

Д. Л. Обыденнов<sup>1\*</sup>, Б. И. Усачев<sup>1</sup>, В. Я. Сосновских<sup>1</sup>

**РЕАКЦИИ 2-МОНО- И 2,6-ДИЗАМЕЩЁННЫХ 4-ПИРОНОВ  
С ФЕНИЛГИДРАЗИНОМ КАК ОБЩИЙ МЕТОД СИНТЕЗА  
3-(*N*-ФЕНИЛПИРАЗОЛИЛ)ИНДОЛОВ**

Фенилгидразин региоселективно взаимодействует с 6-замещёнными 4-пирон-2-карбоновыми кислотами (эфирами) в протонных и апротонных растворителях, что приводит к фенилгидразонам 3-(3-*R*-1-фенилпиразол-5-ил)- или 3-(5-*R*-1-фенилпиразол-3-ил)пировиноградных кислот (эфиров) соответственно. 6-Ди(три)фторметилкомановые кислоты (эфиры) реагируют аналогично, образуя соответствующие фенилгидразоны с  $R^F$ -группой в боковой цепи. В кислых условиях полученные фенилгидразоны трансформируются по Фишеру в соответствующие 3-(*N*-фенилпиразолил)индолы. В отличие от комановой кислоты и её эфира реакции 2-замещённых 4-пиронов протекают неселективно и дают смеси региоизомерных пиразолов с фенилгидразонной группой в боковой цепи или 3-(*N*-фенилпиразолил)индолов. Предложен механизм, объясняющий влияние природы растворителя на ход реакции.

**Ключевые слова:** индолы, комановая кислота, пиразолы, 4-пироны, фенилгидразин, реакция Фишера, региоселективность.

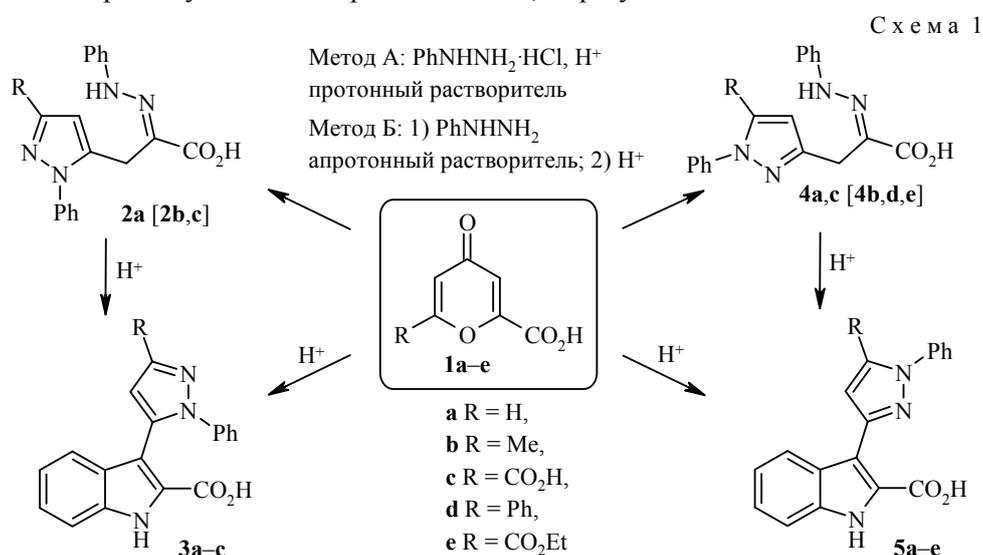
3-(Пиразолил)индолы, содержащие два фармакофорных фрагмента – индольный и пиразольный циклы, могут обладать различной биологической активностью, что привлекает внимание исследователей [1–7]. Методы синтеза этих гетероциклов базируются на реакциях кросс-сочетания [1–14], а также на взаимодействии поликарбонильных соединений с гидразинами [15, 16]. 4-Пироны являются скрытыми трикетонами, что обуславливает возможность их применения в синтезе 3-(пиразолил)индолов.

До наших работ в этой области [17–21] были описаны лишь реакции незамещённого  $\gamma$ -пирона с арилгидразинами [22] и 2,6-диметил- $\gamma$ -пирона с фенилгидразином [23], приводящие к арилгидразонам 2-(*N*-фенилпиразол-5-ил)ацетальдегида – продуктам атаки более нуклеофильной первичной аминогруппы по атому С-2 с последующей рециклизацией в пиразол и присоединением второй молекулы арилгидразина. Взаимодействие 2-моно- и 2,6-дизамещённых несимметричных  $\gamma$ -пиронов с фенилгидразином теоретически может давать смесь четырёх региоизомерных фенилгидразонов 2-оксоэтил-*N*-фенилпиразолов, однако, как показали наши исследования, в большинстве случаев реакция протекает достаточно селективно, а её продукты могут быть использованы в синтезе 3-(пиразолил)индолов по Фишеру [17–21].

Учитывая высокую биологическую активность, проявляемую некоторыми 3-(пиразолил)индолами [1–7], а также с целью разработки общего метода их получения в настоящей работе мы изучили взаимодействие фенилгидразина с широким рядом замещённых  $\gamma$ -пиронов в различных условиях и обобщили все имеющиеся по данной реакции результаты. Следует отметить, что проведённые нами ранее в этом направлении исследования касались главным образом трифторметилированных производных 4-пирон-2-карбоновой (комановой) кислоты [18, 19, 21], что не позволяло сделать каких-либо общих

выводов о влиянии природы заместителя и растворителя на региохимию продуктов.

На первом этапе работы мы изучили взаимодействие фенилгидразина с комановой (**1a**), 6-метилкомановой (**1b**), хелидоновой (**1c**), 6-фенилкомановой (**1d**) кислотами, а также с моноэтиловым эфиром хелидоновой кислоты (**1e**). Установлено, что эти реакции, в зависимости от природы растворителя и pH среды, протекают с образованием региоизомерных пиразолов **2** или **4**, которые в кислых условиях способны трансформироваться по Фишеру в индолы **3** и **5** соответственно. При проведении реакции с гидрохлоридом фенилгидразина в протонных растворителях в присутствии кислоты (метод А) преимущественно образуются фенилгидразоны 3-(*N*-фенилпиразол-5-ил)пировиноградной кислоты **2**, а с самим фенилгидразином в апротонных растворителях (метод Б) – фенилгидразоны 3-(*N*-фенилпиразол-3-ил)пировиноградной кислоты **4** (схема 1). В ряде случаев (соединения **2b,c**, **4b,d,e**) реакция не останавливается на стадии промежуточного гидразона **2** или **4**, а сразу даёт индол **3** или **5**.



На примере комановой кислоты (**1a**) мы провели более подробное изучение влияния условий реакции на регионаправленность процесса. Оказалось, что если реакцию проводить в условиях метода А (PhNHNH<sub>2</sub>·HCl, вода, 60 °С, 0.1 мл конц. HCl (опыт 1, табл. 1)), то с выходом 81% образуется смесь изомеров *E*-**2a**+*Z*-**2a**+*E*-**4a** в соотношении 86:5:9, из которой *E*-гидразон **2a** был выделен в чистом виде с выходом 47% перекристаллизацией из смеси толуол–этанол. Как выяснилось в ходе дальнейших исследований, большинство полученных гидразонов имеют *E*-конфигурацию, что было подтверждено данными РСА (см. ниже). При использовании фенилгидразина в виде основания (H<sub>2</sub>O, ~20 °С (опыт 2, табл. 1)) *E*-гидразон **2a** образуется с меньшим выходом (18%) [17]. Как и следовало ожидать, при кипячении в 70% AcOH с добавлением HCl (метод В) это соединение трансформируется по Фишеру в индол **3a**. Кипячение пирона **1a** с PhNHNH<sub>2</sub>·HCl в 70% водной AcOH сразу даёт индол **3a** (метод А, выход 50% (опыт 3, табл. 1)) [17], а с PhNHNH<sub>2</sub> в диоксане с последующим добавлением HCl – индол **5a** (метод Б, выход 35% (опыт 5, табл. 1)). Если реакцию проводить в диоксане без добавления HCl, то с выходом 63% образуется смесь гидразонов *E*-**4a**+*Z*-**4a**+*Z*-**2a**+*E*-**2a** (51:18:18:13) (опыт 4, табл. 1), что объясняет невысокий выход индола **5a** в данных условиях.

В случае 6-метилкомановой кислоты (**1b**) в условиях метода А (PhNHNH<sub>2</sub>·HCl, этанол, кипячение 24 ч (опыт 6, табл. 1)) основным продуктом являлся индол **3b** (выход 21%), при этом в качестве побочного продукта из реакционной смеси перекристаллизацией из этанола был также выделен индол **5b** (выход 5%). Промежуточный гидразон **2b**, представляющий собой смесь *Z*- и *E*-изомеров в соотношении 64:36, в этом опыте удалось зафиксировать в реакционной смеси после кипячения в течение 1 ч. При проведении реакции в кипящем диоксане образовывался гидразон *E*-**4b** (метод Б, выход 32% (опыт 7, табл. 1)), из которого индол **5b** был получен с выходом 36%.

Т а б л и ц а 1

Синтез пиразолов 2, 4, 7 и индолов 3, 5, 8 из пиранов 1 и 6

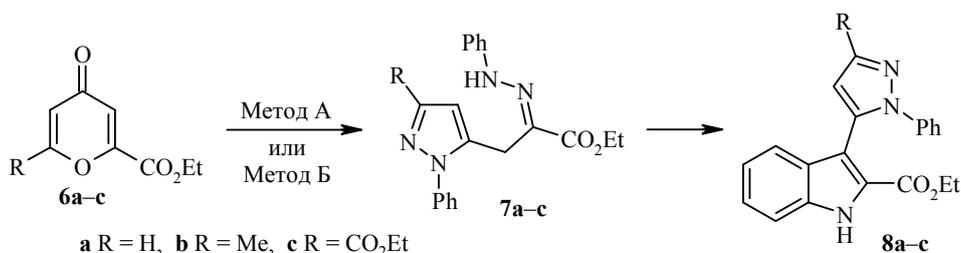
Опыт	Пиран	Условия* (метод)	Пиразол	Выход, %	Условия (метод)	Индол	Выход, %
1	<b>1a</b>	PhNHNH <sub>2</sub> ·HCl, H <sub>2</sub> O, 0.1 мл HCl, 60 °C, 8 ч (А)	<i>E</i> - <b>2a</b> + <i>Z</i> - <b>2a</b> + <i>E</i> - <b>4a</b> (86:5:9) <i>E</i> - <b>2a</b>	81 47	–	–	–
2	<b>1a</b>	PhNHNH <sub>2</sub> , H <sub>2</sub> O, ~20 °C, 18 ч (Б)	<i>E</i> - <b>2a</b>	18 [17]	70% AcOH, 0.15 мл HCl, Δ, 1 ч (Б)	<b>3a</b>	67 [17]
3	<b>1a</b>	PhNHNH <sub>2</sub> ·HCl, 70% AcOH, Δ, 4 ч (А)	–	–	–	<b>3a</b>	50 [17]
4	<b>1a</b>	PhNHNH <sub>2</sub> , диоксан, Δ, 8 ч (Б)	<i>E</i> - <b>4a</b> + <i>Z</i> - <b>4a</b> + <i>Z</i> - <b>2a</b> + <i>E</i> - <b>2a</b> (51:18:18:13)	63	–	–	–
5	<b>1a</b>	PhNHNH <sub>2</sub> , диоксан, Δ, 6 ч, затем 0.75 мл HCl, Δ, 2 ч (Б)	–	–	–	<b>5a</b>	35
6	<b>1b</b>	PhNHNH <sub>2</sub> ·HCl, EtOH, Δ, 24 ч (А)	–	–	–	<b>3b</b> <b>5b</b>	21 5
7	<b>1b</b>	PhNHNH <sub>2</sub> , диоксан, Δ, 4 ч (Б)	<i>E</i> - <b>4b</b>	32	AcOH–HCl (12:1), Δ, 4 ч (Б)	<b>5b</b>	36
8	<b>1c</b>	PhNHNH <sub>2</sub> ·HCl, 5 мл H <sub>2</sub> O–HCl 4:1, Δ, 1 ч (А)	–	–	–	<b>3c</b> + <b>5c</b> (53:47) <b>5c</b>	48 18
9	<b>1d</b>	PhNHNH <sub>2</sub> , диоксан, Δ, 2.5 ч (Б)	<i>E</i> - <b>4d</b>	20 [20]	AcOH, 0.25 мл HCl, Δ, 4 ч (Б)	<b>5d</b>	68 [20]
10	<b>1e</b>	PhNHNH <sub>2</sub> , диоксан, Δ, 4 ч (Б)	<i>E</i> - <b>4e</b>	13	5 мл AcOH, 0.15 мл HCl, Δ, 4 ч (Б)	<b>5e</b>	42
11	<b>6a</b>	PhNHNH <sub>2</sub> ·HCl, EtOH, ~20 °C, 24 ч, 60 °C, 3 ч (А)	<b>7a</b>	31 ( <i>E</i> ) 8 ( <i>Z</i> )	4 мл AcOH, 0.15 мл HCl, Δ, 4 ч (Б)	<b>8a</b>	58
12	<b>6b</b>	PhNHNH <sub>2</sub> ·HCl, EtOH, 60 °C, 24 ч (А)	<i>E</i> - <b>7b</b>	9	PhNHNH <sub>2</sub> ·HCl, EtOH, Δ, 24 ч (А)	<b>8b</b>	18 (из <b>6b</b> )
13	<b>6c</b>	PhNHNH <sub>2</sub> ·HCl, EtOH, 60 °C, 8 ч (А)	<i>E</i> - <b>7c</b>	40	4 мл AcOH, 0.3 мл HCl, Δ, 4 ч (Б)	<b>8c</b>	43

\* Стандартная загрузка реагентов: 1.5 ммоль 4-пирана **1a–e**, **6a–c** и 3.3 ммоль PhNHNH<sub>2</sub> (в виде соли или основания).

Взаимодействие хелидоновой кислоты (**1c**) с гидрохлоридом фенилгидразина в воде с добавлением HCl (метод А) протекает неизбирательно и с выходом 48% приводит к образованию смеси почти равных количеств двух региоизомерных по пиразольному циклу индолов **3c** и **5c** (53:47), из которой индол **5c** удалось выделить с выходом 18% за счёт разной растворимости в этаноле (опыт 8, табл. 1). Ранее кислота **3c** была получена гидролизом фенилгидразона 3-(1-фенил-3-этоксикарбонилпиразол-5-ил)трифторацетона в присутствии KOH [18]. В апротонных растворителях дикислота **1c** с фенилгидразином не реагирует. Реакции 6-фенилкомановой кислоты (**1d**) и моноэтилхелидоната (**1e**) с гидрохлоридом фенилгидразина также протекали неселективно и приводили к сложным смесям, из которых индивидуальные продукты выделить не удалось. В то же время при взаимодействии этих кислот с фенилгидразином в диоксане (метод Б), хотя и с низкими выходами (13–20%), были получены фенилгидразоны 3-(*N*-фенилпиразол-3-ил)пировиноградных кислот *E*-**4d,e**, которые при кипячении в уксусной кислоте с добавлением HCl давали 3-(пиразолил)индолы **5d,e** (опыты 9 [20], 10, табл. 1).

По сравнению с комановыми кислотами **1a–c** реакционная способность их этиловых эфиров **6a–c** оказалась ниже, в результате чего они либо практически не реагировали с фенилгидразином в условиях метода Б (в диоксане или толуоле), либо давали сложные смеси продуктов в этаноле. Однако реакции эфиров **6a,c** с гидрохлоридом фенилгидразина в этаноле (метод А) протекают достаточно региоселективно и, как ожидалось, дают в качестве основных продуктов фенилгидразоны 3-(*N*-фенилпиразол-5-ил)пировиноградной кислоты **7a,c**, которые в уксусной кислоте в присутствии HCl превращаются в 3-(*N*-фенилпиразол-5-ил)индолы **8a,c** с выходами 43–58% (схема 2; опыты 11, 13, табл. 1). Менее активный этиловый эфир 6-метилкомановой кислоты (**6b**) при кипячении с PhNHNH<sub>2</sub>·HCl в этаноле сразу давал индол **8b** (выход 18%), а при 60 °С – пиразол **7b**, выделенный с выходом всего 9% из-за неполной конверсии исходного эфира (опыт 12, табл. 1).

Схема 2



Важно отметить, что на данном этапе работы стала просматриваться явная закономерность, заключающаяся в том, что, независимо от условий проведения реакции, в боковой цепи фенилгидразона всегда оказывалась карбоксильная группа. Более того, при использовании фенилгидразина в виде гидрохлорида в протонном растворителе (метод А), преимущественно образовывался 3-*R*-1-фенилпиразол, а в реакции с основанием фенилгидразина в апротонном растворителе (метод Б) – 5-*R*-1-фенилпиразол. Чтобы понять насколько выявленные факты носят общий характер, мы расширили наше исследование, включив в него 6-[три(ди)фторметил]комановые кислоты **9a,c** и их эфиры **9b,d**, а также монозамещённые  $\gamma$ -пироны **14a–c**. В первую очередь необходимо было выяснить, где окажется три(ди)фторметильная группа (далее в тексте –

R<sup>F</sup>-группа) фенилгидразона – в боковой цепи или в пиразольном цикле, и будет ли региохимия продукта зависеть от природы растворителя, что наблюдалось в случае производных комановой кислоты. Кроме того, большой интерес представляла и сама возможность синтеза 3-(*N*-фенилпиразолил)-индолов, содержащих R<sup>F</sup>-группу, что позволило бы рекомендовать реакцию  $\gamma$ -пиронов с фенилгидразином в качестве общего метода получения этих важных с биологической точки зрения соединений.

Мы нашли, что, в отличие от комановых кислот **1a–e** и их эфиров **6a–c**, содержащие R<sup>F</sup>-группу  $\gamma$ -пироны **9a–d** реагируют с фенилгидразином с образованием гидразонов, в которых в боковой цепи находится не CO<sub>2</sub>R, а R<sup>F</sup>-группа (схема 3). При этом, как и ожидалось, в условиях метода А главным образом

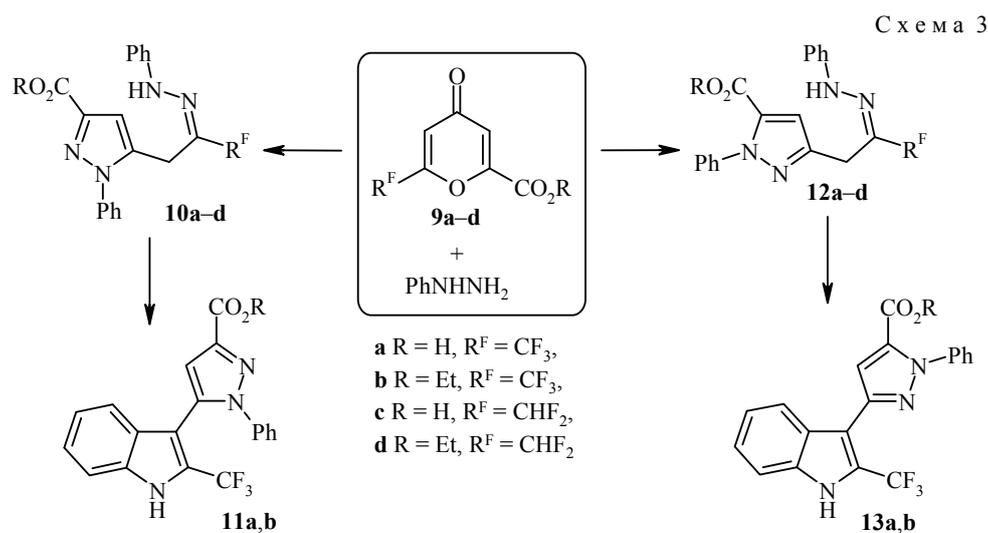


Таблица 2

Синтез пиразолов *E*-**10a–d**, *E*-**12a–d** и индолов **11a,b**, **13a,b** из пиронов **9a–d**

Опыт	Пирон	Условия* (метод)	Пиразол	Выход, %	Условия (метод)	Индол	Выход, %
1	<b>9a</b>	PhNHNH <sub>2</sub> ·HCl, 10% HCl, 10 мин (А)	<b>10a</b>	64 [19]	MeSO <sub>3</sub> H, P <sub>2</sub> O <sub>5</sub> , 60 °С, 6 ч (Г)	<b>11a</b>	45 [19]
2	<b>9a</b>	PhNHNH <sub>2</sub> , диоксан, Δ, 1.5 ч (Б)	<b>12a</b>	30 [19]	MeSO <sub>3</sub> H, P <sub>2</sub> O <sub>5</sub> , 60 °С, 6 ч (Г)	<b>13a</b>	73 [19]
3	<b>9b</b>	PhNHNH <sub>2</sub> , EtOH, ~20 °С, 2 сут (Б)	<b>10b</b>	58 [19]	MeSO <sub>3</sub> H, P <sub>2</sub> O <sub>5</sub> , 60 °С, 6 ч (Г)	<b>11b</b>	40 [19]
4	<b>9b</b>	PhNHNH <sub>2</sub> , PhMe, Δ, 12 ч (Б)	<b>12b</b>	34 [19]	MeSO <sub>3</sub> H, P <sub>2</sub> O <sub>5</sub> , 60 °С, 6 ч (Г)	<b>13b</b>	65 [19]
5	<b>9c</b>	PhNHNH <sub>2</sub> , диоксан, 0.1 мл HCl, 60 °С, 3 ч (Б)	<b>12c</b>	31	–	–	–
6	<b>9c</b>	PhNHNH <sub>2</sub> ·HCl, H <sub>2</sub> O, 50 °С, 16 ч (А)	<b>10c+12c</b> (1:1)**	68	–	–	–
7	<b>9d</b>	PhNHNH <sub>2</sub> , EtOH, ~20 °С, 2 сут (Б)	<b>10d</b>	22	–	–	–
8	<b>9d</b>	PhNHNH <sub>2</sub> , PhMe, ~20 °С, 4 сут (Б)	<b>12d</b>	12	–	–	–

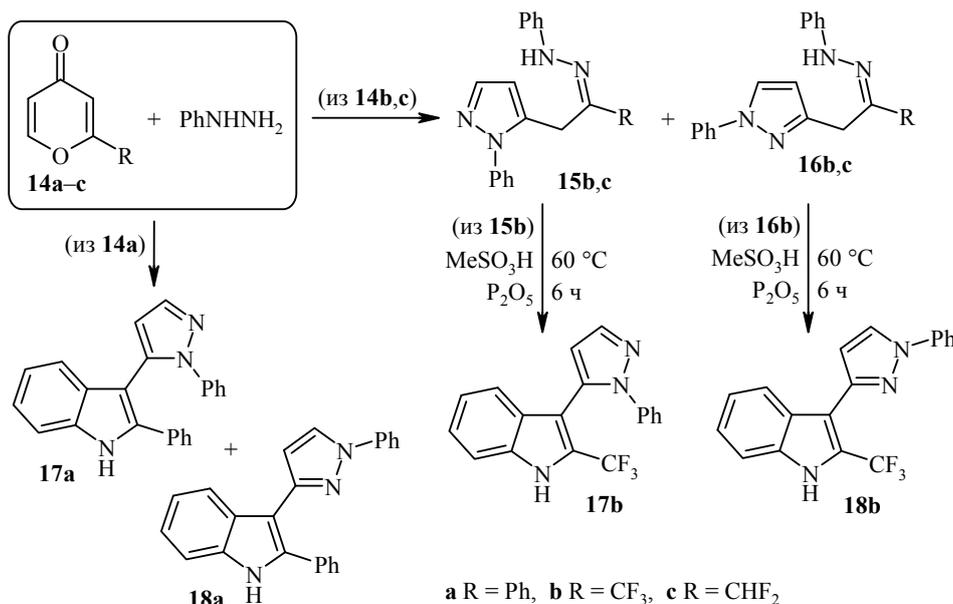
\* Стандартная загрузка реагентов: 1.5 ммоль 4-пирона **9a–d** и 3.3 ммоль PhNHNH<sub>2</sub> (в виде соли или основания).

\*\* Помимо соединений **10c** и **12c** в смеси содержалось ~20% региоизомера, содержащего группу CHF<sub>2</sub> в пиразольном кольце.

были выделены 1-Ph-3-CO<sub>2</sub>R-пиразолы **10a–d**, а в условиях метода Б – 1-Ph-5-CO<sub>2</sub>R-пиразолы **12a–d** (табл. 2). Следует отметить, что при R<sup>F</sup> = CF<sub>3</sub> реакции протекали более гладко и селективно. Вторым важным отличием является неспособность образующихся продуктов подвергаться индолизации в уксусной кислоте в присутствии HCl. Тем не менее целенаправленный поиск более подходящих условий для проведения реакции Фишера показал, что обработка CF<sub>3</sub>-гидразонов **10a,b** и **12a,b** смесью MeSO<sub>3</sub>H и P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (метод Г) даёт целевые 2-трифторметил-3-(*N*-фенилпиразолил)индолы **11a,b** и **13a,b** с выходами 40–73% (опыты 1–4, табл. 2) [19], в то время как CHF<sub>2</sub>-фенилгидразоны **10c,d** и **12c,d** и в этих условиях приводили только к продуктам осмоления. Отметим, что введение R<sup>F</sup>-группы в пириновое кольцо увеличивает реакционную способность не только комановых кислот, но и их этиловых эфиров, которые, в отличие от соединений **6a–c**, реагируют с фенилгидразином как в протонной, так и в апротонной среде, давая в качестве основных продуктов 1-Ph-3-CO<sub>2</sub>Et-пиразолы **10b,d** и 1-Ph-5-CO<sub>2</sub>Et-пиразолы **12b,d** соответственно.

Монозамещённые 4-пироны **14a–c**, полученные декарбоксилированием соответствующих комановых кислот [24, 25], реагировали с фенилгидразином с низкой региоселективностью. Так, при взаимодействии 2-фенил-4-пирона (**14a**) с PhNHNH<sub>2</sub>·HCl в этаноле при кипячении в течение 24 ч (метод А) с выходом 25% был выделен индол **17a**, который, судя по данным спектра ЯМР <sup>1</sup>H, содержал 16% региоизомерного индола **18a** (схема 4, табл. 3, опыт 1); остановить эту реакцию на стадии образования промежуточного фенилгидразона не удалось. Для 2-трифторметил- и 2-дифторметил-4-пиронов **14b,c** оптимальным оказалось проведение реакции в фенилгидразине при 120 °С в течение 1 ч (метод Б, опыты 2, 3, табл. 3). В обоих случаях это привело к образованию смеси двух региоизомерных пиразолов *E*-**15b**+*E*-**16b** и *E*-**15c**+*E*-**16c**, которые были разделены перекристаллизацией из этанола. Индолизацию по Фишеру удалось осуществить только для CF<sub>3</sub>-замещённых гидразонов **15b** и **16b** в присутствии MeSO<sub>3</sub>H и P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (метод Г), в результате чего были синтезированы 2-CF<sub>3</sub>-индолы **17b**, **18b** (опыт 2, табл. 3).

Схема 4





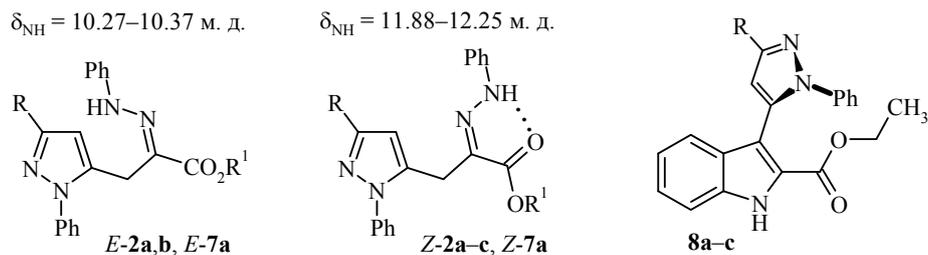


Рис. 2. Геометрические изомеры фенилгидразонов **2a–c** и **7a**, а также непланарное строение 3-(*N*-фенилпиразол-5-ил)индолов **8a–c**

1) Для региоизомерных *N*-фенилпиразолов с *E*-фенилгидразонным фрагментом наиболее характерным сигналом является химический сдвиг протона Н-4 пиразольного кольца (Н-4 Pz). В этом случае при переходах от соединений **2a,b**, **10a–d** и **15b,c** к соединениям **4a,b**, **12a–d** и **16b,c** соответственно наблюдается смещение сигнала протона Н-4 Pz в слабое поле на 0.24–0.38 м. д. При этом химический сдвиг метиленовой группы практически не меняется и зависит только от природы заместителя в боковой цепи, например для  $\text{CF}_3$ -гидразонов  $\delta_{\text{CH}_2}$  4.02–4.05 м. д., для  $\text{CHF}_2$ -гидразонов – 3.88–3.93 м. д.

2) В *N*-фенилпиразолах **2a,b**, **7a** с *Z*-фенилгидразонным фрагментом, по сравнению с соответствующими *E*-изомерами, сигналы протонов Н-4 Pz смещаются на 0.25–0.29 м. д. в слабое поле, а сигналы метиленовых протонов – на 0.13–0.18 м. д. в сильное поле.

3) При переходе от фенилгидразонов к индолам сигнал протона Н-4 Pz всегда оказывается в более слабом поле из-за дезэкранирующего влияния соседнего индольного фрагмента. Так, для 3-(*N*-фенилпиразол-5-ил)индол-2-карбоновых кислот **3** и их эфиров **8**, полученных из соединений *E*-2 и *E*-7 соответственно,  $\Delta\delta$  составляет 0.62–0.69 м. д., а для региоизомерных продуктов **5**, полученных из фенилгидразонов *E*-4,  $\Delta\delta = 0.93\text{--}1.04$  м. д., что связано с более планарным расположением гетероциклических колец в последнем случае. В случае 2-трифторметил-3-(*N*-фенилпиразол-5-ил)индолов **11a,b**, **17b** эта величина близка к  $\Delta\delta$  индолов **3**, **8** и составляет 0.50–0.62 м. д., а для региоизомерных индолов **13a,b**, **18b**, несмотря на их планарную структуру,  $\Delta\delta = 0.36\text{--}0.41$  м. д., что, по-видимому, связано с влиянием заместителя в положении 2 индольного цикла.

4) В региоизомерных парах 3-(*N*-фенилпиразол-5-ил)- и 3-(*N*-фенилпиразол-3-ил)индолов химический сдвиг протона Н-4 Pz сильно зависит от заместителя в положении 2 индольного цикла. В случае индол-2-карбоновых кислот **3a–c** и **5a–c** это различие составляет 0.68–0.73 м. д., для 2- $\text{CF}_3$ -индолов **11a,b** и **13a,b**, **17b** и **18b**  $\Delta\delta = 0.12\text{--}0.18$  м. д., а для 2-фенилиндолов **17a** и **18a**  $\Delta\delta = -0.20$  м. д.

5) В 3-(*N*-фенилпиразол-3-ил)индолах **5**, **13** и **18** вторым важным сигналом является слабополюный дублет индольного протона Н-4 Ind при 8.10–8.31 м. д. ( $J = 7.9\text{--}8.3$  Гц), что связано с дезэкранирующим влиянием планарного пиразольного цикла. Этот сигнал позволяет легко различить региоизомерные индолы, так как в 3-(*N*-фенилпиразол-5-ил)индолах **3**, **8**, **11**, **17** из-за стерических затруднений пиразольный фрагмент выходит из плоскости молекулы и экранирует протон Н-4 Ind, сигнал которого смещается на ~0.9 м. д. в область сильного поля и проявляется при 7.20–7.40 м. д. В этом случае наиболее слабополюным оказывается индольный протон Н-7, который наблюдается в виде дублета в области 7.44–7.51 м. д. ( $J = 8.1\text{--}8.3$  Гц).

6) Непланарное расположение и заторможенное вращение гетероциклических колец в 3-(*N*-фенилпиразол-5-ил)индолах приводит к тому, что в этиловых эфирах **8a–c** метиленовые протоны карбэтоксигруппы становятся неэквивалентными и проявляются в виде неразрешённой системы АВХ<sub>3</sub> при 3.85–4.20 м. д. (рис. 2). Химические сдвиги этих протонов указывают на нахождение сложноэфирной группы в индольном, а не в пиразольном цикле, так как в случае этиловых эфиров 5-(индол-3-ил)-*N*-фенилпиразол-3-карбоновой и 3-(индол-3-ил)-*N*-фенилпиразол-5-карбоновой кислот **11b**, **5e**, **13b** протоны метиленовой группы представляют собой квартеты с  $J = 7.1$  Гц при 4.36 и 4.23–4.24 м. д. соответственно.

7) В 3-монозамещённых *N*-фенилпиразолах **4a**, **5a**, **16b,c** и **18a,b** константа спин-спинового взаимодействия между протонами пиразольного кольца больше ( $J_{H-4,H-5} = 2.1–2.6$  Гц), чем в 5-монозамещённых *N*-фенилпиразолах **2a**, **3a**, **7a**, **8a**, **15b,c** и **17a,b** ( $J_{H-3,H-4} = 1.1–1.8$  Гц), что делает её удобным инструментом при установлении региохимии этих соединений.

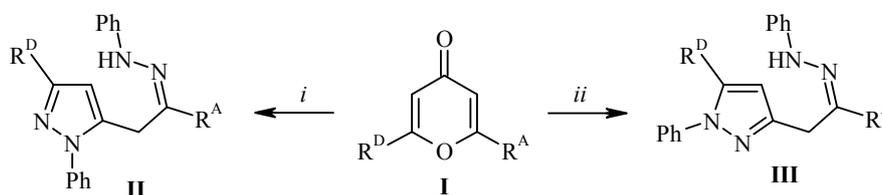
Т а б л и ц а 4

Характерные сигналы в спектрах ЯМР <sup>1</sup>Н региоизомерных пиразолов и индолов

Пиразол	H-4 Pz	CH <sub>2</sub>	Индол	H-4 Pz	H-4 Ind
<i>E</i> -2a	5.94 (д, $J = 1.6$ )	4.02	<b>3a</b>	6.56 (д, $J = 1.6$ )	7.32 (д, $J = 8.2$ )
<i>Z</i> -2a	6.19 (д, $J = 1.1$ )	3.84			
<i>E</i> -2b	5.74	3.96	<b>3b</b>	6.36	7.33 (д, $J = 8.1$ )
<i>Z</i> -2b	6.01	3.81			
<i>Z</i> -2c	6.66	3.88	<b>3c</b>	6.97	7.36 (д, $J = 8.4$ )
<i>E</i> -4a	6.27 (д, $J = 2.3$ )	4.03	<b>5a</b>	7.24 (д, $J = 2.5$ )	8.30 (д, $J = 8.2$ )
<i>Z</i> -4a	6.30 (д, $J = 2.3$ )	3.81			
<i>E</i> -4b	6.05	3.97	<b>5b</b>	7.09	8.20 (д, $J = 8.3$ )
<i>Z</i> -4b	–	–			
<b>4c</b>	–	–	<b>5c</b>	7.66	8.18 (д, $J = 8.2$ )
<i>E</i> -4d	6.42	4.07	<b>5d</b>	маскируется	8.31 (д, $J = 8.3$ )
<i>E</i> -4e	6.78	4.05	<b>5e</b>	7.71	8.19 (д, $J = 8.2$ )
<i>E</i> -7a	5.96 (д, $J = 1.6$ )	4.04	<b>8a</b>	6.59 (д, $J = 1.1$ )	7.39 (д, $J = 8.1$ )
<i>Z</i> -7a	6.25	3.91			
<i>E</i> -7b	5.74	3.98	<b>8b</b>	6.38	7.40 (д, $J = 8.2$ )
<i>E</i> -7c	6.36	4.05	<b>8c</b>	7.05	7.40 (д, $J = 8.1$ )
<i>E</i> -10a	6.46	4.05	<b>11a</b>	7.08	7.26–7.36
<i>E</i> -10b	6.51	4.05	<b>11b</b>	7.11	7.27–7.35
<i>E</i> -10c	6.44	3.91	–	–	–
<i>E</i> -10d	6.47	3.93	–	–	–
<i>E</i> -12a	6.84	4.02	<b>13a</b>	7.20	8.10 (д, $J = 8.1$ )
<i>E</i> -12b	6.88	4.03	<b>13b</b>	7.24	8.09 (д, $J = 8.1$ )
<i>E</i> -12c	6.78	3.91	–	–	–
<i>E</i> -12d	6.82	3.92	–	–	–
<b>15a</b>	–	–	<b>17a</b>	6.44 (д, $J = 1.8$ )	7.20–7.30 (м)
<i>E</i> -15b	6.11 (д, $J = 1.8$ )	4.03	<b>17b</b>	6.61 (неразр. д)	7.20–7.36 (м)
<i>E</i> -15c	6.06 (д, $J = 1.7$ )	3.91	<b>17c</b>	–	–
<b>16a</b>	–	–	<b>18a</b>	6.24 (д, $J = 2.6$ )	8.11 (д, $J = 7.9$ )
<i>E</i> -16b	6.38 (д, $J = 2.1$ )	4.02	<b>18b</b>	6.79 (д, $J = 2.5$ )	8.19 (д, $J = 8.1$ )
<i>E</i> -16c	6.30 (д, $J = 2.4$ )	3.88	<b>18c</b>	–	–

Полученные результаты позволяют сделать некоторые обобщающие выводы. Во-первых, в реакциях 2-моно- и 2,6-дизамещённых 4-пиронов с фенилгидразином образуются фенилгидразоны (2-оксоэтил)-*N*-фенилпиразолов, в пиразольном цикле которых оказывается более электронодонорный ( $R^D$ ), а в гидразонном фрагменте – более электроноакцепторный заместитель ( $R^A$ ) исходного  $\gamma$ -пирона **I**. Так, 6-замещённые комановые кислоты и их эфиры, в которых наиболее акцепторной является группа  $CO_2R$ , образуют карбэтоксигидразоны, тогда как фторсодержащие производные, в которых акцепторная способность  $R^F$ -группы выше, чем  $CO_2R$  [26], дают  $R^F$ -гидразоны. Во-вторых, в протонных растворителях в присутствии кислоты преимущественно образуются 1-фенил-3- $R^D$ -пиразолы **II**, а в апротонных – 1-фенил-5- $R^D$ -пиразолы **III**. На основании полученных экспериментальных данных и с учетом того, что более нуклеофильным центром молекулы фенилгидразина является первичная аминогруппа, общая схема процесса может быть представлена следующим образом (схема 5).

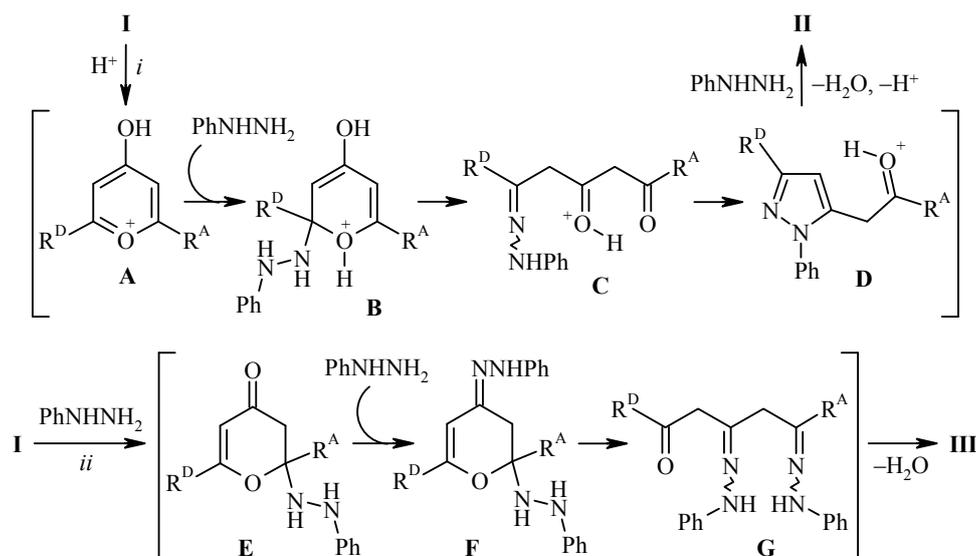
Схема 5



$R^D$  – более электронодонорный заместитель,  $R^A$  – более электроноакцепторный заместитель;  
*i* – протонный растворитель, *ii* – апротонный растворитель

Ранее с помощью квантово-химических расчётов было показано [27], что путь реакции 4-пирона и 2-метил-4-пирона с аммиаком зависит от полярности среды, причём в полярном растворителе реакция протекает через нестабильные заряженные интермедиаты **A–D**, а в неполярном – через стабильные циклические еноны **E**. Возможный механизм взаимодействия 4-пиронов с фенилгидразином, который учитывает расчётные данные и объясняет полученные нами результаты, представлен на схеме 6.

Схема 6



В полярном растворителе в присутствии кислоты протонирование карбонильного кислородного атома ведёт к пирилиевому интермедиату **A**, который атакуется первичной аминогруппой фенилгидразина по атому С-6, где находится более донорный заместитель  $R^D$ , и даёт продукт присоединения **B**, стабилизированный сопряжением его диенового фрагмента с акцепторной группой  $R^A$ . Последующее раскрытие пиринового цикла в интермедиат **C** сопровождается образованием пиразола **D**, который реагирует со второй молекулой фенилгидразина и даёт конечный 3- $R^D$ -1-фенилпиразол **II**. В апротонной среде группа  $NH_2$  фенилгидразина присоединяется по более электрофильному атому С-2, связанному с акцепторной группой  $R^A$ , что ведёт к циклическому енону **E**, который реагирует по кетогруппе со второй молекулой фенилгидразина, давая интермедиат **F**. Последний раскрывается в дигидразон **G**, циклизующийся в региоизомерный 5- $R^D$ -1-фенилпиразол **III** (схема 6). Более высокую реакционную способность комановых кислот **1**, по сравнению с их эфирами **6**, мы объясняем специфической особенностью группы  $CO_2H$ , которая, по-видимому, за счёт образования межмолекулярной водородной связи координируется с молекулой фенилгидразина и направляет её атаку на связанный с карбоксильной группой атом С-2.

Таким образом, нами показано, что производные комановой кислоты реагируют с фенилгидразином региоселективно, давая пиразолы, в боковой фенилгидразонной цепи которых, независимо от условий, всегда оказывается наиболее электроакцепторный заместитель исходного 4-пирона. Региохимия пиразольного цикла определяется условиями проведения реакции, главным образом – природой растворителя. При этом в протонном растворителе преимущественно образуются фенилгидразоны 5-(2-оксоэтил)-1-фенил-3- $R$ -пиразолов, а в апротонном – фенилгидразоны 3-(2-оксоэтил)-1-фенил-5- $R$ -пиразолов. В кислых условиях эти соединения могут быть превращены по Фишеру в 3-(3- $R$ -1-фенилпиразол-5-ил)индолы и 3-(5- $R$ -1-фенилпиразол-3-ил)индолы соответственно, что представляет интерес в качестве общего метода получения этих важных гетероциклических соединений.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры зарегистрированы на приборе ИКС-29 (в таблетках  $KBr$ , соединения **E-12c**, **E-12d**) и на приборах Perkin-Elmer Spectrum VX-II и Nicolet 6700 с использованием приставки НПВО (остальные соединения). Спектры ЯМР  $^1H$  и  $^{13}C$  зарегистрированы на спектрометре Bruker Avance II (400 и 100 МГц соответственно) в  $DMCO-d_6$ , внутренний стандарт ТМС. При описании спектров ЯМР  $^1H$  фенилгидразонов **2**, **4**, **7**, **10**, **12**, **15** и **16** использованы следующие сокращения: Ph – фенильный цикл при гидразонном фрагменте, Ph' – фенильный цикл при пиразольном фрагменте. Протоны пиразольного цикла обозначены как H Pz, индольного цикла – H Ind. Элементный анализ выполнен на автоматическом анализаторе PE 2400. Температуры плавления определены на приборе SMP30.

### Взаимодействие 4-пиринов с фенилгидразином.

Метод А. Смесь 1.5 ммоль 4-пириона и 3.3 ммоль  $PhNHNH_2 \cdot HCl$  в протонном растворителе ( $H_2O$ ,  $EtOH$ ,  $AcOH$ ) нагревают в течение нескольких часов.

Метод Б. Смесь 1.5 ммоль 4-пириона и 3.3 ммоль  $PhNHNH_2$  в апротонном растворителе (диоксан, PhMe) нагревают в течение нескольких часов.

### Циклизация фенилгидразонов в индолы при действии кислот.

Метод В. Кипятят раствор 0.50 ммоль фенилгидразона в  $AcOH$  с добавлением  $HCl$ , после чего реакционную смесь разбавляют водой, выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из подходящего растворителя.

Метод Г. Реакционную смесь, содержащую 0.48 ммоль трифторметилзамещённого фенилгидразона, 1.0 г (10.40 ммоль)  $\text{MeSO}_3\text{H}$  и 0.17 г (1.20 ммоль)  $\text{P}_2\text{O}_5$ , нагревают при 60 °С в течение 6 ч, после чего добавляют 10 мл  $\text{H}_2\text{O}$ , осадок отфильтровывают, высушивают и перекристаллизовывают из подходящего растворителя.

**(E)-2-(Фенилгидразо)-3-(1-фенил-1H-пиразол-5-ил)пропионовую кислоту (E-2a)** получают по методу А из пирона **1a** в 4 мл  $\text{H}_2\text{O}$  с добавлением 0.1 мл конц.  $\text{HCl}$  при 60 °С в течение 8 ч. Выпавший осадок (0.389 г, 81%), представляющий собой смесь трёх изомеров *E-2a*+*Z-2a*+*E-4a*, 86:5:9, после перекристаллизации из смеси  $\text{PhMe}$ – $\text{EtOH}$  дал кислоту *E-2a* с выходом 0.226 г (47%). Белый порошок. Т. пл. 214–215 °С (т. пл. 215 °С [17]). Спектральные характеристики (спектры ИК, ЯМР  $^1\text{H}$ ) соответствуют литературным данным [17].

**3-(3-Метил-1-фенил-1H-пиразол-5-ил)-2-(фенилгидразо)пропионовая кислота (2b)** в чистом виде не выделена. Смесь изомеров *E-2b* и *Z-2b* зафиксирована в продукте, полученном по методу А при кипячении пирона **1b** в 9 мл 25%  $\text{EtOH}$  в течение 1 ч. По окончании реакции смесь разбавляют водой, осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из водного  $\text{EtOH}$ . Этот продукт массой 0.155 г представлял собой смесь индола **3b** (41%) и *E*- и *Z*-фенилгидразонов **2b** (59%) в соотношении 36:64. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): изомер *E-2b*: 2.14 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 3.96 (2H, с,  $\text{CH}_2$ ); 5.74 (1H, с, H-4 Pz); 6.87–7.63 (10H, м, H Ph); 10.28 (1H, с, NH); сигнал  $\text{CO}_2\text{H}$  не проявляется; изомер *Z-2b*: 2.18 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 3.81 (2H, с,  $\text{CH}_2$ ); 6.01 (1H, с, H-4 Pz); 6.91 (1H, т, *J* = 7.2, H-4 Ph); 7.11 (2H, д, *J* = 7.2, H-2,6 Ph); 7.22–7.63 (7H, м, H Ph, H Ph'); 12.11 (1H, с, NH); сигнал  $\text{CO}_2\text{H}$  не проявляется.

**3-(3-Метил-1-фенил-1H-пиразол-5-ил)-1H-индол-2-карбоновую кислоту (3b)** получают по методу А кипячением пирона **1b** в 6.5 мл  $\text{EtOH}$  в течение 24 ч. После охлаждения реакционной смеси выпавший осадок отфильтровывают и получают 0.024 г (5%) соединения **5b** в качестве побочного продукта. Фильтрат разбавляют водой, осадок перекристаллизовывают из  $\text{PhMe}$  и получают кислоту **3b**. Выход 0.100 г (21%). Серый порошок. Т. пл. 254–255 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3425, 3268, 1686, 1664, 1499. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 2.32 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 6.36 (1H, с, H-4 Pz); 7.06 (1H, т, *J* = 7.6, H-4 Ph); 7.08–7.16 (3H, м, H-5 Ind, H-2,6 Ph); 7.21 (2H, т, *J* = 7.5, H-3,5 Ph); 7.28 (1H, т, *J* = 7.6, H-6 Ind); 7.33 (1H, д, *J* = 8.1, H-4 Ind); 7.46 (1H, д, *J* = 8.3, H-7 Ind); 11.98 (1H, с, NH); 12.60–13.20 (1H, уш. с,  $\text{CO}_2\text{H}$ ). Найдено, %: С 69.11; Н 5.08; N 12.32.  $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 0.75\text{H}_2\text{O}$ . Вычислено, %: С 68.97; Н 5.03; N 12.70.

Смесь (*E*- и *Z*-)2-(фенилгидразо)-3-(1-фенил-1H-пиразол-3-ил)пропионовых кислот (*E-4a*), (*Z-4a*) и (*Z*- и (*E*-)2-(фенилгидразо)-3-(1-фенил-1H-пиразол-5-ил)пропионовых кислот (*Z-2a*) и (*E-2a*) получают по методу Б кипячением пирона **1a** в 6 мл диоксана в течение 8 ч. После упаривания диоксана к остатку добавляют 6 мл 10% водной  $\text{HCl}$ , водную фазу декантируют, смолистый остаток промывают водой, растворяют в  $\text{EtOH}$  и после разбавления водой закристаллизовавшийся продукт отфильтровывают. Выход 0.303 г (63%). Серый порошок. Т. пл. 110–120 °С. Продукт представляет собой смесь изомеров *E-4a*+*Z-4a*+*Z-2a*+*E-2a*, 51:18:18:13. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): изомер *E-4a*: 4.03 (2H, с,  $\text{CH}_2$ ); 6.27 (1H, д, *J* = 2.3, H-4 Pz); 6.85 (1H, т, *J* = 6.9, H-4 Ph); 7.15–7.60 (7H, м, H-3,5 Ph, H Ph'); 7.75 (1H, д, *J* = 7.6, H-2,6 Ph'); 8.25 (1H, д, *J* = 2.3, H-5 Pz); 10.10 (1H, с, NH); 11.50–13.50 (1H, уш. с,  $\text{CO}_2\text{H}$ ); изомер *Z-4a*: 3.81 (2H, с,  $\text{CH}_2$ ); 6.30 (1H, д, *J* = 2.3, H-4 Pz); 6.60–7.90 (10H, м, H Ph, H Ph'); 8.21 (1H, д, *J* = 2.3, H-5 Pz); 11.50–13.50 (2H, уш. с, NH,  $\text{CO}_2\text{H}$ ); изомер *Z-2a*: 3.84 (2H, с,  $\text{CH}_2$ ); 6.19 (1H, д, *J* = 1.1, H-4 Pz); 6.60–7.90 (11H, м, H-5 Pz, H Ph, H Ph'); 12.25 (1H, с, NH); 11.50–13.50 (1H, уш. с,  $\text{CO}_2\text{H}$ ). Спектр изомера *E-2a* идентичен приведённому выше.

**(E)-3-(5-Метил-1-фенил-1H-пиразол-3-ил)-2-(фенилгидразо)пропионовую кислоту (E-4b)** получают по методу Б из пирона **1b** кипячением в 4 мл диоксана в течение 4 ч. Реакционную смесь разбавляют 6 мл  $\text{H}_2\text{O}$ , содержащей 0.3 мл конц.  $\text{HCl}$ , осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из водного  $\text{EtOH}$ . Выход 0.204 г (32%). Светло-коричневые кристаллы. Т. пл. 114–115 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3247, 2924, 1665, 1583, 1498. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 2.28 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 3.97 (2H, с,

CH<sub>2</sub>); 6.05 (1H, с, Н-4 Pz); 6.89 (1H, неразр. т, Н-4 Ph); 7.10–7.57 (9H, м, Н Ph, Н Ph'); 10.22 (1H, с, NH); 12.06 (1H, с, CO<sub>2</sub>H). Найдено, %: С 66.13; Н 5.43; N 16.08. C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>·0.5H<sub>2</sub>O. Вычислено, %: С 66.46; Н 5.58; N 16.32.

**(E)-2-(Фенилгидразоно)-3-[1-фенил-5-(этоксикарбонил)-1H-пиразол-3-ил]-пропионовую кислоту (E-4e)** получают по методу Б из пирона **1e** кипячением в 3 мл диоксана в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляют водой, содержащей 0.3 мл конц. HCl, водный слой декантируют, к остатку добавляют PhMe, осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из PhMe. Выход 0.077 г (13%). Желтоватые кристаллы. Т. пл. 203–204 °С. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3270, 2874, 1732, 1666, 1568. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 1.13 (3H, т, *J* = 6.6, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 4.05 (2H, с, CH<sub>2</sub>); 4.15 (2H, к, *J* = 6.6, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 6.78 (1H, с, Н-4 Pz); 6.89 (1H, т, *J* = 6.2, Н-4 Ph); 7.20–7.60 (9H, м, Н Ph, Н Ph'); 10.23 (1H, с, NH); 12.11 (1H, уш. с, CO<sub>2</sub>H). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C,  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 14.3 (к. т, *J* = 127.1, *J* = 2.6, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 23.7 (т, *J* = 129.3, CH<sub>2</sub>); 61.0 (м, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 111.9 (д. т, *J* = 179.9, *J* = 3.0, C-4); 114.4 (д. м, *J* = 162.3, C-2,6 Ph); 121.3 (д. т, *J* = 160.6, *J* = 7.1, C-4 Ph); 126.0 (д. т, *J* = 162.8, *J* = 6.0, C-2,6 Ph'); 128.4 (д. т, *J* = 162.3, *J* = 8.7, C-4 Ph'); 128.6 (д. д, *J* = 162.1, *J* = 8.0, C-3,5 Ph); 129.1 (д. д, *J* = 159.3, *J* = 8.0, C-3,5 Ph'); 131.9 (м, C=N); 134.0 (д, *J* = 7.8, C-5); 140.3 (т, *J* = 8.0, C-1 Ph); 144.5 (м, C-1 Ph'); 148.3 (т. д, *J* = 7.8, *J* = 4.2, C-3); 158.6 (т, *J* = 3.1, C=O); 166.3 (т, *J* = 3.5, C=O). Найдено, %: С 64.40; Н 5.20; N 14.44. C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено, %: С 64.28; Н 5.14; N 14.28.

**3-(1-Фенил-1H-пиразол-3-ил)-1H-индол-2-карбоновую кислоту (5a)** получают по методу Б из пирона **1a** в 9 мл диоксана. Реакционную смесь кипятят в течение 6 ч, затем добавляют 1.5 мл H<sub>2</sub>O и 0.75 мл конц. HCl и кипятят ещё 2 ч. Полученный раствор охлаждают, разбавляют 20 мл H<sub>2</sub>O, осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из EtOH. Выход 0.159 г (35%). Серый порошок. Т. пл. 269–270 °С (т. пл. 270 °С [17]). Спектральные характеристики (спектры ИК, ЯМР <sup>1</sup>H) соответствуют литературным данным [17].

**3-(5-Метил-1-фенил-1H-пиразол-3-ил)-1H-индол-2-карбоновую кислоту (5b)** получают по методу В из фенилгидразона **E-4b** кипячением в 6 мл AcOH с добавлением 0.5 мл конц. HCl в течение 4 ч. По окончании реакции к смеси добавляют 10 мл H<sub>2</sub>O, осадок отфильтровывают и высушивают. Выход 0.058 г (36%). Жёлтые кристаллы. Т. пл. 279–280 °С. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3268, 1664, 1559, 1492. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 2.46 (3H, д, *J* = 0.6, CH<sub>3</sub>); 7.09 (1H, к, *J* = 0.6, Н-4 Pz); 7.17 (1H, т. д, *J* = 7.6, *J* = 0.9, Н-5 Ind); 7.32 (1H, т. д, *J* = 7.7, *J* = 1.0, Н-6 Ind); 7.49 (1H, т. т, *J* = 7.3, *J* = 1.5, Н-4 Ph); 7.52 (1H, д, *J* = 8.2, Н-7 Ind); 7.61 (2H, т, *J* = 7.8, Н-3,5 Ph); 7.68 (2H, д. д, *J* = 8.5, *J* = 1.2, Н-2,6 Ph); 8.20 (1H, д, *J* = 8.3, Н-4 Ind); 11.96 (1H, с, NH); 14.20–15.20 (1H, уш. с, CO<sub>2</sub>H). Найдено, %: С 70.69; Н 4.49; N 13.03. C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>·0.33H<sub>2</sub>O. Вычислено, %: С 70.58; Н 4.88; N 13.00.

**3-(5-Карбокси-1-фенил-1H-пиразол-3-ил)-1H-индол-2-карбоновую кислоту (5c)** получают по методу А из пирона **1c** кипячением в 6 мл H<sub>2</sub>O с добавлением 1.5 мл конц. HCl в течение 1 ч. Образовавшийся белый осадок представляет собой смесь двух региоизомерных индолов **3c** (53%) и **5c** (47%). Общий выход 0.25 г (48%). После 5 мин перемешивания полученной смеси при комнатной температуре в 5 мл EtOH осадок, представляющий собой чистое соединение **5c**, отфильтровывают. Выход 0.094 г (18%). Белый порошок. Т. пл. 305–306 °С. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3261, 1719, 1671, 1561. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 7.08 (1H, т. д, *J* = 7.6, *J* = 0.5, Н-5 Ind); 7.25 (1H, т. д, *J* = 7.6, *J* = 0.9, Н-6 Ind); 7.44–7.49 (2H, м, Н-7 Ind, Н-4 Ph); 7.52 (2H, т, *J* = 7.5, Н-3,5 Ph); 7.57 (2H, д, *J* = 7.6, Н-2,6 Ph); 7.65 (1H, с, Н-4 Pz); 8.18 (1H, д, *J* = 8.2, Н-4 Ind); 11.82 (1H, с, NH); 12.00–15.00 (2H, уш. с, 2CO<sub>2</sub>H). Найдено, %: С 63.63; Н 3.46; N 11.63. C<sub>19</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>·0.5H<sub>2</sub>O. Вычислено, %: С 64.04; Н 3.96; N 11.79.

**3-[1-Фенил-5-(этоксикарбонил)-1H-пиразол-3-ил]-1H-индол-2-карбоновую кислоту (5e)** получают по методу В из фенилгидразона **E-4e** кипячением в 5 мл AcOH с добавлением 0.15 мл конц. HCl в течение 4 ч. По окончании реакции смесь оставляют на 1 сут, выпавшие кристаллы отфильтровывают и промывают водой. Выход 0.080 г (42%). Желтоватые кристаллы. Т. пл. 264–265 °С. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>:

3293, 2984, 1733, 1665, 1556. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.19 (3H, т,  $J = 7.1$ ,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 4.23 (2H, к,  $J = 7.1$ ,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 7.12 (1H, т,  $J = 7.5$ , H-5 Ind); 7.30 (1H, т, д,  $J = 7.2$ ,  $J = 0.7$ , H-6 Ind); 7.46–7.55 (2H, м, H-7 Ind, H-4 Ph); 7.55 (2H, т,  $J = 7.3$ , H-3,5 Ph); 7.61 (2H, д,  $J = 7.1$ , H-2,6 Ph); 7.71 (1H, с, H-4 Pz); 8.19 (1H, д,  $J = 8.2$ , H-4 Ind); 11.96 (1H, с, NH); 13.30–13.50 (1H, уш. с,  $\text{CO}_2\text{H}$ ). Найдено, %: С 67.25; Н 4.49; N 11.35.  $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_4$ . Вычислено, %: С 67.19; Н 4.56; N 11.19.

**(E)-Этил-2-(фенилгидразоно)-3-(1-фенил-1H-пиразол-5-ил)пропионат (E-7a)** получают по методу А из пирона **6a** перемешиванием в 5 мл EtOH при комнатной температуре в течение 24 ч, а затем ещё в течение 3 ч при температуре 60 °С. Реакционную смесь разбавляют водой, осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из PhMe. Выход 0.162 г (31%). Бесцветные кристаллы. Т. пл. 153–154 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3216, 3006, 1697, 1597. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.20 (3H, т,  $J = 7.1$ ,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 4.04 (2H, с,  $\text{CH}_2$ ); 4.12 (2H, к,  $J = 7.1$ ,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 5.96 (1H, д,  $J = 1.7$ , H-4 Pz); 6.93 (1H, т,  $J = 7.0$ ,  $J = 1.6$ , H-4 Ph); 7.24–7.34 (4H, м, H Ph); 7.44–7.51 (1H, м, H-4 Ph'); 7.56 (1H, д,  $J = 1.7$ , H-3 Pz); 7.57–7.62 (4H, м, H Ph'); 10.37 (1H, с, NH). Найдено, %: С 68.80; Н 5.77; N 15.98.  $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2$ . Вычислено, %: С 68.95; Н 5.79; N 16.08.

**(Z)-Этил-2-(фенилгидразоно)-3-(1-фенил-1H-пиразол-5-ил)пропионат (Z-7a)**. Нагретый толуольный фильтрат после выделения изомера **E-7a** пропускают через тонкий слой силикагеля (около 1  $\text{cm}^3$ ), растворитель упаривают, остаток перекристаллизовывают из водного EtOH. Выход 0.043 г (8%). Бесцветный порошок. Т. пл. 110–111 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3212, 3049, 1676, 1599. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.13 (3H, т,  $J = 6.9$ ,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 3.91 (2H, с,  $\text{CH}_2$ ); 4.14 (2H, к,  $J = 6.9$ ,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 6.25 (1H, с, H-4 Pz); 6.94 (1H, т,  $J = 7.1$ , H-4 Ph); 7.12 (2H, д,  $J = 7.4$ , H-2,6 Ph); 7.27 (2H, т,  $J = 7.1$ , H-3,5 Ph); 7.38–7.58 (5H, м, H Ph'); 7.60 (1H, с, H-3 Pz); 11.88 (1H, с, NH). Найдено, %: С 68.09; Н 6.00; N 15.38.  $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2 \cdot 0.33\text{H}_2\text{O}$ . Вычислено, %: С 67.78; Н 5.88; N 15.81.

**(E)-Этил-2-(фенилгидразоно)-3-(3-метил-1-фенил-1H-пиразол-5-ил)пропионат (E-7b)** получают по методу А из пирона **6b** перемешиванием в 6 мл EtOH при 60 °С в течение 24 ч. После охлаждения реакционную смесь разбавляют водой, декантируют, к смолисту осадку добавляют 6 мл смеси гексан–PhMe, 1:1, выпавший осадок отфильтровывают и промывают гексаном. Выход 0.049 г (9%). Серый порошок. Т. пл. 172–173 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3171, 2970, 1698, 1585, 1500. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.23 (3H, т,  $J = 7.1$ ,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 2.15 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 3.98 (2H, с,  $\text{CH}_2$ ); 4.13 (2H, к,  $J = 7.1$ ,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 5.74 (1H, с, H-4 Pz); 6.91 (1H, т, т,  $J = 5.6$ ,  $J = 2.3$ , H-4 Ph); 7.22–7.32 (4H, м, H Ph); 7.41 (1H, т, т,  $J = 7.0$ ,  $J = 1.4$ , H-4 Ph'); 7.53 (2H, т,  $J = 8.2$ , H-2,6 Ph'); 7.57 (2H, д,  $J = 7.5$ , H-3,5 Ph'); 10.29 (1H, с, NH).

**(E)-Этил-2-(фенилгидразоно)-3-(1-фенил-3-этоксикарбонил-1H-пиразол-5-ил)пропионат (E-7c)** получают по методу А из пирона **6c** перемешиванием в 3 мл EtOH при 60 °С в течение 8 ч. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают  $\text{H}_2\text{O}$ , EtOH и перекристаллизовывают из PhMe. Выход 0.252 г (40%). Бесцветный порошок. Т. пл. 205–207 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3221, 3037, 2975, 2928, 1716, 1669. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.20 (3H, т,  $J = 7.1$ ,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 1.25 (3H, т,  $J = 7.1$ ,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 4.05 (2H, с,  $\text{CH}_2$ ); 4.12 (2H, к,  $J = 7.1$ ,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 4.25 (2H, к,  $J = 7.1$ ,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 6.36 (1H, с, H-4 Pz); 6.92–6.98 (1H, м, H-4 Ph); 7.24–7.35 (4H, м, H Ph); 7.53–7.58 (1H, м, H-4 Ph'); 7.60–7.66 (4H, м, H Ph'); 10.43 (1H, с, NH). Найдено, %: С 65.70; Н 5.77; N 13.09.  $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_4$ . Вычислено, %: С 65.70; Н 5.75; N 13.32.

**Этил-3-(1-фенил-1H-пиразол-5-ил)-1H-индол-2-карбоксилат (8a)** получают по методу В из фенилгидразоно **E-7a** кипячением в 4 мл AcOH с добавлением 0.15 мл конц. HCl в течение 4 ч. По охлаждении реакционную смесь разбавляют водой, осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из водной AcOH. Выход 0.097 г (58%). Бесцветный порошок. Т. пл. 185–186 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3136, 2983, 1716, 1500. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.04 (3H, т,  $J = 7.1$ ,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 3.85–4.15 (2H, неразр.  $\text{ABX}_3$ ,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 6.59 (1H, д,  $J = 1.1$ , H-4 Pz); 7.11 (1H, т,  $J = 7.5$ , H-4 Ph);

7.14 (2H, д,  $J = 7.1$ , H-2,6 Ph); 7.18 (1H, т,  $J = 6.8$ , H-5 Ind); 7.25 (2H, т,  $J = 7.7$ , H-3,5 Ph); 7.32 (1H, т,  $J = 7.7$ , H-6 Ind); 7.39 (1H, д,  $J = 8.1$ , H-4 Ind); 7.50 (1H, д,  $J = 8.2$ , H-7 Ind); 7.83 (1H, д,  $J = 1.1$ , H-3 Pz); 12.15 (1H, с, NH). Найдено, %: С 71.51; Н 5.08; N 12.31.  $C_{20}H_{17}N_3O_2 \cdot 0.25H_2O$ . Вычислено, %: С 71.52; Н 5.25; N 12.51.

**Этил-3-(3-метил-1-фенил-1H-пиразол-5-ил)-1H-индол-2-карбоксилат (8b)** получают по методу А из пирона **6b** кипячением в 8 мл EtOH в течение 24 ч. По охлаждении реакционную смесь разбавляют водой, осадок отфильтровывают, растворяют в кипящем PhMe и пропускают через слой силикагеля. Фильтрат упаривают до небольшого объема, остаток разбавляют петролейным эфиром, выпавшие кристаллы отфильтровывают. Выход 0.093 г (18%). Жёлтый порошок. Т. пл. 158–159 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 3315, 2982, 1684, 1510. Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.05 (3H, т,  $J = 7.0$ ,  $OCH_2CH_3$ ); 2.33 (3H, с,  $CH_3$ ); 3.85–4.16 (2H, неразр.  $ABX_3$ ,  $OCH_2CH_3$ ); 6.38 (1H, с, H-4 Pz); 7.06–7.17 (4H, м, H-5 Ind, H Ph); 7.21 (2H, т,  $J = 7.5$ , H-3,5 Ph); 7.31 (1H, т,  $J = 7.7$ , H-6 Ind); 7.40 (1H, д,  $J = 8.2$ , H-4 Ind); 7.49 (1H, д,  $J = 8.2$ , H-7 Ind); 12.15 (1H, уш. с, NH). Найдено, %: С 73.23; Н 5.38; N 12.31.  $C_{21}H_{19}N_3O_2$ . Вычислено, %: С 73.03; Н 5.54; N 12.17.

**Этил-3-[1-фенил-3-(этоксикарбонил)-1H-пиразол-5-ил]-1H-индол-2-карбоксилат (8c)** получают по методу В из фенилгидразона *E-7c* кипячением в 4 мл AcOH с добавлением 0.3 мл конц. HCl в течение 4 ч. По охлаждении реакционную смесь разбавляют водой, осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из водной AcOH. Выход 0.087 г (43%). Бесцветный порошок. Т. пл. 167–168 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 3337, 2983, 1708, 1509. Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.07 (3H, т,  $J = 7.1$ ,  $OCH_2CH_3$ ); 1.34 (3H, т,  $J = 7.1$ ,  $OCH_2CH_3$ ); 3.91–4.20 (2H, неразр.  $ABX_3$ ,  $OCH_2CH_3$ ); 4.36 (2H, к,  $J = 7.1$ ,  $OCH_2CH_3$ ); 7.05 (1H, с, H-4 Pz); 7.12 (1H, т,  $J = 7.6$ ,  $J = 0.7$ , H-4 Ph); 7.19 (2H, д,  $J = 7.5$ ,  $J = 1.0$ , H-2,6 Ph); 7.24–7.31 (3H, м, H-5 Ind, H-3,5 Ph); 7.33 (1H, т,  $J = 8.1$ ,  $J = 1.0$ , H-6 Ind); 7.40 (1H, д,  $J = 8.1$ , H-4 Ind); 7.50 (1H, д,  $J = 8.3$ , H-7 Ind); 12.24 (1H, с, NH). Найдено, %: С 68.62; Н 5.08; N 10.31.  $C_{23}H_{21}N_3O_4$ . Вычислено, %: С 68.47; Н 5.25; N 10.42.

**1-Фенил-5-[2-(фенилгидразоно)-3,3-дифторпропил]-1H-пиразол-3-карбоновую кислоту (E-10c)** получают в виде смеси с кислотой *E-12c* по методу А из пирона **9c** выдерживанием в смеси 4 мл  $H_2O$  и 2 мл 20% HCl при 50 °С в течение 16 ч. Выпавший осадок, представляющий собой смесь изомеров *E-10c* и *E-12c* примерно в равных количествах, отфильтровывают и перекристаллизовывают из 20 мл PhMe. Выход 0.378 г (68%). Жёлтый порошок. Т. пл. 180–185 °С. Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): изомер *E-10c*: 3.91 (2H, с,  $CH_2$ ); 6.44 (1H, с, H-4 Pz); 6.48 (1H, т,  $J = 54.5$ ,  $CHF_2$ ); 6.88 (1H, т,  $J = 7.3$ ,  $J = 1.1$ , H-4 Ph); 7.16 (2H, д,  $J = 7.5$ ,  $J = 1.2$ , H-2,6 Ph); 7.20–7.66 (7H, м, H-3,5 Ph, H Ph'); 10.04 (1H, с, NH); 12.60–13.90 (1H, уш. с,  $CO_2H$ ).

**Этил-1-фенил-5-[2-(фенилгидразоно)-3,3-дифторпропил]-1H-пиразол-3-карбоксилат (E-10d)** получают по методу Б из пирона **9d** выдерживанием в 10 мл EtOH при 20 °С в течение 2 сут. По окончании реакции к смеси добавляют 1.5 мл конц. HCl, водный слой декантируют, к вязкому остатку добавляют 3 мл PhMe. Выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из 10 мл PhMe. Выход 0.131 г (22%). Бежевый порошок. Т. пл. 186–187 °С (т. пл. 186–187 °С [28]). Спектральные характеристики (спектры ИК, ЯМР  $^1H$  и  $^{19}F$ ) соответствуют литературным данным [28].

**1-Фенил-3-[2-(фенилгидразоно)-3,3-дифторпропил]-1H-пиразол-5-карбоновую кислоту (E-12c)** получают по методу Б из пирона **9c** перемешиванием в 6 мл диоксана с добавлением 0.1 мл конц. HCl при 60 °С в течение 3 ч. По охлаждении к реакционной смеси добавляют 10 мл  $H_2O$  и 1 мл 20% HCl, осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из 40 мл PhMe. Выход 0.172 г (31%). Светло-жёлтый порошок. Т. пл. 214–215 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 3448, 3289, 2646, 1703, 1600, 1536. Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 3.91 (2H, с,  $CH_2$ ); 6.48 (1H, т,  $J = 55.0$ ,  $CHF_2$ ); 6.78 (1H, с, H-4 Pz); 6.85 (1H, т,  $J = 7.3$ ,  $J = 1.0$ , H-4 Ph); 7.16 (2H, д,  $J = 7.5$ ,  $J = 1.2$ , H-2,6 Ph); 7.25 (2H, д,  $J = 8.5$ ,  $J = 7.3$ , H-3,5 Ph); 7.39–7.49 (5H, м, H Ph'); 10.02 (1H, с, NH); 13.10–13.50 (1H, уш. с,  $CO_2H$ ). Найдено, %: С 61.55; Н 4.27; N 15.30.  $C_{19}H_{16}F_2N_4O_2$ . Вычислено, %: С 61.62; Н 4.35; N 15.13.

**Этил-1-фенил-3-[2-(фенилгидразоно)-3,3-дифторпропил]-1*H*-пиразол-5-карбоксилат (*E*-12*d*)** получают по методу Б из пирона **9d** выдерживанием в 4 мл PhMe при комнатной температуре в течение 4 сут. После удаления толуола к остатку добавляют 4 мл EtOH, выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из 2 мл PhMe. Выход 0.072 г (12%). Бесцветный порошок. Т. пл. 117–118 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3290, 1740, 1603, 1541, 1529, 1504. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 1.13 (3H, т, *J* = 7.1,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 3.93 (2H, с,  $\text{CH}_2$ ); 4.15 (2H, к, *J* = 7.1,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 6.49 (1H, т, *J* = 54.4,  $\text{CHF}_2$ ); 6.82 (1H, с, H-4 Pz); 6.85 (1H, т. т, *J* = 7.3, *J* = 1.0, H-4 Ph); 7.16 (2H, д. д, *J* = 8.6, *J* = 1.2, H-2,6 Ph); 7.25 (2H, д. д, *J* = 8.6, *J* = 7.3, H-3,5 Ph); 7.40–7.51 (5H, м, H Ph'); 10.01 (1H, с, NH). Найдено, %: С 63.44; Н 5.11; N 14.01.  $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_2$ . Вычислено, %: С 63.31; Н 5.06; N 14.06.

**1-Фенил-5-[2-(фенилгидразоно)-3,3-дифторпропил]-1*H*-пиразол (*E*-15*c*)**. Смесь 0.153 г (1.05 ммоль) 2-диформетил-4-пирона **14c** и 0.25 г (2.31 ммоль) свежеперегнанного фенилгидразина нагревают при 120 °С в течение 1 ч. После охлаждения к реакционной смеси добавляют 3 мл EtOH, выдерживают при –25 °С в течение 1 ч, образовавшийся осадок отфильтровывают. Выход 0.063 г (18%). Белый порошок. Т. пл. 207–208 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3222, 3186, 3122, 1605, 1595, 1496. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 3.91 (2H, с,  $\text{CH}_2$ ); 6.06 (1H, д, *J* = 1.7, H-4 Pz); 6.46 (1H, т, *J* = 54.9,  $\text{CHF}_2$ ); 6.87 (1H, т. т, *J* = 7.2, *J* = 1.1, H-4 Ph); 7.16 (2H, д. д, *J* = 8.4, *J* = 1.2, H-2,6 Ph); 7.26 (2H, д. д, *J* = 8.6, *J* = 7.3, H-3,5 Ph); 7.46 (1H, т. т, *J* = 7.2, *J* = 2.2, H-4 Ph'); 7.54–7.62 (5H, м, H-3 Pz, H Ph'); 10.02 (1H, с, NH). Найдено, %: С 65.33; Н 5.18; N 16.54.  $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{F}_2\text{N}_4 \cdot 0.33\text{H}_2\text{O}$ . Вычислено, %: С 65.05; Н 5.05; N 16.86.

**1-Фенил-3-[2-(фенилгидразоно)-3,3-дифторпропил]-1*H*-пиразол (*E*-16*c*)**. Фильтрат после выделения фенилгидразоно-*E*-15*c* выдерживают при –25 °С в течение 24 ч, выпавший осадок отфильтровывают. Выход 0.045 г (13%). Белый порошок. Т. пл. 75–76 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3249, 3043, 1597, 1497. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 3.88 (2H, с,  $\text{CH}_2$ ); 6.30 (1H, д, *J* = 2.4, H-4 Pz); 6.31 (1H, т, *J* = 55.6,  $\text{CHF}_2$ ); 6.81 (1H, т. т, *J* = 7.2, *J* = 1.1, H-4 Ph); 7.13 (2H, д, *J* = 7.8, H-2,6 Ph); 7.19 (2H, т, *J* = 7.1, H-3,5 Ph); 7.25 (1H, т. т, *J* = 7.3, *J* = 1.0, H-4 Ph'); 7.44 (2H, т, *J* = 8.2, H-3,5 Ph'); 7.77 (2H, д, *J* = 7.7, H-2,6 Ph'); 8.29 (1H, д, *J* = 2.4, H-5 Pz); 9.91 (1H, с, NH). Найдено, %: С 66.19; Н 5.02; N 16.99.  $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{F}_2\text{N}_4$ . Вычислено, %: С 66.25; Н 4.94; N 17.17.

**2-Фенил-3-(1-фенил-1*H*-пиразол-5-ил)-1*H*-индол (**17a**) и 2-фенил-3-(1-фенил-1*H*-пиразол-3-ил)-1*H*-индол (**18a**)**. Смесь соединений **17a** и **18a** в соотношении 84:16 получена по методу А из пирона **14a** кипячением в 7 мл EtOH в течение 24 ч. По охлаждении реакционную смесь разбавляют водой, выпавший осадок отфильтровывают, растворяют в горячем PhMe, пропускают через слой силикагеля, фильтрат упаривают. Выход 0.126 г (25%). Жёлтые кристаллы. Т. пл. 175–180 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3164, 1597, 1588, 1573, 1510. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): изомер **17a**: 6.58 (1H, д, *J* = 1.8, H-4 Pz); 7.02 (1H, т. д, *J* = 7.5, *J* = 0.9, H Ph); 7.16 (1H, т. д, *J* = 7.6, *J* = 1.2, H Ph); 7.26 (2H, д, *J* = 7.4, H Ar); 6.95–7.32 (9H, м, H Ar); 7.44 (1H, д. т, *J* = 8.1, *J* = 0.8, H-7 Ind); 7.80 (1H, д, *J* = 1.8, H-3 Pz); 11.72 (1H, с, NH); изомер **18a**: 6.24 (1H, д, *J* = 2.6, H-4 Pz); 6.95–7.30 (9H, м, H Ind, H Ph); 7.65–7.75 (2H, м, H-2,6 Ph); 7.90 (2H, д. д, *J* = 1.8, *J* = 8.7, H-2,6 Ph); 8.11 (1H, д, *J* = 7.9, H-4 Ind); 8.45 (1H, д, *J* = 2.6, H-5 Pz); 11.61 (1H, с, NH).

**Рентгеноструктурное исследование соединения *E*-4b**. Кристаллы соединения *E*-4b выращены из EtOH–H<sub>2</sub>O, 1:1. Рентгеноструктурное исследование проведено при комнатной температуре на дифрактометре Xcalibur-3 с CCD-детектором по стандартной процедуре ( $\lambda\text{MoK}\alpha$ -излучение, графитовый монохроматор,  $\omega/2\theta$ -сканирование). Поправка на поглощение не вводилась из-за её малости ( $\mu$  0.088  $\text{мм}^{-1}$ ). Для анализа был использован обломок светло-коричневого призматического кристалла *E*-4b с размерами 0.42 × 0.30 × 0.18 мм. Кристалл соединения *E*-4b ( $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ , *M* 343.38) моноклинный; *a* 24.0185(19), *b* 7.6114(11), *c* 19.354(3) Å;  $\beta$  91.633(10)°; *V* 3536.8(8) Å<sup>3</sup>; *Z* 8;  $d_{\text{выч}}$  1.290  $\text{г}/\text{см}^3$ ; *F*(000) 1448; пространственная группа *C*2/*c*. В диапазоне  $2.74 \leq \theta \leq 28.28^\circ$  измерено 12968 отражений, в том числе 4297 независимых ( $R_{\text{int}}$  0.0265), из них 2110 с  $I > 2\sigma(I)$ . Структура расшифрована и уточнена с

использованием пакета программ SHELXTL [29] методом полноматричного МНК по  $F^2$ . Неводородные атомы включены в модель в анизотропном приближении. Атомы водорода групп СН локализованы по пикам пространственного распределения электронной плотности и включены в уточнение в изотропном приближении по модели "наездник" с зависимыми тепловыми параметрами. Окончательные параметры уточнения:  $R_1$  0.0351,  $wR_2$  0.0750 (по отражениям с  $I > 2\sigma(I)$ ),  $R_1$  0.0836,  $wR_2$  0.0801 (по всем отражениям) при факторе добротности  $S$  1.005. Пики максимума и минимума остаточной электронной плотности 0.135/–0.144  $e \cdot \text{Å}^{-3}$ . Полный набор рентгеноструктурных данных для соединения **E-4b** депонирован в Кембриджском банке структурных данных (депонент CCDC 1011360).

Файл сопроводительной информации, содержащий методики получения и спектральные данные соединений **Z-2**, **3c**, **E-4d**, **5d**, **E-10a,b**, **11a,b**, **E-12a,b**, **13a,b**, **15–18 b** доступен на сайте журнала <http://hgs.osi.lv>.

*Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проект № 14-03-31925) и Программы развития УрФУ для победителей конкурса "Молодые ученые УрФУ".*

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. D. Zhang, G. Wang, G. Zhao, W. Xu, L. Huo, *Eur. J. Med. Chem.*, **46**, 5868 (2011).
2. L. T. Pierce, M. M. Cahill, F. O. McCarthy, *Tetrahedron*, **67**, 4601 (2011).
3. P. Diana, A. Carbone, P. Barraja, A. Martorana, O. Gia, L. DallaVia, G. Cirrincione, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **17**, 6134 (2007).
4. M. V. R. Reddy, V. K. Billa, V. R. Pallela, M. R. Mallireddigari, R. Boominathan, J. L. Gabriel, E. P. Reddy, *Bioorg. Med. Chem.*, **16**, 3907 (2008).
5. D. Zhang, G. Wang, C. Tan, W. Xu, Y. Pei, L. Huo, *Arch. Pharm. Res.*, **34**, 343 (2011).
6. S. K. Singh, V. Saibaba, K. S. Rao, P. G. Reddy, P. R. Daga, S. A. Rajjak, P. Misra, Y. K. Rao, *Eur. J. Med. Chem.*, **40**, 977 (2005).
7. V. P. Gorbunova, G. S. Grekova, N. N. Suvorov, T. A. Gus'kova, T. S. Kukushkina, G. N. Pershin, *Pharm. Chem. J.*, **11**, 897 (1977). [*Хим. фарм. журн.*, **11**, № 7, 21 (1977).]
8. H. Abdel-Gawad, H. A. Mohamed, K. M. Dawood, F. A.-R. Badria, *Chem. Pharm. Bull.*, **58**, 1529 (2010).
9. M. Sechi, A. Innocenti, N. Pala, D. Rogolino, M. Carcelli, A. Scozzafava, C. T. Supuran, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **22**, 5801 (2012).
10. I. Stansfield, M. Pompei, I. Conte, C. Ercolani, G. Migliaccio, M. Jairaj, C. Giuliano, M. Rowley, F. Narjes, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **17**, 5143 (2007).
11. T. A. Khan, S. Kumar, C. Venkatesh, H. Ila, *Tetrahedron*, **67**, 2961 (2011).
12. V. P. Gorbunova, N. N. Suvorov, *Chem. Heterocycl. Compd.*, **9**, 1374 (1973). [*Химия гетероцикл. соединений*, 1519 (1973).]
13. V. P. Gorbunova, K. F. Turchin, N. N. Suvorov, *Chem. Heterocycl. Compd.*, **6**, 1406 (1970). [*Химия гетероцикл. соединений*, 1508 (1970).]
14. T. V. Stupnikova, T. V. Nuzhnaya, N. A. Klyuev, A. Yu. Chervinskii, *Chem. Heterocycl. Compd.*, **18**, 164 (1982). [*Химия гетероцикл. соединений*, 212 (1982).]
15. S. H. Kim, S. Lee, S. H. Kim, K. H. Kim, J. N. Kim, *Bull. Korean Chem. Soc.*, **34**, 3415 (2013).
16. M. Jukić, M. Cetina, G. Pavlović, V. Rapić, *Struct. Chem.*, **10**, 85 (1999).
17. B. I. Usachev, D. L. Obydenov, V. Ya. Sosnovskikh, *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.*, **59**, 300 (2010). [*Изв. АН, Сер. хим.*, 291 (2010).]
18. B. I. Usachev, D. L. Obydenov, M. I. Kodess, V. Y. Sosnovskikh, *Tetrahedron Lett.*, **50**, 4446 (2009).
19. B. I. Usachev, D. L. Obydenov, V. Y. Sosnovskikh, *J. Fluorine Chem.*, **135**, 278 (2012).

20. B. I. Usachev, D. L. Obydenov, M. I. Kodess, G.-V. Rösenthaller, V. Ya. Sosnovskikh, *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.*, **58**, 1248 (2009). [*Изв. АН, Сер. хим.*, 1213 (2009).]
21. B. I. Usachev, D. L. Obydenov, G.-V. Rösenthaller, V. Y. Sosnovskikh, *J. Fluorine Chem.*, **137**, 22 (2012).
22. C. Ainsworth, R. G. Jones, *J. Am. Chem. Soc.*, **76**, 3172 (1954).
23. A. S. Afridi, A. R. Katritzky, C. A. Ramsden, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **12**, 1428 (1977).
24. M. P. Sammes, C. W. F. Leung, C. K. Mak, A. R. Katritzky, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1585 (1981).
25. B. I. Usachev, S. A. Usachev, G.-V. Rösenthaller, V. Ya. Sosnovskikh, *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.*, **59**, 845 (2010). [*Изв. АН, Сер. хим.*, 827 (2010).]
26. C. Hansch, A. Leo, R. W. Taft, *Chem. Rev.*, **91**, 165 (1991).
27. J. Kóña, P. Zahradník, W. M. F. Fabian, *Theor. Chem. Acc.*, **109**, 176 (2003).
28. D. L. Obydenov, B. I. Usachev, *J. Fluorine Chem.*, **141**, 41 (2012).
29. G. M. Sheldrick, *Acta Crystallogr., Sect. A: Found. Crystallogr.*, **A64**, 112 (2008).

<sup>1</sup> *Институт естественных наук  
Уральского федерального университета  
им. первого Президента России Б. Н. Ельцина,  
пр. Ленина, 51, Екатеринбург 620000, Россия  
e-mail: dobydenov@mail.ru*

*Поступило 10.07.2014  
После доработки 11.08.2014*