

УДК 547.772

СЕЛЕКТИВНЫЙ СИНТЕЗ ПИРАЗОЛ-3-ИЛ- И ПИРАЗОЛ-5-ИЛФОСФОНАТОВ

© 2024 г. А. Ю. Митрофанов*, Д. Н. Девнозашвили, И. П. Белецкая

Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, химический факультет,
Россия, 119991 Москва, Ленинские горы, 1с3

*e-mail: mitrofanov@org.chem.msu.ru

Поступила в редакцию 17.05.2023 г.

После доработки 21.06.2023 г.

Принята к публикации 24.06.2023 г.

Разработан подход к селективному синтезу региоизомерных *N*-замещенных пиразолил-3-ил- и пиразол-5-илфосфонатов на основе реакции арилзамещенных гидразинов с (3-оксопроп-1-ин-1-ил)фосфонатами.

Ключевые слова: пиразолы, фосфонаты, сопряженные иноны, селективность

DOI: 10.31857/S0514749224100018, **EDN:** QNKFQS

ВВЕДЕНИЕ

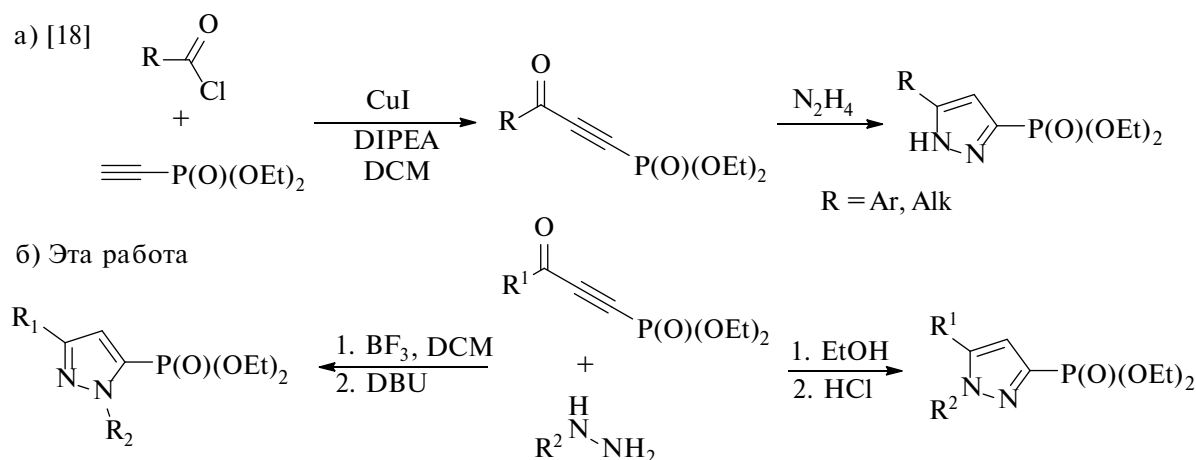
Пиразолы играют важную роль в фармацевтической химии, агрохимии, используются как лиганды в координационной химии и катализе [1–8]. Фосфорилзамещенные пиразолы представляют интерес в первую очередь как биологически активные соединения, и их методы синтеза активно изучаются [9–16]. Сопряженные иноны являются удобными предшественниками пиразолов, поскольку позволяют в случае монозамещенных гидразинов при правильном выборе катализатора или растворителя получать селективно оба региоизомера [17]. Ранее нами был разработан удобный метод синтеза сопряженных инонов типа (3-оксопроп-1-ин-1-ил)фосфонатов по медь-катализируемой реакции ацилхлоридов и диэтилэтинилфосфоната, и на их основе синтезирован ряд пиразолилфосфонатов по реакции с гидразином (схема 1, а) [18]. В рамках наших работ по дивергентному синтезу гетероциклических фосфонатов [19–21] в данной работе мы изучили реакции (3-арил(алкил)-3-оксопроп-1-ин-1-ил)

фосфонатов с монозамещенными гидразинами с целью селективного синтеза региоизомерных *N*-замещенных пиразол-3-ил- и пиразол-5-илфосфонатов (схема 1, б).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В качестве модели была выбрана реакция фенилгидразина **1a** с иноном **2a**. Данная реакция без использования катализатора селективно приводит к образованию пиразол-3-илфосфоната **3a** с практически количественным выходом (после обработки HCl, необходимой для элиминирования воды от промежуточно образующегося пиразолина) при проведении реакции в ацетонитриле или этаноле (таблица 1, оп. 1,2), однако в EtOH реакция заканчивается значительно быстрее (10 мин) [22]. В литературе известно, что в случае CF₃-инонов для изменения региоселективности присоединения необходимо использование катализаторов [23–24] или проведение реакции в высокополярных протонных растворителях (гексафторизопропанол) [25]. В связи с этим нами для получения

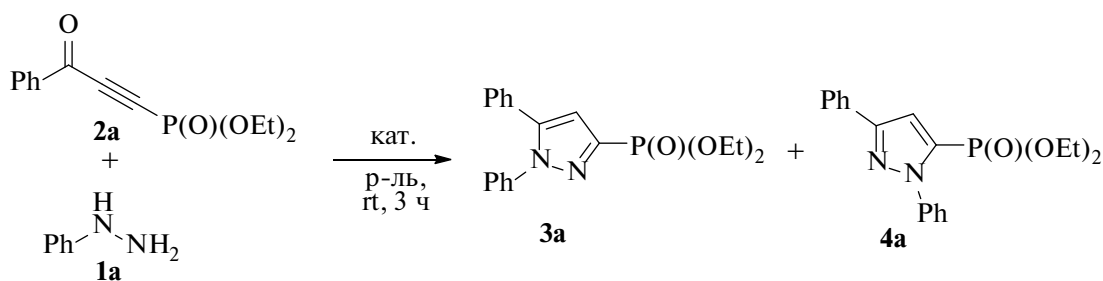
Схема 1



региоизомерного пиразол-5-илфосфоната были протестированы катализаторы на основе меди, серебра и золота, однако они оказались неэффективны: выходы пиразола **4a** оставались низкими (оп. 3-5). Несколько выше выход пиразола **4a** был при проведении реакции в гексафторизопропаноле, однако основным продуктом оставался пиразол **3a**.

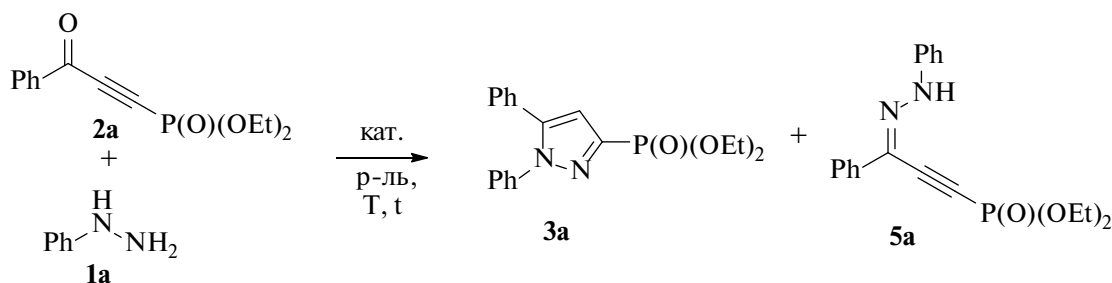
В связи с этим для синтеза **4a** мы использовали альтернативный подход [26, 27], основанный на синтезе на первой стадии гидразона **5a**, дальнейшая циклизация которого могла бы привести к получению пиразола **4a**. При проведении реакции между фенилгидразином и иноном **2a** в присутствии 1 экв. HCl в этаноле [27] при 60°C выход гидразона **5a** составил 60% (таблица 2, оп. 1). Невысокий выход **5a** связан с его низкой

Таблица 1. Оптимизация условий получения пиразол-3-илфосфоната **3a**



Опыт	Кат. (мол.%)	Растворитель	Выход 3a , % ^a	Выход 4a , % ^a
1	—	MeCN	99 ^b	0
2 ^b	—	EtOH	99 ^b	0
3	Cu(OAc) ₂ (5)	DCM	56	15
4	AgOTf (5)	DCM	71	17
5	PPh ₃ AuCl/AgOTf (5)	DCM	86	14
6	—	DCM	70	7
7	—	HFIP	65	35

^a Выход определяли спектроскопией ЯМР ³¹P. ^b После обработки HCl (капля 4M HCl в диоксане) по окончании реакции, 5 мин. ^c Время реакции — 10 мин.

Таблица 2. Оптимизация условий получения гидразона **5a**


Опыт	Кат. (1 экв.)	Растворитель	T, °C	t, ч	Выход 3a , % ^a	Выход 5a , % ^a
1	HCl	EtOH	60	4	8	60
2	AcOH	EtOH	60	16	65	9
3	BF ₃	DCM	25	24	0	75
4	BF ₃	DCM	25	48	0	98
5	BF ₃	MeCN	25	24	80	20
6	BF ₃	толуол	25	24	79	21
7	BF ₃	THF	25	24	78	22
8	BF ₃	EtOH	25	24	71	29

^a Выход определяли спектроскопией ЯМР ³¹P.

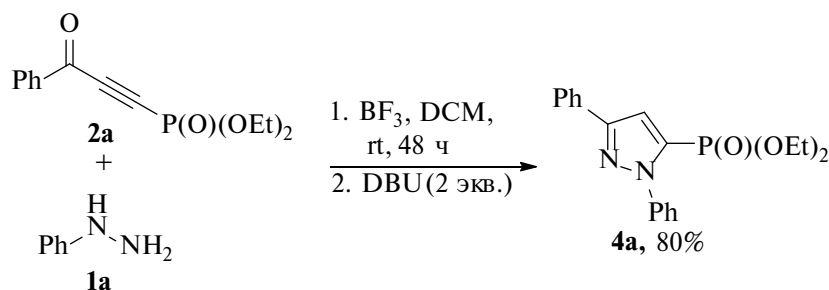
устойчивостью при повышенной температуре в условиях реакции. В тех же условиях, но в присутствии уксусной кислоты, реакция протекала значительно менее селективно с образованием гидразона **5a** с выходом 9% (оп. 2). С другой стороны, использование льюисовой кислоты BF₃ (10%-ный раствор в метаноле) позволило провести реакцию между фенилгидразином и иноном **2a** в дихлорметане селективно с образованием **5a** с выходом 75% при комнатной температуре за 24 ч (оп. 3). Увеличение времени

реакции до 48 ч позволило получить гидразон **5a** с практически количественным выходом (оп. 4). Другие растворители оказались неподходящими для получения **5a** присутствии BF₃ (оп. 5-8).

Полученный гидразон in situ количественно превращается в пиразол **4a** под действием DBU (схема 2).

В оптимизированных условиях (проведение реакции в этаноле с последующей обработкой HCl) была получена серия различных пира-

Схема 2



зол-5-илфосфонатов **3a–3h** с высокими выходами, за исключением пиразола **3g**, содержащего циклопропильный заместитель, поскольку в данном случае реакция сопровождалась образованием неидентифицированных побочных продуктов (схема 3).

При проведении реакции между арилгидразинами и инонами **2** в присутствии 1 экв. трифторида бора с последующей циклизацией

промежуточно образующихся гидразонов под действием DBU была получена серия изомерных пиразол-5-илфосфонатов также с высокими выходами (схема 4).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H , ^{13}C и ^{31}P регистрировали на приборах Bruker Avance-400 и Agilent-400.

Схема 3

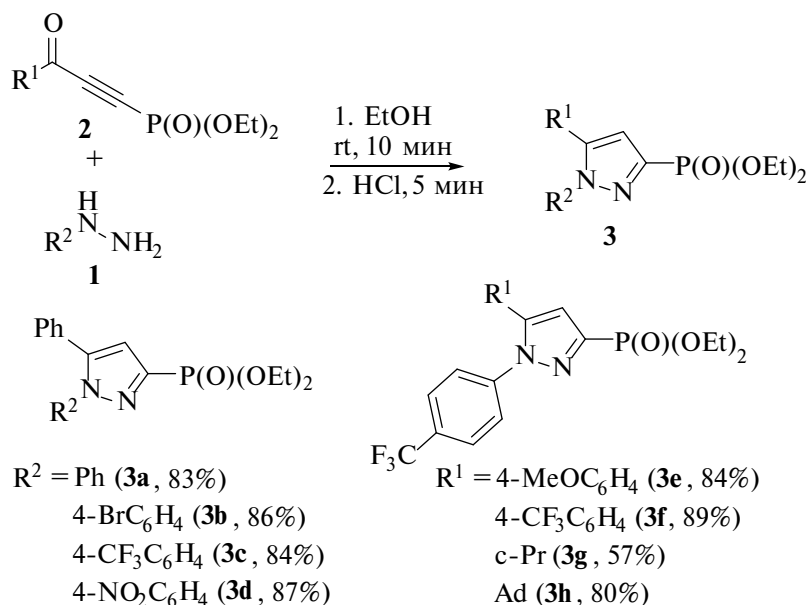
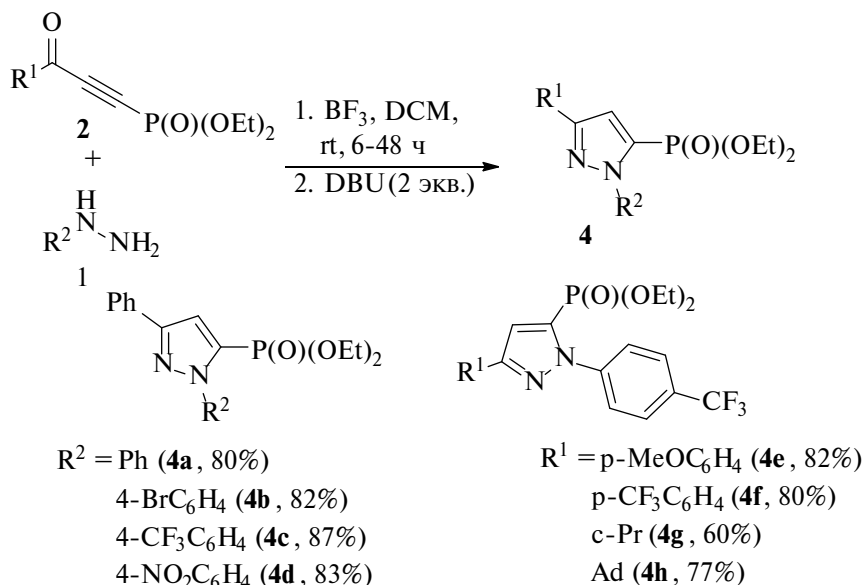


Схема 4



Спектры регистрировали в CDCl_3 , в качестве внутреннего стандарта использовался сигнал остаточных протонов растворителя. Масс-спектры высокого разрешения регистрировали на приборе Thermo LTQ Orbitrap XL с использованием электрораспыления (ESI) в качестве источника ионизации. Исходные (3-оксопроп-1-ин-1-ил)фосфонаты были получены согласно [18].

Общая методика получения пиразол-3-ил-фосфонатов 3. В стеклянную вialsу с завинчивающейся крышкой снабженную магнитной мешалкой помещали EtOH (2 мл), растворяли в нем инон **1** (0.2 ммоль) и затем добавляли арилгидразин (0.22 ммоль). После перемешивания смеси в течение 10 мин при комнатной температуре добавляли каплю 4М HCl в диоксане. Через 5 мин смесь упаривали, продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле.

Диэтил-1,5-дифенил-1H-пиразол-3-ил-фосфонат (3a). Получен из 23.8 мг фенилгидразина и 53.2 мг диэтил-3-фенил-3-оксопроп-1-ин-1-илфосфоната **2a** согласно общей методике. Выделен с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир—этилацетат, 3:2). Выход 59 мг (83%), бесцветное масло. Спектральные данные **3a** соответствуют описанным в статье [22].

Диэтил-1-(4-бромфенил)-5-фенил-1H-пиразол-3-илфосфонат (3b). Получен из 41.1 мг 4-бромфенилгидразина и 53.2 мг диэтил-3-фенил-3-оксопроп-1-ин-1-илфосфоната **2a** согласно общей методике. Выделен с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир—этилацетат, 3:2). Выход 75 мг (86%), бесцветное масло. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 7.43 д (2H, $^3J_{\text{HH}}$ 8.3 Гц), 7.34–7.27 м (3H), 7.21–7.14 м (4H), 6.91 д (1H, $^3J_{\text{HP}}$ 1.3 Гц), 4.31–4.17 м (4H), 1.37 т (6H, $^3J_{\text{HH}}$ 7.1 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 144.2 д ($^3J_{\text{CP}}$ 9.3 Гц) 143.1 д ($^1J_{\text{CP}}$ 232.3 Гц), 138.5, 132.1, 129.2, 129.0, 128.8, 126.9, 122.0, 113.2 д ($^2J_{\text{CP}}$ 23.0 Гц), 62.9 д ($^2J_{\text{CP}}$ 5.9 Гц), 16.4 д ($^3J_{\text{CP}}$ 6.6 Гц). Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3), δ , м.д.: 10.03. Масс-спектр (ESI-HRMS), m/z : 435.0470 [$M + \text{H}$] $^+$. $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{BrN}_2\text{O}_3\text{P}$. [$M + \text{H}$] $^+$ 435.0473.

Диэтил-1-(4-(трифторметил)фенил)-5-фенил-1H-пиразол-3-илфосфонат (3c). Получен из 38.8 мг 4-(трифторметил)фенилгидразина и 53.2 мг диэтил-3-фенил-3-оксопроп-1-ин-1-илфосфоната **2a** согласно общей методике. Выделен с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир—этилацетат, 3:2). Выход 71.3 мг (84%), бесцветное масло. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 7.58 д (2H, $^3J_{\text{HH}}$ 8.4 Гц), 7.44 д (2H, $^3J_{\text{HH}}$ 8.4 Гц), 7.36–7.31 м (3H), 7.22–7.18 м (2H), 6.93 д (1H, $^3J_{\text{HP}}$ 1.3 Гц), 4.33–4.20 м (4H), 1.38 т (6H, $^3J_{\text{HH}}$ 7.1 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 144.5 д ($^3J_{\text{CP}}$ 9.6 Гц), 143.8 д ($^1J_{\text{CP}}$ 232.2 Гц), 142.2, 130.1 к ($^2J_{\text{CF}}$ 32.9 Гц), 129.2, 128.9, 126.2 м, 125.4 м, 123.7 к ($^1J_{\text{CF}}$ 272.3 Гц), 113.6 д ($^2J_{\text{CP}}$ 22.8 Гц), 63.0 д ($^2J_{\text{CP}}$ 5.3 Гц), 16.44 д ($^3J_{\text{CP}}$ 6.4 Гц), 16.41 д ($^3J_{\text{CP}}$ 6.4 Гц). Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3), δ , м.д.: 9.76. Масс-спектр (ESI-HRMS), m/z : 425.1237 [$M + \text{H}$] $^+$. $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3\text{P}$. [$M + \text{H}$] $^+$ 425.1242.

Диэтил-1-(4-нитрофенил)-5-фенил-1H-пиразол-3-илфосфонат (3d). Получен из 33.7 мг 4-нитрофенилгидразина и 53.2 мг диэтил-3-фенил-3-оксопроп-1-ин-1-илфосфоната **2a** согласно общей методике. Выделен с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир—этилацетат, 2:1). Выход 70 мг (87%), бесцветное масло. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 8.16 д (2H, $^3J_{\text{HH}}$ 8.7 Гц), 7.48 д (2H, $^3J_{\text{HH}}$ 8.7 Гц), 7.41–7.31 м (3H), 7.22–7.17 м (2H), 6.92 д (1H, $^3J_{\text{HP}}$ 1.3 Гц), 4.33–4.19 м (4H), 1.38 т (6H, $^3J_{\text{HH}}$ 7.1 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 146.7, 144.7 д ($^3J_{\text{CP}}$ 9.7 Гц), 144.4 д ($^1J_{\text{CP}}$ 231.7 Гц), 144.2, 129.5, 129.1, 128.92, 128.87, 125.4, 124.5, 114.0 д ($^2J_{\text{CP}}$ 22.5 Гц), 63.1 д ($^2J_{\text{CP}}$ 6.0 Гц), 16.4 д ($^2J_{\text{CP}}$ 6.4 Гц). Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3), δ , м.д.: 9.29. Масс-спектр (ESI-HRMS), m/z : 402.1225 [$M + \text{H}$] $^+$. $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_5\text{P}$. [$M + \text{H}$] $^+$ 402.1219.

Диэтил-5-(4-метоксифенил)-1-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразол-3-илфосфонат (3e). Получен из 38.8 мг 4-(трифторметил)фенилгидразина и 59.2 мг диэтил-3-(4-метоксифенил)-3-оксопроп-1-ин-1-илфосфоната **2b** согласно общей методике. Выделен с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир—этилацетат, 3:2). Выход

76.3 мг (84%), бесцветное масло. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 7.58 д (2H, $^3J_{\text{HH}}$ 8.3 Гц), 7.44 д (2H, $^3J_{\text{HH}}$ 8.3 Гц), 7.11 д (2H, $^3J_{\text{HH}}$ 8.6 Гц), 6.86 д (1H, $^3J_{\text{HP}}$ 1.4 Гц), 6.84 д (2H, $^3J_{\text{HH}}$ 8.6 Гц) 4.31–4.18 м (4H), 3.79 с (3H), 1.37 т (6H, $^3J_{\text{HH}}$ 7.1 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 160.3, 144.4 д ($^1J_{\text{CP}}$ 9.5 Гц), 143.6 д ($^1J_{\text{CP}}$ 231.9 Гц), 142.4, 130.3, 129.9 к ($^2J_{\text{CF}}$ 32.8 Гц), 126.2 к ($^3J_{\text{CF}}$ 3.8 Гц), 125.4, 123.8 к ($^1J_{\text{CF}}$ 272.3 Гц), 121.4, 114.4, 113.2 д ($^2J_{\text{CP}}$ 22.9 Гц), 63.0 д ($^2J_{\text{CP}}$ 5.6 Гц), 55.4, 16.5 д ($^3J_{\text{CP}}$ 6.5 Гц). Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3), δ , м.д.: 9.96. Масс-спектр (ESI-HRMS), m/z : 455.1340 $[M + \text{H}]^+$. $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_4\text{P}$. $[M + \text{H}]^+$ 455.1348.

Диэтил-1,5-бис(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразол-3-илфосфонат (3f). Получен из 38.8 мг 4-(трифторметил)фенилгидразина и 66.8 мг диэтил-3-(4-(трифторметил)фенил)-3-оксопроп-1-ин-1-илфосфоната **2c** согласно общей методике. Выделен с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир–этилацетат, 3:2). Выход 87.5 мг (89%), бесцветное масло. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 7.64 д (2H, $^3J_{\text{HH}}$ 8.1 Гц), 7.62 д (2H, $^3J_{\text{HH}}$ 8.3 Гц), 7.44 д (2H, $^3J_{\text{HH}}$ 8.3 Гц), 7.34 д (2H, $^3J_{\text{HH}}$ 8.1 Гц), 7.01 д (1H, $^3J_{\text{HP}}$ 1.3 Гц), 4.36–4.21 м (4H), 1.40 т (6H, $^3J_{\text{HH}}$ 7.1 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 144.2 д ($^1J_{\text{CP}}$ 232.6 Гц), 142.9 д ($^3J_{\text{CP}}$ 9.6 Гц), 141.9, 132.7, 131.2 к ($^2J_{\text{CF}}$ 32.8 Гц), 130.6 к ($^2J_{\text{CF}}$ 33.0 Гц), 129.2, 126.5 к ($^3J_{\text{CF}}$ 3.7 Гц), 126.0 к ($^3J_{\text{CF}}$ 3.7 Гц), 125.6, 123.8 к ($^1J_{\text{CF}}$ 272.4 Гц), 123.6 к ($^1J_{\text{CF}}$ 272.4 Гц), 114.3 д ($^2J_{\text{CP}}$ 22.8 Гц), 63.2 д ($^2J_{\text{CP}}$ 5.7 Гц), 16.5 д ($^3J_{\text{CP}}$ 6.4 Гц). Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3), δ , м.д.: 9.18. Масс-спектр (ESI-HRMS), m/z : 493.1101 $[M + \text{H}]^+$. $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_3\text{P}$. $[M + \text{H}]^+$ 493.1116.

Диэтил-1-(4-(трифторметил)фенил)-5-циклопропил-1H-пиразол-3-илфосфонат (3g). Получен из 38.8 мг 4-(трифторметил)фенилгидразина и 46 мг диэтил-3-циклопропил-3-оксопроп-1-ин-1-илфосфоната **2d** согласно общей методике. Выделен с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир–этилацетат, 3:2). Выход 44.4 мг (57%), бесцветное масло. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 7.80 д (2H, $^3J_{\text{HH}}$ 8.5 Гц), 7.74 д (2H, $^3J_{\text{HH}}$ 8.5 Гц), 6.44 д (1H, $^3J_{\text{HP}}$ 1.4 Гц), 4.28–4.13 м (4H), 1.79 т.т (1H, $^3J_{\text{HH}}$ 8.4, $^3J_{\text{HH}}$ 5.0 Гц), 1.35 т

(6H, $^3J_{\text{HH}}$ 7.1 Гц), 1.08–1.00 м (2H), 0.85–0.78 м (2H). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 147.3 д ($^3J_{\text{CP}}$ 9.8 Гц), 143.1 д ($^1J_{\text{CP}}$ 232.0 Гц), 142.3, 130.1 к ($^2J_{\text{CF}}$ 33.8 Гц), 126.4, 125.0, 123.8 к ($^1J_{\text{CF}}$ 273.7 Гц), 109.3 д ($^2J_{\text{CP}}$ 23.1 Гц), 62.8 д ($^2J_{\text{CP}}$ 5.8 Гц), 16.4 д ($^3J_{\text{CP}}$ 6.3 Гц), 9.2, 7.8. Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3), δ , м.д.: 10.25. Масс-спектр (ESI-HRMS), m/z : 389.1256 $[M + \text{H}]^+$. $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3\text{P}$. $[M + \text{H}]^+$ 389.1242.

Диэтил-5-(адамант-1-ил)-1-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразол-3-илфосфонат (3h). Получен из 38.8 мг 4-(трифторметил)фенилгидразина и 64.9 мг диэтил-3-(адамант-1-ил)-3-оксопроп-1-ин-1-илфосфоната **2e** согласно общей методике. Выделен с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир–этилацетат, 3:2). Выход 74.3 мг (77%), бесцветное масло. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 7.74 д (2H, $^3J_{\text{HH}}$ 8.5 Гц), 7.51 д (2H, $^3J_{\text{HH}}$ 8.5 Гц), 6.66 д (1H, $^3J_{\text{HP}}$ 1.5 Гц), 4.28–4.13 м (4H), 1.93 уш. с, (3H), 1.82–1.78 м (6H), 1.69–1.50 м (6H), 1.35 т (6H, $^3J_{\text{HH}}$ 7.1 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 155.0 д ($^3J_{\text{CP}}$ 9.5 Гц), 145.1, 141.5 д ($^1J_{\text{CP}}$ 233.2 Гц), 131.9 к ($^2J_{\text{CF}}$ 32.9 Гц), 129.3 к ($^3J_{\text{CF}}$ 4.4 Гц), 126.0, 123.7 к ($^1J_{\text{CF}}$ 272.4 Гц), 109.8 д ($^2J_{\text{CP}}$ 23.3), 62.9 д ($^2J_{\text{CP}}$ 5.4 Гц), 42.0, 36.2, 34.6, 28.2, 16.4 д ($^3J_{\text{CP}}$ 6.1 Гц). Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3), δ , м.д.: 10.17. Масс-спектр (ESI-HRMS), m/z : 483.2027 $[M + \text{H}]^+$. $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3\text{P}$. $[M + \text{H}]^+$ 483.2024.

Общая методика получения пиразол-5-илфосфонатов. В стеклянную вialsу с завинчивающейся крышкой снабженную магнитной мешалкой помещали дихлорметан (2 мл), инон **1** (0.2 ммоль) и 158 мкл 10%-ного раствора BF_3 в метаноле, затем добавляли арилгидразин (0.22 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре 6–48 ч, после чего добавляли DBU (0.2 ммоль) и дополнительно перемешивали 30 мин. Смесь упаривали, продукт очищали с помощью колоночной хроматографии.

Диэтил-1,3-дифенил-1H-пиразол-5-илфосфонат (4a). Получен из 23.8 мг фенилгидразина и 53.2 мг диэтил-3-фенил-3-оксопроп-1-ин-1-илфосфоната **2a** согласно общей методике (48 ч). Выделен с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир–

этилацетат, 2:1). Выход 57 мг (80%), бесцветное масло. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.19 т (6H, $^3J_{\text{HH}}$ 7.1 Гц), 4.14–3.96 м (4H), 7.29 д (1H, $^3J_{\text{HP}}$ 2.6 Гц), 7.37–7.32 м (1H), 7.51–7.39 м (5H), 7.72–7.69 м (2H), 7.89–7.86 м (2H). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 16.1 д ($^3J_{\text{CP}}$ 6.3 Гц), 63.1 д ($^2J_{\text{CP}}$ 6.0 Гц), 114.6 д ($^2J_{\text{CP}}$ 18.7 Гц), 125.5, 125.9, 128.4, 128.7, 128.8, 132.1, 133.5 д ($^1J_{\text{CP}}$ 215.3 Гц), 140.6, 151.9 д ($^3J_{\text{CP}}$ 16.8 Гц). Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3), δ , м.д.: 5.17. Масс-спектр (ESI-HRMS), m/z : 357.1357 $[M + \text{H}]^+$. $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3\text{P}$. $[M + \text{H}]^+$ 357.1368.

Диэтил-1-(4-бромфенил)-3-фенил-1H-пиразол-5-илфосфонат (4b). Получен из 41.1 мг 4-бромфенилгидразина и 53.2 мг диэтил-3-фенил-3-оксопроп-1-ин-1-илфосфоната **2a** согласно общей методике (16 ч). Выделен с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир–этилацетат, 2:1). Выход 71.5 мг (82%), бесцветное масло. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 7.88–7.84 м (2H), 7.62 с (4H), 7.46–7.40 м (2H), 7.39–7.33 м (1H), 7.29 д (1H, $^3J_{\text{HP}}$ 2.6 Гц), 4.18–3.99 м (4H), 1.24 т (6H, $^3J_{\text{HH}}$ 7.1 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 152.3 д ($^3J_{\text{CP}}$ 16.8 Гц), 139.6, 133.6 д ($^1J_{\text{CP}}$ 215.1 Гц), 132.0, 131.89, 128.9, 128.7, 127.0, 126.0, 122.5, 115.0 д ($^2J_{\text{CP}}$ 18.4 Гц), 63.3 д ($^2J_{\text{CP}}$ 5.7 Гц), 16.3 д ($^3J_{\text{CP}}$ 6.5 Гц). Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3), δ , м.д.: 4.85. Масс-спектр (ESI-HRMS), m/z : 435.0457 $[M + \text{H}]^+$. $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{BrN}_2\text{O}_3\text{P}$. $[M + \text{H}]^+$ 435.0473.

Диэтил-1-(4-(трифторметил)фенил)-3-фенил-1H-пиразол-5-илфосфонат (4c). Получен из 38.8 мг 4-(трифторметил)фенилгидразина и 53.2 мг диэтил-3-фенил-3-оксопроп-1-ин-1-илфосфоната **2a** согласно общей методике (6 ч). Выделен с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир–этилацетат, 2:1). Выход 73.7 мг (87%), бесцветное масло. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 7.92 д (2H, $^3J_{\text{HH}}$ 8.3 Гц), 7.88 д (2H, $^3J_{\text{HH}}$ 8.0 Гц), 7.75 д (2H, $^3J_{\text{HH}}$ 8.3 Гц), 7.46–7.40 м (2H), 7.39–7.33 м (1H), 7.32 д (1H, $^3J_{\text{HP}}$ 2.8 Гц), 4.20–4.01 м (4H), 1.22 т (6H, $^3J_{\text{HH}}$ 7.1 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 152.6 д ($^3J_{\text{CP}}$ 16.4 Гц), 143.3, 133.7 д ($^1J_{\text{CP}}$ 214.6 Гц), 131.7, 130.4 к ($^2J_{\text{CF}}$ 32.7 Гц), 128.9, 128.8, 126.03, 125.98, 125.4, 123.9 к ($^1J_{\text{CF}}$ 273.6 Гц),

115.4 д ($^2J_{\text{CP}}$ 18.2 Гц), 63.3 д ($^2J_{\text{CP}}$ 5.8 Гц), 16.1 д ($^3J_{\text{CP}}$ 6.5 Гц). Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3), δ , м.д.: 4.85. Масс-спектр (ESI-HRMS), m/z : 425.1252 $[M + \text{H}]^+$. $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3\text{P}$. $[M + \text{H}]^+$ 425.1242.

Диэтил-1-(4-нитрофенил)-3-фенил-1H-пиразол-5-илфосфонат (4d). Получен из 33.7 мг 4-нитрофенилгидразина и 53.2 мг диэтил-3-фенил-3-оксопроп-1-ин-1-илфосфоната **2a** согласно общей методике (6 ч). Выделен с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир–этилацетат, 2:1). Выход 66.5 мг (83%), бесцветное масло. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 8.36 д (2H, $^3J_{\text{HH}}$ 9.1 Гц), 8.05 д (2H, $^3J_{\text{HH}}$ 9.1 Гц), 7.90–7.85 м (2H), 7.48–7.42 м (2H), 7.41–7.36 м (1H), 7.34 д (1H, $^3J_{\text{HP}}$ 2.9 Гц), 4.23–4.07 м (4H), 1.27 т (6H, $^3J_{\text{HH}}$ 7.1 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 153.1 д ($^3J_{\text{CP}}$ 16.5 Гц), 146.9, 145.3, 133.9 д ($^1J_{\text{CP}}$ 213.8 Гц), 131.4, 129.03, 128.97, 126.1, 125.1, 124.4, 116.3 д ($^2J_{\text{CP}}$ 18.1 Гц), 63.6 д ($^2J_{\text{CP}}$ 5.9 Гц), 16.3 д ($^3J_{\text{CP}}$ 6.4 Гц). Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3), δ , м.д.: 4.71. Масс-спектр (ESI-HRMS), m/z : 402.1227 $[M + \text{H}]^+$. $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_5\text{P}$. $[M + \text{H}]^+$ 402.1219.

Диэтил-3-(4-метоксифенил)-1-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразол-5-илфосфонат (4e). Получен из 38.8 мг 4-(трифторметил)фенилгидразина и 59.2 мг диэтил-3-(4-метоксифенил)-3-оксопроп-1-ин-1-илфосфоната **2b** согласно общей методике (6 ч). Выделен с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир–этилацетат, 2:1). Выход 74.5 мг (82%), бесцветное масло. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 7.91 д (2H, $^3J_{\text{HH}}$ 8.4 Гц), 7.80 д (2H, $^3J_{\text{HH}}$ 8.4 Гц), 7.74 д (2H, $^3J_{\text{HH}}$ 8.4 Гц), 7.24 д (1H, $^3J_{\text{HP}}$ 2.8 Гц), 6.96 д (2H, $^3J_{\text{HH}}$ 8.4 Гц), 4.19–4.01 м (4H), 3.84 с (3H), 1.22 т (6H, $^3J_{\text{HH}}$ 7.1 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 160.2, 152.5 д ($^3J_{\text{CP}}$ 16.8 Гц), 143.4, 133.6 д ($^1J_{\text{CP}}$ 214.4 Гц), 130.3 к ($^2J_{\text{CF}}$ 32.8 Гц), 127.4, 126.1, 125.3, 124.5, 123.9 к ($^1J_{\text{CF}}$ 273.1 Гц), 115.1 д ($^2J_{\text{CP}}$ 18.4 Гц), 114.4, 63.3 д ($^2J_{\text{CP}}$ 5.7 Гц), 55.4, 16.2 д ($^3J_{\text{CP}}$ 6.5 Гц). Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3), δ , м.д.: 5.01. Масс-спектр (ESI-HRMS), m/z : 455.1333 $[M + \text{H}]^+$. $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_4\text{P}$. $[M + \text{H}]^+$ 455.1348.

Диэтил-1,3-бис(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразол-5-илфосфонат (4f). Получен из 38.8 мг 4-(трифторметил)фенилгидразина

и 66.8 мг диэтил-3-(4-(трифторметил)фенил)-3-оксопроп-1-ин-1-илфосфоната **2с** согласно общей методике (6 ч). Выделен с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир—этилацетат, 2:1). Выход 78.7 мг (80%), бесцветное масло. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: д 7.98 (2H, $^3J_{\text{HH}}$ 8.1 Гц), 7.92 д (2H, $^3J_{\text{HH}}$ 8.4 Гц), 7.78 д (2H, $^3J_{\text{HH}}$ 8.4 Гц), 7.70 д (2H, $^3J_{\text{HH}}$ 8.1 Гц), 7.36 д (1H, $^3J_{\text{HH}}$ 2.8 Гц), 4.20–4.03 м (2H), 1.24 т (6H, $^3J_{\text{HH}}$ 7.1 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 151.1 д ($^3J_{\text{CP}}$ 16.7 Гц), 143.1, 135.2, 134.4 д ($^1J_{\text{CP}}$ 214.5 Гц), 130.7 к ($^2J_{\text{CF}}$ 33.1 Гц), 130.5 к ($^2J_{\text{CF}}$ 32.8 Гц), 126.2, 125.9 к (J_{CF} 4.4 Гц), 125.5, 124.1 к ($^1J_{\text{CF}}$ 271.8 Гц), 123.8 к ($^1J_{\text{CF}}$ 271.3 Гц), 115.6 д ($^2J_{\text{CP}}$ 18.1 Гц), 63.5 д ($^2J_{\text{CP}}$ 6.0 Гц), 16.2 д ($^3J_{\text{CP}}$ 6.2 Гц). Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3), δ , м.д.: 4.38. Масс-спектр (ESI-HRMS), m/z : 493.1111 [$M + \text{H}$] $^+$. $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_3\text{P}$. [$M + \text{H}$] $^+$ 493.1116.

Диэтил-1-(4-(трифторметил)фенил)-3-циклопропил-1H-пиразол-5-илфосфонат (4g). Получен из 38.8 мг 4-(трифторметил)фенил-гидразина и 46 мг диэтил-3-циклопропил-3-оксопроп-1-ин-1-илфосфоната **2d** согласно общей методике (48 ч). Выделен с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир—этилацетат, 2:1). Выход 46.6 мг (60%), бесцветное масло. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 7.81 д (2H, $^3J_{\text{HH}}$ 8.4 Гц), 7.70 д (2H, $^3J_{\text{HH}}$ 8.4 Гц), 6.66 д (1H, $^3J_{\text{HP}}$ 2.7 Гц), 4.13–3.96 м (4H), 2.05–1.95 м (2H), 1.19 т (6H, $^3J_{\text{HH}}$ 7.1 Гц), 1.02–0.96 м (2H), 0.84–0.79 м (2H). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 156.6 д ($^3J_{\text{CP}}$ 16.9 Гц), 143.3, 132.6 д ($^1J_{\text{CP}}$ 214.6 Гц), 130.1 к ($^2J_{\text{CF}}$ 33.1 Гц), 126.0 к ($^3J_{\text{CF}}$ 3.8 Гц), 125.2, 124.0 к ($^1J_{\text{CF}}$ 272.1 Гц), 115.1 д ($^2J_{\text{CP}}$ 18.2 Гц), 63.2 д ($^2J_{\text{CP}}$ 5.8 Гц), 16.2 д ($^3J_{\text{CP}}$ 6.6 Гц), 8.9 д ($^4J_{\text{CP}}$ 2.0 Гц), 8.5. Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3), δ , м.д.: 5.23. Масс-спектр (ESI-HRMS), m/z : 389.1233 [$M + \text{H}$] $^+$. $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3\text{P}$. [$M + \text{H}$] $^+$ 389.1242.

Диэтил-3-(адамант-1-ил)-1-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразол-5-илфосфонат (4h). Получен из 38.8 мг 4-(трифторметил)фенил-гидразина и 64.9 мг диэтил-3-(адамант-1-ил)-3-оксопроп-1-ин-1-илфосфоната **2е** согласно общей методике (24 ч). Выделен с помощью колоночной хроматографии на силикагеле

(петролейный эфир—этилацетат, 2:1). Выход 77.2 мг (80%), бесцветное масло. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 7.83 д (2H, $^3J_{\text{HH}}$ 8.5 Гц), 7.69 д (2H, $^3J_{\text{HH}}$ 8.5 Гц), 6.85 д (1H, $^3J_{\text{HP}}$ 2.8 Гц), 4.14–3.97 м (4H), 2.06 уш. с (3H), 2.00–1.95 м (6H), 1.82–1.71 м (6H), 1.19 т (6H, $^3J_{\text{HH}}$ 7.1 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 163.3 д ($^3J_{\text{CP}}$ 16.6 Гц), 143.6, 132.0 д ($^1J_{\text{CP}}$ 215.1 Гц), 129.9 к ($^2J_{\text{CF}}$ 32.1 Гц), 126.0, 125.3, 124.0 д ($^1J_{\text{CF}}$ 272.3 Гц), 114.7 д ($^2J_{\text{CP}}$ 18.5 Гц), 63.1 д ($^2J_{\text{CP}}$ 6.0 Гц), 42.6, 36.8, 34.2, 28.6, 16.2 д ($^3J_{\text{CP}}$ 6.6 Гц). Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3), δ , м.д.: 5.85. Масс-спектр (ESI-HRMS), m/z : 483.2013 [$M + \text{H}$] $^+$. $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3\text{P}$. [$M + \text{H}$] $^+$ 483.2024.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

(3-Оксопроп-1-ин-1-ил)фосфонаты являются удобными исходными реагентами для селективного синтеза N-замещенных пиразол-3-ил- и пиразол-5-илфосфонатов. Метод позволяет получать различные пиразолилфосфонаты с высокими выходами, в том числе содержащие такие фармакофорные группы, как адамантильная и циклопропильная.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке РНФ (грант No 21-73-00147).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Митрофанов Александр Юрьевич, <https://orcid.org/0000-0003-3141-3599>

Девнозашвили Давид Нодариевич, <https://orcid.org/0009-0007-9941-2265>

Белецкая Ирина Петровна, <https://orcid.org/0000-0001-9705-1434>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Fustero, S., Sánchez-Roselló, M., Barrio, P., and Simón-Fuentes, A., *Chem. Rev.*, 2011, vol. 111, p. 6984. <https://doi.org/10.1021/cr2000459>

2. Ji Ram, V., Sethi, A., Nath, M., and Pratap, R., *The Chemistry of Heterocycles*, Eds. Elsevier, 2019, p. 149.
3. Ojwach, S. O. and Darkwa, J., *Inorg. Chim. Acta* 2010, vol. 363, p. 1947.
<https://doi.org/10.1016/j.ica.2010.02.014>
4. Withbroe, G.J., Singer, R.A., and Sieser, J.E., *Org. Process Res. Dev.*, 2008, vol. 12, p. 480.
<https://doi.org/10.1021/op7002858>
5. Mukherjee, A. and Sarkar, A., *Arkivoc*, 2003, vol. 2003, p. 87. <https://doi.org/10.3998/ark.5550190.0004.911>
6. El Boutaybi, M., Taleb, A., Touzani, R., and Bahari, Z. *Mater. Today: Proc.*, 2020, vol. 31, p. S96.
<https://doi.org/10.1016/j.matpr.2020.06.249>
7. Halcrow, M.A., *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, 2009, p. 2059.
<https://doi.org/10.1039/B815577A>
8. Pérez, J. and Riera, L., *Eur. J. Inorg. Chem.*, 2009, vol. 2009, p. 4913.
<https://doi.org/10.1002/ejic.200900694>
9. Goulioukina, N.S., Makukhin, N.N., and Beletskaya, I.P., *Russ. Chem. Rev.*, 2016, vol. 85, p. 667.
<https://doi.org/10.1070/RCR4579>
10. Jamali, M.F., Vaishanv, N.K., and Mohanan, K., *Chem. Rec.*, 2020, vol. 20, p. 1394.
<https://doi.org/10.1002/tcr.202000091>
11. Goulioukina, N.S., Makukhin, N.N., Shinkarev, E.D., Grishin, Y.K., Roznyatovsky, V.A., and Beletskaya, I.P., *Org. Biomol. Chem.*, 2016, vol. 14, p. 10000.
<https://doi.org/10.1039/C6OB01780K>
12. Kalla, R.M.N. and Kim, I., *Mol. Catal.*, 2019, vol. 473, p. 110396. <https://doi.org/10.1016/j.mcat.2019.110396>
13. Xiaofeng, P., Xiaofei, Z., Shun Yao, L., Yunfu, L., Lefu, L., and Chunhao, Y., *Org. Chem. Front.*, 2019, vol. 6, p. 1775.
<https://doi.org/10.1039/C9QO00324J>
14. Imen, L. and Soufiane, T., *Heterocycles*, 2017, vol. 94, p. 894. <https://doi.org/10.3987/COM-17-13687>
15. Levashova, E.Yu., Zhukovsky, D.D., Dar'in, D.V., and Krasavin, M.Yu., *Chem. Heterocycl. Compd.*, 2020, vol. 56, p. 806.
<https://doi.org/10.1007/s10593-020-02735-z>
16. Dhameja, M. and Pandey, J., *Asian J. Org. Chem.*, 2018, vol. 7, p. 1502.
<https://doi.org/10.1002/ajoc.201800051>
17. Nájera, C., Sydnese, L.K., and Yus, M., *Chem. Rev.*, 2019, vol. 119, p. 11110.
<https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.9b00277>
18. Mitrofanov, A.Yu. and Beletskaya, I.P., *Mendeleev Commun.* 2021, vol. 31, p. 536.
<https://doi.org/10.1016/j.mencom.2021.07.033>
19. Mitrofanov, A.Yu., Bychkova, V.A., Nefedov, S.E., and Beletskaya, I.P., *J. Org. Chem.*, 2020, vol. 85, p. 14507.
<https://doi.org/10.1021/acs.joc.0c00913>
20. Mitrofanov, A.Yu., Bychkova, V.A., Kalugin, D.A., and Beletskaya, I.P., *Synthesis*, 2022, vol. 54, p. 1652.
<https://doi.org/10.1055/a-1690-4840>
21. Mitrofanov, A.Yu. and Beletskaya, I.P., *J. Org. Chem.*, 2023, vol. 88, p. 2367.
<https://doi.org/10.1021/acs.joc.2c02780>
22. Liao, L., Zhang H., and Zhao, X., *ACS Catal.*, 2018, vol. 8, p. 6745.
<https://doi.org/10.1021/acscatal.8b01595>
23. Hsieh, M.-T., Kuo, S.-C., and Lin, H.-C., *Adv. Synth. Catal.* 2015, vol. 357, p. 683.
<https://doi.org/10.1002/adsc.201400853>
24. Topchiiy, M.A., Zharkova, D.A., Asachenko, A.F., Muzalevskiy, V.M., Chertkov, V.A., Nenajdenko, V.G., and Nechaev, M.S., *Eur. J. Org. Chem.*, 2018, vol. 2018, p. 3750.
<https://doi.org/10.1002/ejoc.201800208>
25. Muzalevskiy, V.M. Rulev, A.Y., Romanov, A.R., Kondrashov, E.V., Ushakov, I.A., Chertkov, V.A., and Nenajdenko, V.G., *J. Org. Chem.*, 2017, vol. 82, p. 7200.
<https://doi.org/10.1021/acs.joc.7b00774>
26. Muzalevskiy, V.M. and Nenajdenko, V.G., *Org. Biomol. Chem.*, 2018, vol. 16, p. 7935.
<https://doi.org/10.1039/c8ob02247>
27. Jeyaveeran, J.C., Praveen, C., Arun, Y., Prince A.A.M., and Peumal P.T., *J. Chem Sci.*, 2016, vol. 128, p. 73.
<https://doi.org/10.1007/s12039-015-0993-9>

Selective Synthesis of Pyrazol-3-yl- and Pyrazol-5-ylphosphonates

A. Yu. Mitrofanov*, D. N. Devnozashvili, and I. P. Beletskaya

Department of Chemistry, Lomonosov Moscow State University, Moscow, 119991 Russia

**e-mail: mitrofanov@org.chem.msu.ru*

Received May 5, 2023; revised June 21, 2023; accepted June 24, 2023

An approach to selective synthesis regioisomeric *N*-substituted pyrazolyl-3-yl- and pyrazol-5-ylphosphonates based on the reaction of aryl-substituted hydrazines with 3-oxoprop-1-yn-1-ylphosphonates has been developed.

Keywords: pyrazoles, phosphonates, conjugated ynones, selectivity