

**ТОМСКИЙ  
ПОЛИТЕХНИЧЕСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ**



На правах рукописи

Бобров Павел Сергеевич

**СИНТЕЗ И СВОЙСТВА 4-НИТРОЗО-N-ГЕТАРИЛЗАМЕЩЁННЫХ  
ПИРАЗОЛОВ**

АВТОРЕФЕРАТ  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата химических наук

1.4.3 – Органическая химия

Томск – 2023

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Сибирский государственный университет науки и технологий имени академика М.Ф. Решетнева».

**Научный руководитель:**

**Субоч Георгий Анатольевич**

Доктор химических наук, профессор, Сибирский государственный университет науки и технологий имени академика М.Ф. Решетнева, профессор кафедры Органической химии и технологии органических веществ

**Официальные оппоненты:**

**Потапов Андрей Сергеевич**

Доктор химических наук, доцент, Институт неорганической химии им. А.В. Николаева СО РАН, ведущий научный сотрудник лаборатории металл-органических координационных полимеров

**Ильясов Сергей Гаврилович**

Доктор химических наук, доцент, Институт проблем химико-энергетических технологий СО РАН, заведующий лабораторией синтеза высокоэнергетических соединений

Защита состоится 23.06.2023 в 13:00 часов на заседании диссертационного совета ДС.ТПУ.09 Национального исследовательского Томского политехнического университета по адресу: 634050, г. Томск, пр. Ленина, 43а.

С диссертацией можно ознакомиться в научно-технической библиотеке Томского политехнического университета, на сайте [dis.tpu.ru](http://dis.tpu.ru), а также по QR-коду:



Автореферат разослан \_\_\_\_\_ 2023 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета  
ДС.ТПУ.09



М.Л. Белянин

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность работы.** Ароматические азотсодержащие гетероциклы являются важнейшими структурными фрагментами современных лекарственных препаратов, пестицидов, электроактивных органических материалов, люминофоров, термостойких полимеров, красителей и ускорителей вулканизации резин. В настоящее время активно ведётся поиск новых методов синтеза и функционализации *N*-гетарилпиразолов, поскольку они являются эффективными противораковыми, антимикробными и гипотензивными агентами, ингибиторами ферментов MALT1 и фосфодиэстеразы 4 (ФДЭ 4), обладают активностью против вируса гепатита А. *N*-Гетарилпиразолы способны образовывать комплексные соединения с переходными металлами и применены для избирательной экстракции актиноидов и лантаноидов.

Существующие методы синтеза *N*-гетарилпиразолов позволяют получать соединения с ограниченным кругом заместителей в 4-м положении пиразольного цикла, что значительно снижает ценность данных методов для фармацевтической химии и химии материалов с заданными свойствами. Перспективным решением этой задачи является синтез гетероциклов с нитрозогруппой в ядре, поскольку её модификация открывает широчайшие возможности перехода к различным классам веществ с полезными свойствами. Важнейший путь синтеза нитрозопиразолов заключается в циклоконденсации таких синтонов, как 2-гидроксимино-1,3-дикетоны и производные гидразина.

Вместе с тем, взаимодействие 2-гидроксимино-1,3-дикетонов с гетарилзамещёнными гидразинами до настоящего времени не изучалось. Успешное осуществление такой циклоконденсации позволит получать ряды ранее неизвестных *N*-гетарил-4-нитрозопиразолов с потенциальными полезными свойствами.

Принимая во внимание, что гетарилгидразины могут существовать в различных таутомерных формах (аминогидразон - иминогидразин), возможность и направление их взаимодействия с 2-гидроксимино-1,3-дикетонами предопределить сложно. Поэтому изучение данного аспекта имеет фундаментальное значение для органической химии.

**Целью** диссертационной работы является изучение циклоконденсации гетарилгидразинов с 2-гидроксимино-1,3-дикетонами и получение ранее неизвестных *N*-гетарил-4-нитрозопиразолов.

Для достижения поставленных целей необходимо решить следующие задачи:

- 1) Исследовать условия циклоконденсации 2-гидроксимино-1,3-дикетонов с гетарилгидразинами.
- 2) Осуществить синтез ряда ранее неизвестных 4-нитрозо-*N*-гетарилзамещённых пиразолов.

3) Исследовать химические свойства впервые полученных нитрозосоединений, в частности возможность перехода к нитро-, amino-, азо-, бензамидо-, имино- и ацетамидопроизводным.

4) Установить строение впервые полученных веществ современными физическими и физико-химическими методами.

5) Осуществить предварительное тестирование впервые полученных соединений на вулканизирующую способность и модификацию полимерных материалов, на антиоксидантную активность в исследованиях *in vitro*.

**Научная новизна.** Впервые изучена возможность взаимодействия гетарилзамещённых гидразинов с 2-гидроксимино-1,3-дикетонами, приводящая к образованию ранее неизвестных *N*-гетарилпиразолов. Установлено, что при циклоконденсации гетарилгидразинов с 2-гидроксимино-1,3-дикетонами реакция проходит через образование гидразонов с последующей циклоконденсацией, что отличает её от представлений о циклоконденсации с незамещённым гидразином. Впервые выделены и охарактеризованы гетарилгидразоны 2-гидроксимино-1,3-дикарбонильных соединений, в определённых условиях осуществлена их циклоконденсация в соответствующие нитрозопиразолы. Показано, что впервые синтезированные *N*-гетарилзамещённые 4-нитрозопиразолы могут быть успешно превращены в соответствующие amino-, нитро-, азо-, бензамидо-, имино- и ацетамидопиразолы. Изученный метод синтеза 4-нитрозо-*N*-гетарилзамещённых пиразолов позволил получить и охарактеризовать более 50 ранее неизвестных соединений.

**Практическая значимость.** Изучен и предложен эффективный метод синтеза ранее неизвестных 4-нитрозо-*N*-гетарилзамещённых пиразолов, которые могут обладать потенциальными полезными свойствами и служить ценными полупродуктами в органическом синтезе. Предварительные исследования показали, что некоторые *N*-гетарил-4-нитрозопиразолы обладают свойствами стабилизаторов и низкотемпературных структурирующих агентов в эластомерных композициях, повышают их адгезию к металлическим поверхностям и пластмассам. Некоторые функционализированные *N*-гетарилпиразолы, полученные с помощью трансформации нитрозогруппы, проявили высокую антиоксидантную активность в исследованиях *in vitro* на модели перекисного окисления липидов (ПОЛ).

**Положения, выносимые на защиту.**

1. Взаимодействие гетарилгидразинов с 2-гидроксимино-1,3-диоксосоединениями.

2. Синтез и доказательство строения *N*-гетарилзамещённых 4-нитрозопиразолов.

3. Получение и циклоконденсация гетарилгидразонов 2-гидроксимино-1,3-диоксосоединений.

4. Химические свойства впервые синтезированных *N*-гетарил-4-нитрозопиразолов.

5. Результаты испытаний на модифицирующие свойства *N*-гетарил-4-нитрозопиразолов в полимерных композициях.

6. Тестирование антиоксидантной активности производных *N*-бензотиазолилпиразола.

**Личный вклад автора** заключался в самостоятельном поиске, анализе и обобщении данных в научной литературе по синтезу *N*-гетарилзамещённых пиразолов, планировании и осуществлении химических экспериментов, анализе и интерпретации спектральных данных впервые полученных соединений, в написании и оформлении публикаций по результатам исследований.

**Апробация работы.** Результаты работы представлены более, чем на 12 конференциях, в том числе: Международная научно-практическая конференция, посвященная памяти генерального конструктора ракетно-космических систем, академика М.Ф. Решетнева «Решетневские чтения» (г. Красноярск, 2019, 2021); Международная научно-практическая конференция студентов и молодых ученых «Химия и химическая технология в XXI веке» (г. Томск, 2020, 2022); VIII Всероссийская научно-практическая конференция «Беликовские чтения» (г. Пятигорск, 2020); XV Всероссийская конференция молодых ученых с международным участием «Современные проблемы теоретической и экспериментальной химии» (г. Саратов, 2021); Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Молодые ученые в решении актуальных проблем науки» (г. Красноярск, 2018, 2020, 2021); XIX Международная научная конференция «Молодежь. Общество. Современная наука, техника и инновации» (г. Красноярск, 2020); Международная молодёжная научная конференция, посвящённая 60-летию полёта в космос Ю. А. Гагарина «XVI Королёвские чтения» (Самара, 2021); Всероссийская научно-практическая конференция «Химическая наука и образование Красноярья» (г. Красноярск, 2021).

**Публикации.** По результатам диссертационных исследований опубликовано 5 научных статей в высокорейтинговых научных журналах, цитируемых в базах данных Web of Science и Scopus, 3 из списка ВАК, 12 тезисов и материалов докладов на конференциях всероссийского и международного уровней, получено 2 патента РФ.

**Структура диссертации.** Диссертация состоит из введения, литературного обзора по теме исследования, глав обсуждения результатов, описания эксперимента, выводов и списка цитируемой литературы. Материалы диссертации изложены на 143 страницах, содержат 8 таблиц, 19 рисунков и 51 схему. Список литературы содержит 148 наименований.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

В главе 1 представлен анализ литературных данных, посвящённых методам синтеза и свойствам *N*-гетарилпиразолов.

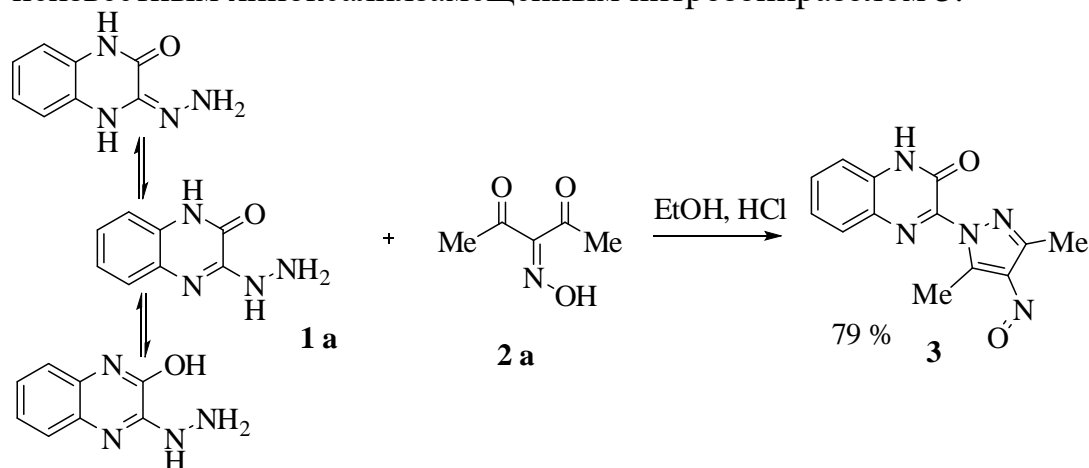
В главе 2 обсуждаются результаты диссертационной работы, в частности изучение взаимодействия гидразинилхиноксалинов с 2-гидроксиимино-1,3-дикарбонильными соединениями, циклоконденсация гидразинилбензотиазола с 2-гидроксиимино-1,3-дикетонами, исследование некоторых химических свойств впервые полученных соединений и определение практической значимости впервые полученных продуктов. Представлены результаты оценки антиоксидантной активности синтезированных соединений в исследованиях *in vitro* на модели перекисного окисления липидов и данные об исследовании вулканизирующих, адгезионных и стабилизирующих свойств хиноксалилнитрозопиразолов в клеевой композиции.

Глава 3 содержит описание экспериментальных методик, физические и спектральные характеристики синтезированных соединений.

## 2.1 Синтез *N*-хиноксалилзамещённых 4-нитрозопиразолов

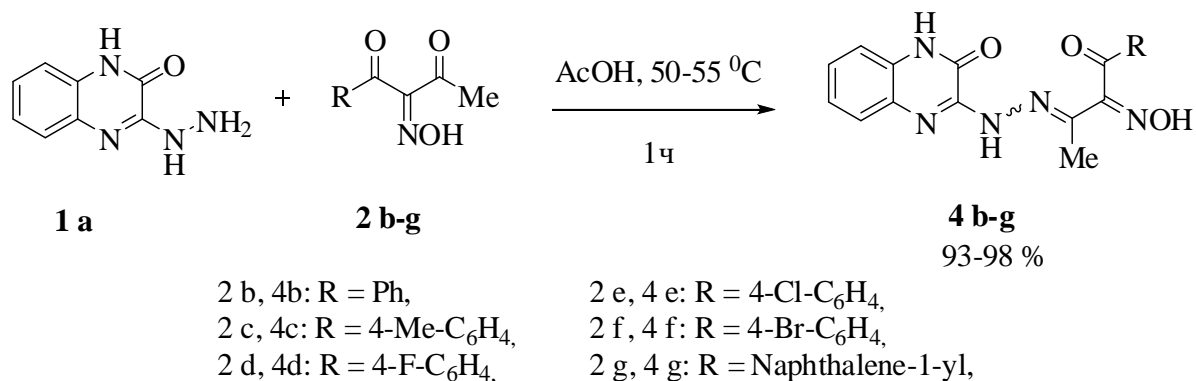
Данный раздел посвящён изучению взаимодействия гидразинилхиноксалинов с 2-гидроксиимино-1,3-дикарбонильными соединениями. Наличие нескольких возможных таутомерных форм гидразинилхиноксалина **1a** не позволяет однозначно предопределить направление и продукты реакции.

В предварительных опытах было установлено, что взаимодействие 3-гидразинилхиноксалин-2(1H)-она **1a** с 3-гидроксиимино-2,4-пентандионом **2a** в этаноле в присутствии HCl даёт продукт зелёного цвета, который оказался ранее неизвестным хиноксалилзамещённым нитрозопиразолом **3**.



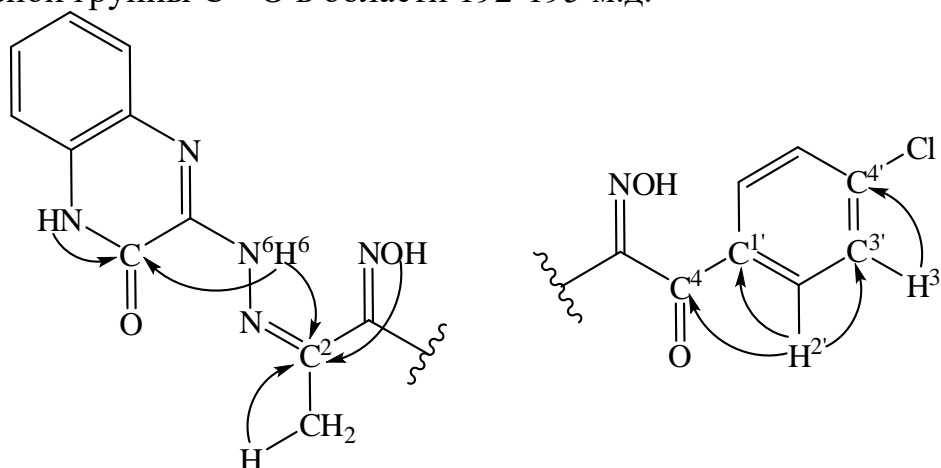
Проведение этой реакции с арилзамещёнными 2-гидроксиимино-1,3-дикетонами в данных условиях не привело к продукту циклоконденсации.

В этой связи изучение реакции 1-арил-2-гидроксиимино-1,3-бутандионов **2b-g** с 3-гидразинилхиноксалин-2(1H)-оном **1a** осуществляли в ледяной уксусной кислоте, что позволило выделить с количественными выходами промежуточные продукты - ранее неизвестные гидразоны **4b-g**.

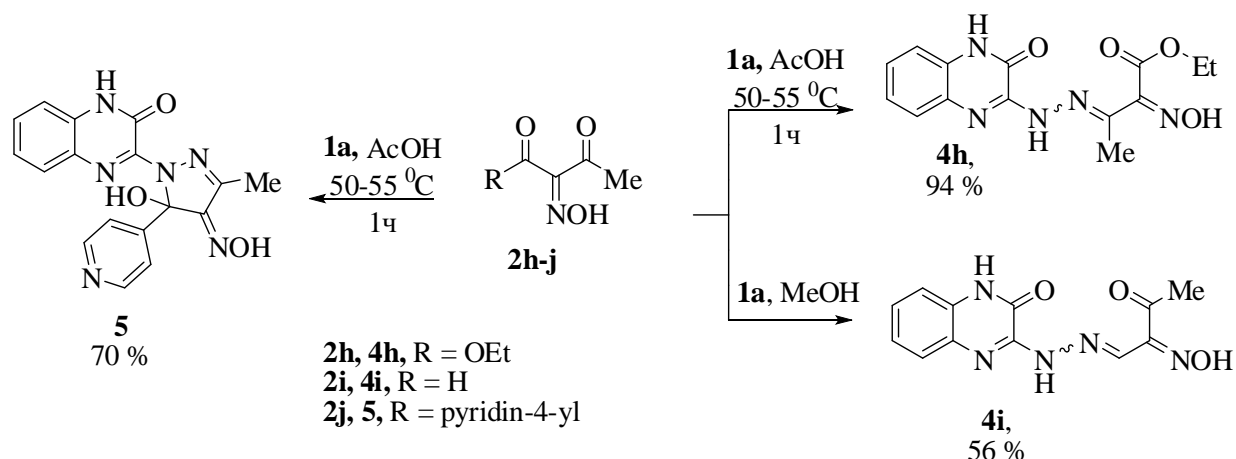


Гидразоны в процессе реакции выпадали в виде ярко-жёлтого осадка и легко отделялись фильтрованием. В ИК-спектрах впервые полученных гидразонов **4b-g** присутствуют полосы поглощения, характерные для гидроксимино- и карбонильных групп. Масс-спектры содержат пики молекулярных ионов высокой интенсивности. Анализ спектров ЯМР <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C и двумерных спектров <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H COSY, <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C HSQC, <sup>1</sup>H-<sup>15</sup>N HMBSC, <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C HMBSC в ДМСО-d<sub>6</sub> показал наличие двух наборов сигналов, обусловленных образованием E и Z изомеров гидразонов **4b-g** в соотношении 68:32 – 75:25.

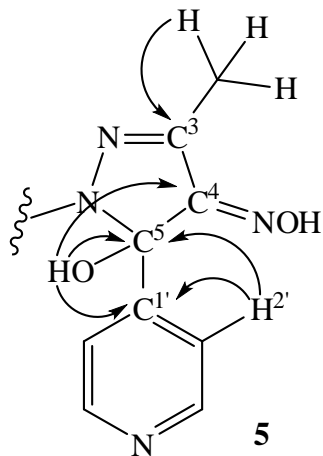
Реакция протекает по карбонильному атому углерода ацетильной группы соединений **2b-g**, что подтверждается наличием корреляций в спектре <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C HMBSC соединений **4b-g** между сигналом углерода C<sup>2</sup>=N в области 150-160 м.д. и сигналами протонов метильной группы. Кроме того, в спектре <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C HMBSC соединений **4b-g** сигнал протонов Н<sup>2'</sup>, Н<sup>6'</sup> арильного заместителя в формах основного и минорного изомера имеет корреляцию с сигналом углерода карбонильной группы C<sup>4</sup>=O в области 192-195 м.д.



Взаимодействие гидразинилхиноксалина **1a** с этиловым эфиром 2-гидроксимино-3-оксобутановой кислоты **2h** и 2-гидроксимино-3-оксобутаналем **2i** также привело к образованию ранее неизвестных гидразонов **4h**, **4i**.



Применение более реакционноспособного 2-гидроксимино-1-(пиридин-4-ил)-1,3-бутандиона **2j** даёт 5-гидроксипиразолин **5**, о чем свидетельствует наличие в спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  характерного сигнала  $sp^3$ -гибридизованного атома углерода  $\text{C}^5$  на 89.74 м.д., связанного с кислородом. Сигнал протона гидроксильной группы коррелирует с сигналом углерода  $\text{C}^{1'}$  пиридинового фрагмента и с углеродом  $\text{C}^5$  при 89.74 м.д. В спектре  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  НМВС соединения **5** имеется корреляция между сигналом протона метильной группы и сигналом атома углерода  $\text{C}^3$ .

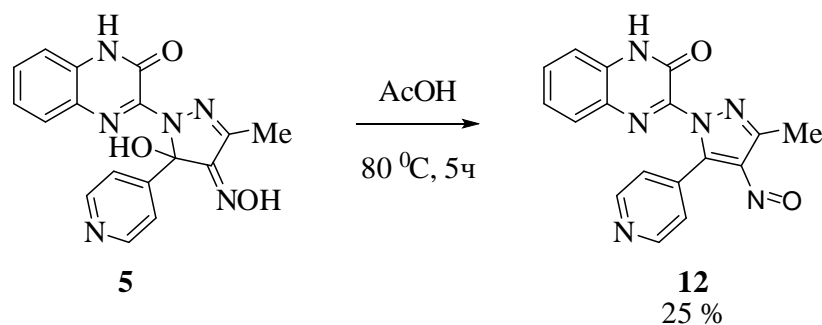
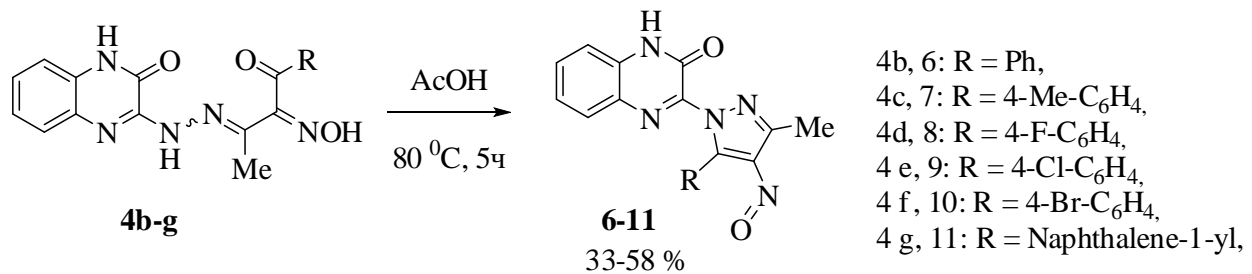


Учитывая, что гидразоны **4b-g** могут являться предшественниками ранее неизвестных нитрозопиразолов, была изучена возможность их дальнейшей циклоконденсации на примере гидразона **4b** в различных условиях. Установлено, что кипячение интермедиата **4b** в уксусной кислоте приводит к зелёному окрашиванию реакционной массы, а спектрофотометрический анализ показал наличие максимума поглощения в области 704 нм, обусловленного  $n \rightarrow \pi^*$  переходом нитрозогруппы. Кипячение реакционной массы более 1 ч приводило к изменению окраски на коричневую и снижению оптической плотности раствора в области 704 нм, что указывает на лабильность продукта в данных условиях. Более подробное исследование условий показало, что нагревание гидразона **4b** в этаноле, тетрагидрофуране, толуоле или пиридине не приводит к образованию *N*-хиноксалил-4-нитрозопиразола, а в



диметилсульфоксиде появились следовые количества нитрозопиразола. Добавление каталитических количеств хлороводородной, трифторуксусной или *p*-толуолсульфокислоты, а также доноров галогенных связей  $\text{CBr}_4$ ,  $\text{J}_2$  в этаноле увеличило образование продукта циклоконденсации до 9-28 %, а наилучших результатов удалось добиться при синтезе в уксусной кислоте при  $80^\circ\text{C}$  в течение 5 ч. В этих условиях нам удалось впервые осуществить циклоконденсацию интермедиатов **4b-g**, **5** и получить ранее неизвестные *N*-хиноксалил-4-нитрозопиразолы **6-12**.

Полученные 5-арил-4-нитрозопиразолы с хиноксалоновым заместителем являются зелёными или сине-зелёными кристаллическими веществами, которые плавятся с разложением и трудно растворяются в большинстве органических растворителей.



Для изучения препаративных возможностей синтеза *N*-гетарилнитрозопиразолов мы исследовали циклоконденсацию гидразинилхиноксалинов **1a**, **1b** с 2-гидроксиимино-1,3-дикетонами **2b-2g**, **2j-2r**, содержащими алкильные, арильные, гетарильные и алкоксиметильные заместители. Показано, что в предложенных условиях циклоконденсация протекает успешно и образуются ранее неизвестные *N*-хиноксалилзамещённые 4-нитрозопиразолы *one-pot* методом (Таблица 1). Очистка продуктов осуществлялась с помощью колоночной хроматографии.

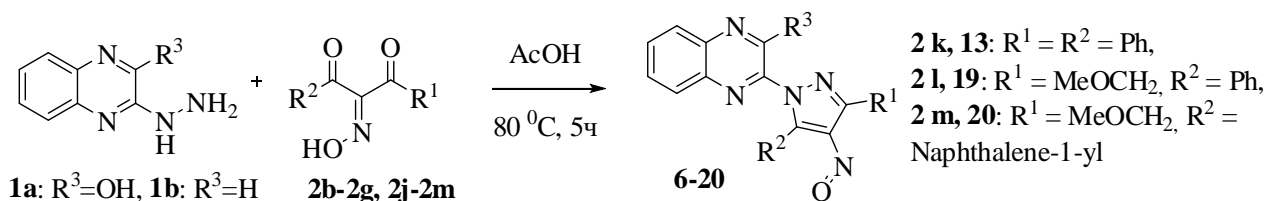


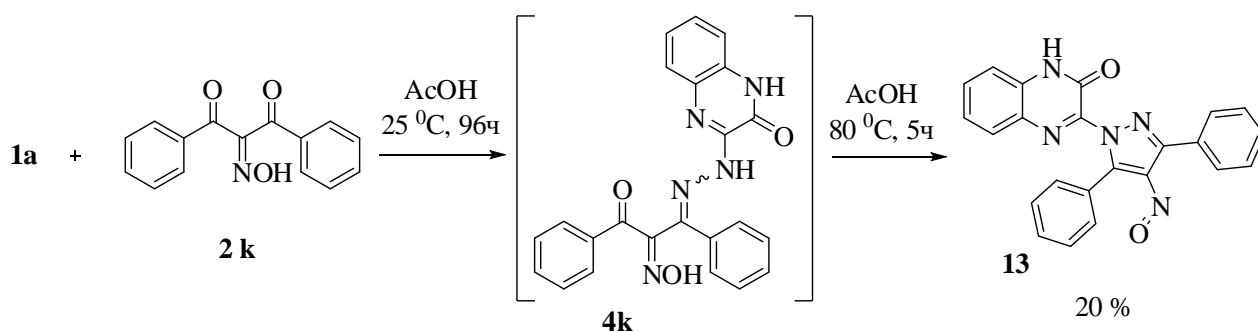
Таблица 1 – *N*-хиноксалил-4-нитрозопиразолы

| Соединение | R <sup>1</sup>       | R <sup>2</sup>                     | R <sup>3</sup> | Выход, % | Тпл, °С         |
|------------|----------------------|------------------------------------|----------------|----------|-----------------|
| 6          | Me                   | Ph                                 | ОН             | 39       | 237-240 (разл.) |
| 7          | Me                   | 4-Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> | ОН             | 47       | 218-220 (разл.) |
| 8          | Me                   | 4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>  | ОН             | 40       | 204-207         |
| 9          | Me                   | 4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> | ОН             | 37       | 222-224 (разл.) |
| 10         | Me                   | 4-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> | ОН             | 49       | 236-237 (разл.) |
| 11         | Me                   | Naphthalene-1-yl                   | ОН             | 44       | 200-204 (разл.) |
| 12         | Me                   | Pyridin-4-yl                       | ОН             | следы    | 251-253 (разл.) |
| 13         | Ph                   | Ph                                 | ОН             | следы    | 238-240 (разл.) |
| 14         | Me                   | Ph                                 | Н              | 78       | 156-158         |
| 15         | Me                   | 4-Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> | Н              | 65       | 132-134         |
| 16         | Me                   | 4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>  | Н              | 64       | 148-150         |
| 17         | Me                   | 4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> | Н              | 65       | 160-162         |
| 18         | Me                   | 4-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> | Н              | 74       | 160-162         |
| 19         | Me-O-CH <sub>2</sub> | Ph                                 | Н              | 86       | 106-108         |
| 20         | Me-O-CH <sub>2</sub> | Naphthalene-1-yl                   | Н              | 53       | 140-142         |

Циклоконденсация гидразинилхиноксалинов с несимметричными 2-гидроксимино-1,3-дикетонами проходит региоселективно с образованием 5-арил-4-нитрозопиразолов, что доказано рентгеноструктурным анализом на примере соединения **6**.

Препаративные выходы 4-нитрозо-1-(хиноксалин-2-ил)пиразолов **14-20** значительно превышают выходы нитрозопиразолов с хиноксалоновым заместителем **6-13**, поскольку соединения **6-13** менее устойчивы и в исследуемых условиях склонны вступать в побочные превращения.

Примечательно, что циклоконденсация гетарилгидразина **1a** с пиридилзамещённым 2-гидроксимино-1,3-дикетоном **2j** и 2-гидроксимино-1,3-дифенилпропан-1,3-дионом **2k** даёт лишь следовые количества нитрозопиразолов **12, 13**. В то же время, как было выше показано, пиридилзамещённый *N*-хиноксалил-4-нитрозопиразол **12** успешно образуется из продукта циклоприсоединения **5**, полученного в более мягких условиях. Мы применили подобный двухстадийный синтез для получения 3,5-диарилзамещённого хиноксалилнитрозопиразола **13**. Первый этап предполагает конденсацию гетарилгидразина **1a** с 2-гидроксимино-1,3-дикетоном **2k** в уксусной кислоте при комнатной температуре с образованием жёлтого интермедиата **4k**, от которого при нагревании в уксусной кислоте элиминируется молекула воды с образованием целевого нитрозопиразола **13**.



Структуры впервые синтезированных *N*-хиноксалил-4-нитропиразолов подтверждены методами электронной, ИК, ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{19}\text{F}$  спектроскопии, масс-спектрометрии, РСА и элементным анализом.

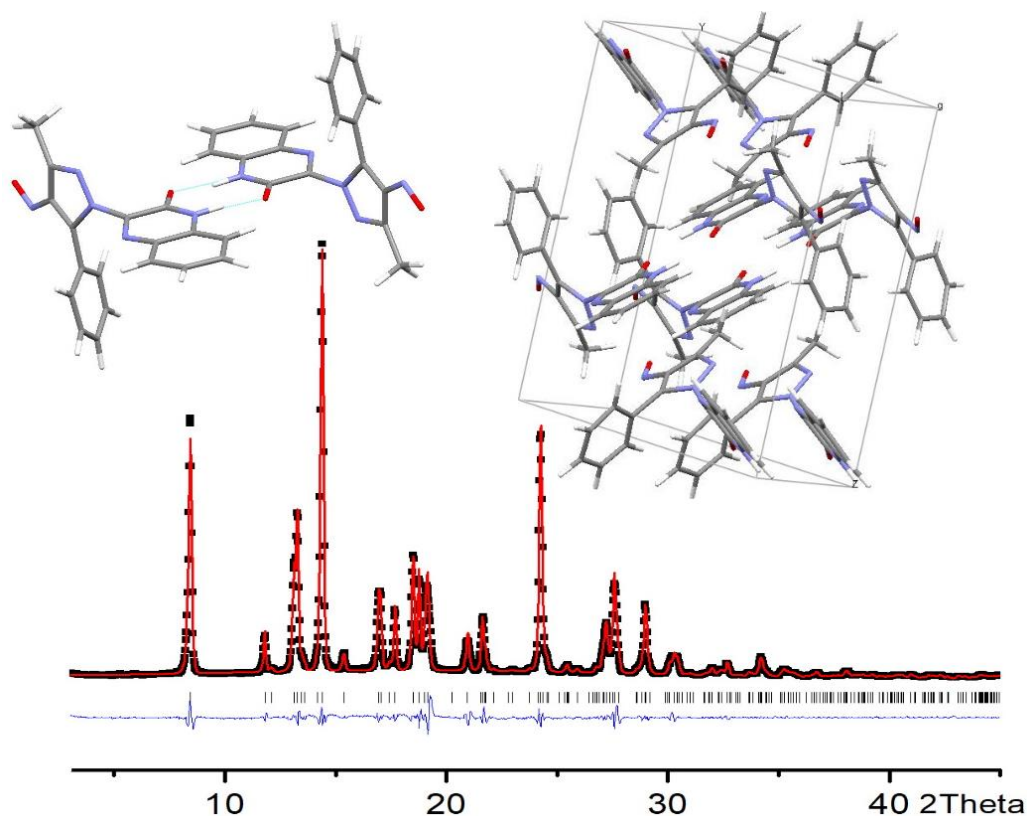
На электронных спектрах 5-арил-3-метилзамещённых нитропиразолов **6-11** в этаноле присутствуют максимумы поглощения в области 696-703 нм ( $\epsilon = 47-58$ ), обусловленные  $n \rightarrow \pi^*$  переходом неподелённой электронной пары нитрогруппы. Введение электронодефицитного пиридинового цикла в 5-е положение пиразола **12** приводит к сдвигу максимума поглощения в область 711 нм, а введение фенильных заместителей в 3 и 5 положения пиразольного цикла приводят к батохромному сдвигу максимума поглощения нитрогруппы пиразола **13** в область 731 нм. Спектрофотометрический анализ хлороформных растворов 5-арил-4-нитро-1-(хиноксалин-2-ил)пиразолов **14-20** также показал наличие максимумов поглощения нитрогруппы в области 701-711 нм.

ИК спектры соединений **3**, **6-13** содержат полосы поглощения в области  $2900-3000\text{ см}^{-1}$  и  $1662-1690\text{ см}^{-1}$ , что подтверждает наличие лактамного фрагмента.

ЯМР  $^1\text{H}$  спектры нитропиразолов с хиноксалоновым заместителем **3**, **6-13** содержат уширенный синглет лактамного протона в области 12.92 – 13.20 м.д., а на спектрах хиноксалилнитропиразолов **14-20** присутствует характерный синглет 3-го протона хиноксалинового фрагмента в области 9.07-9.30 м.д. Химический сдвиг протонов метильных групп хиноксалилнитропиразолов **6-12**, **14-18** (2.21 – 2.41 м.д.) согласуется с полученными ранее данными для 1-алкилзамещённых 5-арил-3-метил-4-нитропиразолов, которые значительно отличаются от аналогичных 3-арил-5-метилпроизводных. Такое наблюдение позволяет предположить, что впервые полученные *N*-хиноксалил-4-нитропиразолы **6-12**, **14-18** имеют структуру 5-арил-3-метилпроизводных.

Химические сдвиги фтора в спектрах ЯМР  $^{19}\text{F}$  нитропиразолов **8** (-109.30 м.д.,  $\text{DMCO-d}_6$ ) и **16** (-108.98 м.д.,  $\text{CDCl}_3$ ) имеют близкие значения и подтверждают структуру ранее неизвестных соединений.

Однозначное отнесение впервые полученных соединений к 5-арил-3-метил-4-нитропиразолам было сделано на основании данных РСА продукта **6**.

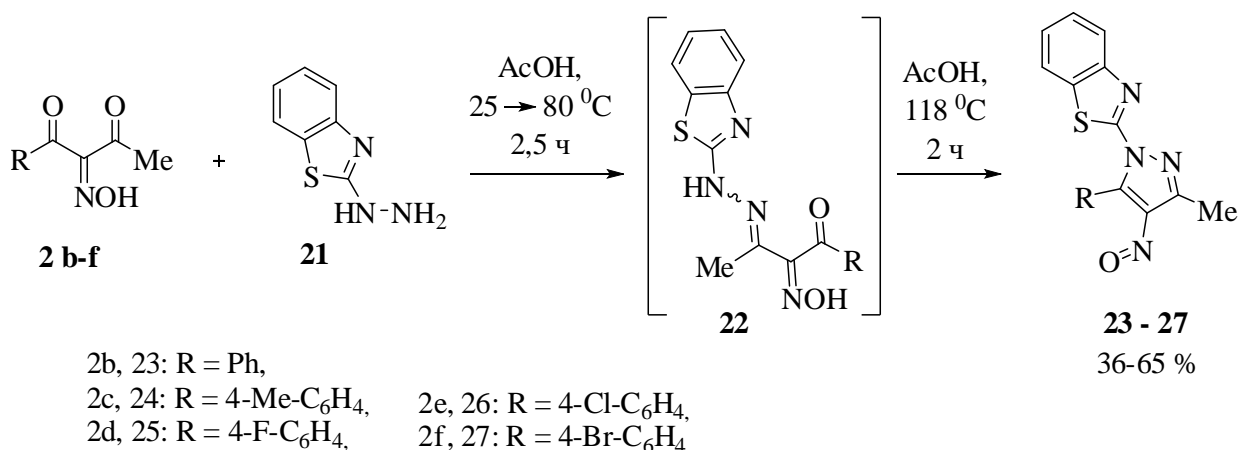


Таким образом, мы впервые исследовали взаимодействие гетарилгидразинов на примере гидразинилхиноксалинов с 2-гидроксимино-1,3-дикетонами. Получен ряд ранее неизвестных *N*-хиноксалил-4-нитропиразолов, которые содержат алкильные, метоксиметильные, различные карбо- и гетероарильные заместители. Установлено, что циклоконденсация гидразинилхиноксалинов с несимметричными 1-арил-2-гидроксимино-1,3-дикетонами протекает региоселективно с формированием 5-арилпиразольного цикла.

## 2.2 Синтез *N*-бензотиазолилзамещённых 4-нитропиразолов.

Представлялось важным расширить полученный опыт при изучении циклоконденсации гидразинилхиноксалинов с 2-гидроксимино-1,3-дикетонами на другие гетарилгидразины, прежде всего на гидразинилбензотиазольные производные, поскольку последние зачастую обладают различными видами полезной биологической активности.

Исследование взаимодействия 2-гидразинилбензотиазола с 2-гидроксимино-1,3-дикетонами проводили в два этапа. Конденсация гидразинилбензотиазола **21** с 1-арил-2-гидроксимино-1,3-бутандионами **2 b-f** в уксусной кислоте при постепенном нагревании до 80 °С в течение 2.5 ч даёт жёлтый осадок, соответствующий интермедиату **22**. Дальнейшее кипячение реакционной массы в течение 2 ч приводит к продуктам зелёного цвета, что свидетельствует об образовании ранее неизвестных 1-(бензотиазол-2-ил)-4-нитро-1H-пиразолов **23 - 27**.



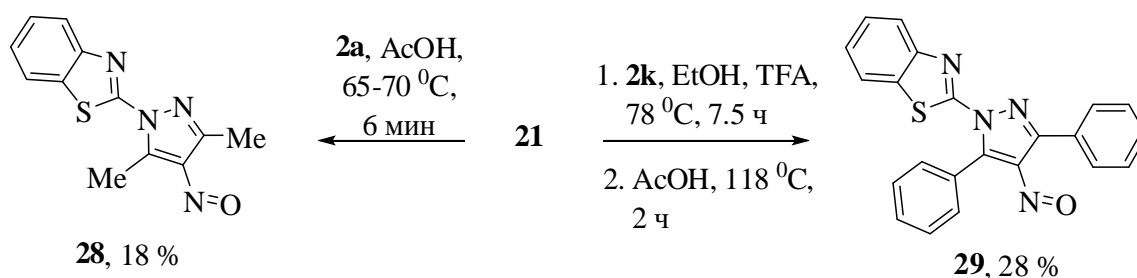
Важно отметить, что попытки синтезировать *N*-бензотиазолил-4-нитрозопиразолы **23** - **27** в кипящей AcOH в одну стадию, минуя выделение интермедиата **22**, приводили только к следовым количествам желаемых продуктов.

Наибольший выход *N*-бензотиазолил-4-нитрозопиразола в исследуемых условиях получен при R = Ph, а введение функциональных групп в 4-е положение арильного заместителя приводит к снижению выходов продуктов.

Циклоконденсация 1-арилзамещённых 2-гидроксимино-1,3-бутандионов **2b-f** и гетарилгидразина **21** протекает с образованием только одного из двух возможных региоизомеров *N*-бензотиазолил-4-нитрозопиразолов, которые мы отнесли к 5-арил-3-метилпроизводным на основании химических сдвигов протонов метильных групп в ЯМР <sup>1</sup>H спектрах (2.30 – 2.32 м.д.). На электронных спектрах впервые полученных *N*-бензотиазолил-4-нитрозопиразолов **23** - **27** присутствует максимум поглощения в области 710-715 нм (ε = 60-68), что подтверждает наличие нитрозогруппы.

Условия синтеза 1-гетарил-4-нитрозопиразолов **28**, **29** из симметричных диметил- и дифенилпроизводных **2a**, **2k** имеют существенные отличия. Так, циклоконденсация гетарилгидразина **21** с 3-гидроксимино-2,4-пентандионом **2a** в уксусной кислоте протекает значительно быстрее. Наибольший выход нитрозопиразола **28** получен за 6 мин в уксусной кислоте при 65-70 °C. Более длительное нагревание приводит к снижению выхода целевого продукта **28**, а при хранении или нагревании его растворов происходит изменение окраски с сине-зелёной на коричневую, что указывает на лабильность продукта. На ЯМР <sup>1</sup>H спектре присутствуют сигналы протонов метильных групп в области 2.33 и 3.61 м.д., а сигналы ароматических протонов зарегистрированы в области 7.42-8.02 м.д.

Взаимодействие гетарилгидразина **21** с 2-гидроксимино-1,3-дифенилпропандионом **2k** в исследуемых условиях приводит лишь к следовым количествам нитрозопиразола **29**. Повысить выход продукта **29** удалось при кипячении реакционной смеси в этаноле в присутствии трифторуксусной кислоты, затем этанол упаривали и остаток кипятили в уксусной кислоте. Очистка продуктов осуществлялась колоночной хроматографией.



Выходы впервые полученных *N*-бензотиазолил-4-нитропиразолов сведены в таблицу 2.

Таблица 2 – *N*-бензотиазолил-4-нитропиразолы

| Соединение | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup>                     | Выход, % | Тпл, °С         |
|------------|----------------|------------------------------------|----------|-----------------|
| 23         | Me             | Ph                                 | 65       | 201-203         |
| 24         | Me             | 4-Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> | 38       | 198-200         |
| 25         | Me             | 4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>  | 51       | 181-183         |
| 26         | Me             | 4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> | 36       | 214-216         |
| 27         | Me             | 4-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> | 38       | 224-226         |
| 28         | Me             | Me                                 | 18       | 153-154 (разл.) |
| 29         | Ph             | Ph                                 | 28       | 182-184 (разл.) |

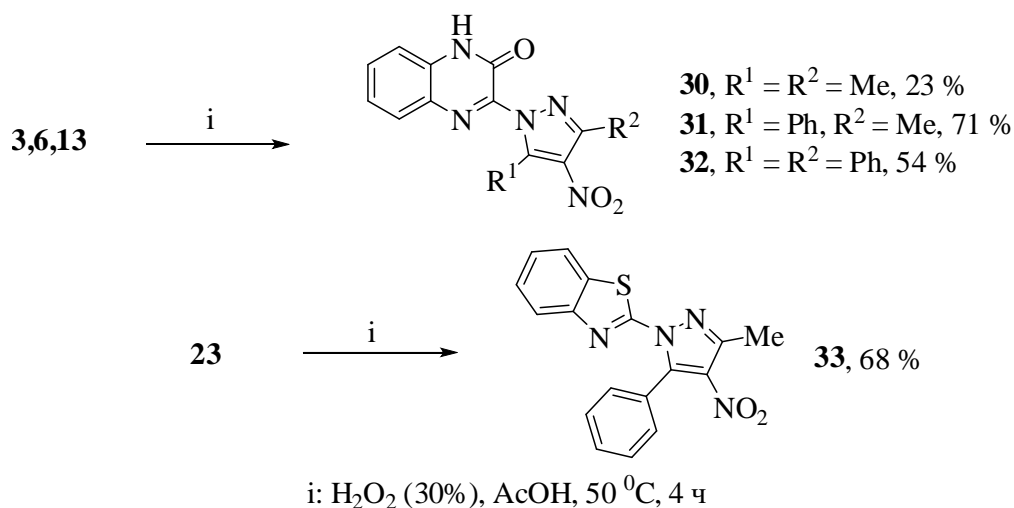
Таким образом, была впервые исследована циклоконденсация 2-гидразинилбензотиазола с 2-гидроксимино-1,3-дикетонами и получен ряд ранее неизвестных *N*-бензотиазолилзамещённых 4-нитропиразолов с различными заместителями в пиразольном ядре. Все синтезированные соединения представляют особый интерес в связи с возможностью дальнейшей трансформации нитрогруппы в различные функциональные группы с полезными свойствами.

### 2.3 Химические превращения синтезированных *N*-гетарил-4-нитропиразолов.

Поскольку нитрогруппа открывает широчайшие возможности перехода к другим классам органических соединений, были исследованы реакции окисления и восстановления ранее неизвестных *N*-гетарил-4-нитропиразолов.

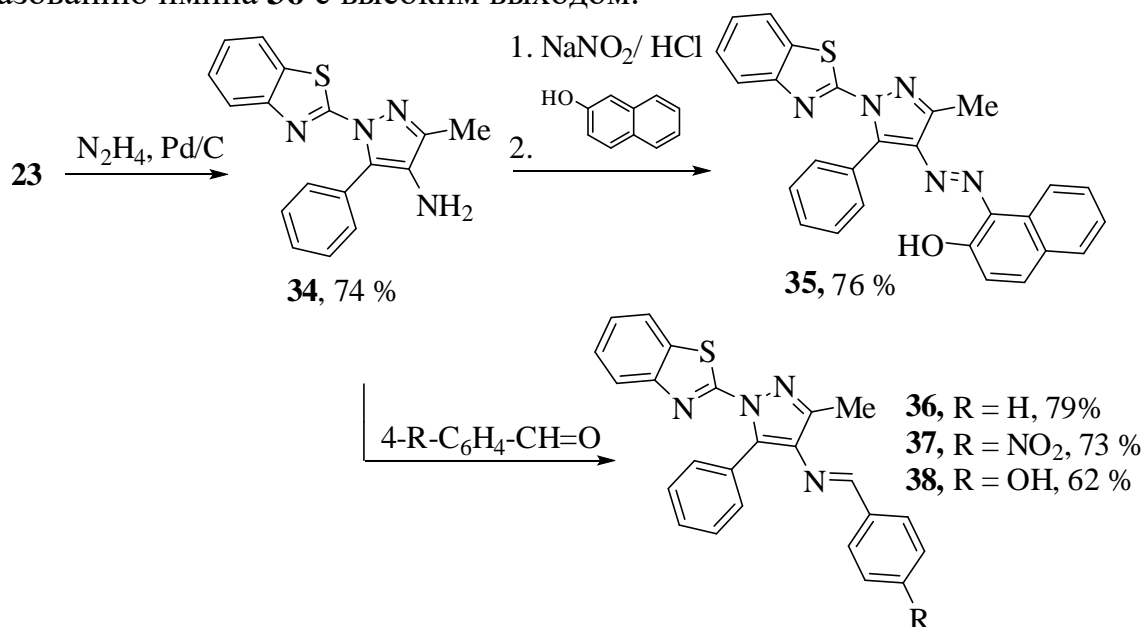
Синтез нитропроизводных в условиях окисления нитрофенолов, а именно пероксидом водорода в присутствии NaWO<sub>4</sub> щелочного раствора *N*-хиноксалил-4-нитропиразола **6**, даёт сложную смесь соединений.

Окисление 4-нитро-1-(хиноксалин-2(1H)-он-3-ил)пиразолов **3**, **6** и **13** в уксусной кислоте пероксидом водорода при 50 °С в течение 4 ч приводит к образованию ранее неизвестных нитропроизводных **30-32**. Данные условия также подходят для окисления *N*-бензотиазолилзамещённых 4-нитропиразолов.



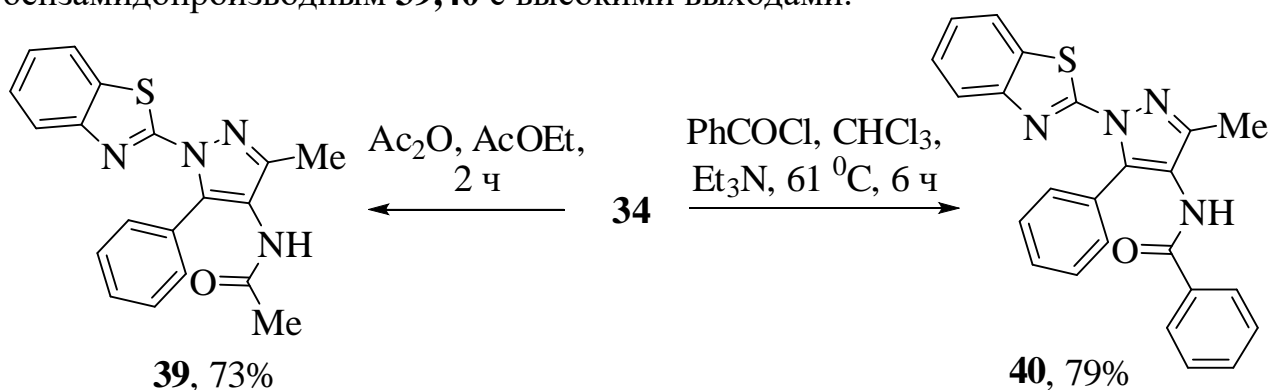
Восстановление 1-(бензотиазол-2-ил)-3-метил-4-нитрозо-5-фенилпиразола **23** удалось осуществить гидразингидратом в присутствии катализатора Pd/C до соответствующего аминопиразола **34** с высоким выходом. Полученный 1-гетарил-4-аминопиразол **34** успешно диазотируется нитритом натрия в соляной кислоте при  $0-5^\circ\text{C}$  с образованием соли диазония, которая при азосочетании с щелочным раствором 2-нафтола даёт ярко-красное азосоединение **35**.

Химические возможности впервые полученного аминопиразола **34** были показаны в реакциях с карбонильными соединениями. Так, конденсация **34** с бензальдегидом в кипящем этаноле в течение 7 ч (контроль по ТСХ) приводит к образованию имина **36** с высоким выходом.



Введение в 4-е положение бензальдегида электроноакцепторной нитрогруппы повышает электрофильность карбонильного углерода и уменьшает время протекания реакции до 3 ч (продукт **37**), а введение электронодонорной гидроксильной группы, как и следовало ожидать, увеличивает время протекания конденсации до 14 ч (продукт **38**).

Ацилирование и ароилирование 4-аминопиразола **34** уксусным ангидридом и бензоилхлоридом приводит к соответствующим ацетиамидо- и бензамидопроизводным **39,40** с высокими выходами.



Таким образом, полученный 4-аминопиразол **34** успешно вступает в различные превращения, характерные для аминов, с образованием ранее неизвестных продуктов.

В результате исследования химических свойств полученных *N*-гетарилнитрозопиразолов показаны широчайшие возможности перехода к различным классам ранее неизвестных органических соединений гетероциклического ряда.

## 2.4 *N*-гетарилнитрозопиразолы – модификаторы полимерных материалов

Структура полученных *N*-хиноксалил-4-нитрозопиразолов позволяет предположить о возможности использования их в эластомерных композициях в качестве агентов полифункционального действия: структурирующих, стабилизирующих и модифицирующих. В клеевой композиции нитрозопиразолы с хиноксалоновым заместителем на границе раздела фаз адгезив-субстрат могут обеспечить образование межфазных молекулярных связей и привести к пространственному структурированию адгезива за счет водородных связей с участием хиноксалонового фрагмента.

Для определения структурирующих и модифицирующих свойств *N*-гетарил-4-нитрозопиразолов в эластомерах готовилась адгезионная композиция на основе сополимера этилена с винилацетатом. Образцы для испытания представляют собой склеенные адгезионной композицией пластины из металла (сталь, алюминий) и пластмассы (полиэтилен высокой плотности (ПЭ), полипропилен (ПП)).

Показано, что добавление в адгезионную композицию 3,0-7,0 мас.% хиноксалилзамещённых нитрозопиразолов **3**, **6** или **13** приводит к значительному повышению когезионной и адгезионной прочности с пластмассами и металлами при сдвиге и отслаивании в сравнении с прототипом (патент RU № 2233305).



Следует отметить, что полученная адгезионная композиция обладает повышенной термоокислительной стабильностью, водостойкостью и щелочестойкостью её адгезионных связей с металлом и стойкостью этих связей к термоциклическим воздействиям. Таким образом, при введении в адгезионную композицию хиноксалилзамещённых нитрозопиразолов не требуется применения термо-светостабилизаторов, поскольку полученные вещества обеспечивают устойчивость праймера к процессам старения.

Таблица 3 – Свойства адгезионных композиций на основе нитрозопиразола **3**.

| Показатели  | Значение показателей по примерам <sup>[a]</sup> |     |     |               |
|---|---|-----|-----|---------------|
|   | 1   | 2   | 3   | 4<br>Прототип |
| Напряжение сдвига мах ПЭВП со сталью, кгс/см <sup>2</sup>   | 123   | 129 | 130 | 105           |
| Напряжение сдвига мах ПП со сталью, кгс/см <sup>2</sup>   | 104   | 109 | 110 | 90            |
| Напряжение сдвига мах ПП с алюминием, кгс/см <sup>2</sup>   | 89  | 96  | 95  | 79            |
| Адгезионная прочность при отслаивании ПЭВП со сталью, кН/м:   |   |     |     |               |
| исходная  | 28  | 29  | 27  | 18            |
| после выдержки в дист. воде в течение 1000 ч при 20° С  | 26  | 27  | 25  | 15            |
| при 60° С   | 23  | 24  | 23  | 14            |
| Адгезионная прочность при отслаивании после выдержки в щелочной среде (рН = 11) при 60° С в течение 1000 ч, кН/м: | 19  | 21  | 22  | 14            |
| Катодное отслаивание при 20° С при поляризации в 3 %-ном растворе NaCl, через 30 сут, см <sup>2</sup>             | 7,0   | 7,1 | 7,0 | 13,0          |
| Стойкость к термическому воздействию, число циклов до полного отслаивания покрытия                                | 29  | 31  | 30  | 19            |

<sup>[a]</sup>Пример 1: содержит 3.0 мас. % пиразола **3**. Пример 2: содержит 5.0 мас. % пиразола **3**. Пример 3: содержит 7.0 мас. % пиразола **3**.

Наилучшими показателями обладают адгезионные композиции, содержащие в качестве модификатора 3-(3,5-диметил-4-нитрозо-1Н-пиразол-1-ил)хиноксалин-2(1Н)-он **3**. Свойства адгезионных композиций на его основе приведены в таблице 3.

## 2.5 Антиоксидантная активность производных N-бензотиазолилпиразолов

Исследование антиоксидантной активности проводили *in vitro* по степени ингибирования ПОЛ (перекисного окисления липидов).

Экспериментально показано, что все новые соединения, полученные из соответствующих нитрозопиразолов, в разной степени обладают антиоксидантной активностью (таблица 4).

Таблица 4 - Антиоксидантная активность новых бензотиазолилпиразолов<sup>[a]</sup>.

| Соединение         | Концентрация, моль/л | % снижения ПОЛ |       |       | M±m         |
|--------------------|----------------------|----------------|-------|-------|-------------|
|                    |                      | 1              | 2     | 3     |             |
| Контроль-спирт     |                      |                |       |       |             |
| <b>36</b>          | 1x10 <sup>-3</sup>   | 93,63          | 75,73 | 89,81 | 86,39 ±5,44 |
| <b>37</b>          | 1x10 <sup>-3</sup>   | 7,69           | 41,02 | 30,76 | 26,49±9,85  |
| <b>38</b>          | 1x10 <sup>-3</sup>   | 96,15          | 97,43 | 71,79 | 88,46 ±8,34 |
| <b>39</b>          | 1x10 <sup>-3</sup>   | 41,09          | 29,83 | 29,67 | 33,53 ±3,78 |
| <b>40</b>          | 1x10 <sup>-3</sup>   | 10,42          | 28,08 | 27,04 | 21,84 ±5,72 |
| Контроль-хлороформ |                      |                |       |       |             |
| <b>23</b>          | 1x10 <sup>-3</sup>   | 77,90          | 66,17 | 86,79 | 76,95 ±5,97 |
| <b>33</b>          | 1x10 <sup>-3</sup>   | 10,15          | 18,06 | 14,95 | 14,38 ±2,30 |
| <b>35</b>          | 1x10 <sup>-3</sup>   | 73,78          | 79,60 | 74,10 | 75,83 ±1,88 |
| Контроль-ДМСО      |                      |                |       |       |             |
| Гесперидин         | 1x10 <sup>-3</sup>   | 84,77          | 71,39 | 59,60 | 71,92 ±7,27 |
| Феруловая кислота  | 1x10 <sup>-3</sup>   | 85,30          | 85,96 | 64,65 | 78,64 ±6,70 |

<sup>[a]</sup>Результаты получены совместно с зав. кафедрой патологии ПМФИ, к.фарм.н., доцентом Абисаловой И.Л.

Исследуемый нитропиразол **23** и азопроизводное **35** эффективно ингибируют ПОЛ, превосходя референтный препарат гесперидин.

При тестировании соответствующих нитропроизводных **33**, **37** отмечается значительное снижение антиоксидантной активности у этих бензотиазолилпиразолов.

У амидных бензотиазолилпиразолов **39** и **40** значения ингибирования ПОЛ также наблюдаются достаточно низкими: 33,53% и 21,84% соответственно.

Соединениями-лидерами являются азометиновые бензотиазолилпиразолы **38** и **36**, антиоксидантная активность которых превосходит препараты сравнения гесперидин и феруловую кислоту, что указывает на возможность применения **36** и **38** в качестве эффективных цитопротекторов.

## ВЫВОДЫ

1. Впервые показана возможность взаимодействия 2-гидроксимино-1,3-дикетон с гетарилгидразинами, которое приводит к ранее неизвестным *N*-гетарил-4-нитрозопиразолам.

2. Установлено, что циклоконденсация хиноксалилгидразинов с 2-гидроксимино-1,3-дикетонами приводит к *N*-хиноксалил-4-нитрозопиразолам, а в случае несимметричных дикарбонильных соединений реакция протекает региоселективно через образование гидразонов с наиболее активной карбонильной группой.

3. Циклоконденсация 2-гидразинилбензотиазола с 2-гидроксимино-1,3-дикетонами приводит к ранее неизвестным 1-бензотиазолил-4-нитрозопиразолам.

4. Исследованы химические свойства впервые полученных *N*-гетарилнитрозопиразолов. Показана возможность перехода от 1-гетарил-4-нитрозопиразолов к ранее неизвестным 4-нитро-, 4-амино-, 4-азо-, 4-бензамидо-, 4-имино- и 4-ацетамидопроизводным.

5. В результате изучения циклоконденсации гетарилгидразинов с 2-гидроксимино-1,3-дикарбонильными соединениями получено более 50 ранее неизвестных гетероциклических соединений с перспективными свойствами.

6. Структура и строение впервые полученных соединений подтверждено методами спектроскопии ЯМР  $^1\text{H}$ , ЯМР  $^{13}\text{C}$ , ЯМР  $^{19}\text{F}$ , методами корреляционной ЯМР  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ ,  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ ,  $^1\text{H}$ - $^{15}\text{N}$  спектроскопии, ИК и электронной спектроскопии, масс-спектрометрии, элементным и рентгеноструктурным анализом.

7. Предварительные исследования полученных соединений показали, что 4-нитрозопиразолы с хиноксалоновым заместителем являются эффективными структурирующими агентами в эластомерных композициях, увеличивают их срок службы и адгезию к металлическим и пластиковым поверхностям.

Ряд синтезированных *N*-бензотиазолилпиразолов проявил антиоксидантную активность в исследованиях *in vitro* на модели перекисного окисления липидов.

### Основные результаты диссертации опубликованы в следующих работах

1. Бобров П.С. Взаимодействие 3-гидразинилхиноксалин-2(1H)-она с 2-гидроксимино-1,3-дикарбонильными соединениями / П.С. Бобров, Е.С. Семиченко, А.А. Кондрасенко, Г.А. Субоч // Журнал органической химии. – 2022. – Т. 58, № 11. – С. 1214–1223

2. Бобров П.С. Синтез *N*-бензотиазолил-4-нитрозопиразолов / П.С. Бобров, А.А. Кондрасенко, Г.А. Субоч // Журнал органической химии. – 2022. – Т.58, № 11. – С. 1224–1228.

3. Бобров, П.С. Новые производные N-бензотиазолилпиразола с выраженной антиоксидантной активностью / П.С. Бобров, Д.С. Аненко, И.П. Кодониди, И.Л. Абисалова, Е.О. Сергеева, Л.А. Саджая, И.В. Петерсон, Г.А. Субоч // Журн. Сиб. федер. ун-та. Химия. – 2022. – Т. 15, №4. – С. 496–506.
4. Пат. 2781891С1 RU, МПК С09J 123/08. Адгезионная композиция / Г.А. Субоч, С.И. Левченко, В.Р. Пен, П.С. Бобров; Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Сибирский государственный университет науки и технологий имени академика М.Ф. Решетнева" (СибГУ им. М.Ф. Решетнева). – № 2021138388; заявл. 21.12.2021; опубл. 19.10.2022. – 12 с.
5. Пат. 2784341С1 RU, МПК С08К 3/013. Клеевая композиция / Г.А. Субоч, С.И. Левченко, В.Р. Пен, П.С. Бобров; Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Сибирский государственный университет науки и технологий имени академика М.Ф. Решетнева" (СибГУ им. М.Ф. Решетнева). – № 2022111404; заявл. 26.04.2022; опубл. 23.11.2022. – 8 с.
6. Bobrov P.S. Cyclocondensation of 2-Hydroxyimino-1-(naphthalen-1-yl)butane-1,3-dione with Alkyl Hydrazines Leading to Substituted 4-Nitrosopyrazoles / P.S. Bobrov, S.D. Kirik, P.O. Krasnov, A.V. Lyubyashkin, G.A. Suboch, M.S. Tovbis // ChemistrySelect. – 2020. – V. 5. – P. 8289–8294.
7. Bobrov P.S. Facile synthesis and sulfonylation of 4-aminopyrazoles / Bobrova A.V., Krasnov P.O., Povarov I. G., Bobrov P.S., Lyubyashkin A. V., Suboch G. A., Tovbis M. S. // J. Mol. Struct. – 2021. – V. 1230. – Art. № 129912.
8. Бобров П.С. Синтез и свойства бензотиазолилзамещенных нитрозопиразолов / П.С. Бобров, Я.И. Агеев, Д.К. Нижибовская, Г.А. Субоч // Материалы XXIII Международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых «Химия и химическая технология в XXI веке» имени выдающихся химиков Л.П. Кулёва и Н.М. Кижнера. – Томск, 2022. – Т. 1. С. 207-208.
9. Бобров П.С. Прогноз противовоспалительной активности и целенаправленный синтез производных бензотиазолилпиразола / П.С. Бобров, Д.С. Аненко, А.П. Кодониди, Г.А. Субоч // Фармацевтическое дело и технология лекарств. – 2022. – № 1. – С. 9-16.
10. Бобров П.С. Циклоконденсация изонитрозоацетилацетона с 3-гидразинохиноксалин-2-олом / П.С. Бобров, А.В. Андреева, А.В. Любяшкин, Г.А. Субоч // Молодые ученые в решении актуальных проблем науки [Электронный ресурс] : сб. материалов Всерос. науч.-практ. конф. студентов, аспирантов и молодых ученых с междунар. участием – Электрон. текстовые дан. СибГУ им. М. Ф. Решетнева. – Красноярск, 2018. – С. 260-262.
11. Бобров П.С. Изучение взаимодействия 3-гидразинилхиноксалин-2(1H)-она с 2-гидроксиимино-1-(4-хлорфенил)-бутан-1,3-дионом / П.С. Бобров,

А.К. Закатова, А.В. Любяшкин, Г.А. Субоч // Материалы VIII Международной научно-практической конференции «Беликовские чтения». – Пятигорск, 2020. – С. 21-26.

12. Бобров П.С. Изучение взаимодействия хиноксалилгидразина с функционализированными  $\beta$ -дикарбонильными соединениями / П.С. Бобров, А.К. Закатова, Г.А. Субоч // Материалы XXI Международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых «Химия и химическая технология в XXI веке» имени выдающихся химиков Л.П. Кулёва и Н.М. Кижнера, посвященной 110-летию со дня рождения профессора А.Г. Стромберга. – Томск, 2020. – С. 163-164.

13. Bobrov P.S. 3-Hydrazinylquinoxalin-2(1H)-one with 2-hydroxyimino-1-phenylbutane-1,3-dione interaction / P.S Bobrov, А.К. Zakatova // Материалы XIX Международной научной конференции бакалавров, магистрантов, аспирантов и молодых ученых «Молодёжь. Общество. Современная наука, техника и инновации». – Красноярск, 2020, – С. 284-286.

14. Бобров П.С. Циклоконденсация изонитрозодибензоилметана с 3-гидразинилхиноксалин-2(1H)-оном / П.С. Бобров, И.А. Зубов, Г.А.Субоч // Молодые ученые в решении актуальных проблем науки [Электронный ресурс] : сб. материалов Всерос. науч.-практ. конф. студентов, аспирантов и молодых ученых с междунар. участием – Электрон. текстовые дан. СибГУ им. М. Ф. Решетнева. – Красноярск, 2021. – С. 484-486.

15. Бобров П.С. Восстановление бензотиазолилзамещённого 4-нитрозопиразола / И.А. Зубов, П.С. Бобров, Г.А.Субоч // Материалы XIV Всероссийской научно-практической конференции «Химическая наука и образование Красноярья» в рамках XXII Международного научно-практического форума студентов, аспирантов и молодых ученых «Молодежь и наука XXI века». – Красноярск, 2021. – С. 22-26.

16. Бобров П.С. Молекулярное конструирование и целенаправленный синтез бензотиазолилзамещённого 4-ацетамидопиразола / И.А. Зубов, Д.С. Аненко, П.С. Бобров, А.П. Кодониди, Г.А. Субоч // Сборник трудов XV Всероссийской интерактивной (с международным участием) конференции молодых ученых «Современные проблемы теоретической и экспериментальной химии». – Саратов, 2021. – С. 68-71.

17. Бобров П.С. Взаимодействие 2-гидразинилбензотиазола с 2-гидроксиимино-1-фенилбутан-1,3-дионом / И.А. Зубов, П.С. Бобров, Г.А. Субоч // Материалы Международной молодёжной научной конференции, посвящённой 60-летию полёта в космос Ю.А. Гагарина «XVI Королёвские чтения». – Самара, 2021. – Т. 2. С. 548-549.

18. Бобров П.С. Циклоконденсация 2-гидроксиимино-1,3-дифенилпропан-1,3 диона с 2-гидразинилбензотиазолом / И.А. Зубов, П.С. Бобров, Я.И. Агеев, Д.К. Нижибовская, Г.А. Субоч // Материалы XXV Международной научно-практической конференции «Решетневские чтения»,

посвященной памяти генерального конструктора ракетно-космических систем академика М. Ф. Решетнева. – Красноярск, 2021. – Т. 1. С. 644 – 646.

19. Бобров П.С. Циклоконденсация 2-гидразинилхиноксалина с 2-гидроксимино-1,3-дикетонами / Я.И. Агеев, Д.К. Нижибовская, П.С. Бобров // Материалы Всероссийской научно-практической конференции «Лесной и химический комплексы – проблемы и решения». – Красноярск, 2022. – Т. 1. С. 463 - 466.

Автор выражает искреннюю благодарность за помощь в исследованиях методами ЯМР спектроскопии сотруднику ИХХТ ФИЦ КНЦ СО РАН к.х.н., с.н.с. Петерсону И.В.; за исследования методом поликристалльного рентгеноструктурного анализа д.х.н., профессору СФУ Кирику С.Д.; за испытания структурообразующих и модифицирующих свойств соединений в адгезионных композициях к.х.н., доценту Левченко С.И.; за фармакологический скрининг *in vitro* по установлению антиоксидантной активности зав. кафедрой патологии ПМФИ к.фарм.н., доценту Абисаловой И.Л.