

СИНТЕЗ 4-({4-[(АЛКИЛСУЛЬФАНИЛ)МЕТИЛ]-3,5-ДИМЕТИЛ-1H-ПИРАЗОЛ-1-ИЛ}КАРБОНИЛ)ПИРИДИНОВ НА ОСНОВЕ 3-[(АЛКИЛСУЛЬФАНИЛ)МЕТИЛ]ПЕНТАН-2,4-ДИОНОВ

© 2023 г. Л. А. Баева*, Л. Ф. Бикташева, Р. Р. Гатауллин, Т. Р. Нугуманов

Уфимский Институт химии – обособленное структурное подразделение
ФГБНУ «Уфимского федерального исследовательского центра РАН»,
450054, Россия Уфа, просп. Октября, 71
*e-mail: sulfur@anrb.ru

Поступила в редакцию 15.06.2022 г.
После доработки 21.06.2022 г.
Принята к публикации 22.06.2022 г.

Гетероциклизация 3-[(алкилсульфанил)метил]пентан-2,4-дионов с гидразидом изоникотиновой кислоты в этаноле в присутствии каталитических количеств соляной кислоты без или под действием микроволнового излучения приводит к новым 4-({4-[(алкилсульфанил)метил]-3,5-диметил-1H-пиразол-1-ил}-карбонил)пиридинам. В этих условиях 3-[(алкилсульфанил)метил]пентан-2,4-дионы превращаются в соответствующие 4-[(алкилсульфанил)метил]-3,5-диметил-1H-пиразолы.

Ключевые слова: 3-[(алкилсульфанил)метил]пентан-2,4-дион, гидразид изоникотиновой кислоты, гетероциклизация, микроволновое излучение, 4-[(1H-пиразол-1-ил)карбонил]пиридин

DOI: 10.31857/S051474922306006X, **EDN:** FAWVWD

ВВЕДЕНИЕ

Подобно производным пиридина [1–3] синтетические пиразолы являются важными составляющими множества биологически активных веществ и лекарственных препаратов [4–6]. Так, на основе фенилзамещенных пиразолов созданы такие нестероидные противовоспалительные средства, как целекоксиб, лоназолак, дифенамизол, тепоксалин, с использованием пиразоло[5,4-с]пиридина получен антикоагулянт апиксабан, а из пиримидин- и пиридинсодержащих пиразолов – противораковые руксолитиниб и кризотиниб. Пиразолы с фрагментами пиридина проявляют противотуберкулезную [7–12], антипролиферативную [13, 14], антибактериальную [10, 15–17], антиоксидантную [10, 16], противогрибковую [10, 17], противосудорожную [18] активность, свойства ингибиторов BRAF-киназы [19], простагландина PGE2 [20], фермента ЦОГ-2 [14, 21], агрега-

ции тромбоцитов [14, 22] и экспрессии белка iNOS [20].

В настоящее время расширились данные о синтезе [23–29] и биомедицинских исследованиях пиразолов с арил(алкил)сульфанильными и арил(алкил)сульфонильными заместителями [30–42]. Интерес к [арил(алкил)сульфанил(сульфонил)]замещенным пиразолам обусловлен их противовирусной [30, 31], противомикробной [32], антифунгицидной [32], противотуберкулезной [32, 33], а также в первую очередь противовоспалительной [34–40] и противоопухолевой активностью [41, 42]. Установлено [34], что введение арилсульфонильного заместителя в пиразольное кольцо 4-(1H-пиразол-1-ил)бензолсульфонамидов позволяет получить аналоги, которые по своим противовоспалительным и анальгетическим свойствам превосходят целекоксиб. Показано, что фармакофорная сульфонильная группа безопасных

противовоспалительных [5-амино-1-(4-метил-(амино)сульфонилфенил)-1*H*-пиразол-4-ил](пиразол-1-ил)метанонов [38] способна образовывать водородные связи с аминокислотными остатками Arg499, Phe504 и Gln178 циклооксигеназы-2 и повышает селективность к этому ферменту. В противоопухолевых 5-({1-[4-(метилсульфонил)-фенил]-1*H*-пиразол-4-ил}метил)-2-тиоксоимидазолидин-4-онах [41] метилсульфонильный заместитель вместе с метоксигруппой, участвуя в образовании водородных связей с аминокислотами и нуклеиновыми основаниями человеческой топоизомеразы-1, вносит значительный вклад во взаимодействие изученных ингибиторов с данными ферментами-мишенями.

К тому же арилсульфонильные группы обладают высокой реакционной способностью и возможностью для модификаций [43, 44]. Пиразолы как с пиридиновыми, так и с алкилсульфанильными фрагментами важны для изучения, так как проявляют комплексообразующие и экстракционные свойства [45, 46].

Целью настоящей работы являлся синтез ранее неизвестных пиразолов, сочетающих в себе пиридиновый и алкилсульфанилметильный заместители, взаимодействием гидразида изоникотиновой кислоты с доступными 3-[(алкилсульфанил)метил]пентан-2,4-диолами – продуктами трехкомпо-

нентной конденсации 1,3-дикетонов с альдегидами и тиолами [47–50].

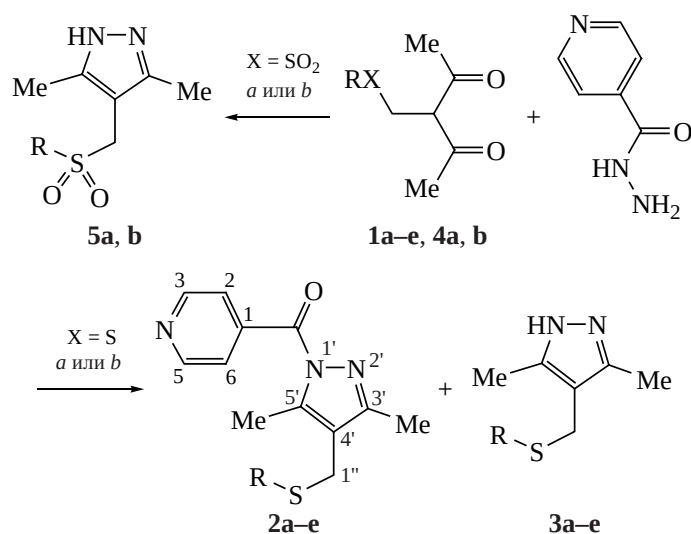
РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Взаимодействие 3-[(алкилсульфанил)метил]пентан-2,4-дионов **1a–e** с эквимолекулярным количеством гидразида изоникотиновой кислоты в кипящем этаноле в присутствии каталитических количеств HCl в течение 3 ч приводит к соответствующим 4-({4-[(алкилсульфанил)метил]-3,5-диметил-1*H*-пиразол-1-ил}карбонил)пиридинам **2a–e** с выходами 51–80% (схема 1).

На примере пентан-2,4-диона **1c** показано, что без соляной кислоты гетероциклизация практически не идет (см. таблицу). В присутствии каталитических количеств HCl при увеличении продолжительности реакции более чем на 3 ч выход целевого соединения **2c** уменьшается за счет элиминирования (пиридин-4-ил)карбонильной группы и образования 4-[(алкилсульфанил)метил]-3,5-диметил-1*H*-пиразола **3c**. Взаимодействие в условиях микроволнового нагрева позволяет сократить продолжительность реакции до 20 мин и повысить выход 4-[(1*H*-пиразол-1-ил)карбонил]пиридинов **2a–e** до 73–83%.

3-[(Бутилсульфонил)метил]- и 3-[(гексилсульфонил)метил]пентан-2,4-дионы **4a** и **b**, в отличие от 3-[(алкилсульфанил)метил]замещенных анало-

Схема 1



1, 2, 3, X = S, R = Et (**a**), *i*-Pr (**b**), Bu (**c**), C₅H₁₁ (**d**), Cy (**e**); **4, 5**, X = SO₂, R = Bu (**a**), C₆H₁₃ (**b**).

Реагенты и условия: **a**, HCl, EtOH, Δ, 3 ч; **b**, HCl, EtOH, mw, 78°C, 20 мин.

Конденсация 3-[(алкилсульфанил)метил]пентан-2,4-дионов **1a–c** и 3-[(алкилсульфонил)метил]пентан-2,4-дионов **4a, b** с гидразидом изоникотиновой кислоты

Пентан-2,4-дион	Микроволновое излучение	Температура, °C	Время, ч	Выход 1 <i>H</i> -пиразола, %		
				2	3	5
1c	–	78	12 ^a	7	–	–
1c	–	78	1	21	2	–
1c	–	78	3	63	22	–
1c	–	78	7	56	31	–
1c	mw	78	20 мин	74	12	–
1a	–	78	3	57	28	–
1a	mw	78	15 мин	76	2	–
1a	mw	78	20 мин	74	3	–
1b	–	78	3	80	14	–
1b	mw	50	15 мин	41	2	–
1b	mw	50	30 мин	55	7	–
1b	mw	78	20 мин	83	6	–
4b	–	78	3	–	–	61 ^d
4a	–	78	3	–	–	67 ^d
4a	–	78	18	–	–	72 ^d
4a	mw	78	20 мин	–	–	69 ^d
4a	–	40	1.5 ^b	–	–	19 ^d
4a	–	78	3 ^b	–	–	28 ^d
4a	–	78	12 ^c	–	–	следы

^a Без HCl

^b В присутствии AcOH

^c В присутствии пиперидина

^d Остается непрореагировавший исходный пентан-2,4-дион **4**

гов, взаимодействуют с гидразидом изоникотиновой кислоты при кипячении в EtOH в присутствии HCl без или под действием микроволнового излучения с преимущественным образованием соответствующих 4-[(алкилсульфонил)метил]-3,5-диметил-1*H*-пиразолов **5a, b** (схема 1). При уменьшении температуры реакционной смеси, продолжительности реакции или замене соляной кислоты на уксусную также образуются 1*H*-пиразолы **5a, b** (см. таблицу). В присутствии пиперидина [51] гетероциклизация не идет.

Строение соединений **2a–e**, **3a–e** и **5a, b** подтверждено данными ИК, ЯМР ¹H и ¹³C спектро-

скопии, масс-спектрометрии. Данные спектров ИК, ЯМР ¹H и ¹³C 1*H*-пиразолов **3c, d** и **e**, а также **5a, b** согласуются с приведенными в литературе [52–54]. В ИК спектрах всех 4-[(1*H*-пиразол-1-ил)-карбонил]пиридинов **2a–e** присутствует интенсивная полоса поглощения карбонильной группы (1700–1704 см^{–1}). Наблюдаются полосы поглощения в области 1595–1596, 1553–1554 и 1495–1496 см^{–1}, отвечающие колебаниям связей C=N и C=C в пиридиновом и пиразольном циклах. В спектрах ЯМР ¹H соединений **2a–e**, кроме сигналов протонов пиридинового кольца и алкилсульфанилметильных групп, присутствуют харак-

теристичные синглетные сигналы 2 метильных заместителей в пиразольном цикле при 2.27–2.28 и 2.62–2.63 м.д. В спектрах ЯМР ^{13}C образование пиразольного кольца фиксируется сигналами атомов C^3 (153.30–153.48 м.д.), C^5 (141.05–141.77 м.д.) и C^4 (119.56–119.73 м.д.). Сигналы углеродных атомов $\text{C}=\text{O}$ группы резонируют при 166.46–166.67 м.д.

В ИК спектрах 1*H*-пиразолов **3a**, **b** наблюдаются полосы поглощения, характерные для аминогрупп (3205–3089 cm^{-1}), связей $\text{C}=\text{N}$ и $\text{C}=\text{C}$ (1587–1589 cm^{-1}) в пиразольном цикле. В спектрах ЯМР ^1H соединений **3a**, **b** наблюдаются сигналы протонов аминогрупп при 8.00–8.18 м.д., 2 эквивалентных метильных групп при 2.29–2.34 м.д. и алкилсульфанилметильных заместителей в характерных для них областях. В спектрах ЯМР ^{13}C сигналы атомов углерода C^4 (111.80–112.30 м.д.) закономерно проявляются в более сильном поле, чем сигналы аналогичных атомов в 4-[(1*H*-пиразол-1-ил)-карбонил]пиридинах **2a–e**.

Правильность отнесения сигналов в спектрах соединения **2e** подтверждена экспериментами ^1H – ^{13}C HSQC и ^1H – ^{13}C HMBC. Так, в спектре ^1H – ^{13}C HSQC наблюдаются кросс-пики между 2 двухпротонными сигналами эквивалентных протонов $\text{C}^{2,6}\text{H}_2$ (1.33–1.43 и 1.91–2.03 м.д.) и более слабопольным сигналом углеродного атома $\text{C}^{2,6*}$ (33.50 м.д.), а также между 2 двухпротонными сигналами эквивалентных протонов $\text{C}^{3,5}\text{H}_2$ (1.27–1.36 и 1.72–1.83 м.д.) и более сильнопольным сигналом атома углерода $\text{C}^{3,5*}$ циклогексанового цикла (26.08 м.д.).

Использование спектроскопии ^1H – ^{13}C HMBC позволило однозначно отличить близкорасположенные сигналы углеродных атомов C^4 пиридинового и C^5 пиразольного циклов, а также атомов $\text{C}^{2,6}$ и $\text{C}^{3,5}$ в пиридиновом кольце. Так, сигнал углеродного атома C^5 (141.70 м.д.) пиразольного кольца имеет кросс-пик с сигналом метиленовых протонов группы CH_2S (3.55 м.д.), а сигнал углеродного атома C^4 (140.98 м.д.) пиридинового кольца – с сигналом протонов $\text{H}^{2,6}$ (8.77 м.д.). В отличие от сигнала протонов $\text{H}^{2,6}$, сигнал протонов $\text{H}^{3,5}$ в пиридиновом цикле коррелирует с сигналом углеродного атома карбонильной группы (166.66 м.д.).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записаны на спектрометре Shimadzu JR Prestige-21 (Япония) в тонком слое. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C получены на спектрометре Bruker Avance III 500 MHz (Германия) с рабочей частотой 500 и 125 МГц соответственно в CDCl_3 , внутренний стандарт – остаточные сигналы растворителя (7.27 м.д. для ядер ^1H , 77.1 м.д. для ядер ^{13}C). Спектры NOESY, COSY, ^1H – ^{13}C HSQC, ^1H – ^{13}C HMBC соединения **2e** записаны на спектрометре Bruker Avance III 500 MHz (Германия) с рабочей частотой 500 МГц. Контроль полноты протекания реакций, чистоты и индивидуальности соединений методом ГЖХ проведен на хроматографе Хромос 1000 (РФ), колонка 1 м×3 мм, неподвижная фаза SE-30 (5%) на хроматоне N-AW-DMCS (0.16–0.20 мм), рабочая температура 50–300°C, детектор пламенно-ионизационный, газ-носитель – гелий. Масс-спектры зарегистрированы на хроматомасс-спектрометре Shimadzu LCMS-2010 EV (Япония) с одним квадруполем в режиме регистрации положительных ионов при потенциале капилляра 4.5 кВ, ионизация электрораспылением, элюент MeCN – H_2O (95:5). Элементный анализ выполнен на CHNS-анализаторе HEKAtech Euro EA 3000 (Италия). Реакции под воздействием микроволнового излучения осуществлены в реакторе для микроволнового синтеза Discover system 908010 производства CEM Matthews NC (США) с максимальной мощностью излучения 300 Вт и частотой 2455 МГц. Хроматографическое разделение проведено на колонках с силикагелем MN Kieselgel 60 (0.063–0.2 мкм). В качестве элюентов применены растворители: EtOAc–гексан, градиент от 1:4 до 1:2 (А); ацетон–петролейный эфир, 1:2 (В); EtOAc–гексан–EtOH, 1:1:0.3 (С). Растворители очищены по методикам [55]. Гидразид изоникотиновой кислоты (99%, CAS 54.85.3) производства фирмы «Acros Organics» использовали без очистки. Соединения **1a–e** и **4a**, **b** синтезировали по методикам [47, 52].

4-({4-[(Алкилсульфанил)метил]-3,5-диметил-1*H*-пиразол-1-ил}карбонил)пиридин **2a–e (общая методика).** а. К раствору 0.44, 0.47, 0.51, 0.54 и 0.57 г (2.5 ммоль) соединения **1a–e** в 20 мл EtOH при перемешивании прибавляли 0.34 г (2.5 ммоль) гидразида изоникотиновой кислоты в

20 мл EtOH и кипятили в течение 1 ч. Затем в реакционную смесь прибавляли 0.1 мл (0.2 ммоль) 2 М HCl и перемешивали при кипячении 2 ч. После окончания реакции растворитель отгоняли при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой до соотношения ~1:4 и экстрагировали хлороформом (3×10 мл). Экстракты последовательно промывали водой (2×10 мл), растворитель отгоняли, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем с использованием элюента А или В.

б. Синтез под воздействием микроволнового излучения проводили в реакционном сосуде объемом 10 мл. К раствору 0.09, 0.09, 0.10, 0.11 и 0.11 г (0.5 ммоль) соединения **1а–е** в 5 мл EtOH прибавляли 0.07 г (0.5 ммоль) гидразида изоникотиновой кислоты, 1 каплю 2 М соляной кислоты и перемешивали при температуре 78°C в течение 20 мин. Мощность микроволнового излучения изменялась от 50 Вт в начале реакции до 4–5 Вт при достижении температуры 78°C. Время достижения указанной температуры составляло 30 с. После завершения реакции продукт обрабатывали аналогично методу *а*.

4-({4-[(Этилсульфанил)метил]-3,5-диметил-1H-пиразол-1-ил}карбонил)пиридин (2а). Элюент А. Выход 0.39 г (57%, метод *а*), 0.10 г (76%, метод *б*), бесцветное масло. ИК спектр (тонкий слой), ν , см⁻¹: 3045 сл (CH=), 3028 сл (CH=), 1703 с (C=O), 1596 ср (C=C, C=N), 1554 ср (C=C, C=N), 1496 ср, 1451 ср, 1424 ср, 1409 ср, 1378 с, 1353 с, 1291 ср, 1238 сл, 1220 сл, 995 ср, 941 ср. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 1.29 т (3H, C⁴H₃, ³J 7.4 Гц), 2.28 с (3H, 3'-CH₃), 2.51 к (2H, C³H₂, ³J 7.4 Гц), 2.63 с (3H, 5'-CH₃), 3.54 с (2H, C¹H₂), 7.81 д (2H, H^{3,5}, ³J 5.5 Гц), 8.78 д (2H, H^{2,6}, ³J 5.5 Гц). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 12.42 (3'-CH₃), 12.75 (5'-CH₃), 14.56 (C⁴), 23.80, 25.91 (C³, C¹), 119.66 (C⁴), 124.47 (C^{3,5}), 141.51 (C⁴), 141.86 (C⁵), 149.21 (C^{2,6}), 153.48 (C³), 166.48 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 276 (45) [$M + H$]⁺, 317 (100) [$M + H + \text{MeCN}$]⁺. Найдено, %: С 61.19; Н 6.21; N 15.30; S 11.72. C₁₄H₁₇N₃OS. Вычислено, %: С 61.06; Н 6.22; N 15.26; S 11.64.

4-({4-[(Пропан-2-илсульфанил)метил]-3,5-диметил-1H-пиразол-1-ил}карбонил)пиридин (2б). Элюент А. Выход 0.58 г (80%, метод *а*), 0.12 г (83%, метод *б*), бесцветное масло. ИК спектр (тон-

кий слой), ν , см⁻¹: 3045 сл (CH=), 3028 сл (CH=), 1703 с (C=O), 1595 ср (C=C, C=N), 1553 ср (C=C, C=N), 1495 ср, 1455 ср, 1425 с, 1408 с, 1377 с, 1354 с, 1291 ср, 1235 ср, 1219 сл, 996 ср, 941 ср. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 1.31 д [6H, (CH₃)₂CH, ³J 6.7 Гц], 2.28 с (3H, 3'-CH₃), 2.63 с (3H, 5'-CH₃), 2.88 септет [1H, (CH₃)₂CH, ³J 6.7 Гц], 3.55 с (2H, C¹H₂), 7.78 д (2H, H^{3,5}, ³J 5.5 Гц), 8.77 д (2H, H^{2,6}, ³J 5.5 Гц). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 12.38 (3'-CH₃), 12.70 (5'-CH₃), 22.88 (C¹), 23.29 [(CH₃)₂CH], 35.30 [(CH₃)₂CH], 119.56 (C⁴), 124.32 (C^{3,5}), 141.17 (C⁴), 141.77 (C⁵), 149.55 (C^{2,6}), 153.34 (C³), 166.60 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 290 (60) [$M + H$]⁺, 331 (100) [$M + H + \text{MeCN}$]⁺. Найдено, %: С 62.49; Н 6.78; N 14.70; S 11.00. C₁₅H₁₉N₃OS. Вычислено, %: С 62.25; Н 6.62; N 14.52; S 11.08.

4-({4-[(Бутилсульфанил)метил]-3,5-диметил-1H-пиразол-1-ил}карбонил)пиридин (2с). Элюент В. Выход 0.48 г (63%, метод *а*), 0.11 г (74%, метод *б*), бесцветное масло. ИК спектр (тонкий слой), ν , см⁻¹: 3045 сл (CH=), 3027 сл (CH=), 1704 с (C=O), 1595 ср (C=C, C=N), 1554 ср (C=C, C=N), 1496 ср, 1448 ср, 1424 ср, 1408 ср, 1378 с, 1352 с, 1291 ср, 1244 сл, 1219 сл, 996 ср, 941 ср. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 0.92 т (3H, C⁶H₃, ³J 7.4 Гц), 1.41 секстет (2H, C⁵H₂, ³J 7.4 Гц), 1.59 квинтет (2H, C⁴H₂, ³J 7.4 Гц), 2.28 с (3H, 3'-CH₃), 2.49 т (2H, C³H₂, ³J 7.4 Гц), 2.63 с (3H, 5'-CH₃), 3.53 с (2H, C¹H₂), 7.81 д (2H, H^{3,5}, ³J 5.3 Гц), 8.79 д (2H, H^{2,6}, ³J 5.3 Гц). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 12.39 (3'-CH₃), 12.71 (5'-CH₃), 13.68 (C⁶), 22.06 (C⁵), 24.13 (C¹), 31.52, 31.72 (C⁴, C³), 119.72 (C⁴), 124.46 (C^{3,5}), 141.54 (C⁴), 141.83 (C⁵), 149.18 (C^{2,6}), 153.46 (C³), 166.46 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 304 (35) [$M + H$]⁺, 345 (100) [$M + H + \text{MeCN}$]⁺. Найдено, %: С 63.44; Н 7.05; N 13.94; S 10.45. C₁₆H₂₁N₃OS. Вычислено, %: С 63.33; Н 6.98; N 13.85; S 10.57.

4-({4-[(Пентилсульфанил)метил]-3,5-диметил-1H-пиразол-1-ил}карбонил)пиридин (2д). Элюент А. Выход 0.61 г (77%, метод *а*), 0.12 г (78%, метод *б*), бесцветное масло. ИК спектр (тонкий слой), ν , см⁻¹: 3045 сл (CH=), 3027 сл (CH=), 1704 с (C=O), 1596 ср (C=C, C=N), 1554 ср (C=C, C=N), 1496 ср, 1448 ср, 1424 ср, 1409 с, 1378 с, 1352 с, 1290 ср, 1242 ср, 1218 ср, 996 ср, 940 ср. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 0.90 т (3H, C⁷H₃, ³J

7.3 Гц), 1.28–1.40 м (4H, C^{6''}H₂, C^{5''}H₂), 1.60 квинтет (2H, C^{4''}H₂, ³J 7.3 Гц), 2.28 с (3H, 3'-CH₃), 2.47 т (2H, C^{3''}H₂, ³J 7.3 Гц), 2.62 с (3H, 5'-CH₃); 3.52 с (2H, C^{1''}H₂), 7.77 д (2H, H^{3,5}, ³J 5.9 Гц), 8.78 д (2H, H^{2,6}, ³J 5.9 Гц). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 12.40 (3'-CH₃), 12.73 (5'-CH₃), 13.98 (C^{7''}), 22.30 (C^{6''}), 24.13 (C^{1''}), 29.14 (C^{4''}), 31.13 (C^{5''}), 32.00 (C^{3''}), 119.64 (C^{4'}), 124.27 (C^{3,5}), 141.05 (C^{4'}), 141.81 (C^{5'}), 149.68 (C^{2,6}), 153.36 (C^{3'}), 166.67 (C=O). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн}, %): 318 (26) [*M* + *H*]⁺, 359 (100) [*M* + *H* + MeCN]⁺. Найдено, %: С 64.39; Н 7.36; N 13.30; S 10.17. C₁₇H₂₃N₃OS. Вычислено, %: С 64.32; Н 7.30; N 13.24; S 10.10.

4-[(4-[(Циклогексилсульфанил)метил]-3,5-диметил-1*H*-пиразол-1-ил}карбонил)пиридин (2e). Элюент В. Выход 0.42 г (51%, метод *a*), 0.12 г (73%, метод *b*), бесцветное масло. ИК спектр (тонкий слой), ν, см⁻¹: 3045 сл (CH=), 3027 сл (CH=), 1700 с (C=O), 1596 ср (C=C, C=N), 1554 ср (C=C, C=N), 1496 ср, 1448 ср, 1424 ср, 1408 ср, 1378 с, 1352 с, 1291 ср, 1241 сл, 1219 сл, 1193 сл, 996 ср, 941 ср. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 1.27–1.36 м (2H) и 1.72–1.83 м (2H, C^{3'',5''}H₂), 1.24–1.31 м (1H) и 1.57–1.67 м (1H, C^{4''}H₂), 1.33–1.43 м (2H) и 1.91–2.03 м (2H, C^{2'',6''}H₂), 2.27 с (3H, 3'-CH₃), 2.57–2.61 м (1H, C^{1''}H), 2.62 с (3H, 5'-CH₃), 3.55 с (2H, CH₂S), 7.77 д (2H, H^{3,5}, ³J 5.6 Гц), 8.77 д (2H, H^{2,6}, ³J 5.6 Гц). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 12.35 (3'-CH₃), 12.64 (5'-CH₃), 22.33 (CH₂S), 25.77 (C^{4''}), 26.05 (C^{3'',5''}), 33.50 (C^{2'',6''}), 43.74 (C^{1''}), 119.73 (C^{4'}), 124.23 (C^{3,5}), 140.98 (C^{4'}), 141.70 (C^{5'}), 149.71 (C^{2,6}), 153.30 (C^{3'}), 166.66 (C=O). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн}, %): 330 (38) [*M* + *H*]⁺, 371 (100) [*M* + *H* + MeCN]⁺. Найдено, %: С 65.70; Н 7.14; N 12.23; S 9.81. C₁₈H₂₃N₃OS. Вычислено, %: С 65.62; Н 7.04; N 12.75; S 9.73.

4-[(Этилсульфанил)метил]-3,5-диметил-1*H*-пиразол (3a). Элюент А. Выход 0.12 г (28%, метод *a*), бесцветное масло. ИК спектр (тонкий слой), ν, см⁻¹: 3205 (N–H), 3149 (N–H), 3089 (N–H), 1587 (C=N), 1506 (C=C), 1454, 1442, 1417, 1377, 1296, 1238, 1205, 1141, 1031, 1006. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 1.26 т (3H, C⁴H₃, ³J 7.4 Гц), 2.34 с (6H, 3,5-CH₃); 2.46 к (2H, C^{3'}H₂, ³J 7.4 Гц), 3.54 с (2H, C^{1'}H₂), 8.18 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 10.52 (3,5-CH₃), 14.52 (C^{4'}), 23.88, 25.67 (C^{3'}, C^{1'}), 111.80 (C^{4'}), 142.71 (C^{3,5}). Масс-спектр,

m/z (*I*_{отн}, %): 171 (50) [*M* + *H*]⁺, 212 (100) [*M* + *H* + MeCN]⁺. Найдено, %: С 56.59; Н 8.21; N 16.54; S 18.72. C₈H₁₄N₂S. Вычислено, %: С 56.43; Н 8.29; N 16.45; S 18.83.

4-[(Пропан-2-илсульфанил)метил]-3,5-диметил-1*H*-пиразол (3b). Элюент А. Выход 0.064 г (14%, метод *a*), бесцветное масло. ИК спектр (тонкий слой), ν, см⁻¹: 3197 (N–H), 3151 (N–H), 3091 (N–H), 1589 (C=N), 1506 (C=C), 1463, 1442, 1419, 1381, 1301, 1238, 1205, 1155, 1031, 1002. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 1.28 д [6H, (CH₃)₂CH, ³J 6.7 Гц], 2.29 с (6H, 3,5-CH₃), 2.83 септет [1H, (CH₃)₂CH, ³J 6.7 Гц], 3.56 с (2H, C^{1'}H₂), 8.00 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 10.76 (3,5-CH₃), 23.31 [(CH₃)₂CH], 23.33 (C^{1'}), 34.86 [(CH₃)₂CH], 112.30 (C^{4'}), 142.75 (C^{3,5}). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн}, %): 185 (55) [*M* + *H*]⁺, 226 (100) [*M* + *H* + MeCN]⁺. Найдено, %: С 58.79; Н 8.81; N 15.30; S 17.32. C₉H₁₆N₂S. Вычислено, %: С 58.65; Н 8.75; N 15.20; S 17.40.

4-[(Бутилсульфанил)метил]-3,5-диметил-1*H*-пиразол (3c). C₁₀H₁₈N₂S. Элюент В. Выход 0.11 г (22%, метод *a*). ИК спектры, спектры ЯМР ¹H и ¹³C соответствуют опубликованным ранее [52].

4-[(Пентилсульфанил)метил]-3,5-диметил-1*H*-пиразол (3d). C₁₁H₂₀N₂S. Элюент А. Выход 0.058 г (11%, метод *a*). ИК спектры, спектры ЯМР ¹H и ¹³C соответствуют опубликованным ранее [53].

4-[(Циклогексилсульфанил)метил]-3,5-диметил-1*H*-пиразол (3e). C₁₂H₂₀N₂S. Элюент В. Выход 0.13 г (23%, метод *a*). ИК спектры, спектры ЯМР ¹H и ¹³C идентичны опубликованным [54].

4-[(Алкилсульфонил)метил]-3,5-диметил-1*H*-пиразолы 5a, b. Получали аналогично методу *a* и *b* из 0.59, 0.66 г (2.5 ммоль) и 0.12, 0.13 г (0.5 ммоль) соединения 1a, b соответственно.

4-[(Бутилсульфонил)метил]-3,5-диметил-1*H*-пиразол (5a). C₁₀H₁₈N₂O₂S. Элюент С. Выход 0.39 г (67%, метод *a*), 0.08 г (69%, метод *b*). ИК спектры, спектры ЯМР ¹H и ¹³C идентичны опубликованным ранее [52].

4-[(Гексилсульфонил)метил]-3,5-диметил-1*H*-пиразол (5b). C₁₂H₂₂N₂O₂S. Элюент С. Выход

0.39 г (61%, метод *a*), 0.09 г (68%, метод *b*). ИК спектры, спектры ЯМР ^1H и ^{13}C идентичны опубликованным ранее [52].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Синтезированы новые 1,3,4,5-тетразамещенные 1*H*-пиразолы, содержащие алкилсульфанилметильные и (пиридин-4-ил)карбонильные фрагменты и представляющие интерес для дальнейших превращений и изучения биологических свойств. Показано, что 4-({4-[(алкилсульфанил)метил]-3,5-диметил-1*H*-пиразол-1-ил}карбонил)пиридины могут быть получены реакцией 3-[(алкилсульфанил)метил]пентан-2,4-дионов с гидразидом изоникотиновой кислоты в этаноле в присутствии соляной кислоты при микроволновом нагреве и без него. При действии микроволнового излучения реакция завершается за 20 мин. Взаимодействие 3-[(алкилсульфонил)метил]пентан-2,4-дионов с гидразидом изоникотиновой кислоты сопровождается элиминированием (пиридин-4-ил)карбонильной группы и образованием 4-[(алкилсульфонил)метил]-3,5-диметил-1*H*-пиразолов.

БЛАГОДАРНОСТИ

Спектральные и аналитические результаты получены на оборудовании ЦКП «Химия» УфИХ РАН.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена по теме государственного задания (№ 122031400274-4).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Баева Лариса Асхатовна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4475-8556>

Бикташева Ляйсан Фаритовна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1242-4858>

Гатауллин Раил Рафкатович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3269-2729>

Нугуманов Тимур Римович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3355-7262>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Khan E. *ChemistrySelect*. **2021**, 6, 3041–3044. doi 10.1002/slct.202100332

2. Altaf A.A., Shahzad A., Gul Z., Rasool N., Badshah A., Lal B., Khan E. *J. Drug Des. Med. Chem.* **2015**, 1, 1–11. doi 10.11648/j.jddmc.20150101.11
3. Ling Y., Hao Z., Liang D., Zhang C., Liu Y., Wang Y. *Drug Des. Dev. Ther.* **2021**, 15, 4289–4338. doi 10.2147/DDDT.S329547
4. Costa R.F., Turones L.C., Cavalcante K.V.N., Rosa J.I.A., Xavier C.H., Rosseto L.P., Napolitano H.B., Castro P.F.d.S., Neto M.L.F., Galvao G.M., Menegatti R., Pedrino G.R., Costa E.A., Martins J.L.R., Fajemiroye J.O. *Front. Pharmacol.* **2021**, 12, 666725. doi 10.3389/fphar.2021.666725
5. Karrouchi K., Radi S., Ramli Y., Taoufik J., Mabkhot Y.N., Al-aizari F.A., Ansar M. *Molecules*. **2018**, 23, 134–222. doi 10.3390/molecules23010134
6. Küçükgülzel Ş.G., Şenkardeş S. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, 97, 786–815. doi 10.1016/j.ejmech.2014.11.059
7. Grazia Mamolo M., Zampieri D., Falagiani V., Vio L., Banfi E. *Farmaco*. **2001**, 56, 593–599. doi 10.1016/S0014-827X(01)01098-9
8. Almeida da Silva P.E., Ramos D.F., Bonacorso H.G., de la Iglesia A.I., Oliveira M.R., Coelho T., Navarini J., Morbidoni H.R., Zanatta N., Martins M.A.P. *Int. J. Antimicrob. Agents*. **2008**, 32, 139–144. doi 10.1016/j.ijantimicag.2008.03.019
9. Aragade P., Palkar M., Ronad P., Satyanarayana D. *Med. Chem. Res.* **2013**, 22, 2279–2283. doi 10.1007/s00044-012-0222-8
10. Kalaria P.N., Satasia S.P., Avalani J.R., Raval D.K. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, 83, 655–664. doi 10.1016/j.ejmech.2014.06.071
11. Pandit U., Dodiya A. *Med. Chem. Res.* **2013**, 22, 3364–3371. doi 10.1007/s00044-012-0351-0
12. Trivedi A.R., Dodiya D.K., Dholariya B.H., Kataria V.B., Bhuva V.R., Shah V.H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, 21, 5181–5183. doi 10.1016/j.bmcl.2011.07.068
13. Hopa C., Yildirim H., Kara H., Kurtaran R., Alkan M. *Spectrochim. Acta, Part A*. **2014**, 121, 282–287. doi 10.1016/j.saa.2013.10.028
14. Inceler N., Ozkan Y., Turan N.N., Kahraman D.C., Cetin-Atalay R., Baytas S.N. *Med. Chem. Commun.* **2018**, 9, 795–811. doi 10.1039/c8md00022k
15. Aragade P., Maddi V., Khode S., Palkar M., Ronad P., Mamledesai S., Satyanarayana D. *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* **2009**, 342, 361–366. doi 10.1002/ardp.200800156
16. Sri balan R., Banupriya G., Kirubavathi M., Jayachitra A., Padmini V. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2016**, 26, 5624–5630. doi 10.1016/j.bmcl.2016.10.075

17. Desai N.C., Pandya D.D., Joshi V.V., Rajpara K.M., Vaghani H.V., Satodiya H.M. *Med. Chem. Res.* **2012**, 21, 4463–4472. doi 10.1007/s00044-012-9990-4
18. Siddiqui N., Ahsan W., Alam M.S., Ali R., Srivastava K., Ahmed S. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2011**, 32, 576–582. doi 10.5012/bkcs.2011.32.2.576
19. Newhouse B.J., Hansen J.D., Grina J., Welch M., Topalov G., Littman N., Callejo M., Martinson M., Galbraith S., Laird E.R., Brandhuber B.J., Vigers G., Morales T., Woessner R., Randolph N., Lyssikatos J., Olivero A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, 21, 3488–3492. doi 10.1016/j.bmcl.2010.12.038
20. Park B., El-Gamal M.I., Lee W., Shin J., Yoo K.H., Lee K., Oh C. *Med. Chem. Res.* **2017**, 26, 2161–2171. doi 10.1007/s00044-017-1923-9
21. Hassan G.S., Abou-Seri S.M., Kamel G., Ali M.M. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, 76, 482–493. doi 10.1016/j.ejmech.2014.02.033
22. Baytas S.N., Inceler N., Ozkan Y., Unlu S., Sahin M.F. *Med. Chem. Res.* **2013**, 22, 5922–5933. doi 10.1007/s00044-013-0580-x
23. Levkovskaya G.G., Rudyakova E.V., Kobelevskaya V.A., Popov A.V., Rozentsveig I.B. *Arkivoc.* **2016**, *iii*, 82–98. doi 10.3998/ark.5550190.p009.383
24. Baryala Y., Zerzouf A., Salem M., Essassi E.M., Lazar S., Leger J.M., Jarry C., Guillaumet G. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2008**, 183, 1862–1869. doi 10.1080/10426500701778031
25. Manikannan R., Venkatesan R., Muthusubramanian S. *Indian J. Chem., Sect B.* **2011**, 50, 1611–1618. doi 10.1002/CHIN.201212111
26. Alizadeh A., Esmaili zand H.R., Saberi V., Mokhtari J. *Helv. Chim. Acta.* **2013**, 96, 2240–2244. doi 10.1002/hlca.201300070
27. Ivachtchenko A.V., Dmitriev D.E., Golovina E.S., Kadieva M.G., Koryakova A.G., Kysil V.M., Mitkin O.D., Okun I.M., Tkachenko S.E., Vorobiev A.A. *J. Med. Chem.* **2010**, 53, 5186–5196. doi 10.1021/jm100350r
28. Самульцев Д.О., Рудякова Е.В., Левковская Г.Г. *ЖОрХ.* **2012**, 48, 1391–1392. [Samultsev D.O., Rudyakova E.V., Levkovskaya G.G. *Russ. J. Org. Chem.* **2012**, 48, 1388–1389.] doi 10.1134/S1070428012100259
29. Zhu Y., Hong J., Zhou Y., Xiao Y., Zhan Z. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, 12, 3797–3801. doi 10.1039/c4ob00550c
30. Sidique S., Shiryaev S.A., Ratnikov B.I., Herath A., Su Y., Strongin A.Y., Cosford N.D.P. *Bioorg Med Chem Lett.* **2009**, 19, 5773–1577. doi 10.1016/j.bmcl.2009.07.150
31. Ouyang G., Chen Z., Cai X., Song B., Bhadury P.S., Yang S., Jin L., Xue W., Hu D., Zeng S. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, 16, 9699–9707. doi 10.1016/j.bmc.2008.09.070
32. Chovatia P.T., Akabari J.D., Kachhadia P.K., Zalavadia P.D., Joshi H.S. *J. Serb. Chem. Soc.* **2007**, 71, 713–720. doi 10.2298/JSC0607713C
33. Manikannan R., Venkatesan R., Muthusubramanian S., Yogeewari P., Sriram D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, 20, 6920–6924. doi 10.1016/j.bmcl.2010.09.137
34. Abdel-Aziz H.A., Al-Rashood K.A., ElTahir K.E.H., Suddek G.M. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, 80, 416–422. doi 10.1016/j.ejmech.2014.04.065
35. Faour W.H., Mroueh M., Daher C.F., Elbayaa R.Y., Ragab H.M., Ghoneim A.I., El-mallah A.I., Ashour H.M.A. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2016**, 31, 1079–1094. doi 10.3109/14756366.2015.1094469
36. Farag A.A., El Shehry M.F., Abbas S.Y., Abd-Alrahman S.N., Atrees A.A., Al-basheer H.Z., Ammar Y.A. *Z. Naturforsch. B.* **2015**, 70, 519–526. doi 10.1515/znb-2015-0009
37. Thore S.N., Gupta S.V., Baheti K.G. *J. Saudi Chem. Soc.* **2016**, 20, 259–264. doi 10.1016/j.jscs.2012.06.011
38. Abdellatif K.R.A., Abdelall E.K.A., Lamie P.F., Labib M.B., El-Nahaas El-S., Abdelhakeem M.M. *Bioorg. Chem.* **2020**, 95, 103540. doi 10.1016/j.bioorg.2019.103540
39. Abdellatif K.R.A., Elshemy H.A.H., Azoz A.A. *Bioorg. Chem.* **2015**, 63, 13–23. doi 10.1016/j.bioorg.2015.09.002
40. Abdellatif K.R.A., Fadaly W.A.A. *Bioorg. Chem.* **2017**, 70, 57–66. doi 10.1016/j.bioorg.2016.11.008
41. Abdellatif K.R.A., Fadaly W.A.A., Mostafa Y.A., Zaher D.M., Omar H.A. *Bioorg. Chem.* **2019**, 91, 103132. doi 10.1016/j.bioorg.2019.103132
42. Abd El Hamid M.K., Mihovilovic M.D., El-Nassan H.B. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, 57, 323–328. doi 10.1016/j.ejmech.2012.09.031
43. Patil P.C., Luzzio F.A. *J. Org. Chem.* **2016**, 81, 10521–10526. doi 10.1021/acs.joc.6b01280
44. Zhang J., Ciufolini M.A. *Org. Lett.* **2009**, 11, 2389–2392. doi 10.1021/ol900455m
45. Keter F.K., Darkwa J. *Biometals.* **2012**, 25, 9–21. doi 10.1007/s10534-011-9496-4
46. Анпилогова Г.Р., Баева Л.А., Нугуманов Р.М., Фатыхов А.А., Муринов Ю.И. *ЖХХ.* **2018**, 63, 1065–1072. [Anpilogova G.R., Baeva L.A., Nugumanov R.M., Fatykhov A.A., Murinov Yu.I. *Russ. J. Inorg. Chem.* **2018**, 63, 1100–1106.] doi 10.1134/S0036023618080028

47. Баева Л.А., Бикташева Л.Ф., Фатыхов А.А., Ляпина Н.К. *ЖОрХ*. **2013**, 49, 1300–1303. [Baeva L.A., Biktasheva L.F., Fatykhov A.A., Lyapina N.K. *Russ. J. Org. Chem.* **2013**, 49, 1283–1286.] doi 10.1134/S1070428013090078
48. Li L., Liu B., Wu Q., Lin X. *Chin. J. Chem.* **2011**, 29, 1856–1862. doi 10.1002/cjoc.201180324
49. Dar A.A., Enjamuri N., Shadab Md., Ali N., Khan A.T. *ACS Comb. Sci.* **2015**, 17, 671–681. doi 10.1021/acscombsci.5b00044
50. Ma X., Zhang M., Wang B., Min F. *Phosphorus, Sulfur, Silicon Relat. Elem.* **2015**, 190, 1108–1114. doi 10.1080/10426507.2014.974091
51. Channar P.A., Afzal S., Ejaz S.A., Saeed A., Larik F.A., Mahesar P.A., Lecka J., Sévigny J., Erben M.F., Iqbal J. *Eur. J. Med. Chem.* **2018**, 156, 461–478. doi 10.1016/j.ejmech.2018.07.002
52. Баева Л.А., Нугуманов Р.М., Фатыхов А.А., Ляпина Н.К. *ЖОрХ*. **2018**, 54, 439–446. [Baeva L.A., Nugumanov R.M., Fatykhov A.A., Lyapina N.K. *Russ. J. Org. Chem.* **2018**, 54, 444–451.] doi 10.1134/S1070428018030120
53. Баева Л.А., Нугуманов Р.М., Гатауллин Р.Р., Фатыхов А.А. *ХТС*. **2020**, 56, 548–554. [Baeva L.A., Nugumanov R.M., Gataullin R.R., Fatykhov A.A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2020**, 56, 548–554.] doi 10.1007/s10593-020-02698-1
54. Ахмадиев Н.С., Ахметова В.Р., Бойко Т.Ф., Ибрагимов А.Г. *ХТС*. **2018**, 54, 344–350. [Akhmadiev N.S., Akhmetova V.R., Boyko T.F., Ibragimov A.G. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2018**, 54, 344–350.] doi 10.1007/s10593-018-2271-5
55. Кейл Б., Героут В., Гудлицкий М., Эрнест И., Протива М., Комерс Р., Моравек И. *Лабораторная техника органической химии*. Ред. Б. Кейл. М.: Мир, **1966**, 592–608. [Keil B., Herout V., Hudlicky M., Ernest I., Protiva M., Komers J.G.R., Moravek J. *Laboratorni Technika Organické Chemie*. Ed. B. Keil. Praha: Nakladatelství Československé akademie věd, **1963**.]

3-[(Alkylsulfanyl)methyl]pentane-2,4-diones Based Synthesis of 4-({4-[(Alkylsulfanyl)methyl]-3,5-dimethyl-1H-pyrazole-1-yl}carbonyl)pyridines

L. A. Baeva*, L. F. Biktasheva, R. R. Gataullin, and T. R. Nugumanov

Ufa Institute of Chemistry, Ufa Federal Researcher Centre of the Russian Academy of Sciences,
prosp. Oktyabrya, 71, Ufa, 450054 Russia
*e-mail: sulfur@anrb.ru

Received June 15, 2022; revised June 21, 2022; accepted June 22, 2022

Heterocyclization of 3-[(alkylsulfanyl)methyl]pentane-2,4-diones with isonicotinic acid hydrazide in ethanol in the presence of catalytic amounts of hydrochloric acid without or under microwave activation leads to new 4-({4-[(alkylsulfanyl)methyl]-3,5-dimethyl-1H-pyrazole-1-yl}carbonyl)pyridines. Under analogous conditions, 3-[(alkylsulfanyl)methyl]pentane-2,4-diones are converted to the corresponding 4-[(alkylsulfanyl)methyl]-3,5-dimethyl-1H-pyrazoles.

Keywords: 3-[(alkylsulfanyl)methyl]pentane-2,4-dione, isonicotinic acid hydrazide, heterocyclization, microwave irradiation, 4-[(1H-pyrazole-1-yl)carbonyl]pyridine