

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ 1-ФЕНИЛ-5-ХЛОРО-1H-ПИРАЗОЛ-4-КАРБОКСАМИДА И 1-ФЕНИЛ-N-ФОРМИЛ-5-ХЛОРО-1H-ПИРАЗОЛ-4-КАРБОКСАМИДА С ГИДРАЗИНГИДРАТОМ

А.О.Гуренко, Б.М.Хутова, С.В.Ключко, А.Н.Василенко, В.С.Броварец

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

Ключевые слова: пиразол; пиразол-4-карбоксамид; пиразол-4-карбогидразид; гидразингидрат

Настоящая работа посвящена исследованию взаимодействия 1-фенил-5-хлор-1H-пиразол-4-карбоксамид и 1-фенил-N-формил-5-хлор-1H-пиразол-4-карбоксамид с гидразингидратом с целью получения производных пиразола как потенциальных биоактивных веществ. Нами найдено, что при непродолжительном (~40 мин) кипячении 1-фенил-5-хлор-1H-пиразол-4-карбоксамид с гидразингидратом образуется с выходом 50% неизвестный ранее 5-гидразинил-1-фенил-1H-пиразол-4-карбогидразид. Дальнейшее (~15 ч) кипячение полученного продукта с гидразингидратом неожиданно приводит к 1-фенил-1H-пиразол-4-карбогидразиду. Рассмотрен вероятный механизм его получения, который включает в себя димеризацию образующегося прототропного изомера с одновременным отщеплением молекулы гидразина и последующим элиминированием молекулы азота. 1-Фенил-N-формил-5-хлор-1H-пиразол-4-карбоксамид с гидразингидратом при кипячении в течение 3 ч даёт 5-амино-1-фенил-1H-пиразол-4-карбогидразид. Сначала, очевидно, образуется N-[(5-гидразинил-1-фенил-1H-пиразол-4-ил)карбонил]формамид, который циклизуется в пиразоло[3,4-d][1,2,3]триазин-4-он. Последний при нагревании элиминирует молекулу азота с образованием реакционноспособного 4-карбонил-1-фенил-4,5-дигидро-1H-пиразол-5-имина, присоединение к нему гидразина приводит к 5-амино-1-фенил-1H-пиразол-4-карбогидразиду. Состав всех синтезированных веществ доказан элементным анализом, а строение подтверждено при помощи спектральных методов.

INTERACTION OF 5-CHLORO-1-PHENYL-1H-PYRAZOLE-4-CARBOXAMIDE AND 5-CHLORO-N-FORMYL-1-PHENYL-1H-PYRAZOLE-4-CARBOXAMIDE WITH HYDRAZINE HYDRATE

A. O. Gurenko, B. M. Khytova, S. V. Klyuchko, O. M. Vasilenko, V. S. Brovarets

Key words: pyrazole; pyrazole-4-carboxamide; pyrazole-4-carbohydrazide; hydrazine hydrate

This article represents the research of the interaction of 1-phenyl-5-chloro-1H-pyrazole-4-carboxamide and 1-phenyl-N-formyl-5-chloro-1H-pyrazole-4-carboxamide with hydrazine hydrate in order to get pyrazole derivatives as potential bioactive substances. It has been found that during the short (~40 min) boiling of 1-phenyl-5-chloro-1H-pyrazole-4-carboxamide with hydrazine hydrate a previously unknown 5-hydrazino-1-phenyl-1H-pyrazole-4-carbohydrazide with the yield of 50% is formed. The further boiling (~15 h) of the product obtained with hydrazine hydrate leads unexpectedly to 1-phenyl-1H-pyrazole-4-carbohydrazide. The probable mechanism of its obtaining, which includes dimerization of the prototropic isomer formed while cleaving the hydrazine molecule and the further elimination of the nitrogen molecule, has been considered. When boiling with hydrazine hydrate for 3 hours 1-Phenyl-N-formyl-5-chloro-1H-pyrazole-4-carboxamide gives 5-amino-1-phenyl-1H-pyrazole-4-carbohydrazide. At first, obviously, N-[(5-hydrazino-1-phenyl-1H-pyrazol-4-yl) carbonyl]formamide is formed with further cyclization into pyrazolo[3,4-d][1,2,3]triazin-4-one. The latter eliminates the nitrogen molecule when heating with the formation of the reactive 4-carbonyl-1-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazole-5-imine. Addition of hydrazine to it leads to 5-amino-1-phenyl-1H-pyrazole-4-carbohydrazide. The composition of all compounds synthesized has been proven by elemental analysis and the structure has been confirmed by spectroscopic methods.

ВЗАЄМОДІЯ 1-ФЕНІЛ-5-ХЛОРО-1H-ПИРАЗОЛ-4-КАРБОКСАМІДУ І 1-ФЕНІЛ-N-ФОРМІЛ-5-ХЛОРО-1H-ПИРАЗОЛ-4-КАРБОКСАМІДУ З ГІДРАЗИНГІДРАТОМ

А.О.Гуренко, Б.М.Хутова, С.В.Ключко, О.М.Василенко, В.С.Броварець

Ключові слова: піразол; піразол-4-карбоксамід; піразол-4-карбогидразид; гидразингидрат

Робота присвячена дослідженню взаємодії 1-феніл-5-хлоро-1H-піразол-4-карбоксаміду та 1-феніл-N-форміл-5-хлоро-1H-піразол-4-карбоксаміду з гидразингидратом з метою одержання похідних піразолу як потенційних біоактивних речовин. Нами знайдено, що при нетривалому (~40 хв) кип'ятінні 1-феніл-5-хлоро-1H-піразол-4-карбоксаміду з гидразингидратом утворюється з виходом 50% невідомий раніше 5-гидразиніл-1-феніл-1H-піразол-4-карбогидразид. Подальше (~15 год) кип'ятіння отриманого продукту з гидразингидратом несподівано призводить до 1-феніл-1H-піразол-4-карбогидразиду. Розглянуто ймовірний механізм його отримання, який включає в себе димеризацію прототропного ізомера, що утворюється, з одночасним відщепленням молекули гидразину і наступним елімінуванням молекули азоту. 1-Феніл-N-форміл-5-хлоро-1H-піразол-4-карбоксамід з гидразингидратом при кип'ятінні протягом 3 год дає 5-аміно-1-феніл-1H-піразол-4-карбогидразид. Спочатку, очевидно, утворюється N-[(5-гидразиніл-1-феніл-1H-піразол-4-іл)карбоніл]формамід, який циклізується в піразоло[3,4-d][1,2,3]триазин-4-он. Останній при нагріванні елімінує молекулу азоту з утворенням реакційноздатного 4-карбоніл-1-феніл-4,5-дигідро-1H-піразол-5-іміну, приєднання до нього гидразину призводить до 5-аміно-1-феніл-1H-піразол-4-карбогидразиду. Склад усіх синтезованих речовин доведений елементним аналізом, а будова підтверджена за допомогою спектральних методів.

Недавно [1] нами найдено, что при взаимодействии 7-фенил-3*H*,4*H*,7*H*-пиразоло-[3,4-*d*][1,2,3] триазин-4-она **1** с тионилхлоридом в присутствии диметилформаида образуется 1-фенил-*N*-формил-5-хлор-1*H*-пиразол-4-карбоксамид **2**, который в результате гидролиза был превращён в 1-фенил-5-хлор-1*H*-пиразол-4-карбоксамид **3** (схема 1).

Настоящая работа посвящена исследованию взаимодействия 5-хлорпиразолов **2** и **3** с гидразингидратом с целью получения новых производных пиразола как потенциальных биоактивных веществ [2-12].

Нами установлено, что при непродолжительном (~40 мин) кипячении 1-фенил-5-хлор-1*H*-пиразол-4-карбоксамид **3** с гидразингидратом образуется с выходом 50% неизвестный ранее 5-гидразинил-1-фенил-1*H*-пиразол-4-карбогидразид **4** (схема 2). Состав и строение его подтверждено результатами элементного анализа, спектрами ЯМР ¹H и ИК. В частности, спектр ЯМР ¹H характеризуется синглетным сигналом протона С-3 пиразольного фрагмента при 7,92 м. д., а также уширенным сигналом двух NH₂ групп при 4,30 м. д. Сигнал протона фрагмента С(О)NHNH₂ находится при 9,54 м. д., а NHNH₂ попадает в область сигналов протонов фенильного кольца. В ИК-спектре полоса при 1658 см⁻¹ соответствует валентным колебаниям С=О группы, а полосы при 3164-3370 см⁻¹ – двум NHNH₂ фрагментам.

Дальнейшее (~15 ч) кипячение продукта **4** с гидразингидратом неожиданно приводит к 5-незамещенному пиразолу **5**. Образование 1-фенил-1*H*-пиразол-4-карбогидразид **5** можно предста-

вить через прототропный изомер **A**, его димеризацию **2A**→**B** с отщеплением гидразина и дальнейшее элиминирование молекулы азота, приводящее к пиразолу **5** (схема 3). Подобное разложение гидразонов ароматических структур под действием гидразингидрата описано в литературе [13].

1-Фенил-1*H*-пиразол-4-карбогидразид **5** упоминается в работах [14, 15] как прекурсор в синтезе биологически активных соединений. Однако метод его синтеза и константы в литературе не описаны. Поэтому для однозначного доказательства строения соединения **5** проведен комплексный ЯМР анализ (NOESY, COSY, HSQC, HMBC). Результаты отнесения сигналов ¹H и ¹³C представлены на рисунке, а полный перечень найденных корреляций в таблице. Наличие кросс-пиков в спектрах NOESY 8,86↔7,82, COSY 8,86↔8,07, а также в спектрах HMBC 8,07→118,97; 8,86→118,97; 8,86→139,77 и 7,49→139,77 подтверждают предложенную структуру соединения **5**.

Следующим этапом нашей работы было исследование взаимодействия 1-фенил-*N*-формил-5-хлор-1*H*-пиразол-4-карбоксамид **2** с гидразингидратом. Оказалось, что при кипячении указанных реагентов в течение 3 ч основным продуктом реакции является 5-амино-1-фенил-1*H*-пиразол-4-карбогидразид **6**, полученный ранее другими способами [16-18]. На схеме 4 представлен вероятный механизм образования соединения **6**. Взаимодействие 5-хлорпиразола **2** с гидразингидратом приводит сначала к *N*-[(5-гидразинил-1-фенил-1*H*-пиразол-4-ил)карбонил]формаиду **C**, который циклизуется в пиразоло-[3,4-*d*][1,2,3]три-

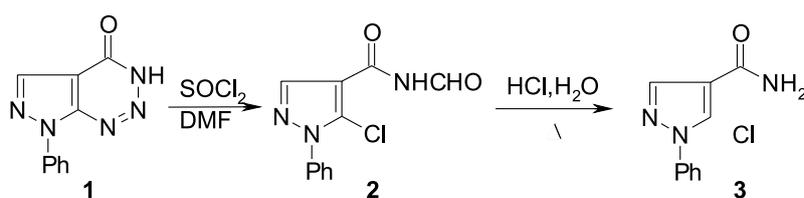


Схема 1

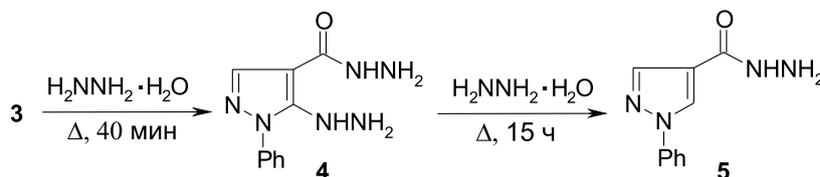


Схема 2

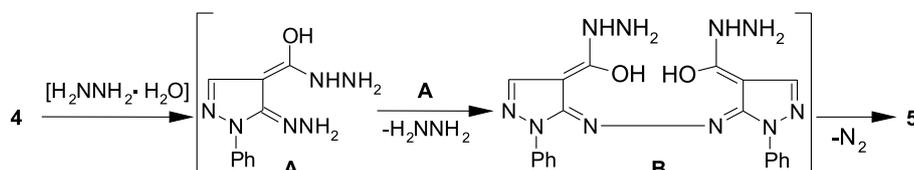


Схема 3

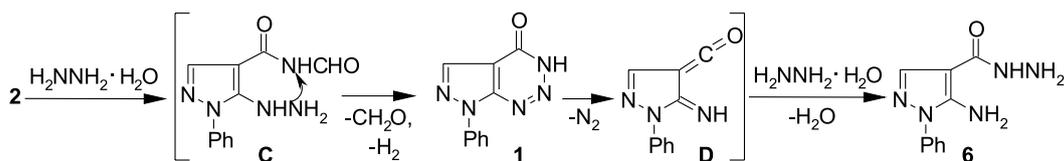


Схема 4

Таблица

Перечень корреляций, найденных в спектрах COSY, NOESY, HSQC, HMBC соединения **5***

¹ H, δ	¹ H, δ		¹³ C, δ	
	COSY	NOESY	HSQC	HMBC
9,69	-	-	-	-
8,86	8,07	7,82	128,69	118,97, 139,77
8,07	8,86	-	140,48	118,97
7,82	7,49	7,49, 8,86	119,08	126,94, 119,08
7,49	7,82, 7,32	7,82, 7,32	129,69	129,69, 139,77
7,32	7,49	7,49	126,94	119,08

* Отнесения сигналов см. на рис.

азин-4-он **1**. Последний при нагревании элиминирует молекулу азота с получением реакционноспособного 4-карбонил-1-фенил-4,5-дигидро-1*H*-пиразол-5-имина **D**, присоединяющего молекулу гидразина, что приводит к соединению **6** (схема 4). Возможность образования промежуточного продукта **D** описана нами ранее [19].

Соединение **6** также было получено нами с выходом 56% нагреванием 7-фенил-3*H*,4*H*,7*H*-пиразоло[3,4-*d*][1,2,3]триазин-4-она **1** с гидразингидратом.

Экспериментальная часть

ИК-спектры зарегистрированы на спектрометре Vertex 70 в таблетках KBr. Спектры ЯМР ¹H и ¹³C записаны на приборе Bruker Avance DRX-500 (500 и 125 МГц соответственно) в растворе DMSO-*d*₆ стандарт ТМС. Элементный анализ проведен в аналитической лаборатории Института биоорганической химии и нефтехимии НАН Украины. Температуры плавления определены на приборе Fisher-Johns. Контроль за ходом реакций и чистотой синтезированных соединений осуществлён методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254 в системе CHCl₃-MeOH, 10:2.

Спектральные характеристики соединения **6** соответствуют литературным [17].

5-Гидразинил-1-фенил-1*H*-пиразол-4-карбогидразид (4). Смесь 5 ммоль соединения **3** кипятили с 50 ммоль 98% гидразингидрата в течение 40 мин, смесь оставляли на 12 ч при 20°C, выпавший осадок отфильтровывали и очищали перекристаллизацией из ацетонитрила. Выход –

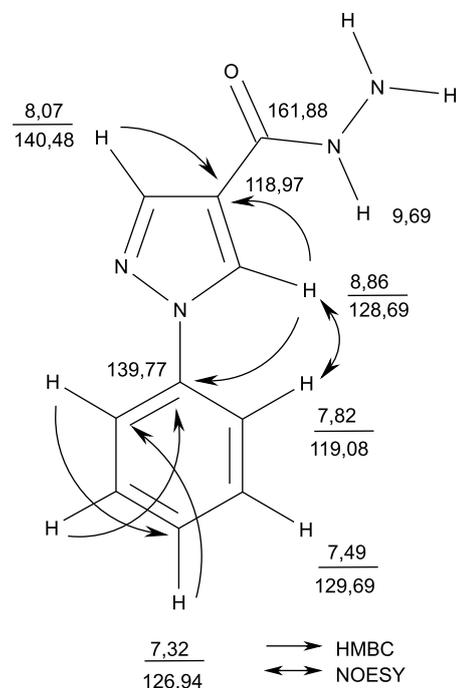


Рис. Основные корреляции и отнесения сигналов (м.д.) в спектрах ¹H и ¹³C соединения **5**.

50%. Т. пл. – 148-150°C. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 3370, 3277, 3164 (NHNH₂); 1658 (C=O); 1572, 1493, 1283, 925. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 4,30 ш. с (4H, 2 NHNH₂); 7,34-7,55 м (6H, 5H Ph, 1H NHNH₂); 7,92 с (1H, H-3); 9,54 с (1H, C(O)NHNH₂). Найдено, %: C 51,98; H 5,26; N 36,03. C₁₀H₁₂N₆O. Вычислено, %: C 51,71; H 5,21; N 36,19.

1-Фенил-1*H*-пиразол-4-карбогидразид (5)

Смесь 5 ммоль соединения **4** кипятили с 50 ммоль 98% гидразингидрата в течение 15 ч, смесь оставляли на 12 ч при 20°C, выпавший осадок отфильтровывали, промывали 10 мл H₂O, высушивали в вакуум-эксикаторе над пентаоксидом фосфора и очищали перекристаллизацией из бензола. Выход – 30%. Т. пл. – 175-178°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 4,23 ш. с (2H, NHNH₂); 7,32-7,82 м (5H, Ph); 8,07 с (1H, H-3); 8,86 с (1H, H-5); 9,69 с (1H, NHNH₂). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 118,97 (C-4 пиразол); 119,08, 126,94, 129,69, 139,77 (C Ph); 128,69 (C-5 пиразол); 140,48 (C-3 пиразол); 161,88 (C=O). Найдено, %: C 59,66; H 5,03; N 27,40. C₁₀H₁₀N₄O. Вычислено, %: C 59,38; H 4,99; N 27,43.

5-Амино-1-фенил-1*H*-пиразол-4-карбогидразид (6). Смесь 5 ммоль соединения **2** кипятили с 50 ммоль 98% гидразингидрата в течение 3 ч, смесь оставляли на 12 ч при 20°C, выпавший осадок фильтровали, промывали 10 мл H₂O, сушили

в вакуум-ексикаторе над пентаоксидом фосфора і очищали перекристалізацією із ацетонітрила. Вихід – 62%. Т. пл. – 185-186°C (Т. пл. – 186-187°C [16], 183°C [17], 183-184°C [18]). Это же соединение с выходом 56% было получено кипячением 5 ммоль пиразолотриазина **1** с 5 мл 98% гидразингидрата в течение 30 мин.

Литература

1. Khytova B. M., Klyuchko S. V., Gurenko A. O. et al. *Khimija geterociklicheskih soedinemij* – Chem. Heterocycl. compd., 2013, No.6, pp.987-998.
2. Vovk M. V., Bratenko M. K., Chornous V. A. 4-Funkcionalizirovannye pirazoly (4-functionalized pyrazoles), Chernovcy, Prut, 2008, 278 p.
3. Bezuglyj P. O. *Farmaceuticheskaja khimija* – Pharmaceutical chemistry, Vinnica, Novaja kniga, 2006, 315 p.
4. Hall A., Billinton A., Bristow A. K. et al. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2008, Vol. 18, pp.4027-4032.
5. Rapposelli S., Lapucci A., Minutolo F. et al. *IL Farmaco*, 2004, Vol. 59, pp.25-31.
6. Varnes J. G., Wacker D. A., Jacobson I. C. et al. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2007, Vol. 17, pp.6481-6488.
7. Bekhit A. A., Ashour H. M., Abdel Ghany Y. S. et al. *Eur. J. Med. Chem.*, 2008, Vol. 43, pp.456-463.
8. Padmaja A., Payani T., Reddy G. D., Padmavathi V. *Eur. J. Med. Chem.*, 2009, Vol. 44, pp.4557-4566.
9. Ragavan R. V., Vijayakumar V., Kumari N. S. *Eur. J. Med. Chem.*, 2010, Vol. 45, pp.1173-1180.
10. Riyadh S. M., Farghaly T. A., Abdallah M. A. et al. *Eur. J. Med. Chem.*, 2010, Vol. 45, pp.1042-1050.
11. El-borai M. A., Rizk H. F., Abd-Aal M. F., El-Deeb I. Y. *Eur. J. Med. Chem.*, 2012, Vol. 48, pp.92-96.
12. Vujasinovic I., Paravic-Radicevic A., Mlinaric-Majerski K. et al. *Bioorg. Med. Chem.*, 2012, Vol. 20, pp.2101-2110.
13. Staudinger H., Kupfer O. *Chem. Ber.*, 1911, Bd. 44, pp.2197-2212.
14. Hernandez P., Cabrera M., Lavaggi M. L. et al. *Bioorg. Med. Chem.*, 2012, Vol. 20, pp.2158-2171.
15. Hernandez P., Rojas R., Gilman R. H. et al. *Eur. J. Med. Chem.*, 2013, Vol. 59, pp.64-74.
16. Dornow A., Hinz E. *Chem. Ber.*, 1958, Bd. 91, pp.1834-1840.
17. Wamhoff H., Ertas M., Atta S. M. S. *Liebigs Ann. Chem.*, 1985, No.9, pp.1910-1916.
18. Li J.-F., Zhu Y.-Q., Wang X., Yang H.-Z. *J. Heterocycl. Chem.*, 2007, Vol. 44, pp.749-755.
19. Khytova B. M., Klyuchko S. V., Gurenko A. O., Vasilenko A. N., Balja A.G., Rusanov Eh. B., Brovarets V. S. *Khimija geterociklicheskih soedinemij* – Chem. Heterocycl. compd., 2012, No.8, pp.1344-1355.

Надійшла до редакції 13.09.2013 р.

Выводы

Исследовано взаимодействие 1-фенил-5-хлор-1H-пиразол-4-карбоксамиды и его N-формильного аналога с гидразингидратом. При этом образуются 1-фенил-1H-пиразол-4-карбогидразид и 5-амино-1-фенил-1H-пиразол-4-карбогидразид соответственно.