

СИНТЕЗ 3-АЛКИЛ-5-(ДИЭТИЛАМИНОМЕТИЛ)-1-(1,3-ТИАЗОЛ)ПИРАЗОЛОВ

© 2024 г. А. Р. Караева, М. И. Шатирова*, Б. А. Мамедов,
Ш. Ф. Нагиева, Л. Я. Гаджиева

*Институт полимерных материалов Министерства науки и образования Азербайджанской Республики,
Азербайджан, 5004 Сумгаит, ул. С. Вургуна, 124
e-mail: mshatirova@mail.ru

Поступила в редакцию 21.06.2022 г.

После доработки 13.07.2022 г.

Принята к публикации 14.07.2022 г.

Реакцией 3-алкил-5-(диэтиламинометил)пиразолов с хлорангидридом монохлоруксусной кислоты синтезированы пиразолы с хлорметилкарбонильным заместителем. Благодаря присутствию в молекуле реакционноспособных COCH_2Cl групп пиразолы подвергнуты гетероциклизации с тиокарбамидами (тиобензамидом, тиокарбамидом и фенилтиокарбамидом) в присутствии триэтиламина в среде этанола, в результате получены ранее неизвестные 3-алкил-5-диэтиламинометил-1-(1,3-тиазол)замещенные производные пиразола.

Ключевые слова: пиразолы, тиокарбамиды, тиазолы, гетероциклизация, фармакофорные группы

DOI: 10.31857/S0514749224010091, **EDN:** EMXWFD

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время производные пиразола активно используются в органической химии. Молекулы, содержащие в своей структуре пиразольное кольцо, проявляют широкий спектр биологической активности: антибактериальной, антиоксидантной, противодиабетической, антидепрессантной, антиаритмической, противораковой, противовоспалительной, противогрибковой, обезболивающей, противовирусной, жаропонижающей, гербицидной и др. [1–8]. Необходимо отметить, что жизненно важные лекарственные средства, такие как антипирин, анальгин, амидопирин, цефекоксиф, фипронил, римонабант и другие, обладают лечебным эффектом, за который отвечает молекула пиразола [9–11].

Известно, что комбинация фармакофорных групп с одинаковыми свойствами обладает более выраженной биологической активностью. Пиразолы, содержащие в молекуле тиазольные

фрагменты, способны проявлять эффективные противовирусные, антибактериальные, противогрибковые и другие свойства [12–16], поэтому исследования в области синтеза новых производных такого ряда соединений представляют как научный, так и практический интерес.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Цель нашей работы заключалась в получении производных пиразола, содержащих в молекуле гетероциклический фрагмент тиазола. В связи с этим использовали один из распространенных методов получения 1,3-тиазолов [17, 18]. В первую очередь нами были синтезированы 3-алкил-5-(диэтиламинометил)пиразолы с хлорметилкарбонильным заместителем (**1**, **2**) в положении 1 соответственно (схема 1) [19–21].

Синтезированные 3-алкил-5-(диэтиламинометил)-1-(2-хлорметилкарбонил)пиразолы **1**, **2** оказались удобными синтонами для получения

1,3-тиазольного цикла. Установлено, что атом хлора и карбонильная группа в молекуле пиразола **1**, **2**, находящиеся в хлорметилкарбонильной цепочке, обладают высокой подвижностью. Реакция протекает при взаимодействии пиразолов **1**, **2** с тиобензамидом, тиокарбамидом и фенилтиокарбамидом в присутствии эквимольного количества триэтиламина в среде этилового спирта и приводит к образованию соответствующих новых производных 1-(1,3-тиазол)пиразола **3–8** с выходами 69–72% (схема 2).

Состав полученных соединений **3–8** установлен на основании данных элементного анализа, структура и молекулярная масса подтверждены методами ИК, ЯМР ^1H , ЯМР ^{13}C спектроскопии. В ИК спектрах всех синтезированных соединений отсутствуют полосы поглощения в области $\nu = 1710\text{--}1735\text{ см}^{-1}$, относящиеся к карбонильной группе 1-(1-хлорметилкарбонил)пиразолов **1**, **2**, и при этом появляются полосы поглощения связи $\text{C}=\text{N}$ тиазольного кольца **3–8** с частотой $\nu = 1681\text{--}1664\text{ см}^{-1}$.

В ЯМР ^1H спектрах производных **3–8** исчезают синглеты COCH_2Cl (4.20–4.35 м.д.), принадлежащие исходному пиразолу, и появляются соответствующие синглетные сигналы в области $\delta = 7.75\text{--}7.54$ м.д. одного протона тиазольного ядра. Кроме сигнала пиразольного и тиазольного цикла, в спектрах соединений с фенилтиазольным заместителем **3**, **4** наблюдается мультиплетный сигнал ароматического кольца в области 7.05–7.49 м.д., фрагментам NH производных **7**, **8** соответствует уширенный синглет в области 9.95–10.15 м.д., а группа NH_2 связанного тиазольного цикла характеризуется синглетным сигналом в области 6.80–6.89 м.д. В спектрах ЯМР ^1H и ЯМР ^{13}C синтезированных соединений **3–8** наблюдаются другие характеристические сигналы атомов водорода и углерода в соответствующих областях δ , м.д.

ЭКСПЕРИМЕНАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры соединений **3–8** регистрировали на спектрометре “Furye-Nikolet Protoge-460” в интервале $400\text{--}4000\text{ см}^{-1}$. Спектры ЯМР ^1H сняты на спектрометре “Bruker Avance-500” в растворе

Схема 1

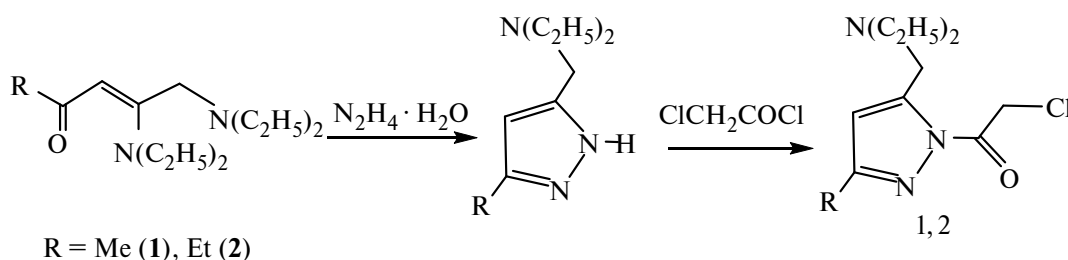
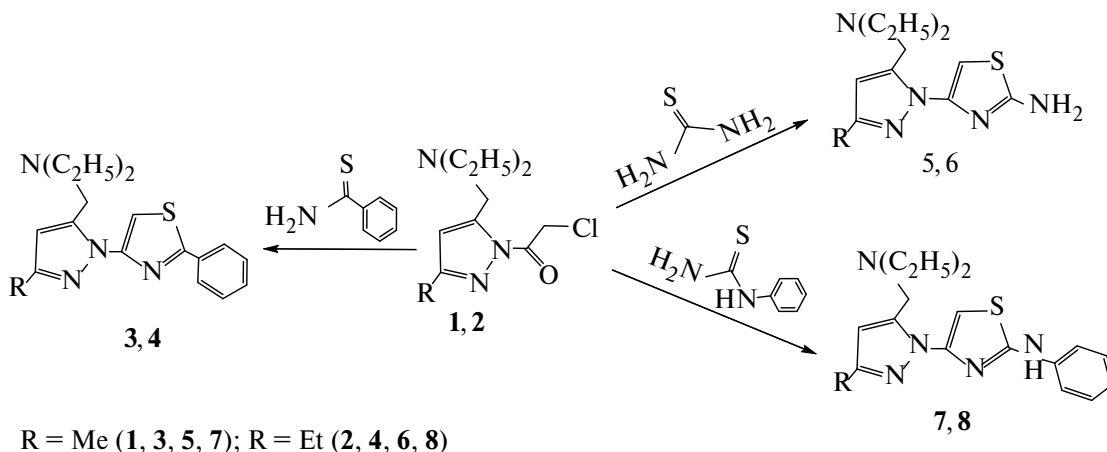


Схема 2



ДМСО- d_6 , химические сдвиги определены относительно ТМС. Чистоту синтезированных соединений контролировали методом ТСХ на пластинах Silufol UV-254.

3-Алкил-5-(диэтиламинометил)-1-(2-фенил(амино, фениламино)тиазол)пиразолы 3–8. *Общая методика.* К раствору 0.24 г (1 ммоль) 5-(диэтиламинометил)-1-(2-хлорметилкарбонил)-3-метилпиразола (или 5-(диэтиламинометил)-1-(2-хлорметилкарбонил)-3-этилпиразола) и 0.10 г (1 ммоль) триэтиламина в 30 мл этанола при перемешивании прибавляли 0.13 г (1 ммоль) тиобензамида или 0.07 г (1 ммоль) тиокарбамида, фенилтиокарбамид 0.15 г (1 ммоль). Полученную реакционную смесь кипятили 4–5 ч. После охлаждения до комнатной температуры осадок отфильтровывали, перекристаллизовывали из этанола и сушили на воздухе.

5-(Диэтиламинометил)-1-(2-фенилтиазол)-3-метилпиразол (3). Выход 0.22 г (69%). Желтые кристаллы, т.пл. 185–186°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3136 ($\text{CH}_{\text{пиразол}}$), 3085, 3050, 3032 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 1674 ($\text{C}=\text{N}$), 1619, 1453 ($\text{C}=\text{C}$, $\text{C}=\text{N}$). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.12 т (6H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, J 6.7 Гц), 2.03 с (3H, CH_3), 2.66 к (4H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, J 6.7 Гц), 3.48 с (2H, CH_2N), 6.08 с (1H $_{\text{пиразол}}$), 7.12–7.41 м (5H, Ph), 7.75 с (1H $_{\text{тиазол}}$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 11.2 (CH_3), 13.3 (2CH_3), 50.5 (2CH_2), 55.4 (CH_2), 102 ($\text{CH}_{\text{пиразол}}$), 120.5 ($\text{C}_{\text{тиазол}}$), 124.8 (CH_{Ar}), 127.4 (2CH_{Ar}), 131 (2CH_{Ar}), 140.9 ($\text{C}_{\text{пиразол}}$), 143 (C_{Ar}), 145.2 ($\text{C}_{\text{пиразол}}$), 159.7 ($\text{C}_{\text{тиазол}}$), 171 ($\text{C}_{\text{тиазол}}$). Найдено, %: C 65.75; H 6.98; N 17.97; S 9.21. $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{S}$. Вычислено, %: C 66.25; H 6.74; N 17.17; S 9.81.

5-(Диэтиламинометил)-1-(2-фенилтиазол)-3-этилпиразол (4). Выход 0.23 г (68%). Желтые кристаллы, т.пл. 192–193°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3146 ($\text{CH}_{\text{пиразол}}$), 3095, 3045, 3030 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 1679 ($\text{C}=\text{N}$), 1604, 1493 ($\text{C}=\text{C}$, $\text{C}=\text{N}$). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.08 т (6H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, J 6.9 Гц), 1.25 т (3H, CH_2CH_3 , J 6.9 Гц), 2.46 к (4H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, J 6.9 Гц), 2.96 к (2H, CH_2CH_3 , J 6.9 Гц), 3.38 с (2H, CH_2N), 6.20 с (1H $_{\text{пиразол}}$), 7.05–7.49 м (5H, Ph), 7.69 с (1H $_{\text{тиазол}}$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 12.2 (CH_3), 13 (2CH_3), 20.2 (CH_2), 49.8 (2CH_2), 54.8 (CH_2), 101.9 ($\text{CH}_{\text{пиразол}}$), 120 ($\text{C}_{\text{тиазол}}$), 124 (CH_{Ar}), 127 (2CH_{Ar}), 131.2 (2CH_{Ar}), 141.5 ($\text{C}_{\text{пиразол}}$), 144.2 (C_{Ar}), 146 ($\text{C}_{\text{пиразол}}$), 159 ($\text{C}_{\text{тиазол}}$), 171.5 ($\text{C}_{\text{тиазол}}$). Най-

дено, %: C 67.45; H 6.74; N 16.87; S 8.91. $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{S}$. Вычислено, %: C 67.05; H 7.04; N 16.47; S 9.41.

5-(Диэтиламинометил)-1-(2-аминотиазол)-3-метилпиразол (5). Выход 0.18 г (71%). Желтые кристаллы, т.пл. 156–157°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 2998 ($\text{CH}_{\text{пиразол}}$), 1680 ($\text{C}=\text{N}$), 1605, 1471 ($\text{C}=\text{C}$, $\text{C}=\text{N}$). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.01 т (6H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, J 6.9 Гц), 2.64 к (4H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, J 6.9 Гц), 3.35 с (2H, CH_2N), 6.12 с (1H $_{\text{пиразол}}$), 6.80 с (2H, NH_2), 7.65 с (1H $_{\text{тиазол}}$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 10.8 (CH_3), 13.3 (2CH_3), 50.5 (2CH_2), 55.4 (CH_2), 102 ($\text{CH}_{\text{пиразол}}$), 120.5 ($\text{C}_{\text{тиазол}}$), 140.9 ($\text{C}_{\text{пиразол}}$), 145.2 ($\text{C}_{\text{пиразол}}$), 159 ($\text{C}_{\text{тиазол}}$), 172 ($\text{C}_{\text{тиазол}}$). Найдено, %: C 54.05; H 6.78; N 26.03; S 12.46. $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{S}$. Вычислено, %: C 54.33; H 7.16; N 26.41; S 12.07.

5-(Диэтиламинометил)-1-(2-аминотиазол)-3-этилпиразол (6). Выход 0.19 г (69%). Желтые кристаллы, т.пл. 168–169°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3114 (NH_2), 2925 ($\text{CH}_{\text{пиразол}}$), 1681 ($\text{C}=\text{N}$), 1655, 1449 ($\text{C}=\text{C}$, $\text{C}=\text{N}$). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.01 т [6H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, J 7.1 Гц], 2.64 к [4H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, J 7.1 Гц], 2.55 к [4H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, J 7.1 Гц], 3.08 к (2H, CH_2CH_3 , J 7.1 Гц), 3.35 с (2H, CH_2N), 6.02 с (1H $_{\text{пиразол}}$), 6.89 с (2H, NH_2), 7.32 с (1H $_{\text{тиазол}}$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 12 (CH_3), 14 (2CH_3), 20 (CH_2), 51.8 (2CH_2), 55.1 (CH_2), 101.8 ($\text{CH}_{\text{пиразол}}$), 121.2 ($\text{C}_{\text{тиазол}}$), 141 ($\text{C}_{\text{пиразол}}$), 145.9 ($\text{C}_{\text{пиразол}}$), 160 ($\text{C}_{\text{тиазол}}$), 170 ($\text{C}_{\text{тиазол}}$). Найдено, %: C 55.18; H 7.03; N 25.76; S 11.98. $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{S}$. Вычислено, %: C 55.91; H 7.52; N 25.09; S 11.47.

5-(Диэтиламинометил)-1-(2-фениламинотиазол)-3-метилпиразол (7). Выход 0.24 г (72%). Желтые кристаллы, т.пл. 198–200°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3240 (NH), 3182 ($\text{CH}_{\text{пиразол}}$), 3065, 3025, 2955 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 1674 ($\text{C}=\text{N}$), 1619, 1453 ($\text{C}=\text{C}$, $\text{C}=\text{N}$). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.02 т (6H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, J 6.7 Гц), 2.02 с (3H, CH_3), 2.65 к (4H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, J 6.7 Гц), 3.48 с (2H, CH_2N), 6.08 с (1H $_{\text{пиразол}}$), 7.10–7.44 м (5H, Ph), 7.75 с (1H $_{\text{тиазол}}$), 10.15 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 11.9 (CH_3), 13.2 (2CH_3), 50 (2CH_2), 55 (CH_2), 102.1 ($\text{CH}_{\text{пиразол}}$), 120.9 ($\text{C}_{\text{тиазол}}$), 123.8 (CH_{Ar}), 125.4 (2CH_{Ar}), 129.1 (2CH_{Ar}), 140 ($\text{C}_{\text{пиразол}}$), 145 (C_{Ar}), 145.8 ($\text{C}_{\text{пиразол}}$), 159.7 ($\text{C}_{\text{тиазол}}$), 171.3 ($\text{C}_{\text{тиазол}}$). Найдено, %: C 62.84; H 6.96; N 20.28; S 9.65. $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{S}$. Вычислено, %: C 63.34; H 6.74; N 20.52; S 9.38.

5-(Диэтиламинометил)-1-(2-фениламино)-3-этилпиразол (8). Выход 0.25 г (70%). Желтые кристаллы, т.пл. 211–212°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3205 (NH), 3108 (CH_{пиразол}), 3042, 3025, 2992 (CH_{аром}), 1664 (C=N), 1618, 1443 (C=C, C=N). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 1.11 т (6H, N(CH₂CH₃)₂, *J* 6.9 Гц), 1.55 т (3H, CH₂CH₃, *J* 6.9 Гц), 2.41 к (4H, N(CH₂CH₃)₂, *J* 6.9 Гц), 2.86 к (2H, CH₂CH₃, *J* 6.9 Гц), 3.48 с (2H, CH₂N), 6.21 с (1H_{пиразол}), 7.15–7.64 м (5H, Ph), 7.54 с (1H_{тиазол}), 9.95 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 11 (CH₃), 13 (2CH₃), 20 (CH₂), 49 (2CH₂), 54 (CH₂), 101.9 (CH_{пиразол}), 120.5 (C_{тиазол}), 124.3 (CH, Ar), 125.9 (2CH, Ar), 129 (2CH, Ar), 141.2 (C_{пиразол}), 144.7 (C, Ar), 146 (C_{пиразол}), 161 (C_{тиазол}), 172.5 (C_{тиазол}). Найдено, %: C 64.62; H 6.73; N 19.14; S 9.45. C₁₉H₂₅NS. Вычислено, %: C 64.22; H 7.04; N 19.7; S 9.01.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Показано, что высокоподвижный хлорметилкарбонильный заместитель в молекуле 3-алкил-5-(диэтиламинометил)пиразолов подвергается гетероциклизации при взаимодействии с амидами (тиобензамидом, тиокарбамидом и фенилтиокарбамидом) в присутствии триэтиламина с образованием соответствующих новых производных 1-(1,3-тиазол)пиразола с выходами 69–72%. Синтезированные соединения, содержащие в молекуле комбинацию фармакофорных групп, можно рассматривать в качестве потенциальных биологически активных веществ и синтонов.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Караева Айнур Рамизовна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7115-2974>

Шатирова Махруза Исмаиловна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7305-9981>

Мамедов Вахтияр Аждарович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6135-832X>

Нагиева Шахла Фарзалиевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5714-0934>

Гаджиева Ламия Яхяевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1185-3255>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Hira A., Ameer F.Z., Sajjad A. *J. Chil. Chem. Soc.* **2020**, 65 (1), 4746–4753. doi 10.4067/S0717-97072020000104746
- Khalifa M.E., Gobouri A.A., Kabli F.M., Altalhi T.A., Almalki A. S.A., Mohamed M.A. *Molecules.* **2018**, 23 (12), 3285–3294. doi 10.3390/molecules23123285
- Dadiboyena S., Nefzi A. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, 46 (11), 5258–5275. doi 10.1016/j.ejmech.2011.09.016
- Bandgar B.P., Gawande S.S., Bodade R.G., Gawande N.M. Khobragade, C.N. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, 17 (24), 8168–8173. doi 10.1016/j.bmc.2009.10.035
- Abdellatif K.R.A., Fadaly W.A.A., Elshaier Y.A.M.M., Ali W.A.M., Kamel G.M. *Bioorg. Chem.* **2018**, 77, 568–578. doi 10.1016/j.bioorg.2018.02.018.
- Hassan S.Y. *Molecules.* **2013**, 18 (3), 2683–2711. doi 10.3390/molecules18032683.
- Кораблина Д.Д., Ворожцов Н.И., Свиридова Л.А., Каленикова Е.И., Медведев О.С. *Хим.-фарм. ж.* **2016**, 50 (5), 3–18. [Korablina D.D., Vorozhtov N.I., Sviridova L.A., Kalenikova E.I., Medvedev O.S. *Pharm. Chem. J.* **2016**, 50, 281–295.] doi 10.30906/0023-1134-2016-50-5-3-18
- Грапов А.Ф. *Усп. хим.* **1999**, 68 (8), 773–784. [Grapov A.F. *Russ. Chem. Rev.* **1999**, 68 (8), 697–707.] doi 10.1070/RC1999v068n08ABEN000510
- Машковский М.Д. *Лекарственные средства*, Москва: Новая волна, **2020**, 16, 1216.
- Jayanthi A., Anudurga G. *Pesticide Biochem. Physiol.* **2019**, 155, 90–100. doi 10.1016/j.pestbp.2019.01.011
- Chong Shi, Chaowei Ma, Haojie Ma, Xioqiang Zhou, Jinhui Cao, Yuxing. Fan, Guosheng Huang. *Tetrahedron.* **2016**, 72 (27–28), 4055–4058. doi 10.1016/j.tet.2016.05.034
- Abdalla M., Gomha S., Elaziz M.A., Serag N. *Turk. J. Chem.* **2016**, 40, 441–453. doi 10.3906/kim-1506-13
- Samar S.T., Mengyao L., Abdelbasset A.F. *Arkivoc.* **2020**, (i), 180–218. doi 10.24820/ark.5550190.p011.308
- Gomha S.M., Khalil K.D. *Molecules.* **2012**, 17 (8), 9335–9347. doi 10.3390/molecules17089335
- Cukurovali A., Yilmaz I., Gur S., Kazaz C. *Eur. J. Med. Chem.* **2006**, 41 (2), 201–207. doi 10.1016/j.ejmech.2005.01.013

16. Hamad Elgazwy A.S., Nassar E., Zaki M.Y. *Org. Chem. Curr. Res.*, **2012**, 1 (5), 112.
17. Hantzsch A., Weber J.H. *Ber. Deuts. Chem. Gesell.* **1887**, 20 (2), 3118–3132.
doi 10.1002/cber.188702002200
18. Hamed F.I., Mohamed A.A., Abouzied A.S. *OALib. J.* **2017**, 4 (5), 1–14.
doi 10.4236/oalib.1103526
19. Гаджилы Р.А., Дикусар Е.А., Алиев А.Г., Караева А.Р., Нагиева Ш.Ф., Поткин В.И. *ЖОрХ.* **2015**, 51 (4), 547–550. [Gadzhili R.A., Dikumar E.A., Aliev A.K., Karaeva A.R., Nagieva Sh.F., Potkin V.I. *Russ. J. Org. Chem.* **2015**, 51 (4), 530–533.]
doi 10.1134/S1070428015040120
20. Karayeva A.R. *Chem. Prob.* **2019**, 4 (17), 584.
doi 10.32737/2221-8688-2019-4-584-590
21. Гаджилы Р.А., Алиев А.Г., Караева А.Р., Нагиева Ш.Ф. *Третья всероссийская научная конференция “Успехи синтеза и комплексобразования”*, 21–25 апреля, Москва, **2014**, часть 1, 103.

Synthesis of 3-Alkyl-5-(diethylaminomethyl)-1-(1,3-thiazole)pyrazoles

A. R. Karayeva, M. I. Shatirova*, B. A. Mamedov, Sh. F. Nagieva, and L. I. Gadzhieva

*Institute of Polymer Materials of Ministry of Science and Education of Republic of Azerbaijan,
ul. S. Vurgun 124, Sumgait, AZ 5004 Azerbaijan
e-mail: mshatirova@mail.ru

Received June 21, 2022; revised July 13, 2022; accepted July 14, 2022

By the reaction of 3-alkyl-5-(diethylaminomethyl) pyrazoles with chloroanhydride of monochloroacetic acid, the pyrazoles with chloromethyl carbonyl substituent have been synthesized. Due to presence of reactive COCH_2Cl groups in a molecule, the pyrazoles have been subjected to heterocyclization with thiocarbamides (thiobenzamide, thiocarbamide and phenylthiocarbamide) in the presence of triethyleamine in a medium of ethanol, as a result of which the previously unknown 3-alkyl-5-diethylaminomethyl-1-(1,3-thiazol)substituted pyrazole derivatives have been obtained.

Keywords: pyrazoles, thiocarbamides, thiazoles, heterocyclization, pharmacophore groups