

Т. В. Шокол, В. В. Семенюченко, В. П. Хиля

## 2-(ПИРАЗОЛ-4-ИЛ)-5-ФЕНИЛ-1,3,4-ТИАДИАЗОЛЫ

Рециклизацией 2-*R*-7-гидрокси(метокси)-3-(5-фенил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-6-этилхромонов под действием гидразингидрата и фенилгидразина синтезированы 2-(3-*R*-5-*R*<sup>1</sup>-1Н-пиразол-4-ил)-5-фенил-1Н-1,3,4-тиадиазолы и 2-(3-*R*-5-*R*<sup>1</sup>-1-фенил-1Н-пиразол-4-ил)-5-фенил-1Н-1,3,4-тиадиазолы, строение которых подтверждено данными спектров ЯМР <sup>1</sup>Н.

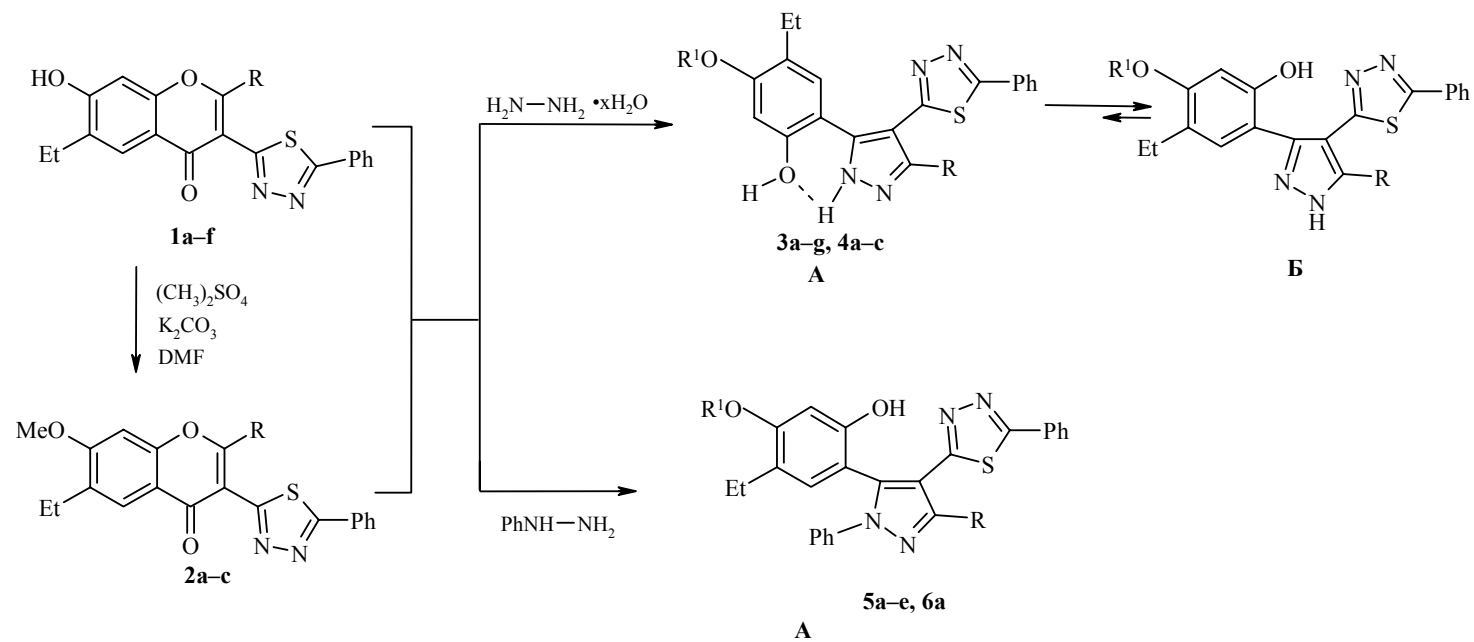
**Ключевые слова:** пиразолы, тиadiaзолы, хромоны.

Производные пиразола нашли широкое применение в качестве красителей [1] и лекарственных средств [2]. Производные 1,3,4-тиадиазола также характеризуются широким спектром полезных свойств: ингибируют действие карбоангидразы, являются лекарствами против инфекций желудочно-кишечного тракта, используются для фотометрического определения некоторых металлов [3].

Объединение в одной молекуле ядер этих двух гетероциклов может привести к продуктам с интересным фармакологическим действием. Среди пиразолил-1,3,4-тиадиазолилов уже найдены соединения, проявляющие гипогликемический эффект [4, 5], противовоспалительную [6], бактерицидную [7–9] и фунгицидную активность [8, 10]. Отметим, что все известные методики синтеза таких соединений основываются на достройке тиadiaзольного кольца к уже готовому пиразольному [4–11]. Мы применили альтернативный путь для синтеза 2-(пиразол-4-ил)-5-фенил-1,3,4-тиадиазолов – образование пиразольного цикла из соединений, содержащих тиadiaзольный фрагмент, методом рециклизации 3-гетарилхромонов под действием гидразина и его производных [12, 13]. Исходными соединениями в данной реакции являются 2-*R*-7-гидрокси-3-(5-фенил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-6-этилхромоны **1a–f** [14] и их 7-метоксипроизводные **2a–c**, полученные при алкилировании соответствующих продуктов **1a–c** диметилсульфатом в диметилформамиде в присутствии поташа.

В спектрах ЯМР <sup>1</sup>Н соединений **2a–c**, записанных в ДМСО-*d*<sub>6</sub>, отсутствует слабopольный сигнал группы ОН-7, присущий исходным продуктам **1a–c**, а вместо него появляется трехпротонный синглет группы СН<sub>3</sub>-7 в области 3.84–3.98 м. д. Сигналы остальных протонов соответствующих продуктов **1a–c** и **2a–c** находятся в одних и тех же областях.

При кипячении суспензий соединений **1a–f** и **2a–c** в спирте с избытком гидразингидрата практически мгновенно образуется раствор, из которого выпадают или высаживаются водой хроматографически чистые пиразолы **3a–f** и **4a–c** с количественными выходами. Более длительное (10 мин) кипячение хромона **1f** с гидразингидратом приводит к смеси эфира **3f** и



**1, 3, 5**  $\text{R}^1 = \text{H}$ ; **2, 4, 6**  $\text{R}^1 = \text{Me}$ , **a**  $\text{R} = \text{H}$ , **b**  $\text{R} = \text{Me}$ , **c**  $\text{R} = \text{Et}$ , **d**  $\text{R} = \text{CF}_3$ , **e**  $\text{R} = (\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{H}$ , **f**  $\text{R} = \text{CO}_2\text{Et}$ , **g**  $\text{R} = \text{CONHNH}_2$

идразид **3g**. Чистый гидразид **3g** был получен при кипячении смеси продуктов **3f** и **3g** с гидразингидратом в ДМФА. Рециклизация хромонов **1a–e** и **2a** в N-фенилпиразолы **5a–e**, **6** под действием фенилгидразина в спирте протекает гораздо дольше (1.5–11 ч). Для соединений **1b,c** в этих условиях реакция не доходит до конца и для ее завершения необходимо кипячение в ДМФА в течение 2–4.5 ч. Пиразолы **3–6** легко растворяются в 2 н. растворе гидроксида натрия, что указывает на присутствие в их молекулах свободного фенольного гидроксила. Со спиртовым раствором хлорного железа продукты **3** и **4** образуют сине-зеленые хелатные комплексы, вследствие наличия стерически благоприятно расположенного фенольного гидроксила к атому азота в пиразольном цикле. Хелатная структура пиразолов **3** и **4** позволяет объяснить сдвиг сигнала протона Н-6 (фенильного кольца) в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  (в ДМСО- $d_6$ ) в сильное поле на 1.0–1.2 м. д. по сравнению с положением пика протона Н-5 у исходных хромонов **1** и **2**. О пиразольной структуре производных **3a** и **4a** также свидетельствует уширенный сигнал протона Н-5 пиразольного цикла, который испытывает спин-спиновое взаимодействие с протоном при атоме азота.

В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  соединений **3** в слабом поле присутствует сильно уширенный однопротонный синглет при 12.6–13.4 м. д. и два близко расположенных уширенных синглета в области 9.2–9.5 м. д. В спектрах N-фенилпиразолов **5a–d** и **6** также наблюдаются два синглета в области 9.3–9.6 м. д., тогда как сигнал в области 13 м. д. отсутствует. Эти данные позволяют отнести наиболее слабopольный сигнал в спектрах пиразолов **3** к протону N–H, а сигналы в области 9 м. д. – к протонам гидроксигрупп.

В спектре метоксипроизводного **4b** также присутствует наиболее слабopольный уширенный синглет протона N–H при 12.80 м. д. и только один уширенный однопротонный синглет группы OH-2 при 9.48 м. д., а также появляется трехпротонный синглет группы  $\text{CH}_3\text{O}-4$  в области 2.57 м. д. В спектрах же метоксипроизводных **4a,c** в области поглощения подвижных протонов обнаруживается удвоенное число пиков, относящихся к протонам группы OH-2, протонам N–H и C–H (для соединения **4a**) пиразольного цикла, что позволило предположить, что в данном случае наблюдается явление прототропии, обусловленной существованием двух таутомерных форм **A** и **B** в соотношении 1 : 3. Идентификацию таутомеров **A** и **B** проводили на основании данных учета химических сдвигов протонов и интегральной интенсивности пиков. Слабopольный сигнал у пары пиков протона N–H мы относим к таутомеру **A**, так как в данном случае он принимает участие в образовании внутримолекулярной водородной связи с атомом кислорода гидроксигруппы, что всегда сопровождается парамагнитным сдвигом. Из пары пиков сигнала протона C–H пиразольного ядра у соединения **4a** в более слабом поле поглощает протон Н-3 таутомера **A**, так как он находится вблизи пиридинового атома азота, тогда как протон Н-5 таутомера **B** – вблизи пиррольного. Из интегральной интенсивности пиков следует, что в более слабом поле находится сигнал группы OH-2 таутомера **B**, а в более сильном – таутомера **A**.

При переходе от пиразолов **3**, **4**, содержащих атомы водорода при атомах

азота, к N-фенилпиразолам **5**, **6** также возможно образование двух изомеров, однако хроматографический анализ показал наличие в реакционной смеси только одного изомера. Выбор в пользу 2-{3-R-5-[4-(R<sup>1</sup>-окси)-2-гидрокси-5-этилфенил]-1-фенил]пиразол-4-ил}-5-фенил-1,3,4-тиадиазолов (**5a–e** и **6**) был сделан на основании учета химических свойств и данных спектров ЯМР <sup>1</sup>H. Продукты **5a–e** и **6** не дают окрашенного комплекса со спиртовым раствором хлорного железа. Фенольные гидроксилы в спектрах ЯМР <sup>1</sup>H соединений **5a–e** проявляются в виде двух узких пиков в области 9.3–9.6 м. д., что указывает на отсутствие внутримолекулярного

Т а б л и ц а 1

Характеристики соединений 2–6

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %		Т. пл., °С	Растворитель для перекристаллизации	Выход, %
		S	N			
<b>2a</b>	C <sub>20</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S	<u>8.76</u>	<u>7.86</u>	223	ДМФА	85
		8.80	7.69			
<b>2b</b>	C <sub>21</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S	<u>8.31</u>	<u>7.65</u>	219	ДМФА	87
		8.47	7.40			
<b>2c</b>	C <sub>22</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S	<u>8.19</u>	<u>6.90</u>	206	ДМФА	71
		8.17	7.14			
<b>3a</b>	C <sub>19</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S	<u>8.90</u>	<u>15.62</u>	260	Этанол	88
		8.80	15.38			
<b>3b</b>	C <sub>20</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S	<u>8.47</u>	<u>14.60</u>	246	Водный спирт	92
		8.47	14.81			
<b>3c</b>	C <sub>21</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S	<u>7.87</u>	<u>14.05</u>	243	Водный спирт	90
		8.17	14.28			
<b>3d</b>	C <sub>20</sub> H <sub>15</sub> F <sub>3</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S	<u>8.26</u>	<u>14.10</u>	226	Водный спирт	82
		8.01	13.99			
<b>3e</b>	C <sub>22</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> S	<u>7.20</u>	<u>13.10</u>	299	Водный спирт	91
		7.35	12.84			
<b>3f</b>	C <sub>22</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> S	<u>7.12</u>	<u>12.69</u>	114	Водный спирт	91
		7.35	12.84			
<b>3g</b>	C <sub>20</sub> H <sub>18</sub> N <sub>6</sub> O <sub>3</sub> S	<u>7.66</u>	<u>20.12</u>	>300	Водный спирт	87
		7.59	19.89			
<b>4a</b>	C <sub>20</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S	<u>8.66</u>	<u>15.06</u>	221	Этанол	92
		8.47	14.81			
<b>4b</b>	C <sub>21</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S	<u>7.91</u>	<u>14.54</u>	246	Этанол	77
		8.17	14.28			
<b>4c</b>	C <sub>22</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S	<u>8.13</u>	<u>13.80</u>	196	Водный спирт	98
		7.89	13.78			
<b>5a</b>	C <sub>25</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S	<u>7.46</u>	<u>13.09</u>	234	Этилацетат	61
		7.29	12.72			
<b>5b</b>	C <sub>26</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S	<u>6.98</u>	<u>12.58</u>	244	Этилацетат	60
		7.05	12.33			
<b>5c</b>	C <sub>27</sub> H <sub>24</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S	<u>7.11</u>	<u>12.21</u>	218	Толуол	81
		6.84	11.96			
<b>5d</b>	C <sub>26</sub> H <sub>19</sub> F <sub>3</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S	<u>6.07</u>	<u>11.24</u>	231	Толуол	79
		6.31	11.02			
<b>5e</b>	C <sub>28</sub> H <sub>24</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> S	<u>6.48</u>	<u>11.07</u>	273	Метанол	83
		6.26	10.93			
<b>6a</b>	C <sub>26</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S	<u>7.22</u>	<u>12.46</u>	233	Толуол	74
		7.05	12.33			

Т а б л и ц а 2

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  соединений 2–6

Соединение	Химические сдвиги, $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц)
1	2
<b>2a</b>	1.26 (3H, т, $J = 7.5$ , $\text{CH}_3\text{CH}_2$ -6); 2.72 (2H, к, $J = 7.5$ , $\text{CH}_3\text{CH}_2$ -6); 3.99 (3H, с, $\text{CH}_3\text{O}$ -7); 7.23 (1H, с, H-8); 7.53 (3H, с, $\text{H}_{\text{Ph-3',4',5'}}$ ); 7.94 (1H, с, H-5); 8.04 (2H, м, $\text{H}_{\text{Ph-2',6'}}$ ); 9.38 (1H, с, H-2)
<b>2b</b>	1.23 (3H, т, $J = 7.5$ , $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ); 2.69 (2H, к, $J = 7.5$ , $\text{CH}_3\text{CH}_2$ -6); 3.05 (3H, с, $\text{CH}_3$ -2); 3.96 (3H, с, $\text{CH}_3\text{O}$ -7); 7.12 (1H, с, H-8); 7.53 (3H, м, $\text{H}_{\text{Ph-3',4',5'}}$ ); 7.87 (1H, с, H-5); 8.03 (2H, м, $\text{H}_{\text{Ph-2',6'}}$ )
<b>2c</b>	1.24 (3H, т, $J = 7.5$ , $\text{CH}_3\text{CH}_2$ -6); 1.47 (3H, т, $J = 7.5$ , $\text{CH}_3\text{CH}_2$ -2); 2.70 (2H, к, $\text{CH}_3\text{CH}_2$ -6); 3.45 (2H, к, $\text{CH}_3\text{CH}_2$ -2); 3.98 (3H, с, $\text{CH}_3\text{O}$ -7); 7.12 (1H, с, H-8); 7.53 (3H, м, $\text{H}_{\text{Ph-3',4',5'}}$ ); 7.87 (1H, с, H-5); 8.02 (2H, м, $\text{H}_{\text{Ph-2',6'}}$ )
<b>3a</b>	1.14 (3H, т, $J = 7.5$ , $\text{CH}_3$ ); 2.47 (2H, к, $J = 7.5$ , $\text{CH}_2$ ); 6.49 (1H, с, H-3); 6.92 (1H, с, H-6); 7.47 (3H, м, $\text{H}_{\text{Ph-3',4',5'}}$ ); 7.82 (2H, м, $\text{H}_{\text{Ph-2',6'}}$ ); 8.03 (1H, с, $\text{H}_{\text{пирразол-5}}$ ); 9.41 (1H, уш. с, OH-4); 9.45 (1H, уш. с, OH-2); 13.09 (1H, уш. с, N-H)
<b>3b</b>	1.12 (3H, т, $J = 7.5$ , $\text{CH}_3$ ); 2.46 (2H, к, $J = 7.5$ , $\text{CH}_2$ ); 2.55 (3H, с, $\text{CH}_3$ пирразол); 6.43 (1H, с, H-3); 6.85 (1H, с, H-6); 7.46 (3H, м, $\text{H}_{\text{Ph-3',4',5'}}$ ); 7.81 (2H, м, $\text{H}_{\text{Ph-2',6'}}$ ); 9.26 (1H, уш. с, OH-4); 9.34 (1H, с, OH-2); 12.70 (1H, уш. с, N-H)
<b>3c</b>	1.12 (3H, т, $J = 7.5$ , $\text{CH}_3$ ); 1.31 (3H, т, $J = 7.5$ , $\text{CH}_3$ пирразол); 2.46 (2H, к, $J = 7.5$ , $\text{CH}_2$ ); 2.98 (2H, к, $J = 7.5$ , $\text{CH}_2$ пирразол); 6.44 (1H, с, H-3); 6.85 (1H, с, H-6); 7.47 (3H, м, $\text{H}_{\text{Ph-3',4',5'}}$ ); 7.80 (2H, м, $\text{H}_{\text{Ph-2',6'}}$ ); 9.25 (1H, уш. с, OH-4); 9.36 (1H, уш. с, OH-2); 12.67 (1H, уш. с, N-H)
<b>3d</b>	1.08 (3H, т, $J = 7.5$ , $\text{CH}_3$ ); 2.42 (2H, к, $J = 7.5$ , $\text{CH}_2$ ); 6.45 (1H, с, H-3); 6.89 (1H, с, H-6); 7.51 (3H, м, $\text{H}_{\text{Ph-3',4',5'}}$ ); 7.86 (2H, м, $\text{H}_{\text{Ph-2',6'}}$ ); 9.55 (1H, с, OH-4); 9.56 (1H, с, OH-2); 13.82 (1H, с, N-H)
<b>3e</b>	1.11 (3H, т, $J = 7.5$ , $\text{CH}_3$ ); 2.48 (2H, к, $J = 7.5$ , $\text{CH}_2$ ); 2.63 (2H, т, $J = 8$ , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ ); 3.20 (2H, т, $J = 8$ , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ ); 6.46 (1H, с, H-3); 6.84 (1H, с, H-6); 7.46 (3H, м, $\text{H}_{\text{Ph-3',4',5'}}$ ); 7.80 (2H, м, $\text{H}_{\text{Ph-2',6'}}$ ); остальные протоны обменялись с $\text{D}_2\text{O}$
<b>3f</b>	1.03 (3H, т, $J = 7.5$ , $\text{CH}_3$ ); 1.25 (3H, т, $J = 7.5$ , $\text{CH}_3$ пирразол); 2.40 (2H, к, $J = 7.5$ , $\text{CH}_2$ ); 4.24 (2H, к, $J = 7.5$ , $\text{CO}_2\text{CH}_2$ ); 6.39 (1H, с, H-3); 6.84 (1H, с, H-6); 7.51 (3H, м, $\text{H}_{\text{Ph-3',4',5'}}$ ); 7.92 (2H, м, $\text{H}_{\text{Ph-2',6'}}$ ); 9.39 (1H, с, OH-4); 9.46 (1H, с, OH-2); 13.58 (1H, с, N-H)
<b>3g</b>	1.09 (3H, т, $J = 7.5$ , $\text{CH}_3$ ); 2.46 (2H, к, $J = 7.5$ , $\text{CH}_2$ ); 4.49 (2H, уш. с, $\text{NH}_2$ ); 6.41 (1H, с, H-3); 6.87 (1H, с, H-6); 7.50 (3H, м, $\text{H}_{\text{Ph-3',4',5'}}$ ); 7.87 (2H, м, $\text{H}_{\text{Ph-2',6'}}$ ); 9.40 (2H, уш. с, OH-2 + OH-4); 10.24 (1H, уш. с, $\text{NH-NH}_2$ ); 13.45 (1H, уш. с, N-H пирразол)
<b>4a</b>	1.14 (3H, т, $J = 7.5$ , $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ); 2.54 (2H, к, $J = 7.5$ , $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ); 3.84 (3H, с, $\text{CH}_3\text{O}$ ); 6.55 (1H, с, H-3); 6.99 (1H, с, H-6); 7.46 (3H, м, $\text{H}_{\text{Ph-3',4',5'}}$ ); 7.83 (2H, м, $\text{H}_{\text{Ph-2',6'}}$ ); 8.02 (уш. с, $\text{H}_{\text{пирразол-5}}$ (Б)); 8.33 (уш. с, $\text{H}_{\text{пирразол-3}}$ (А)); 9.42 (уш. с, O H-2 (А)); 9.65 (уш. с, OH-2 (Б)); 13.14 (уш. с, N-H (Б)); 13.33 (уш. с, N-H (А))
<b>4b</b>	1.11 (3H, т, $J = 7.5$ , $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ); 2.53 (2H, к, $J = 7.5$ , $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ); 2.57 (3H, с, $\text{CH}_3$ пирразол-5); 3.82 (3H, с, $\text{CH}_3\text{O}$ ); 6.50 (1H, с, H-3); 6.94 (1H, с, H-6); 7.46 (3H, м, $\text{H}_{\text{Ph-3',4',5'}}$ ); 7.81 (2H, м, $\text{H}_{\text{Ph-2',6'}}$ ); 9.48 (1H, уш. с, OH-2); 12.80 (1H, уш. с, N-H)
<b>4c</b>	1.11 (3H, т, $J = 7.5$ , $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ); 1.31 (3H, т, $J = 7.5$ , $\text{CH}_3\text{CH}_2$ пирразол); 2.50 (2H, к, $J = 7.5$ , $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ); 3.00 (2H, к, $J = 7.5$ , $\text{CH}_3\text{CH}_2$ пирразол); 3.82 (3H, с, $\text{CH}_3\text{O}$ ); 6.47 (1H, с, H-3); 6.92 (1H, с, H-6); 7.46 (3H, м, $\text{H}_{\text{Ph-3',4',5'}}$ ); 7.81 (2H, м, $\text{H}_{\text{Ph-2',6'}}$ ); 9.36 (уш. с, OH-2 (А)); 9.51 (уш. с, OH-2 (Б)); 12.74 (уш. с, N-H (Б)); 13.07 (уш. с, N-H (А))
<b>5a</b>	1.03 (3H, т, $J = 7.5$ , $\text{CH}_3$ ); 2.43 (2H, к, $J = 7.5$ , $\text{CH}_2$ ); 6.46 (1H, с, H-3); 6.71 (1H, с, H-6); 7.36 (5H, с, N-Ph); 7.46 (3H, м, $\text{H}_{\text{Ph-3',4',5'}}$ ); 7.78 (2H, м, $\text{H}_{\text{Ph-2',6'}}$ ); 8.31 (1H, с, $\text{H}_{\text{пирразол-3}}$ ); 9.39 (1H, с, OH-4); 9.49 (1H, с, OH-2)

1	2
<b>5b</b>	1.01 (3H, т, $J = 7.5$ , $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ); 2.42 (2H, к, $J = 7.5$ , $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ); 2.67 (3H, с, $\text{CH}_3$ пиразол-3); 6.46 (1H, с, H-3); 6.68 (1H, с, H-6); 7.34 (5H, с, N-Ph); 7.47 (3H, м, $\text{H}_{\text{Ph-3',4',5'}}$ ); 7.76 (2H, м, $\text{H}_{\text{Ph-2',6'}}$ ); 9.41 (1H, с, OH-2); 9.53 (1H, с, OH-4)
<b>5c</b>	1.01 (3H, т, $J = 7.5$ , $\text{CH}_3$ ); 1.39 (3H, т, $J = 7.5$ , $\text{CH}_3$ пиразол); 2.39 (2H, к, $J = 7.5$ , $\text{CH}_2$ ); 3.16 (2H, к, $J = 7.5$ , $\text{CH}_2$ пиразол-3); 6.45 (1H, с, H-3); 6.68 (1H, с, H-6); 7.34 (5H, с, N-Ph); 7.47 (3H, м, $\text{H}_{\text{Ph-3',4',5'}}$ ); 7.77 (2H, м, $\text{H}_{\text{Ph-2',6'}}$ ); 9.39 (1H, с, OH-4); 9.51 (1H, с, OH-2)
<b>5d</b>	0.98 (3H, т, $J = 7.5$ , $\text{CH}_3$ ); 2.38 (2H, к, $J = 7.5$ , $\text{CH}_2$ ); 6.40 (1H, с, H-3); 6.72 (1H, с, H-6); 7.40 (5H, с, N-Ph); 7.51 (3H, м, $\text{H}_{\text{Ph-3',4',5'}}$ ); 7.82 (2H, м, $\text{H}_{\text{Ph-2',6'}}$ ); 9.55 (1H, с, OH-4); 9.60 (1H, с, OH-2)
<b>5e</b>	1.01 (3H, т, $J = 7.5$ , $\text{CH}_3$ ); 2.42 (2H, к, $J = 7.5$ , $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 2.79 (2H, т, $J = 8$ , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ ); 3.35 (2H, т, $J = 8$ , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ ); 6.46 (1H, с, H-3); 6.68 (1H, с, H-6); 7.34 (5H, с, N-Ph); 7.46 (3H, м, $\text{H}_{\text{Ph-3',4',5'}}$ ); 7.77 (2H, м, $\text{H}_{\text{Ph-2',6'}}$ ); 9.41 (1H, уш. с, OH-4); 9.52 (1H, уш. с, OH-2); 11.92 (1H, уш. с, COOH)
<b>6a</b>	1.02 (3H, т, $J = 7.5$ , $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ); 2.46 (2H, к, $J = 7.5$ , $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ); 3.83 (3H, с, $\text{CH}_3\text{O}$ ); 6.51 (1H, с, H-3); 6.80 (1H, с, H-6); 7.35 (5H, с, N-Ph); 7.47 (3H, м, $\text{H}_{\text{Ph-3',4',5'}}$ ); 7.79 (2H, м, $\text{H}_{\text{Ph-2',6'}}$ ); 8.33 (1H, с, $\text{H}_{\text{пиразол-3}}$ ); 9.68 (1H, с, OH-2)

взаимодействия между группой OH-2 и атомом азота пиразола. Сигнал протонов N-фенильной группы пиразола представляет собой пятипротонный синглет при 7.34–7.40 м. д., в отличие от сигналов фенила в тиадиазольном кольце, где наблюдаются трех- и двухпротонные мультиплеты при 7.45–7.50 и 7.77–7.81 м. д. Отсутствие расщепления у сигнала N-фенильной группы указывает на то, что данное бензольное кольцо выведено из плоскости пиразольного цикла. Об этом также свидетельствует смещение сигнала протона H-6 фенольного заместителя в сильное поле на 0.1–0.2 м. д. по сравнению с сигналами тех же протонов пиразолов **3** и **4**, так как данный протон попадает в область экранирования кольцевыми токами N-фенильного ядра.

Таким образом, рециклизация 3-(1,3,4-тиадиазолил)хромонов под действием гидразина и фенилгидразина является простым и удобным методом синтеза 2-(пиразол-4-ил)-1,3,4-тиадиазолов с различными заместителями в положениях 3 и 5 пиразольного цикла.

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Однородность синтезированных соединений контролировали с помощью ТСХ (Silufol UV-254, хлороформ–метанол, 9:1). Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  записаны в ДМСО- $d_6$  на спектрометре Varian Mercury 400 (400 МГц). Внутренний стандарт ТМС.

Характеристики соединений **2–6** приведены в табл. 1, данные спектров ЯМР  $^1\text{H}$  – в табл. 2.

**2-R-7-Метокси-3-(5-фенил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-6-этилхромоны (2a–c).** К раствору 3 ммоль 2-R-7-гидрокси-3-(5-фенил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-6-этилхромона (**1a–c**) в 10 мл ДМФА прибавляют 0.83 г (6 ммоль) свежепрокаленного растертого поташа и добавляют по каплям 1.14 г (9 ммоль) диметилсульфата. Реакционную смесь перемешивают при нагревании в течение 2 ч, охлаждают, выливают в 100 мл воды и отфильтровывают осадок.

**5-[R-3-(2,4-Дигидрокси-5-этилфенил)пиразол-4-ил]-5-фенил-1,3,4-тиадиазолы (3a-f)** и **2-[5-R-3-(2-гидрокси-4-метокси-5-этилфенил)пиразол-4-ил]-5-фенил-1,3,4-тиадиазолы (4a-c)**. К суспензии 1 ммоль соответствующего 2-R-7-гидрокси(метокси)-3-(5-фенил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-6-этилхромона **1a-f** или **2a-c** в 10 мл этанола прибавляют 1 г (30 ммоль) гидразингидрата и кипятят до растворения (0.5–5 мин). Реакционную смесь охлаждают и отфильтровывают выпавший осадок (в случае продуктов **2a** и **4b**) или выливают в 100 мл воды и отфильтровывают выпавший осадок.

**Гидразид 3-(2,4-дигидрокси-5-этилфенил)-4-(5-фенил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)пиразол-5-илкарбоновой кислоты (3g)**. Раствор 0.35 г смеси этилового эфира **3f** и гидразид **3g** 3-(2,4-дигидрокси-5-этилфенил)-4-(5-фенил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)пиразол-5-илкарбоновой кислоты и 1 мл гидразингидрата в 2 мл ДМФА кипятят 5 мин, выливают в 50 мл воды и отфильтровывают выпавший осадок.

**2-[3-R-5-(2,4-Дигидрокси-5-этилфенил)-1-фенилпиразол-4-ил]-5-фенил-1,3,4-тиадиазолы (5a-e)**. Суспензию 1 ммоль соответствующего 2-R-7-гидрокси-3-(5-фенил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-6-этилхромона **1a,d,e** и 0.32 г (3 ммоль) фенилгидразина кипятят в 20 мл этанола 1.5–11 ч до растворения осадка, выливают в 50 мл воды и отфильтровывают выпавший осадок. Реакцию с хромонами **2b,c** проводят при нагревании в 3 мл ДМФА в течение 2–4.5 ч.

**2-[5-(2-Гидрокси-4-метокси-5-этилфенил)-1-фенилпиразол-4-ил]-5-фенил-1,3,4-тиадиазол (6)** синтезирован по предыдущей методике при кипячении в этаноле в течение 10 ч.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Гетероциклические соединения*, под ред. Р. Эльдерфилда, Изд-во иностр. лит., Москва, 1961, **5**, с. 42.
2. В. О. Ковтуненко, *Лікарські засоби з дією на центральну нервову систему*, Перун, Київ, 1997, 246, 373.
3. J. Sandstrom, *Adv. Heterocycl. Chem.*, **9**, 165 (1968).
4. M. A. Hanna, M. M. Girges, D. Rasala, R. Gawinecki, *Arzneim.-Forsch.*, **45**, 1074 (1995); *Chem. Abstr.*, **124**, 75573 (1996).
5. H. M. Mokhtar, S. M. El-Khawass, *J. Chin. Chem. Soc. (Taipei)*, **35**, 57 (1988); *Chem. Abstr.*, **112**, 98456 (1990).
6. El-S. M. El-Khawass, A. E. Bistawroos, *Alexandria J. Pharm. Sci.*, **4**, 77 (1990); *Chem. Abstr.*, **114**, 42668 (1991).
7. R. N. Mahajan, F. H. Navaldar, P. S. Fernandes, *J. Indian Chem. Soc.*, **68**, 245 (1991); *Chem. Abstr.*, **116**, 20998 (1992).
8. R. P. Kapor, H. Batra, P. K. Sharma, *Indian Heterocycl. Chem.*, **7**, 1 (1997); *Chem. Abstr.*, **127**, 346344 (1997).
9. R. G. Jones, N. H. Norman, *Ger. Offen.*, 2212080; *Chem. Abstr.*, **78**, 4247 (1973).
10. H. S. Chen, Z. M. Li, Y. F. Han, Z. W. Wang, *Chin. Chem. Lett.*, **10**, 365 (1999); *Chem. Abstr.*, **131**, 257492 (1999).
11. J. C. Lancelot, D. Maume, M. Robba, *J. Het. Chem.*, **18**, 1319 (1981).
12. А. Л. Казаков, В. П. Хиля, В. В. Межеричкий, Ю. Литкей, *Природные и модифицированные изофлавоноиды*, Изд-во Ростовского ун-та, 1985.
13. М. С. Фрасинюк, В. П. Хиля, *ХГС*, **3** (1999).
14. Т. В. Шокол, В. В. Семенюченко, В. П. Хиля, *ХГС*, 1840 (2004).

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

Поступило в редакцию 11.03.2003

