

СИНТЕЗ ТИАДИАЗОЛ-4-И ПИРАЗОЛ-3-КАРБОКСИЛАТОВ НА ОСНОВЕ (ГЕТ)АРОИЛГИДРАЗОНОВ ЭТИЛПИРУВАТОВ

© 2022 г. И. С. Адюков^а, В. В. Пелипко^а, Р. И. Байчурин^а, С. В. Макаренко^{а,*}

^а Российский государственный педагогический университет имени А. И. Герцена,
наб. р. Мойки 48, Санкт-Петербург, 191186 Россия
*e-mail: kohrgpu@yandex.ru

Поступило в редакцию 31 августа 2022 г.
После доработки 20 сентября 2022 г.
Принято к печати 22 сентября 2022 г.

Осуществлен синтез этил-1,2,3-тиадиазол-4-карбоксилата и этил-4-формил-1*H*-пиразол-3-карбоксилата в условиях реакции Харда–Мори и Вильсмейера–Хаака на основе (гет)ароилгидразонов этилпируватов.

Ключевые слова: гидразон этилпирувата, реакция Харда–Мори, реакция Вильсмейера–Хаака, 1,2,3-тиадиазол, 1*H*-пиразол, гетероциклические соединения

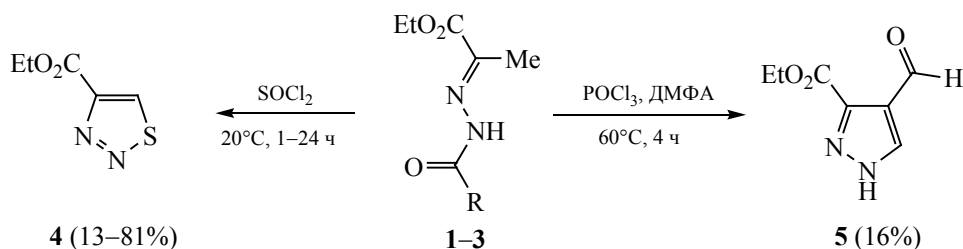
DOI: 10.31857/S0044460X2211004X, **EDN:** LNGPMG

Замещенные гидразоны алкилпируватов являются перспективными субстратами для получения различных гетероциклических соединений [1–8], в том числе ряда 1*H*-пиразола [9] и 1,2,3-тиадиазола [10, 11]. Представители этих гетероциклов оказываются интересны с точки зрения их биологической активности. Например, производные тиадиазол-4-карбоксилата являются нейропротекторными агентами [12], ингибиторами агрегации тромбоцитов [13], обладают противоопухолевым [14] и антибактериальным [15] действием, а про-

изводные пиразол-3-карбоксилата проявляют противоопухолевую активность [16].

Нами изучено поведение ранее полученных замещенных гидразонов этилпируватов [17] – этил-2-(2-(гет)ароилгидразинилиден)пропанатов **1–3** – в условиях реакции Харда–Мори [11] и Вильсмейера–Хаака [18], приводящее к образованию этил-1,2,3-тиадиазол-4-карбоксилата **4** и этил-4-формил-1*H*-пиразол-3-карбоксилата **5** соответственно (схема 1).

Схема 1.



R = Ph (**1**), 2-Fur (**2**), 3-Py (**3**).

При этом оказалось, что выдержка гидразонов этилпируватов **1** или **2** в избытке тионилхлорида (соотношение гидразон:тионилхлорид = 1:55) при комнатной температуре в течение 1 ч завершается образованием тиадиазол-4-карбоксилата **4** с выходами 13 или 40% соответственно (методы *a* и *b*). Увеличение времени выдержки до 24 ч при использовании гидразонов этилпируватов **1** или **3** приводит к получению тиадиазол-4-карбоксилата **4** с выходами 81 или 44% соответственно (методы *в* и *г*).

Отметим, что ранее тиадиазол-4-карбоксилат **4** был получен в условиях реакции Харда–Мори из метил-2-(1-этокси-1-оксопропан-2-илиден)гидразин-1-карбоксилата с выходом 45% [12], а так же путем этерификации 1,2,3-тиадиазол-4-карбоновой кислоты с выходом 60% [19].

Взаимодействие этил-2-(2-бензоилгидразинилиден)пропаноата **1** с хлорокисью фосфора при нагревании до 60°C в растворе ДМФА в течение 4 ч привело к образованию этил-4-формил-1*H*-пиразол-3-карбоксилата **5** с выходом 16% (схема 1). Отметим, что 1*H*-пиразол-3-карбоксилат **5** ранее был получен в условиях реакции Вильсмейера–Хаака из этил-2-(2-ацетилгидразоно)пропаноата с выходом 55% [20].

Строение полученных гетероциклов **4**, **5** охарактеризовано нами данными физико-химических методов исследования (ЯМР ¹H, ¹³C, ИК спектроскопия), состав подтвержден результатами элементного анализа.

Таким образом, изучение поведения замещенных гидразонов этилпируватов в условиях реакции Харда–Мори и Вильсмейера–Хаака позволило получить этил-1,2,3-тиадиазол-4-карбоксилат и этил-4-формил-1*H*-пиразол-3-карбоксилат. При этом, синтез этил-1,2,3-тиадиазол-4-карбоксилата осуществлен с большим выходом, чем описанными в литературе методами.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ¹H, ¹³C {1*H*} зарегистрированы в CDCl₃ на спектрометре Jeol ECX400A с рабочими частотами 399.78 (¹H) и 100.53 (¹³C) МГц. В качестве стандарта использованы остаточные сигналы растворителя. Колебательные спектры записаны

на ИК Фурье-спектрометре Shimadzu IRPrestige-21 в таблетках KBr (разрешение – 2 см⁻¹). Элементный анализ проведен на анализаторе EuroVector EA3000 (CHN Dual).

Этил-1,2,3-тиадиазол-4-карбоксилат (4). *a.* К 5 мл (68.9 ммоль) охлажденного до 0°C тионилхлорида добавляли порциями 0.30 г (1.28 ммоль) этил-2-(2-бензоилгидразинилиден)пропаноата **1**. Полученную смесь выдерживали при 18–20°C в течение 1 ч, затем выливали в насыщенный раствор карбоната натрия (20 мл), доводя pH раствора до среды и экстрагировали хлороформом (3 × 10 мл), экстракт сушили MgSO₄. После удаления растворителя осмоленный остаток обрабатывали этанолом. Выход 0.03 г (13%), т. пл. 85–87°C (EtOH) {т. пл. 86–86.5°C (EtOH) [19]}. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3072 ср (C–H), 1724 с (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 1.46 т (3H, CH₃CH₂O, ³J 7.1 Гц), 4.53 к (2H, CH₂O, ³J 7.1), 9.26 с (1H, CH). Спектр ЯМР ¹³C, δ_C, м. д.: 14.4 (CH₃), 62.5 (CH₂O), 155.0 (C⁴), 142.5 (C⁵), 159.7 (C=O). Найдено, %: C 37.84; N 3.76; O 17.77. C₅H₆N₂O₂S. Вычислено, %: C 37.97; N 3.79; O 17.72.

b. Получали аналогично методике *a* из 0.106 г (0.47 ммоль) этил-2-[2-(фуран-2-илкарбонил)гидразинилиден]пропаноата **2**. Выход 0.04 г (40%), т. пл. 85–87°C (EtOH). Проба смешения с образцом, полученным по методу *a*, депрессии температуры плавления не давала.

в. Получали аналогично методике *a* из 0.30 г (1.28 ммоль) этил-2-(2-бензоилгидразинилиден)пропаноата **1**. Смесь выдерживали 24 ч. Выход 0.17 г (81%), т. пл. 85–87°C (EtOH). Проба смешения с образцом, полученным по методу *a*, депрессии температуры плавления не давала.

г. Получали аналогично методике *в* из 0.30 г (1.27 ммоль) этил 2-[2-(пиридин-3-илкарбонил)гидразинилиден]пропаноата **3**. Выход 0.09 г (44%), т. пл. 85–87°C (EtOH). Проба смешения с образцом, полученным по методу *a*, депрессии температуры плавления не давала.

Этил-4-формил-1*H*-пиразол-3-карбоксилат (5). К 2.5 мл охлажденного до 0°C диметилформамида добавляли по каплям 1.1 мл (11.87 ммоль) хлорокиси фосфора таким образом, чтобы температура смеси не поднималась выше 10°C, и выдер-

живали в течение 1 ч. Затем к реакционной массе добавляли 0.470 г (2.0 ммоль) этил-2-(2-бензоил-гидразинилиден)пропаноата **1**. Смесь оставляли до достижения комнатной температуры и выдерживали 4 ч при 60°C. Раствор выливали в ледяную крошку и добавляли NaOH до достижения pH 7, затем выдерживали 5 мин при 60°C. Раствор экстрагировали хлороформом (30 мл) и сушили MgSO₄. После удаления растворителя осмоленный остаток обрабатывали этанолом. Выход 0.054 г (16%), т. пл. 139–141°C (EtOH). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3217 уш. ср (NH), 1708 оч. с (C=O), 1682 оч. с (H-C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 1.45 т (3H, CH₃CH₂O, ³J 7.1 Гц), 4.52 к (2H, CH₂O, ³J 7.1 Гц), 8.43 с (1H, CH), 10.41 с (1H, H-C=O), 10.78 уш. с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 14.4 (CH₃), 62.5 (CH₂O), 123.4 (C⁴), 134.2 (C⁵), 141.1 (C³), 161.0 (C=O), 186.3 (H-C=O). Найдено, %: С 50.14, Н 4.81, N 14.66. С₇H₈N₂O₃. Вычислено, %: С 50.00, Н 4.76, N 14.63.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Адюков Иван Сергеевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7904-4302>

Пелипко Василий Васильевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1885-7005>

Байчурин Руслан Измаилович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2737-1448>

Макаренко Сергей Валентинович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7284-5147>

БЛАГОДАРНОСТЬ

Физико-химические исследования выполнены с использованием оборудования Центра коллективного пользования «Физико-химические методы исследования нитросоединений, координационных, биологически активных веществ и наноструктурированных материалов» Междисциплинарного ресурсного центра коллективного пользования «Современные физико-химические методы формирования и исследования материалов для нужд промышленности, науки и образования» Российского государственного педагогического университета им. А. И. Герцена.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства просвещения России (проект № FSZN-2020-0026).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Pelipko V.V., Gomonov K.A.* // ХГС. 2021. Т. 57. № 6. С. 624; *Pelipko V.V., Gomonov K.A.* // Chem. Heterocycl. Compd. 2021. Vol. 57. N 6. P. 624. doi 10.1007/s10593-021-02958-8
2. *Jiang H.-X., Zhuang D.-M., Huang Y., Cao X.-X., Yao J.-H., Li J.-Y., Wang J.-Y., Zhang C., Jiang B.* // Org. Biomol. Chem. 2014. Vol. 12. N 21. P. 3446. doi 10.1039/C3OB42186D
3. *Schantl J.G., Lang S., Wurst K.* // Heterocycles. 1999. Vol. 50. N 1. P. 251. doi 10.3987/COM-98-S(H)35
4. *Looker J.H., Wilson L.W., Jr.* // J. Heterocycl. Chem. 1965. Vol. 2. N 4. P. 348. doi 10.1002/jhet.5570020405
5. *Caron M.* // J. Org. Chem. 1986. Vol. 51. N 21. P. 4075. doi 10.1021/jo00371a033
6. *Gudala S., Ambati S.R., Patel J.L., Vedula R.R., Penta S.* // J. Heterocycl. Chem. 2019. Vol. 56. N 8. P. 2163. doi 10.1002/jhet.3609
7. *Kurandina D., Gevorgyan V.* // Org. Lett. 2016. Vol. 18. N 8. P. 1804. doi 10.1021/acs.orglett.6b00541
8. *Magalhães J., Franko N., Raboni S., Annunziato G., Tammela P., Bruno A., Bettati S., Mozzarelli A., Pieroni M., Campanini B., Costantino, G.* // ACS Med. Chem. Lett. 2020. Vol. 11. N 5. P. 790. doi 10.1021/acsmchemlett.9b00627
9. *Братенко М.К., Барус М.М., Вовк М.В.* // ХГС. 2009. № 12. С. 1817; *Bratenko M.K., Barus M.M., Vovk M.V.* // Chem. Heterocycl. Compd. 2009. Vol. 45. N 12. P. 1464. doi 10.1007/s10593-010-0451-z
10. *Shafiee A.* // J. Heterocycl. Chem. 1976. Vol. 13. N 2. P. 301. doi 10.1002/jhet.5570130220
11. *Hurd C.D., Mori R.I.* // J. Am. Chem. Soc. 1955. Vol. 77. N 20. P. 5359. doi 10.1021/ja01625a047
12. *Amirhamzeh A., Vosoughi M., Shafiee A., Amini M.* // Med. Chem. Res. 2013. Vol. 22. N 3. P. 1212. doi 10.1007/s00044-012-0124-9
13. *Li J.J., Ji X.T., Huang, Y., Morzherin Y.Y., Hua X.W., Zong G.N., Song H.B., Belskaya N.P., Fan, Z.J., Li F.Y., Liu C.L., Bakulev V.A.* // Jiegou Huaxue. 2014. Vol. 33. N 4. P. 535.

14. Wu M., Sun Q., Yang C., Chen D., Ding J., Chen Y., Lin L., Xie Y. // *Bio. Med. Chem. Lett.* 2007. Vol. 17. N 4. P. 869. doi 10.1016/j.bmcl.2006.11.060
15. Thomas E.W., Nishizawa E.E., Zimmermann D.C., Williams D.J. // *J Med. Chem.* 1985. Vol. 28. N 4. P. 442. doi 10.1021/jm00382a009
16. Kovács D., Wölfling J., Szabó N., Szécsi M., Schelz Z., Zupkó I., Frank É. // *Eur. J. Med. Chem.* 2016. Vol. 120. P. 284. doi 10.1016/j.ejmech.2016.05.006
17. Пелипко В.В., Адюков И.С., Байчурин Р.И., Макаренко С.В. // *ЖОХ.* 2022. Т. 92. № 2. С. 167. doi 10.31857/S0044460X22020019; Pelipko V.V., Adyukov I.S., Baichurin R.I., Makarenko S.V. // *Russ. J. Gen. Chem.* 2022. Vol. 92. N 2. P. 141. doi 10.1134/S1070363222020013
18. Vilsmeier A., Haack // *Ber.* 1927. Bd. 60. Hf 1. S. 119. doi 10.1002/cber.19270600118
19. Pain D. L., Slack R. // *J. Chem. Soc.* 1965. P. 5166. doi 10.1039/JR9650005166
20. Devasthale P., Wang W., Hernandez A.S., Moore F., Renduchintala K., Sridhar R., Pellemounter M.A., Longhi D., Huang N., Flynn N., Azzara A.V., Rohrbach K., Devenny J., Rooney S., Thomas M., Glick S., Godonis H., Harvey S., Cullen M.J., Zhang H., Caporuscio C., Stetsko P., Grubb M., Huang C., Zhang L., Freedon C., Li Y.-X., Murphy B.J., Robl J.A., Washburn W.N. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2015. Vol. 25. N 14. P. 2793. doi 10.1016/j.bmcl.2015.05.008

Synthesis of Thiadiazole-4- and Pyrazole-3-carboxylates Based on Ethyl Pyruvates (Het)Aroylhydrazones

I. S. Adyukov^a, V. V. Pelipko^a, R. I. Baichurin^a, and S. V. Makarenko^{a,*}

^a Herzen State Pedagogical University of Russia, St. Petersburg, 191186 Russia

*e-mail: kohrgpu@yandex.ru

Received August 31, 2022; revised September 20, 2022; accepted September 22, 2022

Ethyl 1,2,3-thiadiazole-4-carboxylate and ethyl 4-formyl-1*H*-pyrazole-3-carboxylate were synthesized under Hurd–Mori and Vilsmeier–Haack reaction conditions based on (het)aroylhydrazones of ethyl pyruvates.

Keywords: ethyl pyruvate hydrazone, Hurd–Mori reaction, Vilsmeier–Haack reaction, 1,2,3-thiadiazole, 1*H*-pyrazole, heterocyclic compounds