

Т. В. Шокол, В. А. Туров, В. В. Семенюченко, Н. В. Кривохижа,
В. П. Хиля

РЕЦИКЛИЗАЦИИ
3-(4-ФЕНИЛ-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ИЛ)-7-ГИДРОКСИХРОМОНОВ
ПОД ДЕЙСТВИЕМ БИНОКЛЕОФИЛОВ

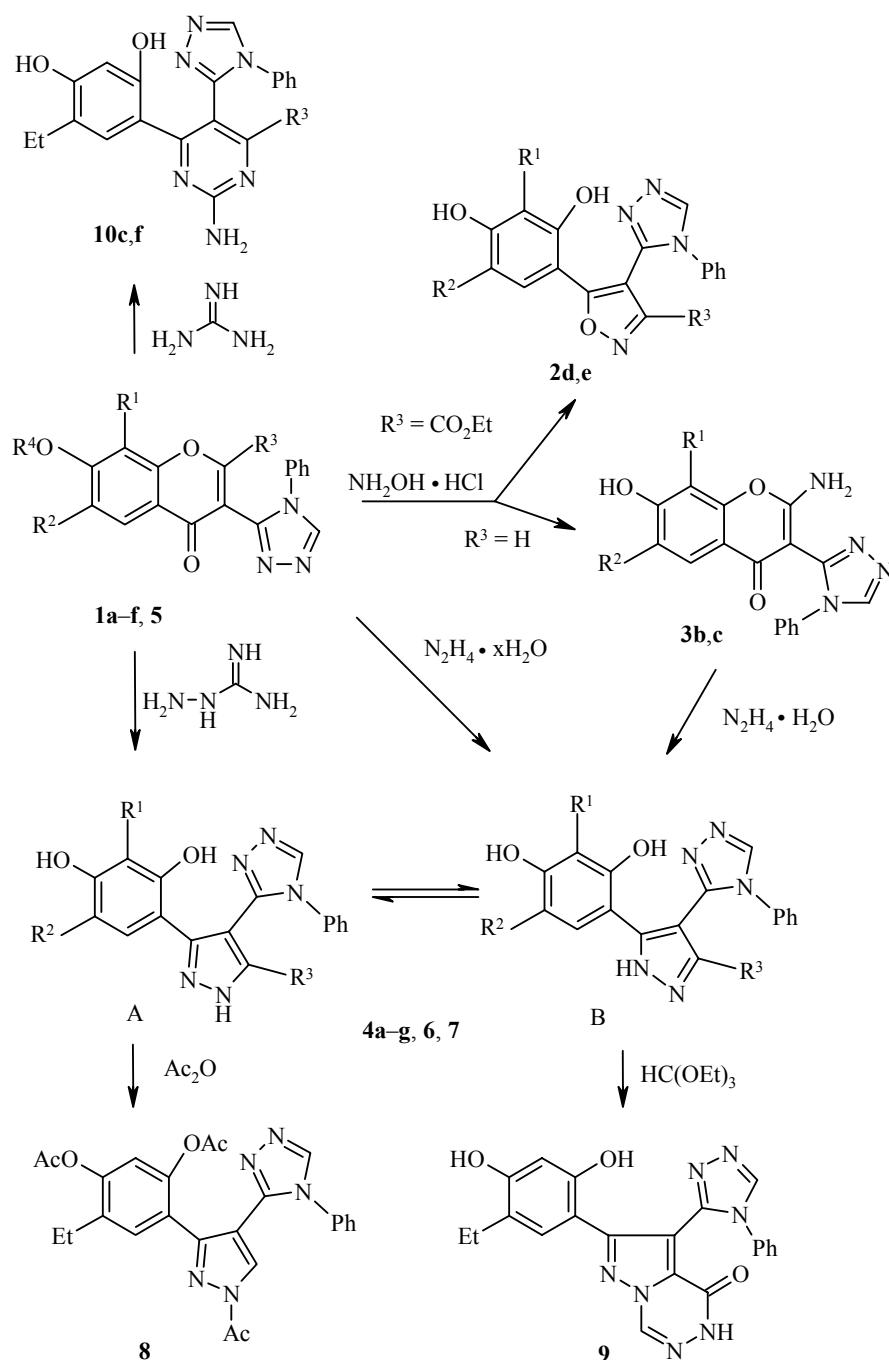
Рециклизацией 2-R-3-(4-фенил-1,2,4-триазол-3-ил)-7-гидроксихромонов под действием бинуклеофилов: гидросиламина, гидразина, гуанидина синтезированы изоксазолы, 2-аминохромоны, пиразолы и пиримидины с 4-фенил-1,2,4-триазол-3-ильным заместителем.

Ключевые слова: изоксазолы, пиразолы, пиримидины, хромоны.

Известно, что 3-арил-4-триазолилпиразолы проявляют фунгицидную, гербицидную и рострегулирующую активность [1, 2]. 5-Арил-4-триазолил-изоксазолы запатентованы в качестве инсектицидов и акарицидов [3]. Представляет интерес синтезировать подобные потенциально биологически активные соединения на основе одного исходного продукта. С этой целью мы решили использовать подход, основанный на рециклизации хромонов под действием бинуклеофилов: гидразина, гидросиламина, амидинов [4, 5]. Известно, что под действием нуклеофилов хромоновое ядро расщепляется с образованием замещенного ацетофенона, а наличие второго нуклеофильного центра способствует его атаке по карбонильному атому углерода и замыканию соответствующего пяти- или шестичленного цикла.

В качестве исходных соединений были выбраны 2,6,8-замещенные-7-гидрокси-3-(4-фенил-1,2,4-триазол-3-ил)хромоны **1a–f** [6, 7]. Ранее было установлено, что при взаимодействии 2-замещенных хромонов с гидросиламином образуются изоксазолы, тогда как рециклизация незамещенных во втором положении хромонов может идти дальше с последующей рециклизацией изоксазольного цикла в 2-аминохромоны. Причем соотношение изоксазол – 2-аминохромон зависит от гетероцикла в положении 3 исходного хромона [8].

При кипячении 2-этоксикарбонил-3-(4-фенил-1,2,4-триазол-3-ил)хромонов **1d,e** в пиридине с избытком солянокислого гидросиламина были получены изоксазолы **2d,e**. В спектрах ЯМР ^1H этих соединений отсутствует слабopольный синглет в области 11 м. д., характерный для группы 7-ОН исходных хромонов **1d,e**. В то же время появляются два синглета в более сильном поле 8.9–9.7 м. д., принадлежащие группам 4- и 2-ОН фенольного кольца. Сигналы ароматических протонов этого ядра также смещены на 0.5 м. д. в более сильное поле по сравнению с сигналами протонов хромонового ядра.



1a $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{H}$; **b** $\text{R}^1 = \text{Me}$, $\text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{H}$; **c** $\text{R}^1 = \text{R}^3 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{Et}$; **d** $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{Et}$, $\text{R}^3 = \text{CO}_2\text{Et}$; **e** $\text{R}^1 = \text{OH}$, $\text{R}^2 = \text{H}$, $\text{R}^3 = \text{CO}_2\text{Et}$; **f** $\text{R}^1 = \text{H}$; $\text{R}^2 = \text{Et}$; $\text{R}^3 = \text{CF}_3$; **a-f** $\text{R}^4 = \text{H}$;
2d $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{Et}$, $\text{R}^3 = \text{CO}_2\text{Et}$; **e** $\text{R}^1 = \text{OH}$, $\text{R}^2 = \text{H}$, $\text{R}^3 = \text{CO}_2\text{Et}$; **3b** $\text{R}^1 = \text{Me}$, $\text{R}^2 = \text{H}$, $\text{R}^3 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{Et}$; **c** $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{Et}$, $\text{R}^3 = \text{CO}_2\text{Et}$; **e** $\text{R}^1 = \text{OH}$, $\text{R}^2 = \text{H}$, $\text{R}^3 = \text{CO}_2\text{Et}$; **f** $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{Et}$, $\text{R}^3 = \text{CF}_3$, $\text{R}^3 = \text{CO}_2\text{NHNH}_2$; **7** $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{Et}$, $\text{R}^3 = \text{NH}_2$; **10c** $\text{R}^3 = \text{H}$, **f** $\text{R}^3 = \text{CF}_3$

При введении в реакцию с гидросиламином 2-незамещенных хромонов **1b,c** в тех же условиях удалось выделить 2-аминохромоны **3b,c**, большинство сигналов в спектрах ЯМР ^1H которых находятся в тех же областях, что и у исходных хромонов **1b,c**. Различие наблюдается лишь в том, что вместо синглета в области 8.6 м. д. протона Н-2 продуктов **1b,c**, появляется уширенный, обменивающийся с D_2O двухпротонный синглет 2-аминогруппы, который попадает в область поглощения ароматических протонов (7.45–7.48 м. д.). 2-Аминохромоны **3b,c** в отличие от изоксазолов **2** являются высокоплавкими, плохо растворимыми в большинстве органических растворителей соединениями.

Ранее при кратковременном кипячении 2-этоксикарбонил-3-(4-фенил-1,2,4-триазол-3-ил)-7-гидроксихромона в спиртовом растворе гидразингидрата был синтезирован 3-(2,4-дигидроксифенил)-4-(4-фенил-1,2,4-триазол-3-ил)-5-этоксикарбонилпиразол [6]. В тех же условиях 7-гидроксихромоны **1a–f** превращаются в пиразолы **4a–f** с высокими выходами. При введении в данную реакцию 7-ацетокси-2-метил-3-(4-фенил-1,2,4-триазол-3-ил)хромона (**5**) рециклизация сопровождается дезацилированием ацетоксигруппы, в результате чего образуется пиразол **4g**.

Более длительное кипячение (4–7 ч) 2-этоксикарбонилхромона **1d** в спирте с избытком гидразингидрата привело к смеси эфира **4d** и гидразида **6**. Получить чистый гидразид **6** удалось лишь при кипячении смеси продуктов **4d** и **6** с гидразингидратом в ДМФА. 2-Аминохромон **3c**, содержащий в положении 2 сильную электронодонорную группу, тоже рециклизуется в 2-аминопиразол **7**, однако лишь при длительном кипячении в высококипящих спиртах (2-пропанол, бутанол) либо в ДМФА. Следует отметить, что выходы продукта **7** не превышают 40%. Пиразолы **4, 6, 7** – бесцветные, высокоплавкие вещества, дают характерное сине-зеленое окрашивание с раствором хлорного железа вследствие образования хелатных комплексов.

В ИК спектрах пиразолов **4, 6, 7** наблюдаются полосы валентных колебаний ОН и NH при 3317–3452 и 3120–3200 и валентных колебаний триазольного кольца в области 1505–1520 cm^{-1} . Для спектров ЯМР ^1H пиразолов характерно наличие трех слабополюсных синглетов: в самом слабом поле (11.7–13.4 м. д.) находится сигнал протона N–H пиразольного ядра, а в области 8–10 м. д. сигналы протонов групп 4- и 2-ОН. В спектрах соединений **4a,c,g** наблюдается удвоение этих сигналов, а также уширение сигнала Н-5 пиразола соединений **4a,c** либо метильной группы в положении 5 пиразольного ядра у продукта **4g** вследствие возможной прототропии ($\text{A} \rightleftharpoons \text{B}$). По данным интегральной интенсивности, у соединений **4a,c,g** соотношение таутомеров **A:B**, соответственно, 2:1, 2.5:1 и 1:1.6. В спектре ЯМР ^1H 5-аминопиразола **7** появляется еще один обменивающийся с D_2O сигнал – уширенный двухпротонный синглет аминогруппы в области 5.39 м. д. У гидразида **6** протоны группы NH_2 поглощают в области 4.2 м. д., а N–H – при 9.12 м. д. Вследствие затрудненности вращения фенильного заместителя в триазольном ядре соединений **4, 6, 7** его протоны неэквивалентны и наблюдаются в виде двух сигналов: двух- и трехпротонного, в отличие от исходных хромонов.

Наличие нескольких функциональных групп в молекулах пиразолов **4**,

6, **7** позволяет их модифицировать. При ацилировании соединения **4c** уксусным ангидридом образуется триацетильное производное **8**, в спектре ЯМР которого присутствуют три трехпротонных синглета N-ацетильной и двух ацетоксигрупп при 1.98, 2.34 и 2.73 м. д., соответственно, и отсутствуют слабополюсные сигналы, характерные для исходного продукта **4c**.

Взаимодействие гидразида **6** с ортомуравьиным эфиром приводит к замыканию системы пиразоло[1,5-*d*][1,2,4]триазин-4(5H)она (**9**). В спектре ЯМР ¹H этого соединения появляются синглеты протона N–H при 12.33 м. д. и ароматического протона триазинового ядра в области 8.82 м. д.

Т а б л и ц а 1

Характеристики соединений 2–10

| Соединение | Брутто-формула | Найдено, % N Вычислено, %, N | Т. пл., °C | Растворитель для перекристаллизации | Выход, % |
|------------|--|---------------------------------|------------|-------------------------------------|----------|
| 2d | C ₂₂ H ₂₀ N ₄ O ₅ | <u>13.40</u> 13.33 | 123–124 | Ацетонитрил | 40 |
| 2e | C ₂₀ H ₁₆ N ₄ O ₆ | <u>13.64</u> 13.72 | 126 | Водный метанол | 82 |
| 3b | C ₁₈ H ₁₄ N ₄ O ₃ | <u>16.81</u> 16.76 | 212 | Водный ДМФА | 30 |
| 3c | C ₁₉ H ₁₆ N ₄ O ₃ | <u>16.28</u> 16.08 | >300 | Этанол | 57 |
| 4a | C ₁₇ H ₁₃ N ₅ O ₂ | <u>21.87</u> 21.93 | 187–188 | Водный этанол | 60 |
| 4b | C ₁₈ H ₁₅ N ₅ O ₂ | <u>21.06</u> 21.01 | 182 | Водный этанол | 84 |
| 4c | C ₁₉ H ₁₇ N ₅ O ₂ | <u>20.31</u> 20.16 | >300 | Этанол | 86 |
| 4d | C ₂₂ H ₂₁ N ₅ O ₄ | <u>16.88</u> 16.70 | 168–169 | Водный этанол | 60 |
| 4e | C ₂₀ H ₁₇ N ₅ O ₅ | <u>17.22</u> 17.19 | 172–173 | Водный этанол | 95 |
| 4f | C ₂₀ H ₁₆ F ₃ N ₅ O ₂ | <u>16.89</u> 16.86 | 125–126 | Этанол | 84 |
| 4g | C ₂₀ H ₁₉ N ₅ O ₂ | <u>19.43</u> 19.38 | 286–287 | Этанол | 95 |
| 6 | C ₂₀ H ₁₉ N ₇ O ₃ | <u>24.49</u> 24.19 | >300 | Водный ДМФА | 82 |
| 7 | C ₁₉ H ₁₈ N ₆ O ₂ | <u>23.01</u> 23.19 | >300 | Водный ДФМА | 40 |
| 8 | C ₂₅ H ₂₃ N ₅ O ₅ | <u>14.95</u> 14.79 | 99–100 | Бензол | 95 |
| 9 | C ₂₁ H ₁₇ N ₇ O ₃ | <u>23.54</u> 23.60 | 184–185 | Водный ДМФА | 50 |
| 10c | C ₂₀ H ₁₈ N ₆ O ₂ | <u>22.65</u> 22.45 | >300 | ДМФА | 53 |
| 10f | C ₂₁ H ₁₇ F ₃ N ₆ O ₂ | <u>18.89</u> 19.00 | 248–249 | Метанол | 51 |

Т а б л и ц а 2

Спектры ЯМР ¹H синтезированных соединений

| Соединение | Химический сдвиг, δ, м. д. (J, Гц) |
|------------|--|
| 1 | 2 |
| 2d | 1.14 (6H, т, J = 7.6, $\underline{\text{CH}_3\text{CH}_2} + \underline{\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OC(O)}$); 2.50 (2H, к, J = 7.6, $\underline{\text{CH}_2\text{CH}_3}$); 4.08 (2H, к, J = 7.6, $\text{CH}_3\underline{\text{CH}_2\text{O}}$); 6.35 (1H, с, H _{Ar-3}); 7.15 (1H, с, H* _{Ar-6}); 7.37 (5H, м, C ₆ H ₅); 8.80 (1H, с, H _{триазол-5}); 9.70 (1H, с, 4-OH); 9.74 (1H, с, 2-OH) |
| 2e | 1.14 (3H, т, J = 6.8, CH ₃); 4.09 (2H, к, J = 6.8, CH ₂); 6.43 (1H, д, J = 8.4, H _{Ar-5}); 6.86 (1H, д, J = 8.4, H _{Ar-6}); 7.37 (5H, с, C ₆ H ₅); 8.51 (1H, с, 3-OH); 8.73 (1H, с, H _{триазол-5}); 9.00 (1H, с, 4-OH); 9.70 (1H, с, 2-OH) |
| 3b | 2.18 (3H, с, 8-CH ₃); 6.75 (1H, д, J = 8.4, H-6); 7.36 (5H, с, C ₆ H ₅); 7.44 (1H, д, J = 8.4, H-5); 7.48 (2H, уш. с, NH ₂); 8.64 (1H, с, H _{триазол-5}); 10.09 (1H, с, 7-OH) |
| 3c | 1.18 (3H, т, J = 7.6, CH ₃); 2.57 (2H, к, J = 7.6, CH ₂); 6.70 (1H, с, H-8); 7.38 (5H, с, C ₆ H ₅); 7.45 (2H, уш. с, NH ₂); 7.49 (1H, с, H-5); 8.68 (1H, с, H _{триазол-5}); 10.32 (1H, с, 7-OH) |
| 4a | 6.17 (1H, д, J = 8, H _{Ar-5}); 6.24 (1H, с, H _{Ar-3}); 6.80 (1H, д, J = 8, H _{Ar-6}); 7.20 (2H, с, H _{Ph-2',6'}); 7.37 (3H, с, H _{Ph-3',4',5'}); 7.95 (1H, уш. с, 4-OH); 8.81 (1H, уш. с, H _{пиразол-5}); 9.48 (1H, с, H _{триазол-5}); 9.70 (уш. с, 2-OH(A)); 10.09 (уш. с, 2-OH(B)); 12.93 (уш. с, NH(A)); 13.29 (уш. с, NH(B)) |
| 4b | 1.98 (3H, с, CH ₃); 6.19 (1H, д, J = 8, H _{Ar-5}); 6.55 (1H, д, J = 8, H _{Ar-6}); 7.17 (2H, с, H _{Ph-2',6'}); 7.33 (3H, с, H _{Ph-3',4',5'}); 7.93 (1H, уш. с, 4-OH); 8.79 (1H, уш. с, H _{пиразол-5}); 9.19 (1H, с, H _{триазол-5}); 10.87 (1H, уш. с, 2-OH); 13.39 (1H, уш. с, NH) |
| 4c | 1.03 (3H, т, J = 7.6, CH ₃); 2.34 (2H, к, J = 7.6, CH ₂); 6.25 (1H, с, H _{Ar-3}); 6.59 (1H, с, H _{Ar-6}); 7.13 (2H, с, H _{Ph-2',6'}); 7.30 (3H, с, H _{Ph-3',4',5'}); 7.46 (1H, уш. с, 4-OH); 8.63 (1H, с, H _{триазол-5}); 9.14 (1H, уш. с, H _{пиразол-5}); 9.69 (1H, уш. с, 2-OH); 12.78 (1H, уш. с, NH) |
| 4d | 1.04 (3H, т, J = 7.6, $5-\underline{\text{CH}_3\text{CH}_2}$); 1.10 (3H, т, J = 6.8, $\underline{\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CO}}$); 2.39 (2H, к, J = 7.6, $5-\text{CH}_3\underline{\text{CH}_2}$); 4.02 (2H, к, J = 6.8, $\text{CH}_3\underline{\text{CH}_2\text{CO}}$); 6.38 (1H, с, H _{Ar-3}); 6.76 (1H, с, H _{Ar-6}); 7.18 (2H, д, J = 8.4, H _{Ph-2',6'}); 7.33 (3H, м, H _{Ph-3',4',5'}); 8.74 (1H, с, H _{триазол-5}); 9.37 (1H, с, 4-OH); 9.62 (1H, с, 2-OH); 13.41 (1H, с, NH) |
| 4e | 1.08 (3H, т, J = 7.6, CH ₃); 3.97 (2H, к, J = 7.6, CH ₂); 6.30 (1H, д, J = 8, H _{Ar-5}); 6.48 (1H, д, J = 8, H _{Ar-6}); 7.18 (2H, с, H _{Ph-2',6'}); 7.32 (3H, с, H _{Ph-3',4',5'}); 8.40 (1H, уш. с, 3-OH); 8.72 (1H, с, H _{триазол-5}); 9.06 (1H, уш. с, 4-OH); 9.30 (1H, уш. с, 2-OH); 13.52 (1H, уш. с, NH) |
| 4f | 1.00 (3H, т, J = 7.6, CH ₃); 2.33 (2H, к, J = 7.6, CH ₂); 6.30 (1H, с, H _{Ar-3}); 6.49 (1H, с, H _{Ar-6}); 6.93 (2H, с, H _{Ph-2',6'}); 7.27 (3H, с, H _{Ph-3',4',5'}); 8.67 (1H, с, H _{триазол-5}); 9.33 (1H, с, 4-OH); 9.44 (1H, с, 2-OH); 13.47 (1H, с, NH) |
| 4g | 0.98 (3H, т, J = 7.6, $5-\underline{\text{CH}_3\text{CH}_2}$); 2.04 (3H, уш. с, $5-\text{CH}_3$ _{пиразол}); 2.30 (2H, к, J = 7.6, $5-\text{CH}_3\underline{\text{CH}_2}$); 6.22 (1H, с, H _{Ar-3}); 6.46 (1H, с, H _{Ar-6}); 7.06 (2H, с, H _{Ph-2',6'}); 7.27 (3H, с, H _{Ph-3',4',5'}); 8.75 (1H, уш. с, 4-OH); 9.11 (1H, с, H _{триазол-5}); 10.14 (1H, уш. с, 2-OH); 12.36 (уш. с, N-H(A)); 12.99 (уш. с, N-H(B)) |
| 6 | 1.01 (3H, т, J = 7.6, CH ₃); 2.33 (2H, к, J = 7.6, CH ₂); 4.20 (2H, уш. с, NH ₂); 6.35 (1H, с, H _{Ar-3}); 6.57 (1H, с, H _{Ar-6}); 7.21 (2H, с, H _{Ph-2',6'}); 7.29 (3H, с, H _{Ph-3',4',5'}); 8.66 (1H, с, H _{триазол-5}); 9.12 (1H, с, CONH); 9.30 (1H, с, 4-OH); 9.56 (1H, с, 2-OH); 13.08 (1H, с, NH _{цикл}) |

Окончание таблицы 2

| 1 | 2 |
|-----|---|
| 7 | 0.96 (3H, т, $J = 7.6$, CH ₃); 2.27 (2H, к, $J = 7.6$, CH ₂); 5.29 (2H, уш. с, NH ₂); 6.16 (1H, с, H _{Ar} -3); 6.31 (1H, с, H _{Ar} -6); 8.68 (1H, с, H _{триазол} -5); 9.03 (1H, с, 4-OH); 10.73 (1H, уш. с, 2-OH); 11.66 (1H, уш. с, NH) |
| 8 | 1.07 (3H, т, $J = 7.6$, 5-CH ₃ CH ₂); 1.98 (3H, с, CH ₃ C(O)N); 2.34 (5H, с + к, 4-CH ₃ C(O)O + 5-CH ₃ CH ₂); 2.73 (3H, с, 2-CH ₃ C(O)O); 6.59 (1H, с, H _{Ar} -3); 6.78 (1H, с, H _{Ar} -6); 6.82 (2H, д, $J = 7.2$, H _{Ar} -2',6'); 7.18 (3H, м, H _{Ar} -3',4',5'); 8.61 (1H, с, H _{триазол} -5); 8.77 (1H, с, H _{пиразол} -5) |
| 9 | 1.12 (3H, т, $J = 7.6$, CH ₃); 2.45 (2H, к, $J = 7.6$, CH ₂); 6.30 (1H, с, H _{Ar} -3); 7.00 (1H, с, H _{Ar} -6); 7.34 (5H, м, C ₆ H ₅); 8.76 (1H, с, H _{триазол} -5); 8.82 (1H, с, H _{триазин} -7); 9.22 (1H, с, 4-OH); 9.35 (1H, с, 2-OH); 12.33 (1H, с, NH) |
| 10с | 0.93 (3H, т, $J = 7.6$, CH ₃); 2.24 (2H, к, $J = 7.6$, CH ₂); 6.05 (1H, с, H _{Ar} -3); 6.25 (1H, с, H _{Ar} -6); 6.78 (2H, д, $J = 7.2$, H _{Ph} -2',6'); 7.16 (2H, уш. с, NH ₂); 7.23 (3H, м, H _{Ph} -3',4',5'); 8.32 (1H, с, H _{пиримидин} -6); 8.67 (1H, с, H _{триазол} -5); 9.62 (1H, с, 4-OH); 11.71 (1H, с, 2-OH) |
| 10f | 0.92 (3H, т, $J = 7.6$, CH ₃); 2.22 (2H, д. к, $J_{\text{H}_\alpha, \text{H}_\beta} = 34.8$, CH ₃ CH ₂); 6.15 (1H, с, H _{Ar} -3); 6.25 (1H, с, H _{Ar} -6); 6.63 (2H, д, H _{Ph} -2',6'); 7.25 (3H, м, H _{Ph} -3',4',5'); 7.76 (2H, уш. с, NH ₂); 8.73 (1H, с, H _{триазол} -5); 9.80 (1H, с, 4-OH); 11.26 (1H, с, 2-OH) |

* H_{Ar} – протоны фенильного кольца.

Сигнал протона в положении 6 дигидроксифенильного заместителя смещается в слабое поле на 0.43 м. д. по сравнению с исходным гидразином **6**. В ИК спектрах эфира **4d**, гидразида **6** и пиразолотриазинона **9** валентные колебания C=O проявляются, соответственно, при 1705, 1649 и 1701 см⁻¹.

При взаимодействии хромонов **1c, f** с карбонатом гуанидина образовались пиримидины **10c, f**, которые дают характерное желтое окрашивание со спиртовым раствором четыреххлористого титана. В спектре ЯМР ¹H соединения **10c** протон Н-6 пиримидинового ядра поглощает при 8.32 м. д., а уширенный двухпротонный синглет аминогруппы находится в области 7.16 м. д.

У 6-трифторметилпроизводного **10f** этот сигнал смещается в слабое поле до 7.76 м. д. Протоны N-фенильного заместителя неэквивалентны и наблюдаются в виде двух сигналов вследствие затрудненного вращения этого ядра. Характерной особенностью спектра ЯМР ¹H 6-трифторметилпиримидина **10f** является неэквивалентность метиленовых протонов этильной группы в положении 5 дигидроксифенильного ядра, что обусловлено, вероятно, заторможенным вращением вокруг связи C₅-CH₂ этильной группы.

Реакция хромона **1c** с аминокванидином, который содержит как гидразиновый, так и амидиновый фрагменты, может протекать по двум направлениям с образованием как пиразолов, так и пиримидинов. При кипячении эквивалентных количеств хромона **1c** и гидрохлорида аминокванидина в спирте реакция не идет. После добавления эквивалентного количества триэтиламина, так же как и при реакции в ДМФА с K₂CO₃ (в условиях синтеза пиримидинов **10**) был выделен один и тот же продукт, который дает характерное для пиразолов сине-зеленое окрашивание со спиртовым раствором хлорного железа. Спектр ЯМР ¹H этого соединения сходен со спектром продукта **4c**. Области отпечатков пальцев в ИК спектрах обоих соединений идентичны. Депрессии температур плавления

не наблюдается. Следовательно, можно сделать вывод, что в результате данной реакции происходят разложение амидинового фрагмента молекулы и образование 3-(2,4-дигидрокси-5-этилфенил)-4-(4-фенил-1,2,4-триазол-3-ил)пиразола (**4c**).

Таким образом, в результате рециклизации 3-(4-фенил-1,2,4-триазол-3-ил)-7-гидроксихромонов под действием бинуклеофилов синтезированы пиразолы, изоксазолы, 2-аминохромоны и пиримидины с триазольным заместителем.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Однородность синтезированных соединений контролировали с помощью ТСХ на пластинках Silufof UV-254, элюент хлороформ–метанол, 9:1. Спектры ЯМР ^1H записывали в DMSO-d_6 на ЯМР спектрометре Varian Mercury-400 (400 МГц), внутренний стандарт ТМС. ИК спектры снимали в таблетках КВг на спектрофотометре Nexus 475.

Физико-химические и спектральные характеристики соединений **2–10** приведены в табл. 1 и 2.

5-(3-R¹-5-R²-2,4-Дигидроксифенил)-4-(4-фенил-1,2,4-триазол-3-ил)-3-этоксикарбонилизоксазолы 2d,e. К раствору 1.5 ммоль 2-этоксикарбонилхромонов **1d,e** в 3 мл пиридина добавляют 0.31 г (4.5 ммоль) солянокислого гидроксилamina и кипятят 7 ч (контроль по ТСХ). Реакционную смесь выливают в воду, растирают образовавшееся масло в воде, отфильтровывают полученный осадок и перекристаллизовывают его из подходящего растворителя.

8-R¹-6-R²-2-Амино-7-гидрокси-3-(4-фенил-1,2,4-триазол-3-ил)хромоны 3b,c получают из хромонов **1b,c** по предыдущей методике при кипячении в течение 10–17 ч.

5-R³-3-(3-R¹-5-R²-2,4-Дигидроксифенил)-4-(4-фенил-1,2,4-триазол-3-ил)пиразолы 4a–g. К суспензии 2 моль соответствующего хромона **1a–f** или 7-ацетоксисхромона **5** [7] в 2 мл этанола прибавляют 2 г (60 ммоль) гидразингидрата и кипятят 5–10 мин (контроль по ТСХ). Реакционную смесь охлаждают и отфильтровывают выпавший осадок (или выливают в воду и отфильтровывают осадок).

Гидразид 3-(2,4-дигидрокси-5-этилфенил)-4-(4-фенил-1,2,4-триазол-3-ил)пиразол-5-ил карбоновой кислоты (6). Раствор 0.5 г смеси эфира **4e** и 0.5 мл гидразингидрата кипятят в 1 мл ДМФА 30 мин, охлаждают, выливают в 50 мл воды и отфильтровывают осадок.

5-Амино-3-(2,4-дигидрокси-5-этилфенил)-4-(4-фенил-1,2,4-триазол-3-ил)пиразол (7) получают из 1 г (3 ммоль) этилхромона **3c** по методике для соединений **4** при кипячении в 2-пропаноле, бутаноле или ДМФА 14–26 ч (контроль по ТСХ).

1-Ацетил-3-(2,4-диацетокси-5-этилфенил)-4-(4-фенил-1,2,4-триазол-3-ил)пиразол (8) получают при кипячении 0.35 г (1 ммоль) пиразола **4c** в 1.63 г (16 ммоль) уксусного ангидрида в течение 2 ч. После охлаждения реакционную смесь выливают на лед, растирают и отфильтровывают осадок.

2-(2,4-Дигидрокси-5-этилфенил)-3-(4-фенил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)пиразоло[1,5-d][1,2,4]-триазин-4(5Н)-он (9). Раствор 0.2 г (0.5 ммоль) гидразида **6** и 0.26 г (1.5 ммоль) триэтилортоформиата кипятят в 2 мл ДМФА в течение 4 ч 30 мин. Охлаждают, выливают в 100 мл воды, отфильтровывают осадок.

6-R³-2-Амино-4-(2,4-дигидрокси-5-этилфенил)-5-(4-фенил-1,2,4-триазол-3-ил)пиримидины 10c,f. Раствор 1 ммоль соответствующего 6-этилхромона **1c** или **1f** и 0.18 г (1 ммоль) карбоната гуанидина в 1 мл ДМФА кипятят 3ч 30 мин – 9 ч. Охлаждают, выливают в 50 мл воды, нейтрализуют уксусной кислотой и отфильтровывают осадок.

3-(2,4-Дигидрокси-5-этилфенил)-4-(4-фенил-1,2,4-триазол-3-ил)пиразол (4c) выделяют при взаимодействии 0.33 г (1 ммоль) 6-этилхромона **1c**, 0.11 г (1 ммоль) гидрохлорида аминогуанидина и 0.069 г (0.5 ммоль) K_2CO_3 в ДМФА по методике для соединений **10** или из 1 ммоль продукта **1c**, 1 ммоль гидрохлорида аминогуанидина и 0.1 г (1 ммоль) триэтиламина по методике для соединений **4**.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. T.-L. Liu, S.-L. Yu, A.-M. Yu, *Gaodeng Xuexiao Huaxue Xuebao*, **19**, 232 (1998); *Chem.*

- Abstr.*, **128**, 192588 (1998).
2. Z.-N. Huang, Z.-M. Li, *Gaodeng Xuexiao Huaxue Xuebao*, **16**, 1888 (1995); *Chem. Abstr.*, **124**, 317062 (1996).
 3. Y. Shibata, K. Aoyagi, N. Ichikawa, H. Takahashi, T. Iwasa, PCT Int, Appl. WO 9902507; *Chem. Abstr.*, **130**, 95554 (1999).
 4. А. Л. Казаков, В. П. Хиля, В. В. Межерицкий, Ю. Литкей, *Природные и модифицированные изофлавоноиды*, Изд-во Рост. ун-та, 1985.
 5. М. С. Фрасинюк, В. П. Хиля, *ХГС*, 3 (1999).
 6. В. П. Хиля, І. Г. Білашова, Г. М. Голубушина, *Доповіді АН УРСР*, сер. Б, 255 (1978).
 7. Т. В. Шokol, В. А. Туров, А. В. Туров, Н. В. Кривохижа, В. В. Семенюченко, В. П. Хиля, *ХГС*, 1676 (2005).
 8. В. П. Хиля, В. В. Ищенко, *ХГС*, 1019 (2002).

*Киевский национальный университет
им. Тараса Шевченко,
Киев 01033, Украина
e-mail: shokol_tv@mail.univ.kiev.ua*

Поступило в редакцию 18.11.2004