

УДК 547.772

СИНТЕЗ И СВОЙСТВА НОВЫХ БИС- И АЛЛИЛ ПРОИЗВОДНЫХ 3-АЛКИЛ-5-ДИАЛКИЛАМИНОМЕТИЛПИРОЗАЛИНОВ**А.Р. Караева, А.Г. Алиев, Р.А. Гаджилы, Б.А. Мамедов***Институт полимерных материалов Национальной АН Азербайджана
АЗ 5004, Сумгаит, ул. С.Вургуна, 124; e-mail: ipoma@science.az**Поступила в редакцию 05.01.2018*

Путем взаимодействия 1-алкил-4-амино-бут-2-ен-1-онов с гидразингидратом были синтезированы 3-алкил-5-диалкиламинометилпиразолины. Изучена реакция 3-алкил-5-диалкиламинометилпиразолинов с дибромэтаном и аллил бромидом. Реакции проводили в присутствии КОН в водной среде при относительно низких температурах. Выходы целевых продуктов достаточно высокие и составляют 63-70%. Структуры синтезированных соединений подтверждены методами ИК и ЯМР ¹H спектроскопии. Установлено, что новые производные пиразолинов показывают высокую биологическую активность. Их биологическая активность заметно выше активности исходных пиразолинов.

Ключевые слова; биспиразолины, гидразингидрат, алкилирование, аллилпиразолины, биологическая активность.

ВВЕДЕНИЕ

Пиразольное кольцо входит в состав многих современных биологических активных веществ. Многочисленные соединения, которые содержат в своей молекуле фрагменты пиразолина, были выделены из различных природных объектов. Следует отметить, что фрагменты пиразолина и продуктов его восстановления содержатся в молекулах фармакологических препаратов, обладающих болеутоляющим, противовоспалительным [1], антибактериальным и др. действием [2]. Производные пиразолина нашли применение также в качестве красителей, люминофоров, лигандов [3]. В тоже время большой научный и практический интерес вызывают органические соединения, содержащие в своем составе

два и более пиразолиновых циклов, так как на их основе получают полиядерные комплексы, координационные полимеры, обладающие целым рядом ценных свойств [4-5]. Полипиразолинсодержащие лиганды изучены недостаточно в связи с их труднодоступностью, однако поиск новых подходов к синтезу представителей этого класса веществ не ослабевает и актуален. В настоящее время интенсивно продолжают исследования в области синтеза новых синтонов для получения производных пиразолина, в том числе биспиразолинов. Из литературы известно [6], что по биологической активности биспиразолины более эффективны, чем монопиразолины.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Нами синтезированы аллилпиразолины и цепочносвязанные биспиразолины. Биспиразолины получали в суперосновной среде КОН-ДМСО. Этот метод был использован ранее для синтеза ди(пиразол-1-ил)алканов [7].

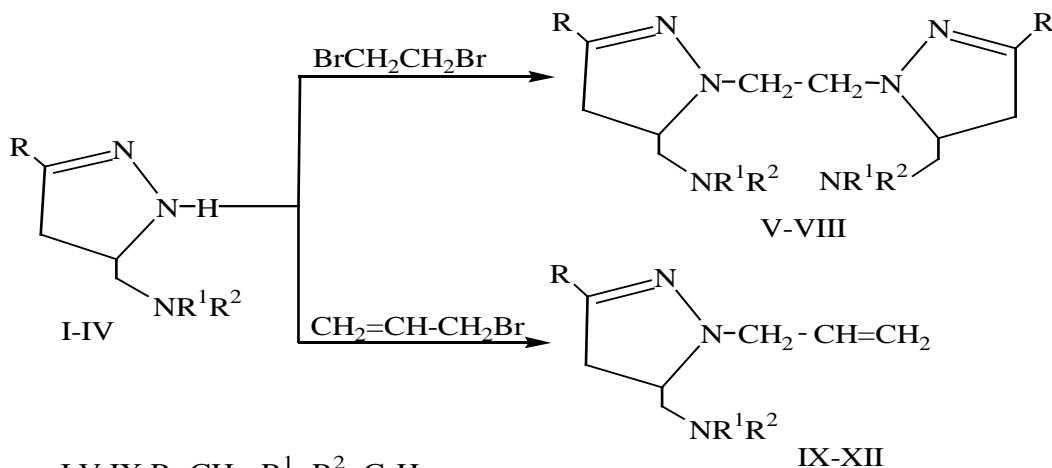
3-алкил-5-диалкиламинометилпиразолины (I-IV) ранее были получены нами

известным методом путем взаимодействия 1-алкил-4-амино-бут-2-ен-1-онов с гидразингидратом [8]. Реакцией алкилирования 3-алкил-5-диалкиламинометилпиразолины (I-IV) с дибромэтаном в среде КОН-ДМСО получены биспиразолины (V-VIII). Как известно, кетоны являются легко доступным синтоном для получения

разнообразных ациклических и гетероциклических соединений. На их основе были синтезированы непредельные спирты, аминокетоны, производные пиразола и пиразолина, изоксазола, никотиновой кислоты и т.д. [9-10].

С целью получения новых

производных пиразолина с аллильной группой изучено взаимодействие 3-алкил-5-диалкиламинометилпиразолинов (I-IV) с аллилбромидом. Установлено, что это реакция в щелочной среде приводит к получению 3-алкил-1-аллил-5-диалкиламинометилпиразолинов (IX-XII).



- I, V, IX R=CH₃, R¹=R²=C₂H₅.
 II, VI, X R=CH₃, R¹=R²=(CH₂)₂O(CH₂)₂.
 III, VII, XI R=C₂H₅, R¹=R²=C₂H₅.
 IV, VIII, XII R=C₂H₅, R¹=R²=(CH₂)₂O(CH₂)₂.

Структура синтезированных пиразолинов (I-XII) подтверждена данными элементного анализа, ИК и ЯМР¹H спектроскопией, чистота контролировалась

с помощью ТСХ. Типичные ИК и ЯМР¹H спектры исходных и синтезированных производных пиразолина приведены на рисунках 1-3.

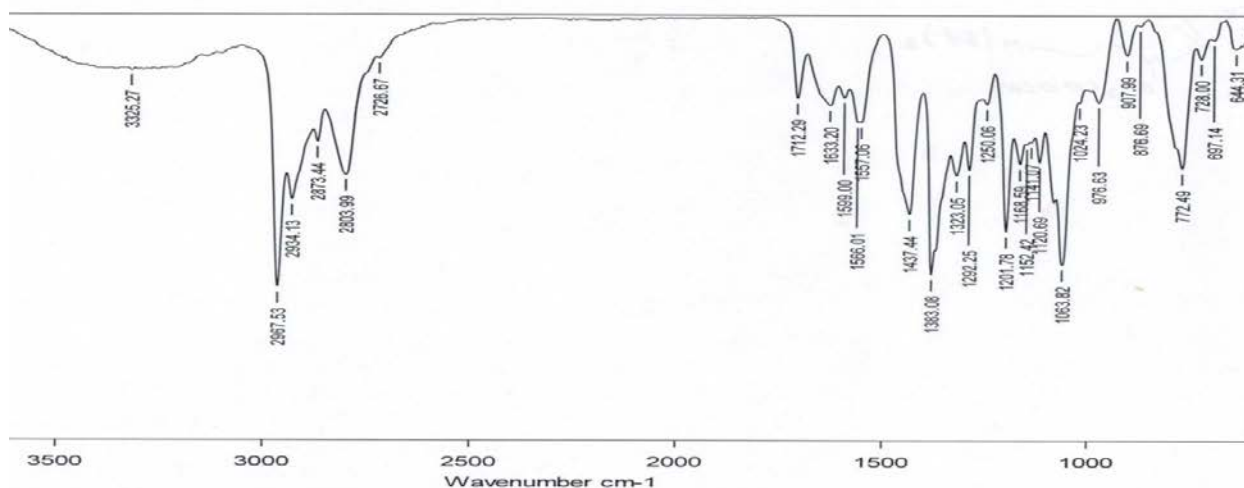


Рис .1. ИК спектр 3-метил-5-диэтиламинометилпиразолина (I)

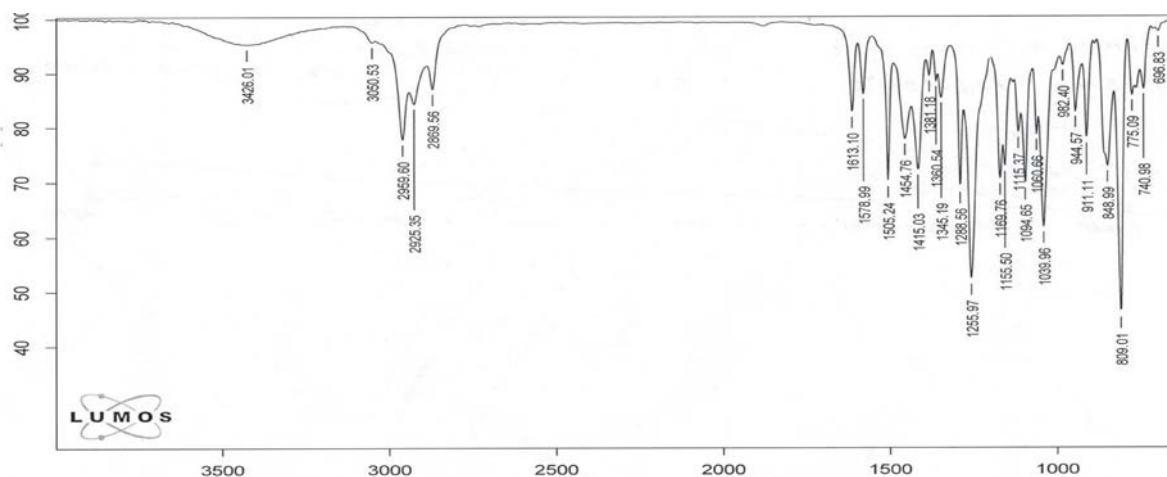


Рис.2. ИК спектр 1,2-бис(3-метил-5-диэтиламинометилпиразолин-1-ил)-этана (V)

При сравнении ИК спектров полученных бис (V-VIII) и аллил-пиразолинов (IX-XII) и исходных 3-алкил-5-диалкиламинометилпиразолинов видно, что в спектрах продуктов реакции исчезают полосы поглощения NH групп в области

3310-3308 cm^{-1} . При этом появляются характерные сигналы биспиразолинов: 1630, 1579, 1505 ($\text{C}=\text{N}$) и аллил-пиразолинов -1630, 1525 ($\text{C}=\text{N}$), 2950 ($\text{CH}_{\text{пиразолин}}$), 3316 (NH), 1256, 1190 ($\text{C}-\text{O}$).

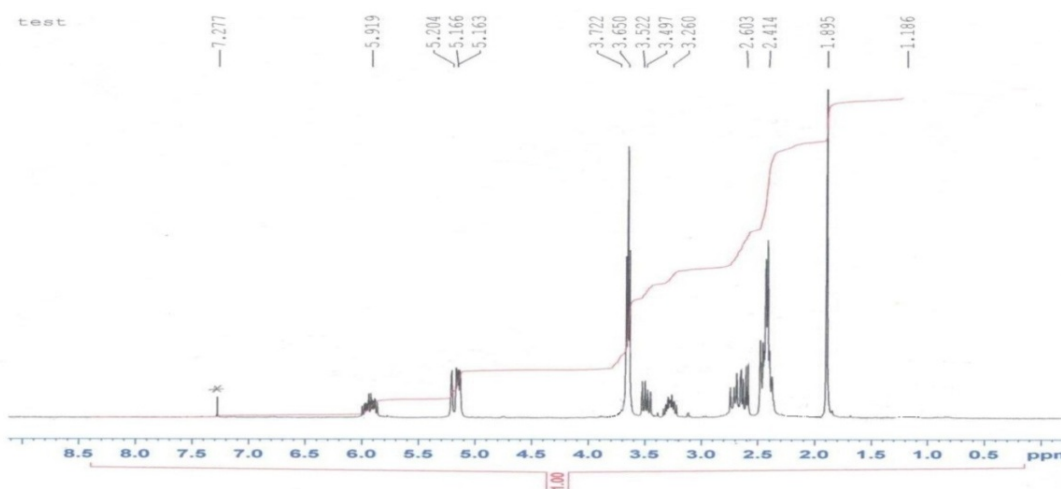


Рис. 3. ЯМР¹H спектр 3-метил-1-аллил-5-морфолинометилпиразолина (X)

В ЯМР¹H спектре 1,2-бис(3-метил-5-диэтиламинометилпиразолин-1-ил)-этана (V) обнаружены сигналы δ м.д.: 0.85т [6H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$], 1.82с (3H, CH_3), 2.08-2.56м [10H, $(\text{CH}_2)_2$, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$], 3.58м (1H, CH). А в ЯМР¹H спектре 3-метил-1-аллил-5-морфолинометилпиразолина (X) наблюдаются сигналы: 1.89с (3H, CH_3), 2.41-2.60м [8H, CH_2N , $\text{N}(\text{CH}_2)_3$], 3.26м

(1H, CH), 3.49-3.72м (2H, CH_2), 5.70д (2H, $=\text{CH}_2$), 5.91м (1H, $=\text{CH}$).

Антимикробные свойства 3-алкил-5-диалкиламинометилпиразолинов и их полученных производных исследованы методом серийного разбавления, т.е. 1.0%-ный раствор испытуемого соединения разбавлен в соотношениях 1:100, 1:200, 1:400 и 1:800. Их антимикробное действие были сравнены с широко применяемыми в

медицине этанолом, 1.0%-ными растворами фенола, хлорамина и нитрофунгина. В качестве тест культуры использованы *St. aureus*, *E-coli*, *Ps. aeruginosa* и *Cand. albicans*. Выяснено, что соединения со степенью разбавления 1:100 проявляют очень сильную антимикробную активность ко всем использованным тест-культурам. Обнаружено антимикробная активность

при разбавлении 1:200 к *Ps. aeruginosa* и *E-coli* (время экспозиции 20 мин.), а при разбавлении 1:400 к *Ps. aeruginosa* (время экспозиции 20 мин.) и *E-coli* (время экспозиции 40 мин.).

Антимикробная активность синтезированных бис- и аллилпроизводных в 1.3-1.5 раза выше, чем у исходных 3-алкил-5-диалкиламинометилпиразолинов.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Методика синтеза

1,2-Бис(3-*R*-5-диалкиламинометилпиразолин-1-ил)-этаны (V-VIII). Смесь 3.4 гр (0.06 моль) КОН и 20 мл ДМСО перемешивали 15 мин., добавляли 6.8 гр (0.04 моль) 3-метил-5-диэтиламинометилпиразолина (I) и перемешивали еще 25 мин при 20-25°C. Затем при перемешивании медленно добавляли 1.54 мл (0.06 моль) 1,2-дибромэтана, не допуская повышения температуры в течение 1 ч выше 28-30°C. Затем реакцию массу выливали в воду и продукт реакции экстрагировали бензолом. Объединяли органической слой и бензольные вытяжки и сушили K_2CO_3 , перегоняли в вакууме. Выход соединений 60-66%.

3-Алкил-1-аллил-5-диалкиламинометилпиразолины (IX-XII). К смеси 3.4 гр (0.02 моль) 3-метил-5-диэтиламинометилпиразолина (I), 1.7 гр (0.03 моль) КОН в 20 мл воды и 20 мл этанола при перемешивании по каплям добавляли 0.02 моль аллилбромида. Реакционную смесь интенсивно перемешивали 2 ч. при температуре 35-40°C. После охлаждения массу выливали в воду и продукт экстрагировали бензолом. Экстракты объединяли и сушили $MgSO_4$. После отгонки растворителей водоструйным насосом подвергали вакуумной перегонке.

Физико-химические показатели синтезированных бис- и аллилпиразолинов приведены в таблице 1.

Таблица 1. Физико-химические показатели бис- и аллилпиразолинов

№	Формула	Т.кип., °С/мм. рт. ст.	n_D^{20}	d_4^{20}	Найдено,% Вычислено,%			Выход,%
					С	Н	N	
V	$C_{20}H_{40}N_6$	124-126 ⁰ /2мм	1.5087	1.0409	<u>65.94</u> 65.93	<u>10.99</u> 10.98	<u>23.30</u> 23.08	67
VI	$C_{22}H_{44}N_6$	141-143 ⁰ /2мм	1.5062	0.9847	<u>66.29</u> 67.35	<u>11.09</u> 11.22	<u>20.10</u> 21.43	65
VII	$C_{20}H_{36}N_6O_2$	160-162 ⁰ /3мм	1.5105	0.9519	<u>62.07</u> 61.22	<u>9.68</u> 9.18	<u>22.09</u> 21.43	66
VIII	$C_{22}H_{40}N_6O_2$	170-172 ⁰ /2мм	1.5084	вязкий	<u>63.11</u> 62.86	<u>9.74</u> 9.52	<u>19.68</u> 20.00	63
IX	$C_{12}H_{23}N_3$	137-139 ⁰ /3мм	1.5065	1.0413	<u>67.75</u> 68.89	<u>11.17</u> 11.00	<u>19.85</u> 20.09	70
X	$C_{13}H_{25}N_3$	153-154 ⁰ /4мм	1.5048	0.9825	<u>69.13</u> 69.94	<u>11.39</u> 11.21	<u>18.46</u> 18.83	64
XI	$C_{12}H_{21}N_3O$	166-168 ⁰ /3мм	1.5136	0.9946	<u>63.85</u> 64.57	<u>9.61</u> 9.42	<u>18.46</u> 18.83	68
XII	$C_{13}H_{23}N_3O$	179-181 ⁰ /4мм	1.5130	0.9837	<u>65.10</u> 65.82	<u>9.86</u> 9.70	<u>17.03</u> 17.72	65

REFERENCES

1. Janin Y.L. Preparation and chemistry of 3/5-halogenopyrazoles. *Chem. Rev.* 2012, 112(7), pp. 3924-3958.
2. Maged A.A., Bayomi S.M., El-Sherbeny M.A., Abdel-Aziz J.M., ElTahir K.E., George S.G. Synthesis, anti-inflammatory, analgesic, COX-1/2 inhibition activities and molecular docking study of pyrazoline derivatives. *Bio. & Med.Chem.*, 2016, vol. 24, pp. 2032-2042.
3. Mashkovskiy M.D. Medicinal products. Moscow: Novaya volna Publ. 2002, vol. 2, 544 p.
4. Wang L., Michelin C., Chambron J.C. Synthesis and Functional Group Transformations of Tris(pyrazol-1-yl)methane (Tpm) and -ethane (Tpe) Derivatives for the Preparation of Sterically Hindered Chelating Macrobicycles. *Synthesis*. 2009, vol. 20, pp. 3419-3426.
5. Matthew P. Conley, Christopher T. Burns and Richard F. Jordan. Mechanism of ethylene oligomerization by a cationic palladium(II) alkyl complex that contains a (3,5-Me₂-pyrazolyl)₂CHSi(*p*-tolyl)₃ ligand. *Organometallics*. 2007, vol. 26, pp. 6750-6759.
6. Levkovskaja G.G., Bozhenkov G.V., Larina L. I., A new synthesis and properties of 3-alkyl-, 3-chloroalkyl-, 3-perfluoroalkyl and 3-aryl-1-methyl-(5-halo) pyrazoles from chlorine (bromine) of vinylketones and N,N-dimethylhydrazine. *Zhurnal organicheskoi khimii -Russian Journal of Organic Chemistry*. 2002, vol.38, no.10, pp. 1554-1559.
7. Domina G.A., Potapov A.S, Hlebnikov A.N, Ogorodnikov V.D. Synthesis of 1,8-di (pyrazole 1-il) -3,6-dioxaoctane and its derivatives. *Zhurnal organicheskoi khimii - Russian Journal of Organic Chemistry*. 2009, vol. 45, no. 8, pp.1232-1236.
8. Hadhili R.A., Azizov A.H., Zeynalova S.K., Karayev Z.O., Karayeva A.R., Aliyev A.G. Studies on synthesis, reactions and antimicrobial activities of 3-alkil-5-dialkilaminometil pyrazolines. *Eur. Chem. Bull.* 2015, vol. 4, no. 10-12, pp. 535-538.
9. Hadjili R.A, Mekhtiyeva T.S. Synthesis and properties of 1-alkyl-4-chloro-2-buten-1-ols. *Kimya Problemleri – Chemical Problems*. 2004, no. 2, pp. 32-35. (In Azerbaijan).
10. Aliev A.G., Hadjili R.A. Research into R-β,γ-dichlorine-1-propenylketones interaction reaction with 4-aminopyridine. *Kimya Problemleri – Chemical Problems*. 2009, no.4, pp. 608-613. (In Azerbaijan).

3-ALKİL-5-DİALKİLAMİNOMETİLPIROZALİNİN YENİ BİS- VƏ ALLİL TƏRKİBLİ BİRLƏŞMƏLƏRİNİN SİNTEZİ VƏ XASSƏLƏRİ

A.R. Qarayeva, Ə.H. Əliyev, R.Ə. Hacılı, B.Ə. Məmmədov

AMEA Polimer Materialları İnstitutu

Az 5004, Sumqayıt ş., s.Vurğun küç., 124: e-mail: ipoma@science.az

1-Alkil-4-amino-but-2-en-1-onlarla hidrazin hidratın qarşılıqlı təsirindən 3-alkil-5-dialkilaminometilpirozalinlər sintez olunmuşdur. Alınmış 3-alkil-5-dialkilaminometilpirozalinlərin dibrometanla və allil bromidlə reaksiyası öyrənilmişdir. Reaksiya KOH-ın su məhlulunda aşağı temperaturda aparılmışdır. Alınan birləşmələrin çıxımı təqribən 63-70% olmuşdur. Sintez olunmuş birləşmələrin quruluşu İQ və NMR¹H sprektoskopiya üsulu ilə öyrənilmişdir. Müəyyən olunmuşdur ki, pirozalinin alınmış yeni törəmələri yüksək bioloji fəallıq göstərilir. Onların bioloji fəallığı aralıq məhsul pirozalinlərdən yüksəkdir.

Açar sözlər: bispirozalinlər, hidrazin hidrat, allilpirozalinlər, bioloji fəallıq, allilləşmə reaksiyası

**SYNTHESIS AND PROPERTIES OF NEW BIS- AND ALLYL DERIVATIVES
OF 3-ALKYL-5-DIALKYLAMINOMETHYLPYRAZOLINES**

A.R. Karayeva, A.G. Aliyev, **R.A. Hajily**, B.A. Mamedov

*Institute of Polymer Materials of the National Academy of Sciences of Azerbaijan
AZ5004, Sumgait, S.Vurgun str.124, e-mail: ipoma@science.az*

3-alkyl-4-dialkylaminomethylpyrazolines have been synthesized through the interaction of 1-alkyl-4-amino-but-2-en-1-ones with hydrazine hydrate. The reaction of 3-alkyl-5-dialkylaminomethylpyrazoline with dibromoethane and allyl bromide has been studied. The reactions were carried out in the presence of KOH in aqueous medium at relatively low temperatures. Yields of end products are sufficiently high to make up 63-70%. Structures of synthesized compounds have been confirmed by IR- and NMR ¹H-spectroscopy methods. It revealed that the new derivatives of pyrazolines show higher biological activity. Their biological activity is obviously higher than that of initial pyrazolines.

Keywords: bis-pyrazolines, hydrazine hydrate, allylation, allyl pyrazolines, biological activity