

УДК 547.787+547.79

# СИНТЕЗ 2,5-БИС-[2-АРИЛ-5-(3,5-ДИМЕТИЛ-1Н-ПИРАЗОЛ-1-ИЛ)-1,3-ОКСАЗОЛ-4-ИЛ]ЗАМЕЩЕННЫХ 1,3,4-ОКСАДИАЗОЛОВ И 1,3,4-ТИАДИАЗОЛОВ

В.М.Прокопенко, С.Г.Пильо, Л.П.Голод, В.С.Броварец

Институт биоорганической химии и нефтехимии НАН Украины  
02660, г. Киев, ул. Мурманская, 1. E-mail: brovarets@bpci.kiev.ua

*Ключевые слова:* 2-арил-5-(3,5-диметил-1Н-пиразол-1-ил)-1,3-оксазол-4-карбоновые кислоты; 1,3,4-оксадиазол; 1,3,4-тиадиазол; циклоконденсация; хлороксид фосфора; реагент Лоуссона

*На основе доступных производных 2-арил-5-(3,5-диметил-1Н-пиразол-1-ил)-1,3-оксазол-4-карбоновой кислоты получены неизвестные ранее производные 1,3,4-оксадиазола и 1,3,4-тиадиазола, содержащие в положении 2 и 5 кольца 5-(3,5-диметил-1Н-пиразол-1-ил)-1,3-оксазол-4-ильные фрагменты.*

## SYNTHESIS OF 2,5-BIS-[2-ARYL-5-(3,5-DIMETHYL-1H-PYRAZOL-1-YL)-1,3-OXAZOL-4-YL]SUBSTITUTED 1,3,4-OXADIAZOLS AND 1,3,4-TIADIAZOLS

V.M.Prokopenko, S.G.Pilyo, L.P.Golod, V.S.Brovarets

*On the basis of available derivatives of 2-aryl-5-(3,5-dimethyl-1H-pyrazol-1-yl)-1,3-oxazol-4-carboxylic acid the previously unknown derivatives of 1,3,4-oxadiazols and 1,3,4-tiadiazols containing 5-(3,5-dimethyl-1H-pyrazol-1-yl)-1,3-oxazol-4-yl fragments in position 2 and 5 of the ring have been obtained.*

## СИНТЕЗ 2,5-БИС-[2-АРИЛ-5-(3,5-ДИМЕТИЛ-1Н-ПИРАЗОЛ-1-ИЛ)-1,3-ОКСАЗОЛ-4-ИЛ]ЗАМІЩЕНИХ 1,3,4-ОКСАДІАЗОЛІВ ТА 1,3,4-ТІАДІАЗОЛІВ

В.М.Прокопенко, С.Г.Пильо, Л.П.Голод, В.С.Броварец

*На основі доступних похідних 2-арил-5-(3,5-диметил-1Н-піразол-1-ил)-1,3-оксазол-4-карбонової кислоти одержані невідомі раніше похідні 1,3,4-оксадіазолу та 1,3,4-тіадіазолу, котрі містять у положенні 2 та 5 кільця 5-(3,5-диметил-1Н-піразол-1-ил)-1,3-оксазол-4-ільні фрагменти.*

2,5-Дизамещенные 1,3,4-оксадиазолы и 1,3,4-тиадиазолы лежат в основе многих природных и синтетических соединений, которые имеют широкий спектр биологической активности и находят самое широкое применение в синтезе лекарственных препаратов [1-8]. То же самое можно сказать и о производных оксазола и пиразола, интенсивное развитие химии которых в последние десятилетия связано, безусловно, с поисками эффективных биорегуляторов [9-15]. Поэтому очевидно, что соединения, которые сочетали бы в одной молекуле все эти гетероциклы, весьма перспективны для изучения биологического действия. Для их синтеза в настоящей работе нами были использованы два типа производных 2-арил-5-(3,5-диметил-1Н-пиразол-1-ил)-1,3-оксазол-4-карбоновых кислот: хлорангидриды, полученные нами ранее по схеме (1)→(5) [16], и гидразиды, синтезированные гидразином соответствующих метиловых эфиров (3)→(5) (схема).

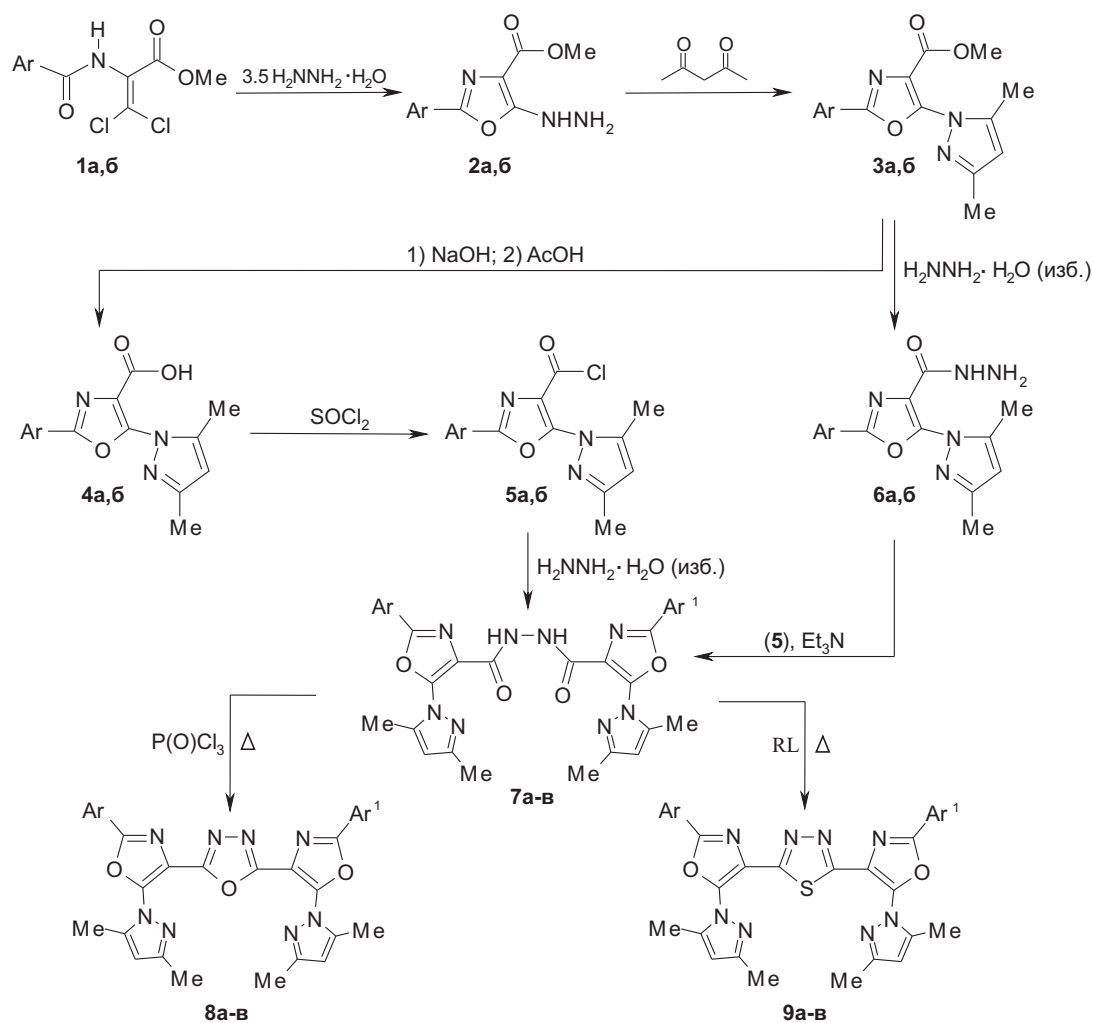
Нами доказано, что взаимодействие хлорангидридов (5) с гидразидами (6) (способ а) или с гидразингидратом (способ б) происходит региоселективно и с выходами 85-92% приводит к образованию диацилгидразинов (7), которые при

обработке хлороксидом фосфора или реагентом Лоуссона дают целевые производные 1,3,4-оксадиазола (8) и 1,3,4-тиадиазола (9). Симметричные диацилгидразины (7а,б) удобнее получать взаимодействием хлорангидридов (5) с гидразингидратом при комнатной температуре, тогда как для синтеза диацилгидразина (7в) с разными заместителями в положениях 2 оксазольных колец способ а является незаменимым.

Выделение продуктов циклизации (8, 9) из реакционных смесей протекает без осложнений с высокими выходами (табл. 1), что указывает на препаративную значимость предложенной нами схемы синтеза подобных соединений.

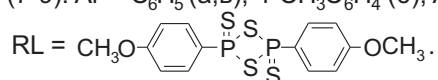
Состав и строение всех новых соединений подтверждены элементным анализом (табл. 1), данными масс- и ИК-спектров, а также ЯМР <sup>1</sup>H (табл. 2).

Так, в процессе превращения (3)→(6) в спектрах ЯМР <sup>1</sup>H исчезает сигнал при 3.74-3.79 м.д., который относится к метоксигруппе, а появляются два широких сигнала при 4.48-4.50 м.д. (2H) и 9.65-9.71 м.д. (1H), относящиеся к фрагменту H<sub>2</sub>NNH соединений (6). Об образовании оксадиазольного и тиадиазольного циклов в результате превращений (7)→(8) и (7)→(9) можно судить



(1-6): Ar =  $\text{C}_6\text{H}_5$  (а), 4- $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$  (б);

(7-9): Ar =  $\text{C}_6\text{H}_5$  (а,в), 4- $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$  (б); Ar<sup>1</sup> =  $\text{C}_6\text{H}_5$  (а), 4- $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$  (б,в);



Схема

Таблица 1

Характеристики синтезированных соединений (6-9)

Соединение	Выход, %	Т. пл., °С (растворитель для перекристаллизации)	Найдено, %			Брутто-формула	Вычислено, %		
			С	Н	N		С	Н	N
6а	83	158-162 (толуол)	60.55	5.08	24.10	$\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_2$	60.60	5.09	23.55
6б	88	173-175 (толуол)	61.79	5.55	21.98	$\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_2$	61.72	5.50	22.49
7а	92 (85)*	255-257 (MeCN-DMF, 3:1)	64.21	4.58	19,84	$\text{C}_{30}\text{H}_{26}\text{N}_8\text{O}_4$	64.05	4.66	19.92
7б	86 (89)*	258-261 (DMF)	64.91	5.01	19,18	$\text{C}_{32}\text{H}_{30}\text{N}_8\text{O}_4$	65.07	5.12	18.97
7в	90	249-252 (DMF)	64.61	4.93	19.40	$\text{C}_{31}\text{H}_{28}\text{N}_8\text{O}_4$	64.57	4.89	19.43
8а	80	224-226 (MeCN)	66.25	4.34	20.48	$\text{C}_{30}\text{H}_{24}\text{N}_8\text{O}_3$	66.17	4.44	20.58
8б	75	226-229 (EtOH)	67.19	4.81	19.46	$\text{C}_{32}\text{H}_{28}\text{N}_8\text{O}_3$	67.12	4.93	19.57
8в	80	228-231 (MeCN)	66.72	4.63	19.96	$\text{C}_{31}\text{H}_{26}\text{N}_8\text{O}_3$	66.66	4.69	20.06
9а	77	261-263 (MeCN-DMF, 3:1)	64.35	4.38	20.69	$\text{C}_{30}\text{H}_{24}\text{N}_8\text{O}_2\text{S}^{**}$	64.27	4.31	19.99
9б	88	243-245 (DMF)	65.01	4.39	19.41	$\text{C}_{32}\text{H}_{28}\text{N}_8\text{O}_2\text{S}^{***}$	65.29	4.79	19.03
9в	85	230-233 (DMF)	64.46	4.33	19.77	$\text{C}_{31}\text{H}_{26}\text{N}_8\text{O}_2\text{S}^{****}$	64.79	4.56	19.50

\* – В скобках приведены выходы веществ, полученных способом б. \*\* – Найдено, %: S 5.62. Вычислено, %: S 5.72. \*\*\* – Найдено, %: S 5.70. Вычислено, %: S 5.45. \*\*\*\* – Найдено, %: S 5.85. Вычислено, %: S 5.58.

Спектральные данные синтезированных соединений (6-9)

Соединение	ИК-спектр (KBr), $\nu$ , $\text{см}^{-1}$	Спектр ЯМР $^1\text{H}$ , $\delta$ , м.д. ( $\text{DMSO}-d_6$ )
6а	1673*, 3050-3430 ( $\text{NH}$ , $\text{NH}_2$ )	2.22 с ( $6\text{H}$ , $2\text{CH}_3$ ), 4.48 ш.с ( $2\text{H}$ , $\text{NH}_2$ ), 6.09 с ( $1\text{H}$ , $\text{CH}$ ), 7.55-8.05 м ( $5\text{H}$ , $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 9.65 ш.с ( $1\text{H}$ , $\text{NH}$ )
6б	1665*, 3038-3480 ( $\text{NH}$ , $\text{NH}_2$ )	2.21 с ( $6\text{H}$ , $2\text{CH}_3$ ), 2.41 с ( $3\text{H}$ , $\text{CH}_3$ ), 4.50 ш.с ( $2\text{H}$ , $\text{NH}_2$ ), 6.10 с ( $1\text{H}$ , $\text{CH}$ ), 7.43-7.95 м ( $4\text{H}$ , $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 9.71 ш.с ( $1\text{H}$ , $\text{NH}$ )
7а**	1628*, 2895-3150 ( $\text{NH}$ )	2.23 ш.с ( $12\text{H}$ , $4\text{CH}_3$ ), 6.16 с ( $2\text{H}$ , $2\text{CH}$ ), 7.63-8.09 м ( $10\text{H}$ , $2\text{C}_6\text{H}_5$ ), 10.63 ш.с. ( $2\text{H}$ , $2\text{NH}$ )
7б	1632*, 2910-3215 ( $\text{NH}$ )	2.22 ш.с ( $12\text{H}$ , $4\text{CH}_3$ ), 2.42 с ( $6\text{H}$ , $2\text{CH}_3$ ), 6.16 с ( $2\text{H}$ , $2\text{CH}$ ), 7.40-7.94 м ( $8\text{H}$ , $2\text{C}_6\text{H}_4$ ), 10.60 д ( $2\text{H}$ , $2\text{NH}$ )
7в	1646*, 2892-3175 ( $\text{NH}$ )	2.21 ш.с ( $12\text{H}$ , $4\text{CH}_3$ ), 2.41 с ( $3\text{H}$ , $\text{CH}_3$ ), 6.15 с ( $2\text{H}$ , $2\text{CH}$ ), 7.41-8.10 м ( $9\text{H}$ , $\text{C}_6\text{H}_4$ , $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 10.64 ш.с ( $2\text{H}$ , $2\text{NH}$ )
8а****	1662***, 3050-3600 (полосы отсутствуют)	2.24-2.28 м ( $12\text{H}$ , $4\text{CH}_3$ ), 6.18 с ( $2\text{H}$ , $2\text{CH}$ ), 7.63-8.09 м ( $10\text{H}$ , $2\text{C}_6\text{H}_5$ )
8б	1658***, 3050-3600 (полосы отсутствуют)	2.22-2.26 м ( $12\text{H}$ , $4\text{CH}_3$ ), 2.41 с ( $6\text{H}$ , $2\text{CH}_3$ ), 6.18 с ( $2\text{H}$ , $2\text{CH}$ ), 7.44-7.93 м ( $8\text{H}$ , $2\text{C}_6\text{H}_4$ )
8в	1655***, 3050-3600 (полосы отсутствуют)	2.23-2.26 м ( $12\text{H}$ , $4\text{CH}_3$ ), 2.43 с ( $3\text{H}$ , $\text{CH}_3$ ), 6.20 с ( $2\text{H}$ , $2\text{CH}$ ), 7.40-8.12 м ( $9\text{H}$ , $\text{C}_6\text{H}_4$ , $\text{C}_6\text{H}_5$ )
9а*****	1646***, 3050-3600 (полосы отсутствуют)	2.25 с ( $12\text{H}$ , $4\text{CH}_3$ ), 6.19 с ( $2\text{H}$ , $2\text{CH}$ ), 7.61-8.09 м ( $10\text{H}$ , $2\text{C}_6\text{H}_5$ )
9б	1650***, 3050-3600 (полосы отсутствуют)	2.22 ш.с ( $12\text{H}$ , $4\text{CH}_3$ ), 2.42 с ( $6\text{H}$ , $2\text{CH}_3$ ), 6.24 с ( $2\text{H}$ , $2\text{CH}$ ), 7.43-7.96 м ( $8\text{H}$ , $2\text{C}_6\text{H}_4$ )
9в	1648***, 3050-3600 (полосы отсутствуют)	2.24 ш.с ( $12\text{H}$ , $4\text{CH}_3$ ), 2.41 с ( $3\text{H}$ , $\text{CH}_3$ ), 6.26 с ( $2\text{H}$ , $2\text{CH}$ ), 7.41-8.09 м ( $9\text{H}$ , $\text{C}_6\text{H}_4$ , $\text{C}_6\text{H}_5$ )

\* – Полоса с плечом, которая обусловлена наложением сигналов карбонильной группы и 5-амино-1,3-оксазольного фрагмента [17].

\*\* – Масс-спектр:  $m/z$  563 ( $\text{M}^+$ ). \*\*\* – Полоса, которая соответствует замещенному 5-амино-1,3-оксазольному фрагменту [17].

\*\*\*\* – Масс-спектр:  $m/z$  545 ( $\text{M}^+$ ). \*\*\*\*\* – Масс-спектр:  $m/z$  561 ( $\text{M}^+$ )

по масс-спектрам, а также по исчезновению в ИК-спектрах полосы поглощения группы HNNH при  $3050\text{-}3600\text{ см}^{-1}$  и в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  сигнала этой группы при 10.60-10.64 м.д. На наличие пиразольного фрагмента во всех соединениях указывают спектры ЯМР  $^1\text{H}$ , в которых в области 2.21-2.28 м.д. находятся сигналы метильных групп, а также синглетный сигнал  $\text{C}^4\text{-H}$  в интервале 6.09-6.26 м.д.

### Экспериментальная часть

ИК-спектры веществ записывали на спектрометре Vertex 70 в таблетках с KBr, спектры ЯМР  $^1\text{H}$  записывали на спектрометре Varian VXR-300 в растворе  $\text{DMSO}-d_6$  с ТМС в качестве внутреннего стандарта. Масс-спектры регистрировали на приборе Agilent 1100/DAD/MSD VL G1965. Температуры плавления были измерены на приборе Fisher-Johns.

**Гидразиды 2-арил-5-(3,5-диметил-1H-пиразол-1-ил)-1,3-оксазол-4-карбоновых кислот (6а,б).** К раствору 0,005 Моль одного из соединений (3а,б) [16] в 20 мл метанола добавляли 0,015 Моль гидразингидрата. Раствор кипятили 3 ч и оставляли на 12 ч при 20-25°C. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой, высушивали

и соединения (6а,б) очищали перекристаллизацией.

**Гидразиды N'-{[2-арил-5-(3,5-диметил-1H-пиразол-1-ил)-1,3-оксазол-4-ил]карбонил}-2-арил-5-(3,5-диметил-1H-пиразол-1-ил)-1,3-оксазолкарбоновых кислот (7а-в).**

а. К раствору 0,005 Моль одного из соединений (6а,б) в 30 мл безводного ацетонитрила добавляли 0,005 Моль триэтиламина и 0,005 Моль соответствующего хлорангидрида (5а,б) [16]. Смесь кипятили 3 ч и оставляли на 12 ч при 20-25°C, добавляли 80 мл воды, осадок отфильтровывали, высушивали и соединения (7а-в) очищали перекристаллизацией.

б. К раствору 0,005 Моль одного из соединений (5а,б) [16] в 25 мл безводного диоксана добавляли по каплям 0,01 Моль гидразингидрата при интенсивном перемешивании. Смесь перемешивали 12 ч при 20-25°C, осадок отфильтровывали, высушивали и соединения (7а,б) очищали перекристаллизацией. Проба смешения образцов соединения (7а) или (7б), полученных способами а и б, не давала депрессии температуры плавления. ИК- и ЯМР  $^1\text{H}$  спектры этих образцов были идентичны.

**2,5-Бис-[2-арил-5-(3,5-диметил-1H-піразол-1-ил)-1,3-оксазол-4-ил]-1,3,4-оксадиазолы (8a-в).** Раствор 0,002 Моль одного из соединений (**7a-в**) в 5 мл  $\text{POCl}_3$  кипятили 6 ч, охлаждали до 20-25°C, выливали на лёд, выпавший осадок отфильтровывали, высушивали и соединения (**8a-в**) очищали перекристаллизацией.

**2,5-Бис-[2-арил-5-(3,5-диметил-1H-піразол-1-ил)-1,3-оксазол-4-ил]-1,3,4-тиадиазолы (9a-в).** Смесь 0,002 Моль одного из соединений (**7a-в**) и 0,002 Моль реагента Лоуссона в 10 мл безводного диоксана кипятили 8 ч, оставляли на 12 ч при 20-25°C. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали 5% водным раствором

гидроксида натрия, высушивали и соединения (**9a-в**) очищали перекристаллизацией.

#### **Выводы**

При обработке гидразингидрата или гидразидов 2-арил-5-(3,5-диметил-1H-піразол-1-ил)-1,3-оксазол-4-карбоновых кислот хлорангидридами этих же кислот получены диацилгидразины, при взаимодействии которых с хлороксидом фосфора или реагентом Лоуссона впервые синтезированы ранее неизвестные производные 1,3,4-оксадиазола и 1,3,4-тиадиазола с 2-арил-5-(3,5-диметил-1H-піразол-1-ил)-1,3-оксазол-4-ильными фрагментами в положениях 2 и 5.

#### **Литература**

1. Schleckner R., Thieme P.C. // *Tetrahedron*. – 1988. – Vol. 44. – P. 3289-3294.
2. Ogata A., Atobe H., Kushida H., Yamamoto R. // *J. Antibiot.* – 1971. – Vol. 24. – P. 443-451.
3. Yamamoto T., Fujita K., Asari S. et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2007. – Vol. 17. – P. 3736-3740.
4. Wankhede K.S., Vaidya V.V., Sarang P.S. et al. // *Tetrahedron Lett.* – 2008. – Vol. 49. – P. 2069-2073.
5. Li Z., Chen W., Hale J. et al. // *J. Med. Chem.* – 2005. – Vol. 48. – P. 6169-6173.
6. Turpin J.A., Song Y., Inman J.K. et al. // *J. Med. Chem.* – 1999. – Vol. 42. – P. 67-86.
7. Vaillancourt V.A., Cudahy M.M., Staley S.A. et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2000. – Vol. 10. – P. 2079-2081.
8. Matysiak J., Opolski A. // *Bioorg. Med. Chem.* – 2006. – Vol. 14. – P. 4483-4489.
9. Palmer D.C. *Oxazoles: Synthesis, Reactions and Spectroscopy. Part A.* – New Jersey: John Wiley, 2003. – P. 255-357.
10. Chamberlin J.W., Chen S.J. // *Antibiot.* – 1977. – Vol. 30, №3. – P. 197-201.
11. Jansen R., Kunze B., Reichenbach H. et al. // *Liebigs Ann. Chem.* – 1992. – №4. – P. 357-359.
12. Moody C.J., Bagley M.C. // *J. Chem. Soc. Perkin Trans I.* – 1998. – №3. – P. 601-607.
13. Bertram A., Pattenden G. // *Synlett.* – 2001. – №12. – P. 1873-1874.
14. Вовк М.В., Братенко М.К., Черноус В.О. 4-Функціональнозаміщені піразоли. – Чернівці: Прут, 2008. – 285 с.
15. Братенко М.К., Панімарчук О.І., Черноус В.О. та ін. // *Фармац. журн.* – 2007. – №6. – С. 64-69.
16. Драч Б.С., Свиридов Э.П., Кисиленко А.А., Кирсанов А.В. // *ЖОрХ.* – 1973. – Т. 9, №9. – С. 1818-1824.

Надійшла до редакції 05.02.2010 р.