

УДК 547.583.5:547.235.4:547.39'05

СИНТЕЗ 3-АМІНО-5-АРИЛПІРАЗОЛІВ

М. Кравець, М. Шегедин, Ю. Остап'юк

*Львівський національний університет імені Івана Франка,
вул. Кирила і Мефодія, 6, 79005 Львів, Україна
e-mail: y.ostapiuk@gmail.com*

Описано метод отримання заміщених 3-амінопіразолів взаємодією продуктів бромарилювання хлоракрилонітрилу з гідрaziном. Цим способом синтезовано низку 3-аміно-5-арилпіразолів.

Ключові слова: бромарилювання, α -хлоронітрили, 3-амінопіразоли, реакція Меєрвейна.

Заміщені піразоли – добре відомі сполуки в органічному синтезі, оскільки багато з них виявляють широкий спектр біологічної активності [1–3] та можуть бути використані для подальших перетворень й одержання сполук, перспективних для дослідження на біологічну активність. Серед похідних піразолу вагоме місце посідають 3-амінопіразоли [4–6]. Наявність аміногрупи та інших функційних груп у піразольному кільці надає можливості для подальшої модифікації молекули та розробки нових підходів до синтезу функціоналізованих похідних піразолу і дослідження їхніх властивостей. Зручними реагентами для синтезу заміщених 3-амінопіразолів слугують заміщені 3-галогенакрилонітрили, однак обмежені можливості їх синтезу обмежують коло доступних замісників. Описані раніше 3-арил-2-бром-2-хлорпропіонітрили [4] є зручними реагентами у синтезі 3-арил-2-хлороакрилонітрилів [99], які можуть слугувати вигідними синтетичними попередниками для конструювання піразольного циклу.

Взаємодією арилдіазоній бромідів **1** з 2-хлоракрилонітрилом **2** в умовах реакції Меєрвейна [4] отримано 3-арил-2-бром-2-хлорпропіонітрили **3**, з яких за відщеплення бромоводню, під дією триетиламіну в бензолі, утворюються 3-арил-2-хлоракрилонітрили **4** [9]. Останні при кип'ятінні в спирті з надлишком гідрaziну утворюють цільові 5-арил-3-амінопіразоли **5**. Ми спробували реалізувати синтез 3-амінопіразолів **5** за методологією *one pot* на основі з 3-арил-2-бром-2-хлорпропіонітрилів **3**.

Експерименти показали, що під час нагрівання нітрилів **3** з надлишком гідрaziну утворюються 3-аміно-5-арилпіразоли **5** (схема 1).

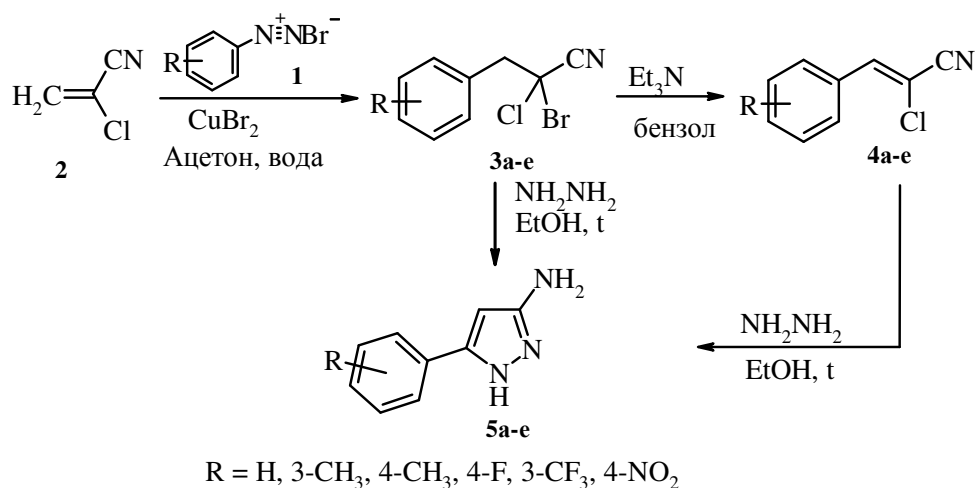


Схема 1

Під час нагрівання нітрилів **3** з надлишком гідрозину спочатку відбувається відщеплення бромоводню, далі – приєднання гідрозину до утвореного подвійного зв'язку та подальша циклізація з утворенням 3-аміно-5-арилпіразолів **5** (схема 2).

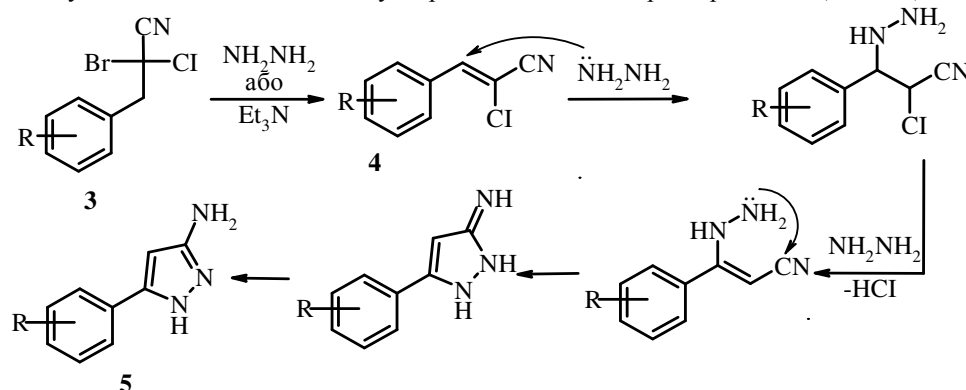


Схема 2

3-Аміно-5-арилпіразоли **5** утворюються з виходами 60–80 % у розрахунку на відповідний 3-арил-2-бром-2-хлорпропіонітрил **3**, а арильний замісник у положенні 5 піразольного циклу визначається ароматичним аміном, використаним для арилювання хлоракрилонітрилу, що забезпечує широку варіативність замісників у бензольному ядрі.

Отже, розроблено зручний і простий метод отримання 3-аміно-5-арилпіразолів з широкою варіативністю арильних замісників, перспективних для дослідження на біологічну активність.

Експериментальна частина. Спектри ЯМР ¹H записували на приладі Bruker (500 МГц), розчинник – ДМСО-*D*₆, внутрішній стандарт – ТМС. 3-Арил-2-бром-2-хлорпропіонітрили **3** синтезували за методикою [4], 3-арил-2-хлороакрилонітрили **4** синтезували за методикою [9].

3-Аміно-5-арилпіразоли 5 (загальна методика синтезу сполук 5).

Метод А. У круглодонну колбу об'ємом 25 мл вводять 5 ммоль 3-арил-2-хлоракилонітрилу **4** та 1,25 мл (25 ммоль) гідразингідрату в 5 мл етанолу. Суміш кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 3 год, охолоджують та залишають на ніч. Утворений осад відфільтровують, перекристалізують з етанолу.

Метод Б. У круглодонну колбу об'ємом 25 мл, оснащену магнітною мішалкою, вносять 2,5 мл (50 ммоль) гідразингідрату в 10 мл етанолу. У киплячу суміш, за інтенсивного перемішування, прикрапають розчин 5 ммоль 3-арил-2-бром-2-хлорпропіонітрилу **3** в 5 мл етанолу. Суміш кип'ятять зі зворотним холодильником, перемішуючи, протягом 3 год, охолоджують та залишають на ніч. Утворений осад відфільтровують, перекристалізують з етанолу.

Сполуки **5** – білі кристалічні речовини.

3-Аміно-5-фенілпіразол 5а. Вихід 70 %. $T_{\text{пл}}$ 127 °С (літ. 121–122 °С [9]). Спектр ЯМР ^1H (500 MHz, DMSO) δ : 4,77 (ш. с, 2H, NH_2), 5,80 (с, 1H, СН-піразол), 7,20–7,33 (м, 3H, Ph), 7,59–7,61 (м, 2H, Ph), 11,72 (ш. с, 1H, NH-піразол). ЯМР ^{13}C (101 MHz, DMSO) δ : 155,0, 153,6, 131,1, 129,8, 128,9, 127,4, 87,9. Знайдено, %: С 67,80; Н 5,63; N 26,01. $\text{C}_9\text{H}_9\text{N}_3$. Обчислено, %: С 67,91; Н 5,70; N 26,40.

3-Аміно-5-(3-метилфеніл)піразол 5б. Вихід 67 %. $T_{\text{пл}}$ 141 °С. Спектр ЯМР ^1H (500 MHz, DMSO) δ : 2,39 (с, 3H, CH_3), 4,75 (ш. с, 2H, NH_2), 5,78 (с, 1H, СН-піразол), 7,11–7,18 (м, 1H, Ar), 7,40 (с, 1H, Ar), 7,44–7,49 (м, 2H, Ar), 11,71 (ш. с, 1H, NH-піразол). Знайдено, %: С 69,09; Н 6,35; N 24,03. $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{N}_3$. Обчислено, %: С 69,34; Н 6,40; N 24,26.

3-Аміно-5-(4-метилфеніл)піразол 5в. Вихід 60 %. $T_{\text{пл}}$ 152 °С (літ. 152 °С [10]). Спектр ЯМР ^1H (500 MHz, DMSO) δ : 2,35 (с, 3H, CH_3), 4,75 (ш. с, 2H, NH_2), 5,76 (с, 1H, СН-піразол), 7,19 (д, 2H, $J = 7,7$ Гц, Ar), 7,53 (д, 2H, $J = 7,7$ Гц, Ar), 11,72 (ш. с, 1H, NH-піразол). Знайдено, %: С 69,11; Н 6,30; N 24,07. $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{N}_3$. Обчислено, %: С 69,34; Н 6,40; N 24,26.

3-Аміно-5-(4-флуорофеніл)піразол 5г. Вихід 78 %. $T_{\text{пл}}$ 139 °С. Спектр ЯМР ^1H (500 MHz, DMSO) δ : 4,75 (ш. с, 2H, NH_2), 5,75 (с, 1H, СН-піразол), 7,34–7,38 (м, 2H, Ar), 7,69 (dd, $J = 7,9, 5,6$ Гц, 2H, Ar), 11,72 (ш. с, 1H, NH-піразол). Знайдено, %: С 60,83; Н 4,46; N 23,68. $\text{C}_9\text{H}_8\text{FN}_3$. Обчислено, %: С 61,01; Н 4,55; N 23,72.

3-Аміно-5-(3-трифлуорометилфеніл)піразол 5д. Вихід 80 %. $T_{\text{пл}}$ 125 °С. Спектр ЯМР ^1H (500 MHz, DMSO) δ : 4,75 (ш. с, 2H, NH_2), 5,75 (с, 1H, СН-піразол), 7,70–7,66 (м, 1H, Ar), 7,77–7,75 (м, 1H, Ar), 7,94–7,91 (м, 2H, Ar), 11,74 (ш. с, 1H, NH-піразол). Знайдено, %: С 52,67; Н 3,49; N 18,30. $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{F}_3\text{N}_3$. Обчислено, %: С 52,87; Н 3,55; N 18,50.

3-Аміно-5-(4-нітрофеніл)піразол 5е. Вихід 73 %. $T_{\text{пл}}$ 164 °С. Спектр ЯМР ^1H (500 MHz, DMSO) δ : 4,77 (ш. с, 2H, NH_2), 5,76 (с, 1H, СН-піразол), 7,76 (д, 2H, $J = 8,4$ Гц, Ar), 8,27 d (2H, $J = 8,3$ Гц, Ar), 11,75 (ш. с, 1H, NH-піразол). Знайдено, %: С 52,75; Н 3,89; N 27,32. $\text{C}_9\text{H}_8\text{N}_4\text{O}_2$. Обчислено, %: С 52,94; Н 3,95; N 27,44.

1. *Katritzky A. R.* Five-membered Rings with Two Heteroatoms // *Compr. Het. Chem.* III 2008. Vol. 4. P. 113–114.
2. *Al-Adiwish W. M., Tahir M. I. M., Siti-Noor-Adnalizawati A., Hashim S. F.* et al. Synthesis, antibacterial activity and cytotoxicity of new fused pyrazolo[1,5-a]pyrimidine and pyrazolo[5,1-c][1,2,4]triazine derivatives from new 5-aminopyrazoles // *Eur. J. Med. Chem.* 2013. Vol. 64. P. 464–476.
3. *Nitulescu G. M., Draghici C., Olaru O. T.* New Potential Antitumor Pyrazole Derivatives: Synthesis and Cytotoxic Evaluation // *Int. J. Mol. Sci.* 2013. Vol. 14 N 11. P. 21805–21818.
4. *Salaheldin M., Alphy K.* Studies with Enaminonitriles: Synthesis and chemical reactivity of 2-phenyl-3-piperidin-1-yl acrylonitrile under microwave heating // *J. Het. Chem.* 2008. Vol. 45. P. 307–310.
5. *Hammouda A., El-Barbary A. A., Sharaf A. F.* Reactions with 5-aminopyrazole. I. Synthesis of halogen-containing fused pyrazoles // *J. Het. Chem.* 1984. Vol. 21. P. 945–947.
6. *Lunt E., Newton C. G., Smith C.* et al. Antitumor Imidazotetrazines. 14. Synthesis and antitumor activity of 6- and 8-substituted imidazo[5,1-d]-1,2,3,5-tetrazinones and 8-substituted pyrazolo[5,1-d]-1,2,3,5-tetrazinones // *J. Med. Chem.* 1987. Vol. 30. P. 357–366.
7. *Sayed A. Z., Aboul-Fetouh M. S., Nassar H. S.* Synthesis, biological activity and dyeing performance of some novel azodisperse dyes incorporating pyrazolo[1,5-a]pyrimidines for dyeing of polyester fabrics // *J. Mol. Structure.* 2012. Vol. 10. P. 146–151.
8. *Бацци С., Остап'юк Ю.* Синтез 3-арил-2-бром-2-хлорпропіонітрилів // *Вісн. Львів ун-ту. Сер. хім.* 2013. Вип. 54. С. 265–269.
9. *Бацци С., Остап'юк Ю., Данилів Я., Обушак М.* Синтез заміщених 3-амінотіофенів та механізм їхнього утворення // *Вісн. Львів ун-ту. Сер. хім.* 2014. Вип. 55. Ч. 2. С. 325–331.
10. *Dong J.-J., Li Q.-S., Wang S.-F.* et al. Synthesis, biological evaluation and molecular docking of novel 5-phenyl-1H-pyrazol derivatives as potential BRAF^{V600E} inhibitors // *Org. Biomol. Chem.* 2013. Vol. 11. P. 6328–6337.
11. *Puella J. Q., Obando B. I., Foces-Foces C.* et al. Structure and tautomerism of 3(5)-amino-5(3)-arylpyrazoles in the solid state and in solution: an X-Ray and NMR Study // *Tetrahedron.* 1997. Vol. 53. P. 10783–10802.

SYNTHESIS OF 5-ARYL-1H-PYRAZOL-3-AMINES**M. Kravets, M. Shehedyn, Y. Ostapiuk***Ivan Franko National University of Lviv,
Kyryla & Mefodiya Str., 6, 79005 Lviv, Ukraine
e-mail: y.ostapiuk@gmail.com*

A new method for the preparation of 5-aryl-1H-pyrazol-3-amines by the reaction of 3-aryl-2-bromo-2-chloropropionitriles with hydrazine in ethanol with high yields has been developed. Started 3-aryl-2-bromo-2-chloropropionitriles have been obtained by the reaction of arenediazonium bromides with 2-chloroacrylonitrile under Meerwein reaction conditions. 5-Aryl-1H-pyrazol-3-amines were synthesized using a *one pot* methodology.

Key words: bromoarylation, α -chloronitriles, 3-aminopyrazoles, Meerwein reaction.

Стаття надійшла до редколегії 01.11.2016

Прийнята до друку 04.01.2017