

Эрназарова Б.К., Ж. А. Джаманбаев, Бакирова А.А.,

Сатканкулова М., Бечелова А. – ЖАГУ.

### Синтез производных пиразола на основе гликозилметилмочевин

В последнее время все большее внимание привлекают производные пиразола как физиологически активные соединения. Пиразольное кольцо лежит в основе молекулярной структуры многих соединений, имеющих практическое значение [1].

Наибольший интерес представляет использование производных пиразола в медицине и сельском хозяйстве. Диапазон биологической активности этих соединений чрезвычайно широк - от анальгетической, антибактериальной и противоопухолевой, до гербицидной и фунгицидной активности. Поэтому изыскание новых препаратов медицинского или сельскохозяйственного значения в ряду углеводсодержащих производных пиразола представляет несомненный интерес.

Из литературы известно, что взаимодействие 1,3- или 1,5-дикарбонильных соединений с гидразином и его производными протекает в трех направлениях (схема 1). Первое - образование полимеров [2], второе - образование циклических продуктов из двух молекул гидразина и двух молекул дикарбонильного соединения [3], третье - с образованием циклического соединения из одной молекулы гидразина и одной молекулы дикарбонильного соединения [4].

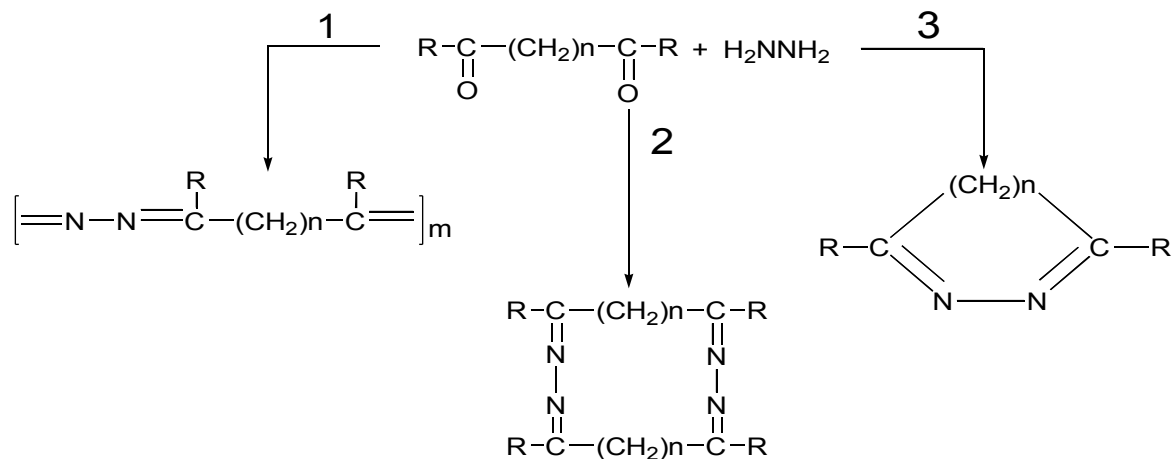


Схема 1

Кроме того было показано, что дикарбонильные соединения при взаимодействии с замещенными гидразинами могут образовывать моногидразоны, дигидразоны и гетероциклические соединения представляющие практический интерес. В частности показано, что взаимодействие гидразина и монозамещенных алкил (арил) гидразинов с  $\beta$ -дикетонами широко используется для одностадийного синтеза пиразолов [5,6,7]. Известно, что конденсация гликозилнитрозометилмочевин с гидразин-гидратом легко приводит к получению соответствующих семикарбазидов, в которых концевая аминогруппа находится в своей активной форме, обладает высокой нуклеофильной реакционной способностью и может быть легко вовлечена в реакции присоединения по карбонильным группам.

Продолжая эти работы мы исследовали реакцию конденсации гликозилсемикарбазидов с дикетонами, с целью получения углеводных производных пиразола. Реакция многостадийна и начинается с образования гидрозонов, продуктов конденсации по одной из карбонильной группе  $\beta$ -дикарбонильных компонентов.

Последующее внутримолекулярное присоединение, в котором участвует второй атом азота нуклеофильного реагента и вторая карбонильная функция β-дикетона с отщеплением молекулы воды, приводит к образованию пиразольного кольца.

Первая стадия данной реакции протекает достаточно быстро, так что зафиксировать промежуточное образование соответствующих линейных и циклических продуктов нам не удалось. В качестве конечных продуктов реакции были выделены ксило-, глюко- и галактопроизводные пиразолов (схема 5).

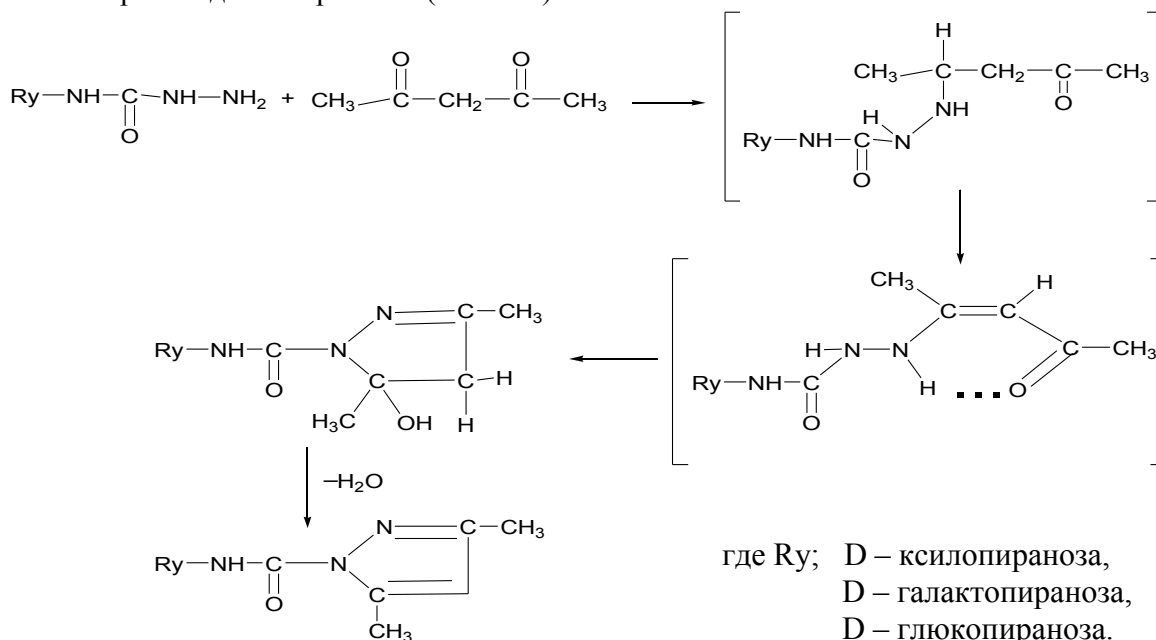


Схема 5

Например, взаимодействие гликопиранозилсемикарбазидов с ацетил-ацетоном легко приводит к образованию 1-[(N-β-D-гликопиранозил)карбамоил]-3,5-диметилпиразола. Реакция протекает гладко в спиртовой среде. Выходы продуктов составляют около 60%. Ход реакции контролировали тонкослойной хроматографией на пластинках "Silufol" в системе хлороформ-метанол 3:1 и нисходящей бумажной хроматографией в системе бутанол-уксусная кислота-вода 5:1:4. Физико-химические характеристики полученных соединений показаны в табл.1.

Таблица 1.

Физико-химические характеристики

1-[(N-β-D-гликопиранозил)карбамоил]-3,5-диметилпиразолов

№	Наименование соединений	Т.пл., °С	Выход %	[α] <sub>D</sub> <sup>20*</sup> Град	R f**	Брутто формула	Вычислено%		
							Найдено%		
						C	H	N	
1	1-[(N-β-D-ксилопиранозил)карбамоил]-3,5-диметилпиразола.	136	61,5	-16.3	0,48	C <sub>11</sub> H <sub>17</sub> O <sub>5</sub> N <sub>3</sub>	48,7 49,5	6,34 6,15	15,49 15,15

2	1-[(N-β-D-галактопиранозил)карбам оил]-3,5-диметилпиразола.	181	60,0	+24,8	0,5	C <sub>12</sub> H <sub>19</sub> O <sub>5</sub> N <sub>3</sub>	47,83 47,95	6,36 6,10	13,95 13,80
3	1-[(N-β-D-глюкопиранозил)карбам оил]-3,5-диметилпиразола.	160	58	-20,5	0,55	C <sub>12</sub> H <sub>19</sub> O <sub>5</sub> N <sub>3</sub>	47,83 47,90	6,36 6,25	13,95 13,70

\*Растворитель: вода \*\* Система: хлороформ-метанол, 3:1

Структура синтезированных соединений подтверждена спектрами ИК, ПМР и элементным анализом. В ИК-спектрах характерные полосы пиразольного кольца находится в области 1600-1700 см<sup>-1</sup> и меняют свое положение в зависимости от заместителей. В области валентных колебаний кратных связей в спектрах продуктов конденсации ацетилацетона с ксилопиранозилсемикарбазидами наблюдается интенсивная широкая полоса при 1720см<sup>-1</sup> и слабо разрешенная полоса при 1570см<sup>-1</sup> (HC=CH). Это скорее согласуется с циклической структурой пиразольного кольца. В области 1620см<sup>-1</sup> находятся валентные колебания C=O (амид I), а деформационные колебания NH (амид II) в области 1530 см<sup>-1</sup>. В районе 1250-1080 см<sup>-1</sup> валентные колебания -C-O- и 900 см<sup>-1</sup> также относятся к характерному поглощению углеводной части молекулы. Широкая полоса в области 3500-3100 см<sup>-1</sup> отвечает валентным колебаниям OH- и N-H групп.

Таблица 2. Характеристические максимумы полос поглощения в ИК-спектрах 1-[(N-β-D-глюкопиранозил)карбамоил]-3,5-диметилпиразолов

№	Наименование соединений	Колебания углеводного кольца ν см <sup>-1</sup>			Колебания агликона ν см <sup>-1</sup>			
		-C-O-	β-форма	Пиран. Кольца	NH (OH)	NH Амид II	C=O Амид I	Другие сигналы
1	1-[(N-β-D-ксилопиранозил)карбамоил]-3,5-диметилпиразола.	1175	900	1045	3150 3540	1530	1520	1350 (CH <sub>3</sub> ) 1720(пиразольн.)
2	1-[(N-β-D-галактопиранозил)карбамоил]-3,5-диметилпиразола.	1130	910	1040	3030 3575	1530	1630	1350 (CH <sub>3</sub> ) 1720(пиразольн.)

3	1-[(N-β-D- глюкопира- нозил)карбамоил]-3,5- диметилпиразола.	1140	895	1040	3090 3400	1555	1710	1365 (CH <sub>3</sub> ) 1740(пиразоль н.)
---	---	------	-----	------	--------------	------	------	--

Учитывая данные ИК-спектроскопии, можно сделать вывод, что продукты взаимодействия ацетилацетона с ксилопиранозилсемикарбазидами сушествуют в циклической форме.

Таблица 3 Химические сдвиги протонов 1-[(N-β-D-глюкопиранозил)карбамоил]-3,5-диметилпиразолов

№	Наименование соединений	Химические сдвиги δ=м.д.				
		Углеродный часть		Агликоновый часть		
		СН	ОН	NH (1H)	2CH <sub>3</sub> (6H)	CH (1H)
1	1-[(N-β-D-ксилопиранозил)карбамоил]-3,5-диметилпиразола.	3,5-4,48 м	6,75-7,6 м (3ОН)	9,23д (J-9,25Гц)	1,98 уш.с. 2,4.уш.с.	5,4-5,9
2	1-[(N-β-D-галактопиранозил)карбамоил]-3,5-диметилпиразола.	3,85-4,75 м	6,0-7,6 м (4ОН)	9,13д (J-10Гц)	2,04 уш.с. 2,4.уш.с.	5,45-5,9
3	1-[(N-β-D-глюкопиранозил)карбамоил]-3,5-диметилпиразола.	3,78-4,58 м	6,9-7,9 м (4ОН)	9,15д (J-9,25Гц)	2,03 уш.с. 2,4.уш.с.	5,5-5,9

Окончательное заключение о строении синтезированных соединений дает ПМР спектроскопия. В спектрах ПМР ацетилированных ксилопирано-зилпиразола обнаружены сигналы протонов при углеродных атомах углеводной цепи в области δ=5,03-3,5 м.д. Сигнал принадлежащий NH-протону связанного с C<sub>1</sub> D-ксилопиранозным остатком, проявляется в виде дублета при δ=8,7 м.д.(J=9,25Гц). Сигналы метильных протонов пиразольного кольца и ацетильных групп проявляются в районе δ=2,4-1,96 м.д. Кроме того, наблюдается сигнал при δ=6,11м.д., обусловленный СН-пиразольными протонами (табл.3.).

Таким образом, полученные нами результаты показывают, что реакция взаимодействия гликопиранозилсемикарбазида с ацетилацетоном приводит к образованию циклических продуктов имеющих строение 1-[(N-β -D-гликопиранозил)карбамоил]-3,5-диметилпиразолов. Спектры глюко- и галакто- аналогов аналогичны.

Биологические исследования синтезированных нами соединений, в частности 1-[(N-β-D-ксилопиранозил)карбамоил]-3,5-диметилпиразолов и 1-[(N-β-D-лактопиранозил)карбамоил]-3-метилпиразолона-5 показали, что они обладают антипиретическими и анальгетическими действиями и относятся к классу малотоксичных веществ, но по активности уступают известным препаратам – амидопирину и анальгину.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Идентификация новых соединений осуществлялись методами ТСХ на Silufol, ИК -,  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопии и элементным анализом. Спектры  $^1\text{H}$  ЯМР получены на приборе «Tesla BS 567» с рабочей частотой по  $^1\text{H}$  100 МГц, в качестве внутреннего стандарта использовались ГМДС. Спектры сняты в дейтерированных растворителях – ДМСО-  $d_6$  и  $\text{Py} - d_5$ .

ИК– спектры получены на спектрометре ИКС – 29 при 400-4200  $\text{cm}^{-1}$  (KBr в таблетках).

Температуру плавления полученных соединений измеряли на микронагревательном столике Voetuis. Скорость подъема температуры на столике составляла  $4^\circ\text{C}$  в минуту.

Контроль за ходом реакции и чистотой синтезированных соединений осуществлялся с помощью ТСХ на пластинках «Silufol UV-254» (сорбент: силикагель), бумажной хроматографии с использованием бумаги марки FN-5 и FN-2, при использовании следующих систем: для тонкослойной хроматографии хлороформ – метанол (3:1), хлороформ-этанол-ацетон (1:2:1), толуол-ацетон (1:1), метанол-вода (1:1), для бумажной хроматографии бутанол-уксусная кислота-вода (4:1:5).

Удельное вращение определяли на сахариметре марки СУ-2 в стеклянной кювете.

#### 1-[(N- $\beta$ -D-ксилопиранозил)карбамоил]-3,5-диметилпиразол

К 2,07г (0,01 моль) ксилопиранозилсемикарбазида прибавили 1 мл (0,01 моль) ацетилацетона и 15мл метанола. Реакционную смесь нагревали на кипящей водяной бане до полной гомогенизации. Выпавший осадок отфильтровали, промыли холодным спиртом, перекристаллизовали из водного спирта. Сушили на воздухе. Выход 1,7г (61%), т.пл.  $135-136^\circ\text{C}$ ,  $R_f=0,48$ , ТСХ (хлороформ –метанол 3:1),  $[\alpha]^{20}_D = -16,31^\circ$  (с 1,  $\text{H}_2\text{O}$ ).

Аналогичным способом получили 1-[(N- $\beta$ -D-галактопиранозил)карбамоил]-3,5-диметилпиразола, 1-[(N- $\beta$ -D-глюкопиранозил)карбамоил]-3,5-диметилпиразола.

#### Литература:

1. Машковский М.Д. Лекарственные средства. Изд-во “Медицина”, М., 1986, с. 494.
2. Топчиев А. В., Коршак Ю.В., Давыдов Б.Э., Кренцель Б.А. ДАН СССР, 147, 645 (1962).
3. Eistert V., Schade W. Chem. Ber., 1985. 91, p. 1411.
4. Overberger C., Marks B., J.Amer. Chem. Soc., 1955. 77, p. 4097.
5. Юсупов В.Г., Якимович С. И., Парпиев Н.А. Взаимодействие  $\beta$ -дикетонов с ацилгидразинами, -Ж. Оп. Х. 1980, т. XVI, вып 2, с. 415-420.
6. Якимович С.И., Николаев В.Н., Куценко Э. Ю. Таутомерия в ряду продуктов конденсации ароилацетонов с ароилгидразинами. –Ж. Оп.Х. 1982, т. XVIII, вып, 4, с. 762-771.

Hedbm C., Helcstrand E. A Stade of the Structures of Intermediates in the Reaction of 1,3-Diketones and Hydrazines.-Acta. Chem. Scand. 1970, vol. 24, p. 1744-1748.