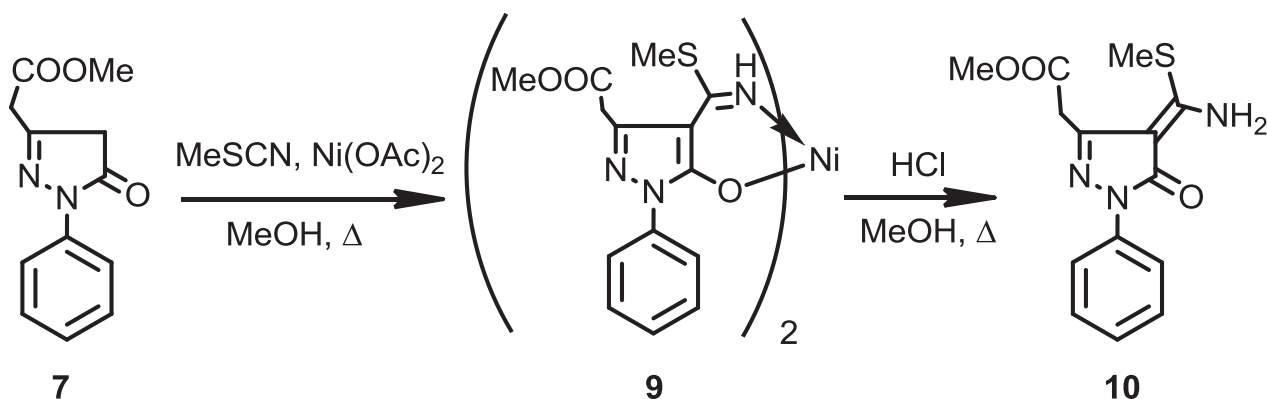
Однако оказалось, что взаимодействие бензоилцианамид с другим легкодоступным 3-замещённым пиразол-5-оном — метил(5-оксо-1-фенилпиразол-3-ил)ацетатом (**7**) в условиях реакций пиразолонов **1a-c** с бензоилцианамидом, представленных на схеме 1, не приводит к образованию соответствующего *N*-бензоилзамещённого кетенаминаля **8** (схема 4). Использование вместо ацетата никеля другого промотора (ацетилацетонат никеля), варьирование растворителя (BuOH, TolH, MeCN, EtOH) и температуры реакции также не привело к ожидаемому результату: происходило либо осмоление реакционной смеси, вероятно, связанное с активированием нециклической метиленовой группы, либо выделяли исходный пиразолон **7**.

Схема 4



Тем не менее, мы нашли, что в присутствии стехиометрических количеств ацетата никеля и при кипячении в метаноле пиразолон **7** присоединяется по связи $C\equiv N$ метилтиоцианата (схема 5). В результате последующей обработки реакционной смеси метанольным раствором HCl с выходом 59% был выделен аддукт **10** — новый представитель *N,S*-кетенацеталей гетероциклического ряда.

Схема 5



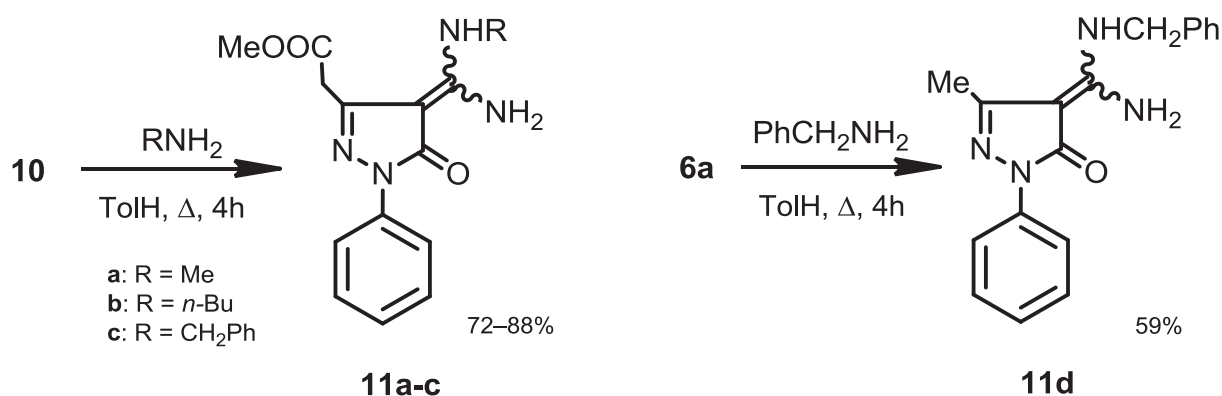
Важно отметить, что в реакции участвует исключительно циклическая метиленовая группа пиразолонa **7**, а в отсутствие ацетата никеля реакция не идёт. В спектре ЯМР 1H соединения **10** наблюдаются сигналы протонов нециклической метиленовой группы (3.81 м.д.), групп SMe и NH₂, а сигнал протонов циклической метиленовой группы отсутствует. Как и в случае кетенов **6a-c** в спектре ЯМР 1H соединения **10** наблюдается один набор сигналов.

Образование *N,S*-кетенацетала **10** протекает через образование промежуточного хелатного комплекса **9**, который был выделен с выходом 92% в виде тугоплавкого серого порошка (т.пл. 235–237°C с разл.). Крайне низкая растворимость не позволяет получить его спектр ЯМР 1H . В ИК-спектре хелата **9** наблюдается узкая полоса

поглощения при 3374 см^{-1} (NH) и полосы поглощения при 1740 см^{-1} (C=O) и $1590\text{--}1565\text{ см}^{-1}$ (NC=O). Данные элементного анализа также соответствуют структуре **9**.

Из литературных данных известно, что метилтиогруппа *N,S*-ацеталей способна замещаться на аминогруппу при действии первичных или вторичных аминов. Действительно, мы установили, что обработка *N,S*-ацетала **10** или **6a** первичными аминами приводит к образованию новых *N,N*-кетенаминалей **11a-d** (схема 6). Реакция протекает в кипящем толуоле и сопровождается выделением метилмеркаптана. При более низких температурах реакция не идёт: даже после 12 часов кипячения смеси реагентов в бензоле из реакционной смеси был выделен исходный *N,S*-ацеталь **10** или **6a**.

Схема 6



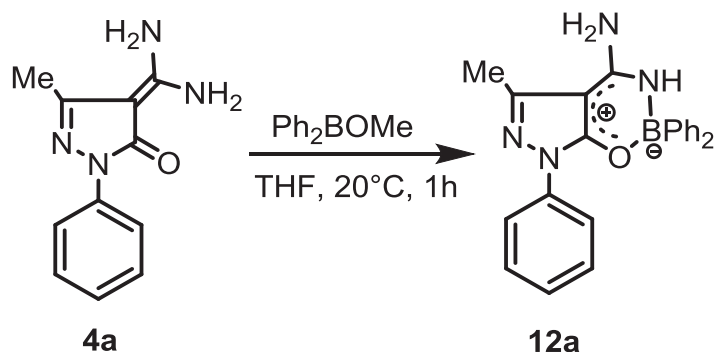
В спектрах ЯМР ^1H кетенаминалей **11a-c** наблюдаются сигналы протонов метоксильной группы (для соединения **11d** — метильной группы), неэквивалентных протонов аминогруппы и заместителей первичного амина, а сигналы протонов метилтиогруппы отсутствуют. Кроме того, двойной набор сигналов в спектрах соединений **11a-d** свидетельствует об образовании смеси *E*- и *Z*-изомеров в приблизительно равном соотношении.

2. Химические свойства кетенаминалей пиразолонов и применение в синтезе гетероциклов

Расположение amino- и карбонильной групп в производных пиразол-5-она **4a-c** позволяет их рассматривать в качестве бидентатных хелатирующих лигандов, представляющих интерес для координационной химии. Способность к хелатообразованию соединений **4a-c** мы продемонстрировали на примере

взаимодействия пиразолона **4a** с метоксидифенилбораном, в результате которого в мягких условиях был синтезирован дифенилборный хелатный комплекс **12a** (схема 7).

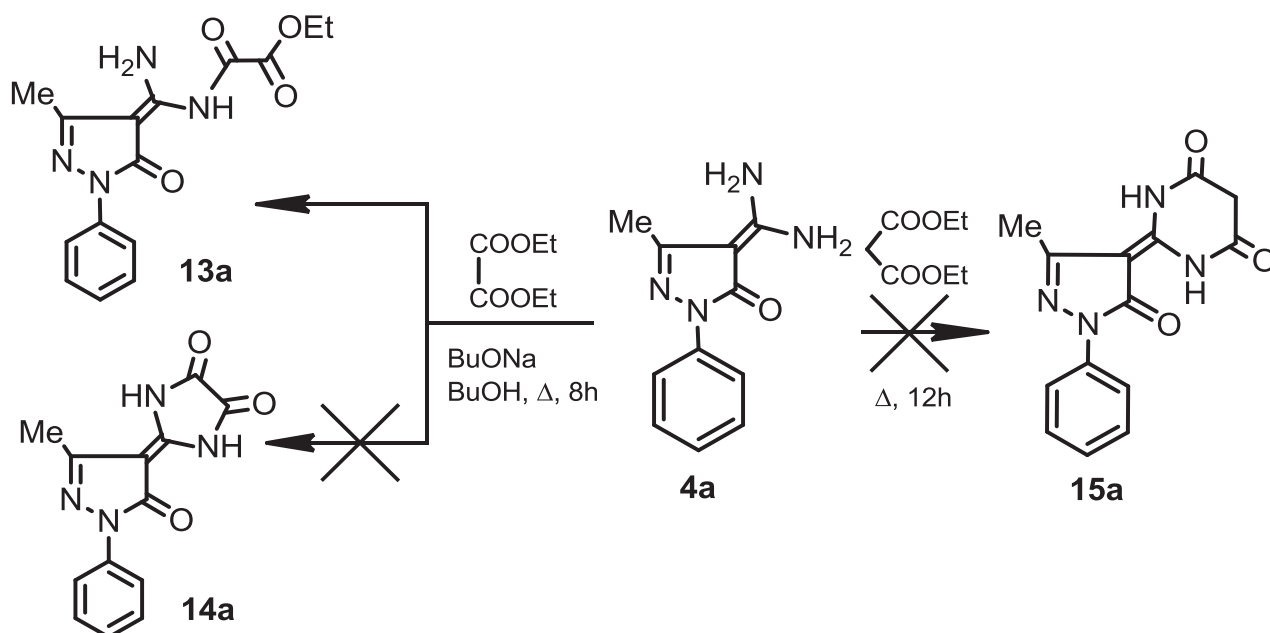
Схема 7



В масс-спектре комплекса **12a** присутствует пик иона $[\text{M-Ph}]^+$, характерный для дифенилборных хелатов, а в спектре ЯМР ^{11}B наблюдается сигнал в области 4 м.д., соответствующий четырёхкоординированному атому бора.

Далее мы исследовали возможность использования полученных гетероциклических кетенаминалей **4a-c** в реакциях циклоконденсации в качестве *N,N*-динуклеофилов для построения новых бигетероциклических систем, содержащих пиразольный фрагмент. Однако оказалось, что кипячение смеси производного **4a** с диэтилоксалатом (биэлектрофильный реагент) в толуоле приводит лишь к продукту монозамещения **13a**. Получить ожидаемый имидазол **14a** не удалось даже после продолжительного кипячения реагентов в бутаноле в присутствии бутилата натрия (схема 8).

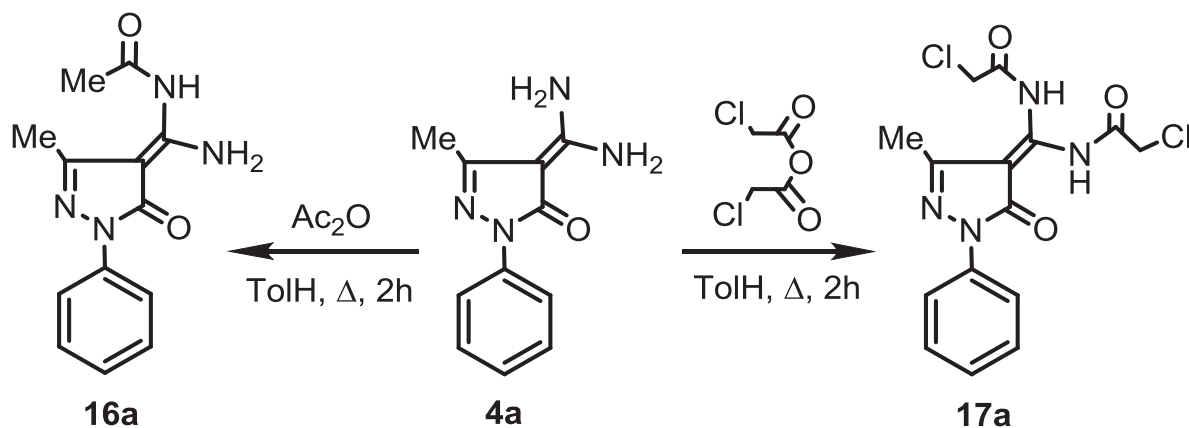
Схема 8



Также оказалось, что кетенаминаль **4a** не реагирует с диэтилмалонатом: в результате длительного кипячения раствора соединения **4a** в диэтилмалонате из реакционной смеси были выделены исходные соединения в неизменном виде.

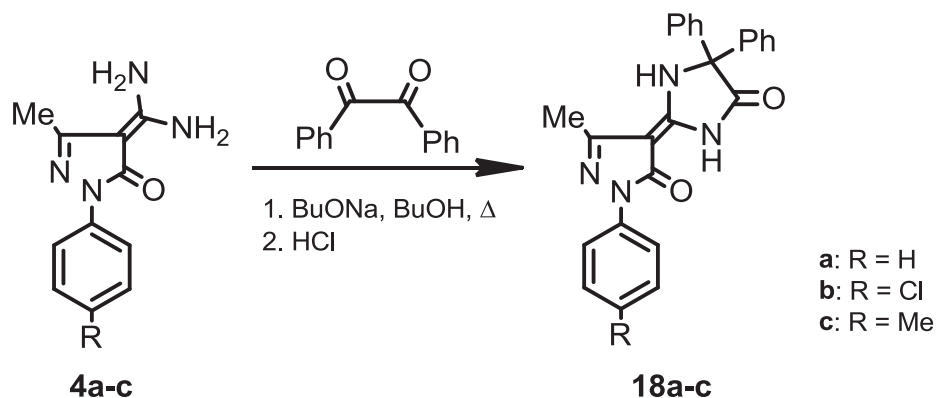
По-видимому, диэтилоксалат и диэтилмалонат не обладают достаточной электрофильностью для взаимодействия ендиаминовым фрагментом аминалей **4**. С другой стороны, ендиамины **4a-c** представляют собой «пуш-пульную» систему, в которой нуклеофильность аминогрупп может быть понижена. И действительно, мы установили, что при длительном кипячении соединения **4a** даже с 10-кратным избытком уксусного ангидрида в толуоле образуется только монозамещённое *N*-ацетильное производное **16a** с выходом 90% (схема 9). Замещение по обеим аминогруппам ендиамина **4a** удалось реализовать лишь при действии ангидрида хлоруксусной кислоты. Выход продукта дизамещения **17a** составил 40%.

Схема 9



Тем не менее мы нашли, что реакция соединений **4a-c** с дибензоилом приводит к образованию имидазолов **18a-c** с выходами 33–61% (схема 10). Особенность данной реакции заключается в том, что она сопровождается бензильной перегруппировкой, приводящей к образованию имидазольного цикла с двумя фенильными заместителями в положении 5. Следует отметить, что при более низких температурах или при использовании таких органических растворителей, как этанол или 2-пропанол, реакция не идёт, исходные соединения были выделены в неизменном виде.

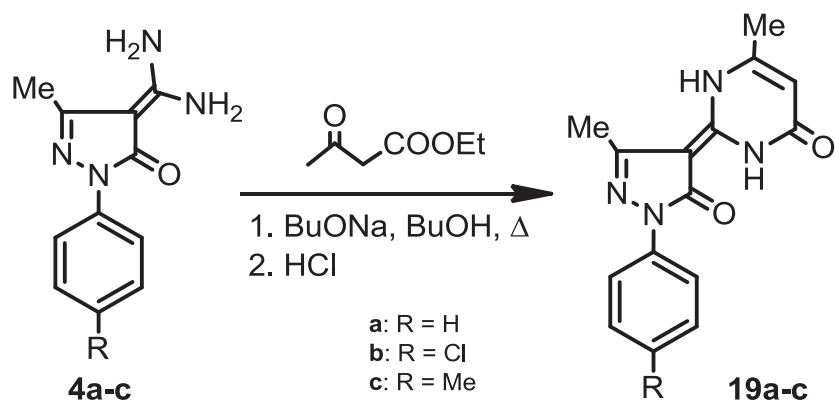
Схема 10



Спектры ЯМР ^1H бициклов **18a-c** характеризуются наличием сигналов протонов фенильных заместителей имидазольного цикла и уширенных сигналов протонов NH-групп (10 и 12 м.д.). В спектрах ЯМР ^{13}C присутствуют сигналы атомов углерода фенильных заместителей, поляризованной двойной связи (86 м.д. и 155 м.д.) и карбонильной группы имидазольного цикла (174 м.д.). Кроме того, как в спектрах ЯМР ^1H , так и ^{13}C наблюдается по одному набору сигналов, хотя для этих соединений возможно наличие *E*- и *Z*-изомеров. Однако сделать однозначный выбор в пользу одной из структур на основании полученных спектральных данных затруднительно.

Далее было установлено, что взаимодействие соединений **4a-c** с ацетоуксусным эфиром протекает достаточно гладко в тех же условиях, что и реакции с дибензоилом. Так, кипячение смеси реагентов в бутаноле в присутствии BuONa и последующая обработка реакционной смеси HCl приводят к образованию соответствующих производных пиразолиденпиримидинонов **19a-c** с выходами от 31 до 57% (схема 11).

Схема 11

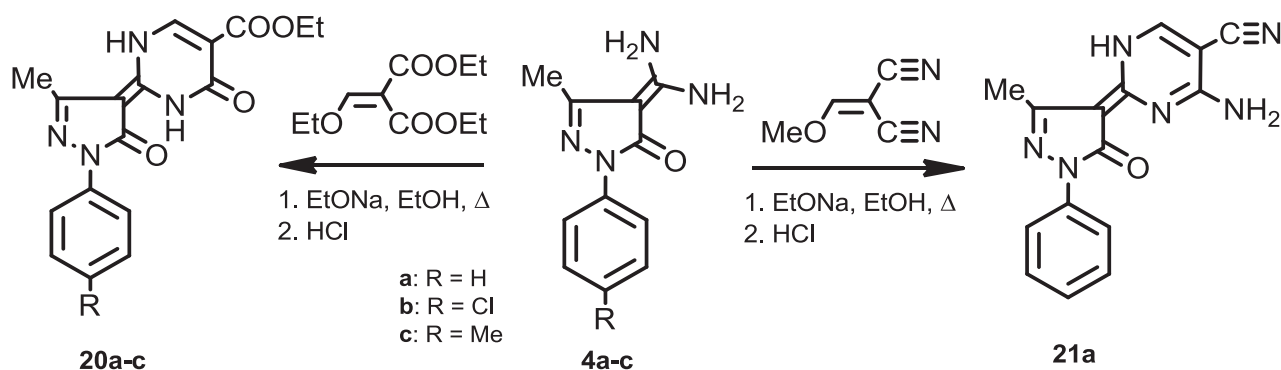


Наличие пиримидинового цикла в соединениях **19a-c** подтверждено спектрами ЯМР ^1H которые характеризуются, наряду с сигналами протонов метила пиразолонового фрагмента в области 2.3–2.4 м.д., появлением синглета протонов

метильной группы (2.46–2.49 м.д.) и протона Н(5) (~ 6.00 м.д.) пиримидинового цикла, а также спектром ЯМР ^{13}C пиримидинона **19b**.

Было найдено, что реакции кетенаминалей **4a-c** с диэтилэтоксиметиленмалонатом и метоксиметиленмалононитрилом протекают в более мягких условиях — при кипячении смеси реагентов в этаноле в присутствии EtONa. В результате были синтезированы соответствующие новые функционализированные пиразолиденпиримидины **20** и **21** с выходами 48–69% (схема 12).

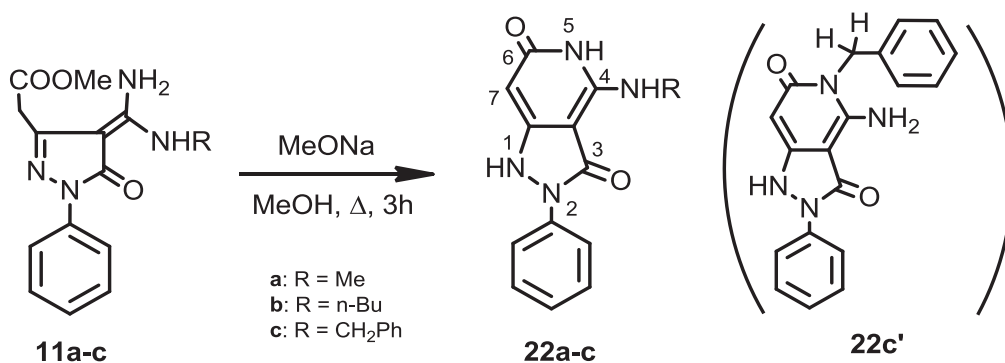
Схема 12



Спектры ЯМР ^1H соединений **20a-c** характеризуются сигналами протонов этоксильной группы и протонов Н(6) пиримидинового цикла (8.3–8.5 м.д.), а спектр соединения **21a** — сигналами протонов аминогрупп и протона Н(6) пиримидинового кольца (8.64 м.д.). В спектре ЯМР ^{13}C соединения **20c** присутствуют сигналы атомов углерода кетенового фрагмента (90 и 157 м.д.), пиримидинового кольца и карбонила сложноэфирной группы (163 м.д.). В спектре ЯМР ^{13}C соединения **21a** также наблюдаются сигналы атомов углерода кетенового фрагмента (93 и 155 м.д.), пиримидинового кольца и нитрильной группы (114 м.д.).

Наличие в молекулах эфиров **10** и **11a-c** вицинально расположенных метоксикарбонильной и аминогруппы благоприятно для аннелирования второго цикла с образованием новых производных пиразоло[4,3-*c*]пиридоновой системы. Так, в результате кипячения кетенаминалей **11a-c** в метанольном растворе метилата натрия были синтезированы с выходами 42–60% ранее неописанные пиразоло[4,3-*c*]пиридин-3,6-дионы **22a-c** (схема 13).

Схема 13

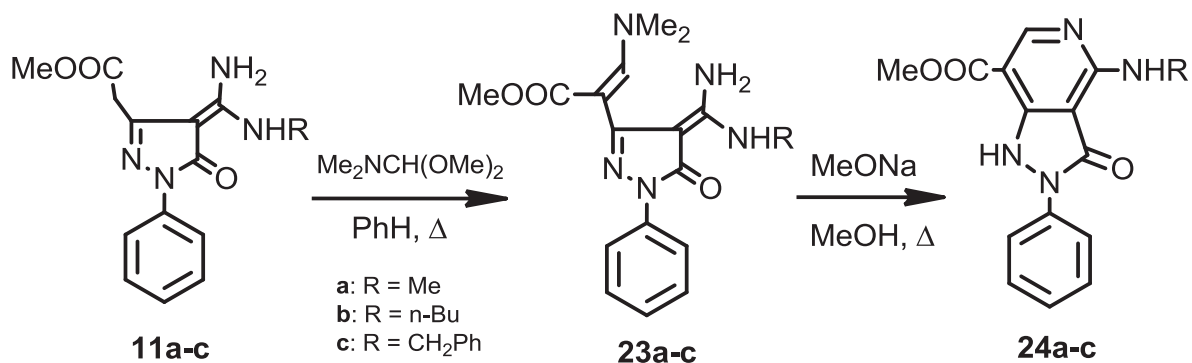


Данные ЯМР ^1H спектроскопии подтверждают, что циклизация происходит с участием незамещённой аминогруппы. В спектре соединения **22c** ($\text{R} = \text{CH}_2\text{Ph}$) присутствует дублет (4.58 м.д., КССВ 5.7 Гц) протонов метиленовой группы бензильного заместителя, что указывает на наличие протона группы NH . В случае участия в циклизации замещённой аминогруппы и образования альтернативной структуры **22c'**, сигнал протонов метиленовой группы проявился бы в виде синглета. Также спектры бициклов **22a-c** характеризуются наличием сигналов протонов $\text{H}(7)$ в области 6.0–7.6 м.д. и уширенных сигналов протонов NH -групп пиридинового и пиразольного циклов.

Другой путь гетероциклизации соединений **11**, позволяющий сохранить сложноэфирную функцию, включает конденсацию последних с диметилацеталем диметилформамида (ДМА ДМФА), протекающую в кипящем бензоле, и последующую обработку продуктов реакции **23** метанольным раствором метилата натрия (схема 14).

В результате с выходами 48–63% нами впервые были получены метиловые эфиры пиразоло[4,3-с]пиридин-7-карбоновой кислоты **24a-c**.

Схема 14

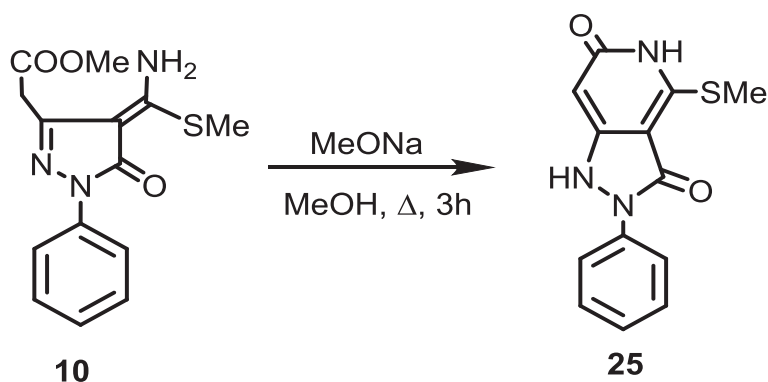


Следует отметить, что присоединение ДМА ДМФА происходит по метиленовой, а не аминной группе *N,N*-кетенацеталей **11a-c**. Это подтверждается тем, что в спектре ЯМР ^1H специально выделенного промежуточно образующегося соединения **23b** — продукта конденсации аминаля **11b** с ДМА ДМФА — отсутствует сигнал протонов метиленовой группы, но сохраняются сигналы протонов аминогрупп.

Спектры ЯМР ^1H пиразолопиридинов **24a-c** характеризуются сигналами протонов метоксильной группы (3.3–3.9 м.д.), протона Н(6) пиридинового цикла (8.3–8.7 м.д.) и протонов группы NH пиразольного цикла (10.96–11.56 м.д.).

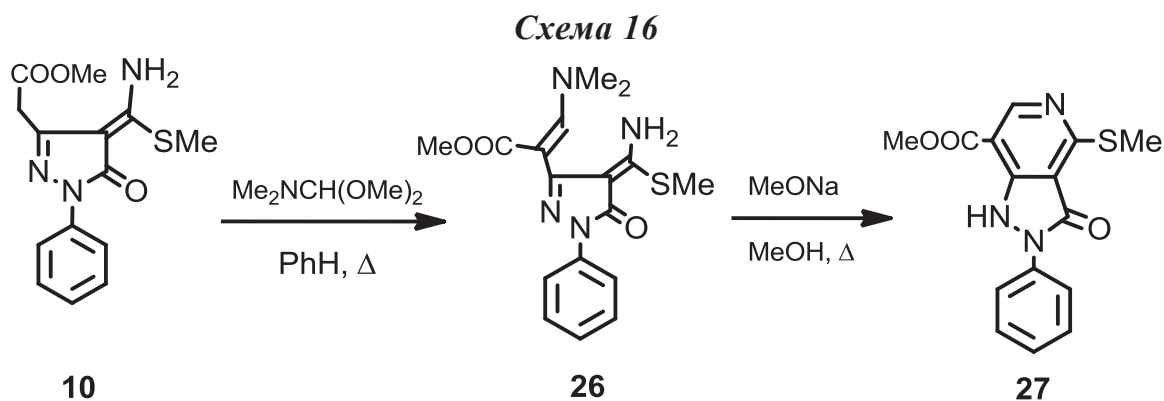
Аналогичные схемы гетероциклизации оказались эффективными для синтеза 4-метилтиозамещённых пиразоло[4,3-*c*]пиридин-3,6-дионов и -3-онов из *N,S*-ацетала **10**. Так, в результате кипячения эфира **10** в метанольном растворе метилата натрия с выходом 32% был получен пиразолопиридин **25** (схема 15).

Схема 15



Спектр ЯМР ^1H бицикла **25** характеризуется наличием сигнала протонов группы SMe (2.52 м.д.), протона Н(7) бициклической системы (6.02 м.д.) и двумя уширенными сигналами протонов NH-групп пиразольного и пиридинового фрагментов (9.22 и 11.08 м.д.).

Взаимодействие тиацетала **10** с ДМА ДМФА в кипящем бензоле приводит к аддукту **26** (схема 16), который в присутствии метилата натрия циклизуется в пиразоло[4,3-*c*]пиридин-3-он **27** с выходом 52% (схема 16).



В спектре ЯМР ^1H бицикла **27** присутствуют сигналы протонов групп MeS (2.65 м.д.) и MeO (3.91 м.д.), а также сигнал протона Н(6) бициклической системы (8.56 м.д.) и уширенный сигнал протона NH-группы пиразольного цикла (11.98 м.д.).

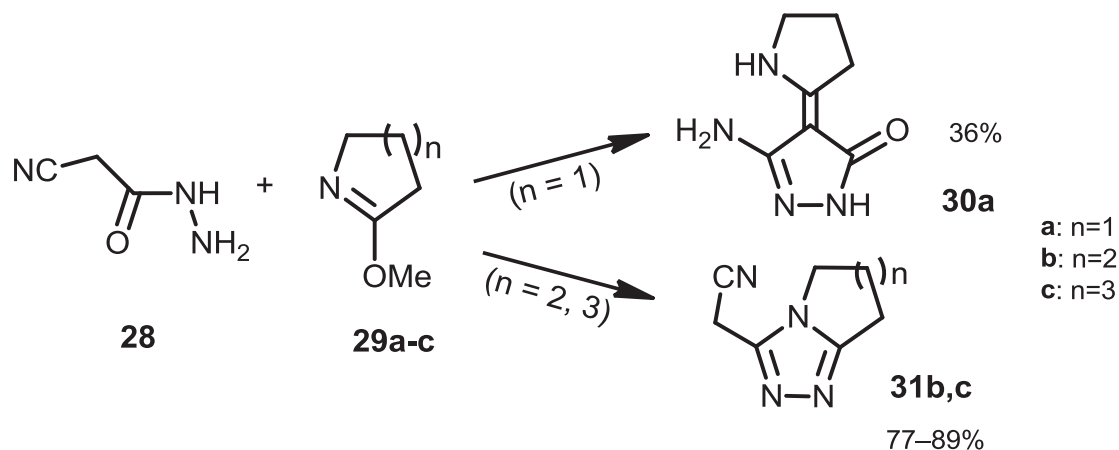
3. Синтез илиденовых производных пиразола с применением бор-хелатной методологии

Эффективность применения хелатных комплексов бора в синтезе новых гетероциклических систем с пиразольным фрагментом продемонстрирована на примере разработанного нами метода синтеза пирролидин-, пиперидин- и азепан-2-илиденовых производных 3-аминопиразол-5-она из дифенилборного хелата гидрида циануксусной кислоты (ЦУК) и *O*-метиллактимов.

В молекуле гидрида ЦУК (**28**) присутствуют как гидразидная функция с первичной аминогруппой, так и активированная метиленовая группа. Известно, что конденсация лактимных эфиров с соединениями, имеющими активированную метиленовую группу, протекает, как правило, с образованием енаминов, а с соединениями, содержащими первичную аминогруппу — с образованием амидинов. При этом в случае соединений, имеющих и метиленовую, и аминогруппу, направление конденсации зависит от размера цикла используемого лактимного эфира.

Так, ранее было известно, что в результате взаимодействия *O*-метилбутиролактима (**29a**) с гидразидом ЦУК получался пирролидин-2-илиденпиразолон **30a**, суммарный выход которого составлял 36% (схема 17).

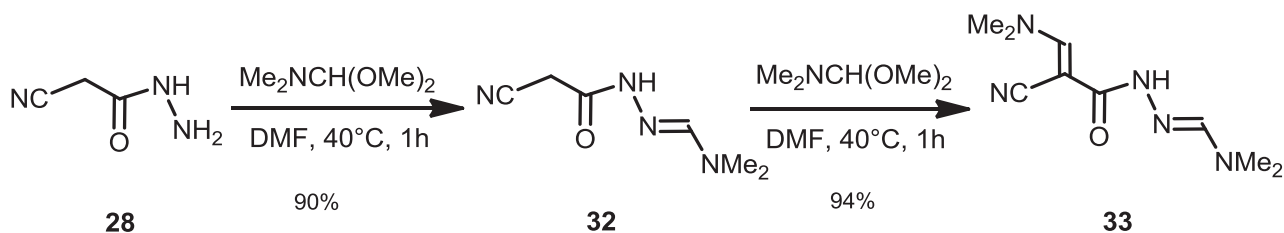
Схема 17



Напротив, реакция *O*-метилвалеро- (**29b**) или *O*-метилкапролактима (**29c**) с гидразидом ЦУК приводит к образованию полиметилентриазолов **31b,c** с выходами 77% и 89% соответственно, что свидетельствует о том, что лактимные эфиры **29b,c** конденсируются по первичной аминогруппе гидразида ЦУК.

С целью исключения конденсации лактимных эфиров по аминогруппе гидразида **28** мы провели реакцию последнего с ДМА ДМФА. Было установлено, что взаимодействие гидразида **28** с ДМА ДМФА в зависимости от соотношения реагентов приводит к соединениям **32** или **33** (схема 18). Последнее получено также при действии на соединение **32** эквимольного количества ДМА ДМФА.

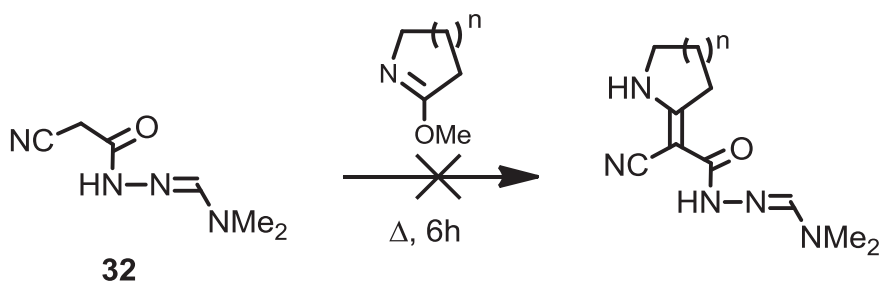
Схема 18



Следует отметить, что в спектре ЯМР ¹H гидразона **32** наблюдается двойной набор сигналов, свидетельствующий о наличии *E,Z*-изомеров в соотношении ~ 1 : 1.

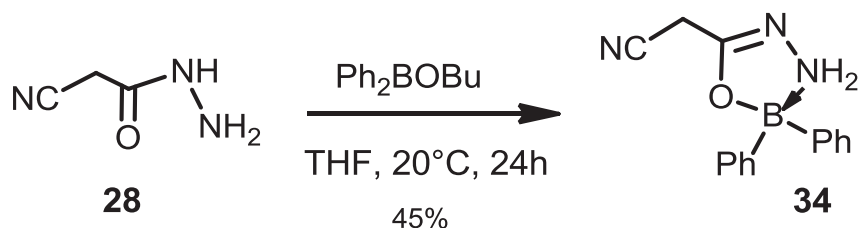
Однако оказалось, что соединение **32** не вступает в реакцию с лактимными эфирами **29a-c** (схема 19). Даже после длительного нагревания (5–6 ч) из реакционной смеси выделяются только исходные вещества, что, по-видимому, обусловлено недостаточной активностью метиленового звена гидразона **32** для конденсации с лактимными эфирами.

Схема 19



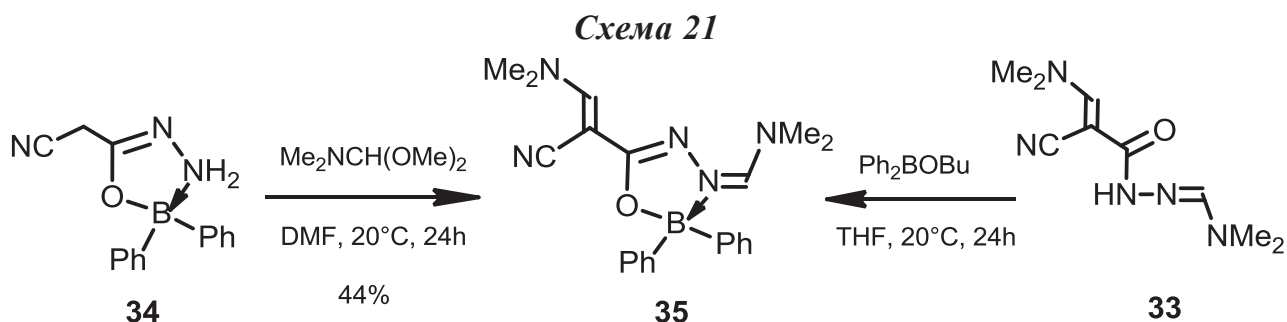
Тогда для активирования метиленовой группы гидразида **28** мы применили подход, основанный на использовании его дифенилборного хелатного комплекса (**34**), который легко получается при действии бутилового эфира дифенилборной кислоты на соединение **28** (схема 20). Подобный приём, основанный на активации в молекулах свободных лигандов как традиционных, так и нехарактерных реакционных центров в результате хелатообразования, ранее успешно применялся в синтезах различных гетероциклических соединений.

Схема 20



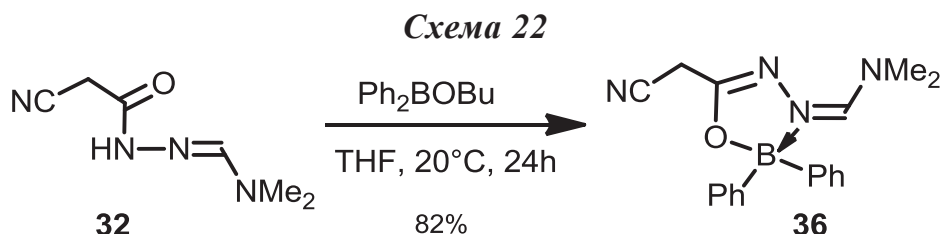
В масс-спектре хелата **34** присутствует характерный для дифенильных комплексов бора пик иона $[\text{M-Ph}]^+$, а сигнал атома бора в спектре ЯМР ^{11}B находится в сильном поле (7.43 м.д.) и соответствует четырёхкоординированному атому бора. Сигнал протонов CH_2 -группы в спектре ЯМР ^1H комплекса **34** смещён в область слабых полей (4.11 м.д.), а в его ИК-спектре наблюдается полоса поглощения несопряжённой группы $\text{C}\equiv\text{N}$ (2268 см^{-1}).

При попытке получить *N*-замещённый хелат **36**, было найдено, что комплекс **34** реагирует даже с незначительным избытком ДМА ДМФА с образованием нового хелата **35** уже при комнатной температуре. При этом в реакции участвуют одновременно как аминная, так и метиленовая группы комплекса, а хелатный цикл сохраняется (схема 21).



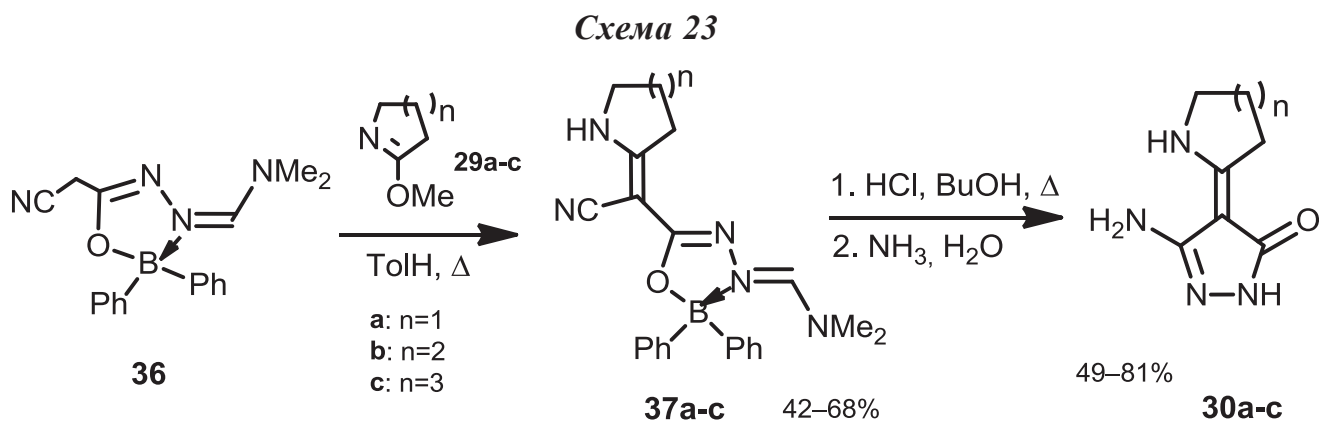
Выделить продукт реакции соединения **34** с одним эквивалентом ДМА ДМФА не удалось: даже при использовании избытка комплекса **34** единственным продуктом реакции является соединение **35**. Его строение подтверждено физико-химическими методами. Так, в спектре ЯМР ^1H присутствуют уширенные синглеты четырёх метильных групп и сигналы протонов двух фрагментов $-\text{CH}=\text{}$. ИК-спектр комплекса **35** характеризуется полосой поглощения сопряжённой группы $\text{C}\equiv\text{N}$ (2204 см^{-1}). Очевидно, что лигандом в хелатном комплексе **35** является соединение **33**. Это было подтверждено встречным синтезом комплекса **35** из лиганда **33**.

Замещённый только по аминогруппе борный комплекс **36** удалось получить из лиганда **32** путём его обработки бутиловым эфиром дифенилборной кислоты (схема 22). В спектре ЯМР ^1H комплекса **36** наблюдаются сигнал свободной метиленовой группы (4.03 м.д.) и два синглета протонов групп NMe_2 (3.11 и 3.48 м.д.).



Далее было найдено, что при нагревании в толуоле комплекс **36** гладко реагирует с лактимными эфирами с образованием новых енаминов **37a-c**, при этом хелатный цикл сохраняется (схема 23).

Деборирование комплексов **37a-c** происходит при их кипячении в бутанольном растворе HCl и сопровождается внутримолекулярной циклизацией с участием цианогруппы, в результате чего образуются производные 3-аминопиразол-5-она **30a-c** ($n = 1-3$).



В спектрах ЯМР ^1H соединений **30a-c** наблюдаются мультиплеты протонов циклических CH_2 -групп (1.50–3.51 м.д.), уширенные сигналы протонов NH_2 -группы (4.54–4.50 м.д.) и два сигнала протонов циклических NH -групп (9.80–9.86 м.д. и 11.22–11.15 м.д.). Их масс-спектры характеризуются наличием пиков молекулярных ионов $[\text{M}]^+$. Пиразолон **30a** ($n = 1$) по всем параметрам идентичен описанному ранее в литературе.

Испытания на биологическую активность

Исследования антивирусного и антибактериального действия ряда синтезированных в работе соединений — производных пиразола, было проведено во Всероссийском научно-исследовательском институте ветеринарной вирусологии и микробиологии Россельхозакадемии (г. Покров).

В результате испытаний было установлено, что пиразолиденпиримидинон **19b** и пиразоло[4,3-*c*]пиридиндион **25** обладают выраженным вирулицидным действием в отношении вируса миксомы кроликов в концентрации 500 мкг/мл. У соединения **19b** была обнаружена умеренная бактериостатическая активность в отношении возбудителей колибактериоза и стафилококкоза при концентрации 1.25 мг/мл.

ВЫВОДЫ

1. Впервые получены незамещённые по атомам азота диамино- и амино(метилтио)метиленовые производные 1-арилпиразол-5-она.

2. Установлено, что присоединение циклической метиленовой группы пиразольного цикла к активированным нитрилам, промотируемое ацетатом никеля, происходит через образование промежуточных хелатных комплексов никеля, лигандами в которых являются соответствующие диамино- или амино(метилтио)метиленовые производные пиразол-5-она.

3. Разработаны методы синтеза новых производных имидазолидин-2-илиденпиразол-5-она и функционализированных 2-(пиразол-4-илиден)пиримидинов на основе реакций незамещённых по атомам азота кетенаминалей 1-арилпиразол-5-она с 1,3-диэлектофилами.

4. Впервые синтезированный *N,S*-кетенацеталь метил(5-оксопиразол-3-ил)ацетата использован в качестве удобного строительного блока для конструирования новых функционализированных производных пиразоло[4,3-*c*]пиридиновой системы, представляющих интерес для биологического скрининга.

5. Разработан эффективный метод синтеза пирролидин-, пиперидин- и азепан-2-илиденовых производных 3-аминопиразол-5-она из лактимных эфиров и гидразида циануксусной кислоты с применением бор-хелатной методологии.

Основные результаты работы изложены в следующих публикациях:

1. Диаминометилиденовые производные пиразол-5-она как реагенты для синтеза гетероциклических соединений и новые хелатирующие лиганды / **С.В. Рубан**, М.А. Презент, С.В. Баранин, В.А. Дорохов // *Известия АН. Сер. хим.* — 2013. — № 10. — С. 2191–2195.

2. Хелатный синтез илиденовых производных пиразола из гидразида цианоуксусной кислоты и *O*-метиллактимов. / **С.В. Рубан**, Т.В. Потапова, С.В. Баранин, В.А. Дорохов // *Известия АН. Сер. хим.* — 2014. — № 10. — С. 2260–2263.

3. *N,S*-Кетенацеталь метил(5-оксопиразол-3-ил)ацетата — новый строительный блок для конструирования пиразоло[4,3-*c*]пиридинов / М.А. Презент, **С.В. Рубан**, С.В. Баранин, Ю.Н. Бубнов // *Известия АН. Сер. хим.* — 2016. — № 4. — С. 1004–1007.

4. Synthesis of new functionalized pyrazol-5-one derivatives / **S.V. Ruban**, S.V. Baranin, V.A. Dorokhov // Book of Abstracts of XVth International Conference «Heterocycles in Bio-Organic Chemistry» Riga, Latvia. — 2013. — P. 116.

5. Construction of pyrazolo[4,3-*c*]pyridine system based on amino(methylthio)methylidene pyrazole compounds / S.V. Baranin, **S.V. Ruban** // Book of Abstracts of International Congress on Heterocyclic Chemistry «KOST-2015» dedicated to 100 years anniversary of Professor Alexei Kost, Moscow, Russia. — 2015. — P. 273.

6. Boron chelate-assisted synthesis of new pyrazolidene derivatives from cyanoacetic acid hydrazide and *O*-methyl lactimes / S. Baranin, **S. Ruban**, T. Potapova, Yu. Bubnov // Book of Abstracts of VII European Conference on Boron Chemistry (EUROBORON-7) Suzdal, Russia. — 2016. — P. 96.