

УДК 547.791

ВЗАЄМОДІЯ ЗАМІЩЕНИХ 2-(3-АРИЛ-4,5-ДИГІДРО-1H-5-ПІРАЗОЛІЛ)ФЕНОЛІВ З ПІРИДИНКАРБАЛЬДЕГІДАМИ

Л. Мандзюк², Ю. Остап'юк¹, Р. Мартяк¹,
О. Боднарчук², В. Матійчук¹, М. Обушак¹

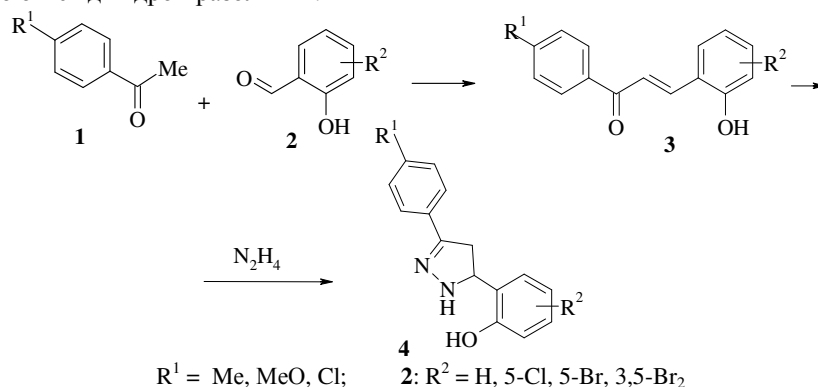
¹Львівський національний університет імені Івана Франка,
вул. Кирила і Мефодія, 6, 79005 Львів, Україна
e-mail: obushak@in.lviv.ua;

²Івано-Франківський національний медичний університет,
вул. Галицька, 2, 76018 Івано-Франківськ, Україна

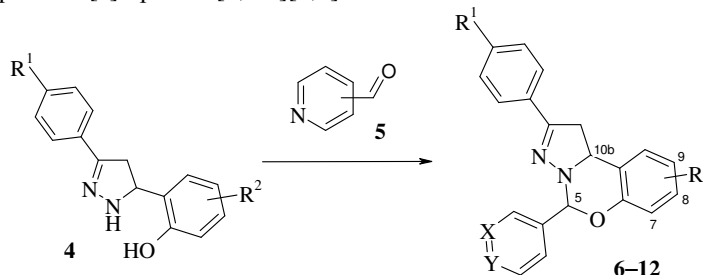
Взаємодією заміщених ацетофенонів із саліциловим альдегідом та 5-хлор-, 5-бром-, 3,5-дибромсаліциловими альдегідами синтезовано α,β -ненасичені кетони – заміщені 3-(2-гідроксифеніл)-1-арилпропенони. Ці халкони реагують з гіdraзином з утворенням 2-(3-арил-4,5-дигідро-1H-5-піразоліл)фенолів. Ці сполуки взаємодіють з піридинкарбальдегідами, формуючи 1,3-оксазиновий цикл, унаслідок чого одержано 5-піридилзаміщені 1,10b-дигідробензо[*e*]піразоло[1,5-*c*][1,3]оксазини.

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

Раніше показано, що 2-(4,5-дигідро-1H-5-піразоліл)феноли реагують з альдегідами, утворюючи 1,3-оксазиновий цикл, внаслідок чого одержано заміщені бензо[*e*]піразоло[1,5-*c*][1,3]оксазини [1–6]. У цій праці ми застосували нові реагенти у такій синтетичній схемі з метою розширення меж її застосування. Взаємодією заміщених ацетофенонів **1** з саліциловим альдегідом та 5-хлор-, 5-бром-, 3,5-дибромсаліциловими альдегідами **2** одержували α,β -ненасичені кетони **3**. За дії гіdraзину на заміщені 3-(2-гідроксифеніл)-1-арилпропенони **3** з високими виходами утворюються дигідропіразоліни **4**.



Ми дослідили взаємодію піразолінів **4** з 4- і 3-піридинкарбальдегідами **5**, які раніше у такій циклізації не використовували. З'ясовано, що під час нагрівання реагентів в етанолі впродовж 1–2 год відбувається циклізація, під час якої формується 1,3-оксазиновий цикл. Таким способом одержано 5-піридилзаміщені 1,10b-дигідробензо[*e*]піразоло[1,5-*c*][1,3]оксазини **6–12**.



Y = H, X = N: R¹ = Cl, R² = H (**6**); R¹ = Me, R² = 9-Br (**7**); R¹ = Cl, R² = 9-Br (**8**);
Y = N, X = H: R¹ = Me, R² = 9-Cl (**9**); R¹ = Me, R² = 7,9-Br₂ (**10**); R¹ = MeO,
R² = 7,9-Br₂ (**11**); R¹ = Cl, R² = 9-Br (**12**)

Сполуки **6** утворюються з високими виходами при застосуванні обидвох піридинкарбальдегідів **5**.

Використання альдегідів **5** дає змогу отримувати у сполуках **6–12** потенційний фармакофорний фрагмент. Це стосується й реагентів **1** та **2**, оскільки широку варіативність замісників R¹ і R² продемонстровано раніше [5, 6].

Зважаючи на наявність двох хіральних центрів, сполуки **6–12** можуть утворюватись у вигляді стереоізомерів. Як показано раніше [1, 4–6], про стереохімічний результат реакції зручно судити на підставі даних спектрів ¹H ЯМР, насамперед – хімічних зсувів сигналів протонів 10b-H і 5-H. Аналізуючи спектри, ми з'ясували, що у трьох випадках (сполуки **9**, **10** і **12**) утворився лише один ізомер. Інші ж сполуки існують у вигляді суміші двох стереоізомерів. Оскільки навіть слідові домішки кислот сприяють взаємоперетворенню двох ізомерів [4], можна припустити, що цей процес впливає на кінцевий результат, про який ми судимо, керуючись даними спектрів ¹H ЯМР. Хімічні зміщення сигналів протонів 10b-H і 5-H для двох ізомерів значно відрізняються. У спектрі одного з ізомерів простежуємо дублет при 5,39–5,45 м.ч. (10b-H) та синглет при 6,20–6,32 (5-H), а в спектрі іншого – дублет при 4,79–4,83 м.ч. (10b-H) і синглет при ~ 6,9 м.ч. (5-H). Протони метиленової групи для обидвох ізомерів дають два сигнали: дублет дублетів і дублет.

Отже, вперше показано можливість одержання 5-гетарилзаміщених 1,10b-дигідробензо[*e*]піразоло[1,5-*c*][1,3]оксазинів, що розширює межі застосування методу з метою одержання комбінаторних бібліотек для досліджень на біологічну активність.

Експериментальна частина. Спектри ЯМР ¹H знімали на приладі Bruker з робочою частотою 400 МГц, стандарт – тетраметилсилан. Температури плавлення вимірювали на приладі Buchi B-540 Melting Point. Халкони **3** та піразоліни **4** синтезували за методиками, описаними у [5].

2,5-Діарилзаміщені 7/9-метокси-1,10b-дигідробензо[е]піразоло[1,5-с][1,3]оксазини 6–12. Змішували 2 ммоль піразоліну **4** і 2 ммоль альдегіду **5** з 15 мл етанолу. Реакційну суміш кип'ятили протягом 1–2 год, потім охолоджували. Утворений осад піразолінооксазину **6** перекристалізовували зі спирту.

2-(4-Хлорофеніл)-5-піридин-3-іл-1,10b-дигідропіразоло[1,5-с][1,3]бензоксазин 6. Вихід 81 %. Бежеві кристали. $T_{пл}$ 159–160 °С. Спектр ЯМР 1H (ДМСО- D_6): 8,86 (с, 0,6H), 8,73 (с, 0,4H), 8,59 (с, 0,6H), 8,50 (с, 0,4H), 8,09 (д, J 7,8 Гц, 0,6H), 7,87 (дд, J 8,3, 0,6 Гц, 0,4H), 7,69 (д, J 8,6 Гц, 0,6H), 7,53 (д, J 8,6 Гц, 1,4H), 7,47 (дд, J 7,7, 5,1 Гц, 0,6H), 7,39 (д, J 8,6 Гц, 0,6H), 7,38–7,34 (м, 0,4H), 7,31 (д, J 8,6 Гц, 1,4H), 7,23 (д, J 7,5 Гц, 0,6H), 7,19–7,09 (м, 1H), 7,03–7,00 (м, 1H), 6,92–6,88 (м, 1,4H), 6,83 (д, J 8,2 Гц, 0,4H), 6,27 (с, 0,6H), 5,45 (д, J 9,3 Гц, 0,6H), 4,82 (д, J 9,3 Гц, 0,4H), 3,63–3,51 (м, 1H), 3,32 (дд, J 16,6, 10,1 Гц, 1H). Знайдено, %: С 69,35; Н 4,38; N 11,46. $C_{21}H_{16}ClN_3O$. Обчислено, %: С 69,71; Н 4,46; N 11,61.

9-Бromo-2-(4-метилфеніл)-5-піридин-3-іл-1,10b-дигідропіразоло[1,5-с][1,3]бензоксазин 7. Вихід 73 %. Сірі кристали. $T_{пл}$ 179–181 °С. Спектр ЯМР 1H (ДМСО- D_6): 8,86 (с, 0,5H), 8,72 (с, 0,5H), 8,58 (д, J 4,9 Гц, 0,5H), 8,50 (д, J 4,0 Гц, 0,5H), 8,09 (д, J 7,8 Гц, 0,5H), 7,86 (д, J 7,7 Гц, 0,5H), 7,58 (д, J 8,1 Гц, 1H), 7,47 (дд, J 7,9, 5,1 Гц, 0,5H), 7,45–7,40 (м, 1,5H), 7,37 (дд, J 7,8, 5,0 Гц, 0,5H), 7,29–7,18 (м, 2,5H), 7,11 (д, J 7,9 Гц, 1H), 6,89 (с, 0,5H), 6,88 (д, J 8,6 Гц, 0,5H), 6,80 (д, J 8,6 Гц, 0,5H), 6,25 (с, 0,5H), 5,40 (д, J 9,0 Гц, 0,5H), 4,79 (д, J 9,9 Гц, 0,5H), 3,61–3,46 (м, 1H), 3,35 (дд, J 16,4, 11,0 Гц, 1H), 2,35 (с, 1,5H), 2,31 (с, 1,5H). Знайдено, %: С 62,61; Н 4,25; N 9,76. $C_{22}H_{18}BrN_3O$. Обчислено, %: С 62,87; Н 4,32; N 10,00.

9-Бromo-5-піридин-3-іл-2-(4-хлорофеніл)-1,10b-дигідропіразоло[1,5-с][1,3]бензоксазин 8. Вихід 77 %. Білі кристали. $T_{пл}$ 184–185 °С. Спектр ЯМР 1H (ДМСО- D_6): 8,96–8,79 (ш. с, 1H), 8,65–8,50 (ш. с, 1H), 8,08 (д, J 7,6 Гц, 0,5H), 7,86 (д, J 8,1 Гц, 0,5H), 7,70 (д, J 8,5 Гц, 1H), 7,55 (д, J 8,6 Гц, 1H), 7,47–7,35 (м, 2,5H), 7,35–7,19 (м, 2,5H), 6,91 (с, 0,5H), 6,89 (д, J 8,7 Гц, 0,5H), 6,81 (д, J 8,7 Гц, 0,5H), 6,28 (с, 0,5H), 5,44 (д, J 9,0 Гц, 0,5H), 4,83 (д, J 9,3 Гц, 0,5H), 3,65–3,46 (м, 1H), 3,38 (дд, J 16,7, 10,7 Гц, 1H). Знайдено, %: С 56,99; Н 3,38; N 9,40. $C_{21}H_{15}BrClN_3O$. Обчислено, %: С 57,23; Н 3,43; N 9,53.

2-(4-Метилфеніл)-5-піридин-4-іл-9-хлоро-1,10b-дигідропіразоло[1,5-с][1,3]бензоксазин 9. Вихід 70 %. Білі кристали. $T_{пл}$ 197–199 °С. Спектр ЯМР 1H (ДМСО- D_6): 8,65 (д, J 5,4 Гц, 2H), 7,67 (д, J 5,7 Гц, 2H), 7,40 (д, J 8,1 Гц, 2H), 7,31 (д, J 2,5 Гц, 1H), 7,15 (дд, J 8,7, 2,5 Гц, 1H), 7,09 (д, J 8,1 Гц, 2H), 6,87 (д, J 8,8 Гц, 1H), 6,20 (с, 1H), 5,39 (д, J = 9,1 Гц, 1H), 3,50 (дд, J 16,3, 9,4 Гц, 1H), 3,33 (д, J 16,6 Гц, 1H), 2,30 (с, 3H). Знайдено, %: С 70,01; Н 4,73; N 10,97. $C_{22}H_{18}ClN_3O$. Обчислено, %: С 70,30; Н 4,83; N 11,18.

7,9-Дибromo-2-(4-метилфеніл)-5-піридин-4-іл-1,10b-дигідропіразоло[1,5-с][1,3]бензоксазин 10. Вихід 65 %. Білі кристали. $T_{пл}$ 221–223 °С. Спектр ЯМР 1H (ДМСО- D_6): 8,68 (с, 2H), 7,69 (д, J 4,6 Гц, 2H), 7,59 (д, J 2,2 Гц, 1H), 7,50–7,48 (д, J 2,2 Гц, 1H), 7,40 (д, J 8,2 Гц, 2H), 7,09 (д, J 8,0 Гц, 2H), 6,32 (с, 1H), 5,43 (д, J 9,1 Гц, 1H), 3,53 (дд, J 16,7, 9,3 Гц, 1H), 3,37 (д, J 16,8 Гц, 1H), 2,30 (с, 3H). Знайдено, %: С 52,69; Н 3,35; N 8,36. $C_{22}H_{17}Br_2N_3O$. Обчислено, %: С 52,93; Н 3,43; N 8,42.

7,9-Дибромо-2-(4-метоксифеніл)-5-піридин-4-іл-1,10b-дигідропіразоло[1,5-c][1,3]бензоксазин 11. Вихід 69 %. Білі кристали. $T_{пл}$ 215–217 °С. Спектр ЯМР 1H (ДМСО- D_6): 8,72–8,66 (ш. с, 1,2H), 8,62–8,56 (ш. с, 0,8H), 7,71–7,69 (м, 1H), 7,64 (с, 0,4H), 7,62 (с, 0,6H), 7,59 (д, J 2,2 Гц, 0,6H), 7,56 (д, J 2,2 Гц, 0,4H), 7,51–7,41 (м, 2,6H), 7,27 (д, J 1,9 Гц, 0,4H), 6,98 (с, 0,4H), 6,92 (д, J 8,8 Гц, 1H), 6,82 (д, J 8,8 Гц, 1H), 6,31 (с, 0,6H), 5,41 (д, J 9,1 Гц, 0,6H), 4,80 (д, J 9,1 Гц, 0,4H), 3,80 (с, 1,2H), 3,75 (с, 1,8H), 3,64–3,44 (м, 1H), 3,44–3,30 (м, 1H). Знайдено, %: С 51,04; Н 3,30; N 8,06. $C_{22}H_{17}Br_2N_3O_2$. Обчислено, %: С 51,29; Н 3,33; N 8,16.

9-Бромо-5-піридин-4-іл-2-(4-хлорофеніл)-1,10b-дигідропіразоло[1,5-c][1,3]бензоксазин 12. Вихід 84 %. Білі кристали. $T_{пл}$ 204–205 °С. Спектр ЯМР 1H (ДМСО- D_6): 8,65 (с, 2H), 7,66 (д, J 5,0 Гц, 2H), 7,55–7,49 (м, 2H), 7,44–7,42 (м, 1H), 7,33–7,26 (м, 3H), 6,83 (д, J 8,7 Гц, 1H), 6,22 (с, 1H), 5,44 (д, J 9,2 Гц, 1H), 3,52 (дд, J 16,6, 9,4 Гц, 1H), 3,36 (д, J 16,6 Гц, 1H). Знайдено, %: С 56,96; Н 3,40; N 9,38. $C_{21}H_{15}BrClN_3O$. Обчислено, %: С 57,23; Н 3,43; N 9,53.

1. Орлов В. Д., Гетманский Н. В., Оксенич И. А., Иксанова С. В. Замещенные 1,10b-дигидро-5H-[e]пиразоло[1,5-c][1,3]бензоксазины // Химия гетероцикл. соед. 1991. № 8. С. 1131–1136.
2. Jurd L. Anthocyanidins and related compounds. XVII. Reactions of flavylum 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-6,6 α -дигідро-2H-піразоло[1,5-c]бензо[e]-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., Черненко В. та ін. Арилзамещенные 1,10b-дигидро-5H-[e]пиразоло[1,5-c][1,3]бензоксазины // Химия гетероцикл. соед. 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. С. 236–242.
6. Мандзюк Л., Мартяк Р., Остап'юк Ю. та ін. Синтез 2,5-діарил-1,10b-дигідробензо[e]піразоло[1,5-c][1,3]оксазинів // Вісн. Львів ун-ту. Сер. хім. 2014. Вип. 55. Ч. 2. С. 332–338.

REACTIONS OF SUBSTITUTED (3-ARYL-4,5-DIHYDRO-1H-5-PYRAZOLIL)PHENOLS WITH PYRIDINECARBALDEHYDES

**L. Mandzyuk², Yu. Ostapiuk¹, R. Martyak¹, O. Bodnarchuk²,
V. Matiychuk¹, M. Obushak**

¹*Ivan Franko National University of Lviv,
Kyryla & Mefodiya Str., 6, 79005 Lviv, Ukraine
e-mail: obushak@in.lviv.ua;*

²*Ivano-Frankivsk National Medical University,
Galytska Str., 2, 76018 Ivano-Frankivsk, Ukraine*

By the reaction of substituted acetophenones with salicylic aldehyde and 5-chloro-, 5-bromo-, 3,5-dibromo-salicylic aldehydes α,β -unsaturated ketones – заміщені 3-(2-hydroxyphenyl)-1-arylpropenones were formed. These chalcones react with hydrazine to form 2-(3-aryl-4,5-dihydro-1H-5-pyrazolyl)phenols. By the reaction of last compounds with 4- or 3-pyridinecarbaldehydes 5-pyridyl-substituted 1,10b-dihydrobenzo[e]pyrazolo [1,5-c][1,3]oxazines were obtained.

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

Стаття надійшла до редколегії 01.11.2016

Прийнята до друку 04.01.2017