

УДК 547.771

СИНТЕЗ 3-СУЛЬФАНИЛЗАМЕЩЕННЫХ 5-АМИНО-1-ФЕНИЛ-1H-ПИРАЗОЛ-4-КАРБОНИТРИЛОВ

© 2020 г. К. В. Липин^{a,*}, О. В. Ершов^a, С. В. Федосеев^a, А. А. Михайлов^b

^a ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова»,
428015, Россия, г. Чебоксары, Московский пр. 15
*e-mail: lipinkost@mail.ru

^b ФГБУН «Институт общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова РАН»,
119991, Россия, г. Москва, Ленинский пр. 31

Поступила в редакцию 11 июня 2019 г.
После доработки 12 ноября 2019 г.
Принята к публикации 22 ноября 2019 г.

Путем взаимодействия 2-[бис(алкилсульфанил)метилен]малонитрилов с фенилгидразином были получены ранее неизвестные представители 5-амино-1-фенил-1H-пиразол-4-карбонитрилов. Обнаружено, что при использовании в данной реакции 2-(1,3-дитиолан-2-илиден)малонитрила наблюдается образование 3,3'-{[дисульфанидилбис(этан-2,1-диил)]бис(сульфанидил)}бис(5-амино-1-фенил-1H-пиразол-4-карбонитрила).

Ключевые слова: гетероциклизация, пиразолы, [бис(алкилтио)метилен]малонитрилы.

DOI: 10.31857/S051474922001019X

3-Тиозамещенные 5-амино-1-фенил-1H-пиразол-4-карбонитрилы применяются в синтезе средств защиты растений [1–5] и веществ с хемилюминесцентными [6, 7], противовоспалительными и анальгетическими [8–10], противораковыми [11, 12], инсектицидными [13–15] и другими свойствами.

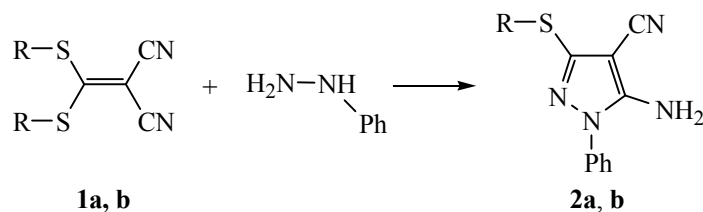
Разнообразное применение этих гетероциклов обуславливает актуальность разработки методов синтеза новых представителей 5-амино-1-фенил-1H-пиразол-4-карбонитрилов [6–8, 16–19]. В ходе проведенных исследований обнаружено, что при взаимодействии 2-[бис(алкилтио)метилен]малонитрилов **1** с фенилгидразином в среде этилового

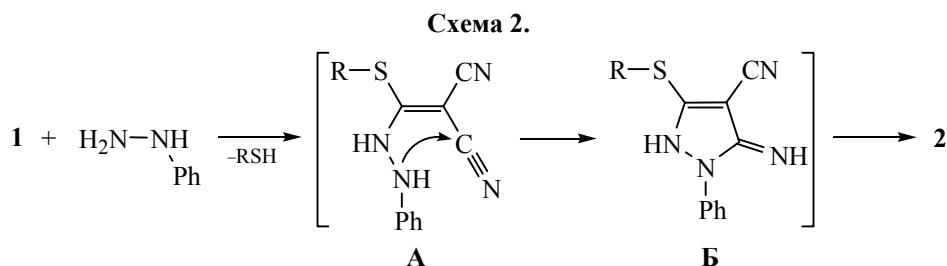
спирта за 4–5 ч образуются целевые алкилсульфанил производные **2**. Используя данный подход были получены пиразолы **2a, b** с выходами 74–82% (схема 1).

Структура синтезированных соединений подтверждена методами ИК, ЯМР ¹H, ЯМР ¹³C спектроскопии и масс-спектрометрии.

В ИК спектрах пиразолов **2** присутствуют интенсивные полосы поглощения валентных колебаний цианогруппы в области 2210–2214 см⁻¹, полосы поглощения аминогруппы при 3315–3320 см⁻¹ и интенсивные полосы поглощения в области 1452–1459 см⁻¹, отвечающие валентным

Схема 1.





колебаниям связи $\text{C}=\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H соединений **2a**, **b** представлен сигналами протонов алкильных заместителей в области 1.30–4.29 м.д., сигналами фенольных протонов в области 7.24–7.55 м.д. и сигналами аминогруппы, проявляющейся синглетом в области 6.81–6.83 м.д. ЯМР ^1H спектр пиразола **2b** также содержит набор сигналов бензильного заместителя $-\text{SCH}_2\text{Ph}$. Спектр ЯМР ^{13}C спектр соединений **2a**, **b** характеризуется наличием сигналов углеродов, согласующихся с предлагаемой структурой. В масс-спектре имеется пик молекулярного иона с интенсивностью 10–47%.

Наиболее вероятная схема образования пиразолов **2** включает в себя присоединение фенилгидразина по двойной связи исходных соединений **1** с элиминированием тиола (интермедиат **A**, схема 2). Дальнейшая внутримолекулярная циклизация приводит к образованию промежуточного соединения **B**, который изомеризуется в конечные пиразолы **2**.

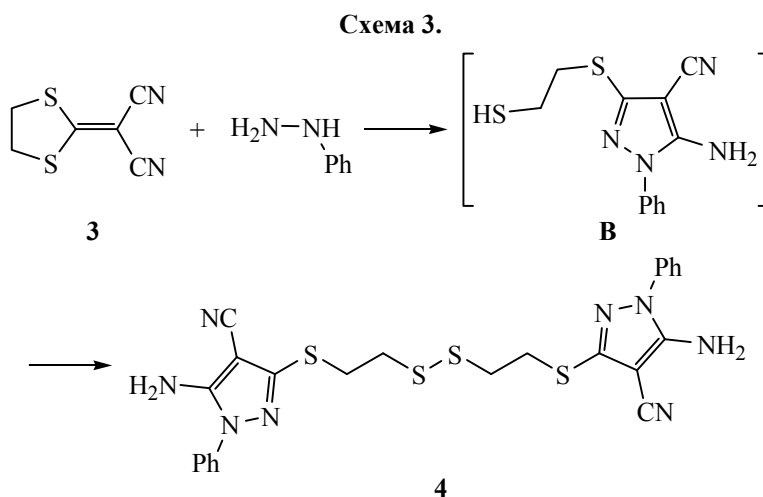
При использовании в данном взаимодействии в качестве исходного компонента 2-(1,3-дителиан-2-илиден)малонитрила **3** был получен 3,3'-[ди-сульфанидилбис(этан-2,1-диил)]бис(сульфанидил)бис(5-амино-1-фенил-1*H*-пиразол-4-карбонитрил) **4** (схема 3). В данном случае проме-

жуточный продукт **B** содержит в своем составе свободную SH -группу, склонную к образованию дисульфидов [20, 21]. Конечное соединение **4** представляет собой продукт окисления промежуточного тиола **B**.

ИК, ЯМР ^1H , ^{13}C спектры соединения **4** по набору сигналов соответствуют спектрам пиразолов **2**. Так как, SH -группа часто находится в обмене с водой, на основе данных исследований невозможно однозначно утверждать образование продукта **4**. В связи с этим было решено провести дополнительное исследование масс-спектрометрией высокого разрешения, которое показало наличие соответствующего молекулярного иона.

Структура соединения **4** подтверждена методами ИК, ЯМР ^1H , ^{13}C спектроскопии и масс-спектрометрией высокого разрешения.

Таким образом, путем взаимодействия 2-[бис(алкилтио)метил]ен]малонитрилов **1** с фенилгидразином были получены ранее неизвестные представители 5-амино-1-фенил-1*H*-пиразол-4-карбонитрилов **2a**, **b**. Обнаружено, что при использовании в данной реакции 2-(1,3-дителиан-2-илиден)малонитрила **3** происходит образование дисульфида **4**.



Исходные 2-[бис(алкилтио)метилен]малононитрилы **1** и 2-(1,3-дителилан-2-илиден)малононитрил **3** получали известными методами [22–26].

5-Амино-1-фенил-3-(этилсульфанил)-1H-пиразол-4-карбонитрил (2a). К раствору 0.5 г (0.0025 моль) 2-[бис(этилтио)метилен]малононитрила **1a** в 5 мл этанола добавляли 0.32 г (0.003 моль) фенилгидразина. Реакционную массу кипятили с холодильником Аллина 5 часов до окончания реакции (ТСХ), после этого охлаждали и упаривали. Полученную смесь разбавляли водой, подкисляли 2%-ной соляной кислотой до pH 3, экстрагировали этилацетатом, экстракт упаривали. Упаренный экстракт разбавляли гексаном, полученный осадок отфильтровывали. Выход 0.45 г (74%), т.пл. 74–75°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3315 (NH_2), 2210 (CN), 1452 (C=C). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.30 т (3H, CH_3 , J 7.3 Гц), 3.02 к (2H, CH_2 , J 7.3 Гц), 6.81 с (2H, NH_2), 7.41–7.44 м (1H, C_6H_5), 7.48–7.54 м (4H, C_6H_5). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 244 (47) $[M]^+$. Найдено, %: C 59.42; H 5.15; N 22.54. $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{S}$. Вычислено, %: C 58.99; H 4.95; N 22.93. M 244.32.

5-Амино-3-(бензилсульфанил)-1-фенил-1H-пиразол-4-карбонитрил (2b). К раствору 0.8 г (0.0025 моль) 2-(бис(бензилтио)метилен)малононитрила **1b** в 5 мл этанола добавляли 0.32 г (0.003 моль) фенилгидразина. Реакционную массу кипятили с холодильником Аллина 5 часов до окончания реакции (ТСХ), после этого охлаждали и упаривали. Полученную смесь разбавляли диэтиловым эфиром, полученный осадок отфильтровывали, промывали эфиром. Выход 0.62 г (82%), т.пл. 159–160°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3320 (NH_2), 2214 (CN), 1459 (C=C). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 4.29 с (2H, CH_2), 6.83 с (2H, NH_2), 7.24–7.55 м (10H, $2\text{C}_6\text{H}_5$). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 35.13, 74.41, 113.98, 124.11, 127.30, 127.97, 128.44, 129.00, 129.57, 137.32, 137.55, 147.47, 152.27. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 306 (10) $[M]^+$. Найдено, %: C 66.88; H 4.77; N 18.03. $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{S}$. Вычислено, %: C 66.64; H 4.61; N 18.29. M 306.39.

3,3'-[Дисульфанидилбис(этан-2,1-диил)]бис(сульфанидил)}бис(5-амино-1-фенил-1H-пиразол-4-карбонитрил) (4). К раствору 0.42 г (0.0025 моль) 2-(1,3-дителилан-2-илиден)малононитрила **3** в 5 мл этанола добавляли 0.32 г (0.003 моль) фенилгидразина. Реакционную массу кипятили с холодильником Аллина 5 часов до окончания реакции (ТСХ), после этого охлаждали и упаривали. Полу-

ченную смесь разбавляли водой, экстрагировали этилацетатом, экстракт упаривали, полученный осадок перекристаллизовывали из бензола. Выход 0.60 г (87%), т.пл. 149–150°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3315 (NH_2), 2209 (CN), 1451 (C=C). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 3.01 м (4H, 2CH_2), 3.29 м (4H, 2CH_2), 6.80 с (4H, 2NH_2), 7.36–7.41 м (2H, C_6H_5), 7.44–7.54 м (8H, C_6H_5). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 30.08, 36.74, 74.11, 113.96, 124.11, 127.90, 129.47, 137.25, 147.23, 152.23. Найдено $[M + \text{Na}]^+$ 573.0726. $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_8\text{S}_4$. Вычислено $[M + \text{Na}]^+$ 573.0742.

Чистоту синтезированных соединений контролировали методом ТСХ на пластинках Sorbfil ПТСХ-АФ-А-УФ, проявляли с помощью УФ облучения, паров иода, термического разложения, элюент – этилацетат. Температуру плавления определяли на приборе OptiMelt MPA100. ИК спектры снимали на приборе ИК-Фурье-спектрометре ФСМ-1202 в тонком слое (суспензия в вазелиновом масле). Элементный анализ выполнен на СНН-анализаторе Perkin Elmer-2400. Спектры ЯМР регистрировали на спектрометре Bruker DRX-500, рабочая частота 500.13 (^1H) и 125.76 (^{13}C) МГц, внутренний стандарт – ТМС. Масс-спектры снимали на приборе Shimadzu GCMS-QP 2010 SE (электронный удар 70 эВ). Спектры высокого разрешения были зарегистрированы на приборе Bruker micrOTOF II методом электрораспылительной ионизации (ESI)

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Исследование проведено в рамках гранта Президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых российских ученых, соглашение № 075-15-2019-737 (проект № МК-5518.2018.3). Часть работы выполнена в рамках государственного задания ИОНХ РАН в области фундаментальных научных исследований

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Hatton L.R., Buntain I.G., Hawkins D.W., Parnell E.W., Pearson C.J., Roberts D.A. Пат. 5232940 (1993). США.
2. Buntain I.G., Hatton L.R., Hawkins D.W., Pearson C.J., Roberts D.A. Пат. EP 0295117 (1988). Европ.

3. Okui S., Kyomura N., Fukuchi T., Tanaka K., Katsurada M., Okano K., Sumitani N., Miyauchi A., Yabe A. Пат. 6849633 (2005). США.
4. Lindig M., Becker B. Пат. 4822810 (1989). США.
5. Wu T., Chene A., Manning D.T., Newsome P.W., Ray N.C., Phillips J.L., Lowder P.D. Пат. 6350771 (2002). США.
6. Tominaga Y., Yoshioka N., Kataoka S., Aoyama N., Masunari T., Miike A. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *47*, 8641–8644. doi 10.1016/0040-4039(95)01862-C
7. Tominaga Y., Aoyama N., Masunari T., Miike A. Пат. EP 0745684 (1996). Европ.
8. 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**, *6*, 1079–1094. doi 10.3109/14756366.2015.1094469
9. Abd El-Salam O.I., Zaki M.E.A., Said M.M., Abdulla M. *Egypt. J. Chem.* **2012**, *5*, 529–457. doi 10.21608/EJCHEM.2012.1172
10. Chen Y.L. Пат. 6218397 (2001). США.
11. Muthuraja P., Veeramani V., Prakash S., Himesh M., Venkatasubramanian U., Manisankar P. *Bioorg. Chem.* **2019**, *84*, 493–504. doi 10.1016/j.bioorg.2018.12.014
12. 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
13. Zhao Q., Li Y., Xiong L., Wang Q. *J. Agric. Food Chem.* **2010**, *8*, 4992–4998. doi 10.1021/jf1001793
14. Meegalla S.K., Doller D., Silver G.M., Wisnewski N., Soll R.M., Dhanoa D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *22*, 4035–4037. doi 10.1016/j.bmcl.2003.08.042
15. Dhanoa D.S., Doller D., Meegalla S., Soll R.M., Wisnewski N., Silver G., Stinchcomb D.T., Seward R.L., Agrafiotis D., Sha D. Пат. 6518266 (2003). США.
16. Tominaga Y., Honkawa Y., Hara M., Hosomi A. *J. Heterocycl. Chem.* **1990**, *3*, 775–783. doi 10.1002/jhet.5570270355
17. Katiyar S.B., Kumar A., Chauhan P.M.S. *Synth. Commun.* **2006**, *20*, 2963–2973. doi 10.1080/00397910600773726
18. Wang T., Zheng C.H., Liu S., He H.W. *Synth. Commun.* **2009**, *19*, 3386–3398. doi 10.1080/00397910902730895
19. Gompper R., Töpfl W. *Chem. Ber.* **1962**, *95*, 2881–2884. doi 10.1002/cber.19620951208
20. Belikov M.Yu., Fedoseev S.V., Ievlev M.Yu., Ershov O.V., Tafeenko V.A. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 65316–65320. doi 10.1039/C5RA11304K
21. Федосеев С.В., Беликов М.Ю., Ершов О.В., Тафеенко В.А. *ЖОрХ.* **2016**, *52*, 1793–1796. [Fedoseev S.V., Belikov M.Yu., Ershov O.V., Tafeenko V.A. *Russ. J. Org. Chem.* **2016**, *52*, 1784–1787.] doi 10.1134/S1070428016120125
22. Rehn D., Nolte H., Zerling W., Rehn H. *Arch. Pharm.* **1981**, *10*, 817–823. doi 10.1002/ardp.19813141002
23. Yokoyama M., Sato K. *Synthesis.* **1988**, *10*, 813–816. doi 10.1055/s-1988-27719
24. Липин К.В., Ершов О.В., Беликов М.Ю., Федосеев С.В. *ЖОрХ.* **2017**, *53*, 148–150. [Lipin K.V., Ershov O.V., Belikov M.Yu., Fedoseev S.V. *Russ. J. Org. Chem.* **2017**, *53*, 147–149.] doi 10.1134/S1070428017010304
25. Липин К.В., Ершов О.В., Беликов М.Ю., Федосеев С.В. *ЖОрХ.* **2019**, *55*, 314–316. [Lipin K.V., Ershov O.V., Belikov M.Yu., Fedoseev S.V. *Russ. J. Org. Chem.* **2019**, *55*, 276–278.] doi 10.1134/S1070428019020246
26. Липин К.В., Ершов О.В., Беликов М.Ю., Федосеев С.В. Пат. 2686338 (2019). РФ.

Synthesis of 3-Sulfanylsubstituted 5-Amino-1-phenyl-1H-pyrazol-4-carbonitriles

K. V. Lipin^a*, O. V. Ershov^a, S. V. Fedoseev^a, and A. A. Mikhaylov^b

^a I.N. Ul'yanov Chuvash State University, 428015, Russia, Cheboksary, Moskovskii pr. 15
*e-mail: lipinkost@mail.ru

^b Kurnakov Institute of General and Inorganic Chemistry, Russian Academy of Sciences,
119991, Russia, Moscow, Leninsky pr. 31

Received June 11, 2019; revised November 12, 2019; accepted November 22, 2019

By the interaction of 2-(bis(alkylthio)methylene)malononitriles with phenylhydrazine previously unknown representatives of 5-amino-1-phenyl-1H-pyrazole-4-carbonitriles were obtained. It was found that using 2-(1,3-dithiolan-2-ylidene)malononitrile in this reaction 3,3'-{[disulfanidylbis(ethane-2,1-diyl)]bis(sulfanidyl)}bis(5-amino-1-phenyl-1H-pyrazole-4-carbonitrile) is formed.

Keywords: heterocyclization, pyrazoles, [bis(alkylthio)methylene]malononitriles