

И. Стракова, А. Страковс\*, М. Петрова<sup>а</sup>, С. Беляков<sup>а</sup>

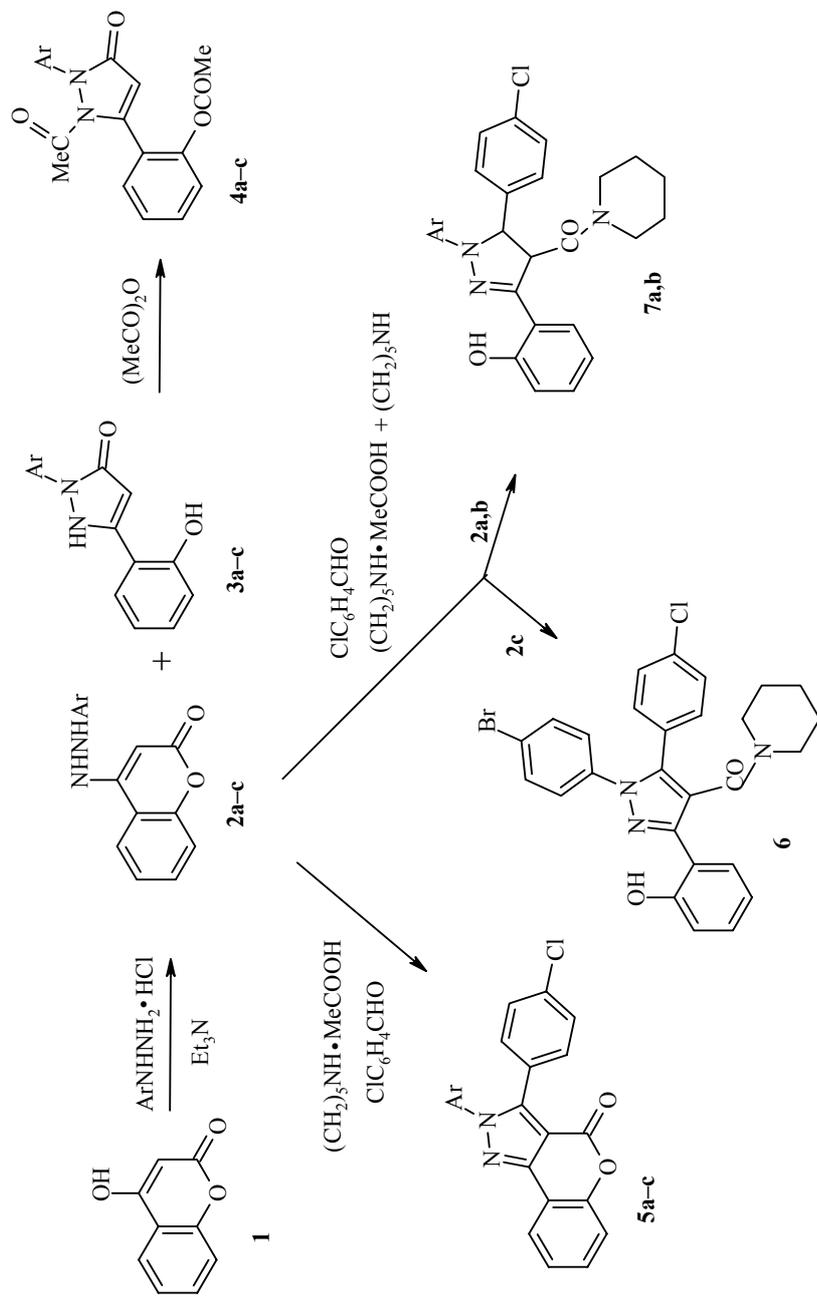
### СИНТЕЗ И РЕАКЦИИ 4-(АРИЛГИДРАЗИНО)КУМАРИНОВ

Взаимодействие 4-гидроксикумарина с гидрохлоридами фенил-, 2-хлорфенил- и 4-бромфенилгидразинов в присутствии триэтиламина приводит во всех случаях к соответствующим 4-(арилгидразино)кумаринам и 1-арил-3-(2-гидроксифенил)-2Н-пиразолин-5-онам. 4-(Арилгидразино)кумарины в реакциях с 4-хлорбензальдегидом в присутствии ацетата пиперидина образуют соответствующие 2-арил-3-(4-хлорфенил)[1]бензопирано[4,3-*b*]пиразол-4-оны. Реакция 4-(4-бромфенилгидразино)кумарина с 4-хлорбензальдегидом в присутствии ацетата пиперидина и избытка пиперидина дает 2-(4-бромфенил)-3-(2-гидроксифенил)-5-(4-хлорфенил)-4-(пиперидинокарбонил)пиразол, а взаимодействие фенил- и 4-(2-хлорфенилгидразино)кумаринов с 4-хлорбензальдегидом – 1-арил-3-(2-гидроксифенил)-4-(1-пиперидино)карбонил-5-(4-хлорфенил)-4,5-дигидропиразолы.

**Ключевые слова:** 4-(арилгидразино)кумарины, 1-арил-3-(2-гидроксифенил)-2Н-пиразолин-5-оны, ароматические альдегиды, 2,3-диарил[1]бензопирано[4,3-*b*]пиразол-4-оны.

В развитие работ по синтезу кумаринов с гетероциклами по связи С(3)–С(4) [1–3] нами синтезированы пиразолокумарины в реакциях 4-(арилгидразино)кумаринов с ароматическими альдегидами. Мы обратились к пиразолокумаринам [4–6], которые наравне с другими 3,4-гетероаннелированными кумаринами обнаруживают существенную биологическую активность [7–13].

Реакции гидрохлоридов фенил-, 2-хлорфенил- и 4-бромфенилгидразинов с 4-гидроксикумарином **1** в присутствии триэтиламина проводили при нагревании без растворителя (1 ч 30 мин, 90–100 °С). При этом во всех случаях помимо соответствующих 4-(арилгидразино)кумаринов **2а–с** образуются 1-арил-3-(2-гидроксифенил)пиразол-5-оны **3а–с**. Пиразолон **3а** получен ранее [14] кипячением 4-гидроксикумарина с фенилгидразином в бензоле. Кипячением тех же реагентов в толуоле в присутствии каталитических количеств *n*-толуолсульфокислоты в качестве основного продукта (50%) нами получен 4-(фенилгидразино)кумарин (**2а**), а пиразолон **3а** – с выходом лишь 18%. Кипячение пиразолонов **3а–с** в уксусном ангидриде в присутствии *n*-толуолсульфокислоты приводит к диацетилпроизводным **4а–с**.



При взаимодействии (4-арилгидразино)кумаринов **2a–c** с 4-хлорбензальдегидом в растворе ДМФА в присутствии эквимольных каталитических количеств пиперидина и уксусной кислоты образуются соответствующие 2-арил-3-(4-хлорфенил)[1]бензопирано[4,3-*b*]пиразол-4-оны **5a–c**.

В реакциях 4-(арилгидразино)кумаринов **2a–c** с 4-хлорбензальдегидом в присутствии ацетата пиперидина и избытка пиперидина в случае **2c** получен 1-(4-бромфенил)-3-(2-гидроксифенил)-4-(пиперидинокарбонил)-5-(4-хлорфенил)пиразол (**6**), а в случаях **2a,b** в таких же условиях – соответствующие 1-арил-3-(2-гидроксифенил)-4-(пиперидинокарбонил)-5-(4-хлорфенил)-4,5-дигидропиразолы **7a,b**.

Строение синтезированных соединений подтверждено данными ИК и ЯМР <sup>1</sup>H спектров, а в случае дигидропиразола **7a** – также рентгеноструктурным исследованием (табл. 1–3).

Т а б л и ц а 1

Характеристики синтезированных соединений

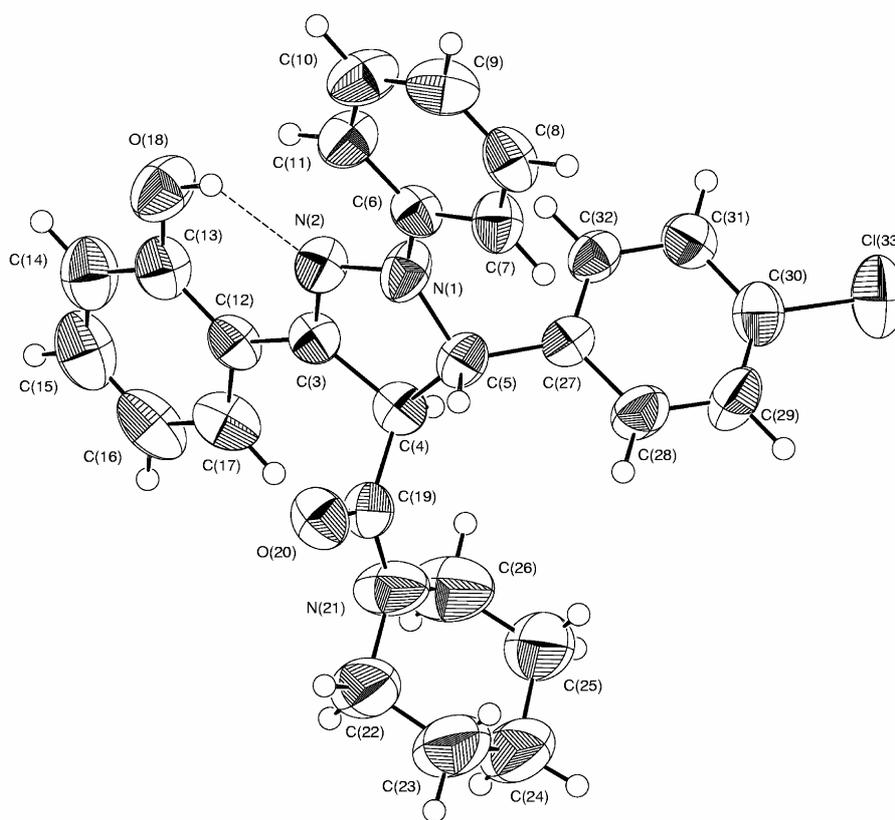
Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %				Т. пл., °С	Выход, %
		C	H	N	Hal		
<b>2a</b>	C <sub>15</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	<u>71.49</u>	<u>4.69</u>	<u>10.95</u>		245–246	51
		71.41	4.80	11.10			
<b>2b</b>	C <sub>15</sub> H <sub>11</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	<u>62.63</u>	<u>3.80</u>	<u>9.63</u>	<u>12.20</u>	256–257	53
		62.84	3.87	9.77	12.36		
<b>2c</b>	C <sub>15</sub> H <sub>11</sub> BrN <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	<u>54.20</u>	<u>3.11</u>	<u>8.32</u>	<u>23.90</u>	254–256	52
		54.40	3.35	8.46	24.13		
<b>3a</b>	C <sub>15</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	<u>71.30</u>	<u>4.66</u>	<u>10.87</u>		119–121	18
		71.41	4.80	11.10			
<b>3b</b>	C <sub>15</sub> H <sub>11</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	<u>62.58</u>	<u>3.71</u>	<u>9.61</u>	<u>12.10</u>	208–210	9
		62.84	3.87	9.77	12.36		
<b>3c</b>	C <sub>15</sub> H <sub>11</sub> BrN <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	<u>54.18</u>	<u>3.14</u>	<u>8.29</u>	<u>23.95</u>	196–197	15
		54.40	3.35	8.46	24.13		
<b>4a</b>	C <sub>19</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	<u>67.66</u>	<u>4.70</u>	<u>8.11</u>		90–91	43
		67.85	4.80	8.33			
<b>4b</b>	C <sub>19</sub> H <sub>15</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	<u>61.30</u>	<u>3.92</u>	<u>7.37</u>	<u>9.40</u>	122–123	88
		61.54	4.08	7.55	9.56		
<b>4c</b>	C <sub>19</sub> H <sub>15</sub> BrN <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	<u>54.72</u>	<u>3.60</u>	<u>6.65</u>	<u>19.00</u>	92–93	64
		54.96	3.64	6.74	19.24		
<b>5a</b>	C <sub>22</sub> H <sub>13</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	<u>70.70</u>	<u>3.55</u>	<u>7.40</u>	<u>9.30</u>	201–202	30
		70.88	3.51	7.51	9.51		
<b>5b</b>	C <sub>22</sub> H <sub>12</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	<u>64.69</u>	<u>2.99</u>	<u>6.71</u>	<u>17.50</u>	207–208	37
		64.88	2.97	6.88	17.41		
<b>5c</b>	C <sub>22</sub> H <sub>12</sub> BrClN <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	<u>58.40</u>	<u>2.60</u>	<u>6.14</u>		135–137	40
		58.50	2.68	6.20			
<b>6</b>	C <sub>27</sub> H <sub>23</sub> BrClN <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	<u>59.91</u>	<u>4.35</u>	<u>7.60</u>		197–198	70
		59.96	4.29	7.77			
<b>7a</b>	C <sub>27</sub> H <sub>26</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	<u>70.33</u>	<u>5.57</u>	<u>9.11</u>	<u>7.60</u>	221–223	50
		70.50	5.70	9.14	7.71		
<b>7b</b>	C <sub>27</sub> H <sub>25</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	<u>65.41</u>	<u>5.00</u>	<u>8.38</u>	<u>14.10</u>	177–178	32
		65.59	5.10	8.50	14.34		

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  синтезированных соединений

Соединение	Химические сдвиги, $\delta$ , м. д. (КССВ, $J$ , Гц)
<b>2a</b>	5.35 (1H, с, H-3); 6.76–8.10 (9H, м, $\text{C}_6\text{H}_4$ , $\text{C}_6\text{H}_5$ ); 8.14 (1H, с, NH); 9.67 (1H, с, NH)
<b>2b</b>	5.25 (1H, с, H-3); 6.77–8.10 (8H, м, $2\text{C}_6\text{H}_4$ ); 8.13 (1H, с, NH); 9.77 (1H, с, NH)
<b>2c</b>	5.29 (1H, с, H-3); 6.70–8.10 (8H, м, $2\text{C}_6\text{H}_4$ ); 8.35 (1H, с, NH); 9.72 (1H, с, NH)
<b>3a</b>	6.16 (1H, с, H-4); 6.90–7.78 (9H, м, $\text{C}_6\text{H}_4$ , $\text{C}_6\text{H}_5$ ); 10.84 (1H, с, NH); 12.20 (1H, уш. с, OH)
<b>3b</b>	6.11 (1H, с, H-4); 6.88–7.70 (8H, м, $2\text{C}_6\text{H}_4$ ); 10.73 (1H, с, NH); 11.95 (1H, уш. с, OH)
<b>3c</b>	6.16 (1H, с, H-4); 6.88–7.76 (8H, м, $2\text{C}_6\text{H}_4$ ); 10.65 (1H, с, NH); 12.34 (1H, уш. с, OH)
<b>4a</b>	2.29 (3H, с, $\text{CH}_3$ ); 2.33 (3H, с, $\text{CH}_3$ ); 6.73 (1H, с, H-4); 7.20–7.97 (9H, м, $\text{C}_6\text{H}_4$ , $\text{C}_6\text{H}_5$ )
<b>4b</b>	2.19 (3H, с, $\text{CH}_3$ ); 2.24 (3H, с, $\text{CH}_3$ ); 6.69 (1H, с, H-4); 7.10–7.92 (8H, м, $2\text{C}_6\text{H}_4$ )
<b>4c</b>	2.28 (3H, с, $\text{CH}_3$ ); 2.34 (3H, с, $\text{CH}_3$ ); 6.74 (1H, с, H-4); 7.20–7.96 (8H, м, $2\text{C}_6\text{H}_4$ )
<b>5a</b>	7.45–7.51 (11H, м, $2\text{C}_6\text{H}_4$ , $\text{C}_6\text{H}_5$ ); 7.61 (1H, д. т, $J = 6$ , $J = 2$ , $\text{C}_6\text{H}_4$ ); 8.12 (1H, д. д, $J = 6$ , $J = 2$ , $\text{C}_6\text{H}_4$ )
<b>5b</b>	7.38–7.62 (10H, м, $3\text{C}_6\text{H}_4$ ); 7.88 (1H, м, $\text{C}_6\text{H}_4$ ); 8.10 (1H, д. д, $J = 6.5$ , $J = 1.5$ , $\text{C}_6\text{H}_4$ )
<b>5c</b>	7.31–7.72 (11H, м, $3\text{C}_6\text{H}_4$ ); 8.10 (1H, д, $J = 7.4$ , $\text{C}_6\text{H}_4$ )
<b>6</b>	1.40 (6H, м, $\text{C}_5\text{H}_{10}\text{N}$ ); 3.02 и 3.41 (4H, м, $\text{C}_5\text{H}_{10}\text{N}$ ); 6.85–7.64 (12 H, м, $3\text{C}_6\text{H}_4$ ); 9.87 (1H, уш. с, OH)
<b>7a</b>	1.55 (6H, м, $\text{C}_5\text{H}_{10}\text{N}$ ); 3.44 (4H, уш. с, $\text{C}_5\text{H}_{10}\text{N}$ ); 5.00 (1H, д, $J = 5$ , H-4); 5.45 (1H, д, $J = 5$ , H-5); 5.49 (4H, м, $\text{C}_5\text{H}_{10}\text{N}$ ); 6.76–7.42 (13H, м, $2\text{C}_6\text{H}_4$ , $\text{C}_6\text{H}_5$ ); 10.28 (1H, с, OH)
<b>7b</b>	1.52 (6H, м, $\text{C}_5\text{H}_{10}\text{N}$ ); 5.21 (1H, д, $J = 5$ , H-4); 5.49 (4H, м, $\text{C}_5\text{H}_{10}\text{N}$ ); 5.58 (1H, д, $J = 5$ , H-5); 6.82–7.41 (12H, м, $3\text{C}_6\text{H}_4$ ); 10.44 (1H, уш. с, OH)

Основные длины связей ( $l$ ) и величины валентных углов ( $\omega$ ) в молекуле **7a**

Связь	$l$ , Å	Угол	$\omega$ , град.
N(1)–N(2)	1.372(4)	N(2)–N(1)–C(5)	112.1(3)
N(1)–C(5)	1.466(4)	N(2)–N(1)–C(6)	119.2(3)
N(1)–C(6)	1.392(4)	C(5)–N(1)–C(6)	126.5(3)
N(2)–C(3)	1.298(4)	N(1)–N(2)–C(3)	110.9(3)
C(3)–C(4)	1.507(5)	N(2)–C(3)–C(4)	112.6(3)
C(3)–C(12)	1.464(5)	C(3)–C(4)–C(5)	101.9(3)
C(4)–C(5)	1.572(5)	C(4)–C(5)–N(1)	102.4(3)
C(4)–C(19)	1.514(5)	C(12)–C(13)–O(18)	122.2(3)
C(5)–C(27)	1.509(5)		
C(13)–O(18)	1.358(5)		
C(19)–O(20)	1.206(4)		
C(19)–N(21)	1.350(5)		
C(30)–Cl(33)	1.743(4)		



Пространственная модель молекулы **7a** с обозначениями атомов и эллипсоидами тепловых колебаний

Сигналы протонов NH арилгидразинокумаринов **2a–c** в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$ , снятых в ДМСО, находятся в интервалах  $\delta$  8.13–8.35 и  $\delta$  9.67–9.77 м. д., а сигналы протонов NH и OH пиразолонов **3a–c**, соответственно при  $\delta$  10.65–10.83 и  $\delta$  11.97–12.34 м. д. Частоты трех карбонильных групп диацетилпиразолонов **4a–c** обнаруживаются при 1740–1750, 1760–1764 и 1775–1777  $\text{cm}^{-1}$ . В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  пиразолокумаринов **5a–c** обнаруживаются лишь сигналы ароматических протонов, которые в случае 5-(пиперидинокарбонил)производного **6** дополняются сигналами метиленовых групп пиперидина при  $\delta$  1.5 и 3.0–3.5 м. д. В соединениях **7** кроме того обнаруживаются дублетные сигналы *транс*-фиксированных протонов при C(4) и C(5) с КССВ  $J = 5$  Гц. *транс*-Расположение протонов при атомах C(4) и C(5) пиразолинона **7a** подтверждают рентгеноструктурные данные (рисунок, табл. 3).

Пятичленный гетероцикл молекулы **7a**, несмотря на два тетраэдрических атома C(4) и C(5), является плоским в пределах ошибки. Также плоскими являются три фенольных кольца молекулы. Пиперидиновый цикл имеет конформацию *кресла*.

Кристаллографические данные для соединения **7a**

Брутто-формула	C <sub>27</sub> H <sub>26</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>2</sub>
Молекулярная масса, <i>M<sub>r</sub></i>	459.977
Кристаллическая сингония	Моноклинная
Пространственная группа	<i>P</i> 2 <sub>1</sub> / <i>n</i>
Параметры элементарной ячейки:	
<i>a</i> , Å	9.3045(3)
<i>b</i> , Å	21.4232(7)
<i>c</i> , Å	11.8452(4)
β, град.	96.661(2)
Объем элементарной ячейки, <i>V</i> , Å <sup>3</sup>	2345.2(1)
Число молекул в элементарной ячейке, <i>Z</i>	4
Плотность кристаллов, <i>d</i> , г/см <sup>3</sup>	1.303
Коэффициент поглощения, μ, мм <sup>-1</sup>	0.19
Число независимых рефлексов	6213
Число рефлексов с <i>I</i> > 3σ( <i>I</i> )	2366
Число уточняемых параметров	298
Окончательный фактор расходимости, <i>R</i>	0.078
Используемые программы	SIR97 [1], maXus [2]

В молекуле **7a** обнаружена внутримолекулярная водородная связь O(18)–H⋯N(2); длина ее составляет 2.620(4) Å (H⋯N(2) 1.89 Å, угол O(18)–H⋯N(2) 132°). Посредством этой связи в молекуле **7a** образуется еще один шестичленный цикл.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры получены на приборе Specord IR-75 для суспензий веществ в вазелиновом масле (область 1800–1500 см<sup>-1</sup>) и гексахлорбутадие (область 3600–2000 см<sup>-1</sup>). Частоты валентных колебаний связей С–Н в области 3050–2800 см<sup>-1</sup> не приведены. Спектры ЯМР <sup>1</sup>H зарегистрированы на спектрометре Varian-Mercury BV (200 МГц) в CDCl<sub>3</sub> и DMSO-d<sub>6</sub>. Внутренний стандарт ТМС.

**4-(2-Фенилгидразино)- (2a), 4-[2-(2-хлорфенил)гидразино]- (2b), 4-[2-(4-бромфенил)гидразино]кумарины (2c) и 1-фенил- (3a), 1-(2-хлорфенил)- (3b), 1-(4-бромфенил)-3-(гидроксифенил)-2H-пиразолин-5-оны (3c).** Смесь из 10 ммоль 4-гидроксикумарина **1** и 10 ммоль гидрохлорида арилгидразина растирают в ступке, переносят в колбу, прибавляют 20 ммоль триэтиламина и нагревают 1 ч 30 мин с обратным холодильником на масляной бане при температуре 90–100 °С. Охлаждают, приливают 30 мл этанола, доводят до кипения при взбалтывании, охлаждают и отфильтровывают соединение **2**. Разбавление фильтрата водой дополнительно дает небольшое количество смеси соединений **2** и **3**. Соединение **3** растворяют при 20 °С в 1% водном растворе гидроксида натрия и осаждают при подкислении. Соединения **2a**, **3a–c** перекристаллизовывают из этанола, **2b** – из смеси этанол–ДМФА, а **2c** – из смеси этанол–уксусная кислота.

**1-Фенил- (4a), 1-(2-хлорфенил)- (4b) и 1-(4-бромфенил)-2-ацетил-3-(2-ацетоксифенил)-2Н-пиразолин-5-оны (4с).** Пиразолинон **3** (5 ммоль) в 20 мл уксусного ангидрида в присутствии каталитического количества *n*-толуолсульфокислоты нагревают 3 ч на кипящей водяной бане, охлаждают и выливают на толченый лед. Диацетилпроизводные **4** отфильтровывают и перекристаллизовывают из этанола.

**1-Фенил- (5a), 2-(2-хлорфенил)- (5b) и 2-(4-бромфенил)-3-(4-хлорфенил)-[1]бензопирано[4,3-с]пиразол-4-оны.** Нагревают 6 ч на кипящей водяной бане 10 ммоль 4-(арилгидразино)кумарина, 10 ммоль 4-хлорбензальдегида, 4 ммоль пиперидина и 4 ммоль уксусной кислоты в 30 мл ДМСО. Охлаждают, выливают в воду, осадок пиразолокумаринов отфильтровывают и перекристаллизовывают из этанола.

**1-(4-Бромфенил)-3-(2-гидроксифенил)-4-(пиперидинокарбонил)-5-(4-хлорфенил)пиразол (6).** Нагревают 6 ч на кипящей водяной бане 5 ммоль 4-(4-бромфенилгидразино)кумарина (**2с**), 5 ммоль 4-хлорбензальдегида, 4 ммоль уксусной кислоты и 15 ммоль пиперидина в 15 мл ДМСО. Охлаждают, выливают в воду, осадок **6** отфильтровывают, на фильтре тщательно промывают водой и перекристаллизовывают из этанола.

**1-Фенил- и 1-(2-хлорфенил)-3-(2-гидроксифенил)-4-(пиперидинокарбонил)-5-(4-хлорфенил)-4,5-дигидропиразолы (7a) и (7b),** соответственно, получают аналогично предыдущему эксперименту из 4-(арилгидразино)кумаринов **2a,b**, 4-хлорбензальдегида, ацетата пиперидина и избытка пиперидина. Соединения **7a,b** перекристаллизовывают из этанола.

**Рентгеноструктурный анализ.** Для рентгеноструктурного анализа дифракционная картина с монокристалла соединения **7a**, размером  $0.04 \times 0.06 \times 0.37$  мм, снята на автоматическом дифрактометре Nonius КаппаССD до  $2\theta_{\max} = 55^\circ$  ( $\lambda_{\text{Mo}} = 0.71073 \text{ \AA}$ ) при комнатной температуре. Основные кристаллографические характеристики соединения **7a**, а также параметры уточнения структуры даны в табл. 4. Расчеты выполнены с помощью программ [15, 16].

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. И. Стракова, М. Петрова, С. Бемяков, А. Страков, *XTC*, 1827 (2003). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **39**, 1608 (2003)].
2. И. Стракова, М. Петрова, С. Бемяков, А. Страков, *XTC*, 660 (2006). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **42**, 574 (2006)].
3. И. Стракова, М. Петрова, С. Бемяков, А. Страков, *XTC*, 935 (2007). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **43**, 793 (2007)].
4. М. Čačić, М. Trkovnik, Е. Has-Schön, *J. Heterocycl. Chem.*, **40**, 833 (2002).
5. V. V. Mulwad, J. M. Shirodkar, *Indian J. Chem.*, **41B**, 1263 (2002).
6. V. Colotta, L. Cecchi, F. Melani, G. Filacchioni, C. Martini, S. Gelli, A. Lucacchini, *J. Pharm. Sci.*, **80**, 276 (1991).
7. А. А. Шестопапов, В. П. Литвинов, *Изв. АН, Сер. хим.*, 968 (2005).
8. I. A. Khan, M. V. Kulkarni, M. Gopal, M. S. Shahabuddin, C.-M. Sun, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **15**, 3584 (2005).
9. E. M. Becalli, A. Contini, P. Trimerco, *Tetrahedron Lett.*, **45**, 3447 (2004).
10. F. N. Navaladar, S. S. Bhise, *Indian J. Heterocycl. Chem.*, **13**, 15 (2003).
11. В. Л. Савельев, О. Л. Самсонов, В. П. Лезина, В. С. Троицкая, И. И. Козловский, А. Бешимов, М. М. Козловская, *Хим.-фарм журн.*, **37**, № 9, 25 (2003).

12. F. Al-Omran, A.-Z. A. Elassar, A. A. El-Khair, *J. Heterocycl. Chem.*, **40**, 249 (2003).
13. A. Alberol, L. Calvo, A. Gonzalez-Ortega, A. F. Encabo, M. C. Sanudo, *Synthesis*, 194 (2001).
14. J. A. Frogget, M. H. Hockley, R. B. Titman, *J. Chem. Res. (S)*, 30 (1997).
15. A. Altomare, M. Burla, M. Camalli, G. Cascarano, C. Giacovazzo, A. Guagliardi, A. Moliterni, R. Spagna, *J. Appl. Crystallogr.*, **32**, 115 (1999).
16. S. Mackay, C. Edwards, A. Henderson, C. J. Gilmore, N. Stewart, K. Shankland, A. Donald, *maXus Computer Program for the Solution and Refinement of Crystal Structures*, Bruker Nonius, The Netherlands; MacSci., Japan, 1999.

Рижский технический университет,  
Рига LV-1048, Латвия  
e-mail: strakovs@latnet.lv

Поступило 16.06.2006  
После доработки 23.05.2009

<sup>a</sup>Латвийский институт органического синтеза,  
Рига LV-1006, Латвия  
e-mail: marina@osi.lv

---