

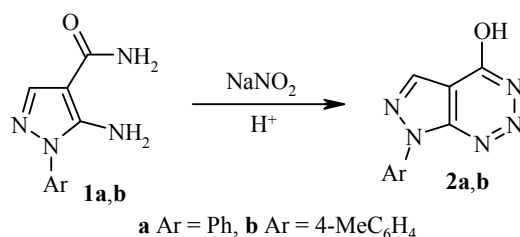
Б. М. Хутова, С. В. Ключко, А. О. Гуренко, А. Н. Василенко,
А. Г. Баля, Э. Б. Русанов^а, В. С. Броварец*

**ПРЕВРАЩЕНИЯ
7-АРИЛ-7Н-ПИРАЗОЛО[3,4-*d*][1,2,3]ТРИАЗИН-4-ОЛОВ
ПОД ДЕЙСТВИЕМ ПЕНТАОКСИДА, ПЕНТАСУЛЬФИДА
И ХЛОРОКСИДА ФОСФОРА**

Взаимодействием 7-арил-7Н-пиразоло[3,4-*d*][1,2,3]триазин-4-олов с пентаоксидом или пентасульфидом фосфора образуются 6-(5-амино-1-арил-1Н-пиразол-4-ил)-1-арил-1Н,4Н-пиразоло[3,4-*d*][1,3]оксазин-4-оны и 6-(5-амино-1-арил-1Н-пиразол-4-ил)-1-арил-1Н,4Н-пиразоло[3,4-*d*][1,3]тиазин-4-тионы соответственно. Реакция с хлороксидом фосфора приводит к 1-арил-5-хлор-1Н-пиразол-4-карбонилхлоридам, из которых синтезированы соответствующие амиды, гидразиды и замещенные 1,3,4-оксадиазолы.

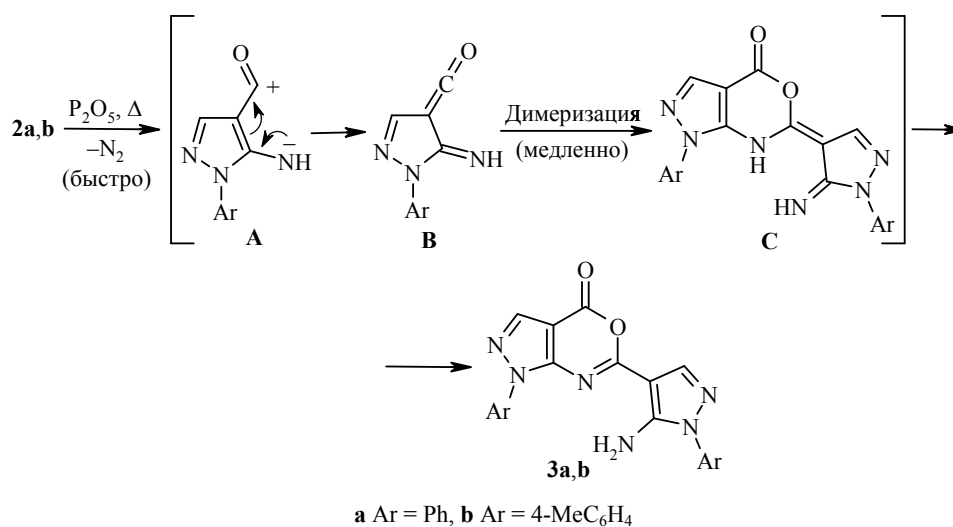
Ключевые слова: пентаоксид фосфора, пентасульфид фосфора, пиразоло-оксазины, пиразолотиазины, пиразолотриазины, хлороксид фосфора.

Многофункциональные гетероциклы, содержащие 1,2,3-триазиновый фрагмент, обладают широким спектром биологической активности [1–4], что, в свою очередь, стимулирует разработку методов синтеза новых типов гетероциклических систем на их основе. Настоящая работа посвящена исследованию синтетических возможностей малоизученных 7Н-пиразоло[3,4-*d*][1,2,3]-триазин-4-олов **2a,b**, в частности продуктов, образующихся при реакции этих соединений с фосфорсодержащими электрофилами: пентаоксидом, пентасульфидом и хлороксидом фосфора. Соединения **2a,b** были получены диазотированием 5-амино-1-арил-1Н-пиразол-4-карбоксамидов **1a,b** водным раствором нитрита натрия в смеси уксусной и соляной кислот [5] или в разбавленной соляной кислоте [6, 7].

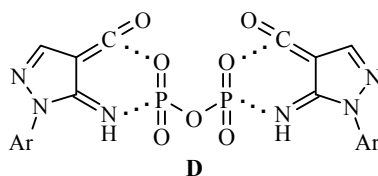


Нагревание пиразолотриазинолов **2a,b** с пентаоксидом фосфора в кипящем диоксане приводит к образованию замещенных пиразоло[3,4-*d*][1,3]оксазино-4-онов **3a,b** с выходами 35–38% (табл. 1). Подобная реакция известна для 3,4-дигидро-1,2,3-бензотриазинонов [8, 9].

Образование оксазинов **3a,b** можно представить как результат протекания ряда последовательных процессов: отщепление молекулы азота, образование кетенов **B**, димеризация в интермедиаты **C** вследствие [4+2]-циклоприсоединения и дальнейшая прототропная изомеризация.



Пентаоксид фосфора в данном процессе необходим, по-видимому, для стабилизации кетенов **B** за счёт образования интермедиатов типа **D**, которые медленно превращаются в конечные продукты **3a,b**.



Строение соединений **3a,b** доказано методами РСА и ЯМР спектроскопии. В спектрах ЯМР ¹H (табл. 2) 6-(5-амино-1-арил-1*H*-пиразол-4-ил)-1-арил-пиразоло[3,4-*d*][1,3]оксазин-4(1*H*)-онов **3a,b** присутствуют сигналы ароматических протонов, уширенный сигнал протонов группы NH₂ в области 6.78–6.93 м. д. и сигналы протонов пиразольных фрагментов (синглеты в области 7.94–8.02 и 8.32–8.41 м. д.). В спектрах ЯМР ¹³C оксазина **3b** имеются сигналы ядер углерода пиразольных колец, экзоциклической группы С=О (160.3 м. д.), а также сигналы алифатических и ароматических ядер углерода.

Для соединения **3b** был использован также комплексный ЯМР анализ (NOESY, COSY, HSQC, HMBC) (рис. 1, табл. 3). Сигналы 2D-спектроскопии NOESY 7.45 (H-2'',6'') ↔ 6.78 (NH₂), 7.75 (H-2''',6''') ↔ 6.78 (NH₂) и HMBC 7.94 (H-3') → 95.0 (C-4'), 7.94 (H-3') → 154.7 (C-5'), 8.32 (H-3) → 99.0 (C-3a), 8.32 (H-3) → 149.5 м. д. (C-7a) согласуются с предложенной структурой.

Рентгеноструктурное исследование соединения **3b** (рис. 2) показало, что 1,3-оксазин-6-оновый фрагмент в целом имеет геометрические характеристики, схожие с таковыми ранее исследованных соединений, содержащими этот цикл [10, 11].

Длина связи N(3)=C(4) 1.288(5) Å, что характерно для стандартной двойной связи C=N. В то же время длина связи N(3)–C(3) составляет 1.360(5) Å, что свойственно сопряжённым ароматическим систем. В целом, значения длин связей и валентных углов в пиразольных циклах соответствуют стандартным.

Физико-химические характеристики синтезированных соединений

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %					Т. пл. *, °С	Выход, %
		C	H	Cl	N	S		
2a	C ₁₀ H ₇ N ₅ O	<u>56.61</u>	<u>3.38</u>	–	<u>32.56</u>	–	140–142 (с разл.) (136 (с разл.) [6])	88
		56.34	3.31		32.85			
2b	C ₁₁ H ₉ N ₅ O	<u>58.23</u>	<u>3.92</u>	–	<u>30.93</u>	–	144–145	84
		58.15	3.99		30.82			
3a	C ₂₀ H ₁₄ N ₆ O ₂	<u>64.65</u>	<u>3.93</u>	–	<u>22.43</u>	–	221–223	38
		64.86	3.81		22.69			
3b	C ₂₂ H ₁₈ N ₆ O ₂	<u>66.55</u>	<u>4.71</u>	–	<u>21.13</u>	–	236–237	35
		66.32	4.55		21.09			
4a	C ₂₀ H ₁₄ N ₆ S ₂	<u>59.45</u>	<u>3.60</u>	–	<u>20.67</u>	<u>16.20</u>	254–256	34
		59.68	3.51		20.88	15.93		
4b	C ₂₂ H ₁₈ N ₆ S ₂	<u>61.18</u>	<u>4.08</u>	–	<u>19.83</u>	<u>15.16</u>	283–284	36
		61.37	4.21		19.52	14.89		
5a	C ₁₀ H ₆ Cl ₂ N ₂ O	<u>50.15</u>	<u>2.31</u>	<u>29.43</u>	<u>11.73</u>	–	133–134 (134 [14])	65
		49.82	2.51	29.41	11.62			
5b	C ₁₁ H ₈ Cl ₂ N ₂ O	<u>51.98</u>	<u>3.28</u>	<u>27.77</u>	<u>10.71</u>	–	93–94	63
		51.79	3.16	27.79	10.98			
6a	C ₁₇ H ₁₃ ClN ₄ O ₂	<u>60.21</u>	<u>4.01</u>	<u>10.67</u>	<u>16.78</u>	–	206–208	70
		59.92	3.85	10.40	16.44			
6b	C ₁₈ H ₁₅ ClN ₄ O ₂	<u>61.12</u>	<u>4.24</u>	<u>10.21</u>	<u>15.65</u>	–	216–217	67
		60.94	4.26	9.99	15.79			
6c	C ₁₅ H ₁₁ ClN ₄ O ₂ S	<u>52.11</u>	<u>3.24</u>	<u>10.01</u>	<u>15.87</u>	<u>8.98</u>	236–238	62
		51.95	3.20	10.22	16.16	9.23		
7a	C ₁₇ H ₁₁ ClN ₄ O	<u>63.48</u>	<u>3.43</u>	<u>10.89</u>	<u>17.42</u>	–	109–110	74
		63.26	3.44	10.98	17.36			
7b	C ₁₈ H ₁₃ ClN ₄ O	<u>63.90</u>	<u>3.90</u>	<u>10.71</u>	<u>16.70</u>	–	112–113	77
		64.20	3.89	10.53	16.64			
7c	C ₁₅ H ₉ ClN ₄ OS	<u>55.03</u>	<u>3.01</u>	<u>10.56</u>	<u>16.83</u>	<u>10.04</u>	149–150	51
		54.80	2.76	10.78	17.04	9.75		
8	C ₁₀ H ₉ ClN ₄ O	<u>50.48</u>	<u>3.63</u>	<u>15.13</u>	<u>23.43</u>	–	177–179	78
		50.75	3.83	14.98	23.67			
9	C ₁₁ H ₇ ClN ₄ OS	<u>47.08</u>	<u>2.48</u>	<u>13.01</u>	<u>19.89</u>	<u>11.32</u>	210–212	88
		47.40	2.53	12.72	20.10	11.50		
10a	C ₁₃ H ₁₁ ClN ₄ OS	<u>51.04</u>	<u>3.48</u>	<u>11.88</u>	<u>18.54</u>	<u>10.66</u>	Масло	88
		50.90	3.61	11.56	18.26	10.45		
10b	C ₁₉ H ₁₅ ClN ₄ OS	<u>59.85</u>	<u>4.06</u>	<u>9.56</u>	<u>14.97</u>	<u>8.49</u>	73–75	62
		59.60	3.95	9.26	14.63	8.37		
11a	C ₁₃ H ₁₄ ClN ₃ O	<u>59.39</u>	<u>5.46</u>	<u>13.72</u>	<u>15.66</u>	–	113–114	73
		59.21	5.35	13.44	15.93			
11b	C ₁₂ H ₁₂ ClN ₃ O	<u>57.53</u>	<u>4.68</u>	<u>14.03</u>	<u>16.98</u>	–	83–84	58
		57.72	4.84	14.20	16.83			
11c	C ₁₇ H ₁₄ ClN ₃ O	<u>65.18</u>	<u>4.28</u>	<u>11.18</u>	<u>13.18</u>	–	96–99	66
		65.49	4.53	11.37	13.48			
11d	C ₁₄ H ₁₆ ClN ₃ O	<u>60.71</u>	<u>5.86</u>	<u>12.98</u>	<u>15.07</u>	–	104–105	89
		60.54	5.81	12.76	15.13			
11e	C ₁₃ H ₁₄ ClN ₃ O	<u>59.48</u>	<u>5.58</u>	<u>13.61</u>	<u>15.68</u>	–	98–99	68
		59.21	5.35	13.44	15.93			
11f	C ₁₈ H ₁₆ ClN ₃ O	<u>66.59</u>	<u>5.07</u>	<u>10.80</u>	<u>12.78</u>	–	181–182	79
		66.36	4.95	10.88	12.90			

* Растворители для кристаллизации: MeCN (соединения **3a,b**, **4a,b**, **7a–c**), гексан (соединения **5a,b**, **11a,b,d**), EtOH (соединение **8**), петролейный эфир (фракция 60–95 °С, соединения **10b**, **11e**), C₆H₆ (соединения **11c,f**).

Спектры ЯМР ^1H синтезированных соединений

Соединение	Химические сдвиги, δ , м. д. (J , Гц)
2b	2.40 (3H, с, CH ₃); 7.41 (2H, д, $J = 6.0$, H Ar); 7.90 (2H, д, $J = 6.0$, H Ar); 8.57 (1H, с, H-5); 15.31 (1H, уш. с, OH)
3a	6.93 (2H, с, NH ₂); 7.48 (2H, т, $J = 7.5$, H Ar); 7.55–7.68 (6H, м, H Ar); 7.89 (2H, д, $J = 7.5$, H Ar); 8.02 (1H, с, H-3'); 8.41 (1H, с, H-3)
3b	2.38 (3H, с, CH ₃); 2.39 (3H, с, CH ₃); 6.78 (2H, с, NH ₂); 7.36 (2H, д, $J = 7.5$, H Ar); 7.37 (2H, д, $J = 7.0$, H Ar); 7.45 (2H, д, $J = 7.0$, H Ar); 7.75 (2H, д, $J = 7.5$, H Ar); 7.94 (1H, с, H-3'); 8.32 (1H, с, H-3)
4a	7.19 (2H, с, NH ₂); 7.49 (1H, т, $J = 7.0$, H Ar); 7.50 (1H, т, $J = 7.6$, H Ar); 7.54 (2H, д, $J = 7.6$, H Ar); 7.56 (2H, т, $J = 7.6$, H Ar); 7.58 (2H, т, $J = 7.0$, H Ar); 7.79 (2H, д, $J = 7.0$, H Ar); 8.06 (1H, с, H-3'); 8.42 (1H, с, H-3)
4b	2.42 (6H, с, 2CH ₃); 7.15 (2H, с, NH ₂); 7.34–7.50 (6H, м, H Ar); 7.72 (2H, д, $J = 7.0$, H Ar); 8.10 (1H, с, H-3'); 8.49 (1H, с, H-3)
5b	2.43 (3H, с, CH ₃); 7.31 (2H, д, $J = 8.0$, H Ar); 7.49 (2H, д, $J = 8.0$, H Ar); 8.20 (1H, с, H-3)
6a	7.47–7.72 (8H, м, H Ar); 7.94 (2H, д, $J = 6.5$, H Ar); 8.38 (1H, с, H-3); 10.35 (1H, с, NH); 10.53 (1H, с, NH)
6b	2.39 (3H, с, CH ₃); 7.41 (2H, д, $J = 4.2$, H Ar); 7.51–7.66 (5H, м, H Ar); 7.68–7.80 (2H, м, H Ar); 8.37 (1H, с, H-3); 10.33 (1H, с, NH); 10.46 (1H, с, NH)
6c	7.21 (1H, т, $J = 4.0$, H тиофен); 7.48–7.70 (5H, м, H Ar); 7.85 (1H, д, $J = 4.0$, H тиофен); 7.89 (1H, д, $J = 4.0$, H тиофен); 8.34 (1H, с, H-3); 10.28 (1H, с, NH); 10.48 (1H, с, NH)
7a	7.55–7.75 (8H, м, H Ar); 8.15 (2H, д, $J = 7.6$, H Ar); 8.39 (1H, с, H-3)
7b	2.44 (3H, с, CH ₃); 7.48 (1H, д, $J = 7.5$, H Ar); 7.53 (1H, т, $J = 7.5$, H Ar); 7.60 (1H, т, $J = 7.0$, H Ar); 7.65 (2H, т, $J = 7.0$, H Ar); 7.69 (2H, д, $J = 7.0$, H Ar); 7.90 (1H, д, $J = 7.5$, H Ar); 7.93 (1H, уш. д, $J = 7.5$, H Ar); 8.55 (1H, с, H-3)
7c	7.34 (1H, т, $J = 4.0$, H тиофен); 7.60 (1H, т, $J = 7.0$, H Ar); 7.64 (2H, т, $J = 7.0$, H Ar); 7.69 (2H, д, $J = 7.0$, H Ar); 7.91 (1H, д, $J = 4.0$, H тиофен); 7.99 (1H, д, $J = 4.0$, H тиофен); 8.51 (1H, с, H-3)
8	4.46 (2H, уш. с, NH ₂); 7.49–7.62 (5H, м, H Ar); 8.19 (1H, с, H-3); 9.53 (1H, с, NH)
9	7.52–7.72 (5H, м, H Ar); 8.39 (1H, с, H-3); 14.70 (1H, уш. с, SH)
10a	1.52 (3H, т, $J = 8.0$, CH ₂ CH ₃); 3.33 (2H, к, $J = 8.0$, CH ₂ CH ₃); 7.50–7.76 (5H, м, H Ar); 8.19 (1H, с, H-3)
10b	2.24 (3H, с, CH ₃); 4.53 (2H, с, CH ₂); 7.15 (2H, д, $J = 7.8$, H Ar); 7.35 (2H, д, $J = 7.8$, H Ar); 7.50–7.76 (5H, м, H Ar); 8.40 (1H, с, H-3)
11a	0.92 (3H, т, $J = 7.2$, CH ₂ CH ₂ CH ₃); 1.52–1.55 (2H, м, CH ₂ CH ₂ CH ₃); 3.19 (2H, к, $J = 7.2$, NCH ₂); 7.42–7.68 (5H, м, H Ar); 8.13 (1H, т, $J = 7.2$, NH); 8.18 (1H, с, H-3)
11b	2.99 (3H, с, NCH ₃); 3.08 (3H, с, NCH ₃); 7.48–7.65 (5H, м, H Ar); 7.97 (1H, с, H-3)
11c	2.28 (3H, с, CH ₃); 7.16 (2H, д, $J = 7.8$, H Ar); 7.48–7.75 (7H, м, H Ar); 8.42 (1H, с, H-3); 10.00 (1H, с, NH)
11d	0.90 (3H, т, $J = 7.2$, CH ₂ CH ₂ CH ₃); 1.51–1.55 (2H, м, CH ₂ CH ₂ CH ₃); 2.40 (3H, с, ArCH ₃); 3.19 (2H, к, $J = 7.2$, NCH ₂); 7.38 (2H, д, $J = 7.6$, H Ar); 7.43 (2H, д, $J = 7.6$, H Ar); 8.18 (1H, т, $J = 7.2$, NH); 8.21 (1H, с, H-3)
11e	2.40 (3H, с, ArCH ₃); 2.99 (3H, с, NCH ₃); 3.07 (3H, с, NCH ₃); 7.38 (2H, д, $J = 7.6$, H Ar); 7.47 (2H, д, $J = 7.6$, H Ar); 7.99 (1H, с, H-3)
11f	2.29 (3H, с, CH ₃); 2.42 (3H, с, CH ₃); 7.16 (2H, д, $J = 7.8$, H Ar); 7.41 (2H, д, $J = 7.6$, H Ar); 7.47 (2H, д, $J = 7.6$, H Ar); 7.60 (2H, д, $J = 7.8$, H Ar); 8.41 (1H, с, H-3); 9.98 (1H, с, NH)

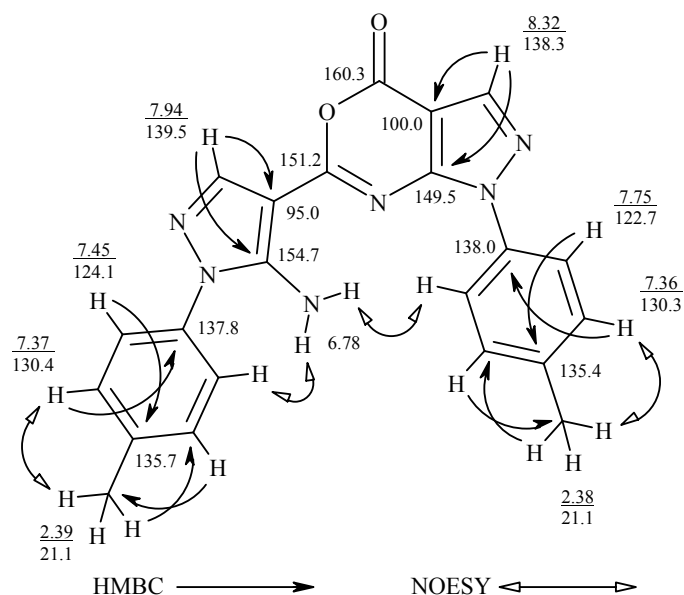


Рис. 1. Основные корреляции и отнесения сигналов (м. д.) в спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C соединения **3b**

Бициклический N(1,2)O(1)C(1–5) фрагмент планарен в пределах 0.0156(26) Å, пиразольный цикл N(4,5)C(6–8) практически копланарен и повернут всего на 2.21(19)°, в то время как фенильный цикл C(9–14) развёрнут на 28.35(12)°. 4-Метилфенильный заместитель C(16)–C(22) развёрнут относительно пиразольного цикла на 48.55(11)°. В кристалле наблюдается образование как внутри- (N(6)–H(1)···N(3)), так и межмолекулярных (N(6)–H(2)···O(2)_ $\$$ 1) водородных связей со следующими параметрами: N(6)–H(1) 0.97(6), N(6)···N(3) 2.910(5), N(6)–H(1)–N(3) 125(4)°; N(6)–H(2) 1.08(7), N(6)···O(2)_ $\$$ 1 2.950(5), N(6)–H(2)–O(2)_ $\$$ 1 144(6)° (символом $\$$ 1 обозначен атом, связанный с базовыми атомами операцией симметрии $x+0.5, 1-y, z$).

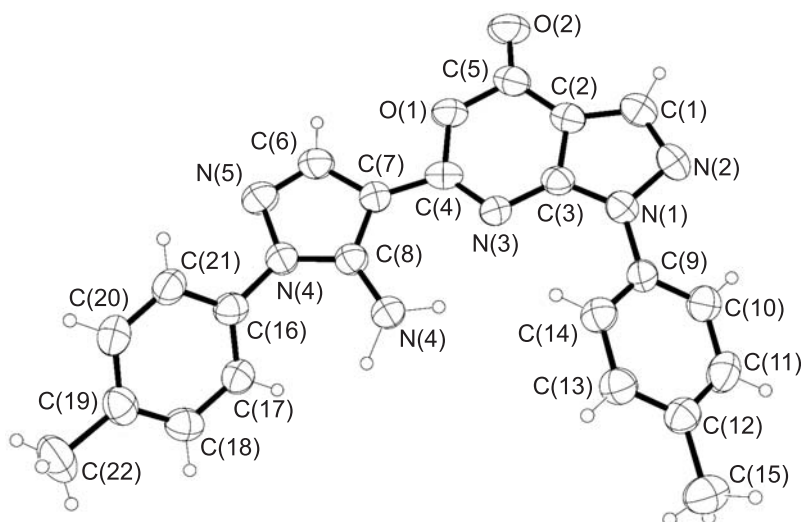


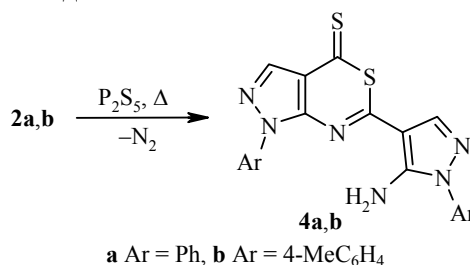
Рис. 2. Общий вид молекулы соединения **3b** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью

Корреляции, найденные в спектрах COSY, NOESY, HSQC и HMBC соединения 3b*

¹ H, δ	¹ H, δ		¹³ C, δ	
	COSY	NOESY	HSQC	HMBC
2.39	7.37	7.37	21.1	130.4
7.37	2.39; 7.45	2.39; 7.45	130.4	21.1; 130.4; 137.8
7.45	7.37	7.37; 6.78	124.1	124.1; 135.7
7.94	–	7.75	139.5	95.0; 151.2; 154.7
6.78	–	7.45; 7.75	–	–
8.32	–	–	138.3	100.0; 149.5
7.75	7.36	7.36; 7.94	122.7	122.7; 135.4
7.36	7.75	7.75; 2.38	130.3	21.1; 130.3; 138.0
2.38	7.36	7.36	21.1	130.3

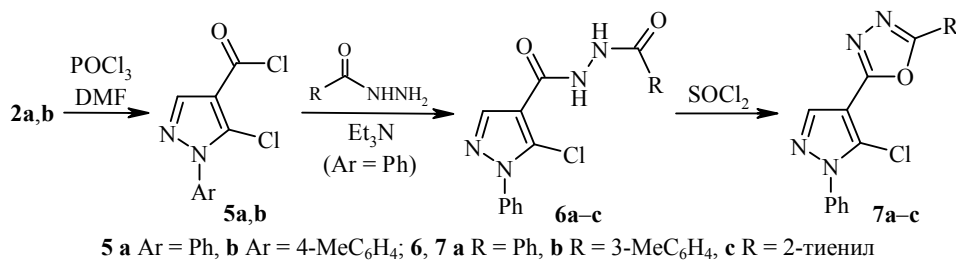
* Отнесения сигналов см. на рис. 1.

В результате реакции соединений **2a,b** с пентасульфидом фосфора образуются 6-(5-амино-1-арил-1*H*-пиразол-4-ил)-1-арилпиразоло[3,4-*d*][1,3]тиазин-4(1*H*)-тионы **4a,b** с выходами 34–36%.



Можно предположить, что вначале образуются соединения **3a,b**, которые затем под действием пентасульфида фосфора превращаются в тиазины **4a,b**. Подобные превращения бензооксазинов в бензотиазины описаны в литературе [12, 13]. Сравнение спектров ЯМР ¹³C соединений **3a,b** и **4a,b** свидетельствует о наличии в последних C=S группы (197.7 и 194.6 м. д. для соединений **4a** и **4b** соответственно). Кроме того, для соединения **4a** был использован ЯМР анализ (NOESY, COSY, HSQC, HMBC) (рис. 3, табл. 4). Сигналы NOESY 7.79 (H-2''6'') ↔ 7.19 (NH₂) и HMBC 8.06 (H-3') → 100.9 (C-4'), 8.42 (H-3) → 117.2 (C-3a), 8.42 (H-3) → 146.6 м. д. (C-7a) подобны сигналам для оксазина **3b**, что однозначно доказывает строение соединений **4a,b**.

При взаимодействии 7-арил-7*H*-пиразоло[3,4-*d*][1,2,3]триазин-4-олов **2a,b** с хлорокислотой фосфора соответствующие 4-хлорпроизводные не образуются. В результате реакции образуются 1-арил-5-хлор-1*H*-пиразол-4-карбонилхлориды **5a,b**. Соединение **5a** было превращено в соединения **6a–c**, а затем в 1,3,4-оксадиазолы **7a–c**. Физико-химические и спектральные характеристики хлорангидрида **5a** идентичны таковым продукта, описанного в работе [14].



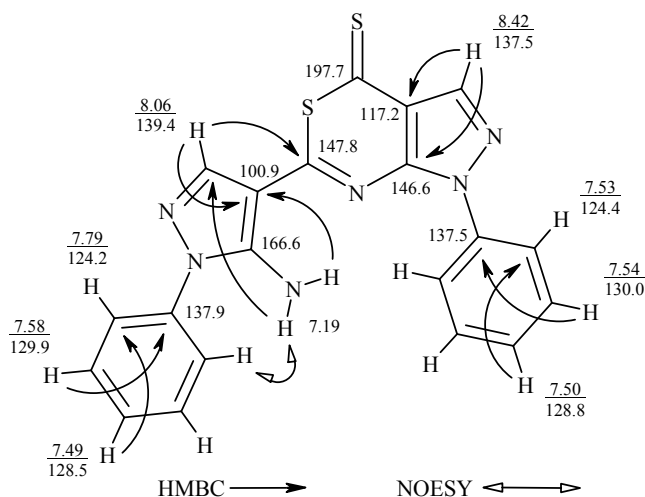


Рис. 3. Основные корреляции и отнесения сигналов (м. д.) в спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C соединения **4a**

Спектры ЯМР ^1H полученных продуктов, приведённые в табл. 2, подтверждают структуру соединений **5b**, **6a–c**, **7a–c**. Для них характерны сигналы протона при атоме углерода C-3 пиразольного фрагмента в области 8.20–8.55 м. д.

Для рассмотрения пространственного строения 2-(1-фенил-5-хлор-1*H*-пиразол-4-ил)-5-*R*-1,3,4-оксадиазолов **7a–c** нами проведено рентгеноструктурное исследование соединения **7a** (рис. 4). 1,3,4-Оксадиазольный цикл имеет геометрические характеристики, обычные для гетероциклов с двумя атомами азота, лежащими в плоскости (среднее отклонение атомов из плоскости составляет 0.0096 Å), а распределение длин связей и валентных углов в нём близко к таковым родственного соединения, исследованного ранее [15]. Пиразольный цикл также имеет строение, обычное для такого типа соединений [16], и развёрнут относительно оксадиазольного кольца на 14.9(1)°. Фенильные заместители C(6–11) и C(12–17) развёрнуты относительно пиразольного и оксадиазольного гетероциклов на 42.7(1) и 6.0(2)° соответственно. В кристалле обнаружены слегка сокращённые межмолекулярные контакты в виде бесконечных цепочек вдоль кристаллографической оси *y* между атомами хлора Cl(1) и атомами азота N(2) на расстоянии 3.228(2) Å (это значение несколько меньше суммы ван-дер-ваальсовых радиусов этих атомов, которое составляет 3.38 Å [17]). Других сокращённых межмолекулярных контактов в кристалле не найдено.

Таблица 4

Корреляции, найденные в спектрах COSY, NOESY, HSQC и HMBC соединения **4a***

$^1\text{H}, \delta$	$^1\text{H}, \delta$		$^{13}\text{C}, \delta$	
	COSY	NOESY	HSQC	HMBC
7.49	7.58	7.58	128.5	124.2
7.58	7.49; 7.79	7.49; 7.79	128.9	129.9; 137.9
7.79	7.58	7.58; 7.19	124.2	124.2; 128.5
8.06	–	–	139.4	100.9; 147.8
7.19	–	7.79	–	100.9; 139.4
8.42	–	–	137.5	117.2; 146.6
7.53	7.54	7.54	124.4	124.4; 128.8
7.54	7.53; 7.50	7.53; 7.50	130.0	130.0; 137.5
7.50	7.54	7.54	128.8	124.4

* Отнесения сигналов см. на рис. 3.

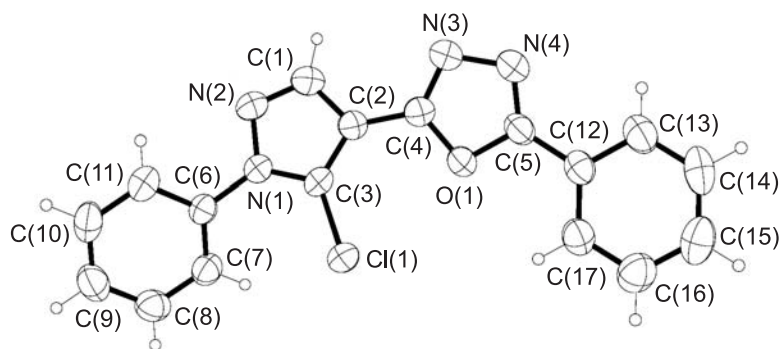
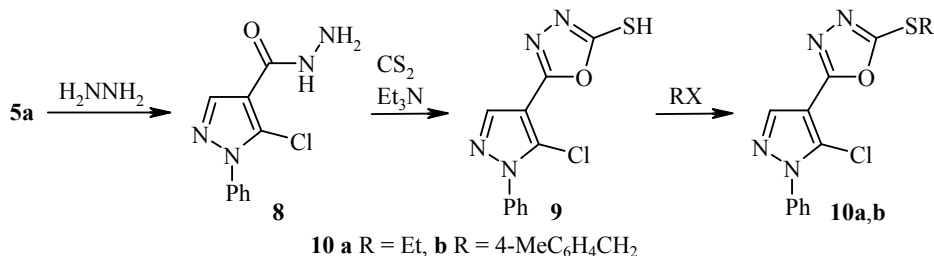


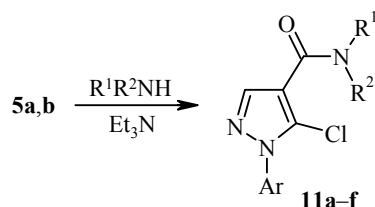
Рис. 4. Общий вид молекулы соединения **7a** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью

Хлорангидрид **5a** легко взаимодействует с гидразингидратом с образованием гидразида **8**. Последний использован нами для получения 5-(1-фенил-5-хлор-1*H*-пиразол-4-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-тиола (**9**). В пользу циклизации при действии на гидразид **8** сероуглерода свидетельствует исчезновение в спектрах ИК полос поглощения C=O группы при 1655 см⁻¹ и NHNH₂ фрагмента при 3212–3286 см⁻¹ и появление слабой полосы поглощения валентных колебаний группы SH при 2782 см⁻¹. Кроме того, в спектре ЯМР ¹H оксадиазола **9** отсутствуют сигналы протонов фрагмента NHNH₂ при 4.46 и 9.53 м. д., характерные для гидразида **8**, и появляется сигнал протона группы SH в виде уширенного синглета при 14.70 м. д. Алкилирование тиопроизводного **9** этилиодидом проводили в ДМФА в присутствии K₂CO₃ при 20–25 °С, а алкилирование 4-метилбензилхлоридом – при кипячении в EtOH в присутствии Et₃N. При этом соединения **10a,b** выделены с выходами 88 и 62% соответственно.



Следует отметить, что подобные соединения, которые содержат 1,3,4-оксадиазольный гетероцикл в положении 4 5-хлор-1*H*-пиразольного фрагмента, ранее не были известны. Они могут представлять интерес как биологически активные вещества (см. аналогии [18–20]).

При реакции 1-арил-5-хлор-1*H*-пиразол-4-карбонилхлоридов **5a,b** с аминами образуются амиды пиразолилкарбоновых кислот **11a–f**.



11 a–c Ar = Ph, **d–f** Ar = 4-MeC₆H₄;
a, d R¹ = H, R² = *n*-Pr; **b, e** R¹ = R² = Me; **c, f** R¹ = H, R² = 4-MeC₆H₄

Состав и строение продуктов **8**, **9**, **10a,b**, **11a–f** подтверждены результатами элементного анализа (табл. 1) и спектральными данными (табл. 2). Для них в спектрах ЯМР ^1H характерен сигнал протона при атоме С-3 пиразольного фрагмента в области 7.97–8.42 м. д.

Таким образом, нами исследованы некоторые превращения 7-арил-7*H*-пиразоло[3,4-*d*][1,2,3]триазин-4-олов под действием пентаоксида, пентасульфида и хлороксида фосфора и показано, что образующиеся при этом продукты могут быть использованы для получения разнообразных гетероциклических соединений.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры зарегистрированы на спектрометре Vertex 70 в таблетках КВг. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C записаны на приборе Bruker Avance DRX-500 (500 и 125 МГц соответственно) в растворе $\text{DMSO-}d_6$ (соединения **2b**, **3a,b**, **4a,b**, **6a–c**, **7a–c**, **8**, **9**, **10b**, **11a–f**) и CDCl_3 (соединения **5b**, **10a**), стандарт ТМС. Спектры COSY, NOESY, HSQC и HMBC зарегистрированы, используя стандартные методики с градиентным выделением сигнала. Для спектров NOESY τ_{mix} 500 мс, для спектров HMBC τ_{mix} 166 мс. Хромато-масс-спектры записаны при использовании жидкостной хромато-масс-спектрометрической системы на хроматографе Agilent 1100 Series, оснащённым диодной матрицей с масс-селективным детектором Agilent LC\MSD SL. Параметры хромато-масс анализа: колонка Zorbax SB-C18, 4.6 × 15 мм, 1.8 мкм; растворители А) $\text{MeCN-H}_2\text{O}$, 95:5, 0.1% CF_3COOH , Б) 0.1% водная CF_3COOH ; поток элюента 3 мл/мин; объём впрыскивания 1 мкл; УФ детекторы 215, 254, 285 нм; ХИ при атмосферном давлении. Элементный анализ проведён в аналитической лаборатории Института биоорганической химии и нефтехимии НАН Украины. Температуры плавления определены на приборе Fisher-Johns. Контроль за ходом реакций и чистотой синтезированных соединений осуществлён методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254 в системе $\text{CHCl}_3\text{-MeOH}$, 10:1.

Спектральные характеристики соединения **2a** соответствуют литературным [5].

7-Арил-7*H*-пиразоло[3,4-*d*][1,2,3]триазин-4-олы **2a,b** (общая методика). К раствору 10 ммоль пиразола **1a** [6] или **1b** [21] в 600 мл конц. HCl прибавляют по каплям при -3°C в течение 40 мин раствор 13.8 г (20 ммоль) NaNO_2 в 50 мл H_2O . Реакционную смесь перемешивают при этой же температуре в течение 2 ч, затем в течение 10 ч при 20°C . Выпавший осадок отфильтровывают, промывают H_2O , EtOH , высушивают и получают аналитически чистые продукты **2a,b**, которые без дополнительной очистки используют для дальнейших превращений.

6-(5-Амино-1-арил-1*H*-пиразол-4-ил)-1-арилпиразоло[3,4-*d*][1,3]оксазин-4(1*H*)-оны **3a,b** (общая методика). Смесь 10 ммоль соединения **2a** или **2b**, 2.98 г (21 ммоль) P_2O_5 в 50 мл абс. диоксана кипятят в течение 3 ч при интенсивном перемешивании, при этом наблюдается бурное выделение газа и осмоление. Смесь охлаждают до $20\text{--}25^\circ\text{C}$, раствор декантируют, растворитель удаляют при пониженном давлении, добавляют 2 мл 2-PrOH, осадок отфильтровывают и очищают перекристаллизацией.

Соединение 3a. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3456, 3343 (NH_2); 1777 (C=O); 1627, 1585, 1541, 1506.

Соединение 3b. Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 21.1 (2CH_3); 95.0 (С-4 пиразол); 99.0 (С-3a); 122.7, 124.1, 130.3, 130.4, 135.4, 135.7, 137.8, 138.0 (С 2Ar); 138.3 (С-3 пиразолооксазин); 139.5 (С-3 пиразол); 149.5 (С-7a); 151.2 (С-6 пиразолооксазин); 154.7 (С-5 пиразол); 160.3 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 397 [M-H] $^+$ (85).

6-(5-Амино-1-арил-1*H*-пиразол-4-ил)-1-арилпиразоло[3,4-*d*][1,3]тиазин-4(1*H*)-тионы **4a,b** (общая методика). Смесь 2 ммоль соединения **2a** или **2b**, 0.533 г (2.4 ммоль) P_2S_5 в 20 мл абс. диоксана кипятят в течение 3 ч при интенсивном перемешивании, охлаждают до $20\text{--}25^\circ\text{C}$, раствор декантируют, растворитель удаляют при пониженном давлении, добавляют 2 мл 2-PrOH, осадок отфильтровывают, сушат и кристаллизуют.

Соединение 4а. Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 100.9 (C-4 пиразол); 117.2 (C-3а); 124.2, 124.4, 128.5, 128.8, 129.9, 130.0, 137.5, 137.9 (C 2Ph); 137.5 (C-3 пиразолотиазин); 139.4 (C-3 пиразол); 146.6 (C-7а); 147.8 (C-6); 166.6 (C-5 пиразол); 197.7 (C=S). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 402 $[\text{M}]^+$ (100).

Соединение 4б. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3428, 3309 (NH_2); 1604, 1551, 1512, 1478. Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 21.2 (2CH_3); 100.8 (C-4 пиразол); 117.2 (C-3а); 124.0, 124.5, 130.3, 130.4, 135.1, 135.5, 138.2, 138.3 (C 2Ar); 138.3 (C-3 пиразолотиазин); 139.1 (C-3 пиразол); 146.5 (C-7а); 147.7 (C-6); 166.7 (C-5 пиразол); 194.6 (C=S).

1-Арил-5-хлор-1H-пиразол-4-карбонилхлориды 5а,б (общая методика). К смеси 20 ммоль соединения **2а** или **2б** и 50 мл POCl_3 добавляют по каплям 5 мл абс. ДМФА так, чтобы смесь кипела. Раствор кипятят в течение 2 ч, избыток POCl_3 удаляют при пониженном давлении. Маслянистый остаток экстрагируют 700 мл горячего абс. бензола. Бензол удаляют при пониженном давлении, остаток очищают перекристаллизацией.

Соединение **5б.** ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1770 (C=O), 1511, 1409.

N'-Ацил-1-фенил-5-хлор-1H-пиразол-4-карбогидразиды 6а-с (общая методика). Смесь 0.482 г (2 ммоль) соединения **5а**, 2 ммоль гидразида соответствующей кислоты и 0.202 г (2 ммоль) Et_3N в 10 мл абс. EtOH кипятят в течение 2 ч. Выпавший осадок отфильтровывают, сушат и анализируют без дополнительной очистки.

Соединение 6а. Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 113.4 (C-4 пиразол); 129.8 (C-5 пиразол); 126.2, 128.0, 129.0, 129.8, 129.9, 132.4, 133.0, 137.6 (C 2Ph); 140.4 (C-3 пиразол); 160.5 (C=O); 166.4 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 339 $[\text{M}-\text{H}]^+$ (98).

Соединение 6б. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3212, 3008 (NHNH_2), 1674 (C=O), 1640 (C=O), 1561, 1499.

5-R-2-(1-Фенил-5-хлор-1H-пиразол-4-ил)-1,3,4-оксадиазолы 7а-с (общая методика). Смесь 1 ммоль соединения **6а-с** кипятят в течение 2 ч с 5 мл SOCl_2 . Избыток SOCl_2 удаляют при пониженном давлении. Остаток обрабатывают водой, осадок отфильтровывают и очищают перекристаллизацией.

Соединение **7а.** Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 323 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (97).

Соединение **7б.** ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1623, 1595, 1551, 1501, 1424, 1397.

1-Фенил-5-хлор-1H-пиразол-4-карбогидразид (8). Смесь 0.964 г (4 ммоль) соединения **5а** и 10 мл $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ перемешивают при 20–25 °С в течение 12 ч. Осадок отфильтровывают, промывают H_2O , сушат и очищают перекристаллизацией. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3286, 3212 (NHNH_2), 1655 (C=O), 1624, 1554, 1503, 1458. Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 114.3 (C-4 пиразол); 126.1 (C-2,6 Ph); 128.5 (C-5 пиразол); 129.6 (C-1 Ph); 129.8 (C-3,5 Ph); 137.7 (C-4 Ph); 140.1 (C-3 пиразол); 160.9 (C=O).

5-(1-Фенил-5-хлор-1H-пиразол-4-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-тиол (9). Смесь 0.592 г (2.5 ммоль) соединения **8**, 0.505 г (5.0 ммоль) Et_3N и 0.570 г (7.5 ммоль) CS_2 в 25 мл абс. MeCN нагревают в течение 4 ч при 50 °С, растворитель удаляют при пониженном давлении, остаток обрабатывают 10 мл H_2O , выпавший осадок отфильтровывают и получают соединение **9** в аналитически чистом виде. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2782 (S-H); 1638, 1504, 1424, 1403. Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 105.3 (C-4 пиразол); 126.0 (C-2,6 Ph); 127.9 (C-5 пиразол); 130.0 (C-3,5 Ph); 130.1 (C-1 Ph); 137.4 (C-4 Ph); 140.2 (C-3 пиразол); 155.1 (C-5 пиразол); 177.2 (C-S). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 277 $[\text{M}-\text{H}]^+$ (100).

2-(1-Фенил-5-хлор-1H-пиразол-4-ил)-5-этилсульфанил-1,3,4-оксадиазол (10а). Смесь 0.557 г (2 ммоль) соединения **9**, 0.828 г (6 ммоль) K_2CO_3 , 1.248 г (8 ммоль) EtI в 5 мл абс. ДМФА перемешивают в течение 16 ч при 20–25 °С. Смесь выливают на лёд, экстрагируют CH_2Cl_2 (3 × 20 мл). Растворитель удаляют при пониженном давлении, добавляют 50 мл петролейного эфира (фракция 60–95 °С), растворитель упаривают досуха, получают жёлтое масло, которое анализируют без дополнительной очистки.

2-(1-Фенил-5-хлор-1H-пиразол-4-ил)-5-[(4-метилфенил)метил]сульфанил-1,3,4-оксадиазол (10б). Смесь 0.139 г (0.50 ммоль) соединения **9**, 0.076 г (0.75 ммоль) Et_3N и 0.085 г (0.70 ммоль) 4-метилбензилхлорида в 7 мл абс. EtOH кипятят в течение 3 ч. Растворитель удаляют при пониженном давлении, остаток обрабатывают H_2O , образовавшийся осадок отфильтровывают и очищают перекристаллизацией.

N-R¹R²-1-Фенил-5-хлор-1H-пиразол-4-карбоксамиды 11a-f (общая методика). Смесь 2 ммоль соединения **5a,b**, 2 ммоль соответствующего амина и 0.202 г (2 ммоль) Et₃N в 5 мл абс. бензола перемешивают в течение 12 ч при 20–25 °С, растворитель удаляют при пониженном давлении, к остатку добавляют 30–50 мл H₂O, выпавший осадок отфильтровывают, сушат и очищают перекристаллизацией.

Соединение 11a. Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 11.9 (CH₃); 21.2 (NCH₂CH₂CH₃); 40.9 (NCH₂CH₂CH₃); 115.6 (C-4 пиразол); 126.0 (C-2,6 Ph); 128.3 (C-5 пиразол); 130.2 (C-3,5 Ph); 135.4 (C-1 Ph); 139.4 (C-4 Ph); 140.3 (C-3 пиразол); 160.7 (C=O).

Соединение 11d. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3277 (N–H), 1639 (C=O), 1567, 1517. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 278 [M]⁺ (100).

Соединение 11e. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3109 (N–H), 1620 (C=O), 1543, 1515, 1403. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 264 [M]⁺ (100).

Соединение 11f. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3257 (N–H), 1645 (C=O), 1600, 1551, 1516, 1402. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 326 [M]⁺ (100).

Рентгеноструктурное исследование соединения 3b. Монокристалл с линейными размерами 0.39 × 0.35 × 0.15 мм. Исследование проведено при комнатной температуре на дифрактометре Bruker Smart Apex II (λMoKα-излучение, графитовый монохроматор, θ_{max} 27.5°, сегмент сферы –23 ≤ *h* ≤ 23, –5 ≤ *k* ≤ 5, –20 ≤ *l* ≤ 35). Всего собрано 10414 отражений, из которых 3035 являются независимыми (*R*-фактор усреднения 0.0834). Была введена коррекция поглощения по программе SADABS методом мультисканирования (*T*_{min}/*T*_{max} 0.1527), а также введена поправка на изотропную экстинкцию (0.0084(10)). Кристаллы соединения **3b** (C₂₂H₁₈N₆O₂, *M* 398.42) ромбические, пространственная группа *Pca*2₁, *a* 17.815(4), *b* 3.8805(10), *c* 27.377(7) Å; *V* 1892.6(8) Å³; *Z* 4; *d*_{выч} 1.398 г/см³, μ 0.094 мм⁻¹, *F*(000) 832. Структура расшифрована прямым методом и уточнена МНК в полноматричном анизотропном приближении с использованием комплекса программ Bruker SHELXTL [22]. Атомы водорода H(1) и H(2), которые участвуют в образовании водородных связей, выявлены и уточнены изотропно, положение остальных атомов водорода определено геометрически. В уточнении использовано 1660 отражений с *I* > 2σ(*I*), 280 уточняемых параметров, число отражений на параметр 5.9, использована весовая схема ω = 1/(σ²(*F*o²) + (0.0467*P*)²), где *P* = (*F*o² + 2*F*c²)/3, отношение максимального (среднего) сдвига к погрешности в последнем цикле 0.002 (0.000). Окончательные значения факторов расходимости *R*1(*F*) 0.0476, *wR*2(*F*²) 0.094 по отражениям с *I* > 2σ(*I*), *R*1(*F*) 0.1128, *wR*2(*F*²) 0.1204, *GOOF* 0.967 по всем независимым отражениям. Остаточная электронная плотность из разностного ряда Фурье после последнего цикла уточнения 0.16 и –0.17 е/Å³.

Рентгеноструктурное исследование соединения 7a. Монокристалл с линейными размерами 0.43 × 0.27 × 0.10 мм. Исследование проведено при комнатной температуре на дифрактометре Bruker Smart Apex II (λMoKα-излучение, графитовый монохроматор, θ_{max} 26.93°, сегмент сферы –9 ≤ *h* ≤ 9, –16 ≤ *k* ≤ 16, –18 ≤ *l* ≤ 19). Всего собрано 15082 отражений, из которых 3225 являются независимыми (*R*-фактор усреднения 0.0463). Была введена коррекция поглощения по программе SADABS методом мультисканирования (*T*_{min}/*T*_{max} 0.774319). Кристаллы соединения **7a** (C₁₇H₁₁ClN₄O, *M* 322.75), ромбические, пространственная группа *P*2₁2₁2₁, *a* 7.4094(3), *b* 12.9429(5), *c* 15.6245(6) Å; *V* 1498.38(10) Å³; *Z* 4; *d*_{выч} 1.431 г/см³, μ 0.265 мм⁻¹, *F*(000) 664. Структура расшифрована прямым методом и уточнена МНК в полноматричном анизотропном приближении с использованием комплекса программ Bruker SHELXTL [22]. Положение всех атомов водорода определено геометрически. В уточнении использовано 2384 отражений с *I* > 2σ(*I*), 208 уточняемых параметров, число отражений на параметр 11.4, использована весовая схема ω = 1/(σ²(*F*o²) + (0.0296*P*)² + 0.1849*P*), где *P* = (*F*o² + 2*F*c²)/3, отношение максимального (среднего) сдвига к погрешности в последнем цикле 0.002(0.000). Окончательные значения факторов расходимости *R*1(*F*) 0.0376, *wR*2(*F*²) 0.0709 по отражениям с *I* > 2σ(*I*), *R*1(*F*) 0.0681, *wR*2(*F*²) 0.0805, *GOOF* 1.02 по всем независимым отражениям. Параметр Флака 0.04(7). Остаточная

электронная плотность из разностного ряда Фурье после последнего цикла уточнения 0.14 и $-0.16 \text{ e}/\text{\AA}^3$.

Координаты атомов, геометрические параметры молекул и кристаллографические данные депонированы в Кембриджском банке структурных данных (депоненты CCDC 857126 (соединение **3b**) и CCDC 857127 (соединение **7a**)).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. J. L. Kelley, D. C. Wilson, V. L. Styles, F. E. Soroko, B. R. Cooper, *J. Heterocycl. Chem.*, **32**, 1417 (1995).
2. G. Caliendo, F. Fiorino, E. Perissutti, B. Severino, S. Gessi, E. Cattabriga, P. A. Borea, V. Santagada, *Eur. J. Med. Chem.*, **36**, 873 (2001).
3. F. Fiorino, E. Magli, E. Perissutti, B. Severino, F. Frecentese, A. Esposito, F. De Angelis, G. M. Incisivo, P. Massarelli, C. Nencini, E. De Gennaro, A. Budillon, A. Di Cintio, V. Santagada, G. Caliendo, *Eur. J. Med. Chem.*, **46**, 2206 (2011).
4. J. Saravanan, S. Mohan, J. J. Roy, *Eur. J. Med. Chem.*, **45**, 4365 (2010).
5. N. P. Peet, *J. Heterocycl. Chem.*, **23**, 193 (1986).
6. J. D. Riehen, P. S. Therwil, Switzerland Pat. Appl. 2925418.
7. E. L. Moyano, J. P. Colomer, G. I. Yranzo, *Eur. J. Org. Chem.*, 3377 (2008).
8. R. K. Smalley, H. Suschitzky, E. M. Tanner, *Tetrahedron Lett.*, **7**, 3465 (1966).
9. C. Zhou, D. M. Birney, *J. Org. Chem.*, **69**, 86 (2004).
10. L. George, P. V. Bernhardt, K.-P. Netsch, C. Wentrup, *Org. Biomol. Chem.*, **2**, 3518 (2004).
11. R. H. Prager, M. R. Taylor, C. M. Williams, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **17**, 2673 (1997).
12. B. Dash, E. K. Dora, C. S. Panda, *Heterocycles*, **19**, 2093 (1982).
13. A. A. F. Wasfy, *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.*, **178**, 1901 (2003).
14. B. Datterl, N. Trostner, D. Kucharski, W. Holzer, *Molecules*, **15**, 6106 (2010).
15. F. Wang, Z. Qin, J. Huang, *Acta Crystallogr., Sect. E: Struct. Rep. Online*, **E61**, 1343 (2005).
16. J. Iulek, J. Zukerman-Schpector, E. J. Barreiro, A. C. C. Freitas, *Acta Crystallogr., Sect. C: Cryst. Struct. Commun.*, **C49**, 1015 (1993).
17. Ю. В. Зефирова, П. М. Зоркий, *Успехи химии*, **64**, 446 (1995).
18. T. Huynh, Z. Chen, S. Pang, J. Geng, T. Bandiera, S. Bindi, P. Vianello, F. Roletto, S. Thieffine, A. Galvani, W. Vaccaro, M. A. Poss, G. L. Trainor, M. V. Lorenzi, M. Gottardis, L. Jayaraman, A. V. Purandare, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **19**, 2924 (2009).
19. O. Prakash, M. Kumar, R. Kumar, C. Sharma, K. R. Aneja, *Eur. J. Med. Chem.*, **45**, 4252 (2010).
20. M. A. Abu-Zaied, E. M. El-Telbani, G. H. Elgemeie, G. A. M. Nawwar, *Eur. J. Med. Chem.*, **46**, 229 (2011).
21. C. C. Cheng, R. K. Robins, *J. Org. Chem.*, **21**, 1240 (1956).
22. G. M. Sheldrick, *Acta Crystallogr., Sect. A: Found. Crystallogr.*, **A64**, 112 (2008).

Институт биоорганической химии
и нефтехимии НАН Украины,
ул. Мурманская, 1, Киев 02660, Украина
e-mail: brovarets@bpci.kiev.ua

Поступило 22.12.2011

^a Институт органической химии НАН Украины,
ул. Мурманская, 5, Киев 02094, Украина
e-mail: rusanov@ioch.kiev.ua