

УДК 547.791

СИНТЕЗ 2,5-ДІАРИЛ-1,10b-ДИГІДРОБЕНЗО[e]ПІРАЗОЛО [1,5-c][1,3]ОКСАЗИНІВ

Л. Мандзюк², Р. Мартяк¹, Ю. Остап'юк¹, Р. Василюшин¹, В. Матійчук¹

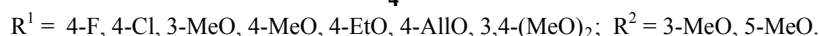
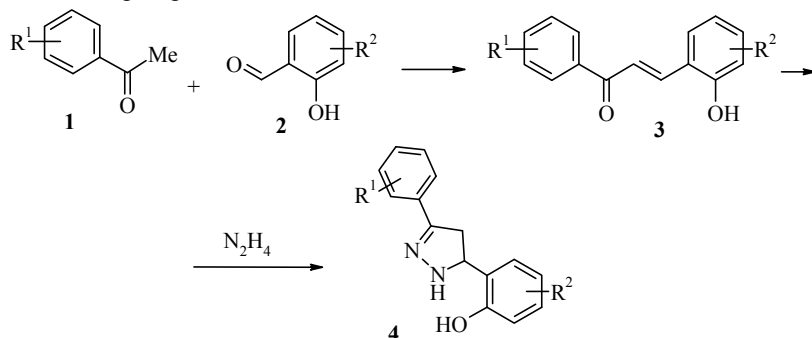
¹Львівський національний університет імені Івана Франка,
вул. Кирила і Мефодія, 6, 79005 Львів, Україна,
e-mail: obushak@in.lviv.ua

²Івано-Франківський національний медичний університет,
вул. Галицька, 2, 76018 Івано-Франківськ Україна,
e-mail: lidamandzyuk@mail.ru

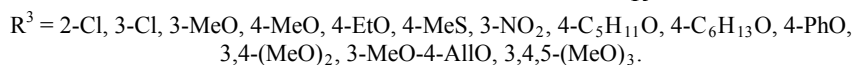
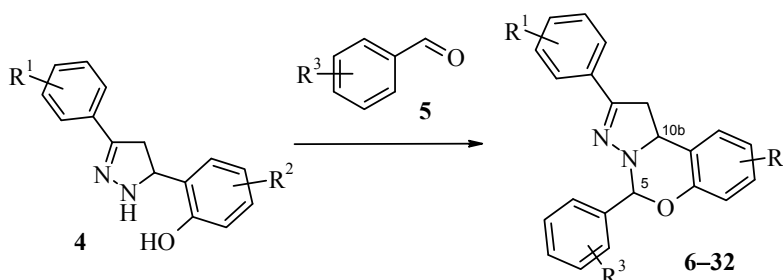
Взаємодією заміщених ацетофенонів із 2-гідрокси-3/5-метоксибензальдегідами синтезовано α,β -ненасичені кетони – 3-(2-гідрокси-3/5-метоксифеніл)-1-арилпропенони. Вони реагують з гіdraзином, утворюючи 2-(3-арил-4,5-дигідро-1H-5-піразоліл)феноли. Ці сполуки взаємодіють з ароматичними альдегідами, формуючи 1,3-оксазиновий цикл, унаслідок чого одержано 2,5-діарилзаміщені 7/9-метокси-1,10b-дигідробензо[e]піразоло[1,5-c][1,3]оксазини.

Ключові слова: піразоло[1,5-c][1,3]оксазини, піразоліни, оксазини, халкони, саліциловий альдегід.

Реакцією 2-(4,5-дигідро-1H-5-піразоліл)фенолів з карбонільними сполуками можна одержувати похідні бензо[e]піразоло[1,5-c][1,3]оксазинів [1–5]. З огляду на доступність та варіативність реагентів така схема є перспективною для одержання широкого кола сполук цього класу. Досліджуючи межі застосування такого синтетичного підходу, ми випробували у цій реакції нові реагенти. На першій стадії з 3-метокси-, 4-метокси-, 4-етокси-, 4-алілокси-, 3,4-диметокси-, 4-хлор- та 4-фтор-заміщених ацетофенонів **1** і 3-метокси- чи 5-метоксисаліцилових альдегідів **2**, одержували халкони **3**. З'ясовано, що всі отримані кетони – 3-(2-гідрокси-3/5-метоксифеніл)-1-арилпропенони **3** – гладко циклізуються під дією гіdraзину з утворенням дигідропіразолінів **4**.



Ми дослідили взаємодію піразолінів **4** з низкою ароматичних альдегідів **5**, які містили замісники різної природи (R^3). З'ясовано, що сполуки **4** реагують з усіма випробуваними ароматичними альдегідами **5** під час нагрівання в розчиннику (частіше – в етанолі) впродовж 0,5–4,0 год. У ході такої реакції 2-(3-арил-4,5-дигідро-1*H*-5-піразоліл)феноли замикають 1,3-оксазиновий цикл за участю фенольного гідроксилу і NH-групи піразолінового циклу, утворюючи 2,5-діарилзаміщені 7/9-метокси-1,10*b*-дигідробензо[*e*]піразоло[1,5-*c*][1,3]оксазини **6–32**.



Сполуки **6** утворюються з достатньо високими виходами, незалежно від природи замісників R^3 в ароматичному ядрі альдегідів **5**, хоча, як уже зазначено [5], електронодонорні замісники дещо сповільнюють реакцію.

Альдегіди **5** підбирали так, щоб у сполуках **6–32** формувались потенційні фармакофорні фрагменти. Це ж стосується і реагентів **1** та **2** (замісники R^1, R^2).

Сполуки **6–32** утворюються у вигляді двох стереоізомерів. Інформацію про це дає аналіз спектрів ЯМР ^1H . Виявилося, що у ході реакцій може утворюватись як один з двох ізомерів, так і їхня суміш у різних співвідношеннях. Відсутність закономірностей у стереохімічному результаті реакцій, імовірно, свідчить про взаємоперетворення двох ізомерів, чому можуть сприяти слідові домішки кислот [4]. Про утворення одного з ізомерів чи їхнє співвідношення в суміші судили за сигналами протонів 10*b*-H і 5-H. Хімічні зміщення сигналів цих протонів для двох ізомерів значно відрізняються. У спектрі одного з ізомерів є сигнали при 5,3–5,4 м.ч. (дублет, 10*b*-H) і 5,9–6,3 (синглет, 5-H), а у спектрі іншого спостерігаємо дублет при 4,7–4,8 м.ч. (10*b*-H) і синглет при $\sim 6,7$ м.ч. (5-H). Протони групи CH_2 для обидвох ізомерів дають два сигнали, один з яких є дублетом дублетів, що характерно для спінової системи ABX (CH_2CH), а інший – дублетом.

Отже, широкий вибір вихідних реагентів **1, 2, 5** та варіативність замісників R^1 – R^3 дає змогу одержувати комбінаторні бібліотеки дигідробензо[*e*]піразоло-[1,5-*c*][1,3]оксазинів **6–32** і робить їх перспективними для досліджень на біологічну активність.

Експериментальна частина. Спектри ЯМР ^1H знімали на приладі Bruker з робочою частотою 500 (сполуки **6–8, 10, 13, 14–17, 21–23**) або 400 МГц (сполуки **26, 27, 29–32**), стандарт – тетраметилсилан. Синтез халконів **3** та піразолінів **4** виконували за методиками, описаними у праці [5].

2,5-Діарилзаміщені 7/9-метокси-1,10b-дигідробензо[e]піразоло[1,5-c][1,3]оксазини 6–32. Змішували 2 ммоль піразоліну **4** і 2 ммоль альдегіду **5** з 10–15 мл етанолу. Реакційну суміш кип'ятили протягом 0,5–4,0 год, потім охолоджували. Утворений осад піразолінооксазину **6** перекристалізовували зі спирту.

7-Метокси-2,5-ди(3-метоксифеніл)-1,10b-дигідробензо[e]піразоло[1,5-c][1,3]оксазин 6. Вихід 77 %. Білі кристали; $T_{\text{пл}}$ 145 °С. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- D_6): 3,26 д (1H, CH_2), 3,50 д.д (1H, CH_2), 3,73 с (3H, CH_3O), 3,76 с (3H, CH_3O), 3,84 с (3H, CH_3O), 5,39 д (1H, 10b-H), 6,09 с (1H, 5-H), 6,77–7,39 м (11H, $2\text{C}_6\text{H}_4$, Ar). Знайдено, %: C 71,93; H 5,70; N 6,78. $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4$. Обчислено, %: C 72,10; H 5,81; N 6,73.

7-Метокси-2-(3-метоксифеніл)-5-(4-метоксифеніл)-1,10b-дигідробензо[e]піразоло[1,5-c][1,3]оксазин 7. Вихід 80 %. Біло-жовті кристали; $T_{\text{пл}}$ 168 °С. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- D_6): 3,28 д (1H, CH_2), 3,54 д.д (1H, CH_2), 3,74 с (3H, CH_3O), 3,80 с (3H, CH_3O), 3,83 с (3H, CH_3O), 4,75 д (1H, 10b-H), 6,58 д.д (1H, Ar), 6,76–6,82 м (3H, 5-H, Ar), 6,86–6,94 м (3H, C_6H_4), 7,18–7,32 м (3H, C_6H_4), 7,44 д (2H, C_6H_4). Знайдено, %: C 72,22; H 5,94; N 6,81. $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4$. Обчислено, %: C 72,10; H 5,81; N 6,73.

7-Метокси-5-(3-метоксифеніл)-2-(4-метоксифеніл)-1,10b-дигідробензо[e]піразоло[1,5-c][1,3]оксазин 8. Вихід 75 %. Білі кристали; $T_{\text{пл}}$ 155 °С. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- D_6): 3,24 д (0,3H, CH_2), 3,27 д (0,7H, CH_2), 3,45 д.д (0,3H, CH_2), 3,53 д.д (0,7H, CH_2), 3,72 с (2,1H, CH_3O), 3,75 с (0,9H, CH_3O), 3,77 с (0,9H, CH_3O), 3,80 с (2,1H, CH_3O), 3,83 с (2,1H, CH_3O), 3,85 с (0,9H, CH_3O), 4,75 д (0,7H, 10b-H), 5,35 д (0,3H, 10b-H), 6,05 с (0,3H, 5-H), 6,58 д (0,7H, Ar), 6,75–7,65 м (11H, 5-H, $2\text{C}_6\text{H}_4$, Ar). Знайдено, %: C 71,98; H 5,77; N 6,65. $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4$. Обчислено, %: C 72,10; H 5,81; N 6,73.

7-Метокси-2,5-ди(4-метоксифеніл)-1,10b-дигідробензо[e]піразоло[1,5-c][1,3]оксазин 9. Вихід 79 %. Біло-жовті кристали; $T_{\text{пл}}$ 183 °С. Знайдено, %: C 72,24; H 5,90; N 6,77. $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4$. Обчислено, %: C 72,10; H 5,81; N 6,73.

5-(4-Етоксифеніл)-7-метокси-2-(4-метоксифеніл)-1,10b-дигідробензо[e]піразоло[1,5-c][1,3]оксазин 10. Вихід 83 %. Білі кристали; $T_{\text{пл}}$ 180 °С. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- D_6): 1,33 т (3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 3,25 д (1H, CH_2), 3,50 д.д (1H, CH_2), 3,78 с (3H, CH_3O), 3,80 с (3H, CH_3O), 3,95 к (2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 4,73 д (1H, 10b-H), 6,57 д.д (1H, Ar), 6,73 с (1H, 5-H), 6,75–6,82 м (2H, Ar), 6,86 д (2H, C_6H_4), 6,92 д (2H, C_6H_4), 7,40 д (2H, C_6H_4), 7,59 д (2H, C_6H_4). Знайдено, %: C 72,68; H 6,01; N 6,60. $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4$. Обчислено, %: C 72,54; H 6,09; N 6,51.

5-(4-Гексилоксифеніл)-7-метокси-2-(4-метоксифеніл)-1,10b-дигідробензо[e]піразоло[1,5-c][1,3]оксазин 11. Вихід 85 %. Жовтуваті кристали; $T_{\text{пл}}$ 125 °С. Знайдено, %: C 73,89; H 6,97; N 5,85. $\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_4$. Обчислено, %: C 74,05; H 7,04; N 5,76.

5-(4-Бензилоксифеніл)-7-метокси-2-(4-метоксифеніл)-1,10b-дигідробензо[e]піразоло[1,5-c][1,3]оксазин 12. Вихід 87 %. Жовті кристали; $T_{\text{пл}}$ 162 °С. Знайдено, %: C 75,51; H 5,79; N 5,62. $\text{C}_{31}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4$. Обчислено, %: C 75,59; H 5,73; N 5,69.

7-Метокси-2-(4-метоксифеніл)-5-(3,4,5-триметоксифеніл)-1,10b-дигідробензо[e]піразоло[1,5-c][1,3]оксазин 13. Вихід 65 %. Білі кристали; $T_{\text{пл}}$ 183 °С. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- D_6): 3,24 д (1H, CH_2), 3,46 д.д (1H, CH_2), 3,75 с (9H, $3\text{CH}_3\text{O}$), 3,86 с (6H, $2\text{CH}_3\text{O}$), 5,34 д (1H, 10b-H), 5,98 с (1H, 5-H), 6,77–6,82 м (2H, Ar), 6,87 д (2H, C_6H_4), 6,89–6,95 м (1H, Ar), 7,05 с (2H, C_6H_2), 7,50 д (2H, C_6H_4). Знайдено, %: C 68,12; H 5,97; N 5,79. $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_6$. Обчислено, %: C 68,05; H 5,92; N 5,88.

2-(4-Етоксифеніл)-7-метокси-5-(3-метоксифеніл)-1,10b-дигідробензо[e]піразоло[1,5-c][1,3]оксазин 14. Вихід 77 %. Білі кристали; $T_{пл}$ 157 °С. Спектр ЯМР 1H (ДМСО- D_6): 1,35 т (3H, \underline{CH}_3CH_2O), 3,26 д (1H, CH_2), 3,53 д.д (1H, CH_2), 3,72 с (3H, CH_3O), 3,82 с (3H, CH_3O), 4,05 к (2H, CH_3CH_2O), 4,75 д (1H, 10b-H), 6,57 д.д (1H, Ar), 6,74–6,87 м (4H, 5-H, C_6H_4 , Ar), 6,80 д (2H, C_6H_4), 7,07 с (1H, C_6H_4), 7,11 д (1H, C_6H_4), 7,25 т (1H, C_6H_4), 7,59 д (2H, C_6H_4). Знайдено, %: С 72,68; Н 6,15; N 6,47. $C_{26}H_{26}N_2O_4$. Обчислено, %: С 72,54; Н 6,09; N 6,51.

2-(4-Етоксифеніл)-7-метокси-5-(4-метоксифеніл)-1,10b-дигідробензо[e]піразоло[1,5-c][1,3]оксазин 15. Вихід 78 %. Кристали тілесного кольору; $T_{пл}$ 159 °С. Спектр ЯМР 1H (ДМСО- D_6): 1,35 т (3H, \underline{CH}_3CH_2O), 3,25 д (1H, CH_2), 3,50 д.д (1H, CH_2), 3,73 с (3H, CH_3O), 3,80 с (3H, CH_3O), 4,05 к (2H, CH_3CH_2O), 4,72 д (1H, 10b-H), 6,57 д.д (1H, Ar), 6,70–6,92 м (7H, 5-H, Ar), 7,43 д (2H, C_6H_4), 7,57 д (2H, C_6H_4). Знайдено, %: С 72,43; Н 6,03; N 6,01. $C_{26}H_{26}N_2O_4$. Обчислено, %: С 72,54; Н 6,09; N 6,51.

2,5-ди(4-Етоксифеніл)-7-метокси-1,10b-дигідробензо[e]піразоло[1,5-c][1,3]оксазин 16. Вихід 74 %. Жовтувато-білі кристали; $T_{пл}$ 172 °С. Спектр ЯМР 1H (ДМСО- D_6): 1,33 т (3H, \underline{CH}_3CH_2O), 1,34 т (3H, \underline{CH}_3CH_2O), 3,25 д (1H, CH_2), 3,50 д.д (1H, CH_2), 3,80 с (3H, CH_3O), 3,98 к (2H, CH_3CH_2O), 4,04 к (2H, CH_3CH_2O), 4,72 д (1H, 10b-H), 6,57 д.д (1H, Ar), 6,73 с (1H, 5-H), 6,74–6,82 м (2H, Ar), 6,86 д (2H, C_6H_4), 6,90 д (2H, C_6H_4), 7,40 д (2H, C_6H_4), 7,59 д (2H, C_6H_4). Знайдено, %: С 73,09; Н 6,30; N 6,38. $C_{27}H_{28}N_2O_4$. Обчислено, %: С 72,95; Н 6,35; N 6,30.

2-(4-Етоксифеніл)-7-метокси-5-(3,4-диметоксифеніл)-1,10b-дигідробензо[e]піразоло[1,5-c][1,3]оксазин 17. Вихід 71 %. Білі кристали; $T_{пл}$ 177 °С. Спектр ЯМР 1H (ДМСО- D_6): 1,35 т (3H, \underline{CH}_3CH_2O), 3,25 д (1H, CH_2), 3,54 д.д (1H, CH_2), 3,70 с (3H, CH_3O), 3,73 с (3H, CH_3O), 3,82 с (3H, CH_3O), 4,05 к (2H, CH_3CH_2O), 4,77 д (1H, 10b-H), 6,57 д.д (1H, Ar), 6,72 с (1H, 5-H), 6,74–6,82 м (2H, Ar), 6,88 д (1H, C_6H_3), 6,90 д (2H, C_6H_4), 7,04 д (1H, C_6H_3), 7,10 с (1H, C_6H_3), 7,58 д (2H, C_6H_4). Знайдено, %: С 70,35; Н 6,20; N 6,18. $C_{27}H_{28}N_2O_5$. Обчислено, %: С 70,42; Н 6,13; N 6,08.

2-(4-Етоксифеніл)-7-метокси-5-(3,4,5-триметоксифеніл)-1,10b-дигідробензо[e]піразоло[1,5-c][1,3]оксазин 18. Вихід 70 %. Жовті кристали; $T_{пл}$ 198 °С. Знайдено, %: С 68,69; Н 6,22; N 5,77. $C_{28}H_{30}N_2O_6$. Обчислено, %: С 68,56; Н 6,16; N 5,71.

2-(4-Алілоксифеніл)-7-метокси-5-(3-нітрофеніл)-1,10b-дигідробензо[e]піразоло[1,5-c][1,3]оксазин 19. Вихід 92 %. Блідо-жовті кристали; $T_{пл}$ 180 °С. Знайдено, %: С 68,10; Н 5,56; N 9,23. $C_{26}H_{25}N_3O_5$. Обчислено, %: С 67,96; Н 5,48; N 9,14.

2,5-ди(3,4-Диметоксифеніл)-7-метокси-1,10b-дигідробензо[e]піразоло[1,5-c][1,3]оксазин 20. Вихід 70 %. Блідо-жовті кристали; $T_{пл}$ 152 °С. Знайдено, %: С 67,91; Н 5,98; N 5,94. $C_{27}H_{28}N_2O_6$. Обчислено, %: С 68,05; Н 5,92; N 5,88.

7-Метокси-5-(4-метоксифеніл)-2-(4-фторфеніл)-1,10b-дигідробензо[e]піразоло[1,5-c][1,3]оксазин 21. Вихід 82 %. Жовтувато-білі кристали; $T_{пл}$ 164 °С. Спектр ЯМР 1H (ДМСО- D_6): 3,28 д (1H, CH_2), 3,55 д.д (1H, CH_2), 3,74 с (3H, CH_3O), 3,82 с (3H, CH_3O), 4,76 д (1H, 10b-H), 6,57 д.д (1H, Ar), 6,75–6,82 м (3H, 5-H, Ar), 6,89 д (2H, C_6H_4), 7,18 т (2H, C_6H_4), 7,43 д (2H, C_6H_4), 7,68–7,74 м (2H, C_6H_4). Знайдено, %: С 71,19; Н 5,21; N 6,99. $C_{24}H_{21}FN_2O_3$. Обчислено, %: С 71,27; Н 5,23; N 6,93.

5-(4-Етоксифеніл)-7-метокси-2-(4-фторфеніл)-1,10b-дигідробензо[e]піразоло [1,5-c][1,3]оксазин 22. Вихід 80 %. Білі кристали; $T_{\text{пл}}$ 145 °С. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- D_6): 1,34 т (1,5H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 1,40 т (1,5H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 3,25 д (0,5H, CH_2), 3,29 д (0,5H, CH_2), 3,48 д.д (0,5H, CH_2), 3,55 д.д (0,5H, CH_2), 3,75 с (1,5H, CH_3O), 3,82 с (1,5H, CH_3O), 3,99 к (1H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 4,10 к (1H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 4,76 д (0,5H, 10b-H), 5,38 д (0,5H, 10b-H), 6,09 с (0,5H, 5-H), 6,57 д (0,5H, Ar), 6,75–7,75 м (11H, 5-H, C_6H_4 , Ar). Знайдено, %: С 71,70; Н 5,59; N 6,76. $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{FN}_2\text{O}_3$. Обчислено, %: С 71,76; Н 5,54; N 6,69.

5-(4-Метилтіофеніл)-7-метокси-2-(4-фторфеніл)-1,10b-дигідробензо[e] піразоло[1,5-c][1,3]оксазин 23. Вихід 78 %. Біло-рожеві кристали; $T_{\text{пл}}$ 180 °С. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- D_6): 2,54 с (3H, CH_3S), 3,26 д (1H, CH_2), 3,50 д.д (1H, CH_2), 3,75 с (3H, CH_3O), 5,39 д (1H, 10b-H), 6,09 с (1H, 5-H), 6,76–6,84 м (2H, Ar), 6,92–6,96 м (1H, Ar), 7,10 т (2H, C_6H_4), 7,34 д (2H, C_6H_4), 7,54–7,60 м (2H, C_6H_4), 7,66 д (2H, C_6H_4). Знайдено, %: С 68,47; Н 4,97; N 6,68. $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{FN}_2\text{O}_2\text{S}$. Обчислено, %: С 68,55; Н 5,03; N 6,66.

5-(4-Алілокси-3-метоксифеніл)-7-метокси-2-(4-хлорфеніл)-1,10b-дигідробензо[e]піразоло[1,5-c][1,3]оксазин 24. Вихід 73 %. Білі кристали; $T_{\text{пл}}$ 160 °С. Знайдено, %: С 68,14; Н 5,35; N 5,73. $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{ClN}_2\text{O}_4$. Обчислено, %: С 67,99; Н 5,28; N 5,87.

7-Етокси-2-(4-етоксифеніл)-5-(3,4,5-триметоксифеніл)-1,10b-дигідробензо[e] піразоло[1,5-c][1,3]оксазин 25. Вихід 66 %. Білі кристали; $T_{\text{пл}}$ 188 °С. Знайдено, %: С 68,89; Н 6,27; N 5,61. $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_6$. Обчислено, %: С 69,03; Н 6,39; N 5,55.

9-Метокси-5-(3-метоксифеніл)-2-(4-метоксифеніл)-1,10b-дигідробензо[e] піразоло[1,5-c][1,3]оксазин 26. Вихід 76 %. Кристали бежевого кольору; $T_{\text{пл}}$ 150 °С. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- D_6+CCl_4): 3,27 д (1H, CH_2), 3,50 д.д (1H, CH_2), 3,66 с (3H, CH_3O), 3,74 с (3H, CH_3O), 3,78 с (3H, CH_3O), 4,73 д (1H, 10b-H), 6,45 д (1H, Ar), 6,58–6,67 м (2H, Ar), 6,70–6,80 м (2H, 5-H, C_6H_4), 6,84 д (2H, C_6H_4), 7,05–7,20 м (3H, C_6H_4 , Ar), 7,59 д (2H, C_6H_4). Знайдено, %: С 72,17; Н 5,90; N 6,79. $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4$. Обчислено, %: С 72,10; Н 5,81; N 6,73.

9-Метокси-2,5-ди(4-метоксифеніл)-1,10b-дигідробензо[e]піразоло[1,5-c][1,3]оксазин 27. Вихід 83 %. Кристали бежевого кольору; $T_{\text{пл}}$ 144 °С. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- D_6+CCl_4): 3,26 д (1H, CH_2), 3,45 д.д (1H, CH_2), 3,65–3,85 м (9H, $3\text{CH}_3\text{O}$) 4,70 д (0,75H, 10b-H), 5,25 д (0,25H, 10b-H), 5,85 с (0,25H, 5-H), 6,43 д (0,75H, Ar), 6,58–6,94 м (7H, 5-H, C_6H_4 , Ar), 7,40–7,64 м (4H, C_6H_4). Знайдено, %: С 72,01; Н 5,76; N 6,80. $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4$. Обчислено, %: С 72,10; Н 5,81; N 6,73.

9-Метокси-2-(4-метоксифеніл)-5-(4-пентилоксифеніл)-1,10b-дигідробензо[e] піразоло[1,5-c][1,3]оксазин 28. Вихід 80 %. Блідо-жовті кристали; $T_{\text{пл}}$ 125 °С. Знайдено, %: С 73,62; Н 6,80; N 5,98. $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_4$. Обчислено, %: С 73,71; Н 6,83; N 5,93.

9-Метокси-2-(4-метоксифеніл)-5-(2-хлорфеніл)-1,10b-дигідробензо[e] піразоло[1,5-c][1,3]оксазин 29. Вихід 88 %. Кристали бежевого кольору; $T_{\text{пл}}$ 175 °С. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- D_6+CCl_4): 3,26 д (1H, CH_2), 3,50 д.д (1H, CH_2), 3,77 с (6H, $2\text{CH}_3\text{O}$), 5,30 д (1H, 10b-H), 6,15 с (1H, 5-H), 6,60–6,73 м (3H, C_6H_4), 6,76 д (2H, C_6H_4), 7,30–7,50 м (5H, C_6H_4 , Ar), 7,98 д (1H, Ar). Знайдено, %: С 68,33; Н 5,09; N 6,73. $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{ClN}_2\text{O}_3$. Обчислено, %: С 68,49; Н 5,03; N 6,66.

9-Метокси-2-(4-метоксифеніл)-5-(3-хлорфеніл)-1,10b-дигідробензо[e] піразоло[1,5-c][1,3]оксазин 30. Вихід 90 %. Білі кристали; $T_{\text{пл}}$ 158 °С. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- D_6+CCl_4): 3,26 д (0,8H, CH_2), 3,30 д (0,2H, CH_2), 3,46 д.д (0,8H, CH_2),

3,54 д.д (0,2H, CH₂), 3,69 с (0,6H, CH₃O), 3,75 с (4,8H, CH₃O), 3,80 с (0,6H, CH₃O) 4,73 д (0,2H, 10b-H), 5,27 д (0,8H, 10b-H), 5,91 с (0,8H, 5-H), 6,45 д (0,2H, Ar), 6,60–6,88 м (5H, 5-H, C₆H₄, Ar), 7,20–7,78 м (6H, C₆H₄, Ar). Знайдено, %: С 68,57; Н 5,07; N 6,59. C₂₄H₂₁ClN₂O₃. Обчислено, %: С 68,49; Н 5,03; N 6,66.

9-Метокси-2-(4-метоксифеніл)-5-(3,4-диметоксифеніл)-1,10b-дигідробензо[е]піразоло[1,5-с][1,3]оксазин 31. Вихід 71 %. Кристали бежевого кольору; $T_{пл}$ 175 °С. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-D₆+CCl₄): 3,25 д (1H, CH₂), 3,45 д.д (1H, CH₂), 3,68 с (3H, CH₃O), 3,75 с (6H, 2CH₃O), 3,80 с (3H, CH₃O), 4,74 д (1H, 10b-H), 6,43 д (1H, Ar), 6,58–6,64 м (2H, 5-H, Ar), 6,75 д (2H, C₆H₄), 6,83 д (2H, C₆H₄), 6,98–7,08 м (2H, C₆H₄, Ar), 7,59 д (2H, C₆H₄). Знайдено, %: С 70,14; Н 5,96; N 6,38. C₂₆H₂₆N₂O₅. Обчислено, %: С 69,94; Н 5,87; N 6,27.

9-Метокси-2-(4-метоксифеніл)-5-(3,4,5-триметоксифеніл)-1,10b-дигідробензо[е]піразоло[1,5-с][1,3]оксазин 32. Вихід 69 %. Біло-рожеві кристали; $T_{пл}$ 190 °С. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-D₆+CCl₄): 3,20–3,35 м (1H, CH₂), 3,40–3,58 м (1H, CH₂), 3,60–3,95 м (15H, 5CH₃O) 4,78 д (0,75H, 10b-H), 5,25 д (0,25H, 10b-H), 5,82 д (0,25H, Ar), 6,46 д (0,75H, Ar), 6,56–7,14 м (9H, 5-H, C₆H₄, C₆H₂, Ar), 7,46–7,64 м (2H, C₆H₄). Знайдено, %: С 67,98; Н 5,83; N 5,97. C₂₇H₂₈N₂O₆. Обчислено, %: С 68,05; Н 5,92; N 5,88.

Роботу виконано за підтримки Державного фонду фундаментальних досліджень України (проект Ф53.3/013).

1. Орлов В.Д., Гетманский Н.В., Оксенич И.А., Иксанова С.В. Замещенные 1,10b-дигидро-5H-[e]пиразоло[1,5-с][1,3]бензоксазины // Химия гетероцикл. соединений. 1991. № 8. С. 1131–1136.
2. Jurd L. Anthocyanidins and related compounds. XVII. Reactions of flavylium salts and 2-hydroxychalcones with hydroxylamine and hydrazine // Tetrahedron. 1975. Vol. 31. N 23. P. 2884–2888.
3. Гаврилюк Д.Я., Лесик Р.Б., Матійчук В.С., Обушак М.Д. Синтез та вивчення протиракового потенціалу 5-арил-6,6α-дигідро-2H-піразоло[1,5-с]бензо[е]-1,3-оксазино-2-спіро-4'-тіазолідин-2'-онів та їх ариліденопохідних // Журн. орган. та фарм. хім. 2006. Т. 4. № 1. С. 42–47.
4. Десенко С.М., Гетманский Н.В., Черненко В.Н., и др. Арилзамещенные 1,10b-дигидро-5H-[e]пиразоло[1,5-с][1,3]бензоксазины // Химия гетероцикл. соединений. 1999. № 6. С. 805–810.
5. Мандзюк Л., Остап'юк Ю., Василюшин Р., та ін. Циклізація 2-(3-арил-4,5-дигідро-1H-5-піразоліл)-4-хлорфенолів з ароматичними альдегідами // Вісн. Львів. ун-ту. Сер. хім. 2013. Вип. 54. Ч. 2. С. 236–242.

**SYNTHESIS OF 2,5-DIARYL-1,10b-DIHYDROBENZO[e]PYRAZOLO
[1,5-c][1,3]OXAZINES**

L. Mandzyuk², R. Martyak¹, Yu. Ostapiuk¹, R. Vasylyshyn¹, V. Matiychuk¹

*Ivan Franko National University of Lviv,
Kyryla & Mefodiya Str., 6, 79005 Lviv, Ukraine,
e-mail: obushak@in.lviv.ua*

*Ivano-Frankivsk National Medical University,
Galytska Str. 2, 76018 Ivano-Frankivsk, Ukraine,
e-mail: lidamandzyuk@mail.ru*

By the reaction of substituted acetophenones with 2-hydroxy-3/5-methoxybenzaldehyde 3-(2-hydroxy-3/5-methoxy)-1-arylpropenones were formed. These chalcones react with hydrazine to form 2-(3-aryl-4,5-dihydro-1H-5-pyrazolyl)-4/6-methoxyphenols. By the reaction of last compounds with aromatic aldehydes 2,5-disubstituted 7/9-methoxy-1,10b-dihydrobenzo[e]pyrazolo[1,5-c][1,3]oxazines were obtained.

Key words: pyrazolines, oxazines, chalcones, salicylic aldehyde, pyrazolo[1,5-c][1,3] oxazines.

**СИНТЕЗ 2,5-ДИАРИЛ-1,10b-ДИГИДРОБЕНЗО[e]ПИРАЗОЛО
[1,5-c][1,3]ОКСАЗИНОВ**

Л. Мандзюк², Р. Мартяк¹, Ю. Остап'юк¹, Р. Васылышин, В. Матийчук¹

*¹Львовский национальный университет имени Ивана Франко,
ул. Кирилла и Мефодия, 6, 79005 Львов, Украина,
e-mail: obushak@in.lviv.ua*

*²Ивано-Франковский национальный медицинский университет,
ул. Галицкая, 2, 76018 Ивано-Франковск,
e-mail: lidamandzyuk@mail.ru*

Взаимодействием замещенных ацетофенонов с 2-гидрокси-3/5-метоксибензальдегидами синтезировали α,β -непредельные кетоны – 3-(2-гидрокси-3/5-метоксифенил)-1-арилпропенони. Они реагируют с гидразином, образуя 2-(3-арил-4,5-дигидро-1H-5-пиразолил)фенолы. Эти соединения взаимодействуют с ароматическими альдегидами с образованием 1,3-оксазинового цикла, вследствие чего получено 2,5-диарилзамещенные 7/9-метокси-1,10b-дигидробензо[e]пиразоло[1,5-c][1,3]оксазины.

Ключевые слова: пиразоло [1,5-c][1,3]оксазины, пиразолины, оксазины, халконы, салициловый альдегид.

Стаття надійшла до редколегії 31.10.2013

Прийнята до друку 06.01.2014