

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ЭТИЛ-3-(4-ОКСО-4Н-ХРОМЕН-3-ИЛ)ПРОП-2-ЕНОАТА С 1,2-БИНУКЛЕОФИЛЬНЫМИ РЕАГЕНТАМИ

© 2022 г. Р. П. Кустин^а, Н. М. Чернов^{а,*}, Р. В. Шутов^а, И. П. Яковлев^а

^а Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
ул. проф. Попова, 14, лит. А, Санкт-Петербург, 197376 Россия

*e-mail: nikita.chernov@pharminnotech.com

Поступило в редакцию 16 июня 2022 г.

После доработки 14 июля 2022 г.

Принято к печати 21 июля 2022 г.

Взаимодействие этил 3-(4-оксо-4Н-хромен-3-ил)проп-2-еноата и его замещенных в бензольном цикле с 1,2-бинуклеофильными реагентами (гидразин, фенилгидразин, гидроксилламин) приводит к ряду новых производных пиразола и изоксазола. Синтез протекает в мягких условиях (этанол, комнатная температура) с высокими выходами (71–99%).

Ключевые слова: 4Н-хромен-4-он, гидразин, гидроксилламин, пиразол, изоксазол, реакция ANRORC

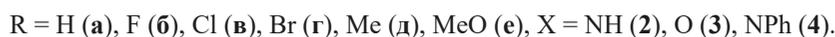
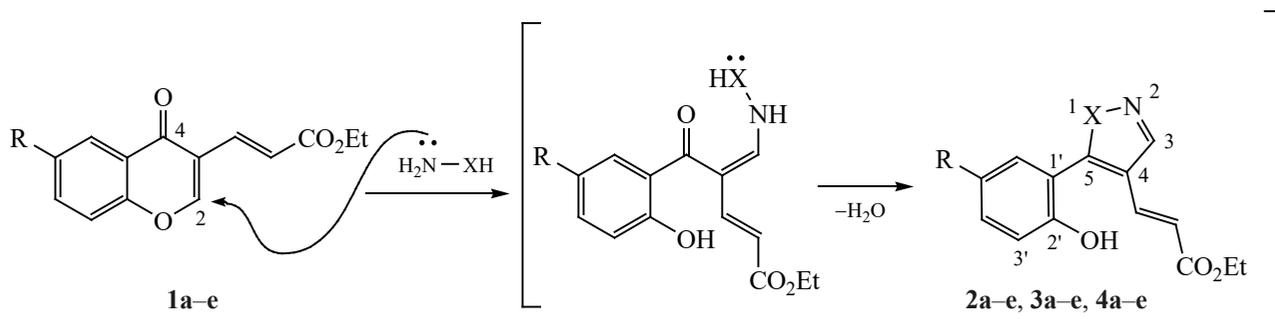
DOI: 10.31857/S0044460X22090037, **EDN:** JMXVOX

Хроменоны известны своими реакциями с нуклеофильными реагентами, часто сопровождающимися раскрытием пиранового цикла, а в реакциях с бинуклеофильными реагентами – образованием новых гетероциклических систем [1–8]. Особенно ценны в этом отношении 4-оксо-4Н-хромен-3-карбальдегиды, три электрофильных центра которых способствуют формированию разнообразных гетероциклов [9–13]. Существенная проблема – образование смесей продуктов реакций из-за близкой реакционной способности этих центров [14, 15]. Решить проблему региоселективности во многом позволяет введение в реакции электронодефицитных производных 3-винил-4Н-хромен-4-она. Они выступают как эффективные и разнонаправленные структурные блоки в реакциях с 1,3-N,N- и N,C-нуклеофилами, приводя к производным 5Н-хромено[4,3-*d*]-пиримидина [16], 5Н-хромено[4,3-*b*]пиридина, 2Н,5Н-пирано[3,2-*c*]хромена [17], 5-(2-гидроксibenzoил)пиридин-2(1Н)-она [18] и к другим гетероциклическим системам [19].

С целью дальнейшего исследования электронодефицитных производных 3-винил-4Н-хромен-4-она нами изучена их реакционная способность с 1,2-бинуклеофилами: гидразином, фенилгидразином, гидроксилламином. Реакция этил-3-(4-оксо-4Н-хромен-3-ил)проп-2-еноатов **1a–e** с простейшим представителем 1,2-бинуклеофильных реагентов – гидразином (схема 1) протекала в мягких условиях (этанол, комнатная температура) с небольшим (20 мол%) избытком гидразина и приводила к производным пиразола **2a–e** с высокими выходами (81–99 %, табл. 1).

По-видимому, сначала нуклеофильной атаке подвергается положение 2 хромена, сопровождающееся раскрытием пиранового цикла. Затем в результате внутримолекулярной атаки по атому C⁴ замыкается новый гетероцикл. В реакциях винилпроизводных 4Н-хромен-4-она с 1,3-бинуклеофильными реагентами [16, 17] наблюдалось последующее присоединение по Михаэлю фенольного гидроксила к винильному фрагменту, в результате чего возникала трициклическая система. Однако в

Схема 1.



проведенных нами реакциях повторного замыкания пиранового цикла не происходило. Добиться образования трициклической системы не удалось как в условиях кислотного (кипячение в уксусной кислоте), так и основного (кипячение в спирте с

Таблица 1. Выходы и температуры плавления соединений 2–4



№	R	X	Выход, %	Т. пл., °С
2а	H	NH	81	182–184
2б	F	NH	91	205–206
2в	Cl	NH	84	178–179
2г	Br	NH	99	134–135
2д	Me	NH	96	114–115
2е	MeO	NH	83	142–143
3а	H	O	84	95–97
3б	F	O	78	145–147
3в	Cl	O	71	172–173
3г	Br	O	90	169–170
3д	Me	O	83	111–113
3е	MeO	O	80	140–143
4а	H	NPh	86	205–206
4б	F	NPh	99	181–183
4в	Cl	NPh	90	202–204
4г	Br	NPh	97	202–203
4д	Me	NPh	80	177–179
4е	MeO	NPh	76	110–111

добавкой триэтиламина) катализа. Вероятная причина такого поведения – иная геометрия пятичленного цикла и, как следствие, – большее расстояние между группой OH и винильным фрагментом.

В аналогичных условиях протекала реакция этил-3-(4-оксо-4*H*-хромен-3-ил)проп-2-еноатов **1а–е** с 1,2-*N,O*-бинуклеофилом – гидросиламином. Производные изоксазола **3а–е** получены с выходами 71–91% (схема 1). В реакции соединений **1а–е** с фенилгидразином получены соответствующие производные *N*-фенилпиразола **4а–е** с выходами 76–97%. Варьирование заместителей R в хромоновом фрагменте мало отражается на выходе продуктов реакций. Скорость реакции также не имеет выраженной зависимости от электронной природы заместителей; во всех случаях полная конверсия (контроль с помощью ТСХ) исходных соединений **1а–е** достигалась за 1–4 ч. Для доказательства индивидуальности соединений также использовали метод ТСХ

Строение полученных 1,2-азолов **2–4** доказано с помощью спектроскопии ЯМР ^1H и ^{13}C . Характерный признак раскрытия пиранового цикла – синглет фенольного гидроксила, проявляющийся в слабом поле в спектрах ЯМР ^1H соединений **2–4** (9.38–10.83 м. д.) из-за влияния 1,2-азольного цикла, а также синглет протона H^3 1,2-азолов в области 8.16–8.21 (**2а–е**), 9.20–9.24 (**3а–е**) и 8.35–8.38 м. д. (**4а–е**). Экзоциклическая двойная связь сохраняет *транс*-конфигурацию в ходе реакции [$^3\text{J}(\text{CH}=\text{CH})$ 15.8–16.1 Гц].

В спектрах ЯМР ^{13}C исчезает характерный

слабополюсный сигнал атома углерода C⁴ хроменовой системы (174.54–174.88 м. д. [16]) и появляются два сигнала атомов C³ и C⁵ 1,2-азольной системы в области 130–145 м. д. В спектрах N-замещенных пиразолов **2а–е** сигналы азольных атомов углерода уширены, вероятно, вследствие прототропной таутомерии. В спектрах ЯМР ¹³C соединений **3а–е** и **4а–е** данный эффект отсутствует.

Таким образом, с высокими выходами в мягких условиях были получены производные пиразола, N-фенилпиразола и изоксазола в реакциях бинуклеофилов с замещенными в бензольном цикле этил-3-(4-оксо-4Н-хромен-3-ил)проп-2-еноатами, выступающими в роли эквивалентов β-дикарбонильных соединений.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ¹H и ¹³C в ДМСО-*d*₆ записаны на спектрометре Bruker Avance III (400 и 100 МГц соответственно) с использованием остаточного сигнала дейтерированного растворителя как внутреннего стандарта. Масс-спектры высокого разрешения с ионизацией электрораспылением (ESI) получены на спектрометре Bruker micrOTOF. Для тонкослойной хроматографии использовали пластины Silica gel 60 F254 (Merck), элюент – этилацетат, проявление в УФ свете. Температуры плавления определяли капиллярным методом и не корректировали.

Исходные акрилаты **1а–е** получали конденсацией Кнёвенагеля из 4-оксо-4Н-хромен-3-карбальдегида и его замещенных. Растворы гидроксилamina и фенилгидразина в этаноле получали из соответствующих гидрохлоридов.

Взаимодействие соединений 1а–е с 1,2-бинуклеофильными реагентами (общая методика). К раствору 2.4 ммоль нуклеофильного реагента (гидразин гидрат, гидроксилamin, фенилгидразин) в этаноле (10 мл) прибавляли 2 ммоль соединения **1а–е**. Реакционную массу перемешивали при комнатной температуре 1–4 ч. Протекание реакции контролировали с помощью ТСХ. По окончании синтеза реакционную массу выливали в 100 мл 0.1 н. соляной кислоты, отфильтровывали осадок, промывали его водой и сушили на воздухе.

Этил-(2E)-3-[5-(2-гидроксифенил)-1H-пиразол-4-ил]проп-2-еноат (2а). Выход 81%, т. пл. 182–184°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 1.20

т (3H, CH₃CH₂O, J 7.0), 4.11 к (2H, CH₃CH₂O, J 7.0), 6.27 д (1H, CH=CH, J 15.8), 6.93 м (1H, H^{5'}), 7.00 д (1H, H^{3'}, J 7.5), 7.22 д. д (1H, H^{6'}, J 1.8, 7.5), 7.30 м (1H, H^{4'}), 7.44 д (1H, CH=CH, J 15.8), 8.16 с (1H, H³), 9.92 уш. с (1H, OH), 13.10 уш. с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ_C, м. д.: 14.70, 60.02, 114.58, 115.56, 116.47, 117.45, 119.62, 130.81, 131.46, 134.43, 137.04, 144.01, 155.50, 167.24. Масс-спектр (HRMS-ESI), *m/z*: 259.1079 [M + H]⁺ (вычислено для C₁₄H₁₄N₂O₃: 259.1077).

Этил-(2E)-3-[5-(2-гидрокси-5-фторфенил)-1H-пиразол-4-ил]проп-2-еноат (2б). Выход 95%, т. пл. 205–206°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 1.21 т (3H, CH₃CH₂O, J 7.3), 4.12 к (2H, CH₃CH₂O, J 7.3), 6.27 д (1H, CH=CH, J 16.1), 6.97 д. д (1H, H^{3'}, J 4.9, 8.6), 7.07 д.д (1H, H^{6'}, J 3.3, 9.0), 7.15 псевдо-т. д (1H, H^{4'}, J_{HH} 3.3, 8.6, J_{HF} 8.6), 7.45 д (1H, CH=CH, J 16.1), 8.21 с (1H, H³), 9.89 уш. с (1H, OH), 13.15 уш. с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ_C, м. д. (J, Гц): 14.70, 60.05, 114.96, 115.84, 116.94, 117.34 д (²J_{CF} 22.9), 117.41 д (²J_{CF} 24.1), 118.57, 134.67, 136.88, 143.08, 151.82, 155.51 д (¹J_{CF} 234.9), 167.19. Масс-спектр (HRMS-ESI), *m/z*: 277.0995 [M + H]⁺ (вычислено для C₁₄H₁₃FN₂O₃: 277.0983).

Этил-(2E)-3-[5-(2-гидрокси-5-хлорфенил)-1H-пиразол-4-ил]проп-2-еноат (2в). Выход 84%, т. пл. 178–179°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 1.21 т (3H, CH₃CH₂O, J 7.0), 4.11 к (2H, CH₃CH₂O, J 7.0), 6.26 д (1H, CH=CH, J 16.1), 7.01 д (1H, H^{3'}, J 8.8), 7.25 д (1H, H^{6'}, J 2.5), 7.35 д. д (1H, H^{4'}, J 2.5, 8.8), 7.42 д (1H, CH=CH, J 16.1), 8.21 с (1H, H³), 10.22 уш. с (1H, OH). Спектр ЯМР ¹³C, δ_C, м. д.: 14.70, 60.07, 114.97, 115.89, 118.10, 119.71, 122.95, 130.32, 130.63, 134.94, 136.79, 143.25, 154.46, 167.17. Масс-спектр (HRMS-ESI), *m/z*: 293.0683 [M + H]⁺ (вычислено для C₁₄H₁₃ClN₂O₃: 293.0687).

Этил-(2E)-3-[5-(5-бром-2-гидроксифенил)-1H-пиразол-4-ил]проп-2-еноат (2г). Выход 99%, т. пл. 134–135°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 1.21 т (3H, CH₃CH₂O, J 7.2), 4.11 к (2H, CH₃CH₂O, J 7.2), 6.26 д (1H, CH=CH, J 16.0), 6.96 д (1H, H^{3'}, J 8.8), 7.37 д (1H, H^{6'}, J 2.5), 7.40–7.47 м (2H, CH=CH, H^{4'}), 8.21 уш. с (1H, H³), 10.24 уш. с (1H, OH), 13.09 уш. с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ_C, м. д.: 14.70, 60.07, 110.41, 112.24, 114.97, 115.89, 118.59, 118.83, 133.20, 133.44, 136.86, 144.17, 154.89, 167.17. Масс-спектр (HRMS-ESI), *m/z*: 337.0167 [M + H]⁺ (вычислено для C₁₄H₁₃BrN₂O₃: 337.0182).

Этил-(2E)-3-[5-(2-гидрокси-5-метилфенил)-1H-пиразол-4-ил]проп-2-еноат (2д). Выход 96%, т. пл. 114–115°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 1.21 т (3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, *J* 7.0), 2.25 с (3H, CH_3), 4.11 к (2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, *J* 7.0), 6.25 д (1H, $\text{CH}=\text{CH}$, *J* 16.1), 6.89 д (1H, H^3 , *J* 8.3), 7.02 с (1H, H^6), 7.10 д (1H, H^4 , *J* 8.3), 7.44 д (1H, $\text{CH}=\text{CH}$, *J* 16.1), 8.12 уш. с (1H, H^3), 9.66 уш. с (1H, OH), 13.12 уш. с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 14.70, 20.40, 59.99, 114.44, 115.22, 115.55, 116.36, 122.77, 128.10, 131.37, 131.64, 137.16, 138.66, 153.20, 167.26. Масс-спектр (HRMS-ESI), *m/z*: 273.1252 [*M* + *H*]⁺ (вычислено для $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$: 273.1234).

Этил-(2E)-3-[5-(2-гидрокси-5-метоксифенил)-1H-пиразол-4-ил]проп-2-еноат (2е). Выход 83%, т. пл. 142–143°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 1.20 т (3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, *J* 7.0), 3.72 с (3H, CH_3O), 4.12 к (2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, *J* 7.0), 6.29 д (1H, $\text{CH}=\text{CH}$, *J* 15.8), 6.81 д (1H, H^6 , *J* 2.8), 6.91 д. д (1H, H^4 , *J* 2.8, 9.0), 6.96 д (1H, H^3 , *J* 9.0), 7.51 д (1H, $\text{CH}=\text{CH}$, *J* 15.8), 8.19 с (1H, H^3), 9.09 уш. с (2H, OH, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 14.68, 55.92, 60.03, 114.78, 115.67, 116.09, 116.47, 117.29, 117.65, 135.82, 137.08, 143.45, 149.27, 152.42, 167.23. Масс-спектр (HRMS-ESI), *m/z*: 289.1192 [*M* + *H*]⁺ (вычислено для $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4$: 289.1183).

Этил-(2E)-3-[5-(2-гидроксифенил)-1,2-оксазол-4-ил]проп-2-еноат (3а). Выход 84%, т. пл. 95–97°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 1.23 т (3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, *J* 7.3), 4.16 к (2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, *J* 7.3), 6.55 д (1H, $\text{CH}=\text{CH}$, *J* 16.1), 6.99 м (1H, H^5), 7.07 д (1H, H^3 , *J* 8.0), 7.41–7.45 м (2H, H^4 , H^6), 7.50 д (1H, $\text{CH}=\text{CH}$, *J* 15.8), 9.22 с (1H, H^3), 10.46 с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 14.61, 60.51, 113.81, 113.92, 117.06, 119.36, 119.98, 130.89, 133.12, 133.48, 150.03, 155.53, 166.48, 166.70. Масс-спектр (HRMS-ESI), *m/z*: 260.0898 [*M* + *H*]⁺ (вычислено для $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{NO}_4$: 260.0917).

Этил-(2E)-3-[5-(2-гидрокси-5-фторфенил)-1,2-оксазол-4-ил]проп-2-еноат (3б). Выход 78%, т. пл. 145–147°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 1.23 т (3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, *J* 7.0), 4.16 к (2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, *J* 7.0), 6.57 д (1H, $\text{CH}=\text{CH}$, *J* 15.9), 7.06 д. д (1H, H^3 , *J* 4.3, 8.5), 7.28–7.33 м (2H, H^4 , H^6), 7.50 д (1H, $\text{CH}=\text{CH}$, *J* 15.9), 9.24 с (1H, H^3), 10.50 с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д. (*J*, Гц): 14.59, 60.55, 114.29, 114.35 д ($^3J_{\text{CF}}$ 9.8), 116.66 д ($^2J_{\text{CF}}$ 24.2),

118.32 д ($^3J_{\text{CF}}$ 8.1), 119.80, 119.82 д ($^2J_{\text{CF}}$ 22.9), 133.19, 150.15, 151.94, 155.52 д ($^1J_{\text{CF}}$ 235.6), 165.14, 166.42. Масс-спектр (HRMS-ESI), *m/z*: 278.0812 [*M* + *H*]⁺ (вычислено для $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{FNO}_4$: 278.0823).

Этил-(2E)-3-[5-(2-гидрокси-5-хлорфенил)-1,2-оксазол-4-ил]проп-2-еноат (3в). Выход 71%, т. пл. 172–173°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 1.23 т (3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, *J* 7.3), 4.16 к (2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, *J* 7.3), 6.57 д (1H, $\text{CH}=\text{CH}$, *J* 16.1), 7.08 д (1H, H^3 , *J* 8.5), 7.45–7.49 м (3H, H^4 , H^6 , $\text{CH}=\text{CH}$), 9.25 с (1H, H^3), 10.82 уш. с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 14.60, 60.57, 114.39, 115.39, 118.82, 119.87, 123.43, 129.97, 132.75, 133.08, 150.14, 154.51, 164.91, 166.41. Масс-спектр (HRMS-ESI), *m/z*: 294.0522 [*M* + *H*]⁺ (вычислено для $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{ClNO}_4$: 294.0528).

Этил-(2E)-3-[5-(5-бром-2-гидроксифенил)-1,2-оксазол-4-ил]проп-2-еноат (3г). Выход 90%, т. пл. 169–170°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 1.23 т (3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, *J* 7.0), 4.16 к (2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, *J* 7.0), 6.57 д (1H, $\text{CH}=\text{CH}$, *J* 16.1), 7.03 д (1H, H^3 , *J* 9.3), 7.47 д (1H, $\text{CH}=\text{CH}$, *J* 16.1), 7.57–7.60 м (2H, H^4 , H^6), 9.24 с (1H, H^3), 10.83 с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 14.60, 60.57, 110.74, 114.38, 115.95, 119.26, 119.86, 132.75, 133.07, 135.59, 150.12, 154.93, 164.83, 166.41. Масс-спектр (HRMS-ESI), *m/z*: 338.0004 [*M* + *H*]⁺ (вычислено для $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{BrNO}_4$: 338.0022).

Этил-(2E)-3-[5-(2-гидрокси-5-метилфенил)-1,2-оксазол-4-ил]проп-2-еноат (3д). Выход 73%, т. пл. 111–113°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 1.22 т (3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, *J* 7.0), 2.25 с (3H, CH_3), 4.15 к (2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, *J* 7.0), 6.53 д (1H, $\text{CH}=\text{CH}$, *J* 16.1), 6.96 д (1H, H^3 , *J* 8.9), 7.22 м (2H, H^4 , H^6), 7.51 д (1H, $\text{CH}=\text{CH}$, *J* 16.1), 9.20 с (1H, H^3), 10.20 с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 14.58, 20.28, 60.48, 113.53, 113.71, 116.96, 119.16, 128.70, 130.73, 133.64 (2C), 150.02, 153.25, 166.50, 166.78. Масс-спектр (HRMS-ESI), *m/z*: 274.1061 [*M* + *H*]⁺ (вычислено для $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NO}_4$: 274.1074).

Этил-(2E)-3-[5-(2-гидрокси-5-метоксифенил)-1,2-оксазол-4-ил]проп-2-еноат (3е). Выход 80%, т. пл. 140–143°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 1.23 т (3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, *J* 7.0), 3.73 с (3H, CH_3O), 4.15 к (2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, *J* 7.0), 6.54 д (1H, $\text{CH}=\text{CH}$, *J* 16.1), 6.96 д (1H, H^6 , *J* 3.0), 7.00 д (1H, H^3 , *J* 9.0), 7.06 д. д (1H, H^4 , *J* 3.0, 9.0), 7.52 д (1H, $\text{CH}=\text{CH}$, *J* 16.1), 9.21 с (1H, H^3), 9.97 с (1H, OH). Спектр ЯМР

^{13}C , δ_{C} , м. д.: 14.62, 56.04, 60.52, 113.87, 113.91, 114.56, 118.11, 119.36, 119.61, 133.58, 149.33, 150.05, 152.57, 166.37, 166.49. Масс-спектр (HRMS-ESI), m/z : 290.1013 $[M + H]^+$ (вычислено для $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NO}_5$: 290.1023).

Этил-(2E)-3-[5-(2-гидроксифенил)-1-фенил-1H-пиразол-4-ил]проп-2-еноат (4a). Выход 86%, т. пл. 205–206°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.20 т (3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, J 7.0), 4.11 к (2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, J 7.0), 6.39 д (1H, $\text{CH}=\text{CH}$, J 16.0), 6.88–6.92 м (2H, H^3 , H^5), 7.10 д.д (1H, H^6 , J 1.5, 7.5), 7.19 д (1H, $\text{CH}=\text{CH}$, J 16.0), 7.25–7.35 м (6H, H^4 , Ph), 8.36 с (1H, H^3), 9.86 с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 14.66, 60.20, 115.95, 116.47, 118.62, 119.76, 123.97 (2C), 127.83, 129.13, 129.27 (2C), 131.74, 132.12, 135.61, 139.69, 140.15, 140.96, 155.93, 166.99. Масс-спектр (HRMS-ESI), m/z : 335.1387 $[M + H]^+$ (вычислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$: 335.1390).

Этил-(2E)-3-[5-(2-гидрокси-5-фторфенил)-1-фенил-1H-пиразол-4-ил]проп-2-еноат (4б). Выход 99%, т. пл. 181–183°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.21 т (3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, J 7.0), 4.12 к (2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, J 7.0), 6.42 д (1H, $\text{CH}=\text{CH}$, J 15.8), 6.89 д.д (1H, H^3 , J 4.8, 9.0), 7.04 д.д (1H, H^6 , J 3.0, 8.8), 7.15–7.21 м (2H, $\text{CH}=\text{CH}$, H^4), 7.28–7.40 м (5H, Ph), 8.38 с (1H, H^3), 9.88 с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д. (J , Гц): 14.65, 60.26, 116.28, 116.77 д ($^3J_{\text{CF}}$ 8.1), 117.48 д ($^3J_{\text{CF}}$ 7.4), 118.20 д ($^2J_{\text{CF}}$ 24.2), 118.31 д ($^2J_{\text{CF}}$ 22.2), 118.77, 124.14 (2C), 128.04, 129.34 (2C), 135.24, 139.61, 139.67, 139.94, 152.44, 155.36 д ($^1J_{\text{CF}}$ 235.6), 166.95. Масс-спектр (HRMS-ESI), m/z : 353.1281 $[M + H]^+$ (вычислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{FN}_2\text{O}_3$: 353.1296).

Этил-(2E)-3-[5-(2-гидрокси-5-хлорфенил)-1-фенил-1H-пиразол-4-ил]проп-2-еноат (4в). Выход 90%, т. пл. 202–204°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.21 т (3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, J 7.0), 4.12 к (2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, J 7.0), 6.42 д (1H, $\text{CH}=\text{CH}$, J 15.8), 6.91 д (1H, H^3 , J 8.8), 7.16 д (1H, $\text{CH}=\text{CH}$, J 15.8), 7.22 д (1H, H^6 , J 2.5), 7.27–7.40 м (6H, H^4 , Ph), 8.38 с (1H, H^3), 10.23 с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 14.66, 60.28, 116.36, 117.75, 118.09, 118.82, 122.97, 124.12 (2C), 128.09, 129.38 (2C), 131.30, 131.52, 135.14, 139.37, 139.70, 139.93, 155.05, 166.94. Масс-спектр (HRMS-ESI), m/z : 369.1002 $[M + H]^+$ (вычислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}_3$: 369.1000).

Этил-(2E)-3-[5-(5-бром-2-гидроксифенил)-1-фенил-1H-пиразол-4-ил]проп-2-еноат (4г). Выход 97%, т. пл. 202–203°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.21 т (3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, J 7.0), 4.12 к (2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, J 7.0), 6.42 д (1H, $\text{CH}=\text{CH}$, J 15.9), 6.87 д (1H, H^3 , J 8.8), 7.16 д (1H, $\text{CH}=\text{CH}$, J 15.9), 7.27–7.40 м (6H, H^6 , Ph), 7.47 д.д (1H, H^4 , J 2.5, 8.8), 8.38 с (1H, H^3), 10.21 уш. с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 14.66, 60.28, 110.37, 116.34, 118.31, 118.57, 118.82, 124.12 (2C), 128.09, 129.38 (2C), 134.06, 134.38, 135.13, 139.29, 139.70, 139.93, 155.48, 166.93. Масс-спектр (HRMS-ESI), m/z : 413.0491 $[M + H]^+$ (вычислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{BrN}_2\text{O}_3$: 413.0495).

Этил-(2E)-3-[5-(2-гидрокси-5-метилфенил)-1-фенил-1H-пиразол-4-ил]проп-2-еноат (4д). Выход 80%, т. пл. 77–79°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.21 т (3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, J 7.0), 2.18 с (3H, CH_3) 4.11 к (2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, J 7.0), 6.39 д (1H, $\text{CH}=\text{CH}$, J 15.9), 6.81 д (1H, H^3 , J 8.3), 6.90 с (1H, H^6), 7.11 д (1H, H^4 , J 8.3), 7.18 д (1H, $\text{CH}=\text{CH}$, J 15.9), 7.28–7.37 м (5H, Ph), 8.35 с (1H, H^3), 9.61 с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 14.66, 20.38, 60.20, 115.67, 115.77, 116.33, 118.62, 123.86 (2C), 127.78, 128.30, 129.26 (2C), 132.01, 132.26, 135.66, 139.59, 140.19, 141.12, 153.72, 167.03. Масс-спектр (HRMS-ESI), m/z : 349.1556 $[M + H]^+$ (вычислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$: 349.1547).

Этил-(2E)-3-[5-(2-гидрокси-5-метоксифенил)-1-фенил-1H-пиразол-4-ил]проп-2-еноат (4е). Выход 76%, т. пл. 110–111°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.21 т (3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, J 7.1), 3.62 с (3H, CH_3O) 4.12 к (2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, J 7.1), 6.40 д (1H, $\text{CH}=\text{CH}$, J 15.9), 6.66 д (1H, H^6 , J 2.9), 6.83 д (1H, H^3 , J 8.9), 6.91 д.д (1H, H^4 , J 2.9, 8.9), 7.22 д (1H, $\text{CH}=\text{CH}$, J 15.9), 7.28–7.38 м (5H, Ph), 8.35 с (1H, H^3), 9.38 с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 14.67, 55.94, 60.22, 115.87, 116.25, 116.72, 116.82, 117.29, 118.61, 124.08 (2C), 127.88, 129.28 (2C), 135.64, 139.58, 140.11, 140.76, 149.74, 152.32, 167.02. Масс-спектр (HRMS-ESI), m/z : 365.1489 $[M + H]^+$ (вычислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4$: 365.1496).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Кустин Роман Петрович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6595-4057>

Чернов Никита Максимович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1278-8109>

Шутов Роман Вадимович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7288-0225>

Яковлев Игорь Павлович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3502-4881>

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Синтетическая часть работы выполнена в рамках государственного задания Министерства здравоохранения России (№ АААА-А20-120121790030-8). Анализ соединений выполнен с использованием оборудования Аналитического центра Санкт-Петербургского химико-фармацевтического университета Министерства здравоохранения России при финансовой поддержке Министерства образования и науки России (проект № 075-15-2021-685).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Badran A.S., Ibrahim M.A., Ahmed A.* // Synth. Commun. 2021. Vol. 51. N 12. P. 1868. doi 10.1080/00397911.2021.1910961
2. *Ibrahim M.A., Alnamer Y.A.* // J. Heterocycl. Chem. 2019. Vol. 56. N 9. P. 2341. doi 10.1002/jhet.3620
3. *Ibrahim M.A., El-Kazak A.M.* // J. Heterocycl. Chem. 2019. Vol. 56. N 3. P. 1075. doi 10.1002/jhet.3495
4. *Langer P.* // Synlett. 2022. Vol. 33. N 03. P. 207. doi 10.1055/s-0040-1719830
5. *Ramadan S.K., El-Helw E.A.E.* // J. Chem. Res. 2018. Vol. 42. N 6. P. 332. doi 10.3184/174751918X15295796734379
6. *Ziarani G.M., Mofatehnia P., Mohajer F., Moradi R.* // Heterocycles. 2020. Vol. 100. N 7. P. 993. doi 10.3987/REV-20-926
7. *Santos C.M.M., Silva V.L.M., Silva A.M.S.* // Molecules. 2017. Vol. 22. N 10. P. 1665. doi 10.3390/molecules22101665
8. *Ibrahim M.A., Ali T.E., El-Kazak A.M., Mohamed A.M.* // J. Heterocycl. Chem. 2015. Vol. 52. N 3. P. 815. doi 10.1002/jhet.2195
9. *Reddy G.J., Latha D., Thirupathaiah C., Rao K.S.* // Heterocycl. Commun. 2003. Vol. 9. N 4. P. 391. doi 10.1515/HC.2003.9.4.391
10. *Sepay N., Dey S.P.* // J. Heterocycl. Chem. 2014. Vol. 51. N S1. P. E1. doi 10.1002/jhet.2001
11. *Alizadeh A., Rezaieyehraad R.* // J. Sulfur Chem. 2022. Vol. 43. N 3. P. 264. doi 10.1080/17415993.2021.2007920
12. *Abass M., Abdel-Megid M., Hassan M.* // Synthetic Comm. 2007. Vol. 37. N 2. P. 329. doi 10.1080/00397910601033930
13. *Korzhenko K.S., Osipov D.V., Osyanin V.A., Klimochkin Y.N.* // SynOpen. 2019. Vol. 3. P. 164. doi 10.1055/s-0039-1690339
14. *Petersen U., Heitzer H.* // Lieb. Ann. Chem. 1976. N 9. P. 1663. doi 10.1002/jlac.197619760914
15. *Plaskon A.S., Grygorenko O.O., Ryabukhin S.V.* // Tetrahedron. 2012. Vol. 68. N 13. P. 2743. doi 10.1016/j.tet.2012.01.077
16. *Chernov N.M., Shutov R.V., Potapova A.E., Yakovlev I.P.* // Synthesis. 2020. Vol. 52. N 01. P. 40. doi 10.1055/s-0039-1690723.
17. *Chernov N.M., Shutov R.V., Sipkina N.Yu., Krivchun M.N., Yakovlev I.P.* // ChemPlusChem. 2021. Vol. 86. N 9. P. 1256. doi 10.1002/cplu.202100296.
18. *Chand K., Prasad S., Tiwari R.K., Shirazi A.N., Kumar S., Parang K., Sharma S.K.* // Bioorg. Chem. 2014. Vol. 53. P 75. doi 10.1016/j.bioorg.2014.02.001
19. *Sosnovskikh V.Y.* // SynOpen. 2021. Vol. 5. P. 255. doi 10.1055/a-1589-9556

Reactions of Ethyl 3-(4-Oxo-4H-chromen-3-yl)prop-2-enoates with 1,2-Binucleophiles

R. P. Kustin^a, N. M. Chernov^{a,*}, R. V. Shutov^a, and I. P. Yakovlev^a

^a St. Petersburg State Chemical Pharmaceutical University, St. Petersburg, 197376 Russia

*e-mail: nikita.chernov@pharminnotech.com

Received June 16, 2022; revised July 14, 2022; accepted July 21, 2022

Reactions of ethyl 3-(4-oxo-4H-chromen-3-yl)prop-2-enoates with 1,2-binucleophilic agents (hydrazine, phenylhydrazine, hydroxylamine) leads to the formation of some new pyrazole and isoxazole derivatives. The reactions proceed under mild conditions (ethanol, room temperature) to form the title products with high yields (71–99%).

Keywords: 4H-chromen-4-one, hydrazine, hydroxylamine, pyrazole, isoxazole, ANRORC reaction