

# СИНТЕЗ И МОДИФИКАЦИЯ ГЕТЕРОКОНДЕНСИРОВАННЫХ ПИРАЗОЛОВ, ПОЛУЧЕННЫХ ИЗ МЕТИЛ-1-(2-ОКСО- 2-ФЕНИЛЭТИЛ)-3-ФЕНИЛ-1*H*-ПИРАЗОЛ- 5-КАРБОКСИЛАТА

© 2020 г. А. О. Харанеко, Т. М. Пехтерева, О. И. Харанеко\*

ГУ «Институт физико-органической химии и углехимии им. Л.М. Литвиненко»,  
83114, Украина, г. Донецк, ул. Р. Люксембург 70  
\*e-mail: o\_kharaneko@mail.ru

Поступила в редакцию 01 октября 2019 г.  
После доработки 10 февраля 2020 г.  
Принята к публикации 18 февраля 2020 г.

Предложен модифицированный метод синтеза 2,7-дифенил-5,8-дигидро-4*H*-пиразоло[5,1-*d*][1,2,5]-триазепин-4-она, показана возможность трансформации этой системы в пиразоло[1,5-*a*]пиразиновую, изучены реакции функционализации в положении С<sup>4</sup> триазепинового цикла, а также аннелирования тетразольного и триазольного циклов по грани С<sup>4</sup>–N<sup>5</sup> семичленного кольца.

**Ключевые слова:** 5,8-дигидро-4*H*-пиразоло[5,1-*d*][1,2,5]триазепин-4-он, пиразоло[1,5-*a*]пиразин-4-ол, пиразоло[1,5-*a*]пиразин-4(5*H*)-он, 5-аминопиразоло[1,5-*a*]пиразин-4(5*H*)-он, 5,8-дигидро-4*H*-пиразоло[5,1-*d*][1,2,5]триазепин-4-тион, 4-(метилтио)-8*H*-пиразоло[5,1-*d*][1,2,5]триазепин, 4-морфин-4ил-8*H*-пиразоло[5,1-*d*][1,2,5]триазепин, 4-гидразино-8*H*-пиразоло[5,1-*d*][1,2,5]триазепин, 7*H*-пиразоло[5,1-*d*][1,2,4]триазоло[4,3-*b*][1,2,5]триазепин, 7*H*-пиразоло[5,1-*d*]тетразоло[1,5-*b*][1,2,5]-триазепин.

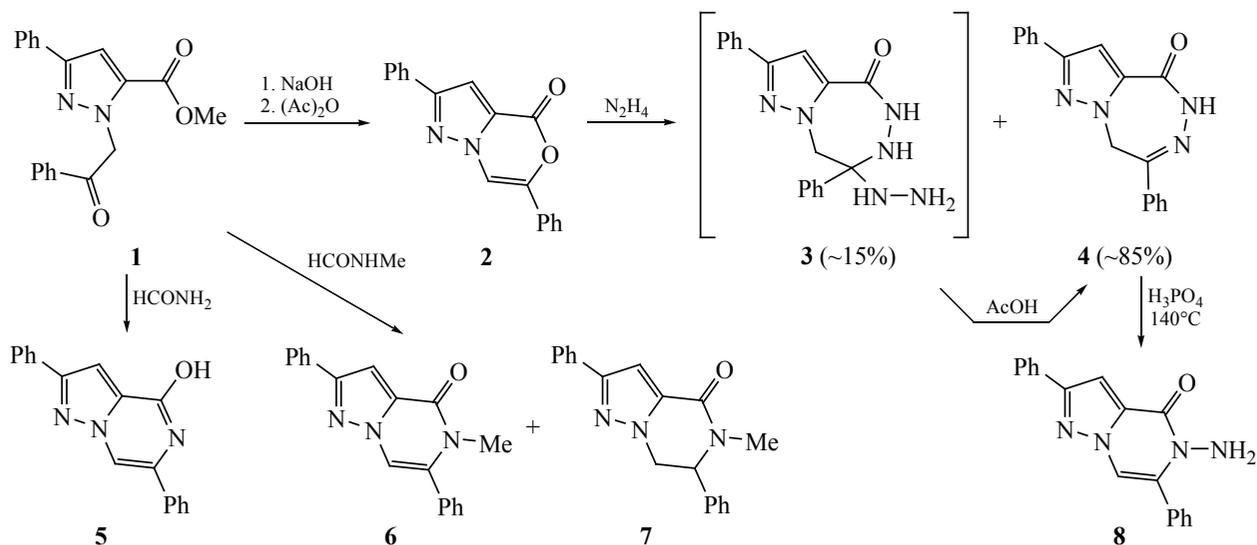
DOI: 10.31857/S051474922004014X

Производные метил-1-(2-оксо-2-арилэтил)-1*H*-пиразол-5-карбоксилата формально можно рассматривать как 1,5-дикарбонильные соединения. Это открывает широкие возможности молекулярного дизайна и получения новых гетероконденсированных соединений, представляющих интерес для биологического скрининга. Например, были получены пиразоло[5,1-*c*][1,4]оксазины и пиразоло[5,1-*d*][1,2,5]триазепин-4-оны с арильным, метильным и карбогидразидным заместителями в положении 2 пиразолооксазинового и пиразолотриазепинового ядер [1–3]. Установлено, что 2,7-диарил-5,8-дигидро-4*H*-пиразоло[5,1-*d*][1,2,5]триазепин-4-оны ингибируют апоптоз эндотелиальных клеток [2].

В продолжение наших исследований синтетических возможностей производных метил-1-(2-оксо-2-фенилэтил)-1*H*-пиразол-5-карбоксилата и с учетом способности 1,5-дикарбонильных соединений к пиридиновой гетероциклизации представляло интерес осуществить синтез структур с пиразоло[1,5-*a*]пиразиновым каркасом. Такие соединения представляют несомненный интерес, так как среди них были найдены препараты против ВИЧ-1, для профилактики и лечения некоторых гематологических заболеваний, диабета [4, 5].

Цель настоящей работы – изучение реакций метил-1-(2-оксо-2-фенилэтил)-3-фенил-1*H*-пиразол-5-карбоксилата (1) с *N*-нуклеофилами и модификация структуры 2,7-дифенил-5,8-дигидро-4*H*-пиразоло[5,1-*d*][1,2,5]триазепин-4-она по се-

Схема 1.



мичленному циклу, а именно по связи C<sup>4</sup>–C<sup>5</sup> триазепинового цикла.

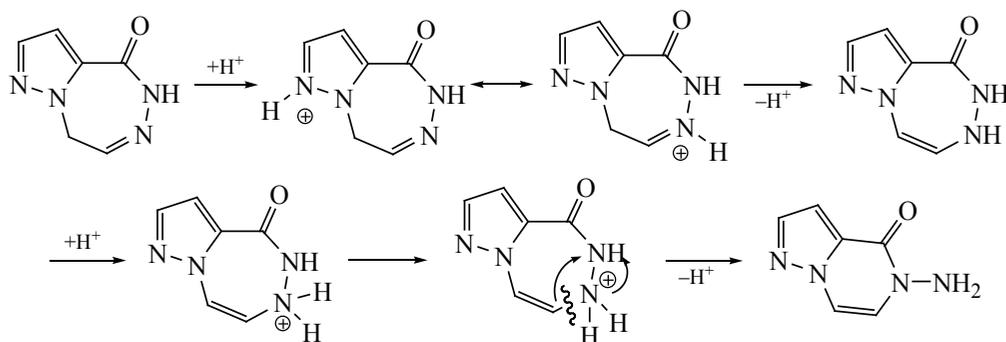
Впервые производные 2,7-дифенил-5,8-дигидро-4*H*-пиразоло[5,1-*d*][1,2,5]триазепин-4-она **4** были получены [1, 2] из 2,6-дифенил-4*H*-пиразоло[1,5-*a*][1,4]оксазин-4-онов под действием гидразина с выходом 68–82%. Мы нашли, что в этой системе, наряду с пиразолотриазепином **4**, также образуется 7-гидразино-2,7-дифенил-5,6,7,8-тетрагидро-4*H*-пиразоло[5,1-*d*][1,2,5]триазепин-4-он (**3**), который при действии на него уксусной кислоты превращается в триазепинон **4**. Это позволило нам модифицировать методику синтеза [2] и получить целевой триазепинон **4** с выходом 96% (схема 1).

Известно, что 1,2,5-триазепиновый цикл, также, как и 1,2-дiazепиновый, под действием соляной кислоты может сужаться до шестичлен-

ного с образованием *N*-аминопроизводных [6, 7]. Однако показано [3], что 1,2,5-триазепиновый цикл, сочлененный с пиразольным, оказался устойчивым при кипячении в соляной кислоте. Вместе с тем мы нашли, что при нагревании триазепинона **4** в течение 1 ч при 140°C в 85% H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> происходит сужение триазепинонового цикла и образуется 5-амино-2,6-дифенилпиразоло[1,5-*a*]пиразин-4(5*H*)-он (**8**). Эту реакцию можно рассматривать как новый метод синтеза производных пиразоло[1,5-*a*]пиразинов.

Приведен механизм сжатия триазепинонового цикла под действием следов кислоты, содержащихся в хлороформе, на примере 4-метил-2,5-дигидро-1*H*-пиролло[2,1-*d*][1,2,5]триазепин-1-она [6]. По мнению авторов [6], на первой стадии происходит протонирование по карбонильному атому кислорода триазепинонового цикла пирролотриа-

Схема 2.



зепина, хотя можно предположить, что протонирование скорее пойдёт по атому N<sup>3</sup> триазепинонового цикла, т.к. наибольшая электронная плотность локализована именно у этого атома азота. На схеме 2 представлен альтернативный механизм сжатия триазепинонового цикла для производных 5,8-дигидро-4*H*-пиразоло[5,1-*d*][1,2,5]триазепин-4-онов в кислой среде.

Считаем, что первоначальное протонирование атома азота пиразола объясняет большую устойчивость пиразолотриазепинона **4** в кислой среде по сравнению с пироло[2,1-*d*][1,2,5]триазепин-1-оном и 2,5-дигидро-1*H*-2,3-бензодиазепин-1-онами [7].

Пиразоло[1,5-*a*]пиазины также могут быть получены непосредственно из пиразола **1**. Так при кипячении в течение 1 ч в формамиде пиразол **1** количественно циклизуется в 2,6-дифенилпиразоло[1,5-*a*]пиазин-4-ол (**5**) и при дальнейшем кипячении остаётся неизменным. Пиразол **1** в кипящем *N*-метилформамиде в течение 1 ч даёт смесь 5-метил-2,6-дифенилпиразоло[1,5-*a*]пиазин-4(5*H*)-она (**6**) и 5-метил-2,6-дифенил-6,7-дигидропиразоло[1,5-*a*]пиазин-4(5*H*)-она (**7**) в соотношении ~72:28. Дальнейшее кипячение приводит к увеличению доли пиазинона **7**, и по истечении 20 ч пропорция меняется на противоположную: соотношение соединений **6**:**7** в смеси составляет ~30:70. По сути, это – реакция Лейкарта–Валлаха (Leuckart–Wallach). По-видимому, сам процесс восстановления пиазинона **6** в пиазинон **7** определяется скоростью дециклизации образовавшегося пиазинона **6** с дальнейшим его восстановлением и замыканием в пиазинон **7** (схема 3).

Известно [8], что гетероконденсированные 1,2,5-триазепинтионы отличаются более высокой реакционной способностью, чем соответствующие

триазепиноны. Это позволяет осуществить структурную модификацию семичленного цикла как по атому серы, так и по грани C<sup>4</sup>–N<sup>5</sup> триазепинового кольца, и расширить круг классов соединений, содержащих фрагмент пиразоло-1,2,5-триазепина.

При действии реагента (Lawson's) Лауссона (LR) на пиразолотриазепинон **4** с высоким выходом образуется 2,7-дифенил-5,8-дигидро-4*H*-пиразоло[5,1-*d*][1,2,5]триазепин-4-тион (**9**) (схема 4).

При алкилировании триазепинтиона **9** диметилсульфатом образуется 4-(метилтио)-2,7-дифенил-8*H*-пиразоло[5,1-*d*][1,2,5]триазепин (**10**). В спектре ЯМР <sup>1</sup>H соединения **10** *o*-протоны фенильного заместителя, находящегося у триазепинонового ядра, проявляются двумя дублетами в области 7.96 м.д с КССВ 6.8 Гц, что говорит об их неэквивалентности. Протоны в *para*- и *meta*-положениях этого же фенильного ядра проявляются узким мультиплетом в области 7.45–7.48 м.д.

Атом серы в пиразолотриазепинтионе **9** легко замещается на вторичный амин, например, морфолин, с образованием 4-морфолин-4-ил-2,7-дифенил-8*H*-пиразоло[5,1-*d*][1,2,5]триазепина (**11**).

В реакции пиразолотриазепинтиона **9** с гидразином образуется 4-гидразино-2,7-дифенил-8*H*-пиразоло[5,1-*d*][1,2,5]триазепин (**12**), который в реакции с хлорангидридами уксусной и *para*-метоксибензойной кислот даёт 3-триметил-6,10-дифенил-7*H*-пиразоло[5,1-*d*][1,2,4]триазоло[4,3-*b*][1,2,5]триазепин (**13a**) и 3-(4-метоксифенил)-6,10-дифенил-7*H*-пиразоло[5,1-*d*][1,2,4]триазоло[4,3-*b*][1,2,5]триазепин (**13b**) соответственно. С азотистой кислотой пиразолотриазепин **12** даёт 6,10-дифенил-7*H*-пиразоло[5,1-*d*]тетразоло[1,5-*b*][1,2,5]триазепин (**14**).

Схема 3.

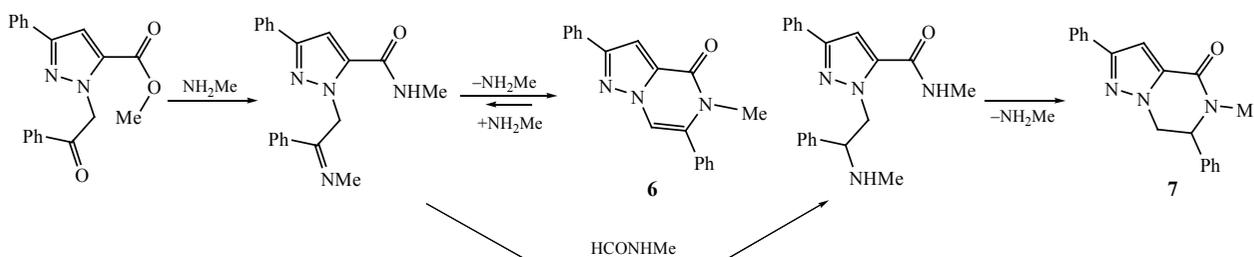
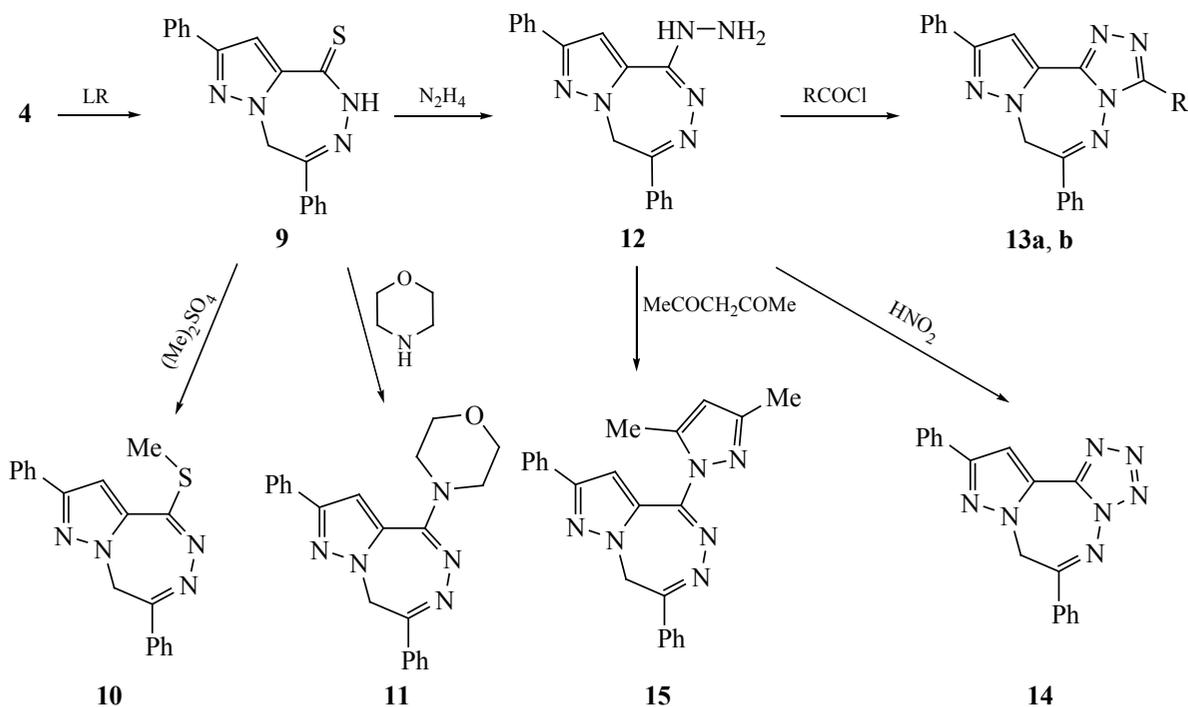


Схема 4.



Пентан-2,4-дион с пиразолотриазепингидразином **12** в диоксане дает 4-(3,5-диметил-1*H*-пиразол-1-ил)-2,7-дифенил-8*H*-пиразоло[5,1-*d*][1,2,5]-триазепин (**15**) (схема 5). Применяв в качестве растворителя этилцеллозольв, мы неожиданно получили пиразолотриазолотриазепин **13a**.

По-нашему мнению, это можно объяснить существованием различных форм гидразона пентан-2,4-диона **12** в полярном и неполярном растворителе. По сути, в этилцеллозольве после образования гидразона происходит кетонное расщепление гидразона пентан-2,4-диона с замыканием триазольного цикла и выделением ацетона

(схема 6). Хотя пиразолотриазепин-гидразин **12** не обладает высокой основностью, но конфигурация атомов азота в соединении **12**, по-видимому, благоприятствует такому расщеплению гидразона пентан-2,4-диона.

Пиразолотриазепинтион **9** (схема 5) реагирует с пиразолотриазепингидразином **12** с образованием 4,4'-гидразино-1,2-диилбис(2,7-дифенил-8*H*-пиразоло[5,1-*d*][1,2,5]триазепина (**16**).

Этот факт необходимо принимать во внимание при синтезе пиразолотриазепин-гидразина **12** из пиразолотриазепинтиона **9** и использовать не менее чем 20-кратный избыток гидразингидрата.

Схема 5.

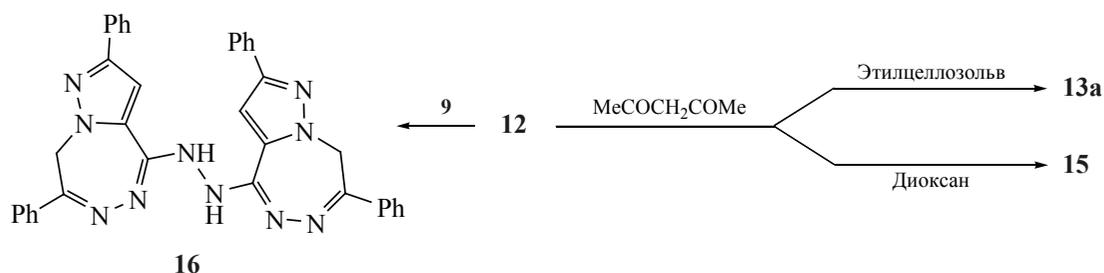
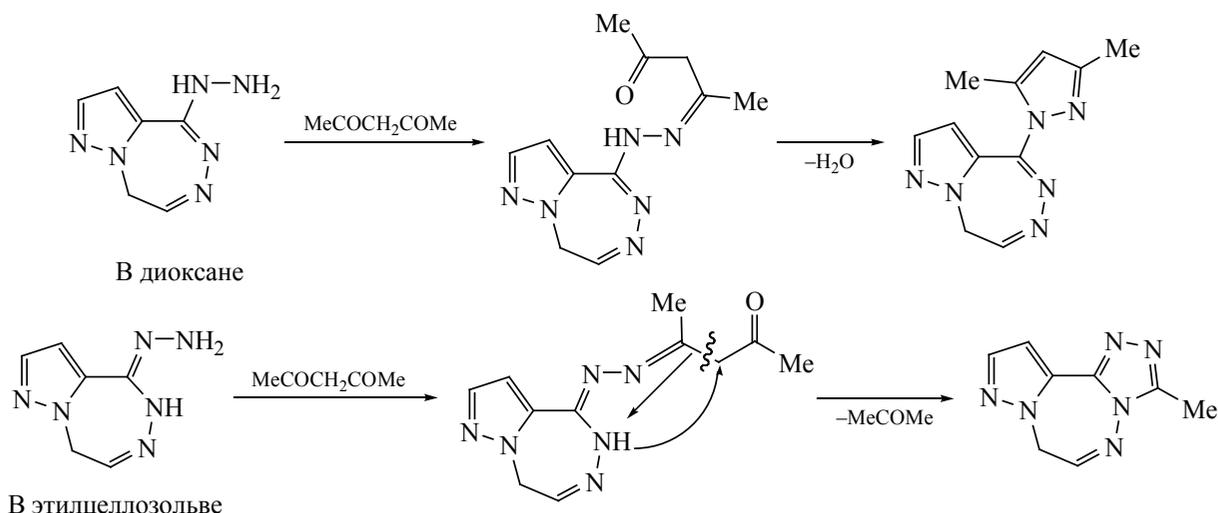


Схема 6.



Таким образом, в настоящей работе предложена усовершенствованная методика синтеза пиразолотриазепинона **4**, найдены условия сужения триазепинонового цикла, сочлененного с пиразольным, аминированием пиразолотриазепинтиона **9** получены пиразолотриазепиногидразин **11** и пиразолотриазепин **12**, осуществлено аннелирование пиразолотриазепина по грани C<sup>4</sup>-N<sup>5</sup> триазепина.

#### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C записаны на приборе BRUKER AVANCE II (Германия) (400 и 100 МГц, соответственно) в ДМСО-*d*<sub>6</sub>, внутренний стандарт ТМС. ИК спектры записаны на приборе IR-75 (Германия) в таблетке из КВг. Температуры плавления синтезированных соединений определены на нагревательном приборе типа Voetius и не подвергались коррекции. В синтезах использовали коммерческие реактивы марок «хч», «чда», а также фирмы Aldrich.

**2,7-Дифенил-5,8-дигидро-4H-пиразоло[5,1-*d*][1,2,5]триазепин-4-он (4).** Смесь 3.35 г (11.63 ммоль) 2,6-дифенил-4H-пиразоло[5,1-*c*]-[1,4]оксазин-4-она (**2**) и 1.2 мл (24.0 ммоль) гидразингидрата кипятили 4 ч в 10 мл этилцеллозольва. К горячей смеси добавляли 1.5 мл уксусной кислоты и продолжали кипячение ещё 30 мин. После охлаждения к смеси добавляли при перемешивании 80 мл воды. Выпавший осадок отфильтровывали и промывали водой. Выход 3.4 г (97%), бесцветные кристаллы, т.пл. 227–228°C (230–232°C [2]).

Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.д.: 5.53 с (2H, CH<sub>2</sub>), 7.27 с (1H, CH), 7.28 т (1H, Ph, *J* 7.6 Гц), 7.37 т (2H, Ph, *J* 7.2 Гц), 7.40–7.48 м (3H, Ph), 7.81 д (2H, Ph, *J* 7.2 Гц), 7.90 д (1H, Ph, *J* 6.8 Гц), 7.91 д (1H, Ph, *J* 6.8 Гц), 11.44 с (1H, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м.д.: 48.6 (CH<sub>2</sub>), 106.6 (CH), 125.2 (2C), 126.6 (2C), 127.7, 128.3 (2C), 128.5 (2C), 130.2, 132.0, 134.3, 137.1, 150.1, 154.4, 157.5 (CO). Найдено, %: С 71.50; Н 4.70; N 18.52; O 5.28. C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O. Вычислено, %: С 71.51; Н 4.67; N 18.53; O 5.29.

#### **2,6-Дифенилпиразоло[1,5-*a*]пиразин-4-ол (5).**

Смесь 0.5 г (1.56 ммоль) и 3 мл формамида кипятили 1 ч. Охлаждали и добавляли 8 мл воды. Осадок отфильтровывали и промывали водой. Выход 0.42 г (93%), мелкие бесцветные кристаллы, т.пл. 242–243°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.д.: 7.33 т (1H, Ph, *J* 6.8 Гц), 7.38 с (1H, CH), 7.40–7.49 м (5H, Ph), 7.73 д (2H, Ph, *J* 7.2 Гц), 7.91 с (1H, CH), 7.93 д (2H, Ph, *J* 7.6 Гц), 11.55 с (1H, OH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м.д.: 101.5 (CH), 107.9 (CH), 126.1 (2C), 126.7 (2C), 128.5, 128.9 (2C), 129.0 (3C), 129.2, 129.3, 131.7, 132.5, 134.2, 152.2, 156.12. Найдено, %: С 75.29; Н 4.60; N 14.59; O 5.52. C<sub>18</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O. Вычислено, %: С 75.25; Н 4.56; N 14.62; O 5.57.

**5-Метил-2,6-дифенилпиразоло[1,5-*a*]пиразин-4(5H)-он (6) и 5-метил-2,6-дифенил-6,7-дигидропиразоло[1,5-*a*]пиразин-4(5H)-он (7).** Смесь 0.5 г (1.56 ммоль) и 3 мл *N*-метилформамида кипятили 20 ч. Охлаждали и добавляли 10 мл воды. Выпавшую смолу отделяли декантированием и

добавляли к ней 1 мл метанола. Смесь нагревали до кипения и растворения смолы и оставляли на ночь. Выпавшие кристаллы отфильтровывали и промывали небольшим количеством метанола. Выход 0.19 г (40%), мелкие бесцветные кристаллы, т.пл. 154–156°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 3.02 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 4.52 д.д (1H,  $\text{CH}_2$ ,  $J$  13.4, 1.2 Гц), 4.80 д.д (1H,  $\text{CH}_2$ ,  $J$  13.4, 5.2 Гц), 5.15 к (1H,  $\text{CH}$ ,  $J$  3.2 Гц), 7.14–7.20 м (3H, Ph,  $\text{CH}$ ), 7.25 т (2H, Ph,  $J$  6.8 Гц), 7.27–7.37 м (4H, Ph), 7.77 д (2H, Ph,  $J$  7.6 Гц). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.д.: 33.0 ( $\text{CH}_3$ ), 52.6 ( $\text{CH}_2$ ), 60.7 ( $\text{CH}$ ), 104.0, 125.5 (2C), 126.5 (2C), 128.8 (2C), 129.0, 129.2 (2C), 129.8, 132.7, 135.6, 138.5, 151.0, 157.6. Найдено, %: С 75.26; Н 5.68; N 13.88; O 5.18.  $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}$ . Вычислено, %: С 75.23; Н 5.65; N 13.85; O 5.27.

Из маточного раствора полностью удаляли метанол в вакууме, добавляли 10 мл гептана и нагревали до кипения при перемешивании. Горячий гептановый раствор отделяли от нерастворившейся смолы и оставляли на ночь. Выпавшие кристаллы отфильтровывали и промывали гептаном. Выход соединения **6** 0.14 г (30%), мелкие бесцветные кристаллы, т.пл. 106–108°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 3.26 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 7.38–7.44 м (4H, Ph), 7.46–7.55 м (6H, Ph,  $\text{CH}$ ), 7.93 д (2H, Ph,  $J$  6.8 Гц). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.д.: 32.0 ( $\text{CH}_3$ ), 101.1, 109.3, 125.5 (2C), 127.9, 128.3 (2C), 128.4 (2C), 129.0, 129.2 (2C), 131.4, 131.7, 131.8, 133.0, 151.7, 154.8. Найдено, %: С 75.78; Н 5.05; N 13.97; O 5.50.  $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}$ . Вычислено, %: С 75.73; Н 5.02; N 13.94; O 5.31.

**5-Амино-2,6-дифенилпиразоло[1,5-*a*]пиразин-4(5H)-он (8)**. Смесь 0.1 г (0.33 ммоль) пиразолотриазепинона **4** и 0.5 мл 85%  $\text{H}_3\text{PO}_4$  нагревали при перемешивании до 140°C до растворения соединения **4**. Выдерживали при этой температуре 1 ч. Раствор разбавляли 5 мл воды и 30% водным аммиаком до рН ~ 9. Выпавшее масло при растирании закристаллизовывалось. Осадок отфильтровывали и после высушивания перекристаллизовывали из толуола. Выход 0.096 г (96%), мелкие бесцветные кристаллы, т.пл. 138–139°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 5.43 с (2H,  $\text{NH}_2$ ), 7.34 т (1H, Ph,  $J$  6.8 Гц), 7.38–7.52 м (6H, Ph,  $\text{CH}$ ), 7.57 с (1H,  $\text{CH}$ ), 7.62 т (2H, Ph,  $J$  3.6 Гц), 7.93 д (2H, Ph,  $J$  7.2 Гц). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.д.: 101.6, 109.3, 126.2 (3C), 128.1 (2C), 128.6, 128.9 (2C), 130.3 (2C), 132.2,

132.54, 133.0, 133.7, 152.5, 154.7. Найдено, %: С 71.52; Н 4.69; N 18.54; O 5.25.  $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}$ . Вычислено, %: С 71.51; Н 4.67; N 18.53; O 5.29.

**2,7-Дифенил-5,8-дигидро-4H-пиразоло[5,1-*d*][1,2,5]триазепин-4-тион (9)**. Смесь 3.0 г (9.97 ммоль) соединения **4** и 3 г (7.48 ммоль) реактива Лауссона кипятили 2 ч в 30 мл абсолютного толуола. Толуол полностью упаривали в вакууме и добавляли 30 мл метанола. Смесь кипятили еще 2 ч и оставляли на ночь. Выпавший осадок отфильтровывали и промывали метанолом. Выход 1.9 г (60%), мелкие желтые кристаллы, т.пл. 159–160°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 5.55 с (2H,  $\text{CH}_2$ ), 7.25–7.42 м (4H, Ph), 7.45–7.53 м (3H, Ph,  $\text{CH}$ ), 7.79 д (2H, Ph,  $J$  6.8 Гц), 7.97 д (2H, Ph,  $J$  4.0 Гц), 13.13 с (1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.д.: 49.4 ( $\text{CH}_2$ ), 110.5 ( $\text{CH}$ ), 125.7 (2C), 127.7 (2C), 128.3, 128.8 (2C), 129.2 (2C), 131.6, 132.4, 133.8, 142.3, 150.8, 158.8, 180.5. Найдено, %: С 67.92; Н 4.45; N 17.57; S 10.06.  $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{S}$ . Вычислено, %: С 67.90; Н 4.43; N 17.60; S 10.07.

**4-(Метилтио)-2,7-дифенил-8H-пиразоло[5,1-*d*][1,2,5]триазепин (10)**. К интенсивно перемешиваемой смеси 0.4 г (1.26 ммоль) соединения **9** и 0.1 г (2.52 ммоль) NaOH в 10 мл ацетона добавляли 0.19 мл (1.15 ммоль) диметилсульфата. Смесь перемешивали 1 ч при комнатной температуре, добавляли 30 мл воды, выпавший осадок отфильтровывали и промывали водой. Выход 0.41 г (98%), мелкие бледно-жёлтые игольчатые кристаллы, т.пл. 168–169°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 2.64 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.13 с (2H,  $\text{CH}_2$ ), 7.00 с (1H,  $\text{CH}$ ), 7.28 т (1H, Ph,  $J$  7.2 Гц), 7.37 т (2H, Ph,  $J$  7.6 Гц), 7.41–7.48 м (3H, Ph), 7.79 д (2H, Ph,  $J$  7.2 Гц), 7.91–8.00 м (2H, Ph). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.д.: 14.0 ( $\text{CH}_3$ ), 48.9 ( $\text{CH}_2$ ), 103.5 ( $\text{CH}$ ), 125.8 (2C), 127.4 (2C), 128.2, 128.8 (2C), 129.0 (2C), 130.8, 132.5, 134.7, 135.7, 147.3, 151.0, 152.9. Найдено, %: С 68.67; Н 4.88; N 16.86; S 9.59.  $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{S}$ . Вычислено, %: С 68.65; Н 4.85; N 16.85; S 9.65.

**4-Морфолин-4-ил-2,7-дифенил-8H-пиразоло[5,1-*d*][1,2,5]триазепин (11)**. Смесь 0.12 г (0.32 ммоль) соединения **9** и 0.5 мл морфолина кипятили 1 ч. После охлаждения добавляли 1 мл воды. Выпавшее масло при растирании закристаллизовывалось. Кристаллы отфильтровывали и промывали водой. Выход 0.13 г (93%), мелкие

желтые кристаллы, т.пл. 185–187°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 3.49–3.56 м (4H,  $2\text{CH}_2$ ), 3.64–3.73 м (2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.76–3.84 м (2H,  $\text{CH}_2$ ), 4.84 д (1H,  $\text{CH}_2$ ,  $J$  14.4 Гц), 5.64 д (1H,  $\text{CH}_2$ ,  $J$  14.4 Гц), 6.91 с (1H, CH), 7.27 т (2H, Ph,  $J$  7.2 Гц), 7.34 т (2H, Ph,  $J$  7.6 Гц), 7.39–7.46 м (3H, Ph), 7.78 д (2H, Ph,  $J$  7.2 Гц), 7.89 д (2H, Ph,  $J$  8.0 Гц). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.д.: 47.5 ( $2\text{CH}_2$ ), 47.8 ( $\text{CH}_2$ ), 65.9 ( $2\text{CH}_2$ ), 103.1 (CH), 125.3 (2C), 126.4 (2C), 127.6, 128.2 (2C), 128.3 (2C), 129.6, 131.2, 132.3, 135.0, 145.6, 150.3, 153.4. Найдено, %: C 71.15; H 5.73; N 18.82; O 4.30.  $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}$ . Вычислено, %: C 71.14; H 5.70; N 18.85; O 4.31.

**4-Гидразино-2,7-дифенил-8H-пиразоло[5,1-*d*][1,2,5]триазепин (12).** Смесь 1.15 г (3.63 ммоль) соединения **9** и 3.63 мл (72.55 ммоль) гидразингидрата кипятили при перемешивании в 19 мл этилцеллозольва. Смесь охлаждали, добавляли 80 мл воды и 3 г NaCl. Выпавший осадок отфильтровывали и промывали водой. Выход 1.03 г (90%), мелкие желтоватые игольчатые кристаллы, т.пл. 110–111°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 5.40 с (2H,  $\text{CH}_2$ ), 5.67 уш.с (2H,  $\text{NH}_2$ ), 6.78 с (1H, CH), 7.21 т (1H, Ph,  $J$  7.2 Гц), 7.31 т (2H, Ph,  $J$  7.6 Гц), 7.34–7.41 м (3H, Ph, CH), 7.72 д (2H, Ph,  $J$  7.6 Гц), 7.81 д (2H, Ph,  $J$  6.8 Гц), 9.28 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.д.: 47.6 ( $\text{CH}_2$ ), 101.9 (CH), 125.1 (2C), 126.0 (2C), 127.2, 128.1, 128.4, 129.4, 132.6, 134.7, 135.2, 137.9, 149.3, 154.8. Найдено, %: C 68.37; H 5.14; N 26.49.  $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_6$ . Вычислено, %: C 68.34; H 5.10; N 26.56.

**3-Метил-6,10-дифенил-7H-пиразоло[5,1-*d*][1,2,4]триазоло[4,3-*b*][1,2,5]триазепин дигидрохлорид (13a) и 3-(4-метоксифенил)-6,10-дифенил-7H-пиразоло[5,1-*d*][1,2,4]триазоло[4,3-*b*][1,2,5]триазепин дигидрохлорид (13b) (общая методика).** К раствору 0.1 г (0.316 ммоль) соединения **12** в 0.2 мл абсолютного диоксана добавляли 0.05 мл (0.633 ммоль) ацетилхлорида (**a**) или 0.11 мл (0.633 ммоль) 4-метоксибензоилхлорида (**b**). Смесь кипятили 5 мин, насыщали раствор газообразным HCl и продолжали кипячение в течение еще 2 ч. К раствору добавляли 10 мл диэтилового эфира и оставляли на 1 ч. Выпавшую смолу отделяли декантацией и добавляли к ней 0.3 мл пропанола-2. При нагревании и растирании масло растворялось, и начинали выпадать бесцветные мелкие кристаллы. Через 1 ч осадок отфильтровывали и промывали пропанола-2. Выход соеди-

нения **13a** 0.056 г (43%), мелкие бесцветные кристаллы, т.пл. 194–195°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 2.69 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 5.76 с (2H,  $\text{CH}_2$ ), 7.30 т (1H, Ph,  $J$  7.2 Гц), 7.31–7.45 м (3H, 3H, Ph, CH), 7.50–7.62 м (3H, Ph), 7.84 д (2H, Ph,  $J$  7.6 Гц), 8.13 д (2H, Ph,  $J$  7.2 Гц). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.д.: 9.9 ( $\text{CH}_3$ ), 48.6 ( $\text{CH}_2$ ), 103.9 (CH), 125.3 (2C), 127.9, 128.0 (2C), 128.3 (2C), 128.8 (2C), 130.3, 131.8, 132.2, 133.0, 140.6, 151.4, 151.7, 161.3. Найдено, %: C 58.10; H 4.41; Cl 17.13; N 20.36.  $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_6 \cdot 2\text{HCl}$ . Вычислено, %: C 58.12; H 4.39; Cl 17.16; N 20.33.

Выход соединения **13b** 0.062 г (39%), мелкие бесцветные кристаллы, т.пл. 205–206°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 3.88 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 5.81 с (2H,  $\text{CH}_2$ ), 7.07 д (2H, Ph,  $J$  8.8 Гц), 7.30 т (1H, Ph,  $J$  7.6 Гц), 7.32–7.42 м (3H, Ph, CH), 7.51–7.62 м (3H, Ph), 7.86 д (2H, Ph,  $J$  7.6 Гц), 7.97 д (2H, Ph,  $J$  8.8 Гц), 8.08 д (2H, Ph,  $J$  6.8 Гц). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.д.: 48.4 ( $\text{CH}_2$ ), 55.0 ( $\text{CH}_3$ ), 103.4 (CH), 113.7, 117.9, 125.3 (2C), 127.7, 127.8 (2C), 128.3 (2C), 128.8 (2C), 130.3 (2C), 131.0 (2C), 131.8, 132.0, 133.3, 141.5, 151.2, 152.8, 160.5, 160.9. Найдено, %: C 61.80; H 4.43; Cl 14.01; N 16.67; O 3.09.  $\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O} \cdot 2\text{HCl}$ . Вычислено, %: C 61.79; H 4.39; Cl 14.03; N 16.63; O 3.17.

**3-Метил-6,10-дифенил-7H-пиразоло[5,1-*d*][1,2,4]триазоло[4,3-*b*][1,2,5]триазепин (13a) (альтернативный метод).** Смесь 0.1 г (0.316 ммоль) соединения **12** и 0.06 мл (0.60 ммоль) пентан-2,4-диона кипятили 1 ч в 0.4 мл этилцеллозольва. Растворитель отгоняли в вакууме, к остатку добавляли 0.1 мл метанола и нагревали до кипения. При растирании маслянистого остатка началась кристаллизация. Выпавшие кристаллы отфильтровывали и промывали метанолом. Выход 0.053 г (49%), мелкие бесцветные кристаллы, т.пл. 176–178°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 2.59 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 5.68 с (2H,  $\text{CH}_2$ ), 7.25–7.35 м (2H, Ph, CH), 7.39 т (2H, Ph,  $J$  7.2 Гц), 7.53–7.62 м (3H, Ph), 7.85 д (2H, Ph,  $J$  7.2 Гц), 8.11 д (2H, Ph,  $J$  6.8 Гц). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.д.: 10.1 ( $\text{CH}_3$ ), 48.4 ( $\text{CH}_2$ ), 103.0 (CH), 125.3 (2C), 127.8 (3C), 128.3 (2C), 128.8 (2C), 131.4, 131.8, 132.0, 133.4, 140.7, 151.1, 151.6, 159.4. Найдено, %: C 70.59; H 4.73; N 24.68.  $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_6$ . Вычислено, %: C 70.57; H 4.74; N 24.69.

**6,10-Дифенил-7H-пиразоло[5,1-*d*]тетразоло[1,5-*b*][1,2,5]триазепин (14).** К раствору 0.1 г (0.316 ммоль) соединения **12** в 1 мл уксусной кис-

лоты в один приём добавляли 0.03 г (0.32 ммоль)  $\text{NaNO}_2$  и перемешивали 1 ч при комнатной температуре. Осадок отфильтровывали, промывали небольшим количеством уксусной кислоты и водой. Выход 0.059 г (57%), мелкие бесцветные кристаллы, т.пл. 206–207°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 5.83 с (2H,  $\text{CH}_2$ ), 7.30 т (1H, Ph,  $J$  7.2 Гц), 7.38 т (2H, Ph,  $J$  7.6 Гц), 7.51–7.61 м (3H, Ph, CH), 7.64 т (1H, Ph,  $J$  7.2 Гц), 7.85 д (2H, Ph,  $J$  7.2 Гц), 8.16 д (2H, Ph,  $J$  7.2 Гц). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.д.: 49.5 ( $\text{CH}_2$ ), 105.5 (CH), 125.9 (2C), 128.6, 128.9, 129.0 (4C), 129.5 (2C), 132.0, 133.0, 133.3, 141.7, 152.5, 162.0. Найдено, %: С 66.07; Н 4.03; N 29.90.  $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{N}_7$ . Вычислено, %: С 66.05; Н 4.00; N 29.95.

**4-(3,5-Диметил-1H-пиразол-1-ил)-2,7-дифенил-8H-пиразоло[5,1-d][1,2,5]триазепин (15).**

Смесь 0.05 г (0.158 ммоль) соединения **12** и 0.025 мл (0.25 ммоль) пентан-2,4-диона в 0.25 мл диоксиана кипятили 4 ч. Смесь разбавляли 0.5 мл воды, жёлтую смолу отделяли декантацией. К смоле добавляли 0.25 мл метанола и растворяли при нагревании. Из раствора при охлаждении выпадал осадок. Осадок отфильтровывали и промывали метанолом. Выход 0.031 г (52%), мелкие бесцветные кристаллы, т.пл. 170–172°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 2.20 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.70 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 4.94 уш.с (1H,  $\text{CH}_2$ ), 5.93 уш.с (1H,  $\text{CH}_2$ ), 6.12 с (1H, CH), 6.89 с (1H, CH), 7.28 т (1H, Ph,  $J$  7.2 Гц), 7.37 т (2H, Ph,  $J$  7.6 Гц), 7.47–7.50 м (3H, Ph), 7.78 д (2H, Ph,  $J$  7.6 Гц), 7.95–8.12 м (2H, Ph). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.д.: 13.4 ( $\text{CH}_3$ ), 13.6 ( $\text{CH}_3$ ), 48.8 ( $\text{CH}_2$ ), 105.6 (CH), 109.2 (CH), 125.3 (2C), 127.1 (2C), 127.6, 128.3 (2C), 128.5 (2C), 128.8, 130.5, 132.2, 133.7, 139.2, 142.2, 149.7, 150.3, 153.2. Найдено, %: С 72.65; Н 5.27; N 22.08.  $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{N}_6$ . Вычислено, %: С 72.61; Н 5.30; N 22.09.

**4,4'-Гидразин-1,2-диилбис(2,7-дифенил-8H-пиразоло[5,1-d][1,2,5]триазепин) (16).**

Смесь 0.05 г (0.16 ммоль) соединения **9** и 0.06 г (0.19 ммоль) соединения **12** кипятили 4 ч в 0.2 мл этилцеллозольва. Смесь охлаждали и постепенно при растирании выпадающего осадка разбавляли 2 мл воды. Осадок отфильтровывали и промывали водой. Выход 0.091 г (96%), мелкие

жёлтые кристаллы, т.пл. 88–92°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 5.56 с (4H,  $2\text{CH}_2$ ), 7.25–7.39 м (8H, Ph,  $2\text{CH}$ ), 7.48–7.55 м (6H, Ph), 7.79 д (4H, Ph,  $J$  7.2 Гц), 7.98 д (4H, Ph,  $J$  5.6 Гц), 13.12 с (2H,  $2\text{NH}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.д.: 49.4 ( $2\text{CH}_2$ ), 110.5 ( $2\text{CH}$ ), 125.7 (4C), 127.7 (4C), 128.3 (2C), 128.8 (4C), 129.2 (4C), 131.6 (2C), 132.4 (2C), 142.3 (2C), 150.8 (2C), 158.9 (2C), 180.5 (2C). Найдено, %: С 72.02; Н 4.75; N 23.23.  $\text{C}_{38}\text{H}_{28}\text{N}_{10}$ . Вычислено, %: С 71.98; Н 4.70; N 23.32.

**КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ**

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

- Zheng L.-W., Zhao B.-X., Liu Y.-R. *J. Heterocycl. Chem.* **2012**, *49*, 691–695. doi 10.1002/jhet.833
- Zheng L.-W., Xuan H.-Z., Liu Y.-R., Zhao B.-X., Liu J.-T., Miao J.-Y. *Helvetica Chim. Acta.* **2012**, *95*, 134–143. doi 10.1002/hlca.201100249
- Харанеко А.О., Харанеко О.И. *ЖОрХ.* 2018, *54*, 738–742. [Kharaneko A.O., Kharaneko O.I. *Russ. J. Org. Chem.* 2018, *54*, 742–746.] doi 10.1134/S1070428018050111
- Zheng L.-W., Shao J.-H., Zhao B.-X., Miao J.-Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 3909–3913. doi 10.1016/j.bmcl.2011.05.035
- Заремба О.В., Горобец Н.Ю., Коваленко С.С., Друшляк О.Г., Гревцов О.Ю., Ловаленко С.М. *ХГС.* **2013**, *49*, 980–986. [Zaremba O.V., Gorobets N.Yu., Kovalenko S.S., Drushlyak O.G., Grevtsov O.Yu., Kovalenko S.M. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2013**, *49*, 915–921.] doi 10.1007/s10593-013-1326-x
- Menges N., Sari O., Abdullayev Y., Erdem S.S., Balci M. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 5184–5195. doi 10.1021/jo4001228
- Харанеко О.И., Попов В.Ю., Богза С.Л. *ХГС.* **2013**, *49*, 343–350. [Kharaneko O.I., Popov V.Y., Bogza S.L. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2013**, *49*, 317–324.] doi 10.1007/s10593-013-1249-6
- Харанеко А.О. *ЖОрХ.* **2017**, *53*, 727–734. [Kharaneko A.O. *Russ. J. Org. Chem.* **2017**, *53*, 738–745.] doi 10.1134/S1070428017050153

# Synthesis and Modification of Heterocondensed Pyrazoles Obtained from Methyl-1-(2-oxo-2-phenylethyl)-3-phenyl-1*H*-pyrazole-5-carboxylate

A. O. Kharaneko, T. M. Pekhtereva and O. I. Kharaneko\*

*Litvinenko Institute of Physical Organic and Coal Chemistry, 83114, Ukraine, Donetsk, ul. R. Luxemburg 70*

*\*e-mail: o\_kharaneko@mail.ru*

Received October 1, 2019; revised February 10, 2020; accepted February 18, 2020

A modified method for the synthesis of 2,7-diphenyl-5,8-dihydro-4*H*-pyrazolo[5,1-*d*][1,2,5]-triazepin-4-one is proposed, the possibility of transforming this system into pyrazolo[1,5-*a*]pyrazine system is shown, the functionalization reactions of the triazepine ring in C<sup>4</sup>, as well as the annulation of the tetrazole and triazole rings along the C<sup>4</sup>–N<sup>5</sup> side of seven-membered cycle, are studied.

**Keywords:** 5,8-dihydro-4*H*-pyrazolo[5,1-*d*][1,2,5]triazepin-4-one, pyrazolo[1,5-*a*]pyrazin-4-ol, pyrazolo[1,5-*a*]pyrazin-4(5*H*)-one, 5-aminopyrazolo[1,5-*a*]pyrazin-4(5*H*)-one, 5,8-dihydro-4*H*-pyrazolo[5,1-*d*][1,2,5]triazepin-4-thion, 4-(methylthio)-8*H*-pyrazolo[5,1-*d*][1,2,5]triazepine, 4-morpholin-4-yl-8*H*-pyrazolo[5,1-*d*][1,2,5]triazepine, 4-hydrazino-8*H*-pyrazolo[5,1-*d*][1,2,5]triazepine, 7*H*-pyrazolo[5,1-*d*][1,2,4]triazolo[4,3-*b*][1,2,5]triazepine, 7*H*-pyrazolo[5,1-*d*]tetrazolo[1,5-*b*][1,2,5]triazepine