

УДК 547.772

СИНТЕЗ 4-АМІНО-1-АРИЛПІРАЗОЛІВ НА ОСНОВІ ЕТИЛ 2-ЦІАНО-2-(2-АРИЛГІДРАЗІНІЛІДЕН)АЦЕТАТІВ

О. Барабаш, М. Остап'юк, Ю. Остап'юк*

*Львівський національний університет імені Івана Франка,
вул. Кирила і Мефодія, 6, 79005 Львів, Україна
e-mail: yurii.ostapiuk@lnu.edu.ua

Описано метод отримання низки нових 3,5-дизаміщених 4-аміно-1-арилпіразолів. Показано, що взаємодія етил 2-ціано-2-(2-арилгідразиніліден) ацетатів з галогенкетонами відбувається за наявності основи в умовах реакції Дікмана-Торпа. Етил 2-ціано-2-(2-арилгідразиніліден)ацетати одержано реакцією азосполучення під час взаємодії арилдіазонієвих солей з етил 2-ціаноацетатом.

Ключові слова: 4-амінопіразоли, арендіазонію хлориди, реакція азосполучення, реакція Торпа-Циглера.

DOI: <https://doi.org/10.30970/vch.6501.205>

1. Вступ

Дослідження піразолвмісних сполук протягом останнього десятиліття привертають увагу науковців. Багато таких сполук проявляють різноманітну біологічну активність, а також виявляють властивості, аналогічні природним сполукам. Тому одержання нових структур, що містять піразольний каркас, є важливим напрямом досліджень у хімії гетероциклічних сполук, адже вони можуть стати перспективними кандидатами у фармацевтичні засоби, пестициди, а також цінними сполуками для хімії матеріалів. Зокрема, сполуки, що містять піразольний фрагмент, проявляють жарознижуючі [1], протизапальні [2, 3], знеболювальні [2, 3], антибактеріальні [4, 5], фунгіцидні [5–7] властивості, є інгібіторами тирозинкінази [8], кіназ рецептора тропоміозину [9], кінази анапластичної лімфоми [10], лактатдегідрогенази [11], ксантиноксидази [11]. Чимало похідних піразолу застосовують як медичні препарати (рис. 1). А численні піразолівмісні сполуки перебувають на стадіях доклінічних та клінічних досліджень [13, 14].

Перспективна біологічна активність заміщених піразолів з різними функціональними групами викликає інтерес до їх синтезу та дослідження. Серед функційних похідних амінопіразоли викликають особливий інтерес, оскільки аміногрупа є зручною для модифікації та дає можливість використовувати їх як синтетичні попередники для отримання цільових піразолівмісних сполук. Так, заміщені 4-амінопіразоли проявляють різноманітну біологічну активність [14] і можуть бути застосовані як зручні функційні матеріали [16].

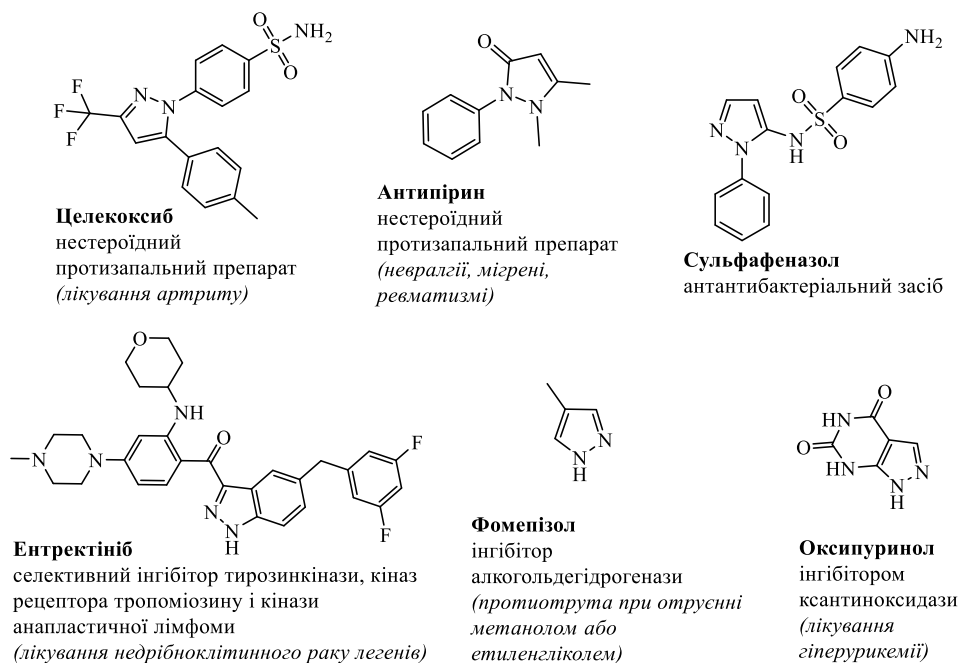


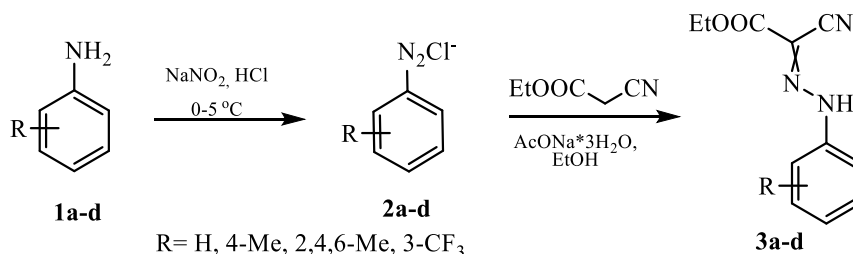
Рис. 1. Приклади медичних препаратів з піразольним скафолдом
Fig. 1. Examples of drugs with pyrazole scaffold

2. Результати досліджень та їх обговорення

Одним із зручних підходів до синтезу заміщених 1-арил-4-амінопіразолів є алкілювання з подальшою циклізацією арилгідрозонів етил 2-ціано-2-оксоацетату та карбонілдіцианіду, отриманих із солей арендіазонію [17]. Соли діазонію є зручними та доступними будівельними блоками в органічному синтезі [18] і забезпечують широкий спектр заміщення арильного фрагмента в цільових молекулах, а їх додатковою перевагою є легке отримання з недорогих та доступних анілінів.

Як продовження наших досліджень синтетичного потенціалу діазонієвих солей [19–21], реакцій азосполучення [22] та хімії піразолів [23–26], в цій статті ми представляємо синтез та вивчення фотофізичних властивостей етил 5-ацетил-4-аміно-1-арил-1H-піразол-3-карбоксилатів.

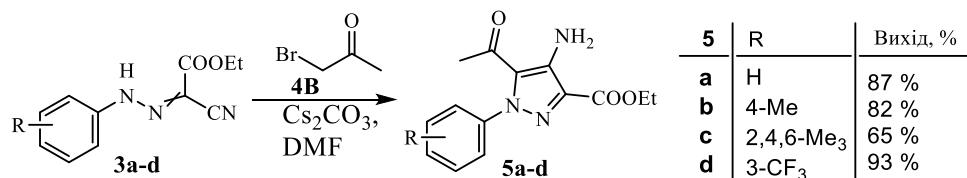
Як вихідні реагенти для синтезу 5-ацетил-4-аміно-1-арил-3-карбетоксипіразолів ми використовували етил 2-ціано-2-(2-арилгідразиніліден)ацетати, отримані реакцією азосполучення арилдіазонієвих солей з етил 2-ціаноацетатом. Синтез етил 2-ціано-2-(2-арилгідразиніліден)ацетатів **3** проводили в типових умовах азосполучення зі сполуками, що містять активну метиленову групу [27]. Розчин арендіазоній хлориду **2**, отриманий діазотуванням відповідного аніліну **1** нітритом натрію в середовищі хлоридної кислоти за температури $-5-0\text{ }^{\circ}\text{C}$, додавали до розчину етил 2-ціаноацетату в етанолі за присутності суспензії натрій ацетату як основи, підтримуючи температуру $0-5\text{ }^{\circ}\text{C}$:



Арилгідрозони **3** утворюються як суміш *Z*- та *E*-ізомерів у пропорціях 0.5:0.5–0.85:0.15, з виходами 70–87 % у розрахунку на відповідні заміщений анілін. Продукти очищували перекристалізацією з етанолу.

Дослідження синтезу 5-ацетил-4-аміно-1-арил-3-карбетоксипіразолів ми розпочали з каскадної реакції гідрозону **3a** з галогенацетоном за наявності основи в умовах циклізації Торпа-Диглера. У синтезі 1-арил-4-амінопіразолів з арилгідрозонів як основи зазвичай використовують K₂CO₃ [27] і зрідка Et₃N [28]. Ми дослідили вплив різних основ на вихід арилпіразолів. Як бачимо з табл. 1, вихідний реагент – етил 2-ціано-2-(2-фенілгідразиніліден)ацетат **3a** вступає у реакцію у різних співвідношеннях з утворенням етил 5-ацетил-4-аміно-1-феніл-1*H*-піразол-3-карбоксилату **5a**. У тетрагідрофурані як розчиннику реакція не відбувалась, а за наявності триетиламіну чи DBU в ДМФА і ацетоні, відповідно піразол **5a** утворюється з невисоким виходом (табл. 1). Натомість за наявності карбонату калію в ДМФА реакція проходить з задовільними виходами цільової сполуки. Застосування ж карбонату цезію як основи дало можливість суттєво підвищити вихід (досліди 9 і 10 у табл. 1). У разі заміни хлороацетону на бромоацетон простежувалася краща конверсія вихідного гідрозону **3a** і були отримані вищі виходи цільового продукту.

Отже, найкращі результати були досягнуті, коли реакцію проводили, використовуючи бромоацетон та один еквівалент Cs₂CO₃ за температури 50 °C за перемішування протягом 24 год. Ступінь конверсії **3a** і вихід **5a** визначали шляхом виділення цих сполук з реакційної суміші за допомогою колонкової хроматографії. Збільшення часу реакції не призводить до збільшення виходу продукту, а лише сприяє утворенню смолистих сполук, що ускладнює виділення продукту. Застосовуючи оптимізовані умови до гідрозонів **3a-d** в реакції з бромоацетоном, отримано амінопіразоли **5a-d** з високими виходами:



Описаний метод синтезу є зручним способом синтезу 4-аміно-1-ариламінопіразолів з карбонільною групою в п'ятому положенні піразольного циклу.

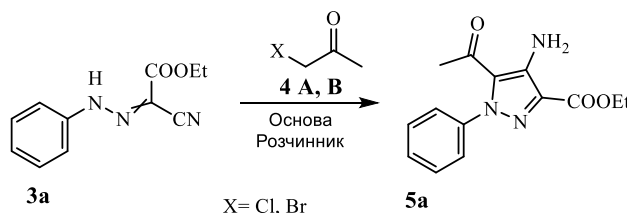
Також наші дослідження показали можливість використання в синтезі анілінів з електродонорними та електроакцепторними замісниками, що дає змогу отримувати 4-аміно-1-арилпіразоли із широким спектром замісників у арильному фрагменті.

Таблиця 1

Скринінг умов реакції для отримання етил 5-ацетил-4-аміно-1-феніл-1H-піразол-3-карбоксилату **5a**

Table 1

Screening of reaction conditions for the preparation of ethyl 5-acetyl-4-amino-1-phenyl-1H-pyrazole-3-carboxylate **5a**



Entry	Основа	Розчинник	Умови	Hal	Вихід 5a (%)	Конверсія 4a (%)
1	K ₂ CO ₃ (1 екв.)	ДМФА	r.t., 72 год	Cl	29	37
2	K ₂ CO ₃ (1 екв.)	ДМФА	r.t., KI (10 mol %), 72 год	Cl	30	45
3	K ₂ CO ₃ (1 екв.)	ДМФА	50 °C, KI (10 mol %), 24 год	Cl	39	58
4	K ₂ CO ₃ (1 екв.)	ДМФА	50 °C, 24 год	Cl	46	54
5	K ₂ CO ₃ (1 екв.)	ДМФА	50 °C, 24 год	Br	67	79
6	K ₂ CO ₃ (1 екв.)	ДМФА	90 °C, 3 год	Cl	28	64
7	K ₂ CO ₃ (1 екв.)	Ацетон	56 °C, 24 год	Cl	19	39
8	K ₂ CO ₃ (1 екв.)	ТГФ	60 °C, 2 год	Cl	0	37
9	Cs ₂ CO ₃ (1 екв.)	ДМФА	60 °C, 24 год	Cl	55	68
10	Cs ₂ CO ₃ (1 екв.)	ДМФА	60 °C, 24 год	Br	87	100
11	Et ₃ N (2 екв.)	ДМФА	90 °C, 24 год	Cl	сліди	28
12	Et ₃ N (2 екв.)	ДМФА	90 °C, 24 год	Br	7	33
13	DBU (2 екв.)	Ацетон	56 °C, 24 год	Cl	сліди	3
14	DBU (2 екв.)	Ацетон	56 °C, 24 год	Br	сліди	5

Отримані 4-амінопіразоли **5a-d** проявляють інтенсивну синю флуоресценцію у твердому стані і в розчинах. Вони поглинають світло в ближньому ультрафіолеті і є безбарвними у твердому стані. Їх безбарвні розчини проявляють флуоресцентні властивості під ультрафіолетовою лампою (365 нм). Спектри абсорбції та флуоресценції розчинів 4-амінопіразолів **5a-d** в етилацетаті показано на рис. 2 та рис. 3, відповідно, а часткові спектральні дані наведено в табл. 2.

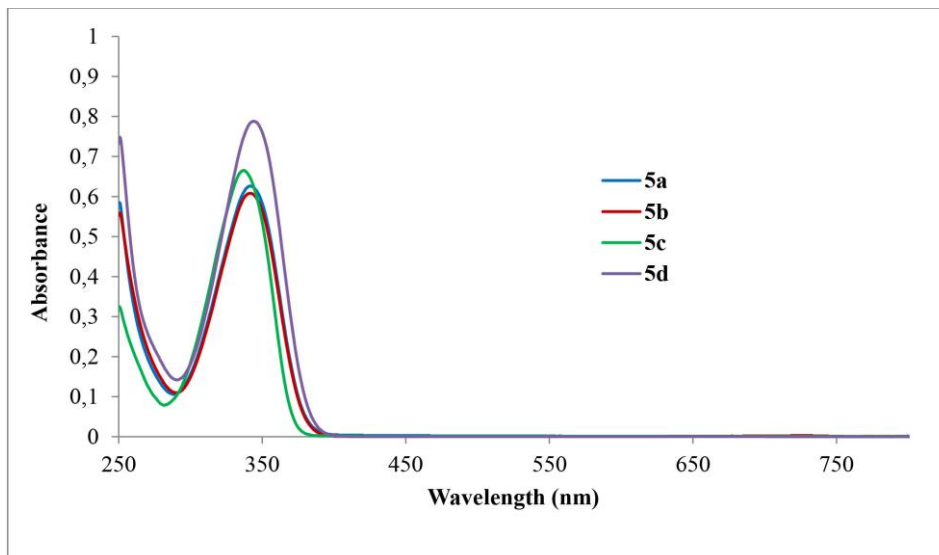


Рис. 2. Електронні спектри поглинання розчинів **5a-d** в EtOAc ($C_{5a-d} = 50 \mu\text{M}$)
Fig. 2. Electronic absorption spectra of **5a-d** solutions in EtOAc ($C_{5a-d} = 50 \mu\text{M}$)

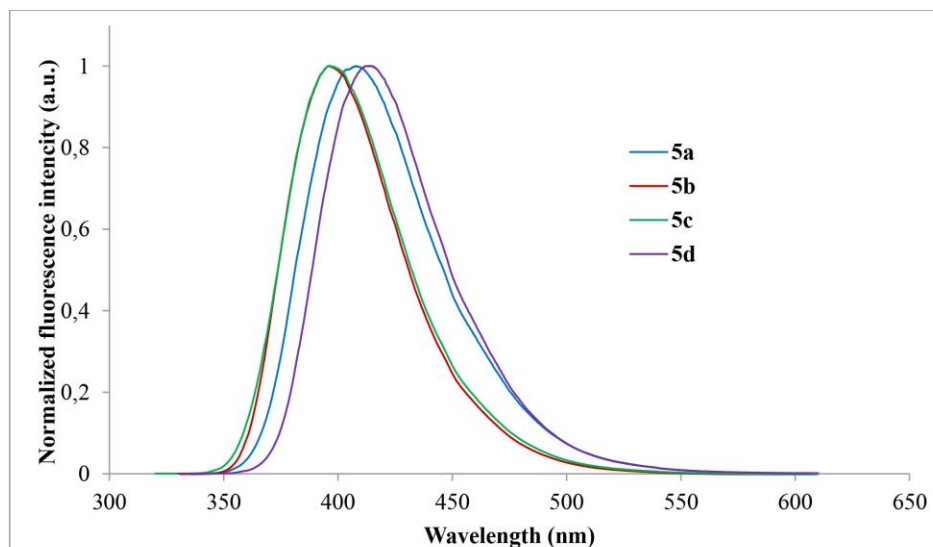


Рис. 3. Нормалізовані спектри флуоресценції 50 μM арилпіразолів **5** в EtOAc
Fig. 3. Normalized fluorescent spectra of 50 μM arylpyrazoles **5** in EtOAc

3. Висновки

Ми розробили зручний і простий метод отримання етил 5-ацетил-4-аміно-1-арил-1H-піразол-3-карбоксилатів взаємодією арендіазонієвих солей і етил 2-ціаноацетату та дослідили фотофізичні властивості отриманих сполук. Отримані заміщені піразоли є перспективними як флуоресцентні маркери для

досліджень на біологічну активність, а також можуть слугувати будівельними блоками завдяки наявності аміно та карбонільної груп. Зазначимо, що описаний метод є зручним способом введення ацильної групи в п'яте положення піразольного ядра, а замісник у бензольному ядрі визначений використаним заміщеним аніліном, що забезпечує високу варіативність одержаних похідних.

Таблиця 2

Дані флуоресценції арилпіразолів **5** в етилацетаті

Table 2

Fluorescence data of arylpyrazoles **5** in ethyl acetate

	λ_{ex}	λ_{em}	Stokes Shift
5a	342,0	408,0	66
5b	341,5	396,0	55
5c	337,0	396,4	59
5d	344,0	414,8	70

4. Матеріали та методика експерименту

Спектри ЯМР записували на прикладі Bruker DRX 500 (500 МГц): розчинник – $[D_6]DMSO$; внутрішній стандарт – ТМС. УФ-спектри поглинання було отримано на спектрофотометрі Shimadzu UV-2600i. Флуоресцентні спектри – на спектрофлуориметрі JASCO FP-5800. ІЧ-спектри – на Shimadzu IRSpirit-T в діапазоні від 400 до 4 000 cm^{-1} .

Етил 2-ціано-2-(2-фенілгідразиніліден)ацетат 3a. Додавали до 5 г (0,054 моль) аніліну 11,6 мл (0,11 моль, $d = 1,13 \text{ г/мл}$, 30 %) концентрованої хлоридної кислоти. Суміш охолоджували до $0 \text{ }^\circ\text{C}$ і за перемішування та охолодження повільно додавали 3,73 г (0,054 моль) натрій нітриту. Кінець діазотування перевіряли пробою на нітритну кислоту йодокрохмальним папірцем.

Отриманий розчин діазосолі **2a** додавали невеликими порціями за перемішування до охолодженої ($0\text{--}5 \text{ }^\circ\text{C}$) суспензії, яку готували з 60 мл етанолу, 29,38 г (0,216 моль) $AcONa$ та 5,74 мл (0,054 моль) етил ціаноацетату. Отриману суміш перемішували протягом 4 год за кімнатної температури, після чого розчинник упарили під вакуумом, а залишок розвели водою і відфільтрували. Одержаний осад перекристалізували з етанолу. Отримані кристали сушили на повітрі.

Гідрозони **3b-d** отримано аналогічно.

Етил 2-ціано-2-(2-фенілгідразиніліден)ацетат 3a. Вихід 79 %. Жовті кристали. $T_{\text{пл}}$ $86 \text{ }^\circ\text{C}$. $^1\text{H NMR}$ (400 МГц, $[D_6]DMSO$): $\delta = 12,95$ (0,3H, NH), 12,23 (0,7H, NH), 7,80–6,87 (м, 5H, C_6H_5), 4,29 (к, $J = 6,9 \text{ Гц}$, 2H, CH_2), 1,29 (т, $J = 6,9 \text{ Гц}$, 3H, CH_3). IR (ATR) $\nu_{\text{max}} = 3\ 160$ (NH), 2 222 (CN), 1 677 ($C=O$) cm^{-1} . $C_{11}H_{11}N_3O_2$. Знайдено, %: C, 60,70; H, 5,05; N, 19,25. Обчислено, %: C, 60,82; H, 5,10; N, 19,34.

Етил 2-ціано-2-(2-(п-толіл)гідразиніліден)ацетат 3b. Вихід 82 %. Жовті кристали. $T_{\text{пл}}$ $82 \text{ }^\circ\text{C}$. $^1\text{H NMR}$ (400 МГц, $[D_6]DMSO$): $\delta = 12,95$ (0,3H, NH), 12,18 (0,7H, NH), 7,37 (д, $J = 8,1 \text{ Гц}$, 2H, C_6H_4), 7,19 (д, $J = 7,4 \text{ Гц}$, 2H, C_6H_4), 4,27 (к, $J = 6,8 \text{ Гц}$, 2H, CH_2), 2,27 (с, 3H, CH_3), 1,28 (т, $J = 6,8 \text{ Гц}$, 3H, CH_3). $^{13}\text{C NMR}$ (101 МГц, $[D_6]DMSO$): $\delta = 161,1, 139,7, 134,2, 129,8, 116,1, 111,6, 102,8, 61,38, 20,4, 14,2$.

IR (ATR) ν_{\max} = 3 166 (NH), 2 222 (CN), 1 678 (C=O) cm^{-1} . Знайдено, %: С, 62,24; Н, 5,61; N, 18,06. $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2$. Обчислено, %: С, 62,33; Н, 5,67; N, 18,17.

Етил 2-ціано-2-(2-мезитилгідразиніліден)ацетат 3с. Вихід 70 %. Жовті кристали. $T_{\text{пл}}$ 94 °С. ^1H NMR (400 МГц, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ = 12,80 (0,5H, NH), 11,47 (0,5H, NH), 6,94 (с, 2H, C_6H_2), 4,31 (к, J = 7,1 Гц, 1H, CH_2), 4,22 (к, J = 7,1 Гц, 1H, CH_2), 2,23 (с, 4,5H, CH_3), 2,16 (с, 4,5H, CH_3), 1,31 (т, J = 7,1 Гц, 1,5H, CH_3), 1,23 (т, J = 7,1 Гц, 1,5H, CH_3). IR (ATR) ν_{\max} = 3 137 (NH), 2 219 (CN), 1 680 (C=O) cm^{-1} . $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2$. Знайдено, %: С, 64,74; Н, 6,54; N, 16,13. Обчислено, %: С, 64,85; Н, 6,61; N, 16,20.

Етил 2-ціано-2-(2-(3-(трифторометил)феніл)гідразиніліден)ацетат 3д. Вихід 87 %. Світло-жовті кристали. $T_{\text{пл}}$ 110 °С. ^1H NMR (400 МГц, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ = 12,39 (0,85 H, NH), 12,04 (0,15H, NH), 7,89–7,69 (м, 2H, C_6H_3), 7,62 (т, J = 7,8 Гц, 1H, C_6H_3), 7,47 (д, J = 7,3 Гц, 1H, C_6H_3), 4,30 (к, J = 6,8 Гц, 1,7H, CH_2), 4,17 (к, J = 7,0 Гц, 0,3H, CH_2), 1,29 (т, J = 6,9 Гц, 2,55H, CH_3), 1,23 (д, J = 6,8 Гц, 0,45H, CH_3). ^{13}C NMR (126 МГц, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ = 161,0, 143,1, 131,2, 130,6 (к, J = 31,9 Гц), 124,4 (к, J = 272,3 Гц), 121,3, 120,0, 112,9 (к, J = 3,8 Гц), 111,5, 105,9, 62,2, 14,5. IR (ATR) ν_{\max} = 3 164 (NH), 2 219 (CN), 1 735 (C=O) cm^{-1} . Знайдено, %: С, 50,42; Н, 3,46; N, 14,68. $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2$. Обчислено, %: С, 50,53; Н, 3,53; N, 14,73.

Етил 5-ацетил-4-аміно-1-феніл-1H-піразол-3-карбоксилат 5а. У колбу вводять 1 г (4,6 ммоль) етил 2-ціано-2-(2-фенілгідразиніліден)ацетату **3а**, 1,50 г (4,6 ммоль) Cs_2CO_3 , 0,15 г (0,9 ммоль) KI та 4,6 ммоль бромацетону чи хлорацетону **4 А, В**. Суміш заливали 15 мл ДМФА, залишали перемішуватись за кімнатної температури протягом 96 год або 12 год за кип'ятіння. До реакційної суміші доливали 50 мл води і підкислювали HCl. Реакційну суміш екстрагували CH_2Cl_2 (5 по 10 мл). Екстракт осушували над Na_2SO_4 (безв.), після чого розчинник упарили під вакуумом, а продукт очищували колонковою хроматографією у системі гексан–етил ацетат (5:1).

Речовини **5b-d** отримано аналогічно.

Етил 5-ацетил-4-аміно-1-феніл-1H-піразол-3-карбоксилат 5а. Вихід 87 %. Білі кристали. $T_{\text{пл}}$ 136 °С. ^1H NMR (400 МГц, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ = 7,55 (с, 5H, Ph), 6,09 (с, 2H, NH_2), 4,32 (к, J = 7,1 Гц, 2H, CH_2), 1,90 (с, 3H, CH_3), 1,30 (т, J = 7,1 Гц, 3H, CH_3). ^{13}C NMR (101 МГц, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ = 187,5, 162,4, 141,4, 140,3, 129,5, 129,2, 128,4, 126,7, 126,5, 60,2, 29,3, 14,2. IR (ATR) ν_{\max} = 3 497 (NH_2), 3 380 (NH_2), 1 694 (C=O) cm^{-1} . Знайдено, %: С, 61,40; Н, 5,44; N, 15,27. $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_3$ Обчислено, %: С, 61,53; Н, 5,53; N, 15,38.

Етил 5-ацетил-4-аміно-1-(*p*-толіл)-1H-піразол-3-карбоксилат 5b. Вихід 82 %. Білі кристали. $T_{\text{пл}}$ 142 °С. ^1H NMR (400 МГц, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ = 7,42 (д, J = 8,4 Гц, 2H, C_6H_4), 7,35 (д, J = 8,1 Гц, 2H, C_6H_4), 6,08 (с, 2H, NH_2), 4,31 (к, J = 7,1 Гц, 2H, CH_2), 2,40 (с, 3H, CH_3), 1,88 (с, 3H, CH_3), 1,29 (т, J = 7,1 Гц, 3H, CH_3). ^{13}C NMR (101 МГц, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ = 187,7, 162,4, 141,4, 139,3, 137,9, 129,6, 128,2, 126,7, 126,3, 60,2, 29,3, 20,7, 14,2. IR (ATR) ν_{\max} = 3 471 (NH_2), 3 354 (NH_2), 1 692 (C=O) cm^{-1} . Знайдено, %: С, 62,60; Н, 5,88; N, 14,58. $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3$. Обчислено, %: С, 62,71; Н, 5,96; N, 14,63.

Етил 5-ацетил-4-аміно-1-мезитил-1H-піразол-3-карбоксилат 5с. Вихід 65 %. Білі кристали. $T_{\text{пл}}$ 139 °С. ^1H NMR (400 МГц, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ = 7,08 (с, 2H, C_6H_2), 6,15 (с, 2H, NH_2), 4,31 (к, J = 7,1 Гц, 2H, CH_2), 2,33 (с, 3H, CH_3), 1,89 (с, 6H, CH_3), 1,74 (с, 3H, CH_3), 1,30 (т, J = 7,1 Гц, 3H, CH_3). ^{13}C NMR (101 МГц, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ = 187,2, 162,4, 141,2, 139,5, 136,3, 135,3, 128,9, 128,2, 126,6, 60,2, 27,7, 20,6, 16,5, 14,2. IR (ATR) ν_{\max} = 3 464

(NH₂), 3 353 (NH₂), 1 694 (C=O) cm⁻¹. Знайдено, %: C, 64,69; H, 6,60; N, 13,23. C₁₇H₂₁N₃O₃. Обчислено, %: C, 64,74; H, 6,71; N, 13,32.

Етил 5-ацетил-4-аміно-1-(3-(трифторметил)феніл)-1H-піразол-3-карбоксилат 5d. Вихід 93 %. Білі кристали. T_{пл} 111 °C. ¹H NMR (500 МГц, [D₆]DMSO): δ = 7,97 (с, 1H, C₆H₄), 7,91 (д, J = 7,6 Гц, 1H, C₆H₄), 7,86 (д, J = 7,5 Гц, 1H, C₆H₄), 7,78 (т, J = 7,8 Гц, 1H, C₆H₄), 6,07 (с, 2H, NH₂), 4,33 (к, J = 7,0 Гц, 2H, CH₂), 1,30 (т, J = 7,1 Гц, 3H, CH₃). ¹³C NMR (101 МГц, [D₆]DMSO): δ = 187,3, 162,8, 141,6, 141,5, 131,0, 130,8, 130,3 (к, J = 32,5 Гц), 129,8, 127,1, 126,3 (к, J = 3,7 Гц), 123,7 (к, J = 3,9 Гц), 60,8, 29,9, 14,6. IR (ATR) ν_{max} = 3 509 (NH₂), 3 385 (NH₂), 1 715 (C=O) cm⁻¹. Знайдено, %: C, 52,66; H, 4,07; N, 12,27. C₁₅H₁₄F₃N₃O₃. Обчислено, %: C, 52,79; H, 4,03; N, 12,19.

5. Подяка

Роботу підтримано фінансово Міністерством освіти і науки України та фондом Simons Foundation (Award No 1290588).

1. *Malvar D. do C., Ferreira R. T., de Castro R. A., de Castro L. L., Freitas A. C. et al.* Antinociceptive, anti-inflammatory and antipyretic effects of 1.5-diphenyl-1H-Pyrazole-3-carbohydrazide, a new heterocyclic pyrazole derivative // *Life sci.* 2014. Vol. 95, No. 2. P. 81–88. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2013.12.005>
2. *Taher A. T., Mostafa Sarg M. T., El-Sayed Ali N. R., Hilmy Elnagdi N.* Design, Synthesis, Modeling Studies and Biological Screening of Novel Pyrazole Derivatives as Potential Analgesic and Anti-inflammatory Agents // *Bioorg. Chem.* 2019. Vol. 89. P. 103023. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2019.103023>
3. *Bekhit A. A., Nasralla S. N., El-Agroudy E. J., Hamouda N., El-Fattah A. A. et al.* Investigation of the anti-inflammatory and analgesic activities of promising pyrazole derivative // *Eur. J. Pharm. Sci.* 2022. Vol.168. P. 106080. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2021.106080>
4. *Verma R., Verma S. K., Rakesh K. P., Girish Y. R., Ashrafizadeh M. et al.* Pyrazole-based analogs as potential antibacterial agents against methicillin-resistance staphylococcus aureus (MRSA) and its SAR elucidation // *Eur. J. Med. Chem.* 2021. Vol. 212. P. 113134. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2020.113134>
5. *El Shehry M. F., Ghorab M. M., Abbas S. Y., Fayed E. A., Shedid S. A. et al.* Quinoline derivatives bearing pyrazole moiety: Synthesis and biological evaluation as possible antibacterial and antifungal agents // *Eur. J. Med. Chem.* 2018. Vol. 143. P. 1463–1473. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.10.046>
6. *Yu B., Zhou S., Cao L., Hao Z., Yang D. et al.* Design, Synthesis, and Evaluation of the Antifungal Activity of Novel Pyrazole-Thiazole Carboxamides as Succinate Dehydrogenase Inhibitors // *J. Agric. Food Chem.* 2020. Vol. 68. P. 7093–7102. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.0c00062>
7. *Wang X., Wang A., Qiu L., Chen M., Lu A. et al.* Expedient Discovery for Novel Antifungal Leads Targeting Succinate Dehydrogenase: Pyrazole-4-formylhydrazide Derivatives Bearing a Diphenyl Ether Fragment // *J. Agric. Food. Chem.* 2020. Vol. 68. P. 14426–14437. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.0c03736>

8. *El-Naggar A. M., Hassan A., Elkaeed E. B., Alesawy M. S., Al-Karmalawy A. A.* Design, synthesis, and SAR studies of novel 4-methoxyphenyl pyrazole and pyrimidine derivatives as potential dual tyrosine kinase inhibitors targeting both EGFR and VEGFR-2 // *Bioorg. Chem.* 2022. Vol. 123. P. 105770.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2022.105770>
9. *Yan W., Zhang L., Lv F., Moccia M., Carlomagno F.* et al. Discovery of pyrazolo-thieno[3,2-d]pyrimidinylamino-phenyl acetamides as type-II pan-tropomyosin receptor kinase (TRK) inhibitors: Design, synthesis, and biological evaluation // *Eur. J. Med. Chem.* 2021. Vol. 216. P. 113265.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2021.113265>
10. *Achary R., Mathi G. R., Lee D. H., Yun C. S., Lee C. O.* et al. Novel 2,4-diaminopyrimidines bearing fused tricyclic ring moiety for anaplastic lymphoma kinase (ALK) inhibitor. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2017. Vol. 27. P. 2185–2191.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2017.03.073>
11. *Rai G., Brimacombe K. R., Mott B. T., Urban D. J., Hu X.* et al. Discovery and Optimization of Potent, Cell-Active Pyrazole-Based Inhibitors of Lactate Dehydrogenase (LDH) // *J. Med. Chem.* 2017. Vol. 60. P. 9184–9204. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.7b00941>
12. *Joshi G., Sharma M., Kalra S., Gavande N. S., Singh S., Kumar R.* Design, synthesis, biological evaluation of 3,5-diaryl-4,5-dihydro-1H-pyrazole carbaldehydes as non-purine xanthine oxidase inhibitors: Tracing the anticancer mechanism via xanthine oxidase inhibition // *Bioorg. Chem.* 2021. *Bioorg. Chem.* 2022. Vol. 107. P. 104620.
DOI: [10.1016/j.bioorg.2020.104620](https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2020.104620)
13. *Mousavi S., Zare S., Mirzaei M., Feizi A.* Novel Drug Design for Treatment of COVID-19: A Systematic Review of Preclinical Studies // *Can. J. Infect. Dis. Med. Microbiol.* 2022. Vol. 2022. P. 2044282. DOI: <https://doi.org/10.1155/2022/2044282>
14. *Khan M. F., Alam M. M., Verma G., Akhtar W., Akhter M., Shaquiquzzaman M.* The therapeutic voyage of pyrazole and its analogs: A review // *Eur. J. Med. Chem.* 2016. Vol. 120. P. 170–201. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2016.04.077>
15. *Wang C.-R., Wang Z.-F., Shi L., Wang Z.-C., Zhu H.-L.* Design, synthesis, and biological evaluation of pyrazole derivatives containing acetamide bond as potential BRAF^{V600E} inhibitors // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2018. Vol. 28(14). P. 2382–2390.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2018.06.028>
16. *Strohecker D. J., Lynch V. M., Holliday B. J., Jones R. A.* Synthesis and electronic investigation of mono- and di-substituted 4-nitro- and 4-amino-pyrazol-1-yl bis(pyrazol-1-yl)pyridine-type ligands and luminescent Eu(III) derivatives // *Dalton Trans.* 2017. Vol. 46(24). P. 7733–7742. DOI: <https://doi.org/10.1039/C7DT01153A>
17. *Corre L. L., Dasso Lang M. C., Garbay C., Gravier-Pelletier C.* et al. Synthesis of Multifunctionalized 2-Iminothiazolidin-4-ones and Their 2-Arylimino Derivatives // *Synthesis.* 2016. Vol. 48. P. 4569–4579.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1055/s-0035-1562521>
18. *Babu S. S., Muthuraja P., Yadav P., Gopinath P.* Aryldiazonium Salts in Photoredox Catalysis – Recent Trends // *Adv. Synth. Catal.* 2021. Vol. 363. P. 1782–1809.
DOI: <https://doi.org/10.1002/adsc.202100136>

19. *Batsyts S., Shehedyn M., Goreshnik E. A., Obushak M. D., Schmidt A., Ostapiuk Y. V.* 2-Bromo-2-chloro-3-arylpropanenitriles as C-3 Synthons for the Synthesis of Functionalized 3-Aminothiophenes // *Eur. J. Org. Chem.* 2019. Vol. 48. P. 7842–7856. DOI: <https://doi.org/10.1002/ejoc.201901512>
20. *Ostapiuk Y. V., Shehedyn M., Barabash O. V., Demydchuk B.* et al. Bromoarylation of Methyl 2-Chloroacrylate under Meerwein Conditions for the Synthesis of Substituted 3-Hydroxythiophenes // *Synthesis.* 2022. Vol. 54. P. 732–740. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0040-1719849>
21. *Bazel Y., Sidey V., Fizer M., Fedyshyn O., Vojteková V., Reiffová K., Ostapiuk Y., Tymoshuk O.* Palladium determination with a new dye PNB-TAN: Structural, UV-VIS, and DFT study // *J. Mol. Struct.* 2021. Vol. 1246. P. 131150. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2021.131150>
22. *Fedyshyn O., Bazel Y., Fizer M., Sidey V., Imrich J.* et al. Spectroscopic and computational study of a new thiazolylazonaphthol dye 1-[(5-(3-nitrobenzyl)-1,3-thiazol-2-yl)diazenyl]naphthalen-2-ol // *J. Mol. Liquids.* 2020. Vol. 304. P. 112713. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2020.112713>
23. *Kravets M., Shehedyn M., Ostapiuk Y.* Synthesis of 5-aryl-1H-pyrazol-3-amines // *Visnyk Lviv Univ. Ser. Chem.* 2017. Vol. 58. P. 270–274.
24. *Ostapiuk Y. V., Barabash O. V., Ostapiuk M. Y., Goreshnik E.* et al. Thiocyanatoarylation of Methyl Vinyl Ketone under Meerwein Conditions for the Synthesis of 2-Aminothiazole-Based Heterocyclic Systems // *Org. Lett.* 2022. Vol. 24. P. 4575–4579. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.2c01677>
25. *Finiuk N., Ostapiuk Y., Hreniukh V., Shalai Y., Matychuk V.* et al. Evaluation of antiproliferative activity of pyrazolothiazolopyrimidine derivatives // *Ukr. Biochem. J.* 2018. Vol. 90. P. 25–32. DOI: <https://doi.org/10.15407/ubj90.02.025>
26. *Rydchuk P., Marchyshyn M., Shevchuk L., Barabash O., Ostapiuk Yu.* Spectrophotometry of 1-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl-azo)-naphthalen-2-ol // *Visnyk Lviv Univ. Ser. Chem.* 2020. Vol. 61. P. 189–197. DOI: <http://dx.doi.org/10.30970/vch.6101.189>
27. *Singh U. P., Bhat H. R., Verma A., Kumawat M. K., Kaur R.* et al. Phenyl hydrazone bearing pyrazole and pyrimidine scaffolds: design and discovery of a novel class of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs) against HIV-1 and their antibacterial properties // *RSC Adv.* 2013. Vol. 3. P. 17335–17348. DOI: <https://doi.org/10.1039/C3RA41604F>
28. *Ismail M. M. F., Abdulwahab H. G., Elnagdi M. H.* Design, synthesis, and *in vitro* anticancer screening of novel pyrazolinyl-pyrazole/1, 2, 3-triazole hybrids // *Heterocycl. J. Chem.* 2020. Vol. 57. P. 3584–3596. DOI: <https://doi.org/10.1002/jhet.4076>

**SYNTHESIS OF 4-AMINO-1-ARYLPYRAZOLES BASED
ON ETHYL 2-CYANO-2-(2-ARYLHYDRAZINIIDENE)ACETATES**

O. Barabash, M. Ostapiuk, Yu. Ostapiuk*

*Ivan Franko National University of Lviv,
Kyryla i Mefodiya Str., 6, 79005 Lviv, Ukraine
e-mail: yurii.ostapiuk@lnu.edu.ua

Pyrazoles are one of the most important classes of heterocyclic compounds due to their wide range of applications. The pyrazole scaffold is found in natural products and in numerous pharmaceuticals. As examples clinically tested compounds and herbicides containing the pyrazole, annelated pyrazole and 1,3'-bipyrazole core. For example, ketodarolutamide is a non-steroidal antiandrogen for the treatment of prostate cancer and pyrazolo[4,3-e]thiazolo[3,2-a]pyrimidine derivatives have been found to have anticancer activity. 1-Aryl-4-aminopyrazoles such as those shown have been identified as glycosylceramide synthase inhibitors, chloroquinolonyl-1H-pyrazoles have been described as antimalarial agents, and pyraclonil is a widely used herbicide. The promising biological activities of 1-Aryl-4-aminopyrazoles with different functional groups have attracted interest in their synthesis.

The method of obtaining a number of new substituted 4-amino-1-arylpyrazoles based on ethyl 2-cyano-2-(2-arylhydrazinylidene)acetates under the conditions of the Diekman-Thorpe reaction is described. Substituted ethyl 2-cyano-2-(2-arylhydrazinylidene)acetates were obtained using the azo coupling reaction during the interaction of aryldiazonium salts with ethyl 2-cyanoacetate. A number of new substituted 4-aminopyrazoles were synthesized by this method.

Keywords: 4-aminopyrazoles, arenediazonium chlorides, azo coupling reaction, Diekman-Thorpe reaction.

Стаття надійшла до редколегії 31.10.2023
Прийнята до друку 09.09.2024