

УДК 661.77, 661.745

UDC 661.77, 661.745

СИНТЕЗ И ИЗУЧЕНИЕ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ПРОИЗВОДНЫХ ФУРИЛ(ФЕНИЛ)ПИРАЗОЛИЛ (ПИРАЗОЛОНИЛ)МЕТАНОВ, ФУРИЛ(ФЕНИЛ)ИЗОКСА-ЗОЛИЛМЕТАНОВ И 5-ФУРФУРИЛ(БЕНЗИЛ)-4,6-ДИМЕТИЛ-2-ОКСО-1,2-ДИГИДРО-3-ПИРИДИНКАРБОНИТРИЛОВ

SYNTHESES AND STUDY THE BIOLOGICAL ACTIVITY DERIVATIVES OF FURYL(PHENIL)PIRAZOLIL (PIRAZOLONIL)METANES, FURYL(PHENIL)IZOKSAZOLILMETANES AND 5-FURFURYL(BENZIL)-4,6-DIMETIL-2-OKSO-1,2-DIGIDRO-3-PYRIDINCARBONITRILES

Яблонская Елена Карленовна
к.б.н.

Yablonskay Elena Karlenovna
Cand.Biol.Sci.

Кубанский государственный аграрный университет, Краснодар, Россия

Kuban State Agrarian University, Krasnodar, Russia

В статье дан обзор результатов синтеза новых производных пиразола, изоксазола и пиридина, содержащих фурановый фрагмент. Предложены новые методики синтеза веществ и проведена оценка их биологической активности

In this article the review about the results of syntheses of new derivatives of pyrasoles, I soxazoles and pyridines, containing furan fragment is given. New methods of the syntheses of material are offered and estimation of their biological activity is made

Ключевые слова: СИНТЕЗ, ПИРАЗОЛЫ, ИЗОКСАЗОЛЫ, ПИРИДИНОНИТРИЛЫ, БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ

Keywords: SYNTHESES, PYRASOLES, ISOXAZOLES AND PYRIDINONITRILES, BIOLOGICAL ACTIVITY

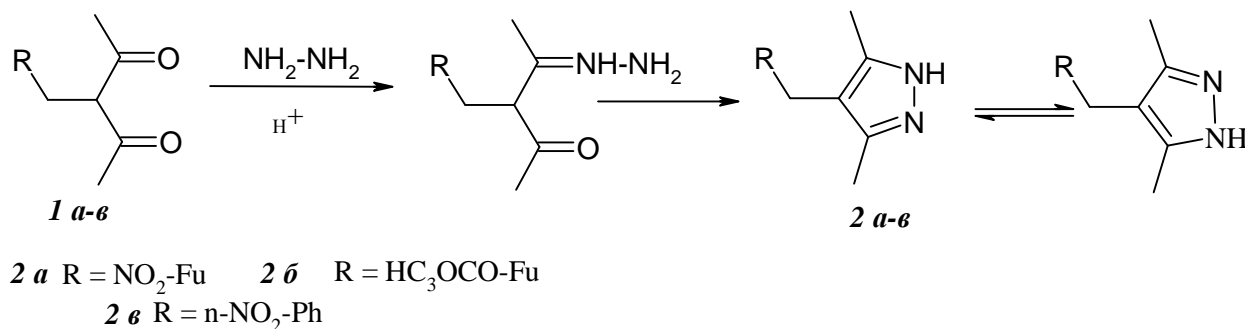
Привлекательными и ценными с точки зрения биологических свойств являются производные ряда пиразола, изоксазола и пиридина, содержащие в своей структуре фурановый фрагмент. Они обладают широким спектром физиологической активности: жаропонижающие, обезболивающие, антиконвульсивные вещества, противотуберкулезные антибиотики, активные противомаларийные препараты, анестезирующие средства, эффективные стимуляторы нервной системы. производные нитрофурана [1,2].

С целью получения новых фурановых производных пиразола, изоксазола и пиридина исследовано взаимодействие фурановых производных ацетилацетона **1a-в** и ацетоуксусного эфира **3a-в** с гидразин-гидратом, гидроксиламином и цианацетамидом .

Нитрофурановые и этоксикарбонилфурановые производные очень лабильны в основных средах, для синтезов с их участием нужны особые

условия ведения реакции [3,4]. В результате взаимодействия 3(R)-2,4-пентан-диононов **1a-в** с гидразингидратом получены фурилпиразолилметаны **2a-в**. (схема 1)

Схема 1



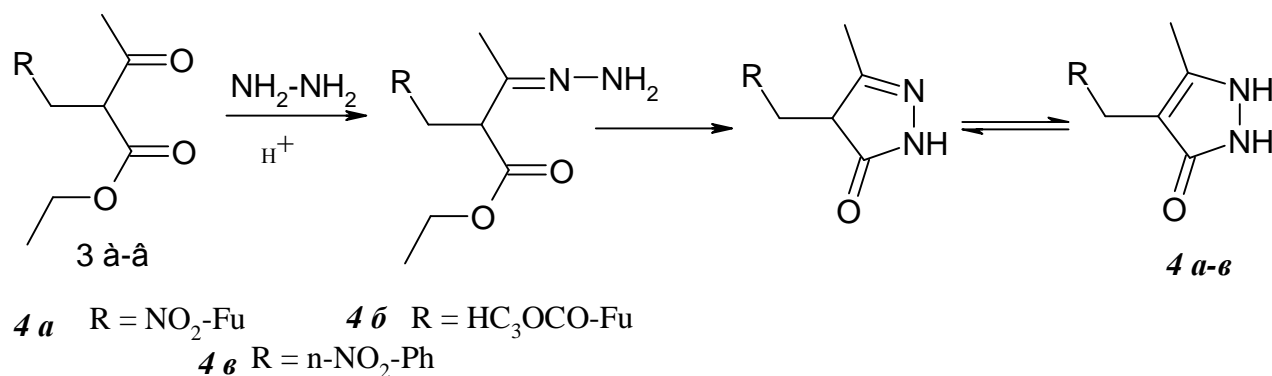
Физико-химические характеристики и выходы полученных соединений **2 a-в** представлены в таблице 1. В ИК спектрах соединений **2 a-в** отсутствует широкая полоса в области 1580-1640 см⁻¹, характерная для внутримолекулярной водородной связи C=O...H-O-C- у 3(R)-2,4-пентандионов, имеются интенсивные широкие полосы поглощения валентных колебаний NH-групп в области 3395-3450 см⁻¹.

В спектрах ЯМР ¹H, записанных в CDCl₃, наблюдается один синглетный сигнал в области 2,13...2,16 м.д. интенсивностью 6H принадлежащий протонам двух метильных групп, что свидетельствует о протекании очень быстрого в шкале времени ЯМР обмена протоном между атомами азота. Протоны CH₂ звена резонируют в виде синглета с интенсивностью 2H в области 3,76...3,92 м.д., синглетный сигнал NH протонов располагается в области 9,2...10,2 м.д. .

Взаимодействие этил-2-(R)-3-оксо-бутаноатов **3 a-в** с гидразингидратом проводится к пиразолонам **4 a-в** (схема 2).

Физико-химические характеристики и выходы полученных соединений **4 a-в** представлены в таблице 2. В ИК спектрах соединений **4a-в** полоса поглощения амидной карбонильной группы находится в области 1650-1690 см⁻¹

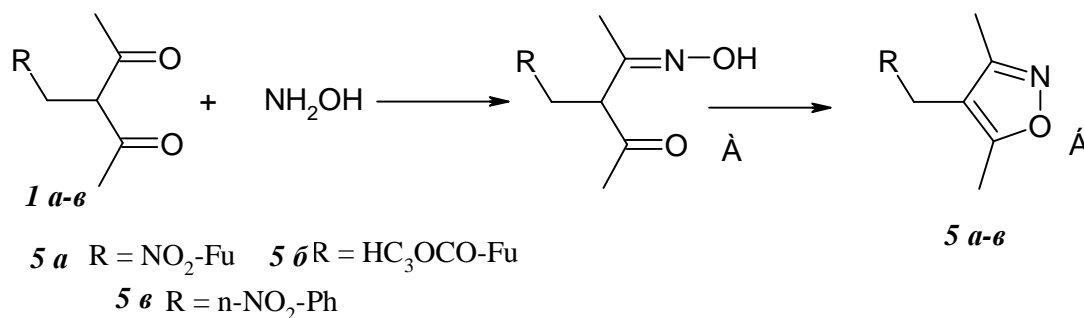
Схема 2



Поглощение в области 1530-1550 см⁻¹ относится к деформационным колебаниям NH-групп. В спектрах ЯМР ¹H, записанных в CDCl₃ для соединений **4 a-в**, имеется уширенный синглет NH протонов в области 8,4...8,6 м.д., дублет CH₂ протонов находится в области 3,08...3,16 м.д., триплет CH протонов – в области 3,79...3,87 м.д..

Реакция взаимодействия 3(R)-2,4-пентандионов **1a-в** с солянокислым гидроксиламином приводит к изоксазолами **5 a-в**. (схема 3)

Схема 3



Физико-химические характеристики и выходы полученных соединений **5 a-в** представлены в таблице 3. В ИК спектрах соединений **5 a-в** имеются полосы поглощения валентных колебаний C=N и C=C связей в области 1590 и 1620 см⁻¹. В спектрах ЯМР ¹H веществ **5 a,б**, записанных в CDCl₃, имеется два разных сигнала CH₃ групп: синглет в области 2,03...2,20 м.д., синглет в области 2,13...2,25 м.д. Синглетный сигнал в области 3,20...3,27 м.д. принадлежащий протонам метиленового звена.

Таблица 1 – Характеристики соединений 2 а-в

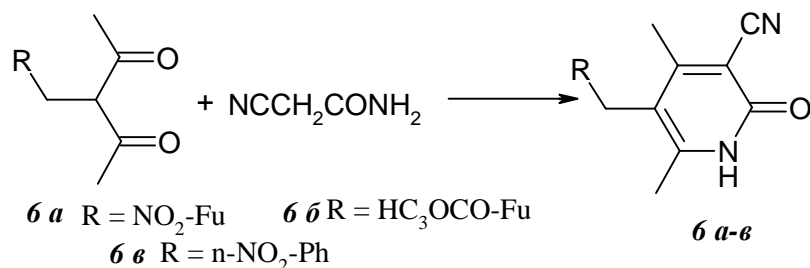
Соединение	T _{пл} , °С	ИКС, см ⁻¹	Брутто-формула	Найдено(вычислено),%				δ, м.д., J, Гц				Выход, %
				С	Н	Н	О	CH ₃	CH ₂	NH	Цикл	
2 а	168...169	3395 1600 1518	C ₁₀ H ₁₁ O ₃ N ₃	54,28 (54,26)	4,99 (4,97)	19,02 (19,01)	21,74 (21,76)	2,15 с (6Н, 2 CH ₃)	3,92 с	9,2 с	6,84 (д,1Н, 3-Н, J ₃₄ =3,6) и 7,34 (д,1Н,4-Н, J ₃₄ =3,6)	75
2 б	152...153	3420 1690 1600	C ₁₂ H ₁₄ O ₃ N ₂	61,54 (61,53)	5,99 (5,95)	11,96 (11,99)	20,51 (20,53)	2,13с (6Н, 2 CH ₃), 3,83 с (3Н, -OCH ₃)	3,76 с	10,2 с	6,43 (д,1Н, 3-Н, J ₃₄ =3,6) и 7,11 (д,1Н,4-Н, J ₃₄ =3,6)	73
2 в	185...186	3450 1610 1520	C ₁₂ H ₁₃ O ₂ N ₃	62,26 (62,24)	5,62 (5,54)	18,16 (18,18)	13,84 (13,82)	2,16с (6Н, 2 CH ₃)	3,69 с	9,8 с	7,28 (д,2Н, 2-Н, 3- Н, J ₂₃ = J ₅₆ =9) и 7,96 (д,1Н,5-Н,6-Н J ₂₃ = J ₅₆ =9)	92

Таблица 2 -Характеристики соединений 4 а-в

Соединение	T _{пл} , °С	ИКС, см ⁻¹	Брутто-формула	Найдено(вычислено),%				δ, м.д., J, Гц					Выход, %
				С	Н	Н	О	CH ₃	CH ₂	СН	NH	Цикл	
4 а	157...158	3100 1640 1528	C ₉ H ₉ O ₄ N ₃	48,43 (48,45)	4,03 (4,01)	18,83 (18,85)	28,70 (28,76)	2,15 с	3,16 д	3,87 т	8,4 с	6,43 (д,1Н, 3-Н, J ₃₄ =3,6) и 6,53 (д,1Н,4-Н, J ₃₄ =3,6)	77
4 б	150...151	3100 1690 1640	C ₁₁ H ₁₂ O ₄ N ₂	55,93 (55,96)	5,18 (5,23)	11,86 (11,85)	27,12 (27,15)	2,17 с	3,22 д	3,86 т	8,6 с	6,25 (д,1Н,3-Н, J ₃₄ =3,6) и 6,55 (д,1Н,4-Н, J ₃₄ =3,6)	75
4 в	173...174	3120 1640 1520	C ₁₁ H ₁₁ O ₃ N ₃	56,65 (56,64)	4,72 (4,74)	18,02 (18,06)	20,60 (20,57)	2,05 с	3,08 д	3,79 т	8,21 с	7,11 (д,2Н, 2-Н, 6-Н, J ₂₃ = J ₅₆ =9) и 7,68 (д,2Н,3-Н,5- Н, J ₂₃ = J ₅₆ =9)	87

С целью получения производных 2(1H)пиридонов **8 а-в** проведена реакция 3(R)-2,4-пентандионов **3а-в** с цианацетамидом (схема 4).

Схема 4



Физико-химические характеристики и выходы полученных соединений **6 а-в** представлены в таблице 3. В ИК спектрах соединений **6 а-в** присутствует полоса поглощения CN группы в области 2195-2200 см⁻¹. Наличие амидной карбонильной группы подтверждается валентными колебаниями NH-групп в области 1650-1690 см⁻¹ и деформационным колебаниям в области 1530-1550 см⁻¹. В спектрах ЯМР ¹H соединений **5 а-в** имеются два синглетных сигнала протонов метильных групп в области 2 – 2,2 м.д., синглетный сигнал CH₂ протонов в области 3,563,78 м.д., сигнал NH протона в области 6,967,25 м.д.

Для подтверждения структуры синтезированных изоксазолов **5 а,в** проведено масс-спектрометрическое исследование.

Отличительной особенностью масс-спектров изучаемых соединений **5 а-в** является высокая интенсивность пиков молекулярного иона.

Путь фрагментации изоксазолов **5а-в** характеризуется конкурентным распадом изоксазольного кольца (схемы 5,6)

Схема 5

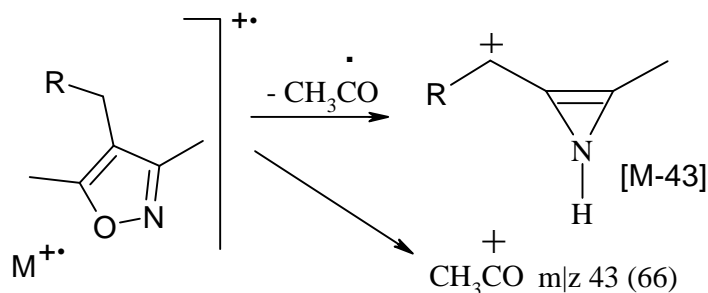


Таблица 3 – Характеристики соединений 5 а-в

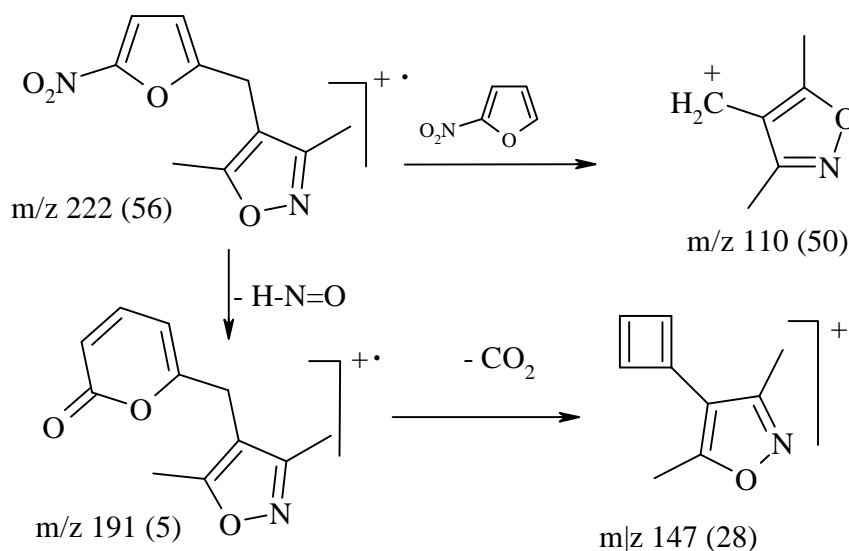
Соединение	T _{пл} , °C	ИКC, см ⁻¹	Брутто-формула	Найдено(вычислено),%				δ, м.д., J, Гц			Выход, %
				C	H	N	O	CH ₃	CH ₂	Цикл	
5 а	151...152	1600 1520	C ₁₀ H ₁₀ O ₄ N ₂	54,11 (54,09)	4,50 (4,53)	12,60 (12,62)	28,80 (28,84)	2,03 с	3,25 с	7,02 (д,1H, 3-H, J ₃₄ =3,6) и 7,15 (д,1H,4-H, J ₃₄ =3,6)	74
5 б	147...148	1750 1680 1595	C ₁₂ H ₁₃ O ₄ N	61,19 (61,22)	5,95 (5,97)	6,25 (6,23)	27,23 (27,27)	2,20 с 3,27 с (OCH ₃)	3,27 с	6,37 (д,1H,3-H, J ₃₄ =3,6) и 7,05 (д,1H,4-H, J ₃₄ =3,6)	73
5 в	178...179	1600 1518	C ₁₂ H ₁₂ O ₃ N ₂	62,00 (61,97)	5,19 (5,21)	12,15 (12,14)	20,66 (20,68)	2,05 с	3,20 с	7,27 (д,2H, 2-H, 6-H, J ₂₃ = J ₅₆ =9) и 8,15 (д,2H,3-H,5-H, J ₂₃ = J ₅₆ =9)	85

Таблица 4 – Характеристики соединений 6 а-в

Соединение	T _{пл} , °C	ИКC, см ⁻¹	Брутто-формула	Найдено(вычислено),%				δ, м.д., J, Гц				Выход, %
				C	H	N	O	CH ₃	CH ₂	NH	Цикл	
6 а	178...179	3100 2200 1650 1520	C ₁₃ H ₁₁ O ₄ N ₃	57,09 (57,11)	4,20 (4,23)	15,36 (15,32)	23,42 (23,44)	2,18 с (3H, CH ₃) и 2,20 с (3H, CH ₃)	3,78 с	6,96 с	6,62 (д,1H, 3-H, J ₃₄ =3,6) и 7,15 (д,1H,4-H, J ₃₄ =3,6)	65
6 б	167...168	3100 2195 1750 1680 1550	C ₁₅ H ₁₄ O ₄ N ₂	62,87 (62,89)	5,89 (5,87)	9,78 (9,75)	22,35 (22,37)	2,21 с (3H, CH ₃) и 2,23 с (3H, CH ₃) 3,83 с (OCH ₃)	3,75 с	6,75 с	6,32 (д,1H,3-H, J ₃₄ =3,6) и 6,83 (д,1H,4-H, J ₃₄ =3,6)	67
6 в	198...199	3120 2200 1640 1528	C ₁₅ H ₁₃ O ₃ N ₃	63,54 (63,57)	5,58 (5,56)	14,84 (14,86)	16,94 (16,97)	2,24 с (3H, CH ₃) 2,26 с (3H, CH ₃)	3,56 с	7,25 с	7,10 (д,2H, 2-H, 6- H, J ₂₃ = J ₅₆ =9) и 8,10 (д,2H,3-H,5- H, J ₂₃ = J ₅₆ =9)	78

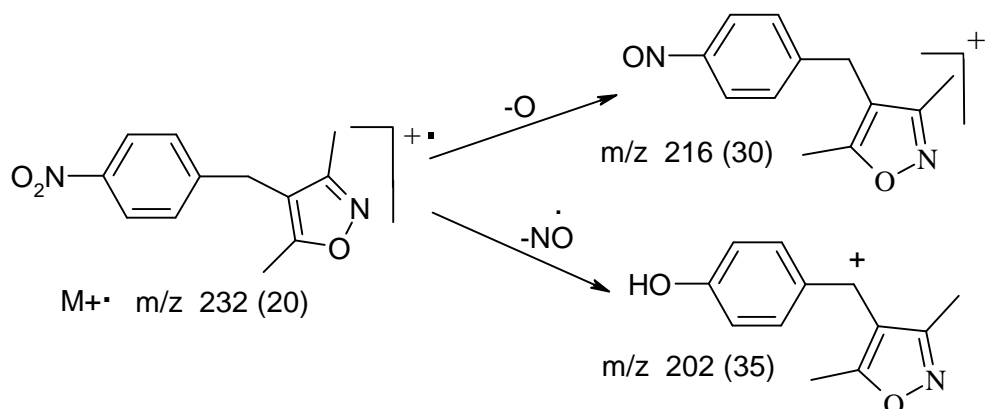
Отличительной особенностью распада 3,5-диметил-4(5-нитрофурурил-2)-изоксазола **5a** является то, что из молекулярного иона элиминируется нитрофурурильный радикал и образуется катион с массой m/z 110 (50), так же наблюдается перегруппировочный процесс с экструзией молекулы $H-N=O$, видимо сопровождающийся расширением фуранового кольца (схема 6).

Схема 6



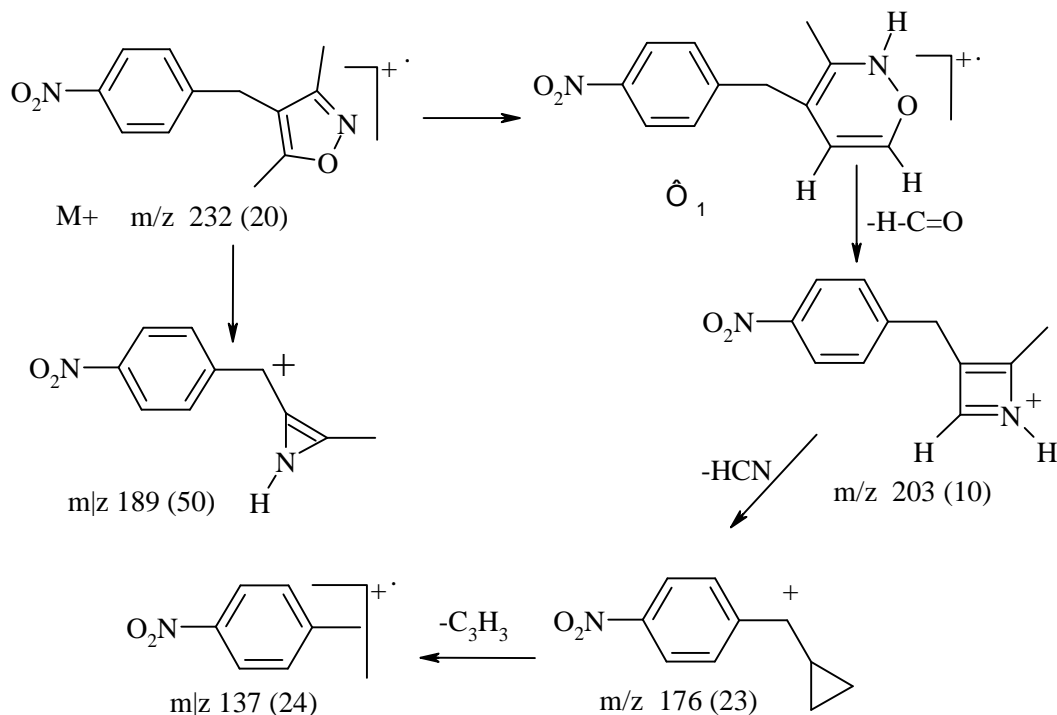
Это предположение подтверждается дальнейшей перегруппировкой с отщеплением молекулы CO_2 . Особенностью фрагментации 3,5-диметил-4-(4-нитробензил)изоксазола **5 в**, представленной на схемах 7 и 8, является характерный процесс, затрагивающий нитрогруппу, типичный для производных нитробензола.

Схема 7



Еще одной особенностью фрагментации молекулярного иона **5в** является предварительная перегруппировка, приводящая к расширению кольца, заканчивающаяся экструзией формильного радикала.

Схема 8



На основании анализа спектральных данных можно полагать, что фурановый цикл более устойчив в процессах фрагментации, чем изоксазольный цикл, в свою очередь изоксазольное кольцо менее устойчиво к фрагментации, чем нитробензольное кольцо.

Особенностью фрагментации молекулярного иона соединения **6в** является отщепление нитрофенильного радикала с потерей массы в 136 дальтон, что не наблюдалось в спектрах нитробензилизоксазола **5в** (схема 9). Далее катион Φ_1 последовательно теряет молекулы CO и HCN и превращается в устойчивый азотопилиевый катион Φ_4 .

Еще одна особенность фрагментации молекулярного иона **6в** – последовательный отрыв метильной группы от пиридинового кольца и нитрогруппы от бензольного кольца, приводящий к катион-радикалу с m/z 222 (схема 10).

Схема 9

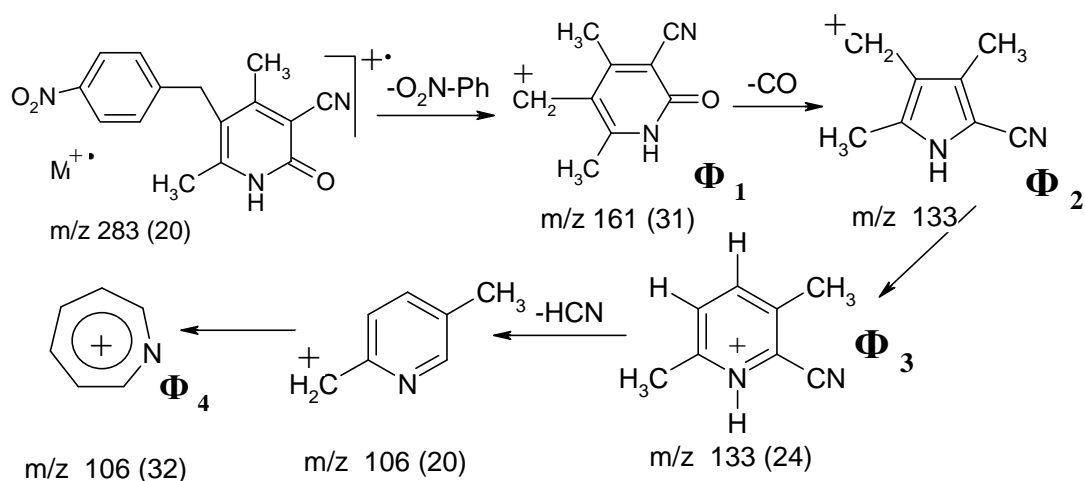
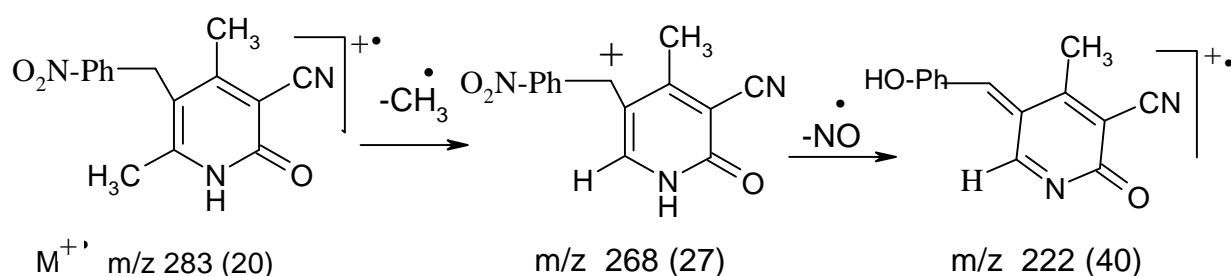
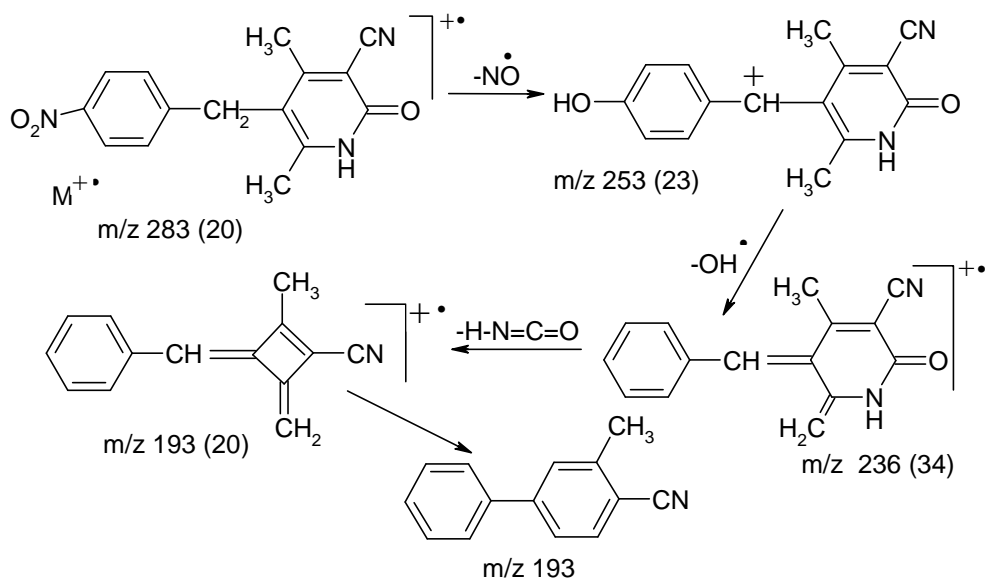


Схема 10



Другое направление фрагментации молекулярного иона пиридинона **8** обусловлено типичным для нитробензильных производных процессом фрагментации, затрагивающим нитрогруппу (схема 11).

Схема 11



Рострегулирующую активность соединений определяли на семенах озимой пшеницы в системе лабораторного скрининга.

В процессе исследований определяли оптимальную ростактивирующую дозу соединений, влияние на всхожесть семян, воздействие на ростовые и синтетические процессы проростков. Соединения применяли в виде водных растворов путем предпосевной обработки семян.

Установлено, что в диапазоне изученных концентраций 0,01 – 0,0001 мас.%, испытанные соединения обладают рострегулирующей активностью.

В оптимальных рострегулирующих концентрациях все исследуемые соединения улучшают посевные качества семян озимой пшеницы и оказывают влияние на рост проростков (таблица 5).

Соединение **3a** в оптимальной стимулирующей рост дозе 0,005 мас.% увеличивает энергию прорастания семян на 15%, длину побеговой системы 7-дневных проростков – на 7,2 %, корней – на 41,2 % и их массу – на 24,5 и 28,9 %, соответственно в сравнении с контролем (без обработки семян препаратами).

Соединение **2a** в оптимальной ростстимулирующей дозе 0,001 мас. % увеличивает энергию прорастания семян на 9 %, длину побеговой системы 7-дневных проростков на 11,0 %, не оказывая влияние на рост корней проростков, и их массу – на 6,2 и 36,9 %, соответственно в сравнении с контролем.

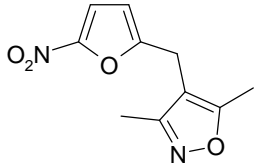
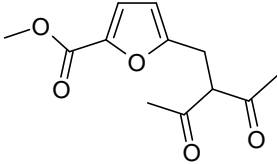
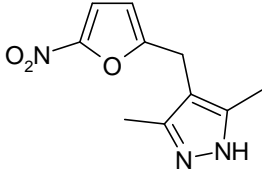
Замена пиразольного фрагмента на изоксазольный в молекуле 2,4-диметил-3-(5-нитрофурфурил)-пиразола уменьшает ростстимулирующий эффект воздействия его на проростки.

Замена нитрогруппы на метоксикарбонильную в положении 5 фуранового кольца и изоксазольного фрагмента на 2,4-пентадион изменяет

донорно-акцепторные отношения в проростках и активизирует рост как побеговой, так и корневой системы.

Таблица 5

Характеристика биологических свойств исследуемых соединений

№	Соединение	Вид активности
3 а		Рострегулирующая (аналог гиббереллина) Патент РФ 2139871
1 в		Рострегулирующая (стимулятор роста) Патент РФ2191180
2а		Рострегулирующая (аналог гиббереллина) Патент РФ 2139872

Экспериментальная часть

ИК спектры записаны на спектрофотометре Sprecord-M80 в области 3600 – 650 см⁻¹, кюветы NaCl, KBr, LiBr. Кристаллические вещества для регистрации спектра использовали в виде пасты в вазелиновом масле. Интерпретацию спектров проводили согласно [63].

Спектры ЯМР ¹H регистрировали на приборах Tesla BS-467 (60 Гц), Tesla BS-487 (80 Гц), Bruker WM 300 (300 МГц). Использовались растворители : CDCl₃, ДМСО. Интерпретацию спектров проводили согласно [63].

Масс спектры получены на масс-спектрометре Varian MAT-112 и Varian CH-6 с прямым вводом образца в ионизирующую камеру и энергией ионизирующих электронов 70 эВ. Температура ионизационной камеры 70-

200 °С. Элементный анализ осуществляли на анализаторе «Carlo-Erba» модели 1102.

2,4-Диметил-3-(5-*R*-фурфурил)пиразол (2 а-в) К раствору 0,01 моль 3-(5-*R*-фурфурил)-2,4 пентандиона **3** в 10 см³ этанола добавляют 0,62 см³ (0,01 моль) гидразин-гидрата с массовой долей 52 % и 2-3 капли уксусной кислоты. Реакционную смесь кипятят 2-2,5 часа с обратным холодильником, растворитель частично упаривают при комнатной температуре, осадок отфильтровывают. Дополнительное количество соединения **2a** получают последующим упариванием растворителя при комнатной температуре. Получают 73-95 % соединений **2**.

3-Метил-4-(5-*R*-фурфурил)4,5-дигидро-1 H -5-пиразолон (4 а-в). К раствору 0,01 моль соединений **4** в 10 см³ этанола добавляют 0,62 см³ (0,01 моль) гидразин-гидрата с массовой долей 52 % и 2-3 капли уксусной кислоты. Реакционную смесь кипятят 2-2,5 часа с обратным холодильником, растворитель частично упаривают при комнатной температуре, осадок отфильтровывают. Дополнительное количество соединения **6a** получают последующим упариванием растворителя при комнатной температуре. Получают 77-87% соединений **6**.

2,4-Диметил-3(5-*R*-фурфурил)изоксазол (5 а-в). К раствору 0,01 моль соединений **3** в 10 см³ этанола добавляют 0,33 г (0,01 моль) гидроксилamina и 1 см³ воды. Реакционную смесь кипятят 2-2,5 часа с обратным холодильником, растворитель частично упаривают при комнатной температуре, осадок отфильтровывают. Дополнительное количество соединения **7a** получают последующим упариванием растворителя при комнатной температуре. Получают 73-74% соединений **7**.

4,6-Диметил-5-(5-*R*-фурфурил)-2-оксо-1,2-дигидро-3-пиридинкарбонитрил (6 а-в). К раствору 0,01 моль соединений **3** в 10 см³ этанола добавляют 0,84 г(0,01 моль) цианацетамида и 0,28 г (0,05 моль) КОН, растворенного в

2 мл этанола. Реакционную смесь кипятят 3-3,5 часа с обратным холодильником, растворитель частично упаривают при комнатной температуре, осадок отфильтровывают. Получают 65 - 78% соединения 8.

Автор благодарен Крапивину Г.Д. и Лысенко Л.И. за интерпретацию масс-спектров.

Список литературы

1. Шаранин Ю.А. Реакции арилиденцианоацетамидов с несимметричными 1,3-дикарбонильными соединениями. Ю.А. Шаранин, А.М. Шестопалов, Л.А. Родиновская, В.Н. Нестеров, В.Е. Шкловер, Ю.Т. Стручков, В.К. Промоненков, В.П. Литвинов // Журн. орган. химии. – 1986. – Т. 22. – Вып. 12. – С. 2600-2609.
2. Шаранин Ю.А. Реакции циклизации нитрилов Замещенные 3-циано-4-(3- и 4-пиридил)-2(1H)- пиридинтионы / Ю.А. Шаранин, А.М. Шестопалов, В.П. Литвинов, В.Ю. Мортиков, Л.А. Родиновская, М.П. Гончаренко, В.К. Промоненков // Журн. орган. химии. – 1986. – Т. 22. – №. 9. – С. 1962-1971.
- 3 Grigg R., Scott R., Stevenson P. Reactions of some 2(1H)-pyridones synthesized from 3,4-methylenedioxybenzylidene- and 4-nitrobenzylidene-p-isopropylacetophenone. J. Chem.Soc., Perkin Trans. 1988,1,p.1357.
4. Barhdadi R., Gal J., Heintz M., Troupel M., Perichon J. Contribution to the study of cyclocondensation of cyanoacetic acid derivatives. Tetrahedron Lett., 1993, 49 (23), 5091-5098.