

65. Balli H. Azidiniumsalze. 18. Mitteilung [1]. Azidiniumsalze und Triazatrimethincyanine substituierter Thiazole / H. Balli, R. Low // *Helv. Chim. Acta.* – 1976. – V. 59, N. 1. – P. 155–164.
66. Durr H. Hetero-xanthenylidene. - Semiempirische rechnungen und reaktionen / H. Durr, S. Frolich, M. Kausch // *Tetrahedron Lett.* – 1977. – V. 18, N. 21. – P. 1767–1770.
67. Quast H. Heterocyclische Ylide, II Ylide durch Decarboxylierung von N-Methyl-carbonsäurebetainen des Pyridins, Chinolins und Isochinolins / H. Quast, E. Schmitt // *Lieb. Ann. Chem.* – 1970. – V. 732, N. 1. – P. 43–63.
68. Schelz D. Azidiniumsalze. 8. Mitteilung [1]. Darstellung und Eigenschaften substituierter Chinolintriaza-trimethincyanine / D. Schelz, H. Balli // *Helv. Chim. Acta.* – 1970. – V. 53, N. 7. – P. 1913–1917.
69. Khramov D. M. Triazene formation via reaction of imidazol-2-ylidenes with azides / D. M. Khramov, C. W. Bielawski // *Chem. Commun.* – 2005. – P. 4958–4960.
70. Khramov D. M. Donor-Acceptor Triazenes: Synthesis, Characterization and Study of Their Electronic and Thermal Properties / D. M. Khramov, C. W. Bielawski // *J. Org. Chem.* – 2007. – V. 72. – P. 9407–9417.
71. Nitrogen-Rich Mesoionic Compounds from 1,3-Diaryl-5-chlorotetrazolium Salts and Nitrogen Nucleophiles 2 Synthesis and Properties of 1,3-Diaryl-5-azidotetrazolium Salts / S. Araki [et al.] // *Eur. J. Org. Chem.* – 1998. – N. 1. – P. 121–127.
72. Киселёв А. В. Синтез гетероароматических бискарбенов ряда 1,2,4-триазола и новые пути получения карбеновых комплексов переходных металлов: дис. ... канд. хим. наук : 02.00.03 / Киселёв Артём Викторович. – Донецк, 2007. – 156 с.
73. Preparation and Application of 1,3,4-Triphenyl-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-ylidene, A Stable Carbene / D. Enders, K. Breuer, U. Kallfass [et al.] // *Synthesis.* – 2003. – V. 8. – P. 1292–1295.
74. Kuhn N. Synthesis and Properties of 1,3-Diisopropyl-4,5-dimethylimidazolium-2-carboxylate. A Stable Carbene Adduct of Carbon Dioxide / N. Kuhn, M. Steimann, G. Z. Weyers // *Naturforsch.* – 1999. – V. 54b, N. 4. – P. 427–433.
75. Reaction of 1-tert-Butyl-3,4-Diphenyl-1,2,4-Triazol-5-ylidenes with a Malonic Ester / N. I. Korotkikh, A. H. Cowley, J. A. Moore [et al.] // *Org. and Biomol. Chem.* – 2008 – V. 1. – P. 195–199.
76. Pazdro M. Badania ukladu 1,3-dithiolu. Reakcje karbenu 4,5-dwufenylo-1,3-dithioliowego ze zwiaskami C-H kwasowymi / M. Pazdro, W. Polackowa // *Rocz. Chem.* – 1971. – V. 54. – P. 1487–1494.

Поступило до редакції 27.06.2012 р.

М. К. Братенко, Н. В. Панасенко, М. В. Вовк*
Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці
*** Інститут органічної хімії НАН України, м. Київ**

УДК 547.771+547.789.3

СИНТЕЗ 3-[(ДИМЕТИЛАМІНО)АЛКІЛ]-2-(4-ПІРАЗОЛІЛ)-1,3-ТІАЗОЛІДИН-4-ОНІВ ТА ЇХ СОЛЕЙ

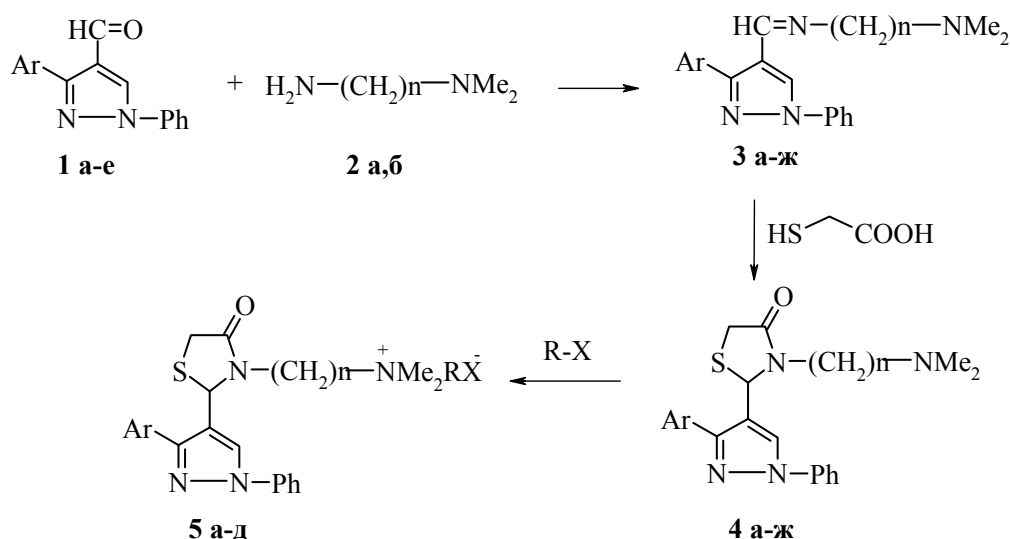
Функціональні похідні піразолу є перспективними об'єктами для пошуку структур з вираженими біологічними властивостями [1]. В останній час увагу дослідників привертають бігетероциклічні системи із піразольного та тіазольного циклів, безпосередньо зв'язаних між собою [2] або розділених азиновим фрагментом [3], які виявляють виражену бактерицидну активність. Нещодавнє [4] тестування серії похідних 4-тіазолідинопіразолу показало їх високу протизапальну та протимікробну дію. Варто зазначити, що такий результат значною мірою обумовлений синергічним фармакологічним ефектом піразольного та тіазолідинового фрагментів. З врахуванням того, що суттєва роль в прояві такого роду активностей залежить від структури тіазолідинового циклу [5-7], видавалось доцільним здійснити синтез нових піразоліл-1,3-тіазолідинів, функціоналізованих в положенні 3 замісниками основної природи, схильними до ефективного зв'язування із відповідними біомішенями.

Власне таким вимогам відповідають (4-піразоліл)-1,3-тіазолідин-4-они з 3-діалкіламінозамісниками, базовими об'єктами для одержання яких є препаративно доступні [8] 3-арил-1-феніл-4-формілпіразоли (**1 а-е**). Їх конденсацією із N,N-диметиламіноалкіламінами (**2 а,б**) в киплячому толуолі синтезовані альдіміни (**3 а-ж**) з виходами 65-81%. Структура отриманих сполук узгоджується з даними ЯМР ¹H спектрів, в яких, поряд із сигналами всіх замісників, містяться характерні синглети азометинових протонів в ділянці 8.37-8.02 м.ч.

Іміни (**3 а-ж**) гладко реагують з тіогліколевою кислотою при нагріванні в толуолі з утворенням з виходами 52-80% нових 3-[(диметиламіно)алкіл]-2-(4-піразоліл)-1,3-тіазолідин-4-онів (**4 а-ж**), склад яких підтверджується аналітичними даними та хроматомас-спектрами, а будова – спектральними характеристиками. Зокрема, в ІЧ спектрах наявні смуги поглинання групи С=О тіазолідинового циклу в ділянці 1695-1685 см⁻¹. Спектри ЯМР ¹H відзначаються синглетами протонів Н² тіазолідинового ядра в діапазоні 6.27-5.79 м.ч. Результатом діастереотопного характеру ендо- та екзоциклічних метиленових

протонів є суттєве ускладнення їх спектральних картин, в яких однак, для сполук (**4 е-ж**) вдається ідентифікувати АВ систему тiazолідинових CH_2 - протонів.

Диметиламіноалкільна група піразолотiazолідинів типу (**4**) схильна до кватернізації під дією електрофільних реагентів. На прикладах взаємодії сполук (**4 а,б,г,д,ж**) із хлоридною кислотою та йодистим метилом продемонстровано їх перетворення в четвертинні амонійні солі (**5 а-д**), структура яких підтверджується спектральними характеристиками.



1: Ar=Ph (**а**), 2- ClC_6H_4 (**б**), 3- ClC_6H_4 (**в**), 4- MeC_6H_4 (**г**), 4- MeOC_6H_4 (**д**); **2:** n=2 (**а**), 3 (**б**); **3,4:** n=2, Ar=Ph (**а**), 2- ClC_6H_4 (**б**), 3- ClC_6H_4 (**в**), 4- MeOC_6H_4 (**г**), 3,4-(MeO) $_2\text{C}_6\text{H}_4$ (**д**); n=3, Ar=Ph (**е**), 4- MeC_6H_4 (**є**), 4- MeOC_6H_4 (**ж**); **5:** n=2, R=H, X=Cl, Ar=Ph (**а**), 4- MeOC_6H_4 (**б**), 3,4-(MeO) $_2\text{C}_6\text{H}_4$ (**в**); R=Me, X=I, Ar=2- ClC_6H_4 (**г**); n=3, R=Me, X=I, Ar=4- MeOC_6H_4 (**д**).

Експериментальна частина

^1H -спектри сполук записані в таблетках з КВг на приладі UR-20. Спектри ЯМР ^1H та ^{13}C виміряні в DMCO-d_6 на приладі Bruker Avance DRX-500 (500 МГц), внутрішній стандарт – ТМС. Хроматомас-спектри отримані на приладі Aligent 1100/DAD/HSD/VL 119562.

N^1 -[3-Арил-1-феніл-1Н-піразол-4-іл)метиле]н- N^2, N^2 -диметилетан-1,2-діаміні (3 а-д) та N^1, N^1 -диметил- N^3 -[3-арил-1-феніл-1Н-піразол-4-іл)метиле]нпропан-1,3-діаміні (3 е-ж)

Суміш 10 ммоль альдегіду (**1 а-д**) та аміну (**2 а,б**) в 20 мл толуолу кип'ятили в реакторі, обладнаному насадкою Діна-Старка, впродовж 1 год. Розчинник випарювали до половини об'єму, до залишку додавали 2 мл гексану і залишали при 0-4°C на добу. Твердий осад відфільтровували, промивали 20 мл гексану і сушили на повітрі.

N^1 -[3-(2-Хлорфеніл)-1-феніл-1Н-піразол-4-іл)метиле]н- N^2, N^2 -диметилетан-1,2-діамін (3 а)

Вихід 73%, Т.топл. 68-69°C. Спектр ЯМР ^1H , м.ч.: 2.19 с (6H, 2 CH_3), 2.42 т (2H, CH_2 , J 6.4 Гц), 3.61 т (2H, CH_2 , J 6.4 Гц), 7.35-7.58 м (6 $\text{H}_{\text{аром}}$), 7.78 д (2 $\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.2 Гц), 7.99 д (2 $\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.4 Гц), 8.37 с (1H, $\text{CH}=\text{N}$), 8.94 с (1H, H^5). Знайдено, %: С 75.23; Н 6.98; N 17.77. $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_4$. Обчислено, %: С 75.44; Н 6.96; N 17.59.

N^1 -[3-(3-Хлорфеніл)-1-феніл-1Н-піразол-4-іл)метиле]н- N^2, N^2 -диметилетан-1,2-діамін (3 б)

Вихід 68%, Т.топл. 73-74°C. Спектр ЯМР ^1H , м.ч.: 2.23 с (6H, 2 CH_3), 2.39 т (2H, CH_2 , J 6.4 Гц), 3.70 т (2H, CH_2 , J 6.4 Гц), 7.37-7.61 м (7 $\text{H}_{\text{аром}}$), 7.95 д (2 $\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.6 Гц), 8.02 с (1H, $\text{CH}=\text{N}$), 8.96 с (1H, H^5). Знайдено, %: С 68.27; Н 5.89; N 15.75. $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{ClN}_4$. Обчислено, %: С 68.08; Н 6.00; N 15.88.

N^1 -[3-(4-Хлорфеніл)-1-феніл-1Н-піразол-4-іл)метиле]н- N^2, N^2 -диметилетан-1,2-діамін (3 в)

Вихід 76%, Т.топл. 81-82°C. Спектр ЯМР ^1H , м.ч.: 2.16 с (6H, 2 CH_3), 2.45 т (2H, CH_2 , J 6.2 Гц), 3.63 т (2H, CH_2 , J 6.4 Гц), 7.18-7.38 м (5 $\text{H}_{\text{аром}}$), 7.90 т (1 $\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.6 Гц), 7.64 м (3 $\text{H}_{\text{аром}}$), 8.22 с (1H, $\text{CH}=\text{N}$), 8.79 с (1H, H^5). Знайдено, %: С 67.94; Н 5.97; N 16.06. $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{ClN}_4$. Обчислено, %: С 68.08; Н 6.00; N 15.88.

N^1 -[3-(4-Метоксифеніл)-1-феніл-1Н-піразол-4-іл)метиле]н- N^2, N^2 -диметилетан-1,2-діамін (3 г)

Вихід 64%, Т.топл. 63-64°C. Спектр ЯМР ^1H , м.ч.: 2.12 с (6H, 2 CH_3), 2.39 т (2H, CH_2 , J 6.0 Гц), 3.59 т (2H, CH_2 , J 6.0 Гц), 7.03 д (2 $\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.8 Гц), 7.39 т (2 $\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.6 Гц), 7.52 т (2 $\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.6 Гц), 7.75 д (2 $\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.8 Гц), 7.93 д (2 $\text{H}_{\text{аром}}$, J 8.0 Гц), 8.25 с (1H, $\text{CH}=\text{N}$), 8.83 с (1H, H^5). Знайдено, %: С 72.51; Н 7.02; N 15.89. $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}$. Обчислено, %: С 72.39; Н 6.94; N 16.08.

N^1 -[3-(3,4-Диметоксифеніл)-1-феніл-1Н-піразол-4-іл)метиле]н- N^2, N^2 -диметилетан-1,2-діамін (3 д)

Вихід 81%, Т.топл. 77-78°C. Спектр ЯМР ^1H , м.ч.: 2.19 с (6H, 2CH₃), 2.35 т (2H, CH₂, J 6.2 Гц), 3.54 т (2H, CH₂, J 6.0 Гц), 3.72 с (3H, CH₃O), 3.79 с (3H, CH₃O), 7.07-7.50 м (6H_{аром}), 7.90 д (2H_{аром}, J 7.6 Гц), 8.29 с (1H, CH=N), 8.87 с (1H, H⁵). Знайдено, %: С 69.65; Н 6.81; N 15.01. C₂₂H₂₆N₄O₂. Обчислено, %: С 69.82; Н 6.92; N 14.80.

N¹,N¹-Диметил-N³[1,3-(3,4-дифеніл-1H-піразол-4-іл)метиле]пропан-1,3-діамін (3 е)

Вихід 70%, Т.топл. 56-57°C. Спектр ЯМР ^1H , м.ч.: 1.71 м (2H, CH₂), 2.12 с (6H, 2CH₃), 2.26 т (2H, CH₂, J 5.8 Гц), 3.53 т (2H, CH₂, J 5.8 Гц), 7.35-7.50 м (6H_{аром}), 7.76 д (2H_{аром}, J 8.0 Гц), 8.00 д (2H_{аром}, J 8.0 Гц), 8.36 с (1H, CH=N), 8.94 с (1H, H⁵). Знайдено, %: С 75.01; Н 7.18; N 17.01. C₂₁H₂₄N₄. Обчислено, %: С 75.87; Н 7.28; N 16.85.

N¹,N¹-Диметил-N³{[3-(4-метилфеніл)-1-феніл-1H-піразол-4-іл]метиле}пропан-1,3-діамін (3 є)

Вихід 67%, Т.топл. 63-64°C. Спектр ЯМР ^1H , м.ч.: 1.75 м (2H, CH₂), 2.16 с (6H, 2CH₃), 2.24 т (2H, CH₂, J 6.0 Гц), 2.39 с (3H, CH₃), 3.50 т (2H, CH₂, J 6,0 Гц), 7.25 д (2H_{аром}, J 7.8 Гц), 7.39 т (1H_{аром}, J 7.8 Гц), 7.48 т (2H_{аром}, J 7.8 Гц), 7.64 д (2H_{аром}, J 7.8 Гц), 7.83 д (2H_{аром}, J 8.0 Гц), 8.30 с (1H, CH=N), 8.87 с (1H, H⁵). Знайдено, %: С 76.43; Н 7.42; N 15.98. C₂₂H₂₆N₄. Обчислено, %: С 76.27; Н 7.56; N 16.17.

N¹,N¹-Диметил-N³{[3-(4-метоксифеніл)-1-феніл-1H-піразол-4-іл]метиле}пропан-1,3-діамін (3 ж)

Вихід 78%, Т.топл. 57-58°C. Спектр ЯМР ^1H , м.ч.: 1.73 м (2H, CH₂), 2.12 с (6H, 2CH₃), 2.25 т (2H, CH₂, J 6.0 Гц), 3.54 т (2H, CH₂, J 6,0 Гц), 3.82 с (3H, CH₃O), 7.05 д (2H_{аром}, J 7.8 Гц), 7.35 т (1H_{аром}, J 7.6 Гц), 7.50 т (2H_{аром}, J 7.8 Гц), 7.71 д (2H_{аром}, J 8.0 Гц), 7.97 д (2H_{аром}, J 8.0 Гц), 8.34 с (1H, CH=N), 8.82 с (1H, H⁵). Знайдено, %: С 72.64; Н 7.34; N 15.64. C₂₂H₂₆N₄O. Обчислено, %: С 72.90; Н 7.23; N 15.46.

3-[2-(Диметиламіно)етил]-2-(4-піразоліл)-1,3-тіазолідин-4-они (4 а-д) та 3-[3-(диметиламіно)пропіл]-2-(піразол-4-іл)-1,3-тіазолідин-4-они (4е-ж)

Суміш 5 ммоль альдіміну (За-ж) та 0.5г (5.4 ммоль) тіогліколевої кислоти в 25 мл толуолу кип'ятили 2 год, розчинник випарували, залишок кристалізували з етанолу.

3-[2-(Диметиламіно)етил]-2-(1,3-дифеніл-1H-піразол-4-іл)-1,3-тіазолідин-4-они (4а)

Вихід 62%, Т.топл. 108-109°C. ІЧ спектр, ν , см⁻¹: 1690 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , м.ч.: 1.92 с (6H, 2CH₃), 2.10-2.21 м (2H, CH₂), 2.79 м (1H, CH), 3.69-3.80 м (3H, CH₂+CH), 6.15 с (1H, H²тіазолідин), 7.39-7.91 м (10H_{аром}), 8.75 с (1H, H⁵піразол). Знайдено, %: С 67.08; Н 6.08; N 14.46. [M+1]⁺ 393. C₂₂H₂₄N₄OS. Обчислено, %: С 67.32; Н 6.16; N 14.27. М 392.53

3-[2-(Диметиламіно)етил]-2-[3-(2-хлорфеніл)-1H-піразол-4-іл]-1,3-тіазолідин-4-он (4б)

Вихід 78%, Т.топл. 119-120°C. ІЧ спектр, ν , см⁻¹: 1690 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , м.ч.: 1.87 с (6H, 2CH₃), 2.14-2.25 м (2H, CH₂), 2.83 м (1H, CH), 3.73-3.85 м (3H, CH₂+CH), 6.07 с (1H, H²тіазолідин), 7.39-7.67 м (7H_{аром}), 7.814 д (2H_{аром}, J 8.0 Гц), 8.84 с (1H, H⁵піразол). Знайдено, %: С 61.61; Н 5.56; N 13.31. [M+1]⁺ 427. C₂₂H₂₃ClN₄OS. Обчислено, %: С 61.89; Н 5.43; N 13.12. М 426.97.

3-[2-(Диметиламіно)етил]-2-[3-(3-хлорфеніл)-1H-піразол-4-іл]-1,3-тіазолідин-4-он (4в)

Вихід 71%, Т.топл. 126-127°C. ІЧ спектр, ν , см⁻¹: 1690 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , м.ч.: 1.94 с (6H, 2CH₃), 2.13-2.22 м (2H, CH₂), 2.82 м (1H, CH), 3.64-3.77 м (3H, CH₂+CH), 6.12 с (1H, H²тіазолідин), 7.34-7.58 м (6H_{аром}), 7.69 с (1H_{аром}), 7.94 д (2H_{аром}, J 7.8 Гц), 8.77 с (1H, H⁵піразол). Знайдено, %: С 62.12; Н 5.56; N 13.29. [M+1]⁺ 427. C₂₂H₂₃ClN₄OS. Обчислено, %: С 61.89; Н 5.43; N 13.12. М 426.97.

3-[2-(Диметиламіно)етил]-2-[3-(4-метоксифеніл)-1H-піразол-4-іл]-1,3-тіазолідин-4-он (4г)

Вихід 52%, Т.топл. 128-129°C. ІЧ спектр, ν , см⁻¹: 1685 (C=N). Спектр ЯМР ^1H , м.ч.: 2.03 с (6H, 2CH₃), 2.18-2.3 м (2H, CH₂), 2.93 м (1H, CH), 3.60-3.73 м (3H, CH₂+CH), 6.17 с (1H, H²тіазолідин), 7.03-7.50 м (5H_{аром}), 7.64 д (2H_{аром}, J 7.8 Гц), 7.95 д (2H_{аром}, J 7.4 Гц), 8.76 с (1H, H⁵піразол). Знайдено, %: С 65.55; Н 6.09; N 13.08. [M+1]⁺ 423. C₂₃H₂₆N₄O₂S. Обчислено, %: С 65.38; Н 6.20; N 13.26. М 422.55.

3-[2-(Диметиламіно)етил]-2-[3-(3,4-диметоксифеніл)-1H-піразол-4-іл]-1,3-тіазолідин-4-он (4д)

Вихід 54%, Т.топл. 131-132°C. ІЧ спектр, ν , см⁻¹: 1685 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , м.ч.: 1.99 с (6H, 2CH₃), 2.20-2.29 м (2H, CH₂), 2.90 м (1H, CH), 3.51-3.69 м (3H, CH₂+CH), 3.65 с (1H, CH₃O), 3.72 с (1H, CH₃O), 6.13 с (1H, H²тіазолідин), 7.10-7.47 м (6H_{аром}), 7.95 д (2H_{аром}, J 7.8 Гц), 8.63 с (1H, H⁵піразол). Знайдено, %: С 63.88; Н 6.11; N 12.19. [M+1]⁺ 453. C₂₄H₂₈N₄O₃S. Обчислено, %: С 63.69; Н 6.24; N 12.38. М 452.58.

3-[3-(Диметиламіно)пропіл]-2-(1,3дифеніл-1H-піразол-4-іл)-1,3-тіазолідин-4-он (4е)

Вихід 80%, Т.топл. 105-106°C. ІЧ спектр, ν , см⁻¹: 1690 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , м.ч.:), 1.49-1.62 м (2H, CH₂), 2.01 с (6H, 2CH₃), 2.47 м, 2.84 м (2H, CH₂), 3.60 д. д (CH₂, ¹J 8.0 Гц, ²J 4.2 Гц), 5.96 с (1H, H²тіазол), 7.29-7.57 м (6H_{аром}), 7.69 д (2H_{аром}, J 8.2 Гц), 7.84 д (2H_{аром}, J 8.4 Гц), 8.58 с (1H, H⁵піразол). Знайдено, %: С 68.23; Н 6.35; N 13.56. [M+1]⁺ 407. C₂₃H₂₆N₄OS. Обчислено, %: С 67.95; Н 6.45; N 13.78. М 406.55.

3-[3-(Диметиламіно)пропіл]-2-[3-(4-метилфеніл)-1-феніл-1H-піразол-4-іл]-1,3-тіазолідин-4-он (4є)

Вихід 67%, Т.топл. 113-114°C. ІЧ спектр, ν , см^{-1} : 1685 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , , м.ч.:), 1.39-1.50 м (2H, CH_2), 1.96 с (6H, 2CH_3), 2.03 м, 2.77 м (2H, CH_2), 2.36 с (3H, CH_3), 3.65 д. д (CH_2 , ^1J 20.1 Гц, ^2J 4.0 Гц), 6.02 с (1H, H^2 тіазол), 7.34-7.59 м ($7\text{H}_{\text{аром.}}$), 7.92 д ($2\text{H}_{\text{аром.}}$, J 8.0 Гц), 8.69 с (1H, H^5 піразол). Знайдено, %: C 68.27; H 6.83; N 13.51. $[\text{M}+1]^+$ 421. $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{OS}$. Обчислено, %: C 68.54; H 6.71; N 13.32. М 420.88.

3-[3-(Диметиламіно)пропіл]-2-[3-(4-метоксибеніл)-1-беніл-1H-піразол-4-іл]-1,3-тіазолідин-4-он (4ж)

Вихід 58%, Т.топл. 131-132°C. ІЧ спектр, ν , см^{-1} : 1685 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , , м.ч.:), 1.47-1.58 м (2H, CH_2), 2.09 с (6H, 2CH_3), 2.50 м, 2.79 м (2H, CH_2), 3.66 д. д (CH_2 , ^1J 17.6 Гц, ^2J 4.0 Гц), 3.84 с (3H, CH_3O), 5.91 с (1H, H^2 тіазолідин), 6.98 д ($2\text{H}_{\text{аром.}}$, J 7.2 Гц), 7.29-7.42 м ($3\text{H}_{\text{аром.}}$), 7.48 д ($2\text{H}_{\text{аром.}}$, J 7.2 Гц), 7.78 д ($2\text{H}_{\text{аром.}}$, J 7.6 Гц), 8.51 с (1H, H^5 піразол). Знайдено, %: C 65.75; H 6.31; N 12.61. $[\text{M}+1]^+$ 437. $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$. Обчислено, %: C 66.03; H 6.46; N 12.83. М 436.58.

Гідрохлориди 3-[2-(диметиламіно)етил]-2-(піразол-4-іл)-1,3-тіазолідин-4-онів (5а-в)

Суміш 1 ммоль тіазолідинону (4а,г,д) і 0.1 мл концентрованої хлоридної кислоти в 10 мл толуолу кип'ятили впродовж 4 год. Осад, який утворився при охолодженні, відфільтрували, промивали діетиловим етером і сушили.

Гідрохлорид 3-[2-(диметиламіно)етил]-2-(1,3-дифеніл-1H-піразол-4-іл)-1,3-тіазолідин-4-ону (5а)

Вихід 46%, Т.топл. 184-185°C. ІЧ спектр, ν , см^{-1} : 1690 (C=O), 3380 (NH). Спектр ЯМР ^1H , , м.ч.: 2.69 с (6H, 2CH_3), 3.12 м (3H, CH_2+CH), 3.64-3.93 м (3H, CH_2+CH), 6.27 с (1H, H^2 тіазолідин), 7.36-7.94 м ($10\text{H}_{\text{аром.}}$), 8.78 с (1H, H^5 піразол), 10.63 с (1H, NH). Знайдено, %: C 61.42; H 5.98; N 13.28. $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{ClN}_4\text{OS}$. Обчислено, %: C 61.60; H 5.87; N 13.06.

Гідрохлорид 3-[2-(диметиламіно)етил]-2-[3-(4-метоксибеніл)-1H-піразол-4-іл]-1,3-тіазолідин-4-ону (5б)

Вихід 32%, Т.топл. 198-199°C. ІЧ спектр, ν , см^{-1} : 1690 (C=O), 3365 (NH). Спектр ЯМР ^1H , , м.ч.: 2.68 с (6H, 2CH_3), 3.11 м (3H, CH_2+CH), 3.69-3.93 м (6H, $\text{CH}_2+\text{CH}+\text{CH}_3\text{O}$), 6.26 с (1H, H^2 тіазолідин), 7.05-7.56 м ($5\text{H}_{\text{аром.}}$), 7.62 д ($2\text{H}_{\text{аром.}}$, J 7.8 Гц), 6.98 д ($2\text{H}_{\text{аром.}}$, J 7.2 Гц), 8.75 с (1H, H^5 піразол), 10.73 с (1H, NH). Знайдено, %: C 59.85; H 6.07; N 12.40. $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{ClN}_4\text{O}_2\text{S}$. Обчислено, %: C 60.18; H 5.93; N 12.21.

Гідрохлорид 3-[2-(диметиламіно)етил]-2-[3-(3,4-диметоксибеніл)-1H-піразол-4-іл]-1,3-тіазолідин-4-ону (5в)

Вихід 37%, Т.топл. 113-114°C. ІЧ спектр, ν , см^{-1} : 1685 (C=O), 3350 (NH). Спектр ЯМР ^1H , , м.ч.: 2.77 м (1H, CH), 3.07 с (6H, 2CH_3), 3.25-4.01 м (11H, $2\text{CH}_2+\text{CH}+2\text{CH}_3\text{O}$), 6.17 с (1H, H^2 тіазолідин), 7.11-7.54 м ($6\text{H}_{\text{аром.}}$), 7.93 д ($2\text{H}_{\text{аром.}}$, J 7.6 Гц), 8.63 с (1H, H^5 піразол), 10.67 с (1H, NH). Знайдено, %: C 58.67; H 6.12; N 11.62. $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{ClN}_4\text{O}_3\text{S}$. Обчислено, %: C 58.95; H 5.98; N 11.46.

Йодиди 3-[(триметиламоній)алкіл]-2-(піразол-4-іл)-1,3-тіазолідин-4-онів (5г,д)

Суміш 1 ммоль тіазолідинону (5а,ж) і 0.5г (3.5ммоль) йодистого метилу в 10 мл толуолу кип'ятили 8 год. Реакційну суміш охолоджували, утворений осад відфільтровували, промивали діетиловим етером і сушили.

Йодид 3-[2-(триметиламоній)етил]-2-[3-(2-хлоробеніл)-1H-піразол-4-іл]-1,3-тіазолідин-4-ону (5г)

Вихід 43%, Т.топл. 273-274°C. ІЧ спектр, ν , см^{-1} : 1690 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , , м.ч.: 3.04 с (9H, 3CH_3), 3.15-3.99 м (6H, 3CH_2), 5.78 с (1H, H^2 тіазолідин), 7.36-7.63 м ($7\text{H}_{\text{аром.}}$), 7.90 д ($2\text{H}_{\text{аром.}}$, J 8.0 Гц), 8.83 с (1H, H^5 піразол). Знайдено, %: C 48.79; H 4.51; N 9.68. $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{ClIN}_4\text{OS}$. Обчислено, %: C 48.56; H 4.61; N 9.85.

Йодид 3-[3-(триметиламоній)пропіл]-2-[3-(4-метоксибеніл)-1-беніл-1H-піразол-4-іл]-1,3-тіазолідин-4-ону (5д)

Вихід 53%, Т.топл. 176-178°C. ІЧ спектр, ν , см^{-1} : 1695 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , , м.ч.: 3.11 с (9H, 3CH_3), 3.21-3.98 м (11H, $4\text{CH}_2+\text{CH}_3\text{O}$), 5.87 с (1H, H^2 тіазолідин), 7.02 д ($2\text{H}_{\text{аром.}}$, J 7.4 Гц), 7.29-7.52 м ($5\text{H}_{\text{аром.}}$), 7.48 д ($2\text{H}_{\text{аром.}}$, J 7.4 Гц), 8.74 с (1H, H^5 піразол). Знайдено, %: C 51.64; H 5.58; N 9.92. $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{IN}_4\text{O}_2\text{S}$. Обчислено, %: C 51.90; H 5.40; N 9.68.

РЕЗЮМЕ

Розроблено ефективний метод синтезу 3-[(диметиламіно)алкіл]-2-(4-піразоліл)-1,3-тіазолідин-4-онів, який ґрунтується на циклоконденсації N-[(4-піразоліл)метиле]-N,N-диметилалкандіамінів з тиогліколевою кислотою.

РЕЗЮМЕ

Разработан эффективный метод синтеза 3-[(диметиламино)алкил]-2-(4-пиразолил)-1,3-тиазолидин-4-онов, основанный на циклоконденсации N-[(4-пиразолил)метиле]-N,N-диметилалкандиаминов с тиогликолевой кислотой.

SUMMARY

The effective method of the synthesis of $-(\text{dimethylamino})\text{alkyl}-2-(4\text{-pyrazolyl})-1,3\text{-thiazolidine-4-ones}$ based on the cyclocondensation of $N-[(4\text{-pyrazolyl})\text{methylene}]-N,N\text{-dimethylalkanediamines}$ with thioglicolic acid has been developed.

ЛІТЕРАТУРА

1. Вовк М. В. 4-Функціональнозаміщені піразоли / М. В. Вовк, М. К. Братенко, В. О. Черноус – Чернівці: Прут, 2008. – 285 с.
2. Синтез та бактерицидні властивості 2-піразолілзаміщених 1,3-тіазолідин-4-онів / М. К. Братенко, О. І. Панімартчук, В. О. Черноус [та ін.] // Фарм. журн. – 2007. – № 6. – С. 62–65.
3. Синтез та протимікробна активність несиметричних азинів 1-(2-ціанетил)-3-(гет)арил-4-формілпіразолу і 2-тіазолідин-4-ону / М. К. Братенко, В. О. Черноус, Н. П. Волошин [та ін.] // Фізіол. актив. речовини. – 1999. – Т. 2, №28. – С. 20–22.
4. Synthesis and biological evaluation of some thiazolylpyrazole derivatives as dual anti-inflammatory antimicrobial agents / A. A. Bekhit, H. T. Y. Fahmy, S. A. F. Rostom [et al.] // Eur. J. Med. Chem. – 2010. – V.45. – P. 6027–6038.
5. Bekhit A. A. Design and Synthesis of some Substituted 1H-pyrazolyl-oxazolidines or 1H-pyrazolylthiazolidines as anti-inflammatory-antimicrobiolagents / A. A. Bekhit, H. T. Y. Fahmy // Arch. Pharm. – 2003. – V. 336. – P. 111–118.
6. Synthesis antibacterial and antifungal activities of some novel Scluft bases containing 2,4-disubstituted thiazole ring / S. K. Bharti, G. Nath, R. Tilak [et al.] // Eur. J. Med. Chem. – 2010. – V.45. – P. 651–660.
7. Synthesis of Some Novel 2-[2-(aroyl-aroxy)-methyl]-4-phenyl-1,3-thiazoles as Potent Anti-Inflammatory Agents / N. P. Rai, T. D. Verue, B. K. Manuprasad [et al.] // Chem. Biol. Drug Des. – 2010. – V.75, N. 4. – P. 400–406.
8. Братенко М. К. 4-Функціональнозаміщенні 3-гетарилпіразоли. I. 3-етери-4-формілпіразоли / М. К. Братенко, І. Н. Чернюк, М. В. Вовк // Ж. орг. хімії. – 1997. – Т. 33, Вып. 9. – С. 1368–1370.

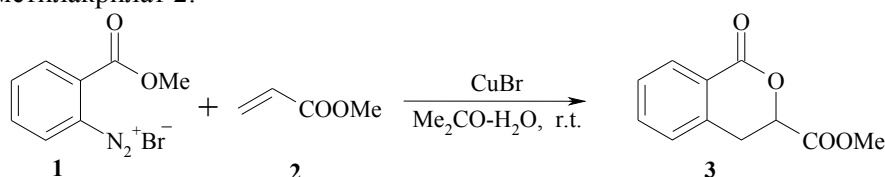
Поступило до редакції 20.06.2012 р.

В. В. Туриця, В. С. Матійчук, М. Д. Обушак
Львівський національний університет ім. Івана Франка

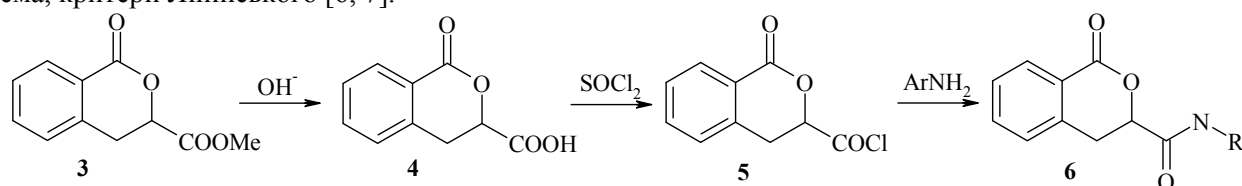
УДК 547.588.25

3,4-ДИГІДРОІЗОКУМАРИН-3-КАРБОКСАМІДИ: СИНТЕЗ ТА ПРОГНОЗ БІОЛОГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ

Раніше [1] нами запропонований одностадійний та простий у виконанні метод синтезу похідних ізокумарину і 3,4-дигідроізокумарину, який полягає у купрокаталітичній взаємодії алкоксикарбонілбензендіазоній бромідів з ненасиченими сполуками, в результаті якої відбувається інтрамолекулярна циклізація з утворенням 3,4-дигідроізокумаринового циклу. Цим способом можна одержати метиловий естер 3,4-дигідроізокумарин-3-карбонової кислоти **3**, якщо в реакції використати діазонієву сіль **1** і метилакрилат **2**:



Відомо, що серед похідних ізокумарину та його дигідроаналогів є багато природних та біологічно активних сполук [2–4]. Зважаючи на доступність естеру **3**, його можна застосувати у молекулярному дизайні ізокумаринів. З цією метою за наведеною нижче схемою з естеру **3** одержали хлорангідрид **5**, використання якого дає змогу вводити структурний фрагмент 3,4-дигідроізокумарину у молекули сполук різних класів, наприклад, реакціями N -ацилювання. Таким способом можна одержувати бібліотеки сполук з 3,4-дигідроізокумариновим фрагментом. Нами проаналізована бібліотека амідів 3,4-дигідроізокумарин-3-карбонової кислоти (близько 350 сполук) на прогнозовану біологічну активність за допомогою програми *PASS* [5] та на спорідненість з відомими лікарськими препаратами (лікоподібність), використовуючи, зокрема, критерії Ліпінського [6, 7].



Система *PASS* (Prediction of Activity Spectra for Substances) прогнозує за структурною формулою хімічної речовини понад 500 видів біологічної активності, що допомагає звизити межі експериментального скринінгу для виявлення сполук-лідерів [8, 9]. Ці сполуки звичайно повинні відповідати критеріям Ліпінського [6], одним з яких є достатня ліпофільність, яка характеризує здатність речовини проходити