УДК 547.745 + 547.771

# ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ 4,5-ДИАРОИЛ-1*H*-ПИРРОЛ-2,3-ДИОНОВ С ТИОСЕМИКАРБАЗИДОМ. СИНТЕЗ 1*H*-ПИРАЗОЛ-5-КАРБОКСАМИДОВ

© 2021 г. Д. И. Антонов, М. В. Дмитриев, О. А. Коурова, А. Н. Масливец\*

ФГБОУ ВО «Пермский государственный национальный исследовательский университет», Россия, 614068 Пермь, ул. Букирева, 15 \*e-mail: koh2@psu.ru

Поступила в редакцию 11.08.2021 г. После доработки 24.08.2021 г. Принята к публикации 28.08.2021 г.

Взаимодействие 4,5-диароил-1*H*-пиррол-2,3-дионов с тиосемикарбазидом и семикарбазидом протекает с отщеплением тиокарбоксамидной или карбоксамидной группы и приводит к образованию замещенных 3,4-диароил-1*H*-пиразол-5-карбоксамидов. Реакция представляет собой удобный препаративный способ синтеза 1*H*-пиразол-5-карбоксамидов, представляющих интерес для медицинской химии.

**Ключевые слова:** 4,5-диароил-1*H*-пиррол-2,3-дионы, тиосемикарбазид, семикарбазид, гетероциклизация, пиразол-5-карбоксамиды

DOI: 10.31857/S0514749221120144

Соединения, содержащие в своей структуре пиразолин-1-(тио) карбоксамидный фрагмент, обладают противомикробной, противогрибковой [1–2], противораковой [3–4], ангиогенной активностью [4], а также являются ингибиторами катепсинов [5]. Широко известен способ получения таких соединений реакцией халконов (енонов) с семикарбазидом, тиосемикарбазидом и другими замещенными гидразинами (схема 1) [1–6].

Ранее нами исследованы реакции 1H-пиррол-2,3-дионов, содержащих еноновые структурные фрагменты, с алкил- и арилзамещенными гидразинами, приводящие к образованию 1-алкил- или 1-арилпиразолов (схема 2) [7–8].

В связи с вышесказанным, можно предположить, что введение в реакцию с 1H-пиррол-2,3-дионами тиосемикарбазида или семикарбазида вместо гидразинов приведет к образованию замещенных пиразол-1-(тио)карбоксамидов.

С целью подтверждения данной гипотезы нами исследовано взаимодействие 4,5-диаро-ил-1*H*-пиррол-2,3-динов с тиосемикарбазидом и семикарбазидом. Кипячение эквимолярной смеси

#### Схемя 1

 $R^1 = Ar$ , 2-оксо-2H-хромен-3-карбонил;  $R^2 = Ar$ , COOH, COOR;  $R^3 = CONH_2$ , CSNH<sub>2</sub>, COAr.

#### Схема 2

$$O \longrightarrow Ar$$

$$O \longrightarrow Ar$$

$$O \longrightarrow NH$$

$$O$$

 $R^1 = Ar$ , OMe;  $R^2 = Ar$ , Alk.

1-арил-4,5-диароил-1*H*-пиррол-2,3-дионов **1a–d** с тиосемикарбазидом **2a** в безводном 1,4-диоксане в течение 8–10 ч приводит к образованию замещенных 3,4-диароил-1*H*-пиразол-5-карбоксамидов **3a–d** (схема 3), структура которых подтверждена РСА на примере соединения **3c**. При взаимодействии 1*H*-пиррол-2,3-диона **1b** с семикарбазидом в тех же условиях образуется соединение, идентичное соединению **3b**, что подтверждается сравнением их спектральных характеристик (ЯМР <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C).

По данным РСА, соединение **3c** кристаллизуется в центросимметричной пространственной группе моноклинной сингонии (см. рисунок). Кратные связи в пиразольном цикле ожидаемо сильно делокализованы. Взаимное расположение арилкарбамоильного и соседнего толуоильного заместителей определяется наличием внутримолекулярной

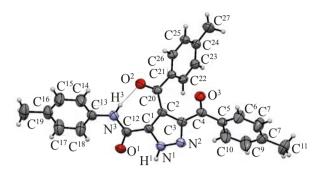
водородной связи  $N^3$ – $H^3$ ···O<sup>2</sup> (на рисунке изображена пунктирной линией). В кристалле молекулы образуют центросимметричные димеры за счет межмолекулярных водородных связей  $N^1$ – $H^1$ ···O<sup>1</sup> [2–x, –y, –z].

Образование соединений 3 происходит, по-видимому, вследствие первоначального присоединения группы  $NH_2$  гидразинового фрагмента реагента к атому  $C^5$  пирролдиона, последующего раскрытия пирролдионового цикла по связи  $N^1-C^5$  и нуклеофильной атаки вторичной аминогруппой реагента атома углерода кетонной карбонильной группы 1,2-дикарбонильного фрагмента. Реакция сопровождается отщеплением карбоксамидной или тиокарбоксамидной группы, что характерно для реакций термического разложения мочевины и ее производных [9-10].

#### Схема 3

$$Ar^{1}OC \longrightarrow \begin{pmatrix} & & & & & \\ & & & & \\ & & & & \\ & & & & \\ & & & & \\ & & & & \\ & & & & \\ & & & & \\ & & & & \\ & & & & \\ & & & & \\ & & & & \\ & & & & \\ & & & & \\ &$$

**1a-d**, **3a-d**,  $Ar^1 = Ph$ ,  $Ar^2 = Ph$  (**a**),  $Ar^1 = Ph$ ,  $Ar^2 = C_6H_4Cl-4$  (**b**),  $Ar^1 = C_6H_4Me-4$ ,  $Ar^2 = C_6H_4Me-4$  (**c**),  $Ar^1 = C_6H_4Me-4$ ,  $Ar^2 = C_6H_4OMe-4$  (**d**); **2**, X = S (**a**), O (**b**).



Общий вид молекулы соединения **3c** по данным PCA в тепловых эллипсоидах 30% вероятности

3,4-Дибензоил-*N*-фенил-4,5-дигидро-1*H*пиразол-5-карбоксамид (3а). Смесь 0.381 г (1 ммоль) пирролдиона **1a** и 0.091 г (1 ммоль) тиосемикарбазида 2 кипятили в 15 мл безводного 1,4-диоксана в течение 8 ч. Растворитель отгоняли при пониженном давлении, остаток дважды перекристаллизовывали из этанола. Выход 0.111 г (28%), светло-серые кристаллы, т.пл. 226–228°C (этанол). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, CDCl<sub>3</sub>, δ, м.д.: 7.18 т ( $1H_{apom}$ , J 7.4  $\Gamma$ ц), 7.23–7.31 м ( $2H_{apom}$ ), 7.33-7.43 м (4 $H_{apom}$ ), 7.45 т (1 $H_{apom}$ , J 7.5  $\Gamma$ ц), 7.55т ( $1H_{anom}$ , J 7.4  $\Gamma$ ц), 7.63–7.70 м ( $2H_{anom}$ ), 7.77–7.84 м  $(2H_{apom})$ , 7.85–7.92 м  $(2H_{apom})$ , 11.00 с (1H, NH); сигнал группы NH пиразольного цикла (в каждом из соединений 3a-d) не виден, вероятно, вследствие реакций протонного обмена и быстрой таутомеризации, характерной для пиразолов. Спектр ЯМР <sup>13</sup>С, δ, м.д.: 119.7, 120.8 (2С), 125.5, 128.5 (2C), 128.6 (2C), 129.2 (2C), 129.3 (2C), 130.1 (2C), 133.6 (2C), 136.6, 137.3, 138.9, 140.4, 152.6, 156.1 (C=O), 187.5 (C=O), 193.9 (C=O). Найдено, %: C 73.55; H 4.56; N 10.41. С<sub>24</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено, %: C 72.90; H 4.33; N 10.63

**3,4-Дибензоил-***N***-(4-хлорфенил)-4,5-дигидро- 1***H***-пиразол-5-карбоксамид** (**3b**). Синтезирован аналогично соединению **3a** из 0.415 г (1 ммоль) пирролдиона **1b**. Выход 0.099 г (23%), т.пл. 242—244°С (этанол). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , м.д.: 7.28 д (2H<sub>аром</sub>, *J* 9.3 Гц), 7.34 д (2H<sub>аром</sub>, *J* 8.3 Гц), 7.41 д (2H<sub>аром</sub>, *J* 7.2 Гц), 7.46 т (1H<sub>аром</sub>, *J* 7.3 Гц), 7.56 т (1H<sub>аром</sub>, *J* 7.2 Гц), 7.64 д (2H<sub>аром</sub>, *J* 7.6 Гц), 7.75 д (2H<sub>аром</sub>, *J* 8.3 Гц), 7.86 д (2H<sub>аром</sub>, *J* 7.2 Гц), 11.07 с (1H, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С,  $\delta$ , м.д.: 119.7, 121.9 (2C), 128.6 (2C), 128.7 (2C), 129.2 (2C), 129.4 (2C), 130.1 (2C), 130.6, 133.7 (2C), 136.0, 136.6, 138.9, 140.2, 155.9 (C=O), 187.4 (C=O), 194.0 (C=O); сиг-

нал одного из атомов углерода пиразольного цикла не виден, вероятно, вследствие быстрой таутомеризации, характерной для пиразолов. Найдено, %: С 67.30; Н 3.97; N 9.56.  $C_{24}H_{16}ClN_3O_3$ . Вычислено, %: С 67.06; Н 3.75; N 9.78

3,4-Ди(4-метилбензоил)-N-(4-метилфенил)-4,5-дигидро-1*H*-пиразол-5-карбоксамид Синтезирован аналогично соединению 3а из 0.423 г (1 ммоль) пирролдиона 1с. Выход 0.057 г (13%), т.пл. 224–227°С (этанол). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н, CDCl<sub>3</sub>, δ, м.д.: 2.32 c (3H, CH<sub>3</sub>), 2.34 c (3H, CH<sub>3</sub>), 2.40 c (3H, CH<sub>3</sub>), 7.07 д (2H<sub>аром</sub>, J 8.0 Гц), 7.18 д.д  $(4H_{\text{аром}}, J 13.3, 8.0 \ \Gamma \text{ц}), 7.59 \ \text{д} (2H_{\text{аром}}, J 8.0 \ \Gamma \text{ц}),$ 7.63-7.72 м ( $2H_{apom}$ ), 7.82 д ( $2H_{apom}$ , J 8.0  $\Gamma$ ц), 10.91с (1H, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С, CDCl<sub>3</sub>, δ, м.д.: 21.1  $(CH_3)$ , 21.8 (2C,  $COC_6H_4\underline{C}H_3$ ), 119.8, 120.7 (2C), 129.2 (2C), 129.3 (2C), 129.4 (2C), 129.8 (2C), 130.4 (2C), 134.2, 134.9, 135.1, 136.4, 140.2, 144.5, 144.6, 152.7, 156.0 (C=O), 187.2 (C=O), 193.5 (C=O). Найдено, %: С 74.41; Н 5.70; N 9.29. С<sub>27</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено, %: С 74.13; H 5.30; N 9.60.

Рентгеноструктурный анализ выполнен на дифрактометре Xcalibur Ruby (Agilent Technologies, Великобритания) с ССО-детектором по стандартной методике [Мо $K_{\alpha}$ -излучение, 295(2) K,  $\omega$ -сканирование с шагом 1°]. Поглощение учтено эмпирически с использованием алгоритма SCALE3 ABSPACK [11]. Сингония кристалла ( $C_{27}H_{23}N_3O_3$ , М 437.48) моноклинная, пространственная группа  $P2_1/n$ , a 15.328(4) Å, b 6.0792(19) Å, c 24.814(7) Å, β 92.87(2)°, V 2309.3(11) Å<sup>3</sup>, Z 4,  $d_{\text{выч}}$  1.258 г/см<sup>3</sup>, µ 0.083 мм<sup>-1</sup>. Структура расшифрована с помощью программы SHELXS [12] и уточнена в анизотропном приближении для всех неводородных атомов с использованием программы SHELXL [13] с графическим интерфейсом OLEX2 [14]. Атомы водорода групп NH уточнены независимо в изотропном приближении. При уточнении остальных атомов водорода использована модель наездника. Окончательные параметры уточнения:  $R_1$  0.0771 [для 2052 отражений с  $I > 2\sigma(I)$ ],  $wR_2$  0.2359 (для всех 5433 независимых отражений), S 0.992. Результаты РСА зарегистрированы в Кембриджском центре кристаллографических данных под номером CCDC 2098996 и могут быть запрошены по адресу www.ccdc.cam.ac.uk/data request/cif.

N-(4-Метоксифенил)-3,4-ди(4-метилбензоил)-4,5-дигидро-1*H*-пиразол-5-карбоксамид (3d). Синтезирован аналогично соединению 3a из 0.439 г (1 ммоль) пирролдиона **1d**. Выход 0.073 г (16%), т.пл. 215–217°С (этанол). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н, CDCl<sub>3</sub>, δ, м.д.: 2.32 c (3H, CH<sub>3</sub>), 2.40 c (3H, CH<sub>3</sub>), 3.80 с (3H, OCH<sub>3</sub>), 6.90 д (2H<sub>аром</sub>, J 8.4 Гц), 7.07 д (2H<sub>аром</sub>, J 7.6 Гц), 7.20 д (2H<sub>аром</sub>, J 7.5 Гц), 7.58 д  $(2H_{\text{аром}}, J 7.7 \ \Gamma$ ц), 7.72 д  $(2H_{\text{аром}}, J 8.4 \ \Gamma$ ц), 7.82 д (2H<sub>аром</sub>, J 7.6 Гц), 10.91 с (1H, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, CDCl<sub>3</sub>, δ, м.д.: 21.8 (CH<sub>3</sub>), 21.9 (CH<sub>3</sub>), 55.6 (OCH<sub>3</sub>), 114.5 (2C), 119.7, 122.3 (2C), 129.2 (2C), 129.3 (2C), 129.4 (2C), 130.4 (2C), 130.6, 134.2, 136.4, 140.3, 144.5, 144.6, 152.8, 155.8, 157.2 (C=O), 187.2 (С=О), 193.5 (С=О). Найдено, %: С 71.82; Н 5.32; N 8.98. С<sub>27</sub>Н<sub>23</sub>N<sub>3</sub>О<sub>4</sub>. Вычислено, %: С 71.51; H 5.11; N 9.27.

Спектры ЯМР <sup>1</sup>Н и <sup>13</sup>С записаны на спектрометре Bruker Avance III HD 400 [рабочая частота 400 (<sup>1</sup>H) и 100 (<sup>13</sup>C) МГц] (Швейцария) в CDCl<sub>3</sub>, внутренний стандарт – ГМДС. Элементный анализ выполняли на анализаторе Vario MICRO cube (Германия). Температуры плавления измеряли на приборе Mettler Toledo MP90 (Швейцария). Полноту протекания реакций определяли методом ультра-ВЭЖХ-МС на приборе Waters ACQUITY UPLC I-Class (США) (колонка Acquity UPLC BEH С18 1.7 мкм, подвижная фаза – ацетонитрилвода, скорость потока 0.6 мл/мин, диодно-матричный детектор ACQUITY UPLC PDA е Detector, масс-спектрометрический детектор Xevo TQD). Индивидуальность синтезированных соединений подтверждена методом ТСХ на пластинках Merck Silica gel 60 F<sub>254</sub> (Германия), элюент – толуол-этилацетат, 5:1, проявляли парами иода и УФ излучением 254 нм. 1,4-Диоксан сушили перегонкой над натрием. Исходные 4,5-диароил-1*H*-пиррол-2,3-дионы 1а-d синтезированы по известному методу [15]. Остальные реактивы и растворители получены из коммерческих источников (Alfa Aesar, Merck Life Science LLC).

#### ВЫВОДЫ

Установлено, что при взаимодействии 4,5-диароил-1*H*-пиррол-2,3-дионов с тиосемикарбазидом и семикарбазидом, проводимом путем кипячения в течение 8–10 ч в безводном 1,4-диоксане, происходит образование замещенных 3,4-диаро-

ил-1*H*-пиразол-5-карбоксамидов. При этом карбоксамидный или тиокарбоксамидный заместитель в положении 1 пиразольного цикла не сохраняется, что опровергает гипотезу о возможности получения в данной реакции соединений, содержащих пиразол-1-(тио)карбоксамидный фрагмент.

## ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 20-33-90264), Правительства Пермского края и Минобрнауки России (проект № FSNF-2020-0008).

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Антонов Дмитрий Ильич, ORCID: http://doi.org/0000-0002-7101-1351

Дмитриев Максим Викторович, ORCID: http://doi.org/0000-0002-8817-0543

Коурова Олеся Александровна, ORCID: http://doi.org/0000-0001-5164-7902

Масливец Андрей Николаевич, ORCID: http://doi.org/0000-0001-7148-4450

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1. Khan S.S., Hasan A. *Heterocycl. Commun.* **2006**, *12*, 377–382. doi 10.1515/HC.2006.12.5.377
- 2. Khan S.S., Hasan A. *Heterocycl. Commun.* **2007**, *13*, 131–138. doi 10.1515/HC.2007.13.2-3.131
- Yang W., Hu Y., Yang Y.-S., Zhang F., Zhang Y.-B., Wang X.-L., Tang J.-F., Zhong W.-Q., Zhu H.-L. *Bioorg. Med. Chem.* 2013, 21, 1050–1063. doi:10.1016/j.bmc.2013.01.013
- Kumar A.D., Vivek H.K., Srinivasan B., Naveen S., Kumara K., Lokanath N.K, Byrappa K., Kumar K.A. J. Mol. Struct. 2021, 1235, 130271. doi 10.1016/ j.molstruc.2021.130271
- Kaur R., Raghav N. *Bioorg. Chem.* 2020, 104, 104174. doi 10.1016/j.bioorg.2020.104174
- Salem M.A.I., Marzouk M. I., El-Kazak A.M. *Molecules*. 2016, 21, 249. doi 10.3390/molecules21020249
- 7. Силайчев П.С., Чудинова М.А., Слепухин П.А., Масливец А.Н. *ЖОрХ*. **2012**, *48*, 114–117. [Silaichev P.S., Chudinova M.A., Slepukhin P.A., Masli-

ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 57 № 12 2021

- vets A.N. *Russ. J. Org. Chem.* **2012**, *48*, 109–112.] doi 10.1134/S1070428012010174
- 8. Дубовцев А.Ю., Мороз А.А., Дмитриев М.В., Масливец А.Н. *ЖОрХ*. **2016**, *52*, 560–566. [Dubovtsev A.Y., Moroz A.A., Dmitriev M.V., Maslivets A.N. *Russ. J. Org. Chem.* **2016**, *52*, 546–552.] doi 10.1134/S1070428016040126
- 9. Wang D., Dong N., Hui S., Niu Y. *Fuel.* **2019**, *242*, 62–67. doi 10.1016/j.fuel.2019.01.011
- 10. Lewis Jr C.A., Wolfenden R. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 130–136. doi 10.1021/ja411927k
- 11. CrysAlisPro, Agilent Technologies, Version 1.171.37.33 (release 27-03-2014 CrysAlis171 .NET).

- 12. Sheldrick G.M. *Acta Crystallogr., Sect. A.* **2008**, *64*, 112–122. doi 10.1107/S0108767307043930
- 13. Sheldrick G.M. *Acta Crystallogr., Sect. C.* **2015**, *71*, 3–8. doi 10.1107/S2053229614024218
- Dolomanov O.V., Bourhis L.J., Gildea R.J., Howard J.A.K., Puschmann H. *J. Appl. Crystallogr.* 2009, 42, 339–341. doi 10.1107/S0021889808042726
- 15. Силайчев П.С., Кудреватых Н.В., Масливец А.Н. ЖОрХ. **2012**, 48, 259–262. [Silaichev P.S., Kudrevatykh N.V., Maslivets A.N. Russ. J. Org. Chem. **2012**, 48, 249–252.] doi 10.1134/S1070428012020145

# Reaction of 4,5-Diaroyl-1*H*-pyrrol-2,3-diones with Thiosemicarbazide. Synthesis of 1*H*-Pyrazol-5-carboxamides

D. I. Antonov, M. V. Dmitriev, O. A. Kourova, A. N. Maslivets\*

Perm State University, ul. Bukireva, 15, Perm, 614068 Russia \*e-mail: koh2@psu.ru

Received August 11, 2021; revised August 24, 2021; accepted August 28, 2021

4,5-Diaroyl-1*H*-pyrrole-2,3-diones and thiosemicarbazide or semicarbazide react with the elimination of the thiocarboxamide or carboxamide group that leads to the formation of substituted 3,4-diaroyl-1*H*-pyrazole-5-carboxamides. The reaction is a convenient preparative method for the synthesis of 1*H*-pyrazole-5-carboxamides of interest for medicinal chemistry.

**Keywords:** 4,5-diaroyl-1*H*-pyrrole-2,3-diones, thiosemicarbazide, semicarbazide, heterocyclization, pyrazole-5-carboxamides