

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный университет науки и технологий имени академика М.Ф. Решетнева»

На правах рукописи

**БОБРОВ ПАВЕЛ СЕРГЕЕВИЧ**

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

Специальность 1.4.3 – органическая химия

**ДИССЕРТАЦИЯ**

на соискание ученой степени

кандидата химических наук

Научный руководитель:  
доктор химических наук, профессор  
Субоч Георгий Анатольевич

Красноярск 2023

## Оглавление

Введение.....	4
Глава 1. Литературный обзор. ....	8
Синтетические подходы к <i>N</i> -гетарилпиразолам. ....	8
1.1. Синтез <i>N</i> -гетарилпиразолов прямым введением гетероциклического фрагмента.....	9
1.2. Синтез <i>N</i> -гетарилпиразолов построением гетарильного цикла в замещенных пиразолах.....	12
1.3. Получение <i>N</i> -гетарилпиразолов построением пиразольного цикла .....	15
1.3.1. Синтез <i>N</i> -гетарилпиразолов циклизацией гетарилгидразинов с $\alpha,\beta$ -непредельными карбонильными соединениями .....	16
1.3.2. Синтез <i>N</i> -гетарилпиразолов из гетарилгидразинов в условиях реакции Вильсмейера-Хаака.....	19
1.3.3. Частные случаи построения <i>N</i> -гетарилзамещённого пиразольного цикла.....	21
1.3.4. Циклоконденсация гетарилгидразинов с 1,3-дикарбонильными соединениями и их гетероаналогами .....	24
Глава 2. Обсуждение результатов. ....	33
Взаимодействие гетарилгидразинов с 2-гидроксимино-1,3-дикарбонильными соединениями.....	33
2.1. Синтез <i>N</i> -хиноксалилзамещённых 4-нитропиразолов .....	34
2.2. Синтез <i>N</i> -бензотиазолилзамещённых 4-нитропиразолов .....	54
2.3. Химические превращения синтезированных <i>N</i> -гетарил-4-нитропиразолов.....	62
2.4. <i>N</i> -гетарилнитропиразолы – модификаторы полимерных материалов ....	68
2.5. Антиоксидантная активность производных <i>N</i> -бензотиазолилпиразолов...	71

Глава 3. Экспериментальная часть.....	74
3.1. Подготовка реагентов и растворителей.....	75
3.2. Синтез исходных соединений .....	76
3.3. Исследование взаимодействия гетарилгидразинов с 2-гидроксимино-1,3- дикарбонильными соединениями.....	88
3.4. Химические свойства гетарилзамещённых нитрозопиразолов .....	117
3.5. Исследование модифицирующих свойств хиноксалилнитрозопиразолов в адгезионной композиции.....	123
3.6. Исследование антиоксидантной активности ранее неизвестных соединений.....	124
Выводы .....	126
Список литературы .....	127

## Введение

**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 могут применяться 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 известных методов для фармацевтической химии и химии материалов с заданными свойствами. Перспективным решением этой задачи является синтез гетероциклов с нитрозогруппой в ядре, поскольку её химические превращения открывают 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 широкий круг 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 циклоконденсации с 2-гидроксимино-1,3-дикетонами однозначно предопределить сложно. Исследование данного аспекта имеет фундаментальное значение для органической химии.

**Цель работы:** изучение циклоконденсации гетарилгидразинов с 2-гидроксимино-1,3-дикетонами, получение ранее неизвестных *N*-гетарил-4-нитропиразолов и изучение их свойств.

**Научная новизна.** Впервые изучено взаимодействие гетарилзамещённых гидразинов с 2-гидроксимино-1,3-дикетонами. Получен ряд ранее неизвестных *N*-гетарил-4-нитропиразолов. Установлено, что циклоконденсация гетарилгидразинов с 2-гидроксимино-1,3-дикетонами проходит через образование гидразонов с последующей циклоконденсацией. Впервые выделены и охарактеризованы гетарилгидразоны 2-гидроксимино-1,3-дикарбонильных соединений, которые в определённых условиях циклизируются в соответствующие нитропиразолы. Показано, что ранее неизвестные *N*-гетарилзамещённые 4-нитропиразолы могут быть успешно превращены в соответствующие амино-, нитро-, азо-, бензамидо-, имино- и ацетамидопиразолы. Изученный метод синтеза 4-нитро-*N*-гетарилзамещённых пиразолов позволил получить и охарактеризовать порядка 52 ранее неизвестных соединений.

**Практическая значимость.** Изучен и предложен эффективный метод синтеза ранее неизвестных 4-нитро-*N*-гетарилзамещённых пиразолов, которые могут обладать потенциальными полезными свойствами и служить ценными промежуточными продуктами в органическом синтезе. Предварительные исследования показали, что некоторые *N*-гетарил-4-нитропиразолы 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 нитрогруппы, 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-нитропиразолов.
3. Получение и циклоконденсация гетарилгидразонов 2-гидроксимино-1,3-диоксосоединений.
4. Химические свойства впервые синтезированных *N*-гетарил-4-нитропиразолов.
5. Результаты испытаний на модифицирующие свойства *N*-гетарил-4-нитропиразолов в полимерных композициях.
6. Тестирование антиоксидантной активности производных *N*-бензотиазолилпиразола.

**Личный вклад автора** заключался в самостоятельном поиске, анализе и обобщении научной литературы 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 на следующих конференциях: Всероссийская научно-практическая конференция «Химическая наука и образование Красноярья» (г. Красноярск, 2021); Всероссийская научно-практическая конференция «Лесной и химический комплексы – проблемы и решения» (г. Красноярск, 2021); Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Молодые ученые в решении актуальных проблем науки» (г. Красноярск, 2018, 2020, 2021); 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); XIX Международная научная конференция «Молодежь. Общество. Современная наука, техника и инновации» (г. Красноярск, 2020); XV Всероссийская конференция молодых ученых с международным участием «Современные проблемы теоретической и экспериментальной химии» (г. Саратов, 2021); Международная молодёжная научная конференция, посвящённая 60-летию полёта в космос Ю. А. Гагарина «XVI Королёвские чтения» (Самара, 2021).

**Благодарности.** Автор выражает 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 СибГУ Левченко С.И.; за фармакологический скрининг *in vitro* по установлению антиоксидантной активности зав. кафедрой патологии ПМФИ к.фарм.н., доценту Абисаловой И.Л.

## Глава 1. Литературный обзор.

### Синтетические подходы к *N*-гетарилпиразололам.

Многие *N*-гетарилпиразолы обладают различными видами полезной биологической активности, такими как противоопухолевая [1-3], противогрибковая [4,5], антибактериальная [4-6], антиоксидантная [6], противовирусная [7] и гипотензивная [8, 9]. Однако систематизация литературных данных по методам синтеза большинства *N*-гетарилпиразолов ранее не проводилась.

Известные методы синтеза *N*-гетарилпиразолов можно условно разделить на 3 подхода, которые отображены на общей схеме 1.1.

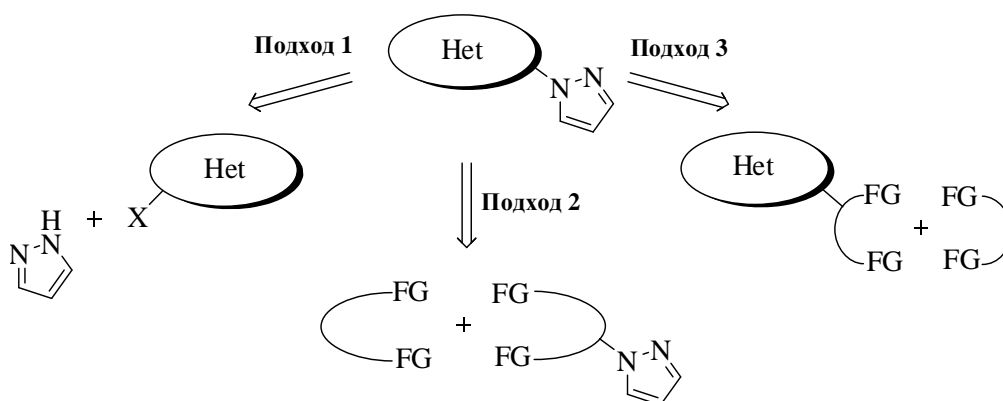


Схема 1.1

Первый подход заключается в построении химической связи между предварительно сформированными гетероциклами и изложен в разделе 1.1. В частности, для построения химической связи зачастую используется реакция между NH-пиразолами и гетарилгалогенидами в присутствии сильных оснований.

Второй подход, изложенный в разделе 1.2, предполагает использование функционализированных пиразолов для построения гетероарильного остатка в 1-м положении пиразольного цикла.

Наиболее часто используется третий подход, основанный на построении пиразольного цикла с использованием предварительно сформированного гетероарена, содержащего необходимую функциональную группу. Известные





Большинство современных модификаций данного метода заключаются, главным образом, в применении различных катализаторов на основе Cu (I), Cu (II). Так, в 2013 г был опубликован синтез 1-тиенилпиразола **5** из 2-бромтиофена **4** и незамещённого 1H-пиразола **2** в среде пиридина в присутствии оксида меди CuO в атмосфере аргона [18] (схема 1.3).

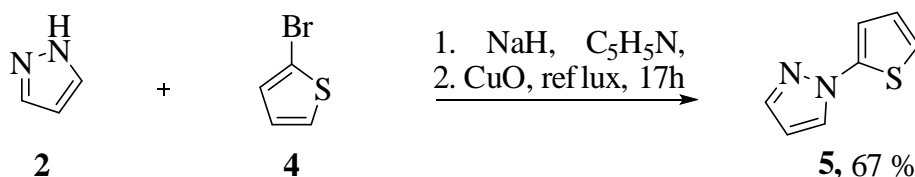


Схема 1.3

Различные тиенил-, пиридил- и пиримидилпиразолы были получены с выходами 52-76 % действием гетарилгалогенидов на незамещённый пиразол в среде ацетонитрила в присутствии карбоната цезия, оксида меди (I) и оксима салицилового альдегида в качестве лиганда [19].

Условия реакции *N*-арилрования по Бухвальду подходят для введения гетероарильных заместителей в пиразол даже при наличии в субстратах лабильных функциональных групп, например азетидина [20]. Так, при гетарилровании этилового эфира (3,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)-уксусной кислоты **7** производным 2-хлорпиридина **6** в 1,4-диоксане при нагревании в присутствии K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, CuI и *N,N'*-диметил-1,2-диаминоциклогексана **8** получен пиридилпиразол **9** (схема 1.4). Описанное соединение используется в синтезе производных азетидин-1-карбоксамидов, ингибирующих клеточный некроз.

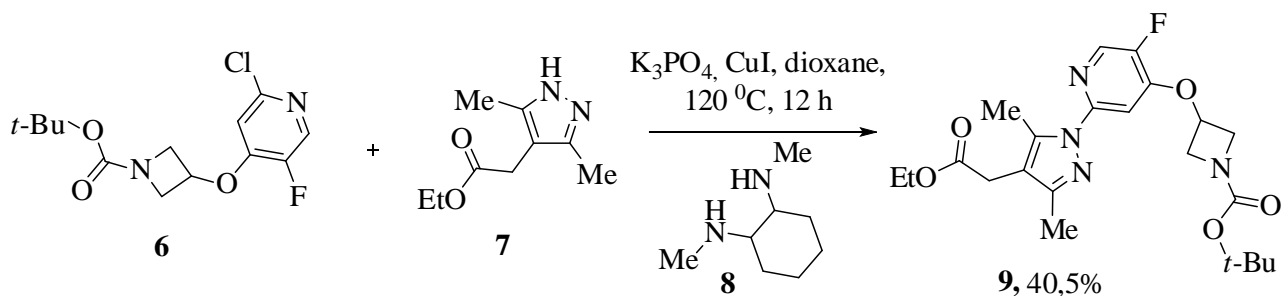


Схема 1.4

Для синтеза 1-гетарилпиразолов вместо исходных 1Н-пиразолов могут быть применены их калиевые или натриевые соли [21, 22]. Реакция между натриевой солью 3,4,5-триметилпиразола и 2,6-дихлорпиридином в диглиме при 110 °С заканчивается за 5 дней и приводит к соответствующему бис-пиразолилпиридину. Такие соединения могут быть применены для селективного разделения актиноидов и лантаноидов [22].

Важно отметить, что при реакции между гетарилгалогенидами и несимметричными 1Н-пиразолами реакция протекает не региоселективно и образуются оба возможных региоизомера. Например, гетарилирование пиразола **10** хлорхиноксалином **11** привело к смеси пиразолов **12** и **12'** [14] (схема 1.5).

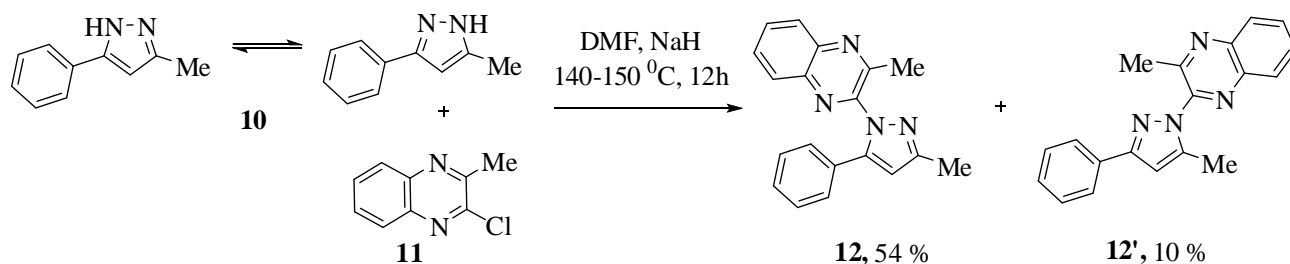


Схема 1.5

В работе [23] упоминается синтез *N*-тиадиазолилпиразолов **15a**, **15b** Pd<sup>0</sup>-катализируемой реакцией Сузуки — Мияуры из пиразолилбороновых кислот **13a**, **13b** и 5-арилзамещённого 2-бром-1,3,4-тиадиазола **14**, однако выходы продуктов и подробная синтетическая процедура не приведены (схема 1.6).

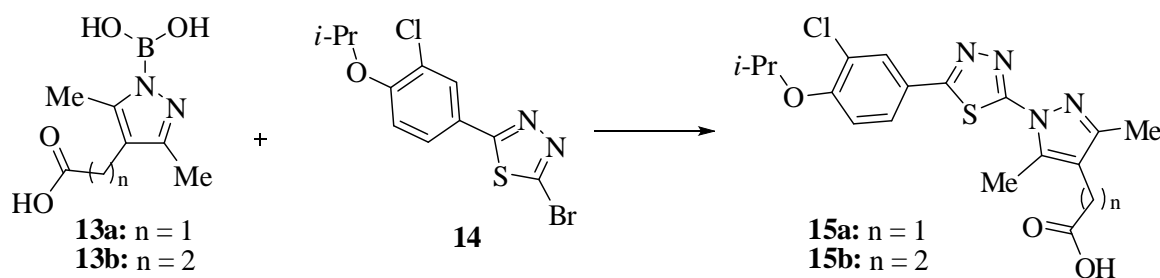


Схема 1.6

Интересным примером построения химической связи C–N между предварительно сформированными гетероциклами **16** и **17** является электрохимическое межмолекулярное окислительное C–H/N–H кросс-сочетание [24]. Процесс проводили в электрохимической ячейке при 50 °С в течение 5 ч в смеси ацетонитрила, этанола и воды, содержащей нитрат калия, при постоянном токе 8 мА (схема 1.7).

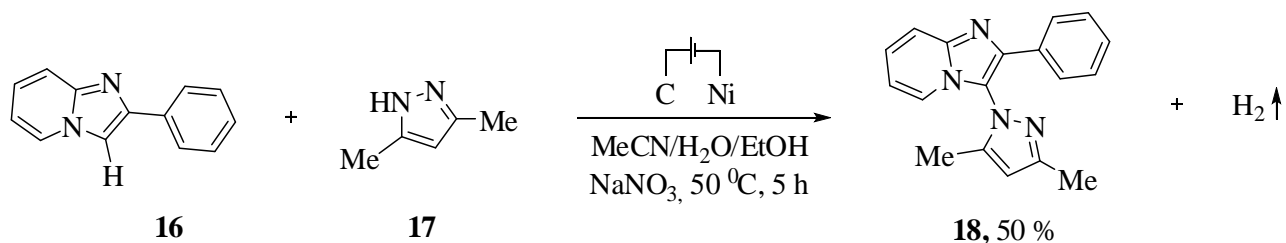


Схема 1.7

Таким образом, существующие методы получения *N*-гетарилпиразолов путём построения связи C–N между двумя гетероциклами зачастую требуют длительного синтеза при высоких температурах, что не позволяет использовать субстраты с термолабильными функциональными группами. Сокращение времени реакции возможно при использовании опасного в обращении гидроксида натрия или при проведении синтезов с участием электронодефицитных гетарилгалогенидов, что является существенным ограничением данного метода. Применение несимметричных 1H-пиразолов приводит к образованию различных региоизомеров, что требует дополнительной стадии разделения продуктов.

## 1.2. Синтез *N*-гетарилпиразолов построением гетарильного цикла в замещенных пиразолах

Синтез *N*-гетарилпиразолов возможен построением гетарильного заместителя с использованием тиогидразидов, тиоамидов, амидинов пиразол-1-ил карбоновых кислот и 1-аминопиразолов. При этом в роли диэлектрофильных агентов могут выступать α-галогенкетоны или дикарбонильные соединения.

Так, авторы [25] предлагают синтез *N*-тиазолилпиразолов **21** с выходами 92-98 % из 3,5-диметилпиразол-1-тиокарбоксамиды **19** и  $\alpha$ -галогенкетонов **20** в присутствии карбоната натрия (схема 1.8). Процедура синтеза заключается в растирании смеси реагентов в течение 5 мин, обработке водой, фильтровании и перекристаллизации продукта из этанола.

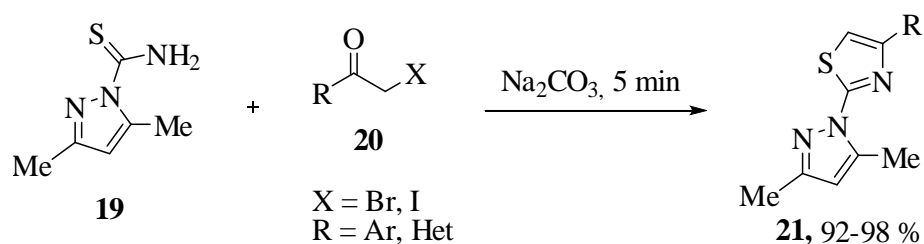


Схема 1.8

Позже эта реакция, также известная как синтез тиазолов по методу Ганча, была применена для синтеза противоопухолевых [2] и антибактериальных [26] 4-арилазо-*N*-тиазолилпиразолов с выходами до 86 %.

Оригинальный метод синтеза 1-(пиррол-1-ил)-пиразолов по реакции Пааля–Кнорра, предложенный в 1981 г. [27], предполагает взаимодействие 1-аминопиразолов **22** с 1,4-дикетонами **23** при нагревании в метаноле в запаянной ампуле или при кипячении в уксусной кислоте (схема 1.9). Выходы 1-(пиррол-1-ил)-пиразолов **24** составили 35-92 %.

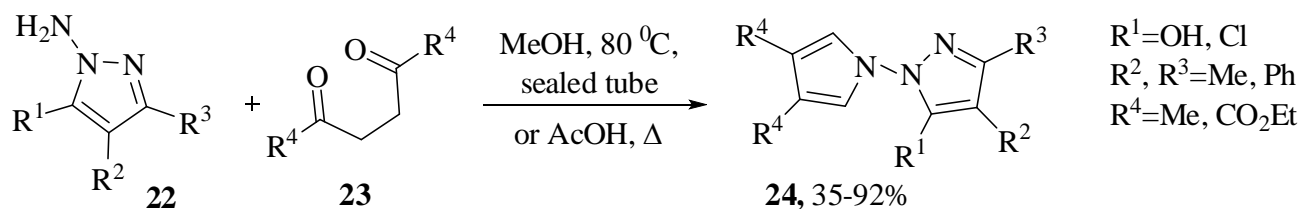


Схема 1.9

Различные гетероциклические остатки могут быть построены с использованием тиогидрида 1-пиразолил карбоновой кислоты **25** [28]. В этом случае конденсация возможна как с  $\alpha$ -бромкетонем **26**, так и с альдегидами **27**,

кетонами **28**, бензоилхлоридом **29**, этилортоформиатом **30**, фенилизотиоцианатом **31** и фенилизотиоцианатом **32**. Такой синтон позволяет синтезировать триазольное **33**, тиадиазиновое **34** и тиадиазольные производные **35a-e** (схема 1.10).

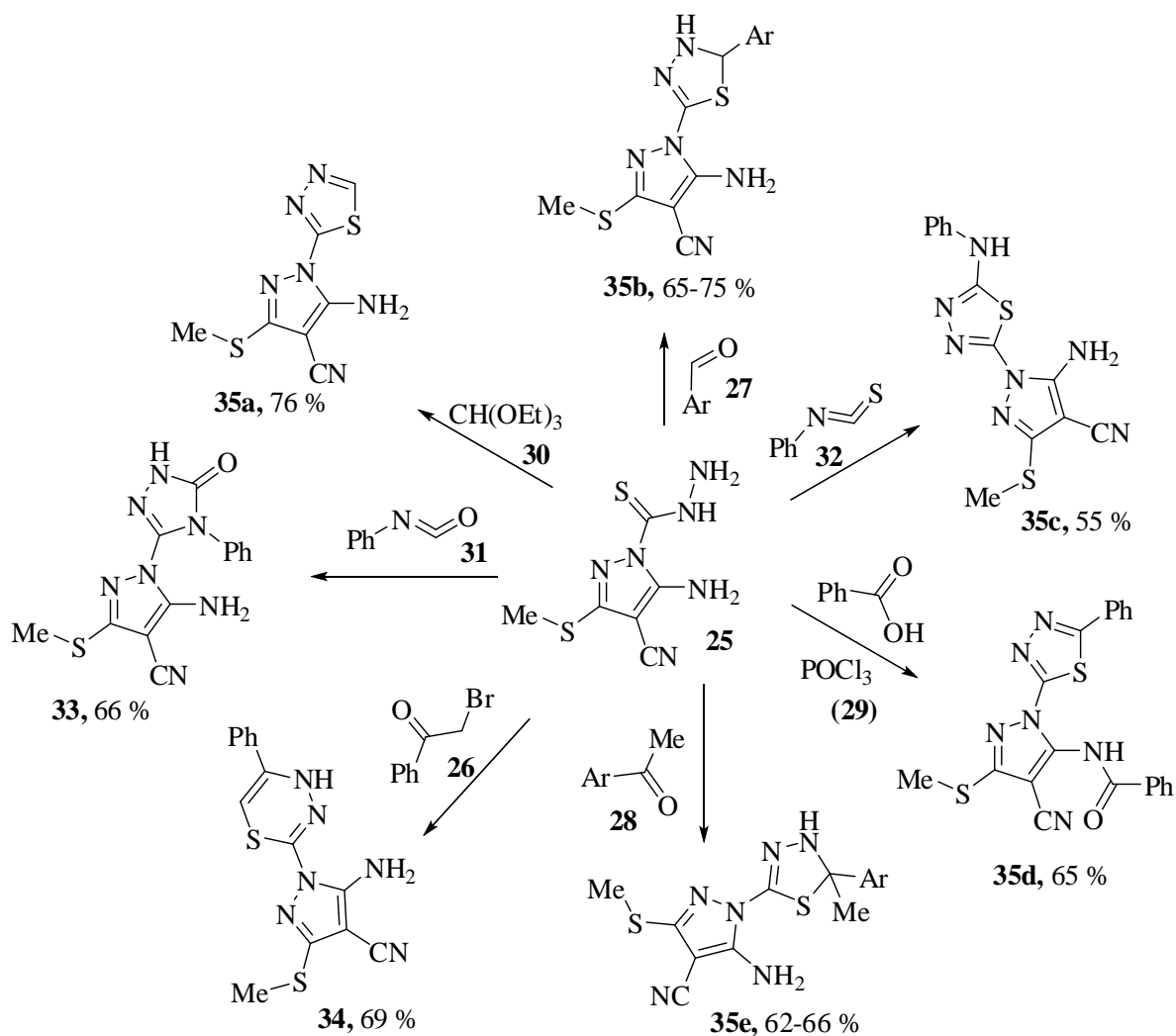


Схема 1.10

Использование гидрохлоридов и нитратов амидинов 1-пиразолил карбоновых кислот **36** в реакциях с  $\alpha$ -галогенкетонами **37** позволяет получать *N*-имидазолилпиразолы **38** с выходами до 53 % (схема 1.11). Синтез проводят в смеси тетрагидрофурана и воды в присутствии карбоната калия в качестве акцептора кислоты [29].

Амидиновые производные также нашли применение в синтезе *N*-пиримидилпиразолов **40**, **42** (схема 1.11), поскольку они успешно

конденсируются с 1,3-дикарбонильными соединениями при кипячении в этаноле или ацетонитриле в присутствии триэтиламина или метилата натрия [30, 31].

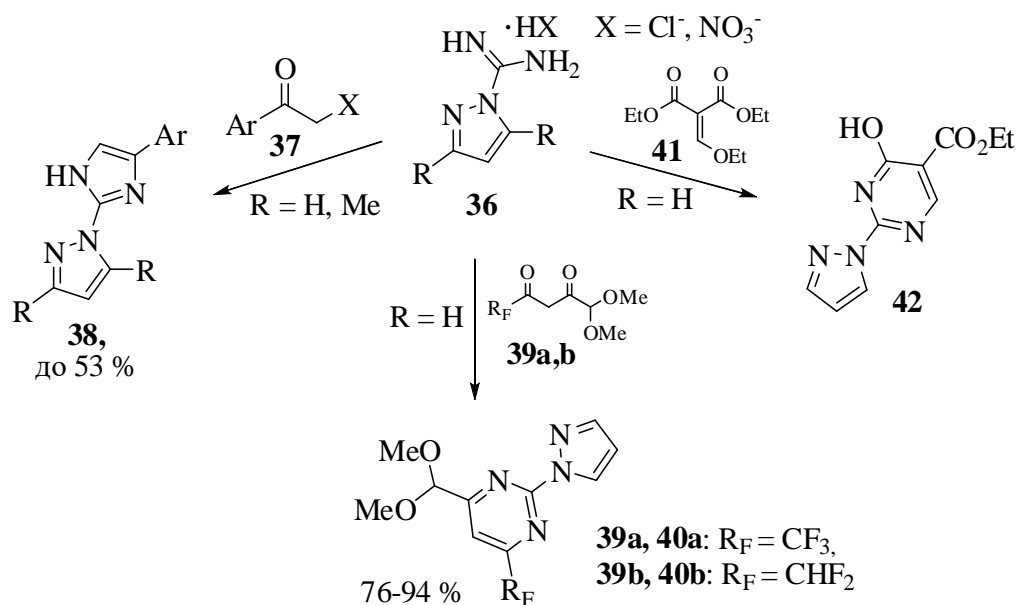


Схема 1.11

Взаимодействие ацетамида гидрохлорида с 1,1-дипиразолзамещённым 2-нитро-3,4,4-трихлорбутадиеном в абсолютном этаноле в течение 18 ч приводит к 4-(дихлорметил)-6-(3,5-диметил-1H-пиразол-1-ил)-2-метил-5-нитропимидину с выходом 38 % [32].

Таким образом, используя пиразолы, содержащие определённые функциональные группы в 1-м положении, можно сформировать тиазольный, имидазольный, пиррольный, триазольный, тиadiaзольный, пиримидиновый и тиadiaзиновый циклы.

### 1.3. Получение *N*-гетарилпиразолов построением пиразольного цикла

При построении пиразольного цикла наиболее часто используемым методом стала классическая циклоконденсация гетарилгидразинов с 1,3-дизэлектрофилами, такими как 1,3-дикетоны, эфиры β-оксокарбоновых кислот, их гетероаналоги и скрытые формы. Активно используется синтез из

гетарилгидразонов в условиях реакции Вильсмейера-Хаака. Значительно реже встречаются примеры синтеза 1-гетарилпиразолов с использованием кетоалкинов в качестве трёхуглеродного синтона для построения пиразольного цикла. Также имеется ряд частных случаев, в которых синтез гетарилпиразолов осуществлён построением пиразольного цикла.

### 1.3.1. Синтез *N*-гетарилпиразолов циклизацией гетарилгидразинов с $\alpha,\beta$ -непредельными карбонильными соединениями

О формировании пиразольного цикла при взаимодействии гидразинов с оксоалкинами известно более 100 лет [33, 34]. Тем не менее, примеры применения этого способа для синтеза *N*-гетарилпиразолов встречаются относительно редко.

В 2003 году Повстяной М.В. и коллеги [35] сообщили о циклоконденсации 4-фенилбут-3-ин-2-она **44** и 2-гидразинилбензимидазолов **43**. Полученному продукту авторы приписали структуру 2-(3-метил-5-фенилпиразол-1-ил)-1H-бензимидазола **45** (схема 1.12). Продолжая эти исследования, авторы также показали возможность формирования триазепинового производного **46** из 2-гидразинилбензимидазола **43b** и кетоацетилен **44**.

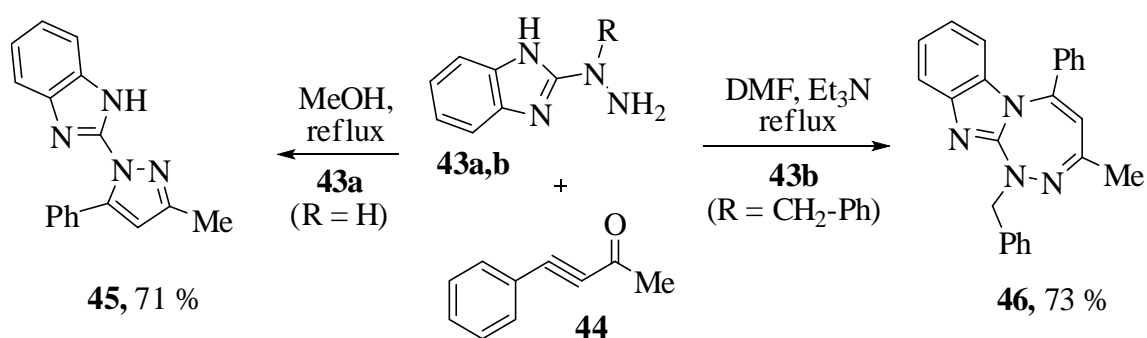


Схема 1.12

В работе [36] показано, что взаимодействие трифторметилзамещённого кетоалкина **49** с 2-гидразинилбензотиазолом **48** в ДМСО начинается с присоединения аминогруппы гидразина по тройной связи, с последующей



циклоконденсацией в 5-трифторметилзамещённый бензотиазолилпиразол **50**. Направить реакцию по другому пути позволяет добавление каталитических количеств ацетата меди, который координируется с алкиновой частью молекулы. Таким образом, в присутствии  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$  циклоконденсация начинается с нуклеофильной атаки карбонильного углерода и приводит к 3-трифторметилзамещённым пиразолам **51**, **52** (схема 1.13) с выходами 92 %.

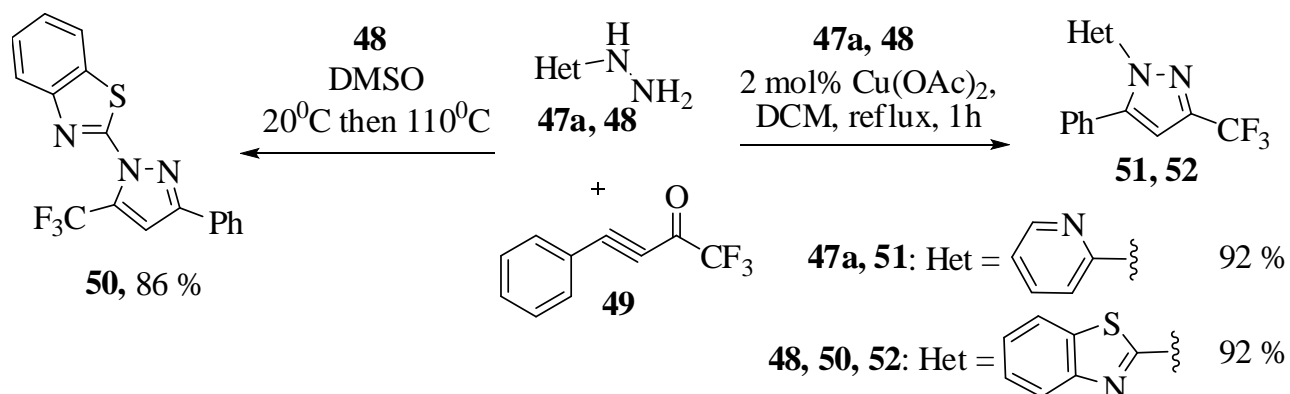


Схема 1.13

Циклоконденсация диметилового эфира ацетилендикарбоновой кислоты **48** с 2-гидразинилпиридинами **47a** и **47b** протекает в две стадии [37, 38] через образование промежуточного гидразона в среде метанола. Циклоконденсация гидразона в метиловый эфир 5-гидрокси-1-(пиридин-2-ил)пиразол-3-карбоновой кислоты **49** осуществляется под действием метилата натрия в кипящем метаноле [37] (схема 1.14). В случае проведения циклоконденсации с использованием уксусного ангидрида [38] образуется *O*-ацилированное производное *N*-гетарилпиразола **50** (схема 1.14).

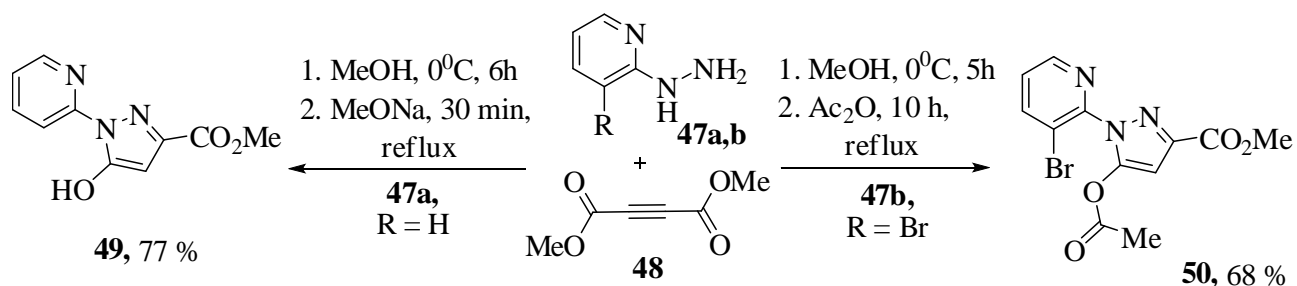


Схема 1.14

При взаимодействии пиридил- и фенилгидразинов с сопряжёнными енинами **50a-f** в кипящем этаноле циклоконденсация начинается, судя по всему, с присоединения аминогруппы пиридилгидразина по алкиновому фрагменту молекулы енина, с последующей нуклеофильной атакой карбонильного углерода менее активной NH-группой [39]. Описанная реакция приводит к 1-(пиридин-2-ил)-замещённым пиразолам различного строения **51a-f** с выходами 51-91 % (схема 1.15).

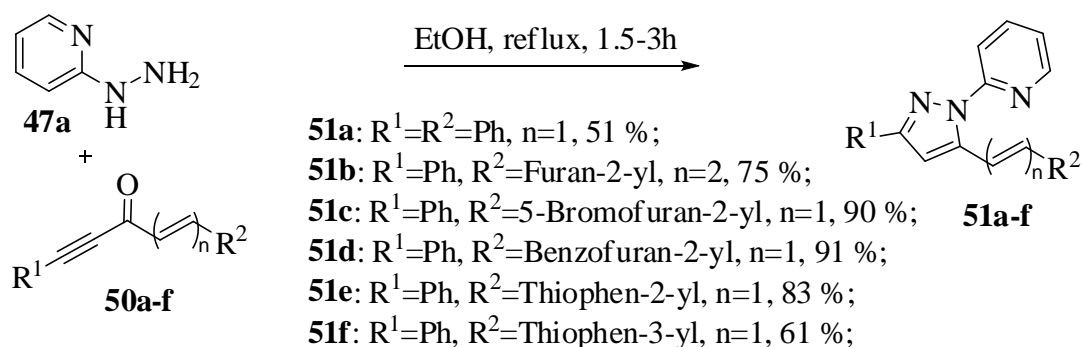


Схема 1.15

Имеется ряд работ, в которых взаимодействие различных гетарилгидразинов с  $\alpha$ -кетоалкенами **53** приводит к образованию гетарилзамещённых пиразолинов **54** (схема 1.16). Зачастую для этого реакционную смесь кипятят в толуоле, в этаноле в присутствии уксусной кислоты, гидроксида натрия, карбоната калия или пиперидина [40-45]. Однако, для получения пиразолов данным методом требуется дополнительная стадия дегидрирования образующихся пиразолинов **54**, а также ограничен круг заместителей, пригодных для модификации исходных  $\alpha$ -кетоалкенов.

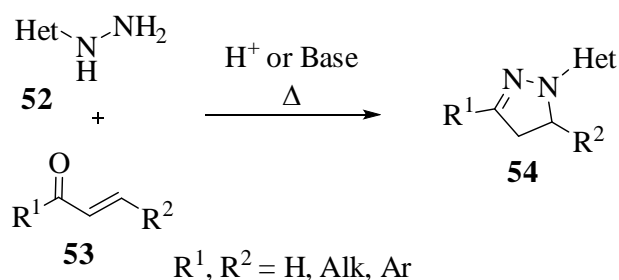


Схема 1.16

Метод синтеза гетарилпиразолов из  $\alpha,\beta$ -непредельных карбонильных соединений и гетарилгидразинов не позволяет получать 4-азотфункционализированные пиразолы, а исходные  $\alpha$ -кетоацетилены являются труднодоступными реагентами, для синтеза которых используют дорогостоящие комплексы палладия и инертную атмосферу.

### 1.3.2. Синтез *N*-гетарилпиразолов из гетарилгидразонов в условиях реакции Вильсмейера-Хаака

Одно из первых упоминаний синтеза 4-формилпиразолов из арилгидразонов приходится на 1969 г. [46]. При действии 2 молей хлороксида фосфора на арилгидразоны ацетофенонов в среде диметилформамида исследователи наблюдали почти количественные выходы 1,3-диарил-4-формилпиразолов, а использование 1 моли оксихлорида фосфора уменьшило выход продукта в 2 раза. Практическое применение для синтеза *N*-гетарилпиразолов этот метод получил несколько позже. Так, в работе [47] приводится синтез 4-формилпиразола с хинолиновым заместителем **56** в 1-м положении, полученный из хинолинилгидразона ацетофенона **55** в среде ДМФА в присутствии хлороксида фосфора (схема 1.17).

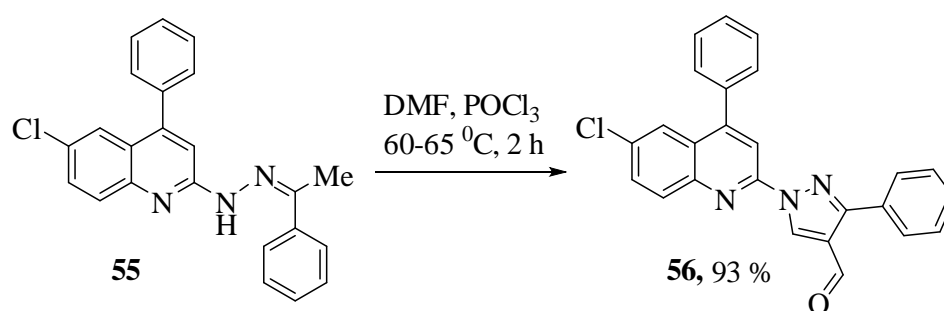


Схема 1.17

В последнее десятилетие к данным продуктам сильно возрос интерес медицинских химиков, поскольку получаемые таким способом *N*-гетарилпиразолы и их производные зачастую обладают антимикробной,

противоопухолевой, антималярийной, анальгетической и антиоксидантной активностью. Так, из различных гетарилгидразонов кетонов были получены тиазолил- [48], 1,8-нафтиридирил- [49], пиридил- [50], пиримидил- [89], пуринил- [52, 53], хиолинил- [54], фталазинил- [54], тиадиазолил- [55], бензотиазолил- [6, 56-57] и бензоксазолилзамещённые [59] формилпиразолы. Синтез целевых продуктов предполагает предварительное приготовление избытка реагента Вильсмейера-Хаака при 0-5 °С, введение заранее полученных гетарилгидразонов и нагревание реакционной массы до 55-80 °С в течение 2-8 ч. Для разрушения образующейся иминиевой соли реакционную массу выливают в холодную воду и обрабатывают NaHCO<sub>3</sub>. Выходы целевых продуктов варьируются от 45 до 93 %.

Известны несколько примеров модификации описанной методики. В частности, отличительной особенностью синтеза 4-формилпиразолов с нафтиридиновым заместителем [49] стало применение микроволнового облучения и добавление силикагеля в реакционную массу (схема 1.18). В результате были получены 1-нафтиридил-3-(2-оксо-2Н-хромен-3-ил)-4-формилпиразолы **58** с выходами 84-88 %. Авторы утверждают, что применение альтернативного способа нагревания с помощью масляной бани в течение 3,5 – 4,5 ч приводит к снижению выходов продуктов до 30-40 %.

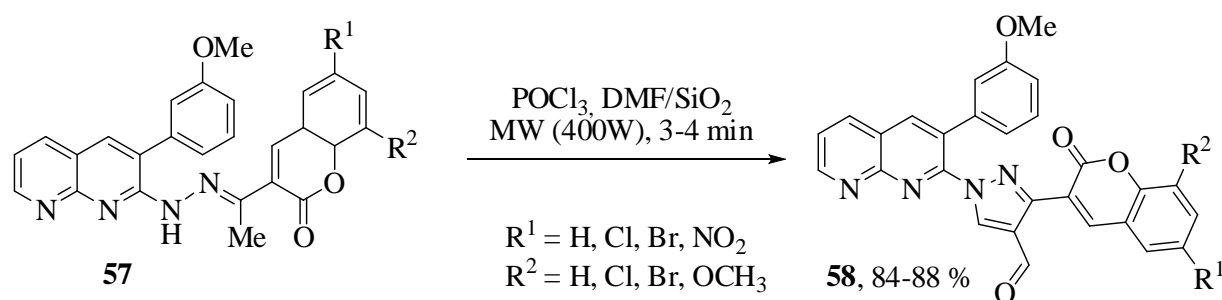


Схема 1.18

В работах [6, 60] для генерации диметилхлорформиния хлорида **61** из ДМФА вместо оксихлорида фосфора применили *o*-фталоил дихлорид **60** в среде *o*-хлортолуола. Полученный таким способом реагент выделен в чистом виде и использован в синтезе *N*-бензотиазолилпиразолов **64** (схема 1.19).

Образующийся при синтезе диметилхлорформиния хлорида побочный фталевый ангидрид **62** легко выделяется из органического растворителя и может быть снова применён для получения исходного *o*-фталойл дихлорида, что отвечает актуальным требованиям «зелёной» химии [58].

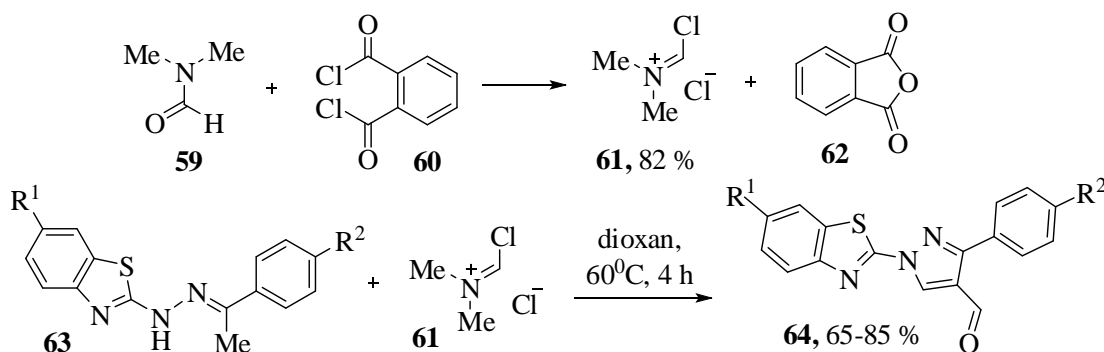


Схема 1.19

Синтез *N*-гетарилпиразолов из гетарилгидразонов в условиях реакции Вильсмейера-Хаака удобен и прост в исполнении, не требует дорогостоящих реагентов, однако он не позволяет получать гетарилпиразолы с функциональными группами в 5-м положении пиразольного цикла.

### 1.3.3. Частные случаи построения *N*-гетарилзамещённого пиразольного цикла

Интересный путь построения пиразольного цикла был опубликован в 2014 г в журнале [61] (схема 1.20), который предполагает взаимодействие диэтилового эфира 2-оксо-2-фенилэтилфосфоновой кислоты **65** с гетарилзамещёнными гидразинойл галогенидами **66**, **67** в среде диметилового эфира этиленгликоля с образованием соответствующих *N*-пиразолил- и *N*-пиридилпиразолов **68**, **69**.

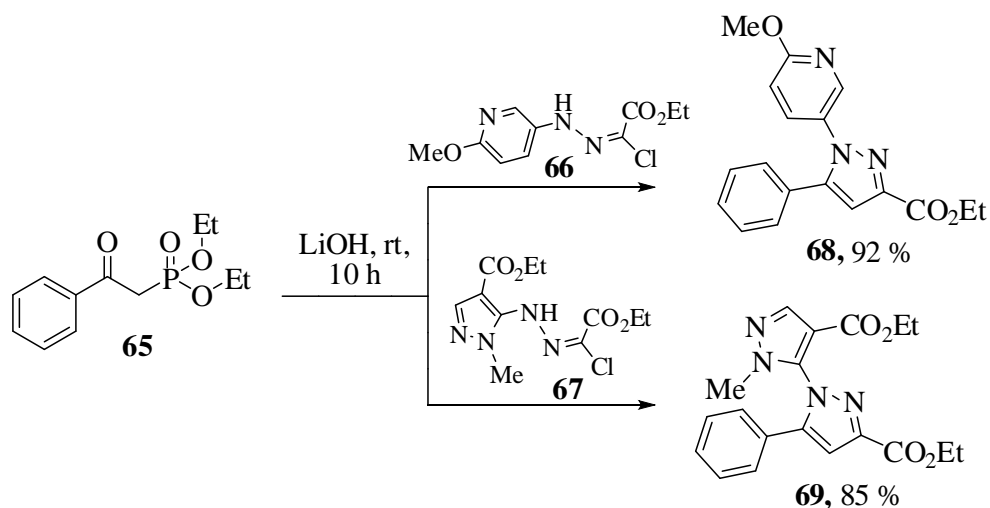


Схема 1.20

Пиразолы, полученные этим методом, не содержат заместителей в 4-м положении цикла, поскольку предложенный авторами механизм реакции начинается с образования карбаниона на  $\alpha$ -углеродном атоме  $\beta$ -оксофосфоната **65** с последующим нуклеофильным замещением галогена в гидразиноил хлориде. Можно предположить, что предварительная функционализация  $\alpha$ -углеродного атома исходного  $\beta$ -оксофосфоната создаст стерические препятствия для первой стадии реакции, что существенно ограничивает возможность получения 4-замещённых пиразолов.

Нагреванием спиртового раствора этил 3-(ацетил-1-(2-тиенил)-гидразоно)-бутаноата **70** (схема 1.21) с этилатом натрия в течение 15 мин удалось получить 3,5-диметил-4-этоксикарбонил-1-(2-тиенил)-пиразол **71** с выходом 24 % [62].

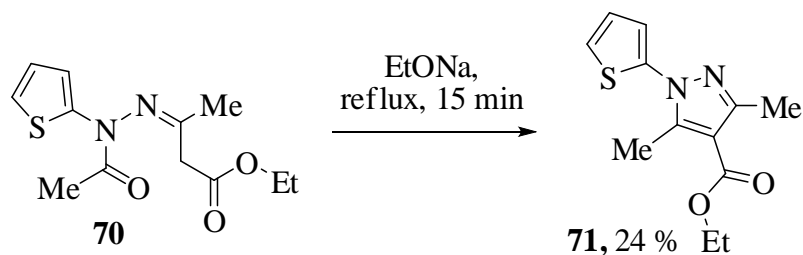


Схема 1.21

Данный метод не получил распространения, поскольку даже субстрат **70**, не имеющий стерически объёмных заместителей, приводит к низким выходам целевого продукта.

Синтез *N*-пиридилпиразола **75** (схема 1.22) удалось осуществить с выходом 92 % в результате 1,3-диполярного циклоприсоединения пиридилсиднона **72** к фенилацетилену **73** в кипящем ксилоле [63]. Реакция идёт через образование циклического аддукта **74** с последующим элиминированием диоксида углерода, по количеству которого судят об окончании процесса.

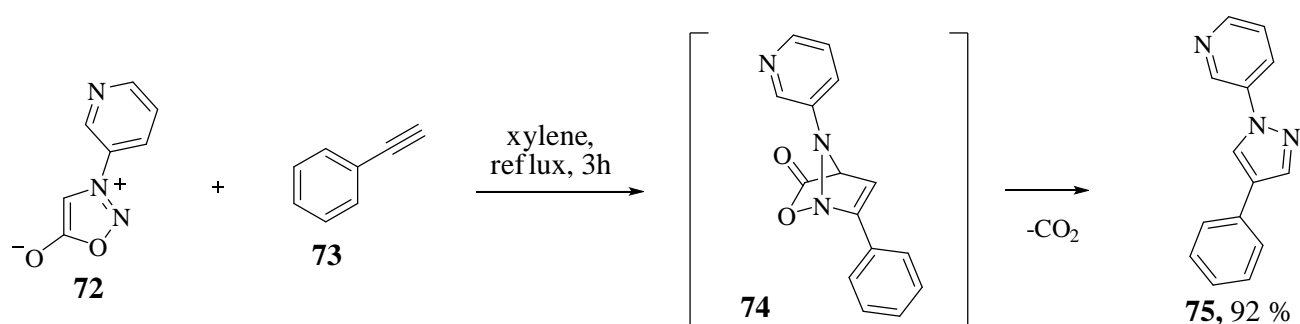


Схема 1.22

Недавно был опубликован пример аналогичного синтеза *N*-тиенилпиразола **79** из 3-(2-метоксикарбонилтиен-3-ил)-сиднона **77** и 4-фенилбутина-1 **78** [64] (схема 1.23).

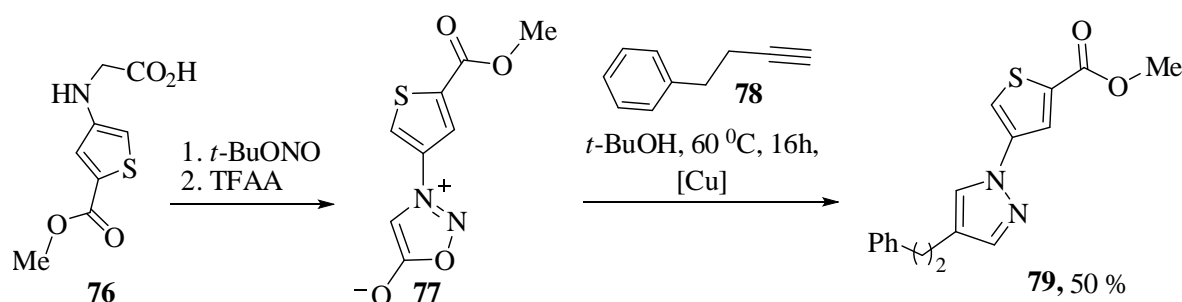


Схема 1.23

Синтез осуществлён исходя из *N*-тиенилглицина **76** одnoreакторным методом. После нитрозирования арилглицинов третбутилнитритом протекает

циклизация в трифторуксусном ангидриде с образованием 3-арилсиднонов. Из арилсиднонов и алкинов образуются 1,4-дизамещённые пиразолы в среде *m*-бутанола, триэтиламина, динатриевой соли батофенантролиндисульфокислоты (BPDS), сульфата меди (II) и аскорбата натрия при 60 °С.

Следует заметить, что рассмотренный способ синтеза пиразолов из сиднонов и алкинов позволяет получать *N*-гетарилпиразолы с ограниченным кругом заместителей в пиразольном цикле, что является существенным недостатком данного метода.

### 1.3.4. Циклоконденсация гетарилгидразинов с 1,3-дикарбонильными соединениями и их гетероаналогами

Применение гетарилгидразинов в реакциях циклоконденсации является одним из удобных способов введения в молекулу различных гетарильных остатков, имеющих большое значение для придания веществу повышенной биологической активности.

Одно из наиболее ранних упоминаний *N*-гетарилпиразолов в литературных источниках приходится на 1915 год [65]. Фаргер и Фарнесс получили 3-метил-1-(пиридин-2-ил)-2Н-пиразол-5-он **82** с почти количественным выходом при перегонке под вакуумом гидразона **81**, полученного конденсацией ацетоуксусного эфира **80** и  $\alpha$ -пиридилгидразина **47a** (схема 1.24).

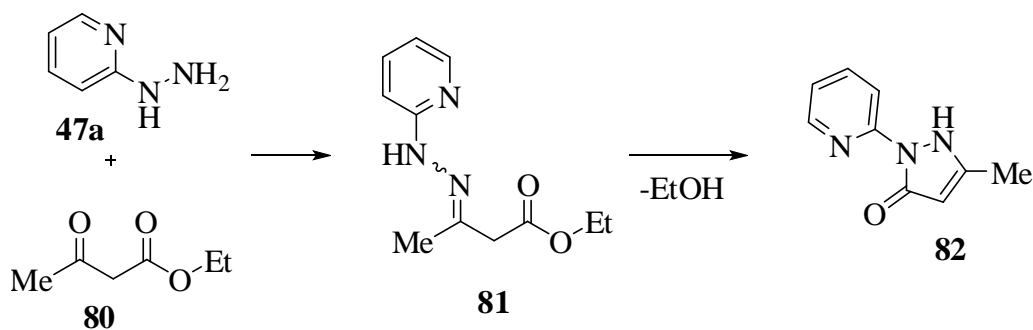


Схема 1.24



Позже аналогичным способом при кипячении  $\gamma$ -пиридилгидразина и ацетоуксусного эфира в этаноле был получен  $\gamma$ -пиридилзамещённый пиразолон [66].

Имеется ряд работ, в которых в качестве трёхуглеродного синтона были применены гетероаналоги 1,3-дикарбонильных соединений. Так, в среде спиртового раствора этилата натрия осуществлена циклоконденсация пиридилгидразинов **47a**, **47c**, **47d** с цианоуксусным эфиром **83**, при этом образуются пиридилзамещённые 5-аминопиразолонны **84-86** (схема 1.25) с выходами 5-30% [67].

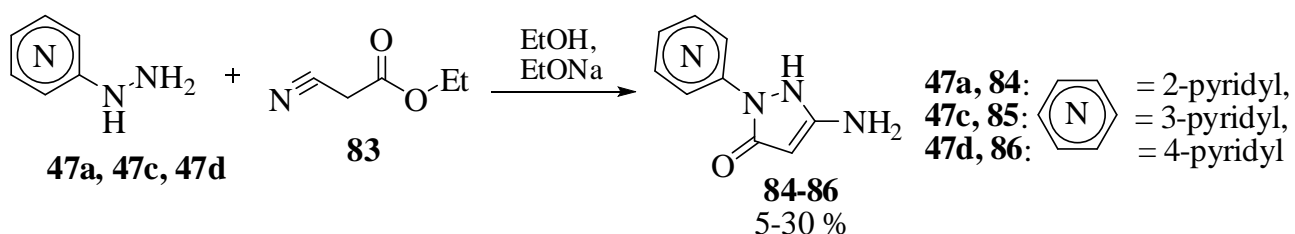


Схема 1.25

В диссертационной работе [68] описаны 5-амино-1-гетарилпиразолы **89-91**, полученные из оксонитрилов **87** и гетарилгидразинов **47f**, **48**, **88** при кипячении в уксусной кислоте (схема 1.26). Автор отмечает, что при переходе от арилзамещённых к гетарилзамещённым гидразинам их активность в реакциях циклоконденсации существенно снижается.

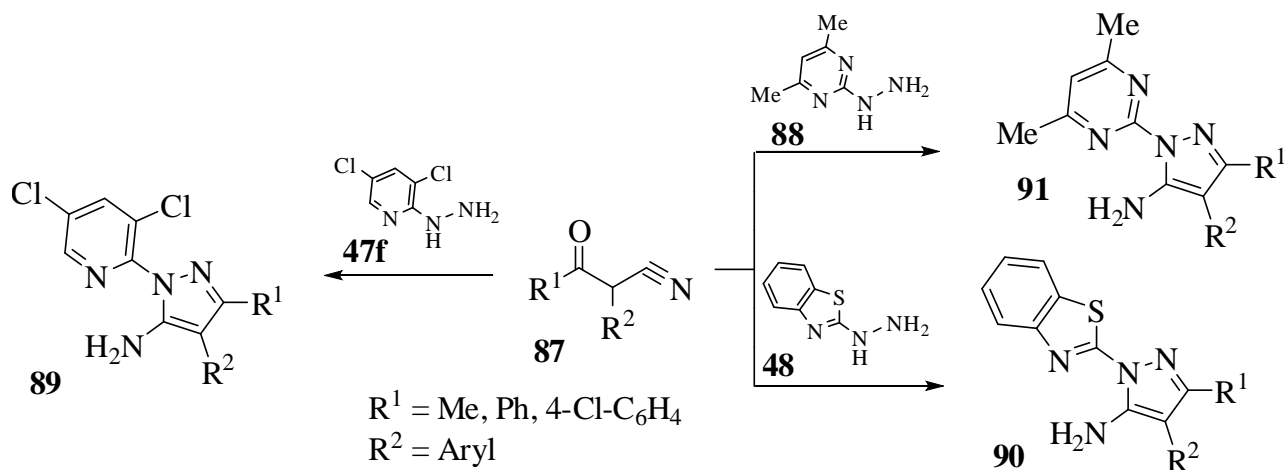


Схема 1.26

Кипячением  $\beta$ -оксонитрилов с бензотиазолил-, пиримидил- и хинолинилгидразинами в этаноле получены некоторые антибактериальные 4-фенилзамещённые 5-аминопиразолы с выходами 72-82 % [69].

В 1952 г Ф. Скотт с коллегами [70] получили 3,5-диметил-1-(хинолин-2-ил)-пиразол **94** с выходом 70% (схема 1.27) при кипячении 2-гидразинилхинолина **92** и ацетилацетона **93** в этаноле.

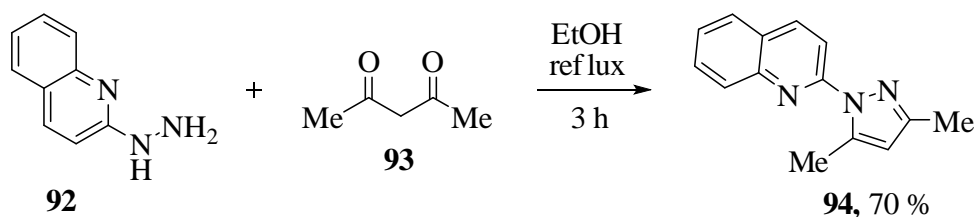


Схема 1.27

Также циклоконденсацию гидразинилпиридинов и гидразинилхинолинов с 1,3-дикетонами успешно осуществляют при нагревании в этиленгликоле, этаноле или изопропанолу в течение 24-72 ч [71], выходы продуктов при этом составляют 55-92%. В некоторых случаях применяют органические основания для более успешного протекания реакции [72].

Циклоконденсацией 4-гидразинилпиридо[2,3-d]пиримидина с 3-алкилзамещёнными 2,4-пропандионами были получены соответствующие *N*-гетарилпиразолы с алкильными остатками C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> в 4-м положении пиразольного цикла [73].

В серии работ Харенко А.О., посвящённых синтезу и функционализации триазепинов, присутствует пример циклоконденсации 4-гидразинил-7,8,9-триметил-1-фенил-5Н-пирроло[2,1-d][1,2,5]триазепина **95** с ацетилацетоном. Данная циклоконденсация успешно протекает при кипячении в метаноле в течение 20 мин (схема 1.28) [74].

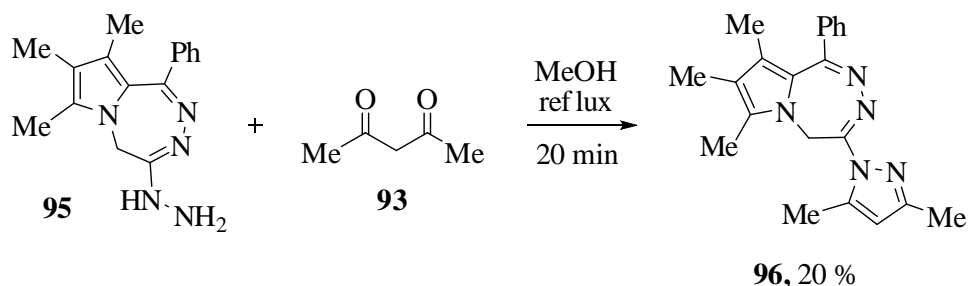


Схема 1.28

Взаимодействие гидразинилхиноксалинов **97a-d** с дикарбонильными соединениями **93**, **98a-f** одними из первых изучали авторы работы [75] в 1960 г. Реакцию проводили в жёстких условиях, нагревая реакционную смесь в запаянной ампуле при 130-160 °С в течение 0,5-5 ч. Некоторые гидразинилхиноксалины при реакции с 1,3-дикетонами вместо ожидаемых пиразолов **100** образовывали исключительно триазолохиноксалины **99** (схема 1.29), что указывает на неоднозначность направления циклоконденсации гетарилгидразинов с дикарбонильными соединениями и на необходимость дополнительных исследований.

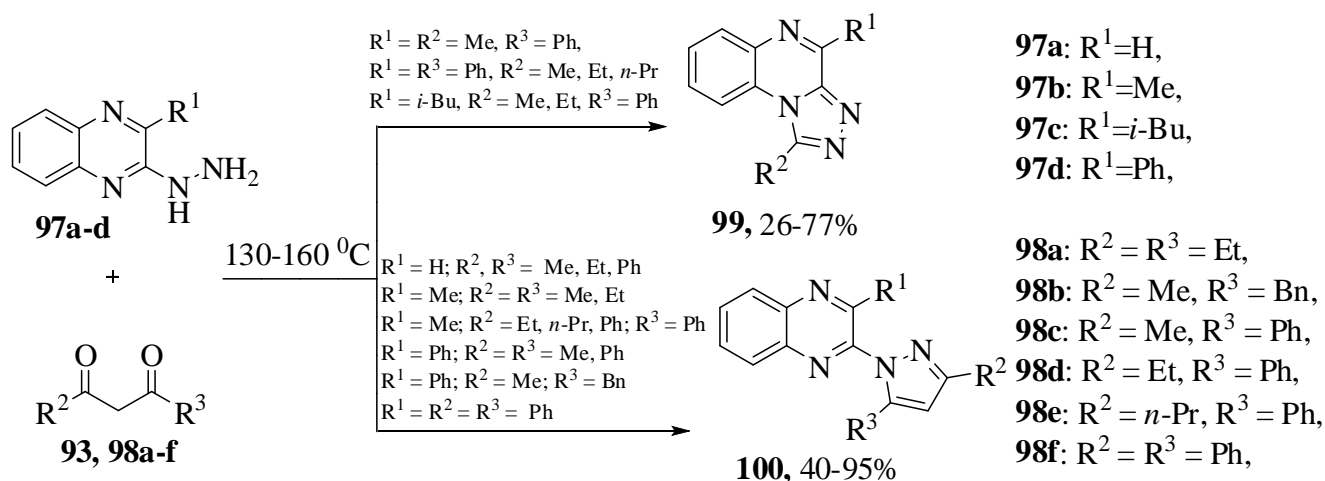


Схема 1.29

Более детальное исследование было проведено С.П. Сингхом и коллегами [14], которые показали, что ацетилацетон **93** и бензоилацетон **98c** конденсируются

с 2-гидразинил-3-метилхиноксалином **97b** с образованием как триазолохиноксалина **99a**, так и двух возможных региоизомерных пиразолов **100** и **100'** (схема 1.30).

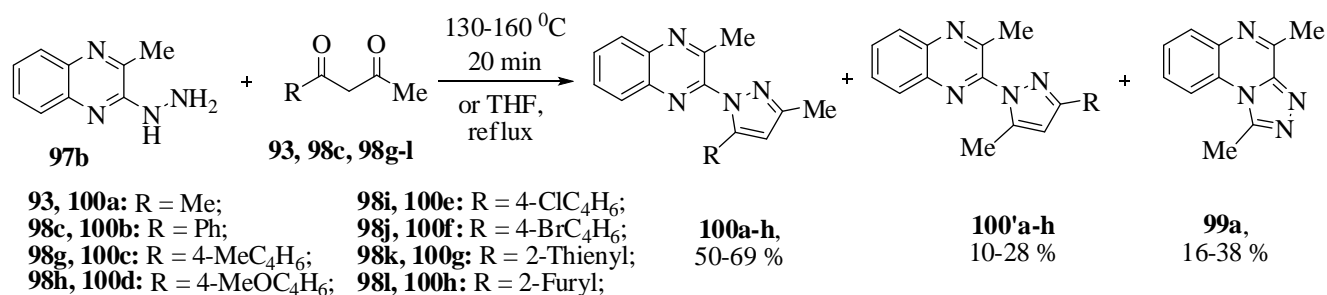


Схема 1.30

Аналогичные результаты были получены при кипячении **97b** в тетрагидрофуране с 4-толил-, 4-метоксифенил-, 4-хлорфенил-, 4-бромфенил-, 2-фурил- и 2-тиенилзамещёнными 1,3-дикетонами **98g-l**. Выходы соответствующих пиразолов достигали 69%.

Взаимодействие **97b** с трифторметилзамещёнными 1,3-дикетонами также приводит к образованию нескольких соединений [76]. Так, при кипячении в этаноле в течение 6 ч основными продуктами являются 5-гидроксипиразолины, которые затем в присутствии серной кислоты дегидратируются в 3-арилзамещённые пиразолы. 5-Арилзамещённые пиразолы в нейтральной среде образуются с выходами 14-34 %. Наряду с хиноксалилпиразолами формируются триазолохиноксалины и 1-незамещённые пиразолы.

Проведение реакции в присутствии каталитического количества серной кислоты меняет соотношение продуктов и способствует дегидратации промежуточного гидроксипиразолина. Основными продуктами в этом случае становятся 5-арилзамещённые пиразолы (45-67%), а 3-арилзамещённые пиразолы образуются с выходами 14-36 %. При этом 5-гидроксипиразолины в реакционной смеси обнаружены не были.

Имеется ряд работ, в которых сообщается о синтезе трифторметилзамещённых пиразолов с хинолиновыми [77-80] и

бензотиазольными [79-80] остатками циклоконденсацией гетарилгидразинов с 1,3-дieleктрофилами в среде этанола или тетрагидрофурана.

Уместно отметить, что при циклоконденсации 1,3-дикетонов с гетероциклическими гидразинами возможно образование не только пиразолов и триазолов, но и изомерных диазепинов [81] и триазепинов [82-89]. Так, в работах [86, 90] авторы сообщают о формировании пиразола **101** и триазепинов **102** при реакции имидазолилгидразинов **43a**, **43c-43e** с ацетил- и бензоилацетоном **93**, **98c** при нагревании без растворителя или в среде ДМФА. Направление этой реакции зависит от структуры исходного гетарилгидразина (схема 1.31).

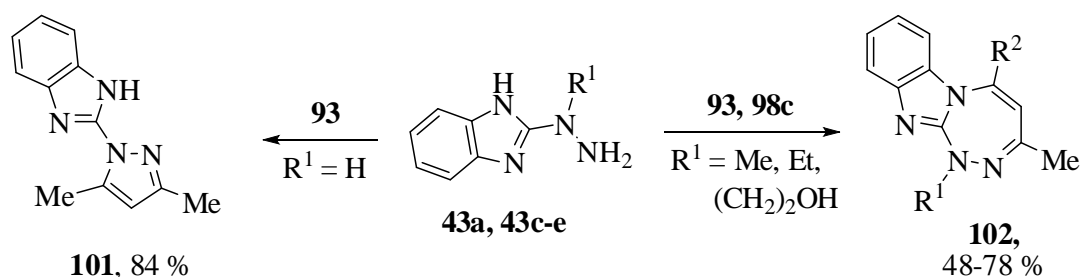


Схема 1.31

В ряде работ [87-89], посвящённых изучению взаимодействия тиазолилгидразинов **103** и 1,3-дикарбонильных соединений, авторы идентифицировали полученные продукты как тиазоло-триазепины **104**. Более поздние исследования показали, что при взаимодействии тиазолил-, бензотиазолил- и нафтотиазолилгидразинов с 1,3-дикарбонильными соединениями формируется не триазепиновый, а пиразольный цикл **105** [11, 15, 91], как показано на схеме 1.32.

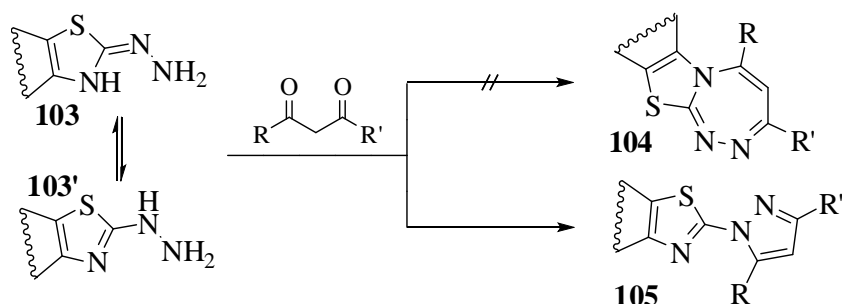


Схема 1.32

Также были опровергнуты более ранние сведения о формировании семичленных циклов из 1,3-дикетонов и нафтопиридил-, хинолинил- и пиридилгидразинов [16, 17, 92].

Авторы работы [13] получили фунгицидные 4-алкил-1-пиримидилпиразолы при кипячении в этаноле 2-гидразинил-4,6-диметилпиримидина **88** с симметричными 2-алкилзамещёнными 1,3-дикетонами.

Структура исходных компонентов в реакциях циклоконденсации предопределяет наличие заместителей в целевом продукте. Так, при проведении реакции в спирте, диоксане, тетрагидрофуране, уксусной кислоте, AlkOH/HCl, ДМФА/Et<sub>3</sub>N или в пиридине получены пиразолы, содержащие триазиновый [93], фуроксанный [94], фталазиновый [3, 8, 95], хиназолиновый [96] и пуриновый [97] заместители.

Kim H.S. и коллеги [98-100] осуществили синтез 2-(пиразол-1-ил)-хиноксалин-*N*-оксидов взаимодействием гидразинилзамещённых *N*-оксидов хиноксалинов с различными диэлектрофилами, в том числе с ацетилацетоном, бензоилацетоном, дибензоилметаном, этил этоксиметиленцианоацетатом и (1-этоксиэтилиден)малононитрилом в среде ДМФА или EtOH/ДМФА.

В настоящее время имеются единичные сведения о циклоконденсации гетарилгидразинов с 2-арилгидразонами- или с 2-оксимами-1,2,3-бутантрионов и другими подобными синтонами [101-105].

Так, в 2014 г компания Array BioPharma [101] запатентовала способ получения ингибиторов TrkA (потенциальные противоопухолевые, болеутоляющие, противовоспалительные средства, лекарства для лечения синдрома Шегрена и нейродегенеративных заболеваний). Предполагается, что ключевым прекурсором в синтезе такого производного пиразола стал (5(3)-метил-4-нитрозо-3(5)-фенил-пиразол-1-ил)пиразин **110**, полученный циклоконденсацией 2-гидроксимино-1-фенил-1,3-бутандиона **106** и пиразинилгидразина **109** в среде AcOH/EtOH с выходом 31 % (схема 1.33). Образование промежуточного нитрозопроизводного **110** подтверждено только масс-спектрометрическим методом.



Таким образом, детальный анализ методов синтеза *N*-гетарилпиразолов показал высокий интерес исследователей различных областей к данному классу соединений, вызванный, прежде всего, полезной биологической активностью.

В то же время, существующие методы синтеза *N*-гетарилпиразолов имеют определённые препаративные ограничения.

Литературный анализ позволяет предположить, что наиболее перспективной является циклоконденсация 1,3-дикарбонильных соединений с гетарилгидразинами. Вместе с тем до настоящего времени не изучалось взаимодействие 2-гидроксимино-1,3-дикарбонильных соединений с гетарилгидразинами.

В этой связи, целью данной работы является исследование циклоконденсации гетарилгидразинов и 2-гидроксимино-1,3-дикарбонильных соединений, успешное осуществление которой открывает возможность получения ранее неизвестных 4-нитрозо-1-гетарилпиразолов и других производных *N*-гетарилпиразольного ряда.



## Глава 2. Обсуждение результатов.

### Взаимодействие гетарилгидразинов с 2-гидроксимино-1,3-дикарбонильными соединениями.

В настоящее время отечественными и зарубежными исследователями активно ведётся поиск новых методов синтеза и функционализации пиразол-гетероциклических диад, поскольку они обладают различными видами биологической активности.

Циклоконденсация 1,3-диэлектрофилов с гетарилгидразинами является одним из наиболее универсальных подходов и успешно применяется для синтеза *N*-гетарилпиразолов. Однако, известно мало примеров использования 2-функционализированных 1,3-диэлектрофилов в таких циклоконденсациях. Поскольку структура исходных соединений предопределяет строение продуктов реакции, применение 2-азотфункционализированных 1,3-диэлектрофилов позволило бы вводить в 4-е положение пиразольного цикла азотсодержащие функциональные группы и модифицировать их.

Среди легко модифицируемых функций особое место занимает нитрогруппа, так как она может быть легко, в мягких условиях и с высокими выходами восстановлена до аминогруппы или окислена до нитро-производного, успешно конденсируется с аминами, гидразинами или активными метиленовыми группами с образованием соответственно азо-, азокси-, имино-производных и триазен-*N*-оксидов, а также вступает в реакции [2+2], [3+2] и [4+2] циклоприсоединения.

Изучение ранее неизвестной циклоконденсации 2-гидроксимино-1,3-дикетон с гетарилгидразинами открывает возможность получения 4-нитропиразолов с гетарильными остатками в 1-м положении и позволит переходить к другим классам соединений с потенциальными полезными свойствами.

Предопределить возможность и направление циклоконденсации гетарилгидразинов с 2-гидроксимино-1,3-дикетонами сложно, поскольку

гетарилгидразины могут существовать и вступать в химические реакции в различных таутомерных формах [82, 86 и др.]. Исследование данного аспекта имеет фундаментальное значение для органической химии.

## 2.1. Синтез *N*-хиноксалилзамещённых 4-нитропиразолов

Гипотеза о возможности образования гетарилнитропиразолов подтверждается единичными сведениями о циклоконденсации 2-гидразинилпиразина с 2-гидроксимино-1-фенилбутан-1,3-дионом [101] (схема 1.33, глава 1). В этой связи мы изучили возможность синтеза *N*-хиноксалилзамещённых нитропиразолов из гидразинилхиноксалинов и 2-гидроксимино-1,3-дикарбонильных соединений. Исходные 3-гидразинилхиноксалин-2(1H)-он **3** и 2-гидразинилхиноксалин **6** были получены в несколько этапов в соответствии со схемой 2.1.

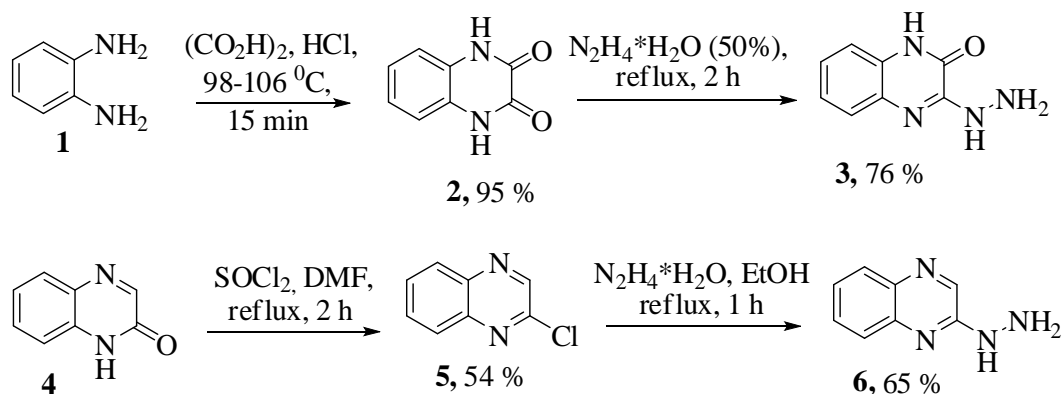
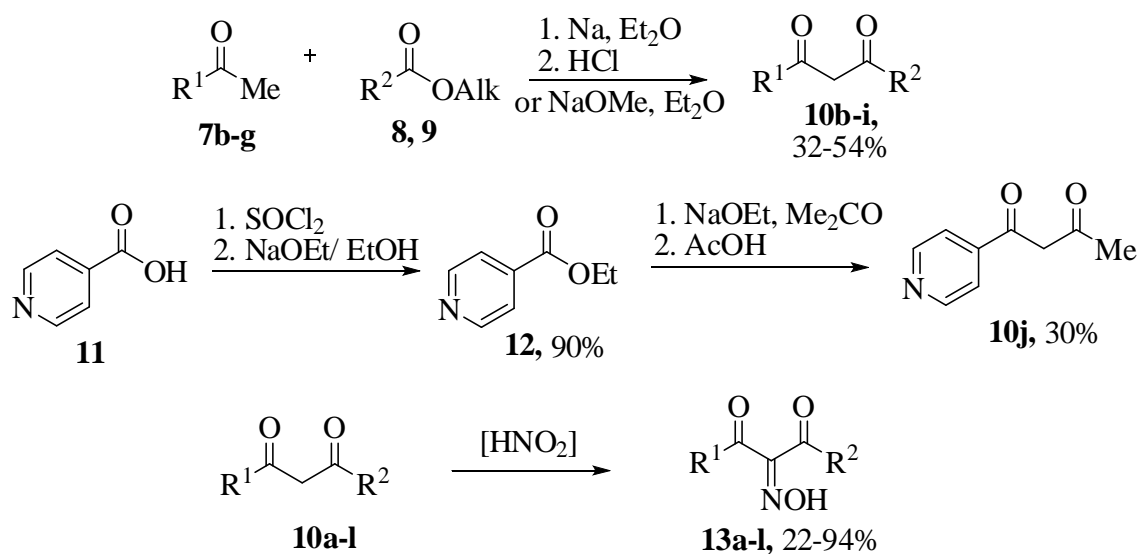


Схема 2.1

Циклоконденсацией ортофенилендиамин **1** с щавелевой кислотой в кипящей 4N соляной кислоте с почти количественным выходом получен 1,4-дигидрохиноксалин-2,3-дион **2** [106], из которого синтезирован 3-гидразинилхиноксалин-2(1H)-он **3** кипячением в среде водного раствора гидразингидрата [107].

2-Хлорхиноксалин **5** получен из хиноксалин-2(1H)-она **4** действием тионилхлорида в присутствии каталитических количеств диметилформамида. Нагреванием 2-хлорхиноксалина и избытка гидразингидрата в этаноле синтезирован 2-гидразинилхиноксалин **6** [108].

Получение 2-гидроксимино-1,3-дикарбонильных соединений осуществляли в несколько этапов в соответствии со схемой 2.2. Исходные 1,3-дикетоны **10b-10i** получали конденсацией Кляйзена из ацетофенонов **7b-7g** и этилацетата **8** [109-111] или метилметоксиацетата **9** [112] с использованием металлического натрия или метилата натрия. Взаимодействием ацетона с этиловым эфиром изоникотиновой кислоты **12** в присутствии этилата натрия получен пиридилзамещённый  $\beta$ -дикетон **10j** [113].



**10a, 13a:** R<sup>1</sup>=Me, R<sup>2</sup>=Me;

**7b, 10b, 13b:** R<sup>1</sup>=Ph, R<sup>2</sup>=Me;

**7c, 10c, 13c:** R<sup>1</sup>=4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>2</sup>=Me;

**7d, 10d, 13d:** R<sup>1</sup>=4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>2</sup>=Me;

**7e, 10e, 13e:** R<sup>1</sup>=4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>2</sup>=Me;

**7f, 10f, 13f:** R<sup>1</sup>=4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>2</sup>=Me;

**7g, 10g, 13g:** R<sup>1</sup>=Naphthalene-1-yl, R<sup>2</sup>=Me;

**10h, 13h:** R<sup>1</sup>=Ph, R<sup>2</sup>=CH<sub>2</sub>OMe;

**10i, 13i:** R<sup>1</sup>=Naphthalene-1-yl, R<sup>2</sup>=CH<sub>2</sub>OMe;

**10j, 13j:** R<sup>1</sup>=Pyridin-4-yl, R<sup>2</sup>=Me;

**10k, 13k:** R<sup>1</sup>=Ph, R<sup>2</sup>=Ph;

**10l, 13l:** R<sup>1</sup>=OEt, R<sup>2</sup>=Me;

Схема 2.2

Для синтеза 3-гидроксиминопентан-2,4-диона **13a** нитризировали пентан-2,4-дион **10a** нитритом натрия в соляной или 7% серной кислоте при 0-5 °C [114].

Нитрозирование 1-арилзамещённых 1,3-дикетонов **10b-10i** [114-116] и ацетоуксусного эфира **10l** [117] осуществляли в уксусной кислоте нитритом натрия. Получение изонитрозодикетонов **13j, 13k** предполагает нитрозирование **10j, 10k** изоамилнитритом в хлороформе в присутствии спиртового раствора хлороводорода [118, 119].

Наличие нескольких возможных таутомерных форм гидразинилхиноксалина **3** и особенности свойств 2-гидроксимино-1,3-дикетонов не позволяют однозначно предопределить направление реакции и строение возможных продуктов их взаимодействия (схема 2.3).

В предварительных опытах было показано, что взаимодействие 3-гидразинилхиноксалин-2(1H)-она **3** с 3-гидроксимино-2,4-пентандионом **13a** в этаноле в присутствии HCl даёт продукт зелёного цвета, который был идентифицирован как ранее неизвестный 3-(3,5-диметил-4-нитрозопиразол-1-ил)хиноксалин-2(1H)-он **14** (схема 2.3).

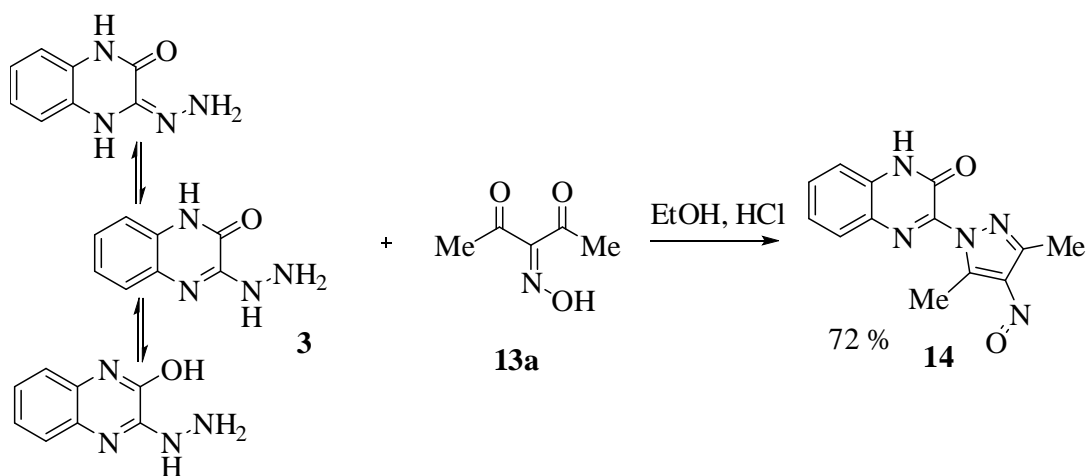


Схема 2.3

На электронном спектре хиноксалилзамещённого нитрозопиразола **14** присутствует максимум поглощения в области 690 нм ( $\epsilon = 76$ ), обусловленный  $n \rightarrow \pi^*$  переходом неподеленной электронной пары (НЭП) азота нитрозогруппы. На масс-спектре зарегистрирован пик молекулярного иона  $m/z = 269$  с интенсивностью 100%, а результаты элементного анализа подтверждают брутто-

формулу  $C_{13}H_{11}N_5O_2$ . Спектр ЯМР  $^1H$  содержит характерные для 3(5)-алкил-4-нитрозопиразолов [120, 121] уширенные синглеты протонов метильных заместителей в области 2.27 и 3.00 м.д., а сигналы ядер атомов углерода в спектре ЯМР  $^{13}C$  соответствуют приведённой структуре **14** (рисунок 1).

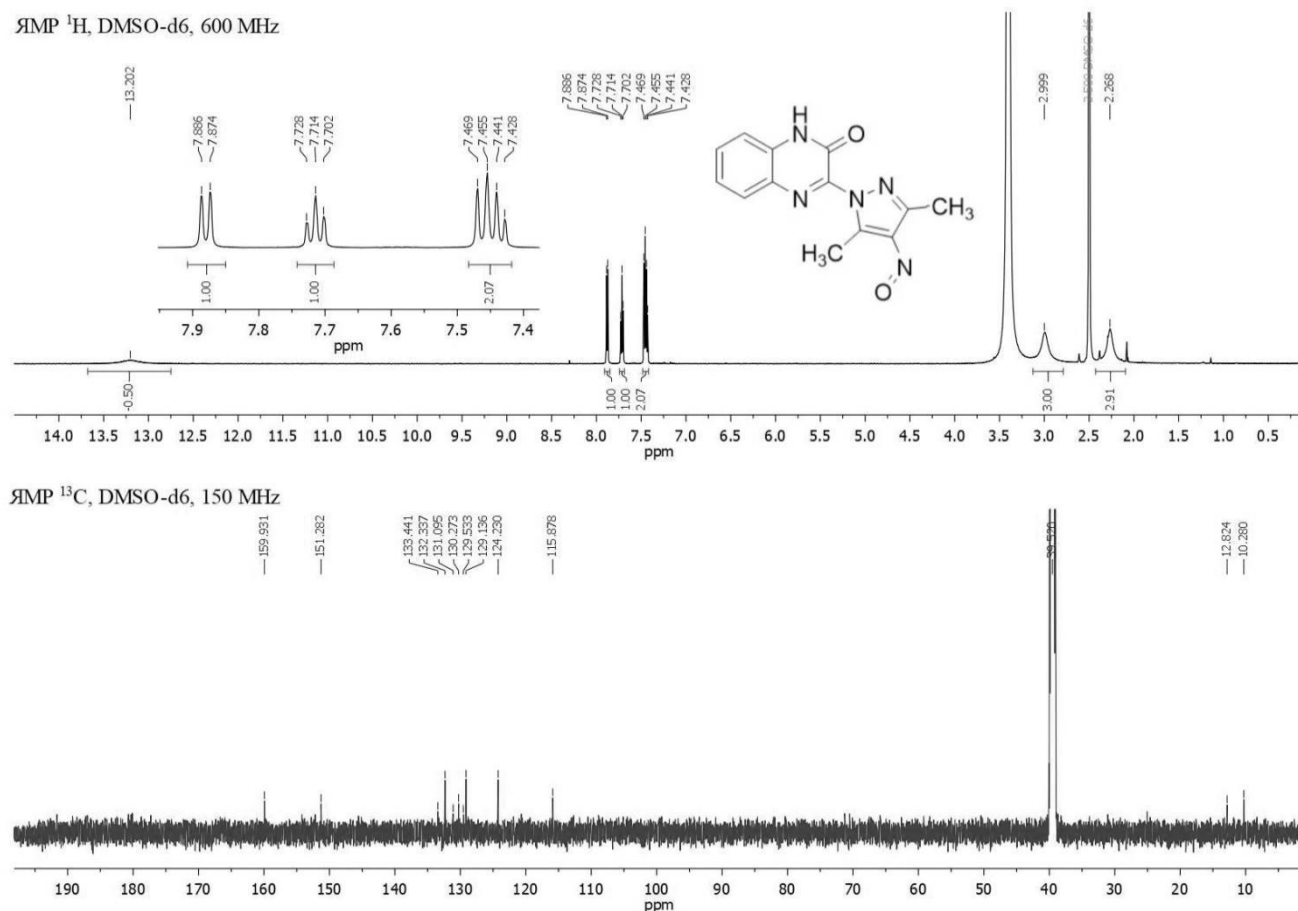


Рисунок 1 – Спектры ЯМР  $^1H$  и ЯМР  $^{13}C$  соединения **14**

Однако, проведение реакции гидразинилхиноксалина **3** с арилзамещёнными 2-гидроксимино-1,3-дикетонами в исследуемых условиях не привело к целевым продуктам реакции.

В этой связи изучение реакции 1-арил-2-гидроксимино-1,3-бутандионов **13b-13g** с 3-гидразинилхиноксалин-2(1H)-оном **3** осуществляли в ледяной уксусной кислоте. В этих условиях нам удалось выделить с количественными выходами промежуточные продукты - ранее неизвестные гидразоны **15b-15g** [122] (схема 2.4).

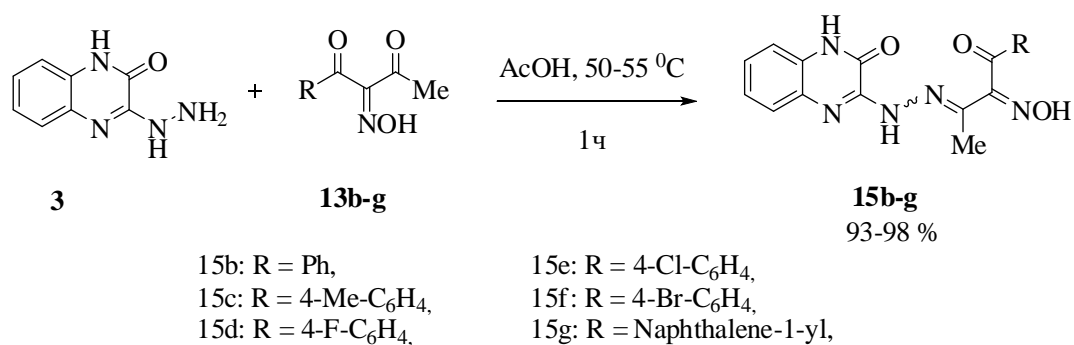


Схема 2.4

Гидразоны в процессе реакции выпадали в виде ярко-жёлтого осадка и легко отделялись фильтрованием. В ИК-спектрах впервые полученных гидразонов **15b-15g** присутствуют полосы поглощения валентных колебаний групп OH (3334-3150 см<sup>-1</sup>), NH (3050-2800 см<sup>-1</sup>), карбонильной группы C=O (1689-1660 см<sup>-1</sup>) и иминной группы C=N (1609-1602 см<sup>-1</sup>), а в масс-спектрах присутствуют пики молекулярных ионов высокой интенсивности (таблица 1). Анализ спектров ЯМР <sup>1</sup>H (рисунок 2, рисунок 3), ЯМР <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 **15b-15g** в соотношении 68:32 – 75:25 (major и minor).

Таблица 1 – Физико-химические характеристики гидразонов **15b-15g**

Соединение	Тпл, °С	Rf (C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>3</sub> / CH <sub>3</sub> CN 2:3)	Масс спектр, m/z (I <sub>отн.</sub> , %)	ИК-спектр, ν, см <sup>-1</sup> [a]
<b>15b</b>	172-175 (разл.)	0.55	349 (35) [M] <sup>+</sup> , 348 (100)	3200, 3000, 1681, 1606
<b>15c</b>	220-222 (разл.)	0.61	364 (98) [M+1] <sup>+</sup> , 365 (28) [M+2] <sup>+</sup>	3170, 3050, 1681, 1606
<b>15d</b>	176-178 (разл.)	0.63	368 (100)[M+1] <sup>+</sup> , 369(45) [M+2] <sup>+</sup>	3215, 2945, 1676, 1607
<b>15e</b>	178-180 (разл.)	0.61	382 (100), 384 (38) [M+1] <sup>+</sup> , 383 (20), 385 (8)	3150, 2925, 1685, 1604
<b>15f</b>	204-205 (разл.)	0.58	428 (100) [M+1] <sup>+</sup> , 430 (85), 429 (20), 431 (5)	3250, 2950, 1660, 1602
<b>15g</b>	222 (разл.)	0.53	398 (100) [M-1] <sup>+</sup> , 400 (20) [M+1] <sup>+</sup>	3334, 2800, 1683, 1609

[a] Полосы поглощения OH, NH, C=O, C=N групп, соответственно

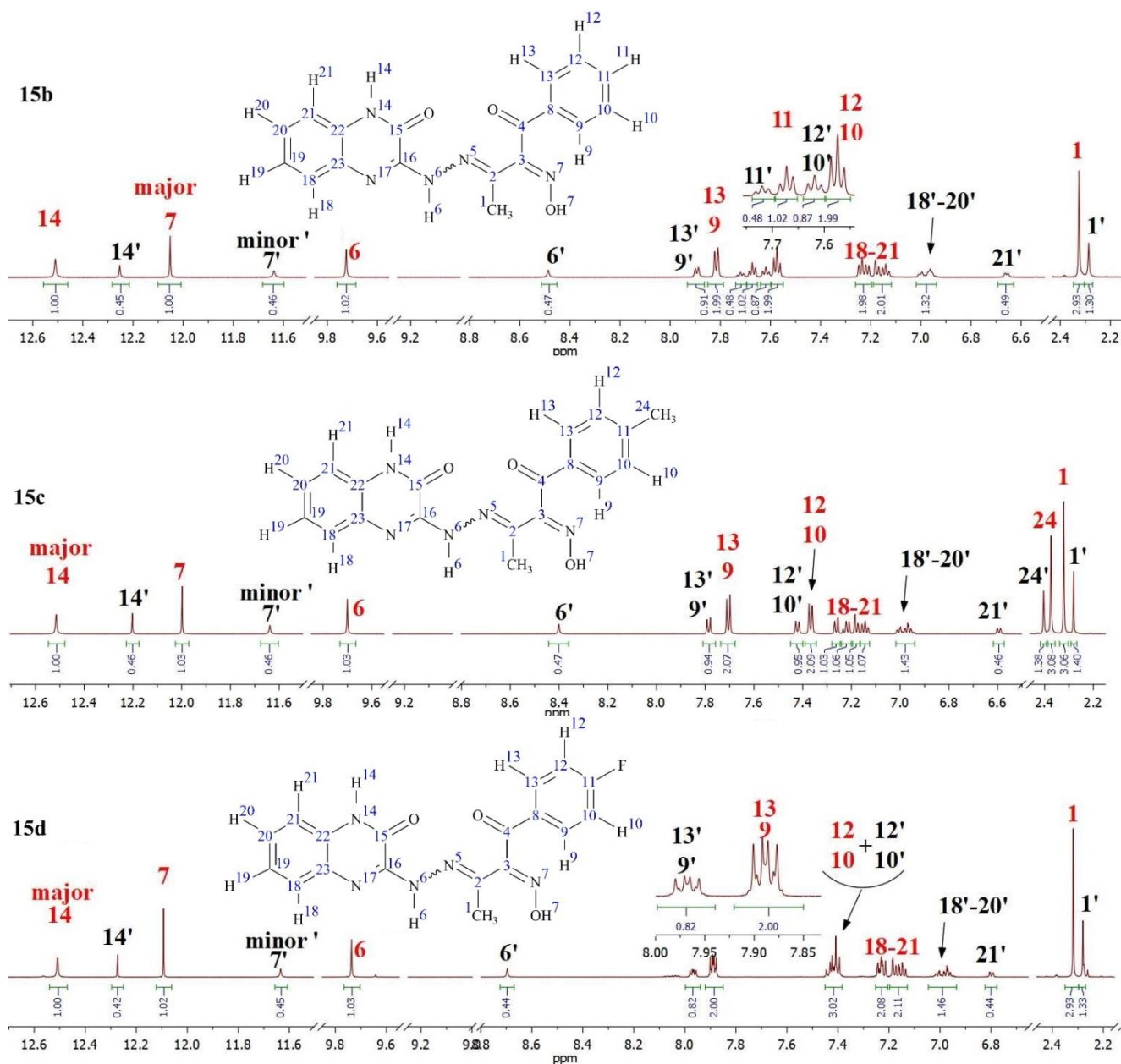
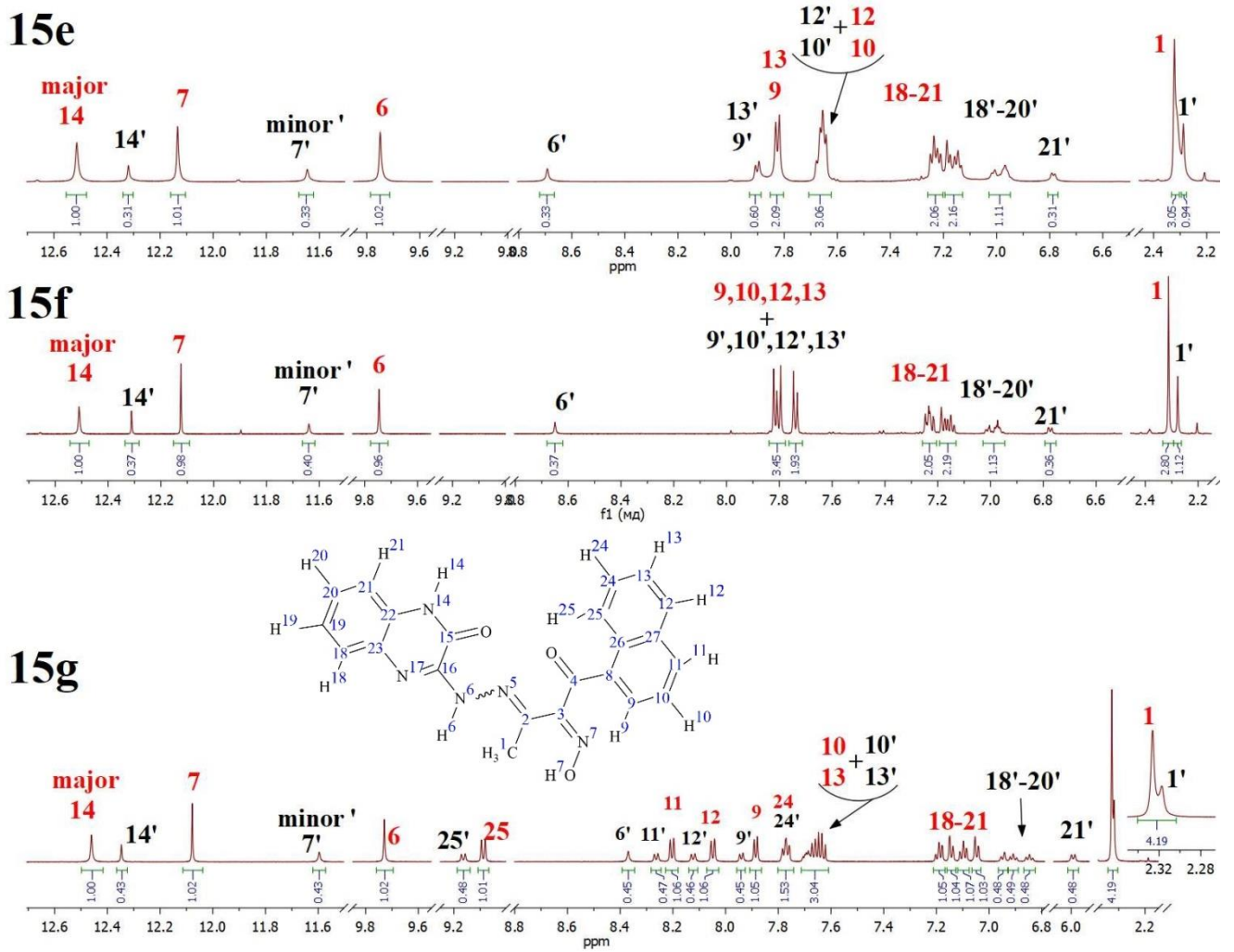
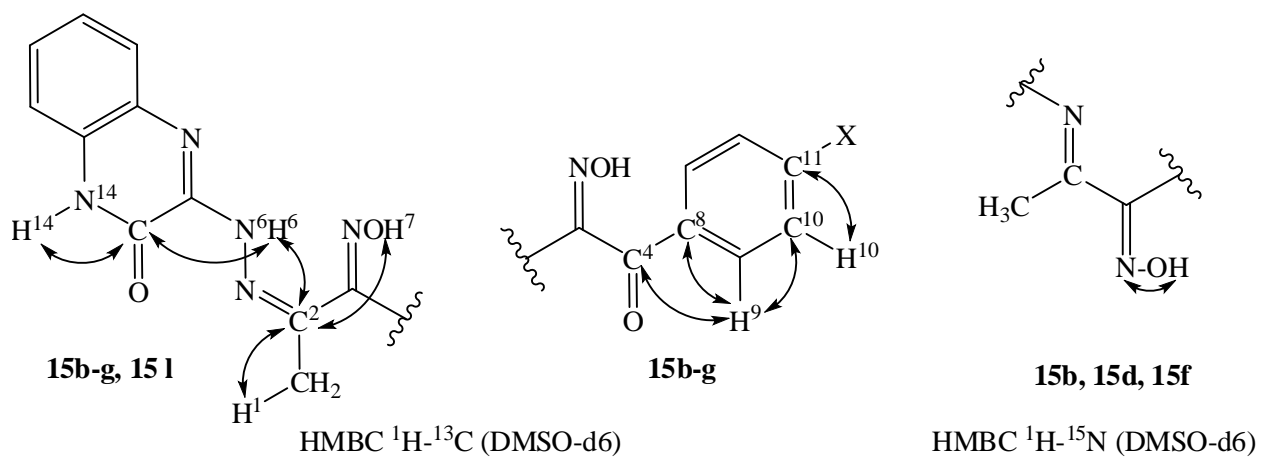


Рисунок 2 - ЯМР  $^1\text{H}$  спектры гидразонов 15b-15d

Реакция протекает региоселективно по карбонильному атому углерода ацетильной группы изонитрозодикетон **13b-13g**. Региоселективность подтверждается наличием корреляций в спектре  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  НМВС соединений **15b-15g** между сигналом углерода  $\text{C}^2=\text{N}$  в области 150-160 м.д. и сигналами протонов метильной группы. Кроме того, в спектре  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  НМВС соединений **15b-15f** сигнал протонов  $\text{H}^9$ ,  $\text{H}^{13}$  (для **15g** только  $\text{H}^9$ ) арильного заместителя в формах основного и минорного изомера имеет корреляцию с сигналом углерода карбонильной группы  $\text{C}^4=\text{O}$  в области 192-195 м.д. (рисунок 4).

Рисунок 3 - ЯМР  $^1\text{H}$  спектры гидразонов 15e-15gРисунок 4. Наиболее важные корреляции в  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  и  $^1\text{H}$ - $^{15}\text{N}$  HMBC спектрах **15**

По данным спектров ЯМР  $^1\text{H}$  соединения **15b-g** находятся в гидросиминной форме, что подтверждает наличие сигнала протона



гидроксиминогруппы в области 12.00-12.19 м.д. для основного изомера и 12.21-12.39 м.д. для минорного изомера. В спектре НМВС  $^{15}\text{N}$ - $^1\text{H}$  соединений **15b-g** имеется корреляция между сигналом протона гидроксиминогруппы в области 12.0- 12.2 м.д. и сигналом азота в области 371-377 м.д., отнесённого к азоту в составе гидроксиминогруппы (рисунок 4). Кроме того, в электронном спектре продукта **15b** в ДМСО отсутствует максимум поглощения  $n \rightarrow \pi^*$  перехода  $-\text{N}=\text{O}$  группы в области 600-700 нм.

В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ) соединений **15b-g** сигнал протона фрагмента  $\text{NH}^6$ - $\text{N}=\text{O}$  основного изомера находится при 9.71-9.76 м.д., то есть в более слабом поле по сравнению с минорным изомером (8.66-8.70 м.д.). Можно предположить, что основной изомер – это изомер  $\text{A}_Z$ , в котором имеется возможность образования дополнительной внутримолекулярной водородной связи (ВВС) (рисунок 5).

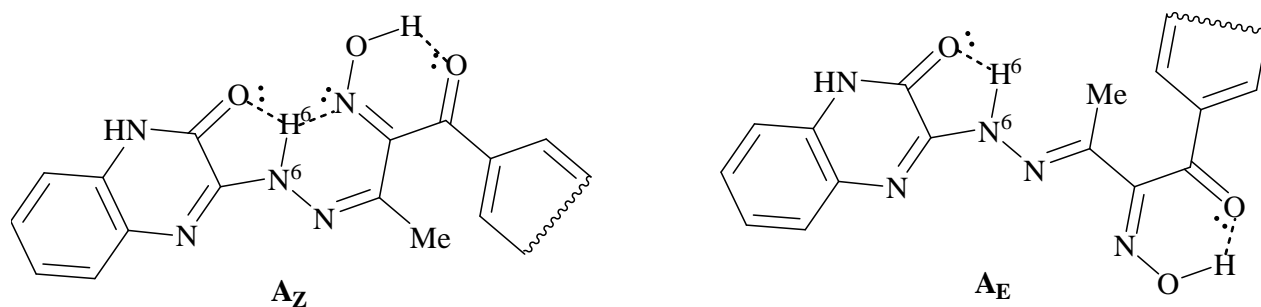


Рисунок 5 – Вероятные ВВС в изомерах  $\text{A}_Z$  и  $\text{A}_E$

Отнесение сигналов протонов хиноксалинового фрагмента основного и минорного изомера проведено на основании имеющихся корреляций (рисунок 6) в спектрах  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  НМВС (ДМСО- $d_6$ ) соединений **15b-g**. Дополнительные сведения для отнесения сигнала протона  $\text{H}^{21}$  основного изомера соединений **15c-g** получены из спектров НМВС  $^{15}\text{N}$ - $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ), в которых имеется корреляция (рисунок 6) между дублетным сигналом протона  $\text{H}^{21}$  в области 7.18-7.19 м.д. и сигналом ядра азота  $\text{N}^{14}$ .

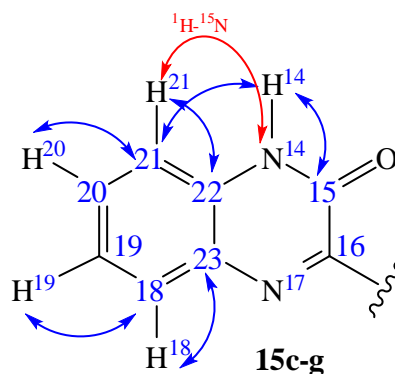


Рисунок 6 – Корреляции в спектрах  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  и  $^1\text{H}$ - $^{15}\text{N}$  НМВС соединений **15c-g**, отнесённые к хиноксалиновому фрагменту

Отнесение сигналов протонов метильных групп 1 и 24 в соединении **15c** сделано на основе корреляций в спектре НМВС  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  (ДМСО- $d_6$ ) которые показаны на рисунке 7.

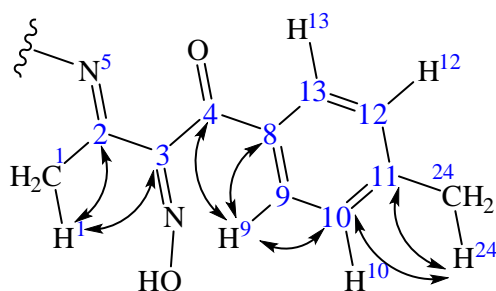


Рисунок 7 – Корреляции в спектре НМВС  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  соединения **15c**, позволяющие выполнить однозначное отнесение сигналов метильных групп

Химические сдвиги сигналов протонов нафтильного фрагмента в соединении **15g** установлены с использованием корреляционных спектров  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  НМВС (ДМСО- $d_6$ ) и  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY (ДМСО- $d_6$ ).

Взаимодействие гидразинилхиноксалина **3** с этиловым эфиром 2-гидроксимино-3-оксобутановой кислоты **13l** и 2-гидроксимино-3-оксобутаналем **13m** также привело к образованию ранее неизвестных гидразонов **15l**, **15m** (схема 2.5). Лабильный 2-гидроксимино-3-оксобутаналь **13m** получали исходя из 4,4-диметоксибутан-2-она **16** и использовали на следующей стадии конденсации с гидразинилхиноксалином **3**, не выделяя из реакционной массы.

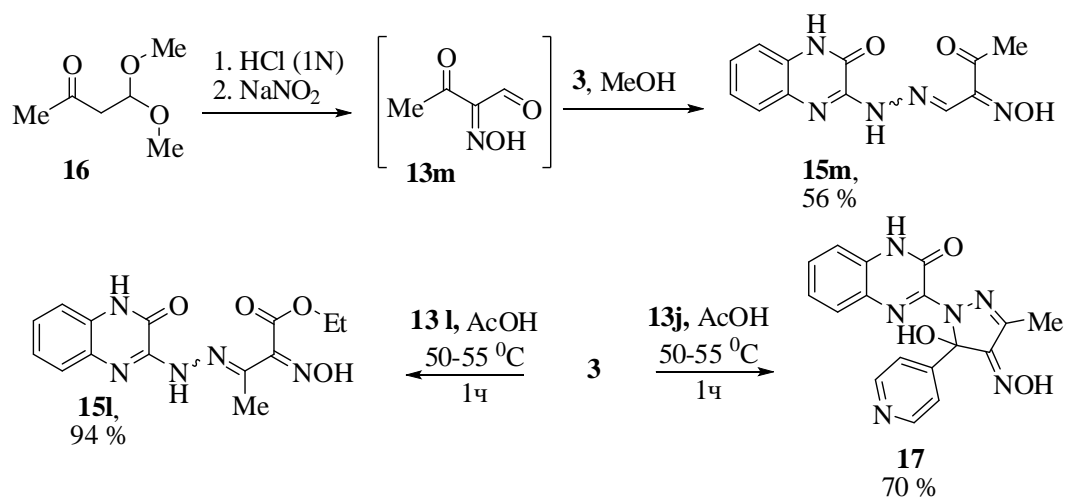
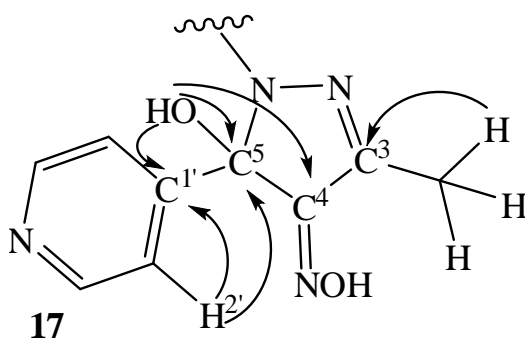


Схема 2.5

В случае взаимодействия **3** с 2-гидроксимино-1-(пиридин-4-ил)-1,3-бутандионом **13j** образуется 5-гидроксипиразолин **17** (схема 2.5), что, вероятно, связано с более высокой активностью дикетона **13j**. Подтверждением такого циклоприсоединения является наличие в спектре ЯМР <sup>13</sup>C характерного сигнала sp<sup>3</sup>-гибридизованного атома углерода C<sup>5</sup> на 89.74 м.д., связанного с кислородом. Сигнал протона гидроксильной группы коррелирует с сигналом углерода C<sup>1'</sup> пиридинового фрагмента и с углеродом C<sup>5</sup> при 89.74 м.д. В спектре <sup>1</sup>H - <sup>13</sup>C НМВС соединения **17** имеется корреляция между сигналом протона метильной группы и сигналом атома углерода C<sup>3</sup> (рисунок 8).

Рисунок 8. Наиболее важные корреляции в <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C НМВС спектре **17**

Учитывая, что гидразоны **15b-g** могут являться предшественниками ранее неизвестных нитропиразолов, была изучена возможность их дальнейшей

циклоконденсации на примере гидразона **15b** в различных условиях (схема 2.6, таблица 2).

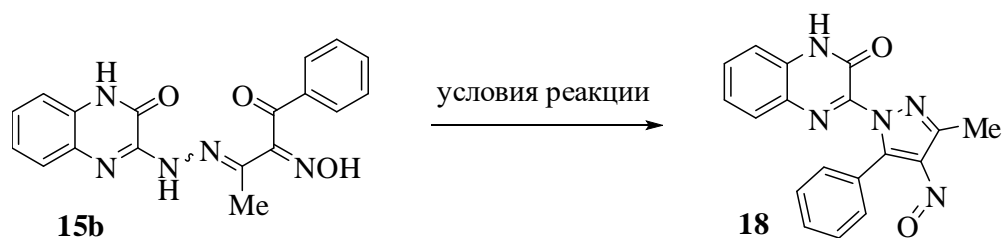


Схема 2.6

Так, при нагревании интермедиата **15b** в уксусной кислоте наблюдалось зелёное окрашивание реакционной массы, спектрофотометрический анализ которой показал наличие максимума поглощения в области 704 нм, обусловленного  $n \rightarrow \pi^*$  переходом НЭП 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.

Таблица 2 – Исследование условий циклоконденсации гидразонов на примере **15b**

№	Растворитель	Добавки	Т, °С	Время реакции, ч	Выход, % <sup>[a]</sup>
1	EtOH	-	25	48	0
2	EtOH	-	кипячение	5	0
3	EtOH	HCl (0.01 мл)	кипячение	1	6
4	EtOH	HCl (0.01 мл)	кипячение	5	27
5	EtOH	CF <sub>3</sub> COOH (0.01 мл)	кипячение	5	16
6	EtOH	<i>p</i> TsOH (20 мол. %)	кипячение	5	9
7	EtOH	CBr <sub>4</sub> (20 мол. %)	кипячение	5	17
8	EtOH	I <sub>2</sub> (20 мол. %)	кипячение	5	28
9	EtOH	Et <sub>3</sub> N (0.01 мл)	кипячение	3	0
10	Пиридин	-	90-100	3	0

11	MeOH (абс.)	Цеолиты NaA	кипячение	5	0
12	ТГФ	-	кипячение	3	0
13	Толуол	-	кипячение	3	0
14	ДМСО	-	90-100	3	7
15	AcOH	-	25	48	6
16	AcOH	-	кипячение	1	46
17	AcOH	-	кипячение	5	11
18	AcOH	-	80	1	15
<b>19</b>	<b>AcOH</b>	<b>-</b>	<b>80</b>	<b>5</b>	<b>52</b>
20	AcOH	HCl (0.01 мл)	80	5	29
21	AcOH	Ac <sub>2</sub> O (1 мл)	80	3	0

<sup>[a]</sup>Образование продуктов определено спектрофотометрически

Более подробное исследование условий показало, что нагревание гидразона **15b** в этаноле, тетрагидрофуране, толуоле или пиридине не приводит к образованию *N*-хиноксалил-4-нитрозопиразола, а в диметилсульфоксиде появились следовые количества нитрозопиразола. Попытка сместить химическое равновесие связыванием реакционной воды с помощью цеолитов NaA в среде безводного метанола не привела к целевому нитрозопиразолу **18**. Добавление каталитических количеств хлороводородной, трифторуксусной или *n*-толуолсульфокислоты, а также доноров галогенных связей CBr<sub>4</sub>, J<sub>2</sub> в этаноле позволило увеличить образование продукта до 9-28 %. Наилучших результатов циклоконденсации удалось добиться в уксусной кислоте при 80 °C и времени реакции 5 ч (таблица 2, № 19).

Добавление в уксусную кислоту этанового ангидрида для удаления образующейся воды из реакционной массы привело, по всей видимости, к ацилированию гидразона **15b**, а не к его циклоконденсации.

Поскольку эксперименты в этаноле (№ 2, 3, 4, таблица 2) показали положительное влияние каталитических количеств соляной кислоты на выходы продукта, соляная кислота была протестирована в качестве добавки к уксусной

кислоте. Однако это значительно снизило выход и чистоту целевого продукта, что, вероятно, связано с протонированием и гидролизом исходного гидразона.

Проведённые исследования позволили впервые осуществить циклоконденсацию интермедиатов **15b-15g**, **17** и получить ранее неизвестные *N*-хиноксалил-4-нитрозопиразолы **18-24** (схема 2.7). Продукты очищены методом колоночной хроматографии на силикагеле.

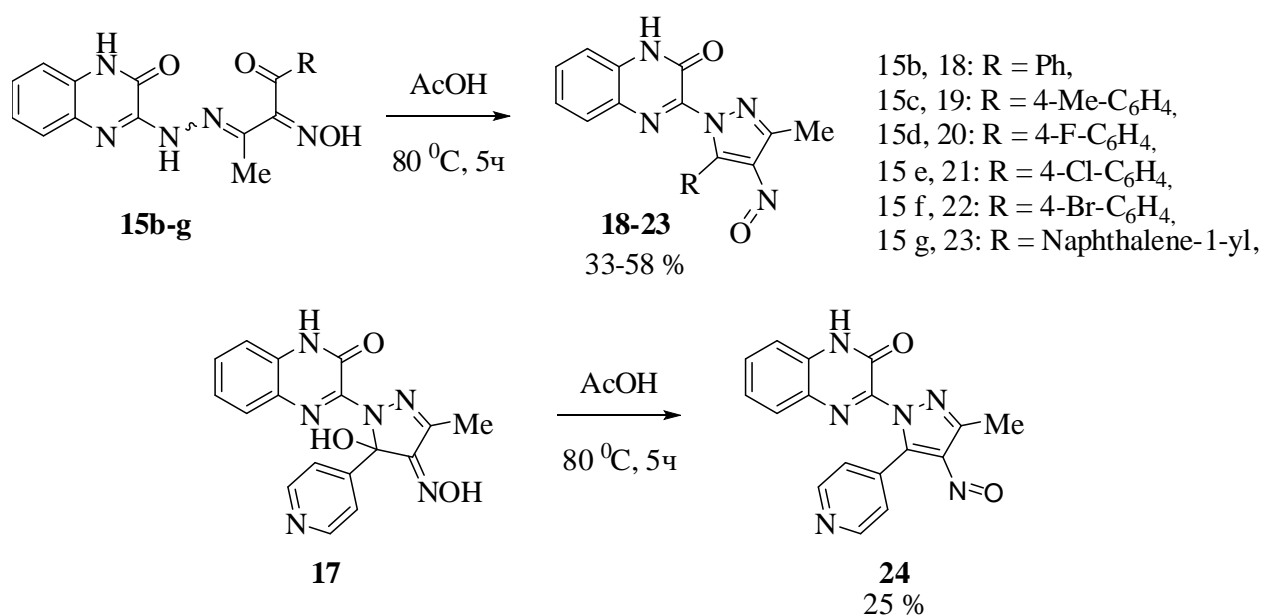


Схема 2.7

Полученные 5-арил-4-нитрозопиразолы с хиноксалоновым заместителем являются зелёными или сине-зелёными кристаллическими веществами, которые плавятся с разложением и трудно растворяются в этаноле, этилацетате, ацетонитриле, не растворяются в гексане и толуоле.

Для изучения препаративных возможностей синтеза *N*-гетарилнитрозопиразолов была исследована циклоконденсация гидразинилхиноксалинов **3**, **6** с 2-гидроксимино-1,3-дикетонами **13b-13k**, содержащими алкильные, арильные, гетарильные и алкоксиметильные заместители. Показано, что в исследуемых условиях циклоконденсация протекает успешно и образуются ранее неизвестные *N*-хиноксалилзамещённые

4-нитропиразолы one-pot методом (Схема 2.8, Таблица 3). Очистка продуктов осуществлялась с использованием колоночной хроматографии.

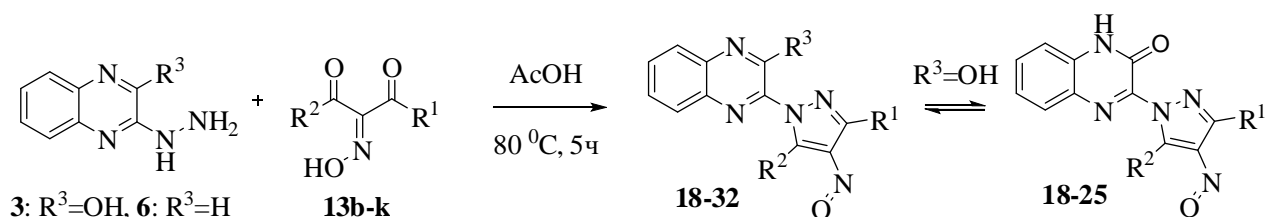


Схема 2.8

Таблица 3 – Синтез *N*-хиноксалил-4-нитропиразолов one-pot методом

Соединение	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Выход, %	Тпл, °С
18	Me	Ph	OH	39	237-240 (разл.)
19	Me	4-Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	OH	47	218-220 (разл.)
20	Me	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	OH	40	204-207 (разл.)
21	Me	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	OH	37	222-224 (разл.)
22	Me	4-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	OH	49	236-237 (разл.)
23	Me	Naphthalene-1-yl	OH	44	200-204 (разл.)
24	Me	Pyridin-4-yl	OH	следы	251-253 (разл.)
25	Ph	Ph	OH	следы	238-240 (разл.)
26	Me	Ph	H	78	156-158
27	Me	4-Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	65	132-134
28	Me	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	64	148-150
29	Me	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	65	160-162
30	Me	4-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	74	160-162
31	Me-O-CH <sub>2</sub>	Ph	H	86	106-108
32	Me-O-CH <sub>2</sub>	Naphthalene-1-yl	H	53	140-142

Необходимо отметить некоторое отличие циклоконденсации гидразинилхиноксалинов **3**, **6** с несимметричными 2-гидроксимино-1,3-дикетонами **13b-13k** и циклоконденсации 2-гидроксимино-1,3-дикетона **13g** с алкилгидразинами **33a-33d**. Так, взаимодействие **13g** и **33a-33d** приводит к смеси региоизомерных 3-арил- и 5-арил-4-нитрозопиразолов **34a-34d** и **34'a-34'd** [121] (схема 2.9), в то время как циклоконденсация гетарилгидразинов **3**, **6** с изонитрозодикетонами **13b-13k** протекает региоселективно с образованием только 5-арил-4-нитрозопиразолов, что доказано рентгеноструктурным анализом на примере соединения **18** (рисунок 13, стр. 54).

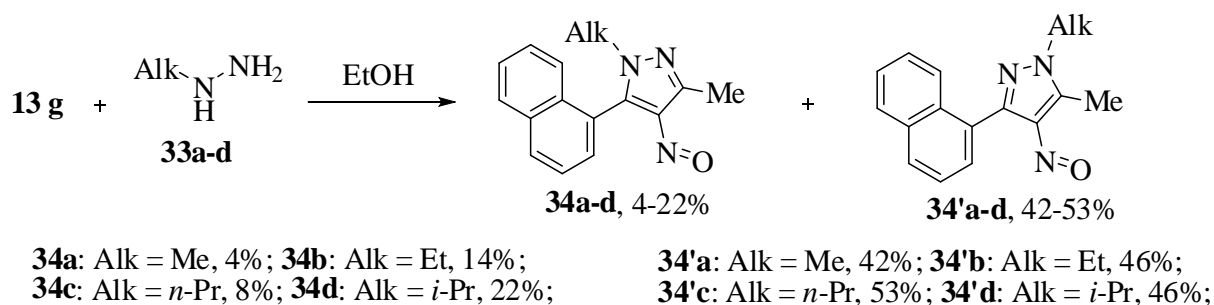


Схема 2.9

Препаративные выходы 4-нитрозо-1-(хиноксалин-2-ил)пиразолов **26-32** значительно превышают выходы нитрозопиразолов с хиноксалоновым заместителем **18-25** (таблица 3), поскольку соединения **18-25** менее устойчивы и в исследуемых условиях склонны вступать в побочные превращения.

Циклоконденсация гетарилгидразина **3** с пиридилзамещённым 2-гидроксимино-1,3-дикетоном **13j** и 2-гидроксимино-1,3-дифенилпропан-1,3-дионом **13k** даёт лишь следовые количества нитрозопиразолов **24**, **25**, но, как было показано выше, пиридилзамещённый *N*-хиноксалил-4-нитрозопиразол **24** успешно образуется из продукта циклоприсоединения **17** (схема 2.7), полученного в более мягких условиях. Двухстадийный метод синтеза был применён и для получения 3,5-диарилзамещённого хиноксалилнитрозопиразола **25**. На первой стадии проходит конденсация гетарилгидразина **3** с 2-гидроксимино-1,3-дикетоном **13k** в уксусной кислоте при комнатной температуре в течение 96 ч с



образованием жёлтого интермедиата **15k**, от которого при нагревании в уксусной кислоте элиминируется молекула воды с образованием целевого нитропиразола **25**.

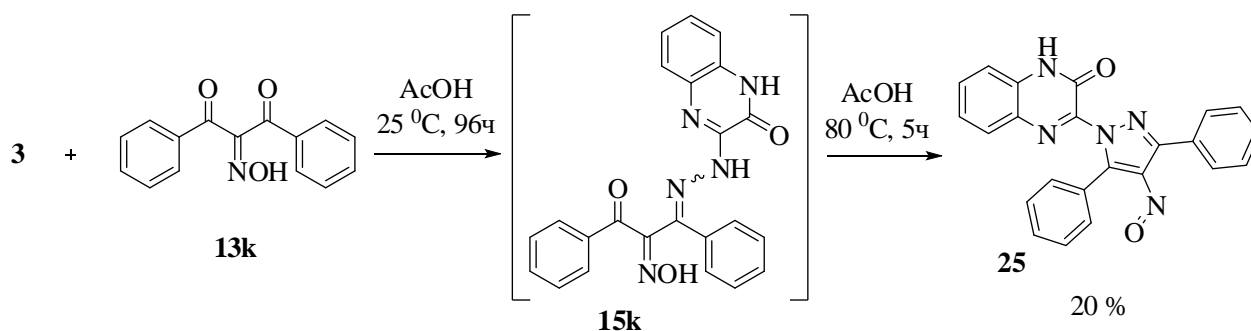


Схема 2.10

Масштабирование синтеза хиноксалилнитропиразолов **18**, **25** показало, что загрузки могут быть успешно увеличены до граммовых масштабов без значительного снижения выходов целевых продуктов (схема 2.11), а выход нитропиразола **14** повысился с 72 до 79 %.

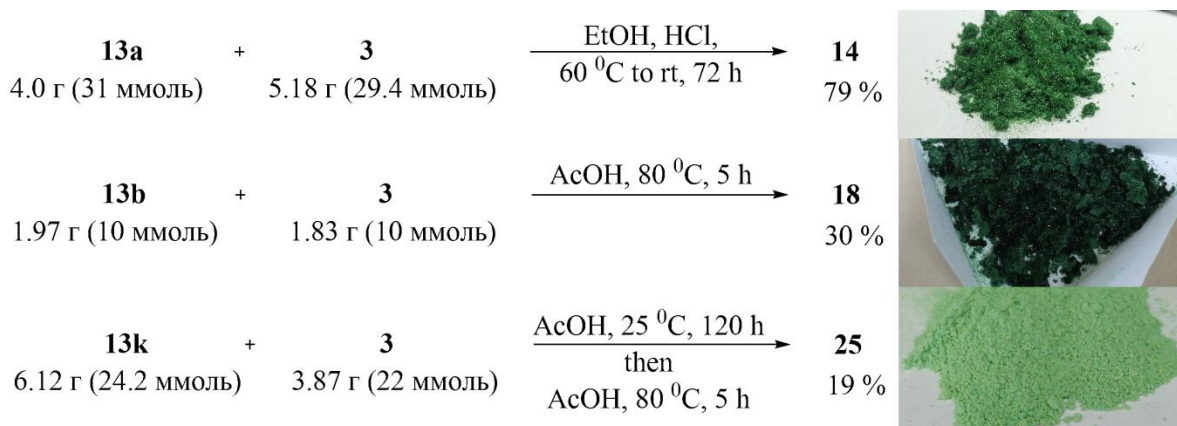


Схема 2.11

Структуры впервые синтезированных *N*-хиноксалил-4-нитропиразолов подтверждены методами электронной, ИК, ЯМР  $^1\text{H}$  (рисунок 9, 10), ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $^{19}\text{F}$ , COSY, HSQC, HMBC спектроскопии, масс-спектрометрии, PCA и элементным анализом.

На электронных спектрах 5-арил-3-метилзамещённых нитропиразолов **18-23** в этаноле присутствуют максимумы поглощения в области 696-703 нм ( $\epsilon = 47-58$ ), обусловленные  $n \rightarrow \pi^*$  переходом неподелённой электронной пары

нитрозогруппы. Введение электронодефицитного пиридинового цикла в 5-е положение пиразола **24** 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 нитрозогруппы пиразола **25** в область 731 нм, что связано с увеличением цепи сопряжения.

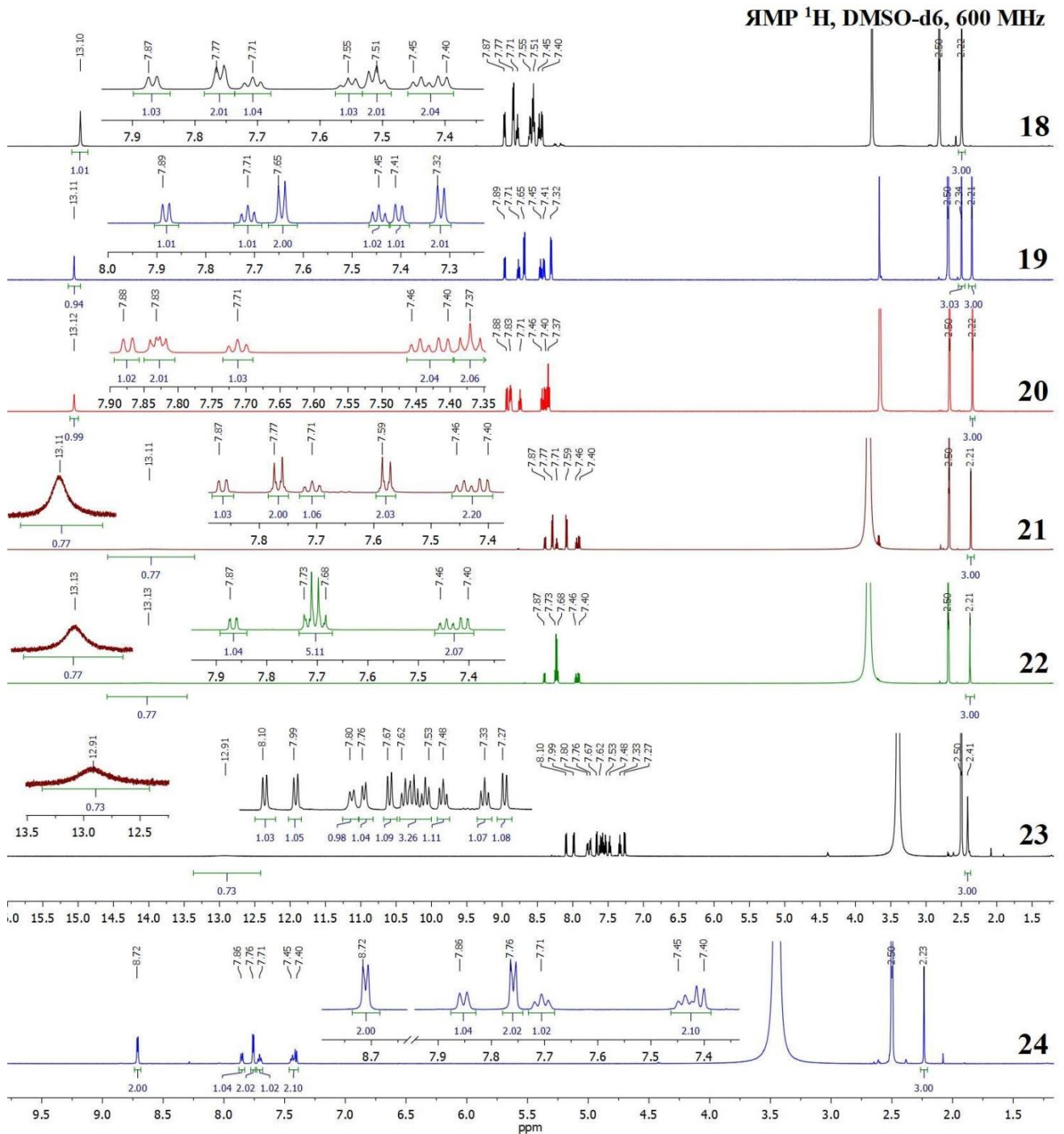


Рисунок 9 – ЯМР  $^1\text{H}$  спектры нитрозопиразолов с хиноксалоновым заместителем

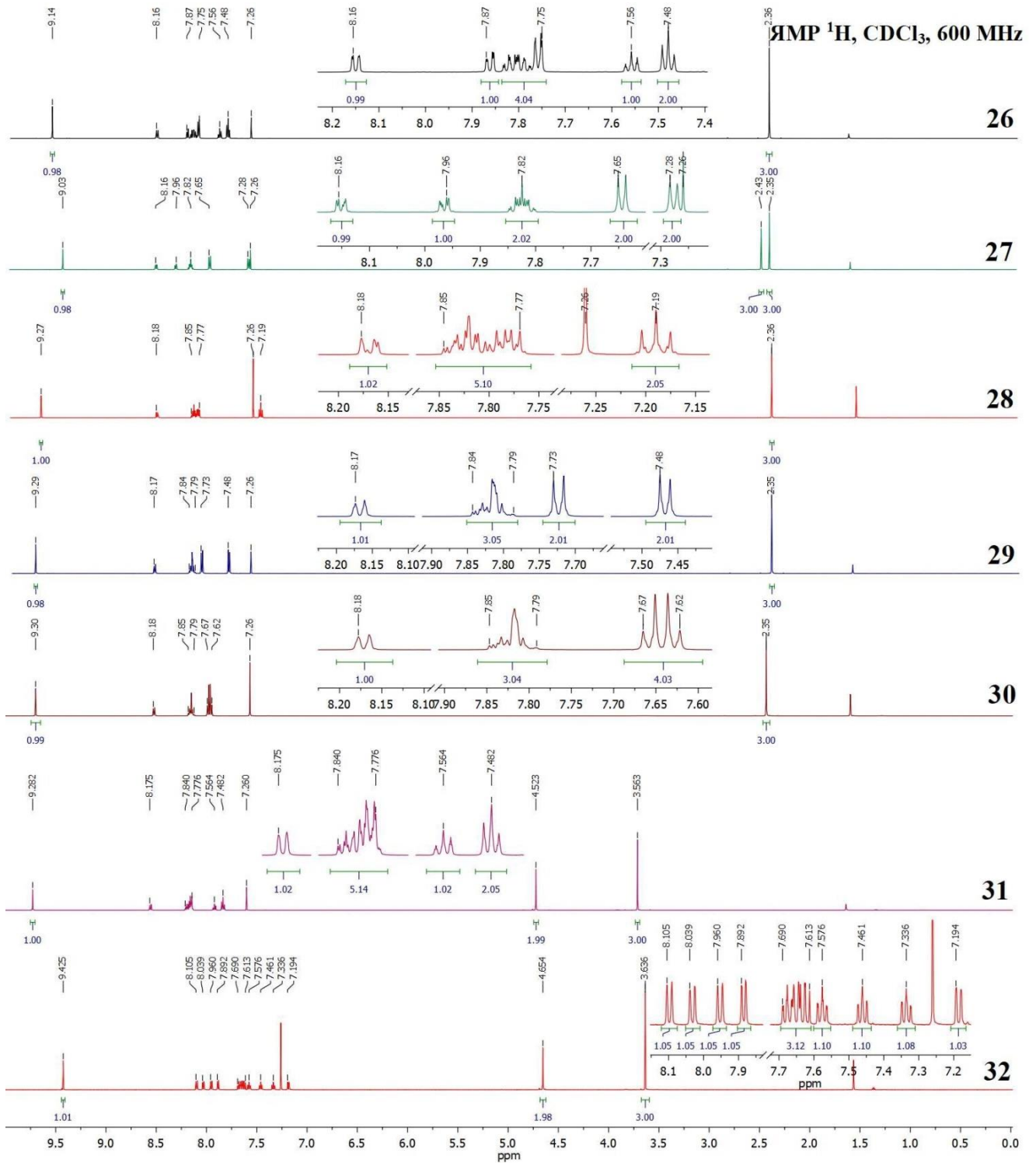


Рисунок 10 – ЯМР  $^1\text{H}$  спектры хиноксалилнитрозопиразолов **26-32**

Спектрофотометрический анализ хлороформных растворов 5-арил-4-нитрозо-1-(хиноксалин-2-ил)пиразолов **26-32** (схема 2.8, таблица 3) показал наличие максимумов поглощения нитрозогруппы в области 701-711 нм.

ИК спектры соединений **14** (схема 2.3), **18-25** (схема 2.8, таблица 3) содержат полосы поглощения в области  $2900-3000\text{ см}^{-1}$  и  $1662-1690\text{ см}^{-1}$ , что подтверждает наличие лактамного фрагмента в молекуле.

ЯМР  $^1\text{H}$  спектры нитрозопиразолов с хиноксалоновым заместителем **14**, **18-25** содержат уширенный синглет лактамного протона в области 12.92 – 13.20 м.д. (рисунок 9), а на спектрах хиноксалилнитрозопиразолов **26-32** присутствует характерный синглет 3-го протона хиноксалинового фрагмента в области 9.07-9.30 м.д. (рисунок 10). Химический сдвиг протонов метильных групп хиноксалилнитрозопиразолов **18-24**, **26-30** (2.21 – 2.41 м.д.) согласуется с полученными данными для 1-алкилзамещённых 5-арил-3-метил-4-нитрозопиразолов **34a-34d** (схема 2.9), которые значительно отличаются от аналогичных 3-арил-5-метилпроизводных **34'a-34'd** [121].

Такое наблюдение позволяет предположить, что впервые полученные *N*-хиноксалил-4-нитрозопиразолы **18-24**, **26-30** имеют структуру 5-арил-3-метилпроизводных.

На спектрах ЯМР  $^{13}\text{C}$  соединений **18-24**, записанных в ДМСО- $d_6$ , зарегистрированы сигналы ядер атомов углерода метильных групп в области 13.16-13.31 м.д. Для хиноксалилнитрозопиразолов **26-30**, спектры ЯМР  $^{13}\text{C}$  которых записаны в  $\text{CDCl}_3$ , аналогичные сигналы зарегистрированы в области 13.70-13.82 м.д. Синглеты ядер ароматических атомов углерода хиноксалилнитрозопиразолов **18-32** расположены в области 115.86-174.12 м.д.

Характерной особенностью хиноксалилнитрозопиразолов **31** и **32** являются синглеты метоксиметильных групп, которые на ЯМР  $^1\text{H}$  спектрах расположены в области 4.52-4.65 м.д. ( $-\text{CH}_2\text{-O-}$ ) и 3.56-3.64 м.д. ( $\text{O-CH}_3$ ), а на спектрах ЯМР  $^{13}\text{C}$  в области 67.78-67.74 м.д. ( $-\text{CH}_2\text{-O-}$ ) и 59.56-59.67 м.д. ( $\text{O-CH}_3$ ).

Химические сдвиги сигналов ядер фтора в спектрах ЯМР  $^{19}\text{F}$  нитрозопиразолов **20** (-109.30 м.д., ДМСО- $d_6$ ) и **28** (-108.98 м.д.,  $\text{CDCl}_3$ ) имеют близкие значения и подтверждают структуру ранее неизвестных соединений (рисунок 11).

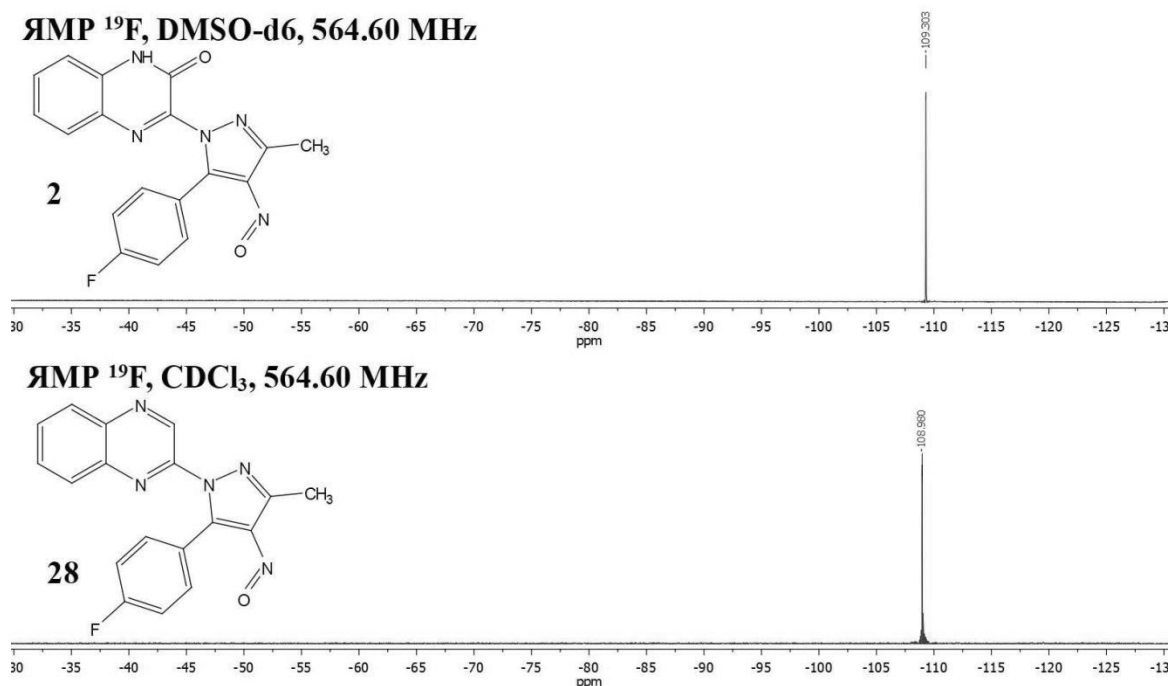


Рисунок 11 – Спектры ЯМР  $^{19}\text{F}$  *n*-фторфенилзамещённых хиноксалилнитрозопиразолов **20** и **28**

На спектрах  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC хиноксалилнитрозопиразолов сигналы протонов метильной группы для **30** и метиленовой группы для **32** коррелируют с сигналами ядер атомов углерода в области 159.40-159.60 и 137.76-138.91 м.д., что позволяет их отнести к атомам углерода C3, C4 пиразольного цикла (рисунок 12).

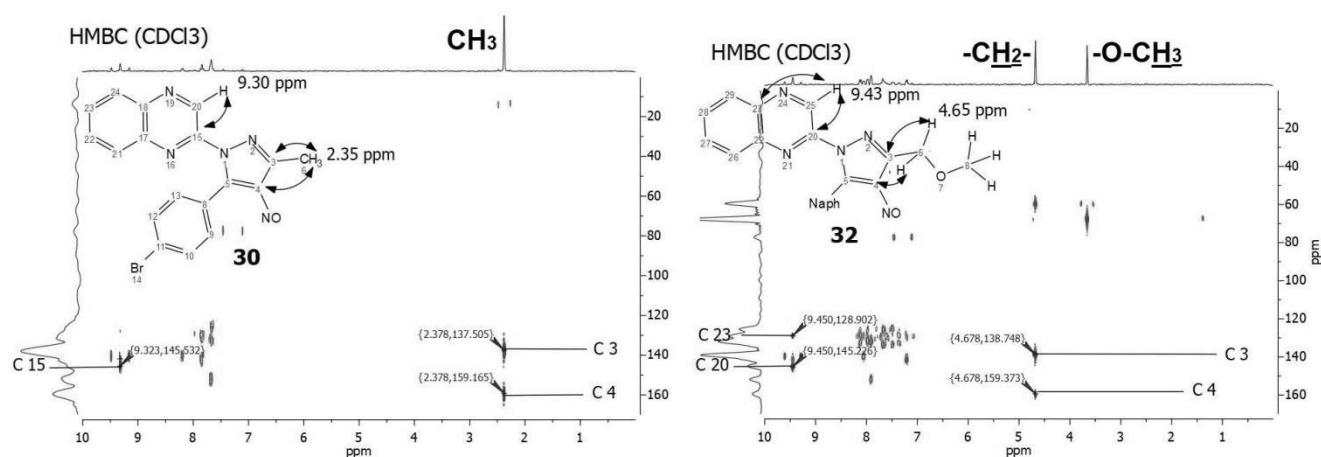


Рисунок 12 – Спектры  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC нитрозопиразолов **30** и **32**

Однозначное отнесение впервые полученных соединений к 5-арил-3-метил-4-нитропиразолам было сделано на основании данных РСА продукта **18** (рисунок 13).

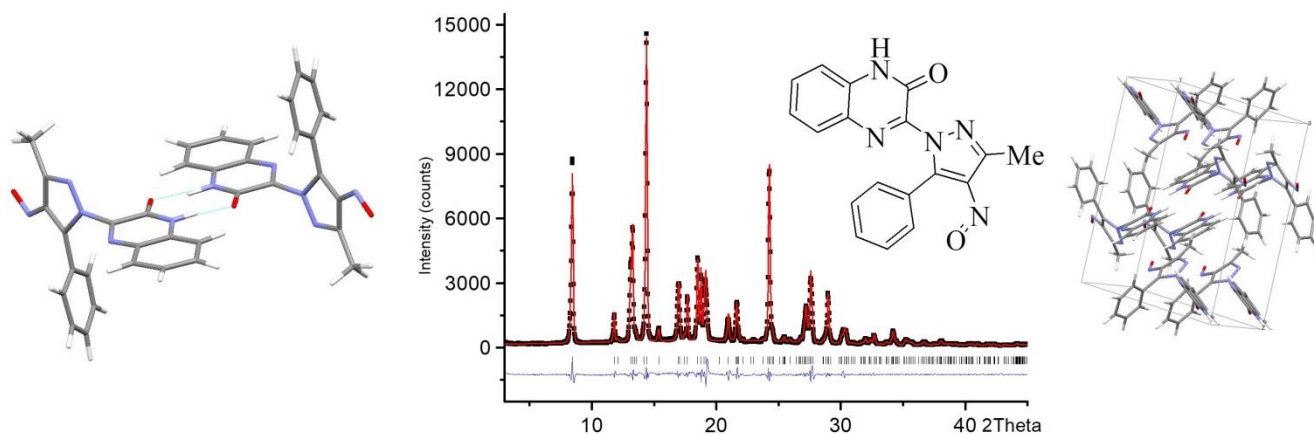


Рисунок 13 – РСА хиноксалилнитрозопиразола **18**

Таким образом, было впервые исследовано взаимодействие 2-гидроксимино-1,3-дикарбонильных соединений с гетарилгидразинами на примере гидразинилхиноксалинов. Получен ряд ранее неизвестных *N*-хиноксалил-4-нитрозопиразолов, 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 образованием только 5-арилпиразолов.

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

Положительные результаты в исследовании циклоконденсации гидразинилхиноксалинов с 2-гидроксимино-1,3-дикетонами указывают на возможность синтеза нитрозопиразолов с использованием различных гетарилгидразинов. Заслуженный интерес представляют 2-гидразинилбензотиазолы, поскольку *N*-бензотиазолилпиразолы обладают высокой биологической активностью и меньшей токсичностью, чем производные хиноксалина. В случае успешной циклоконденсации могут быть получены ранее неизвестные 1-(бензотиазол-2-ил)-4-нитрозопиразолы и их производные.

Синтез исходного 2-гидразинилбензотиазола **34** осуществляли кипячением 2-меркаптобензотиазола **33** с избытком гидразингидрата в этаноле [123] (схема 2.12).

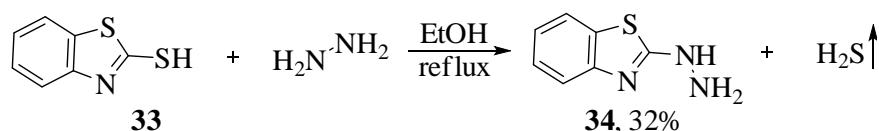


Схема 2.12

Циклоконденсацию 2-гидразинилбензотиазола с 2-гидроксимино-1,3-дикетонами проводили в два этапа. Взаимодействие гидразинилбензотиазола **34** с 1-арил-2-гидроксимино-1,3-бутандионами **13b-13f** в уксусной кислоте при постепенном нагревании до 80 °С в течение 2,5 ч даёт жёлтый осадок, соответствующий интермедиату **35** (схема 2.13). Дальнейшее кипячение реакционной массы в течение 2 ч приводит к продуктам зелёного цвета, что указывает на образование ранее неизвестных 1-(бензотиазол-2-ил)-4-нитропиразолов **36 - 40**.

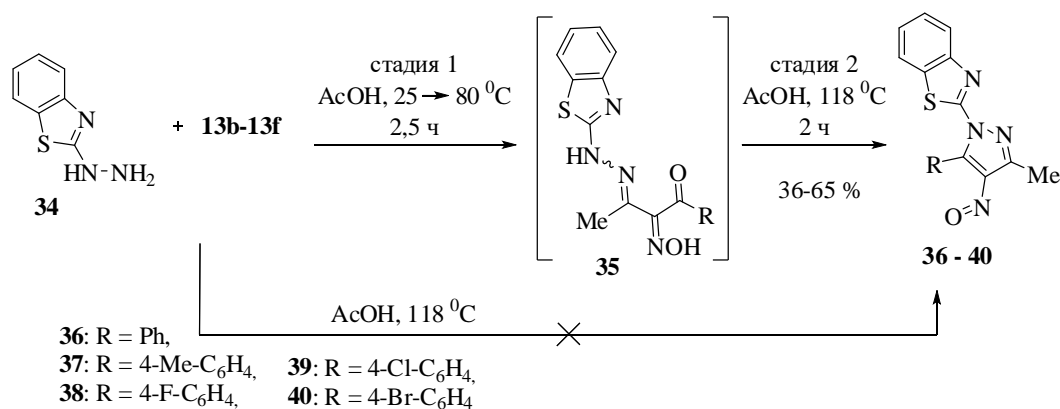


Схема 2.13

Важно отметить, что попытки синтезировать *N*-бензотиазолил-4-нитропиразолы **36 - 40** в кипящей AcOH в одну стадию, минуя выделение интермедиата **35** в более мягких условиях, привели лишь к следовым количествам желаемых продуктов. Применение в качестве растворителей толуола, ТГФ, ДМСО или этанола не привело к удовлетворительным выходам бензотиазолилнитропиразола **36**, как показано в таблице 4.

Таблица 4 – Исследование условий реакции между **13b** и **34** <sup>[a]</sup> в одну и в две стадии, в соответствии со схемой 2.13

№	Растворитель	Стадия 1		Стадия 2		Выход продукта <b>36</b>
		T, °C	Время	T, °C	Время, ч	
1	AcOH	80 °C, 5ч				следы <sup>[b]</sup>
2	AcOH	кипячение, 1ч				следы <sup>[b]</sup>
3	AcOH	25 °C	1 ч	118	2	следы <sup>[b]</sup>
4	AcOH	60 °C	1 ч	118	3	7% <sup>[b]</sup>
5	AcOH	25 °C	1 ч, затем	118	3	46% <sup>[b]</sup>
		60 °C	15 мин, затем			
		80 °C	15 мин			
6	AcOH	25 °C	1 ч, затем	118	3	52% <sup>[b]</sup>
		60 °C	1 ч, затем			
		80 °C	30 мин			
7	AcOH	25 °C	1 ч, затем	118	2	<b>65%</b> <sup>[b]</sup>
		60 °C	1 ч, затем			
		80 °C	30 мин			
8	AcOH	25 °C	1 ч, затем	118	1	26% <sup>[b]</sup>
		60 °C	1 ч, затем			
		80 °C	30 мин			
9	Толуол	Кипячение, 3 ч				- <sup>[c]</sup>
10	ДМСО	90-100 °C, 3 ч				- <sup>[c]</sup>
11	ТГФ	Кипячение, 3 ч				- <sup>[c]</sup>
12	EtOH	Кипячение, 3 ч				- <sup>[c]</sup>

<sup>[a]</sup>Эксперименты выполнены при эквимольном соотношении реагентов в масштабе 1.1 ммоль.

<sup>[b]</sup>Препаративные выходы нитрозопиразола **36** после очистки методом колоночной хроматографии.

<sup>[c]</sup>На электронном спектре реакционной массы отсутствует максимум поглощения в области 680-730 нм, характерный для n→π\* перехода НЭП нитрозогруппы.



Взаимодействие 2-гидразинилбензотиазола **34** с рядом 2-гидроксимино-1,3-дикетонов **13b-13f** в найденных условиях показало, что наибольший выход *N*-бензотиазолил-4-нитропиразола достигается при R = Ph, а введение функциональных групп в 4-е положение арильного заместителя приводит к снижению выходов продуктов [124].

Циклоконденсация 1-арилзамещённых 2-гидроксимино-1,3-бутандионов **13b-13f** и гетарилгидразина **34** протекает с образованием только одного из двух возможных региоизомеров *N*-бензотиазолил-4-нитропиразолов, которые мы отнесли к 5-арил-3-метилпроизводным на основании химических сдвигов протонов метильных групп (2.30 – 2.32 м.д.) в ЯМР  $^1\text{H}$  спектрах (рисунок 14).

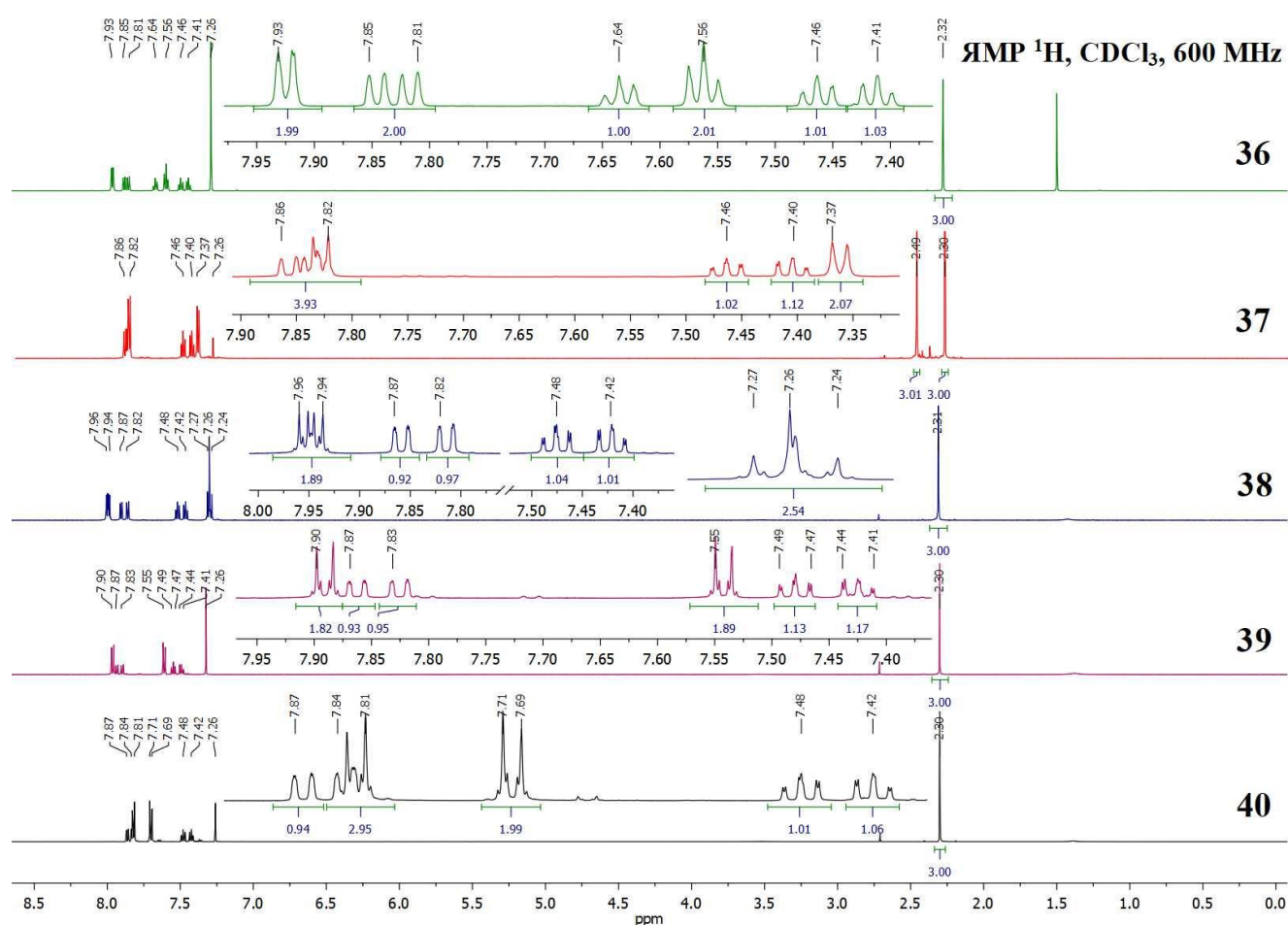


Рисунок 14 – ЯМР  $^1\text{H}$  спектры соединений **36-40**

На электронных спектрах впервые полученных *N*-бензотиазолил-4-нитропиразолов **36 - 40** присутствует максимум поглощения в области 710-715

нм ( $\epsilon = 60-68$ ), что подтверждает наличие нитрозогруппы, а в масс-спектрах присутствуют пики молекулярных ионов высокой интенсивности.

Для более эффективного проведения синтеза 1-гетарил-4-нитрозопиразолов **41**, **42** из симметричных диметил- и дифенилпроизводных **13a**, **13k** реакцию проводили в разных условиях. Так, циклоконденсация **34** с 3-гидроксиимино-2,4-пентандионом **13a** в уксусной кислоте (схема 2.14) протекает значительно быстрее по сравнению с арилзамещёнными изонитрозодикетонами. Наибольший выход бензотиазолилнитрозопиразола **41** получен за 6 мин в уксусной кислоте при 65-70 °С (таблица 5).

Таблица 5 – Исследование условий циклоконденсации **13a** и **34**

№	Растворитель	T, °C	Время, мин	Выход, %
1	AcOH	25	120	- [a]
2	AcOH	118	60	- [a]
3	AcOH	65-70	3	5 [b]
<b>4</b>	<b>AcOH</b>	<b>65-70</b>	<b>6</b>	<b>18</b> [b]
5	AcOH	65-70	10	9 [b]
6	AcOH	65-70	30	7 [b]

[a] Контроль методом ТСХ. [b] Выходы указаны после очистки методом колоночной хроматографии.

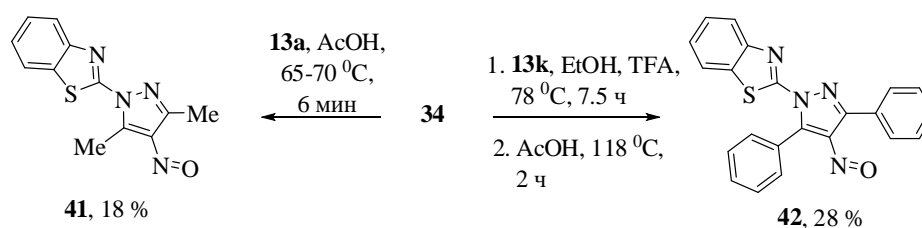


Схема 2.14

Более длительное нагревание приводит к снижению выхода целевого продукта **41**, а при хранении или нагревании его растворов происходит изменение окраски с сине-зелёной на коричневую, что указывает на лабильность продукта вследствие высокой активности нитрозогруппы в данном продукте.

На ЯМР  $^1\text{H}$  спектре **41** присутствуют синглеты протонов метильных групп в области 2.33 и 3.61 м.д., а дублеты и триплеты ароматических протонов зарегистрированы в области 7.42-8.02 м.д. В спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  зарегистрированы сигналы ядер атомов углерода метильных групп в области 12.35 и 13.41 м.д., а также арильных заместителей в области 121.63-160.55 м.д. (рисунок 15).

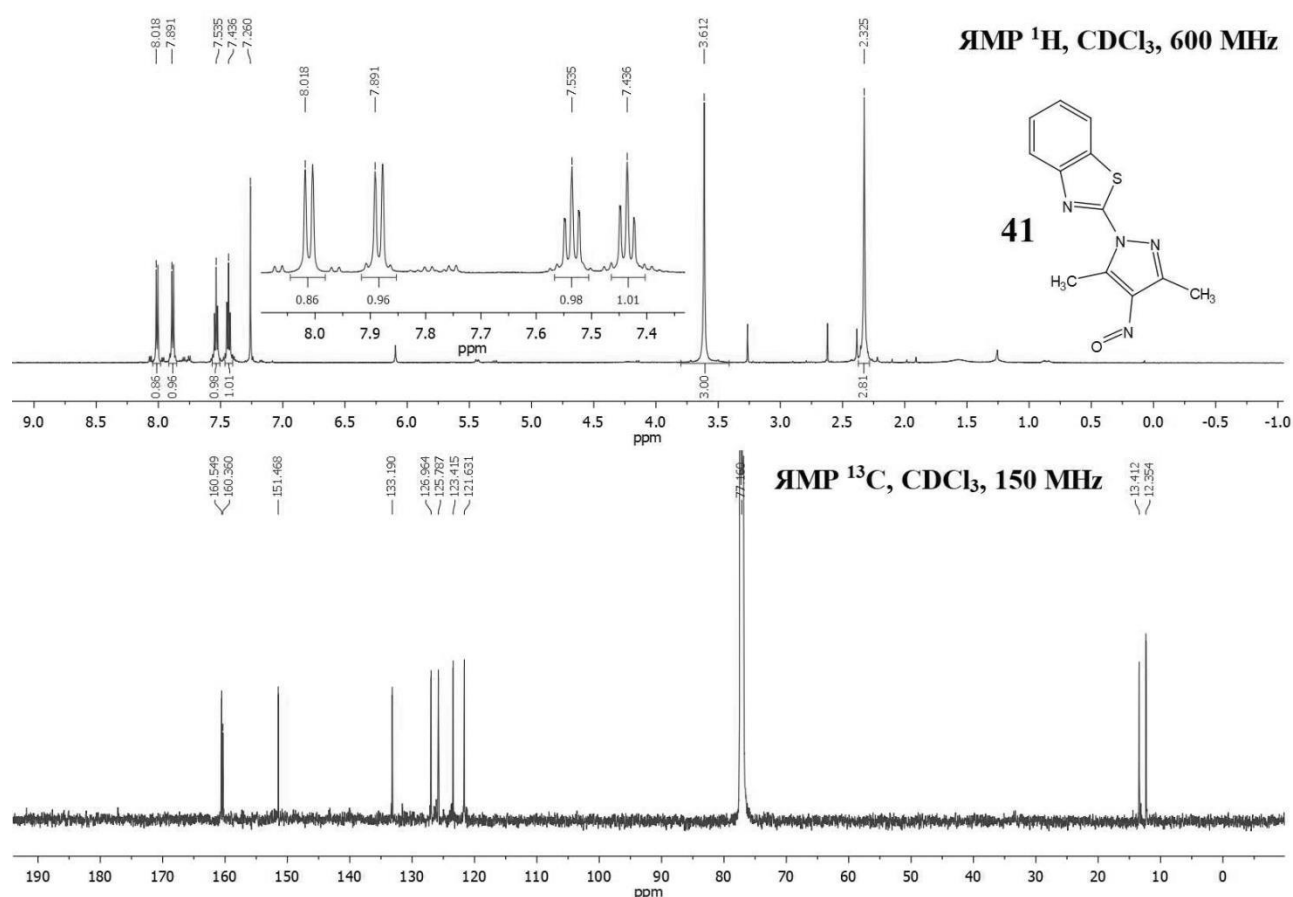


Рисунок 15 – ЯМР  $^1\text{H}$  и ЯМР  $^{13}\text{C}$  спектры соединения **41**

Отнесение сигналов ядер атомов углерода и водорода для бензотиазолилнитрозопиразола **41** выполнено с использованием корреляционной ЯМР  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC,  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC и  $^1\text{H}$ - $^{15}\text{N}$  HMBC спектроскопии (рисунок 16).

Так, наличие корреляции между сигналом протонов в области 2.33 м.д. и ядром атома азота в области 294.5 м.д. в спектре  $^1\text{H}$ - $^{15}\text{N}$  HMBC позволяет отнести этот синглет к протонам метильной группы в 3-м положении пиразольного цикла. Сигнал в области 3.61 м.д. можно отнести к протонам  $\text{CH}_3$  в 5-м положении

пиразола, поскольку он коррелирует с сигналом ядра атома азота в области 211.0 м.д.

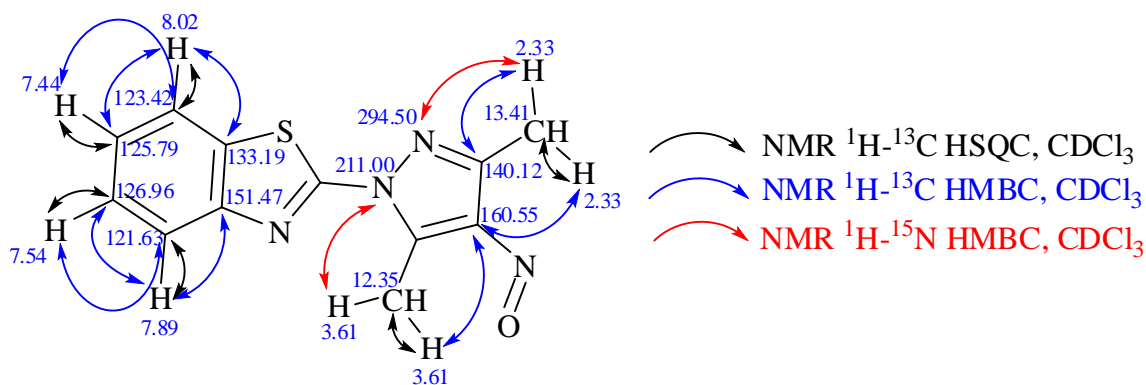


Рисунок 16 – Корреляции на двумерных спектрах ЯМР  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC, HMBC и  $^1\text{H}$ - $^{15}\text{N}$  HMBC соединения **41**

В спектре  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC имеются кросс-пики между протонами метильных групп и ядром атома углерода в области 160.55 м.д, что позволяет отнести этот сигнал к  $\text{C4-N=O}$  пиразольного цикла.

Сигналы ароматических протонов и ядер углерода бензольного кольца в составе бензотиазольного заместителя для соединения **41** отнесены на основании спектров  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC и  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC. Поскольку в экспериментальном ЯМР  $^1\text{H}$  спектре дублет на 7.89 м.д. соответствует протону в 4-м или 7-м положении бензотиазольного заместителя, наличие в спектре  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC кросс-пигов между этим протоном и ядрами атомов углерода в области 126.96, 151.47 м.д. (связанного с  $\text{sp}^2$ -гибридизованным азотом тиазольного ядра) указывает на принадлежность данного дублета к протону Н4 (рисунок 16). Сигнал протона Н7 бензотиазольного заместителя в спектре  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC коррелирует с ядрами углерода в области 123.42 и 133.19 м.д.

В экспериментальном спектре  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC бензотиазолилнитропиразола **41** зарегистрировано 6 кросс-пигов, соответствующих сигналам метильных групп и парам С-Н бензотиазольного фрагмента (рисунок 16).

Взаимодействие гетарилгидразина **34** с 2-гидроксимино-1,3-дифенилпропандионом **13k** в уксусной кислоте приводит лишь к следовым

количествам нитрозопиразола **42**. Повысить выход продукта **42** удалось при кипячении реакционной смеси в этаноле в присутствии трифторуксусной кислоты, затем этанол упаривали и остаток кипятили в уксусной кислоте (схема 2.14).

Очистка продуктов **36-42** осуществлялась методом колоночной хроматографии. Выходы и физико-химические характеристики впервые полученных *N*-бензотиазолил-4-нитрозопиразолов сведены в таблицу 6.

Таблица 6 – *N*-бензотиазолил-4-нитрозопиразолы

Соединение	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Выход, %	Тпл, °С (CCl <sub>4</sub> )	Электронный спектр, λ <sub>max</sub> (ε), нм (CHCl <sub>3</sub> )
<b>36</b>	Me	Ph	65	201-203	712 (68) (N=O)
<b>37</b>	Me	4-Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	38	198-200	710 (63) (N=O)
<b>38</b>	Me	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	51	181-183	713 (62) (N=O)
<b>39</b>	Me	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	36	214-216	715 (60) (N=O)
<b>40</b>	Me	4-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	38	224-226	715 (64) (N=O)
<b>41</b>	Me	Me	18	153-154 (разл.)	699 (66) (N=O)
<b>42</b>	Ph	Ph	28	182-184 (разл.)	745 (67) (N=O)

Масштабирование синтеза бензотиазолилнитрозопиразола **36** показало, что загрузка может быть успешно увеличена до граммовых масштабов без значительного снижения выхода целевого продукта (схема 2.15).

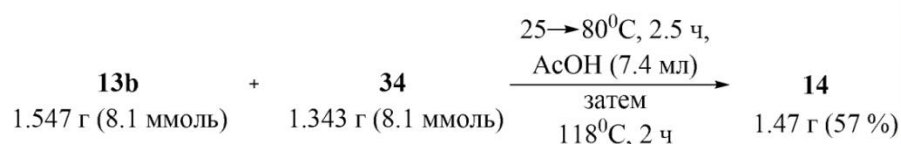


Схема 2.15

Таким образом, была впервые исследована циклоконденсация 2-гидразинилбензотиазола с 2-гидроксимино-1,3-дикетонами. В результате проведённых исследований получен ряд ранее неизвестных

*N*-бензотиазолилзамещённых 4-нитропиразолов с различными заместителями в пиразольном ядре. Впервые полученные соединения представляют особый интерес в связи с возможностью дальнейшей трансформации нитрогруппы в различные функциональные группы, которые могут проявлять полезные свойства в различных областях

### 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.

Одним из широко используемых реагентов для окисления нитросоединений ароматического ряда является пероксид водорода в присутствии  $\text{NaWO}_4$ . Окисление щелочного раствора *N*-хиноксалил-4-нитропиразола **18** в этих условиях приводит к сложной смеси продуктов.

По этой причине окисление 4-нитро-1-(хиноксалин-2(1H)-он-3-ил)пиразолов **14**, **18** и **25** проводили в уксусной кислоте пероксидом водорода при 50 °С в течение 4 ч, в результате чего получены ранее неизвестные нитропиразолы **43-45**. Данные условия успешно применены для окисления *N*-бензотиазолилзамещённых 4-нитропиразолов (схема 2.16) [125].

Поскольку коэффициент удерживания для нитро- и соответствующих нитропиразолов зачастую имеет очень близкие значения (ТСХ), контроль реакции окисления гетарилнитропиразолов удобнее осуществлять спектрофотометрическим методом, добиваясь исчезновения максимума поглощения нитрогруппы в области 680-730 нм.

Анализ ИК-спектров впервые полученных соединений **44**, **45** подтвердил наличие нитрогруппы в их структуре, а на хромато-масс-спектрах 1-гетарил-4-нитропиразолов **43-46** присутствуют пики молекулярных ионов с интенсивностью 100%.

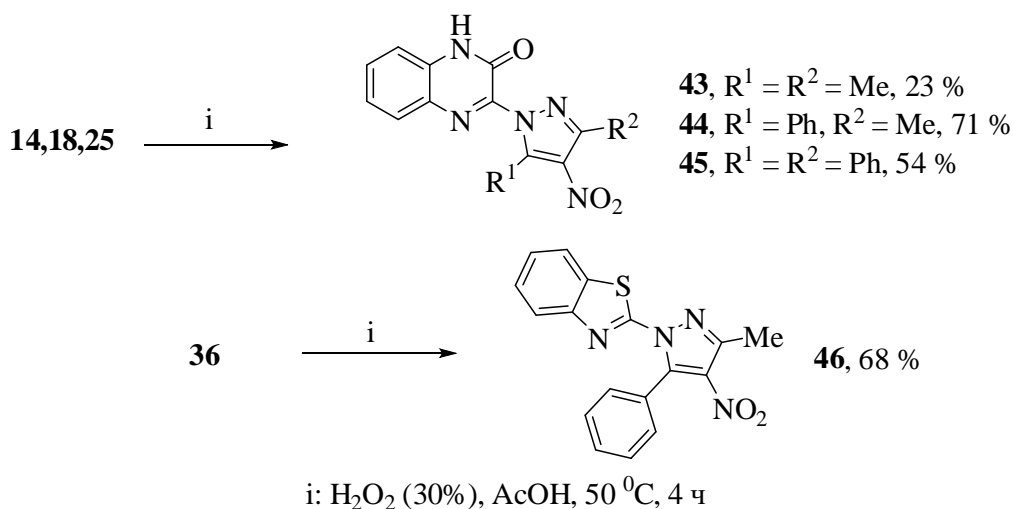


Схема 2.16

Отличительной особенностью ЯМР <sup>1</sup>H спектров хиноксалилзамещённых нитропиразолов **43-45** от спектров исходных нитрозопроизводных **14, 18** и **25** является значительно меньшее уширение синглетов лактамного протона  $-\underline{\text{N}}\text{H}-\text{C}=\text{O}$  в области 13.01-13.17 м.д. Важно отметить, что сигналы протонов метильных групп в ЯМР <sup>1</sup>H спектре 3,5-диметил-4-нитропиразола **43** имеют форму острых синглетов, что отличает их от уширенных синглетов в спектре исходного нитрозопроизводного **14**. Вместе с тем окисление 3-(3,5-диметил-4-нитропиразол-1-ил)хиноксалин-2(1H)-она в нитропиразол **43** привело к смещению сигналов протонов 3-CH<sub>3</sub>, 5-CH<sub>3</sub> групп из области 2.27, 2.99 м.д. в область 2.50 и 2.61 м.д.

ЯМР <sup>1</sup>H спектр хиноксалилзамещённого нитропиразола **44** содержит синглет метильной группы в области 2.60 м.д., который в исходном нитрозосоединении **18** расположен в более сильном поле в области 2.23 м.д. (DMSO-d<sub>6</sub>). Окисление бензотиазолилнитропиразола **36** в нитропиразол **46** привело к смещению сигнала метильной группы в 3-м положении пиразольного ядра из области 2.32 м.д. в область 2.72 м.д. (CDCl<sub>3</sub>).

Сигналы ядер атомов углерода метильных групп в ЯМР <sup>13</sup>C спектрах нитропиразолов **43, 44** смещены в более слабое поле относительно исходных нитропиразолов и находятся в области 12.13-13.92 м.д., а сигналы ядер атомов

углерода  $\underline{C}$ -NO<sub>2</sub> в соединениях **44-46** расположены в области более сильного поля, чем сигналы  $\underline{C}$ -NO в соответствующих **14, 18, 25** и **36**. Смещение сигналов  $\underline{C}$ -NO<sub>2</sub> в сильное поле относительно исходных  $\underline{C}$ -NO подтверждается данными спектроскопии НМВС нитропиразола **46** (рисунок 17) и согласуется с литературными данными для других нитро- [126] и нитрозоаренов [127].

Так, в спектре <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C НМВС 4-нитропиразола **46** протоны метильной группы C3-CH<sub>3</sub> коррелируют с ядрами углеродов в области 133.89 (C3) и 148.76 м.д. (C4-NO<sub>2</sub>, рисунок 17), в то время как для 4-нитропиразолов **30, 32, 41** аналогичные корреляции наблюдаются с ядрами атомов углерода в области 137.51-140.12 м.д. (C3) и 159.40-160.55 м.д. (C4-NO, рисунки 12 и 16). Такое явление может быть вызвано более слабым электроноакцепторным действием нитрогруппы на атом углерода  $\underline{C}$ -NO<sub>2</sub>.

Анализ спектров <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H COSY и <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C НМВС 4-нитропиразола **46** позволил выполнить отнесение сигналов протонов бензотиазольного заместителя (рисунки 17 и 18).

Особое значение приобретает восстановление полученных нитропиразолов в соответствующие амины, поскольку амины открывают возможность перехода к широкому кругу различных классов соединений.

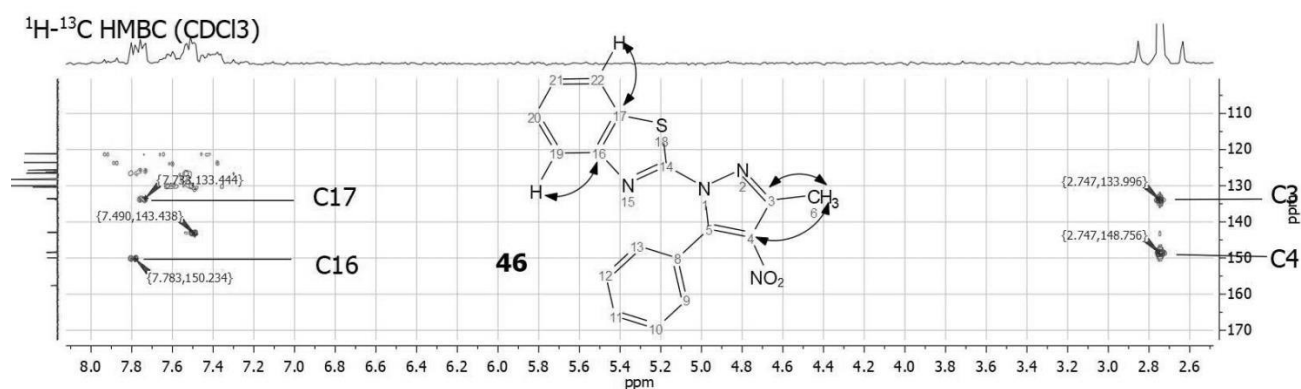


Рисунок 17 – Спектр <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C НМВС 4-нитропиразола **46**



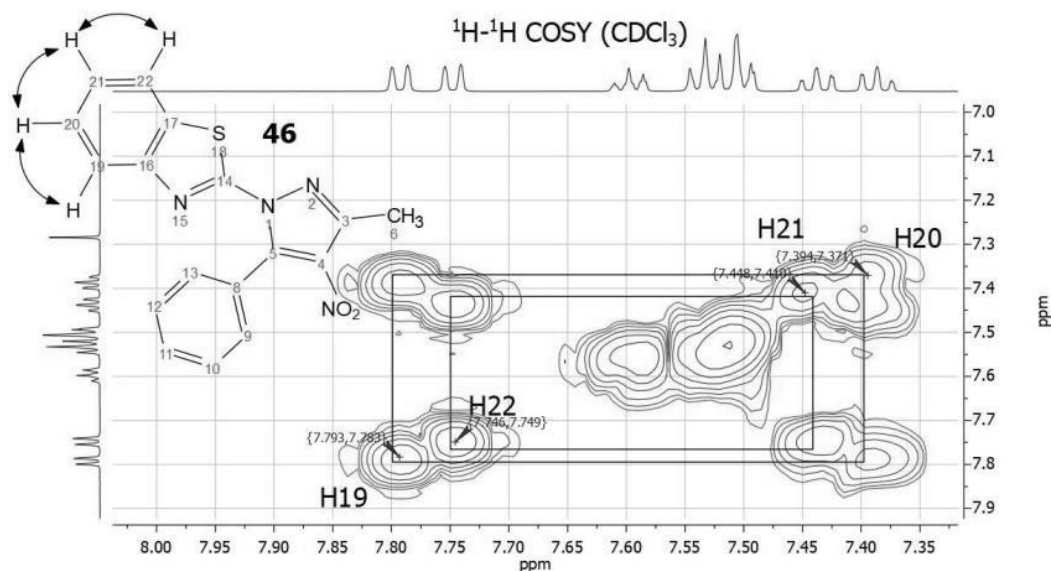


Рисунок 18 – Спектр  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY 4-нитропиразола **46**

Восстановление 1-(бензотиазол-2-ил)-3-метил-4-нитрозо-5-фенилпиразола **36** удалось осуществить гидразингидратом в присутствии катализатора Pd/C до аминопиразола **47** с высоким выходом. Синтез **47** вели в соответствии с методикой, предложенной для восстановления нафтилзамещённых нитрозопиразолов **34a-d**, **34a'-d'** [128]. Полученный таким способом 1-гетарил-4-аминопиразол **47** диазотировали нитритом натрия в соляной кислоте при 0-5 °C и сочетали с щелочным раствором 2-нафтола. Образовавшийся ярко-красный осадок является азосоединением **48** (схема 2.17). Строение впервые полученных производных бензотиазолилпиразола **47**, **48** доказано с применением ИК, электронной, ЯМР  $^1\text{H}$ , ЯМР  $^{13}\text{C}$  спектроскопии и хромато-масс спектрометрии.

Кроме того, препаративные возможности полученного аминопиразола **47** были показаны при взаимодействии с карбонильными соединениями [125]. Конденсация **47** с бензальдегидом в кипящем этаноле продолжалась 7 ч (контроль по ТСХ) с образованием имина **49** с высоким выходом. Введение в 4-е положение бензальдегида электроноакцепторной нитрогруппы повышает электрофильность карбонильного углерода и уменьшает время протекания реакции до 3 ч, а введение электронодонорной гидроксильной группы ожидаемо увеличивает время протекания конденсации до 14 ч. Таким образом, аминопиразол **47** успешно

вступает в конденсации с ароматическими альдегидами с образованием ранее неизвестных иминов **49-51** (схема 2.17).

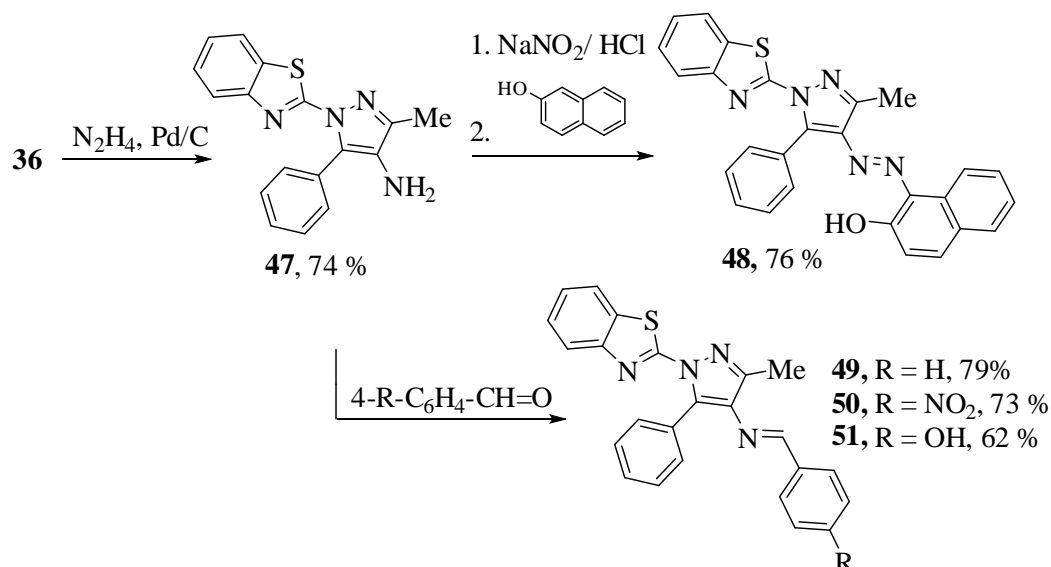


Схема 2.17

Ацилирование и ароилирование 4-аминопиразола **47** уксусным ангидридом и бензоилхлоридом приводит к соответствующим ацетиамидо- и бензамидопродуктам **52, 53** с высокими выходами (схема 2.18).

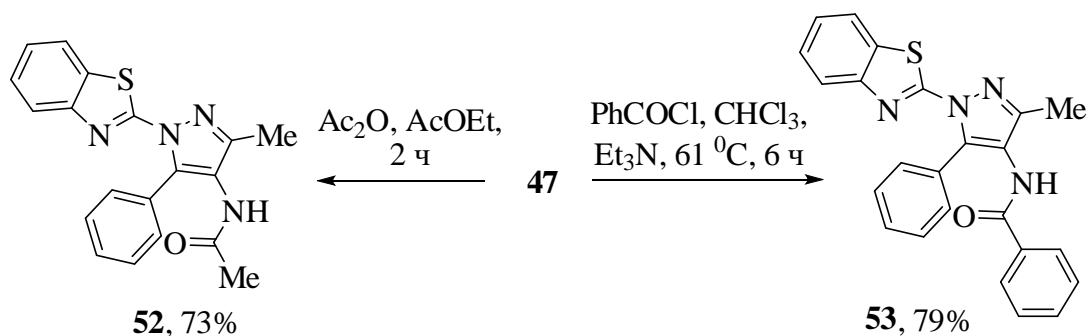


Схема 2.18

Строение ранее неизвестных бензотиазолилпиразолов **49-53** доказано методами ИК, ЯМР спектроскопии и методом хромато-масс спектрометрии [125].

В ЯМР <sup>1</sup>H спектре ацетиамида **52** зарегистрирован синглет амидного протона в области 9.34 м.д., дублеты ароматических протонов в области 8.04, 7.52 м.д., мультиплет ароматических протонов в области 7.36-7.46 м.д. и синглеты протонов

метильных групп в области 2.17 м.д. и 1.95 м.д. В спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  содержится сигнал карбонильного углерода в области 169.60 м.д., сигналы ароматических углеродов, а также сигналы углеродов метильных групп в области 22.30 и 11.40 м.д.

Анализ спектра  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  НМВС 4-ацетамидопиразола **52** показал наличие корреляций между ядром карбонильного углерода и амидным протоном, а также между карбонильным углеродом и протонами метильной группы в области 1.95 м.д., что позволяет отнести её к ацетамидному заместителю. Корреляции протонов метильной группы в 3-м положении пиразольного кольца с сигналами ядер углерода в области 121.33, 150.26 м.д. указывают на их принадлежность к С3 и С4 пиразольного фрагмента. Дублет ароматического протона в области 8.04 м.д. может быть отнесён к Н4 или Н7 бензотиазольного заместителя, однако корреляция с сигналом ядра углерода в области 150.22 м.д., соседствующего с  $sp^2$ -гибридизованным азотом тиазольного кольца, позволяет отнести данный дублет к протону в 4-м положении бензотиазольного фрагмента. На рисунке 19 приведены химические сдвиги ядер атомов углерода и водорода в соединении **52** (DMSO- $d_6$ ), а также наиболее важные корреляции, найденные в спектрах  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  НМВС и  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC.

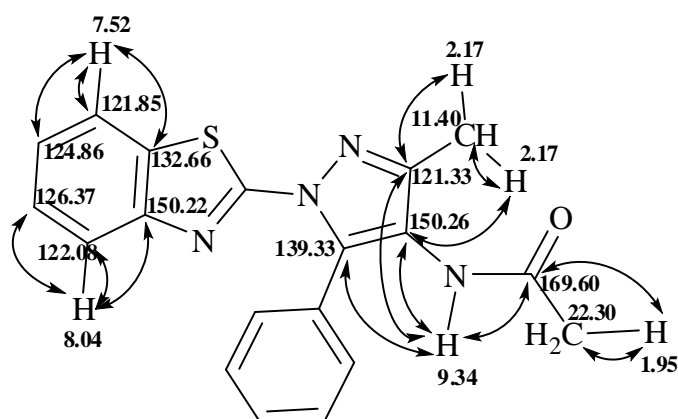


Рисунок 19 – Корреляции в спектрах  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  НМВС и  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC ацетамидопиразола **52**

В результате исследования химических свойств полученных *N*-гетарилнитропиразолов показаны широчайшие возможности перехода к

различным классам ранее неизвестных органических соединений гетероциклического ряда. Вместе с тем впервые полученные производные хиноксалил- и бензотиазолилпиразолов могут обладать полезной биологической активностью.

#### 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 (таблица 8). 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 **14**, **18** или **25** (схемы 2.3, 2.6 и 2.10) приводит к значительному повышению когезионной и адгезионной прочности с пластмассами и металлами при сдвиге и отслаивании (таблица 9) в сравнении с прототипом [133]. Заявленные пределы компонентов обусловлены тем, что при увеличении или уменьшении указанных дозировок адгезионная прочность при склеивании снижается.

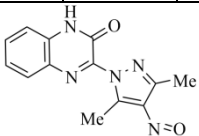
Таблица 8 – Состав адгезионных композиций на основе ранее неизвестных хиноксалилнитрозопиразолов **14**, **18** или **25**.<sup>[a]</sup>

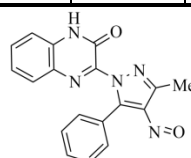
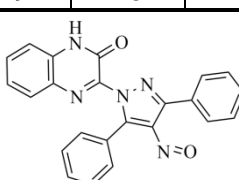
Компоненты	Содержание, мас. %, по примерам			
	1	2	3	4 Прототип
Сополимер этилена с винилацетатом марки Сэвилен 11507-070	93	85	78	87
γ-аминопропилтриэтоксисилан АГМ-9	1,0	2,0	3,0	2,0
Канифоль сосновая	2,0	4,0	5,0	7,0
Гетарилнитрозопиразол <b>14</b> , <b>18</b> или <b>25</b>	3,0	5,0	7,0	-
Слюда молотая марки СМФ-125	1,0	4,0	7,0	-
Перекись дикумила	-	-	-	2,0
Дифурфурилиденацетон (Бифурон ПЭ)	-	-	-	2,0

<sup>[a]</sup> Исследования выполнены совместно с к.х.н. С.И. Левченко.

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 (таблица 9). Важно отметить, что при введении в адгезионную композицию хиноксалилзамещённых нитрозопиразолов не требуется применения термо-светостабилизаторов, поскольку хиноксалилнитрозопиразолы обеспечивают устойчивость праймера к процессам старения [134].

Таблица 9 - Свойства адгезионных композиций на основе нитрозопиразолов.

Показатели	Значение показателей по примерам			
	1	2	3	4 прототип
Показатели для композиции на основе <b>14</b>				
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
Показатели для композиции на основе <b>18</b>				
				
Напряжение сдвига мах ПЭВП со сталью, кгс/см <sup>2</sup>	118	125	123	105
Напряжение сдвига мах ПП со сталью, кгс/см <sup>2</sup>	99	106	106	90
Напряжение сдвига мах ПП с алюминием, кгс/см <sup>2</sup>	85	92	93	79
Адгезионная прочность при отслаивании ПЭВП со сталью, кН/м: исходная	25	24	25	18
после выдержки в дист. воде в течение 1000 ч при 20 °С	22	23	22	15
при 60 °С	18	21	21	14
Адгезионная прочность при отслаивании после выдержки в щелочной среде (рН = 11) при 60° С в течение 1000 ч, кН/м:	18	19	19	14
Катодное отслаивание при 20° С при поляризации в 3 %-ном растворе NaCl, через 30 сут, см <sup>2</sup>	7,3	7,1	7,0	13,0
Стойкость к термическому воздействию, число циклов до полного отслаивания покрытия	26	29	28	19
Показатели для композиции на основе <b>25</b>				
				
Напряжение сдвига мах ПЭВП со сталью, кгс/см <sup>2</sup>	116	120	122	105
Напряжение сдвига мах ПП со сталью, кгс/см <sup>2</sup>	95	103	102	90
Напряжение сдвига мах ПП с алюминием, кгс/см <sup>2</sup>	83	89	91	79
Адгезионная прочность при отслаивании ПЭВП со сталью, кН/м: исходная	23	24	25	18
после выдержки в дист. воде в течение 1000 ч при 20 °С	20	23	21	15
при 60 °С	17	20	21	14

Адгезионная прочность при отслаивании после выдержки в щелочной среде (pH = 11) при 60° С в течение 1000 ч, кН/м:	16	16	17	14
Катодное отслаивание при 20° С при поляризации в 3 %-ном растворе NaCl, через 30 сут, см <sup>2</sup>	7,9	7,5	7,3	13,0
Стойкость к термическому воздействию, число циклов до полного отслаивания покрытия	22	27	26	19

Проведённые исследования показали, что наилучшими показателями обладают адгезионные композиции, содержащие в качестве модификатора 3,0-7,0 мас.% 3-(3,5-диметил-4-нитрозо-1Н-пиразол-1-ил)хиноксалин-2(1Н)-она **14**.

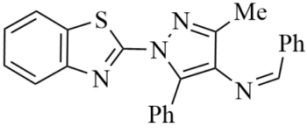
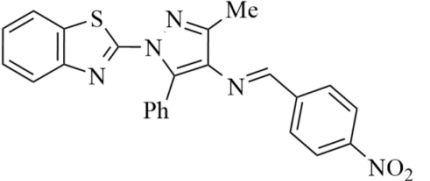
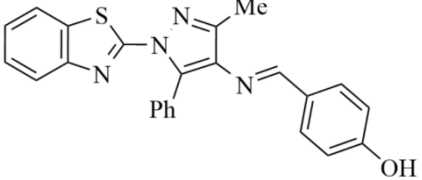
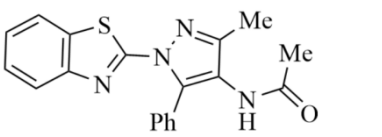
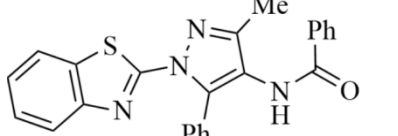
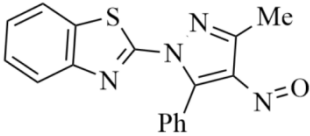
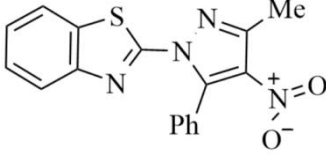
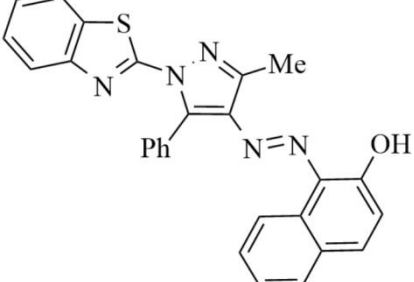
Возможность получения различных функционализированных производных из гетарилнитрозопиразолов открывает перспективу поиска и исследования их полезных свойств.

## **2.5. Антиоксидантная активность производных N-бензотиазолилпиразолов**

Известно, что бензотиазолилпиразолы обладают цитотоксической [2, 129], антибактериальной [5, 6], противогрибковой [5, 6] и антиоксидантной [6] активностью. Вместе с тем различные азолы, содержащие амидную [130], арилазо- [131] и имино-группу [132] обладают повышенной антиоксидантной активностью. По этой причине представлялось важным провести скрининг антиоксидантной активности бензотиазолилпиразолов, полученных путём модификации нитрозогруппы.

Исследования антиоксидантной активности, выполненные *in vitro* на модели Fe<sup>2+</sup>-индуцированного перекисного окисления липидов (ПОЛ), показали, что все новые соединения в разной степени обладают антиоксидантной активностью [125] (таблица 7).

Таблица 7 – Антиоксидантная активность новых бензотиазолилпиразолов<sup>[a]</sup>

Соединение	Концентрация, моль/л	% снижения ПОЛ			M±m
		1	2	3	
	Контроль-спирт				
 <b>49</b>	$1 \times 10^{-3}$	93,63	75,73	89,81	86,39 ±5,44
 <b>50</b>	$1 \times 10^{-3}$	7,69	41,02	30,76	26,49 ±9,85
 <b>51</b>	$1 \times 10^{-3}$	96,15	97,43	71,79	88,46 ±8,34
 <b>52</b>	$1 \times 10^{-3}$	41,09	29,83	29,67	33,53 ±3,78
 <b>53</b>	$1 \times 10^{-3}$	10,42	28,08	27,04	21,84 ±5,72
Контроль-хлороформ					
 <b>36</b>	$1 \times 10^{-3}$	77,90	66,17	86,79	76,95 ±5,97
 <b>46</b>	$1 \times 10^{-3}$	10,15	18,06	14,95	14,38 ±2,30
 <b>48</b>	$1 \times 10^{-3}$	73,78	79,60	74,10	75,83 ±1,88

<sup>[a]</sup> Исследования выполнены в Пятигорском медико-фармацевтическом институте совместно с к.фарм.н. И.Л. Абисаловой.



Контроль-ДМСО					
Гесперидин	$1 \times 10^{-3}$	84,77	71,39	59,60	71,92 ±7,27
Феруловая кислота	$1 \times 10^{-3}$	85,30	85,96	64,65	78,64 ±6,70

Исследуемый нитропиразол **36** и азопроизводное **48** эффективно ингибируют ПОЛ, превосходя референтный препарат гесперидин.

При тестировании соответствующих нитропроизводных **46, 50** отмечается значительное снижение антиоксидантной активности у этих бензотиазолилпиразолов.

У амидных бензотиазолилпиразолов **52** и **53** значения ингибирования ПОЛ также наблюдаются достаточно низкими: 33,53% и 21,84% соответственно.

Соединениями-лидерами являются азометиновые бензотиазолилпиразолы **51** и **49**, которые превосходят препараты сравнения гесперидин и феруловую кислоту. В то же время, введение гидроксильной группы не способствовало увеличению антиоксидантной активности имина **51**.

Таким образом, соединения-лидеры можно расположить в следующем порядке: **51>49>36>48**. Вместе с тем азометиновые производные **51** и **49** превысили антиоксидантную активность гесперицина на 20% и 23% соответственно, а антиоксидантная активность соединений **48** и **36** была эквивалентна феруловой кислоте [125].

### Глава 3. Экспериментальная часть

Ход реакций и чистоту полученных соединений контролировали методом ТСХ на пластинках Sorbfil марки ПТСХ-П-В-УФ, в качестве элюента использовали смесь толуол/этилацетат или толуол/ацетонитрил, пятна детектировали в ультрафиолетовом свете и в йодной камере. Температуру плавления образцов измеряли на приборе ПТП (ТУ 25-11-1144-76) в открытых капиллярах.

Электронные спектры регистрировали на спектрофотометре Helios Omega в кварцевых кюветах 1 см при концентрации  $1 \times 10^{-2}$  моль/л в области 450–800 нм. Масс-спектры записаны на приборе Finnigan MAT 8200 (ионизация ЭУ, 70 эВ). Элементный анализ выполнен на приборе EURO EA 3000, ВЭЖХ-МС анализ осуществлён на приборе Shimadzu LC/MS-2020 с колонкой RAPTOR ARC-18 (100). ИК спектры регистрировали с помощью ИК-микроскопа SpecTRA TECH InspectIR на базе ИК Фурье-спектрофотометра Impact 400. Исследуемый образец наносили на позолоченную пластину, раскатывали с помощью роликового ножа, укладывали на столик микроскопа и записывали спектр НПВО. Диапазон волновых чисел 4000–650  $\text{см}^{-1}$ , детектор MCT/A, объектив Si Caplugs, с разрешением 1,928  $\text{см}^{-1}$ , количество сканирований 64, ПО OMNIC 5.1 E.S.P.

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  (600.13 МГц), ЯМР  $^{13}\text{C}$  (150.90 МГц) и ЯМР  $^{19}\text{F}$  (564.60 МГц) регистрировали на спектрометре Bruker Avance III 600. Химические сдвиги  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  указаны относительно остаточного сигнала растворителя (для  $\text{CDCl}_3$ :  $\delta = 7.26$  ( $^1\text{H}$ ) и 77.16 м.д. ( $^{13}\text{C}$ ); для  $\text{DMSO-d}_6$ :  $\delta = 2.50$  ( $^1\text{H}$ ) и 39.52 м.д. ( $^{13}\text{C}$ )). Спектры  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC записаны с использованием вариации с редактированием. Спектры НМВС  $^1\text{H}$ - $^{15}\text{N}$  записаны для констант около 5 Гц. Шкала химических сдвигов  $^{15}\text{N}$  на спектре  $^1\text{H}$ - $^{15}\text{N}$  НМВС дана относительно  $\text{NH}_3$  в качестве стандарта.

Для поликристалльного рентгеноструктурного анализа использовали дифрактометр X'Pert PRO (PANalytical) с детектором PIXcel. Каждый образец для анализа предварительно был измельчен в агатовой ступке и помещен в кювету диаметром 25 мм.

### 3.1. Подготовка реагентов и растворителей

Очистку этилацетата, петролейного эфира, толуола, хлороформа, тетрахлорметана, бромалканов и тетрагидрофурана осуществляли простой перегонкой.

Установки для абсолютизации реагентов и растворителей во всех случаях были снабжены осушающими трубками с безводными гранулами КОН или  $\text{CaCl}_2$  для изоляции от атмосферной влаги.

Диэтиловый эфир абсолютизировали, выдерживая его 48 ч над безводным хлоридом кальция и после фильтрования выдерживали ещё 24 ч над натриевой проволокой [135].

Ацетон обезвоживали кипячением над карбонатом калия (5 % от веса ацетона) в течение 3 ч с последующей перегонкой над свежей порцией осушителя [135].

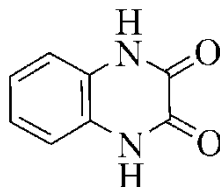
Абсолютный этанол получали в два этапа. На первом этапе удаляли большую часть воды из 95 % этанола кипячением с обратным холодильником над прокаленным оксидом кальция (250 г на 1 л спирта) в течение 6 ч, затем перегоняли [136]. В полученном дистилляте растворяли металлический натрий (7 г на 1 л спирта), загружали диэтилфталат (27,5 г), кипятили с обратным холодильником в течение 1 ч и отгоняли абсолютный этанол в приёмник, защищённый от атмосферной влаги [135].

Для очистки гидразингидрата технический гидразингидрат кипятили с гранулированным гидроксидом натрия, затем перегоняли, собирая фракцию  $T_{\text{кип}} = 115-118\text{ }^{\circ}\text{C}$  [137].

### 3.2. Синтез исходных соединений

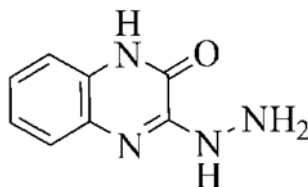
Исходные гетарилгидразины, 2-гидроксимино-1,3-дикетоны и алкилгидразины получены в соответствии с известными методами.

#### 1,4-Дигидрохиноксалин-2,3-дион [106].



В химический стакан, снабжённый механической мешалкой, помещали раствор дигидрата щавелевой кислоты (50 г, 410 ммоль) в 134 мл воды, нагревали раствор до 95 °С и загружали 66,6 мл концентрированной хлороводородной кислоты. В полученный раствор порциями вводили 1,2-диаминобензол (36,7 г, 340 ммоль), после чего поддерживали температуру реакционной массы в интервале 98-106 °С и непрерывно перемешивали в течение 15 мин. По истечении этого времени, реакционную массу выливали в лёд (200 г), отфильтровывали осадок (серые иглы) и промывали водой (200 мл). Для очистки полученный осадок растворяли при нагревании в 1N NaOH (1100-1200 мл), раствор обрабатывали древесным активированным углём (7 г), отфильтровывали и фильтрат нейтрализовали 5N HCl до pH 5-6. Полученный белый осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили. Выход 52,3 г (95 %), белое твёрдое вещество,  $T_{пл} > 360$  °С ( $T_{пл. лит.} > 360$  °С [106]).

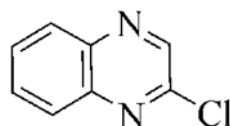
#### 3-Гидразинилхиноксалин-2(1H)-он [107].



Мелко измельчённый 1,4-дигидрохиноксалин-2,3-дион (7,53 г, 46,5 ммоль) и водный раствор гидразингидрата 50% (75 мл) помещали в круглодонную колбу, снабжённую обратным холодильником, и кипятили при перемешивании в течение 1 ч. По окончании реакции колбу охлаждали до комнатной температуры, жёлтый

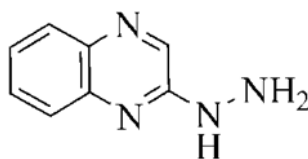
осадок отфильтровывали, промывали водой (200 мл) и сушили. Выход 6.25 г (76%), жёлтое твёрдое вещество,  $T_{пл} > 360\text{ }^{\circ}\text{C}$  ( $T_{пл. лит.} > 360\text{ }^{\circ}\text{C}$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (600 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 4.55 уш.с (2H,  $\text{NHNH}_2$ ), 7.08-7.16 м (3H, ArH), 7.37 м (1H, ArH), 8.74 с (1H,  $\text{NHNH}_2$ ), 12.07 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (150 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 115.39, 123.50, 123.76, 124.65, 128.33, 133.81, 150.43, 151.38.

**2-Хлорхиноксалин** получен по аналогии с методикой [106] для 2,3-дихлорхиноксалина.



Смесь хиноксалин-2(1H)-она (4.0 г, 27.4 ммоль), диметилформамида (0.255 г, 3.5 ммоль) и тионилхлорида (13.7 мл) кипятили с обратным холодильником при перемешивании в течение 2 ч, затем избыток  $\text{SOCl}_2$  отгоняли при атмосферном давлении. Остаток растворяли в этилацетате (30 мл) и нейтрализовали водным раствором  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ . Органический слой отделяли, водный слой экстрагировали этилацетатом (2 x 20 мл), экстракты объединяли, сушили безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и упаривали. Продукт перекристаллизовывали из петролейного эфира (10 мл) с добавлением активированного угля. Выход 2.32 г (52 %), жёлтые кристаллы,  $T_{пл} = 46\text{-}47\text{ }^{\circ}\text{C}$  ( $T_{пл. лит.} = 46\text{-}47\text{ }^{\circ}\text{C}$  [138]).

**2-Гидразинилхиноксалин** [108].



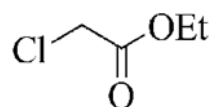
2-Хлорхиноксалин (2.176 г, 13.2 ммоль) растворяли в этаноле (21 мл) и в полученный раствор при перемешивании вводили гидразингидрат 99 % (6.6 г, 132 ммоль). Реакционную массу кипятили с обратным холодильником в течение 1 ч, затем охлаждали до  $-13\text{ }^{\circ}\text{C}$  и выдерживали 12 ч. Полученный осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из этанола. Выход 1.37 г (65 %), оранжевые кристаллы,  $T_{пл} = 174\text{ }^{\circ}\text{C}$  (разл.) ( $T_{пл. лит.} = 167\text{ }^{\circ}\text{C}$  (разл) [139]).

**2-Гидразинилбензотиазол** [123]. В круглодонную колбу помещали 2-меркаптобензотиазол (12 г, 71.8 ммоль), этанол (120 мл) и 67 % гидразингидрат (40 мл). Реакционную массу кипятили с обратным холодильником на водяной бане в течение 5 ч, затем отгоняли 90 мл этанола и остаток выдерживали при  $-13^{\circ}\text{C}$  в течение 12 ч. По окончании кристаллизации осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из этанола. Выход 3.79 г (32 %), светло-жёлтые кристаллы,  $T_{\text{пл}} = 199-200^{\circ}\text{C}$  ( $T_{\text{пл. лит.}} = 194-196^{\circ}\text{C}$  [123],  $197-199^{\circ}\text{C}$  [91]).

**Моноалкилгидразины** получали алкилированием гидразингидрата бромалканами [140]. Для синтеза *n*-пропилгидразина в трёхгорлую круглодонную колбу, снабжённую обратным холодильником, загружали 99% гидразингидрат (247 г, 4.94 моль). Затем, поддерживая температуру в интервале  $35-40^{\circ}\text{C}$ , при непрерывном перемешивании в течение 2 ч вводили 1-бромпропан (60.75 г, 0.494 моль). После добавления всего количества 1-бромпропана содержимое колбы нагревали до  $50^{\circ}\text{C}$  и выдерживали при этой температуре 1 час. Продукт экстрагировали в экстракторе непрерывного действия диэтиловым эфиром в течение 8 ч. Эфирный слой отделяли и выдерживали 24 ч над сухим гидроксидом натрия, затем отгоняли растворитель на водяной бане. Очищали *n*-пропилгидразин перегонкой с дефлегматором, собирая фракцию в интервале  $121-122^{\circ}\text{C}$ . Выход продукта составил 12.5 г (34%).

Аналогичным способом были получены этилгидразин ( $T_{\text{кип}} = 99-101^{\circ}\text{C}$ ) и изопропилгидразин ( $T_{\text{кип}} = 108-109^{\circ}\text{C}$ ).

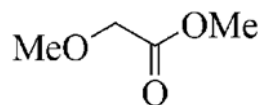
**Этиловый эфир монохлоруксусной кислоты** [141].



Смесь монохлоруксусной кислоты (55 г, 585 ммоль), этанола (33 г, 717 ммоль) и концентрированной серной кислоты (7.33 г, 74.8 ммоль) нагревали с обратным холодильником на кипящей водяной бане в течение 5 ч, затем реакционную массу охлаждали и выливали в холодную воду. Органический слой отделяли, промывали водой, сушили безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и перегоняли при

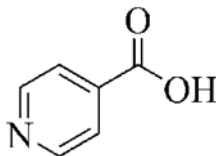
атмосферном давлении, собирая фракцию с  $T_{\text{кип}} = 143-144$  °С. Выход 28.39 г (40%).

#### Метилметоксиацетат.



Металлический натрий (12.6 г, 548 ммоль) растворяли в абсолютном метаноле (160 мл), реакционную массу охлаждали на ледяной бане и при эффективном перемешивании по каплям вводили этиловый эфир монохлоруксусной кислоты (30.2 г, 246.5 ммоль). После добавления этилхлорацетата реакционную массу перемешивали в течение 1 ч, отфильтровывали осадок хлорида натрия и отгоняли от фильтрата метанол. Остаток перегоняли при атмосферном давлении, собирая фракцию с  $T_{\text{кип}} 130-132$  °С.

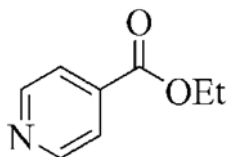
#### Изоникотиновая кислота [142].



В круглодонную колбу, снабжённую обратным холодильником, загружали 4-метилпиридин (11.63 г, 125 ммоль), 125 мл воды и нагревали на водяной бане до 70 °С. В реакционную массу при эффективном перемешивании загружали перманганат калия (51.35 г, 325 ммоль), предварительно разделив на 10 порций. Очередную порцию вносили после израсходования предыдущей порции (проба на вытек), поддерживая температуру реакционной смеси 70 °С, затем нагревание вели на кипящей водяной бане до окончания загрузки  $\text{KMnO}_4$ . После окончания реакции смесь отфильтровывали под вакуумом, осадок оксида марганца промывали горячей водой (4\*50 мл), объединенные фильтраты упаривали до объема ~300 мл. В полученный раствор по каплям при перемешивании добавляли  $\text{HCl}$  до pH 3-4 (по универсальному индикатору), суспензию нагревали на кипящей водяной бане, затем медленно охлаждали. Для более полной кристаллизации смесь выдерживали 12 ч при 5 °С, осадок отфильтровывали, промывали холодной

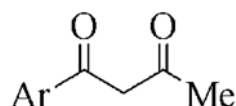
водой (25 мл). Выход 15.38 г (55 %),  $T_{пл} = 323-326\text{ }^{\circ}\text{C}$  (разл.) ( $T_{пл. лит.} = 323-325\text{ }^{\circ}\text{C}$  (разл.) [142]).

**Этиловый эфир изоникотиновой кислоты [143].**



Тионилхлорид (57.86 г, 486 ммоль) в течение 30 мин прикапывали к изоникотиновой кислоте (39.87 г, 324 ммоль) и нагревали реакционную массу 1,5 ч при  $74-76\text{ }^{\circ}\text{C}$ , после чего отгоняли избыток  $\text{SOCl}_2$  под вакуумом. К полученному гидрохлориду хлорангидрида изоникотиновой кислоты добавляли абсолютный этанол (32 г, 697 ммоль) при температуре не выше  $75-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ , кипятили 1 ч и охлаждали до  $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ . После добавления льда (40 г) смесь нейтрализовали водным раствором  $\text{NaOH}$  20% (~24 мл) до pH 7 при температуре не выше  $20\text{ }^{\circ}\text{C}$  и загружали 20% водный раствор  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (~64 мл) до pH 10-11. Этиловый эфир изоникотиновой кислоты отделяли, а водно-щелочной раствор экстрагировали дихлорэтаном ( $3 \cdot 10$  мл). Эфир и дихлорэтановые экстракты объединяли, сушили безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , растворитель отгоняли а остаток использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Выход 41.5 г (90%).

**1-Арилбутан-1,3-дионы (10b-10g) (схема 2.2, стр. 35).**



Конденсацию ацетофенонов с этилацетатом проводили по общей методике в колбе, снабжённой обратным холодильником и осушающей трубкой с гранулами  $\text{KOH}$ . В раствор соответствующего ацетофенона (39-176 ммоль, 1.0 экв) и этилацетата (4.0 экв) в безводном диэтиловом эфире (50-225 мл) загружали порциями натриевую проволоку (1.1 экв), не допуская бурного кипения реакционной массы (периодическое охлаждение колбы ледяной баней). После растворения натриевой проволоки (~2-3 ч) реакционную массу кипятили на водяной бане в течение 1 ч, охлаждали до комнатной температуры, отфильтровывали осадок натриевой соли дикетона и промывали небольшим

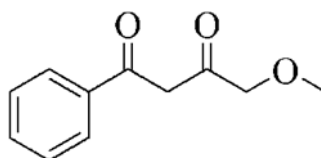


количеством диэтилового эфира. Полученную соль дикетона сушили на воздухе в течение 15 мин, измельчали, и растворяли в минимальном количестве холодной воды, предварительно убедившись в отсутствии непрореагировавшего натрия. Водный раствор отфильтровывали, фильтрат обрабатывали концентрированной HCl до pH 5-6, свободный дикетон экстрагировали эфиром или отфильтровывали, промывали водой и сушили.

В некоторых случаях соль дикетона не выпадает (например, при синтезе из 4-бромацетофенона, загрузка 8 г, 40 ммоль), поэтому по окончании синтеза реакцию массу промывали водой (3\*40 мл), водные экстракты объединяли и промывали свежей порцией диэтилового эфира (50 мл). Эфирный слой отделяли, а водный обрабатывали HCl до pH 5-6. Полученный осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили.

Выходы 1-арилбутан-1,3-дионов составили 43-54 %, физико-химические характеристики соответствуют литературным данным [109-111].

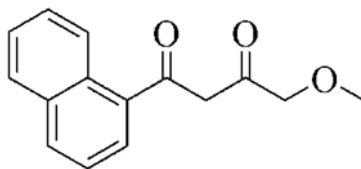
#### **4-Метокси-1-фенилбутан-1,3-дион.**



В круглодонной колбе, снабжённой обратным холодильником и осушающей трубкой с гранулированным KOH, готовили метилат натрия из металлического натрия (4.27 г, 186 ммоль) и абсолютного метанола (87 мл). После растворения натрия отгоняли избыток метанола, к сухому метилату натрия добавляли раствор метилметоксиацетата (19.3 г, 186 ммоль) и ацетофенона (18.6 г, 155 ммоль) в абсолютном эфире (100 мл). Реакционную массу кипятили с обратным холодильником, снабжённым осушающей трубкой, на водяной бане в течение 3 ч при перемешивании, затем выдерживали 10 ч при комнатной температуре. По окончании реакции содержимое колбы растворяли в воде (100 мл), органический слой отделяли и повторно промывали водой (30 мл). Водные растворы объединяли и промывали свежими порциями эфира (2\*40 мл), затем нейтрализовали HCl до pH 5-6. Свободный дикетон экстрагировали диэтиловым

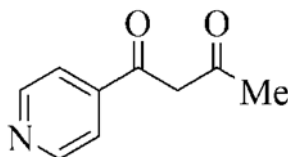
эфиром (3\*30 мл), эфирные экстракты объединяли и сушили безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , растворитель отгоняли, а остаток перегоняли под вакуумом. Выход 14.77 г (42 %),  $T_{\text{кип}} = 186-189^\circ\text{C}$  (16 мм.рт.ст.).

#### 4-Метокси-1-(нафталин-1-ил)бутан-1,3-дион.



В круглодонной колбе, снабжённой обратным холодильником и осушающей трубкой с гранулированным КОН, готовили метилат натрия из металлического натрия (4.0 г, 173 ммоль) и абсолютного метанола (80 мл). После растворения натрия отгоняли избыток метанола, к сухому метилату натрия добавляли раствор метилметоксиацетата (18.0 г, 173 ммоль) и  $\alpha$ -ацетонафта (24.48 г, 144 ммоль) в абсолютном эфире (100 мл). Реакционную массу при перемешивании кипятили с обратным холодильником, снабжённым осушающей трубкой, на водяной бане в течение 1 ч, затем выдерживали 12 ч при комнатной температуре. По окончании реакции содержимое колбы растворяли в воде (100 мл), органический слой отделяли и повторно промывали водой (30 мл). Водные растворы объединяли и промывали свежими порциями эфира (2\*40 мл), затем обрабатывали 25%  $\text{HCl}$  до pH 5-6. Свободный дикетон экстрагировали диэтиловым эфиром (3\*30 мл), эфирные экстракты объединяли и сушили безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , растворитель отгоняли, а остаток перегоняли под вакуумом. Выход 11.15 г (32 %),  $T_{\text{кип}} = 105-107^\circ\text{C}$  (16 мм.рт.ст.).

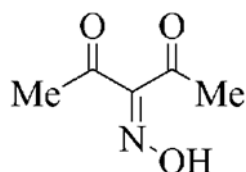
#### 1-(Пиридин-4-ил)бутан-1,3-дион [113].



В круглодонной колбе, снабжённой обратным холодильником и осушающей трубкой с гранулированным КОН, готовили этилат натрия из металлического натрия (2.34 г, 102 ммоль) и абсолютного этанола (50 мл). После растворения натрия отгоняли избыток спирта под вакуумом, сухой алкоголь измельчали без

доступа воздуха и вводили раствор этилового эфира изоникотиновой кислоты (12.0 г, 79.5 ммоль) в безводном Et<sub>2</sub>O (35 мл) и абсолютный ацетон (9.84 г, 170 ммоль) в безводном Et<sub>2</sub>O (35 мл). Реакционную массу кипятили на водяной бане в течение 6 ч, затем охлаждали до комнатной температуры и нейтрализовали раствором AcOH (4.79 г) в воде (36.7 мл). Эфирный слой отделяли, водный слой промывали диэтиловым эфиром (3\*35 мл), эфирные вытяжки объединяли и сушили безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, растворитель отгоняли и остаток использовали для нитрозирования без дополнительной очистки. Выход 6.38 г (49 %).

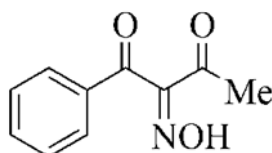
### 3-Гидроксиминопентан-2,4-дион (13a).



Нитрозирование ацетилацетона осуществляли по модифицированной нами методике [114], заменив 7% серную кислоту на соляную, что позволило выделить продукт простым фильтрованием вместо экстракции и увеличить выход. В химический стакан, снабжённый механической мешалкой и ледяной баней, помещали мелко измельчённый лёд (340 г), концентрированную соляную кислоту (60 мл) и ацетилацетон (50.21 г, 501.5 ммоль). В реакционную массу при эффективном перемешивании порциями добавляли мелко измельченный нитрит натрия (35 г, 507 ммоль) с такой скоростью, чтобы температура не превышала 0-5 °С (~30 мин). После загрузки нитрита натрия реакционную массу перемешивали 30 мин., образовавшийся белый осадок отфильтровывали, промывали холодной водой (20 мл) и сушили. Дополнительное количество 3-гидроксиминопентан-2,4-диона можно выделить высаливанием из фильтрата с помощью NaCl (125 г). Очистку 3-гидроксиминопентан-2,4-диона осуществляли перекристаллизацией из этилацетата (20 мл на 19,5 г продукта). Выход 51.75 г (80 %), белые кристаллы, T<sub>пл</sub> = 72-74 °С (AcOEt), (лит. T<sub>пл</sub> = 75 °С [114]). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (600 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 10.26 (с, 1H, NOH), 2.42 (с, 3H; CH<sub>3</sub>), 2.41 (с, 3H; CH<sub>3</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (150 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 195.50, 155.59, 30.91, 26.02.

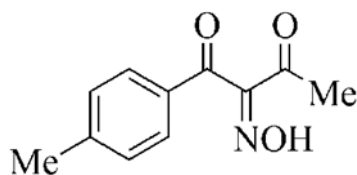
**1-Арил-2-гидроксиминобутан-1,3-дионы (13b-g) и 1-арил-2-гидроксимино-4-метоксибутан-1,3-дионы (13h, 13i)** (схема 2.2, стр. 35) получены по общей методике [115]. В раствор соответствующего дикетона (7.63-76.94 ммоль, 1.0 экв.) в уксусной кислоте (20-90 мл) при 14 °С порциями медленно вводили мелко растёртый NaNO<sub>2</sub> (9.16-84.63 ммоль, 1.2-1.6 экв.) не допуская повышения температуры выше 15 °С (~1 ч). Реакционную массу перемешивали в течение 3 ч (контроль по ТСХ, элюент EtOAc/PhMe, 1:6), затем выливали в воду (100-300 мл), отфильтровывали осадок, промывали водой и сушили.

**2-Гидроксимино-1-фенилбутан-1,3-дион (13b).**

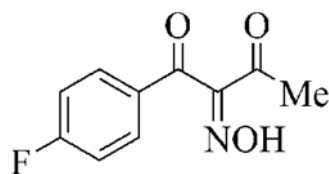


Получен из 1-фенилбутан-1,3-диона (7.0 г, 43.47 ммоль), нитрита натрия (3.6 г, 52.17 ммоль) в уксусной кислоте (20 мл). Выход 6.92 г (84%), белые кристаллы,  $T_{пл} = 124-126$  °С (EtOH/H<sub>2</sub>O), ( $T_{пл. лит.} = 124-126$  °С [114]). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (600 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 8.57 (с, 1H, NOH), 7.81 – 7.48 (м, 5H; Ar-H), 2.49 (с, 3H; CH<sub>3</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (150 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 195.26, 192.20, 156.54, 134.87, 134.64, 129.19, 129.16, 25.93.

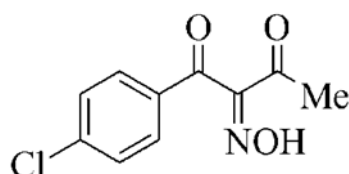
**2-Гидроксимино-1-(4-толил)бутан-1,3-дион (13c).**



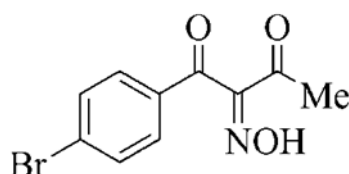
Получен из 1-(4-толил)бутан-1,3-диона (8.954 г, 50.88 ммоль), нитрита натрия (4.21 г, 61.05 ммоль) в уксусной кислоте (25 мл). Выход 9.17 г (88%), белые кристаллы,  $T_{пл} = 154-156$  °С (EtOH/H<sub>2</sub>O), ( $T_{пл. лит.} = 148$  °С [144]). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (600 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 8.25 (с, 1H, NOH), 7.70 – 7.28 (м, 4H; Ar-H), 2.49 (с, 3H; CH<sub>3</sub>), 2.42 (с, 3H; CH<sub>3</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (150 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 195.01, 191.34, 156.84, 146.08, 132.40, 129.89, 129.31, 25.95, 22.01.

**2-Гидроксимино-1-(4-фторфенил)бутан-1,3-дион (13d).**

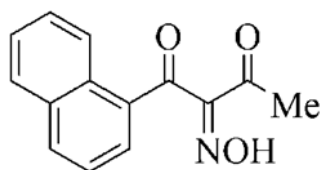
Получен из 1-(4-фторфенил)бутан-1,3-диона (5.467 г, 30.37 ммоль), нитрита натрия (2.51 г, 36.38 ммоль) в уксусной кислоте (30 мл). Выход 5.41 г (85 %), белые кристаллы,  $T_{пл} = 144-146\text{ }^{\circ}\text{C}$  (EtOH).

**2-Гидроксимино-1-(4-хлорфенил)бутан-1,3-дион (13e).**

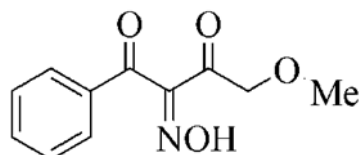
Получен из 1-(4-хлорфенил)бутан-1,3-диона (1.5 г, 7.63 ммоль), нитрита натрия (0.632 г, 9.16 ммоль) в уксусной кислоте (25 мл). Выход 1.24 г (72 %), светло-жёлтые кристаллы,  $T_{пл} = 160-161\text{ }^{\circ}\text{C}$  (EtOH/H<sub>2</sub>O), ( $T_{пл. лит.} = 160\text{ }^{\circ}\text{C}$  [145]). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (600 МГц, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д.: 8.22 (уш. с., 1H, NOH), 7.74 – 7.47 (м, 4H; Ar-H), 2.51 (с, 3H; CH<sub>3</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (150 МГц, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д.: 194.89, 190.57, 156.29, 141.45, 133.09, 130.45, 129.59, 25.98.

**2-Гидроксимино-1-(4-бромфенил)бутан-1,3-дион (13f).**

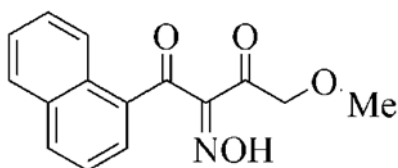
Получен из 1-(4-бромфенил)бутан-1,3-диона (4.68 г, 19.42 ммоль), нитрита натрия (2.15 г, 31.16 ммоль) в уксусной кислоте (30 мл). Выход 4.28 г (82%), белые кристаллы,  $T_{пл} = 162\text{ }^{\circ}\text{C}$  (EtOH/H<sub>2</sub>O), ( $T_{пл. лит.} = 164\text{ }^{\circ}\text{C}$  [145]). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (600 МГц, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д.: 8.08 (с, 1H, NOH), 7.67 – 7.63 (м, 4H; Ar-H), 2.51 (с, 3H; CH<sub>3</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (150 МГц, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д.: 194.83, 190.74, 156.32, 133.49, 132.59, 130.47, 130.27, 25.98.

**2-Гидроксимино-1-(нафталин-1-ил)бутан-1,3-дион (13g).**

Получен из 1-(нафталин-1-ил)бутан-1,3-диона (7.55 г, 35.61 ммоль), нитрита натрия (2.95 г, 42.74 ммоль) в уксусной кислоте (90 мл). Выход 7.975 г (93%), бежевые кристаллы,  $T_{пл} = 166-167\text{ }^{\circ}\text{C}$  (EtOH/H<sub>2</sub>O). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (600 МГц, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д.: 9.26 (с, 1H, NOH), 8.10 – 7.52 (м, 7H; Ar-H), 2.54 (с, 3H; CH<sub>3</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (150 МГц, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д.: 195.19, 193.20, 157.52, 135.78, 134.17, 133.58, 130.44, 129.51, 128.71, 127.16, 126.10, 124.63, 26.11.

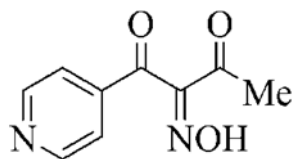
**2-Гидроксимино-4-метокси-1-фенилбутан-1,3-дион (13h).**

Получен из 4-метокси-1-фенилбутан-1,3-диона (14.77 г, 76.94 ммоль), нитрита натрия (5.84 г, 84.63 ммоль) в уксусной кислоте (60 мл). Выход 12.373 г (73%), бежевые кристаллы,  $T_{пл} = 129-130\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

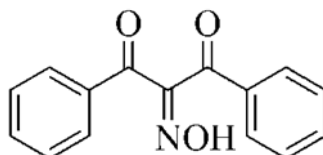
**2-Гидроксимино-4-метокси-1-(нафталин-1-ил)бутан-1,3-дион (13i).**

Получен из 4-метокси-1-(нафталин-1-ил)бутан-1,3-диона (10.635 г, 43.95 ммоль), нитрита натрия (3.795 г, 55.00 ммоль) в уксусной кислоте (50 мл). Выход 10.38 г (86%), бежевые кристаллы,  $T_{пл} = 152-153\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

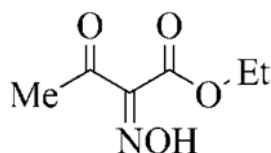
Нитрозирование 1-(пиридин-4-ил)бутан-1,3-диона и 1,3-дифенилпропан-1,3-диона осуществляли изоамилнитритом в хлороформе в присутствии спиртового раствора хлороводорода.

**2-Гидроксимино-1-(пиридин-4-ил)бутан-1,3-дион (13j)** [119].

В раствор 1-(пиридин-4-ил)бутан-1,3-диона (6.37 г, 39.08 ммоль) в хлороформе (65 мл) при охлаждении в ледяной бане загружали изоамилнитрит (11.6 г, 110.7 ммоль) и насыщенный хлороводородом этанол (1 мл) за 2 порции. Реакционную массу перемешивали в течение 1 ч, затем разбавляли гексаном (75 мл) и выдерживали ещё 20 мин. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали гексаном (20 мл) и сушили. Выход 2.17 г (29%), бежевое твёрдое вещество,  $T_{пл} = 132-134\text{ }^{\circ}\text{C}$  (разл.).

**2-Гидроксимино-1,3-дифенилпропан-1,3-дион (13k)**.

В химический стакан, снабжённый механической мешалкой, помещали раствор 1,3-дифенилпропан-1,3-диона (20.0 г, 89.29 ммоль) в хлороформе (60 мл) и при охлаждении в ледяной бане загружали свежеперегнанный изоамилнитрит (12.0 г, 113.21 ммоль) и насыщенный сухим хлороводородом абсолютный этанол (2 мл) за 2 порции с интервалом 15 мин. Реакционную массу перемешивали в течение 1 ч, затем разбавляли гексаном (60 мл), осадок отфильтровывали, промывали гексаном (20 мл) и сушили. Выход 19.00 г (84%), белые кристаллы,  $T_{пл} = 146\text{ }^{\circ}\text{C}$  [118].

**Этиловый эфир 2-гидроксимино-3-оксобутановой кислоты (13l)** [117].

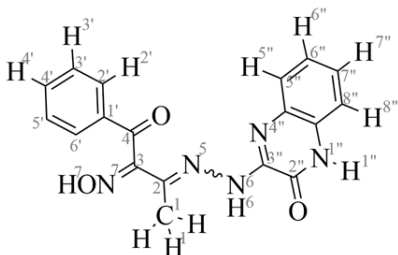
В раствор этил 3-оксобутаноата (51.42 г, 395.5 ммоль) в уксусной кислоте (58 мл) при  $13.5-15\text{ }^{\circ}\text{C}$  по каплям вводили раствор нитрита натрия (32 г, 463.8 ммоль) в воде (69 мл) в течение 4.5 ч. По окончании введения нитрита натрия

реакционную массу разбавляли водой (206 мл), перемешивали при 15 °С ещё 2 ч, затем экстрагировали диэтиловым эфиром (4\*35 мл). Экстракты объединяли, промывали водой (40 мл), затем насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub> (2\*10 мл) и выдерживали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> в течение 12 ч. После отгонки растворителя на водяной бане следы диэтилового эфира удаляли в вакууме водоструйного насоса, остаток растворяли в толуоле (30 мл на 25 г неочищенного продукта) и выдерживали 48-72 ч при -13 °С. Кристаллы этилового эфира 2-гидроксимино-3-оксобутановой кислоты отфильтровывали на предварительно охлаждённом фильтре Шотта, промывали холодным толуолом (10 мл), отжимали и сушили. Выход 13.9 г (22%), бежевые кристаллы, T<sub>пл</sub> = 53-55 °С, (T<sub>пл. лит.</sub> = 57.5-58 °С).

### 3.3. Исследование взаимодействия гетарилгидразинов с 2-гидроксимино-1,3-дикарбонильными соединениями

Общая методика конденсации 3-гидразинилхиноксалин-2(1H)-она (3) с 1-арил-2-гидроксимино-1,3-бутандионами (13b-13g) и с этил 2-гидроксимино-3-оксобутаноатом (13 I) (схема 2.4, стр. 38). В химический стакан помещали 3-гидразинилхиноксалин-2(1H)-он 3 (0.4 г, 2.27 ммоль), соответствующее 2-гидроксимино-1,3-диоксопроизводное (2.27 ммоль) и уксусную кислоту (7 мл). Реакционную массу перемешивали в течение 1 ч при 50-55 °С, затем охлаждали до комнатной температуры, отфильтровывали выпавший осадок, промывали уксусной кислотой (1 мл), водой (20 мл) и сушили.

**3-(2-(4-Фенил-3-(гидроксимино)-4-оксобутан-2-илиден)гидразинил)-хиноксалин-2(1H)-он (15b).**

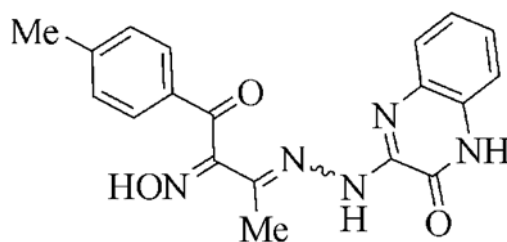


Выход 0.745 г (94%), R<sub>f</sub> = 0.55 (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>3</sub>/CH<sub>3</sub>CN 2:3), желтый порошок, T<sub>пл</sub> = 172-175 °С (разл.). ИК-спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 3200 (OH), 3000 (NH), 1681 (C=O), 1606



(C=N). Масс спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 349 (35)  $[M]^+$ , 348 (100)  $[M-H]^+$ , 330 (40), 137 (20), 80 (15). Спектр ЯМР  $^1H$  (600 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: основной изомер: 2.33 (с, 3H,  $CH_3$ ), 7.14 (ддд, 1H,  $J$  8.5 Гц,  $J$  8.0 Гц,  $J$  1.6 Гц,  $H^{7''}$ ), 7.19 (д, 1H,  $J$  7.8,  $H^{8''}$ ), 7.20-7.26 (м, 2H,  $H^{5''}$ ,  $H^{6''}$ ), 7.57 (д, 2H,  $J$  7.8 Гц,  $H^{3'}$ ,  $H^{5'}$ ), 7.67 (т, 1H,  $J$  7.3 Гц,  $H^{4'}$ ), 7.82 (д, 2H,  $J$  7.3 Гц,  $H^{2'}$ ,  $H^{6'}$ ), 9.72 (с, 1H,  $N^6H^6$ ), 12.05 (с, 1H, NOH), 12.51 (с, 1H,  $N^{1''}H^{1''}$ ). Минорный изомер: 2.29 (с, 3H,  $CH_3$ ), 6.67 (д, 1H,  $J$  7.2 Гц,  $H^{8''}$ ), 6.93-6.98 (м, 2H,  $H^{6''}$ ,  $H^{7''}$ ), 7.01 (м, 1H,  $H^{5''}$ ), 7.62 (т, 2H,  $J$  7.6 Гц,  $H^{3'}$ ,  $H^{5'}$ ), 7.75-7.70 (м, 1H,  $H^{4'}$ ), 7.90 (д, 2H,  $J$  7.7 Гц,  $H^{2'}$ ,  $H^{6'}$ ), 8.49 (с, 1H,  $N^6H^6$ ), 11.64 (с, 1H,  $N^{1''}H^{1''}$ ), 12.26 (с, 1H, NOH). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (150 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: основной изомер: 10.78 ( $CH_3$ ), 115.13 ( $C^{8''}$ ), 123.51 ( $C^{7''}$ ), 125.43 ( $C_{\text{хиноксалил}}$ ), 125.88 ( $C_{\text{хиноксалил}}$ ), 128.52 ( $C^{2'}$ ,  $C^{6'}$ ), 128.89 ( $C^{3'}$ ,  $C^{5'}$ ), 128.98 ( $C^{10''}$ ), 132.07 ( $C^{9''}$ ), 133.77 ( $C^{4'}$ ), 135.21 ( $C^{1'}$ ), 145.22 ( $C^{2''}$ ), 149.27 ( $C^{3''}$ ), 150.68 ( $C^2$ ), 156.26 ( $C^3=NOH$ ), 193.54 ( $C^4=O$ ). Минорный изомер: 12.75 ( $CH_3$ ), 114.30 ( $C^{8''}$ ), 115.09 ( $C^{5''}$ ), 122.33 ( $C_{\text{хиноксалил}}$ ), 123.04 ( $C_{\text{хиноксалил}}$ ), 124.71 ( $C^{9''}$ ), 125.18 ( $C^{10''}$ ), 128.47 ( $C^{2'}$ ,  $C^{6'}$ ), 129.17 ( $C^{3'}$ ,  $C^{5'}$ ), 133.99 ( $C^{4'}$ ), 135.21 ( $C^{1'}$ ), 142.64 ( $C^{3''}$ ), 154.12 ( $C^{2''}$ ), 156.42 ( $C^3=NOH$ ), 159.85 ( $C^2$ ), 193.64 ( $C^4=O$ ). Найдено, %: С 61.92, Н 4.30, N 20.01.  $C_{18}H_{15}N_5O_3$ . Вычислено, %: С 61.89, Н 4.33, N 20.05.

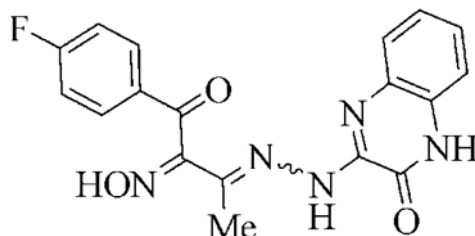
**3-(2-(3-(Гидроксимино)-4-оксо-4-пара-толилбутан-2-илиден)-гидразинил)-хиноксалин-2(1H)-он (15с).**



Выход 0.783 г (95 %),  $R_f = 0.61$  ( $C_6H_5CH_3/CH_3CN$  2:3), желтый порошок,  $T_{\text{пл}} = 220-222$  °С (разл.). ИК-спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 3170 (ОН), 3050 (NH), 1681 ( $C=O$ ), 1606 ( $C=N$ ); Масс спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 364 (98)  $[M+1]^+$ , 365 (28)  $[M+2]^+$ , 135 (100), 142 (80). Спектр ЯМР  $^1H$  (600 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: основной изомер: 2.32 (с, 3H,  $CH_3$ ), 2.37 (с, 3H,  $CH_3Ar$ ), 7.14 (ддд, 1H,  $J$  8.5 Гц,  $J$  8.2 Гц,  $J$  1.6 Гц,  $H^{7''}$ ), 7.18 (дд, 1H,  $J$  7.8 Гц,  $J$  7.8 Гц,  $H^{8''}$ ), 7.22 (ддд, 1H,  $J$  8.2 Гц,  $J$  6.9 Гц,  $J$  1.4 Гц,  $H^{6''}$ ), 7.26 (д, 1H,  $J$  8.0 Гц,  $H^{5''}$ ), 7.37 (д, 2H,  $J$  8.2 Гц,  $H^{3'}$ ,  $H^{5'}$ ), 7.71 (д, 2H,  $J$  8.2 Гц,  $H^{2'}$ ,  $H^{6'}$ ), 9.70

(с, 1H, N<sup>6</sup>H<sup>6</sup>), 12.00 (с, 1H, NOH), 12.52 (с, 1H, N<sup>1''</sup>H<sup>1''</sup>). Минорный изомер: 2.29 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.41 (с, 3H, CH<sub>3</sub>Ar), 6.60 (дд, 1H, *J* 7.3 Гц, *J* 1.8 Гц, H<sup>8''</sup>), 6.96 - 6.98 (м, 2H, H<sup>6''</sup> H<sup>7''</sup>), 7.01 (дд, 1H, *J* 7.2 Гц, *J* 2.1 Гц, H<sup>5''</sup>), 7.42 (д, 2H, *J* 8.0 Гц, H<sup>3'</sup>, H<sup>5'</sup>), 7.82-7.77 (м, 2H, H<sup>2'</sup>, H<sup>6'</sup>), 8.41 (с, 1H, N<sup>6</sup>H<sup>6</sup>), 11.65 (с, 1H, N<sup>1''</sup>H<sup>1''</sup>), 12.21 (с, 1H, NOH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (150 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>), δ, м. д.: Основной изомер: 10.74 (CH<sub>3</sub>), 21.21 (CH<sub>3</sub>Ar), 115.16 (C<sup>8''</sup>), 123.53 (C<sup>7''</sup>), 125.43 (C<sup>6''</sup>), 125.90 (C<sup>5''</sup>), 128.69 (C<sup>2'</sup>, C<sup>6'</sup>), 128.88 (C<sup>10''</sup>), 129.42 (C<sup>3'</sup>, C<sup>5'</sup>), 132.10 (C<sup>9''</sup>), 144.30 (C<sup>4'</sup>), 144.58 (C<sup>1'</sup>), 145.20 (C<sup>2''</sup>), 149.26 (C<sup>3''</sup>), 150.72 (C<sup>2</sup>), 156.35 (C<sup>3</sup>=NOH), 192.94 (C<sup>4</sup>=O). Минорный изомер: 12.72 (CH<sub>3</sub>), 21.51 (CH<sub>3</sub>Ar), 114.17 (C<sup>8''</sup>), 115.12 (C<sup>5''</sup>), 122.33 (C<sub>хиноксалил</sub>), 123.02 (C<sub>хиноксалил</sub>), 124.69 (C<sup>10''</sup>), 124.18 (C<sup>9''</sup>), 128.63 (C<sup>2'</sup>, C<sup>6'</sup>), 129.69 (C<sup>3'</sup>, C<sup>5'</sup>), 142.67 (C<sup>2''</sup>), 143.30 (C<sup>4'</sup>), 144.58 (C<sup>1'</sup>), 149.12 (C<sup>3''</sup>), 156.49 (C<sup>3</sup>=NOH), 159.85 (C<sup>2</sup>), 193.07 (C<sup>4</sup>=O). Найдено, %: С 62.87, Н 4.71, N 19.24. С<sub>19</sub>Н<sub>17</sub>Н<sub>5</sub>О<sub>3</sub>. Вычислено, %: С 62.80, Н 4.72, N 19.27.

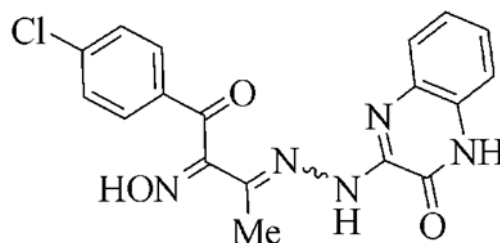
**3-(2-(4-(4-Фторфенил)-3-(гидроксимино)-4-оксобутан-2-илиден)-гидразинил)-хиноксалин-2(1H)-он (15d).**



Выход 0.815 г (98 %), R<sub>f</sub> = 0.63 (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>3</sub>/CH<sub>3</sub>CN 2:3), желтый порошок, T<sub>пл</sub> = 176-178 °С (разл.). Масс спектр, m/z (I<sub>отн</sub>, %): 368 (100) [M+1]<sup>+</sup>, 369 (45) [M+2]<sup>+</sup>, 350 (20). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (600 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>), δ, м. д.: Основной изомер: 2.32 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 7.15 (ддд, 1H, *J* 7.4 Гц, *J* 7.3 Гц, *J* 1.5 Гц, H<sup>7''</sup>), 7.18 (дд, 1H, *J* 7.9 Гц, *J* 1.3 Гц, H<sup>8''</sup>), 7.23 - 7.26 (м, 2H, H<sup>6''</sup>, H<sup>5''</sup>), 7.41 (дд, 2H, *J* 8.9 Гц, *J* 8.8 Гц, H<sup>3'</sup>, H<sup>5'</sup>), 7.89 (дд, 2H, *J* 8.9 Гц, *J* 5.5 Гц, H<sup>2'</sup>, H<sup>6'</sup>), 9.74 (с, 1H, N<sup>6</sup>H<sup>6</sup>), 12.09 (с, 1H, NOH), 12.51 (с, 1H, N<sup>1''</sup>H<sup>1''</sup>). Минорный изомер: 2.29 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 6.81 (дд, 1H, *J* 7.5 Гц, *J* 1.9 Гц, H<sup>8''</sup>), 6.96-7.00 (м, 2H, H<sup>6''</sup>, H<sup>7''</sup>), 7.02 (дд, 1H, *J* 7.3 Гц, *J* 2.2 Гц, H<sup>5''</sup>), 7.45 (м, 2H, H<sup>3'</sup>, H<sup>5'</sup>), 7.98 (дд, 2H, *J* 5.26 Гц, *J* 8.49 Гц, H<sup>2'</sup>, H<sup>6'</sup>), 8.70 (с, 1H, N<sup>6</sup>H<sup>6</sup>), 11.64 (с, 1H, N<sup>1''</sup>H<sup>1''</sup>), 12.28 (с, 1H, NOH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (150 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>), δ, м. д.: Основной изомер: 10.79 (CH<sub>3</sub>), 115.13 (C<sup>8''</sup>), 116.08 (д, *J* 22.1 Гц, C<sup>3'</sup>, C<sup>5'</sup>), 123.52

(C<sub>хиноксалил</sub>), 125.45 (C<sup>7''</sup>), 125.88 (C<sub>хиноксалил</sub>), 128.88 (C<sub>хиноксалил</sub>), 131.51 (C<sub>хиноксалил</sub>), 131.55 (*J* 9.5 Гц, C<sup>1'</sup>), 131.73 (д, *J* 91.2 Гц, C<sup>2'</sup>, C<sup>6'</sup>), 145.24 (C<sup>2''</sup>), 149.17 (C<sub>хиноксалил</sub>), 150.66 (C<sup>2</sup>), 156.04 (C<sup>3</sup>=NOH), 165.27 (д, *J* 252.7 Гц, C<sup>4'</sup>), 192.13 (C<sup>4</sup>=O). Минорный изомер: 12.74 (CH<sub>3</sub>), 114.48 (C<sup>8''</sup>), 115.04 (C<sup>5''</sup>), 116.25 (д, C<sup>3'</sup>, C<sup>5'</sup>, *J* 22.34 Гц), 122.31 (C<sub>хиноксалил</sub>), 123.02 (C<sub>хиноксалил</sub>), 124.82 (C<sup>10''</sup>), 125.51 (C<sup>9''</sup>), 131.50 (д, C<sup>2'</sup>, C<sup>6'</sup>, *J* 9.73 Гц), 131.60 (C<sup>1'</sup>), 142.43 (C<sup>2''</sup>), 154.19 (C<sup>3''</sup>), 156.24 (C<sup>3</sup>=NOH), 159.64 (C<sup>2</sup>), 165.29 (д, C<sup>4'</sup>, *J* 252.6 Гц), 192.12 (C<sup>4</sup>=O). Найдено, %: С 58.84, Н 3.84, N 19.10. C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено, %: С 58.85, Н 3.84, N 19.07.

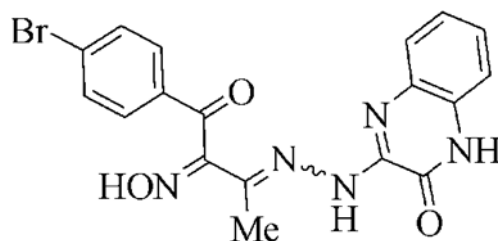
**3-(2-(4-(4-Хлорфенил)-3-(гидроксимино)-4-оксобутан-2-илиден)-гидразинил)-хиноксалин-2(1H)-он (15e).**



Выход 0.82 г (94%), R<sub>f</sub> = 0.61 (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>3</sub>/CH<sub>3</sub>CN 2:3), желтый порошок, T<sub>пл</sub> = 178-180 °С (разл.). ИК спектр, см<sup>-1</sup>: ν = 3150 (OH), 2925 (NH), 1685 (C=O), 1604 (C=N); Масс спектр, m/z (%): 382 (100), 384 (38) [M+1]<sup>+</sup>, 383 (20), 385 (8). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (600 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>), δ, м. д.: основной изомер: 2.32 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 7.15 (т, 1H, H<sup>7''</sup>), 7.19 (д, 1H, H<sup>8''</sup>), 7.23 -7.25 (м, 2H, H<sup>6''</sup>, H<sup>5''</sup>), 7.65 – 7.69 (м, 2H, H<sup>3'</sup>, H<sup>5'</sup>, сигналы для основного и минорного изомера не различимы и находятся в одном интервале), 7.83 (д, 2H, *J* 8.2 Гц, H<sup>2'</sup>, H<sup>6'</sup>), 9.76 (с, 1H, N<sup>6</sup>H<sup>6</sup>), 12.14 (с, 1H, NOH), 12.52 (с, N<sup>1''</sup>H<sup>1''</sup>). Минорный изомер: 2.29 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 6.79 (д, 1H, *J* 7.43 Гц, H<sup>8''</sup>), 6.97-7.00 (м, 2H, H<sup>6''</sup>, H<sup>7''</sup>) 7.02 (д, 1H, *J* 7.3 Гц H<sup>5''</sup>), 7.65 – 7.69 (м, 2H, H<sup>3'</sup>, H<sup>5'</sup>, сигналы для основного и минорного изомера не различимы и находятся в одном интервале), 7.91 (д, 2H, *J* 8.15 Гц, H<sup>2'</sup>, H<sup>6'</sup>), 8.70 (с, 1H, N<sup>6</sup>H<sup>6</sup>), 11.65 (с, 1H, N<sup>1''</sup>H<sup>1''</sup>), 12.33 (с, 1H, NOH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (150 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>), δ, м. д.: основной изомер: 11.30 (CH<sub>3</sub>), 115.16 (C<sup>8''</sup>), 125.49 (C<sup>7''</sup>), 125.92 (C<sub>хиноксалил</sub>), 129.15 (C<sup>2'</sup>, C<sup>6'</sup>), 129.31 (C<sub>хиноксалил</sub>), 129.31 (C<sup>10''</sup>), 130.32 (2C<sub>аром.</sub>), 132.08 (C<sup>9''</sup>), 133.96 (C<sup>1'</sup>), 138.68 (C<sup>4'</sup>), 145.27 (C<sup>2''</sup>), 149.10 (C<sup>3''</sup>), 150.69 (C<sup>2</sup>), 155.94 (C<sup>3</sup>=NOH), 192.67 (C<sup>4</sup>=O) Минорный изомер: 12.81 (CH<sub>3</sub>), 114.49 (C<sup>8''</sup>), 115.08 (C<sup>5''</sup>), 122.33 (C<sub>хиноксалил</sub>),

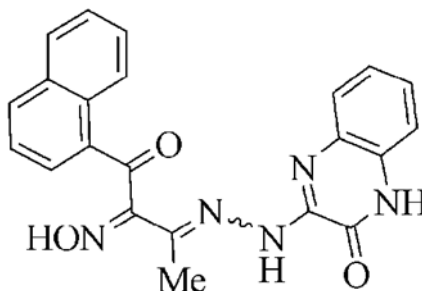
123.00 (C<sub>хиноксалил</sub>), 124.79 (C<sup>9''</sup>), 125.22 (C<sup>10''</sup>), 129.31 (2C<sub>аром.</sub>), 130.37 (C<sup>2'</sup>, C<sup>6'</sup>), 133.90 (C<sup>1'</sup>), 138.84 (C<sup>4'</sup>), 142.52 (C<sup>2''</sup>), 154.20 (C<sup>3''</sup>), 156.11 (C<sup>3</sup>=NOH), 159.75 (C<sup>2</sup>), 192.59 (C<sup>4</sup>=O). Найдено, %: С 56.30, Н 3.70, N 18.22. C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено, %: С 56.33, Н 3.68, N 18.25.

**3-(2-(4-(4-Бромфенил)-3-(гидроксимино)-4-оксобутан-2-илиден)-гидразинил)-хиноксалин-2(1H)-он (15f).**



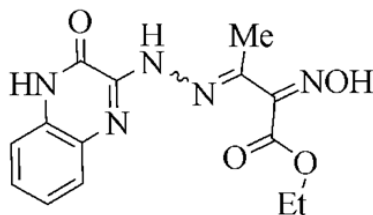
Выход 0.96 г (99 %), R<sub>f</sub> = 0.58 (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>3</sub>/CH<sub>3</sub>CN 2:3), желтый порошок, T<sub>пл</sub> = 204-205 °С (разл.). ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 3250 (OH), 2950 (NH), 1660 (C=O), 1602 (C=N). Масс спектр, m/z (%): 428 (100) [M+1]<sup>+</sup>, 430 (85), 429 (20), 431 (5). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (600 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>), δ, м. д.: Основной изомер: 2.31 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 7.15 (ддд, 1H, J 7.8 Гц, J 7.3 Гц, J 1.3 Гц, H<sup>7''</sup>), 7.17 (дд, 1H, J 7.8 Гц, J 1.0 Гц, H<sup>8''</sup>), 7.23 (ддд, 1H, J 7.8 Гц, J 7.3 Гц, J 1.3 Гц, H<sup>6''</sup>), 7.24 (д, 1H, J 7.9 Гц, H<sup>5''</sup>), 7.74 (д, 2H, J 8.8 Гц, H<sup>3'</sup>, H<sup>5'</sup>), 7.83 (д, 2H, J 8.8 Гц, H<sup>2'</sup>, H<sup>6'</sup>), 9.75 (с, 1H, N<sup>6</sup>H<sup>6</sup>), 12.12 (с, 1H, NOH), 12.51 (с, N<sup>1''</sup>H<sup>1''</sup>). Минорный изомер: 2.29 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 6.79 (м, 1H, H<sup>8''</sup>), 6.95 - 7.02 (м, 2H, H<sup>6''</sup>, H<sup>7''</sup>), 7.03 (м, 1H, H<sup>5''</sup>), 7.82 - 7.84 (м, 4H, H<sup>2'</sup>, H<sup>3'</sup>, H<sup>5'</sup>, H<sup>6'</sup>), 8.66 (с, 1H, N<sup>6</sup>H<sup>6</sup>), 11.65 (с, 1H, N<sup>1''</sup>H<sup>1''</sup>), 12.32 (с, 1H, NOH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (150 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>), δ, м. д.: Основной изомер: 10.77 (CH<sub>3</sub>), 115.13 (C<sup>8''</sup>), 123.52 (C<sup>6''</sup>), 125.49 (C<sup>7''</sup>), 125.91 (C<sup>5''</sup>), 127.87 (C<sup>4'</sup>), 128.91 (C<sup>10'</sup>), 130.37 (C<sup>3'</sup>, C<sup>5'</sup>), 132.08 (C<sup>2'</sup>, C<sup>6'</sup>), 132.25 (C<sub>аром.</sub>), 145.24 (C<sub>хиноксалил</sub>), 149.07 (C<sub>хиноксалил</sub>), 150.65 (C<sup>2</sup>), 155.88 (C<sup>3</sup>=NOH), 192.86 (C<sup>4</sup>=O). Минорный изомер: 12.81 (CH<sub>3</sub>), 114.50 (C<sup>8''</sup>), 115.07 (C<sup>5''</sup>), 122.99 (C<sub>хиноксалил</sub>), 122.33 (C<sub>хиноксалил</sub>), 124.73 (C<sup>9''</sup>), 125.24 (C<sup>10''</sup>), 128.41 (C<sup>4'</sup>), 130.44 (2C<sub>аром.</sub>), 132.11 (2C<sub>аром.</sub>), 134.23 (C<sup>1'</sup>), 142.53 (C<sup>2''</sup>), 154.02 (C<sup>3''</sup>), 155.91 (C<sup>3</sup>=NOH), 159.64 (установлено из НМВС C<sup>2</sup>), 192.79 (C<sup>4</sup>=O). Найдено, %: С 50.42, Н 3.30, N 16.36. C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>BrN<sub>5</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено, %: С 50.48, Н 3.30, N 16.35.

**3-(2-(3-(Гидроксимино)-4-(нафталин-1-ил)-4-оксобутан-2-илиден)-гидразинил)хиноксалин-2(1H)-он (15g).**



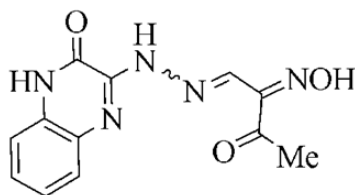
Выход 0.84 г (93%),  $R_f = 0.53$  ( $C_6H_5CH_3/CH_3CN$  2:3), желтый порошок,  $T_{пл} = 222^{\circ}C$  (разл.). ИК-спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 3334 (ОН), 2800 (NH), 1683 (C=O), 1609 (C=N). Спектр ЯМР  $^1H$  (600 MHz, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: основной изомер: 2.33 (с, 3H,  $CH_3$ ), 7.05 (д, 1H,  $J$  8.0 Гц,  $H^{5''}$ ), 7.10 (тд, 1H,  $J$  7.2 Гц,  $J$  1.3 Гц,  $H^{7''}$ ), 7.16 (дд, 1H,  $J$  8.2 Гц,  $J$  1.1 Гц,  $H^{8''}$ ), 7.19 (ддд, 1H,  $J$  7.3,  $J$  7.6,  $J$  1.1,  $H^{6''}$ ), 7.61-7.73 (м,  $H^{3'}$ ,  $H^{6'}$ ), 7.76-7.80 (м,  $H^{7'}$  сигналы для основного и минорного изомера не различимы и находятся в одном интервале), 7.88 (д, 1H,  $J$  7.4 Гц,  $H^{2'}$ ), 8.05 (д, 1H,  $J$  8.0 Гц,  $H^{5'}$ ), 8.20 (д, 1H,  $J$  8.3 Гц,  $H^{4'}$ ), 9.09 (д, 1H,  $J$  8.5 Гц,  $H^{8'}$ ), 9.73 (с, 1H,  $N^6H^6$ ), 12.08 (с, 1H, NOH), 12.46 (с,  $N^{1''}H^{1''}$ ); минорный изомер: 2.33 (с, 3H,  $CH_3$ ), 6.00 (д, 1H,  $J$  7.9 Гц,  $H^{8''}$ ), 6.85 (т, 1H,  $J$  7.6 Гц,  $H^{7''}$ ), 6.92 (д, 1H,  $J$  7.6 Гц,  $H^{6''}$ ), 6.96 (м, 1H,  $J$  7.9,  $H^{5''}$ ), 7.69 -7.72 (м, 2H,  $H^{3'}$ ,  $H^{6'}$ ), 7.76-7.80 (м,  $H^{7'}$  сигналы для основного и минорного изомера не различимы и находятся в одном интервале), 7.95 (д, 1H,  $J$  7.2 Гц,  $H^{2'}$ ), 8.13 (д, 1H,  $J$  8.2 Гц,  $H^{5'}$ ), 8.27 (д, 1H,  $J$  8.2 Гц,  $H^{4'}$ ), 8.38 (с, 1H,  $N^6H^6$ ), 9.17 (д, 1H,  $J$  8.6 Гц,  $H^{8'}$ ), 11.60 (с, 1H,  $N^{1''}H^{1''}$ ), 12.35 (с, 1H, NOH). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (150 MHz, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: Основной изомер: 10.78 ( $CH_3$ ), 115.07 ( $C^{8''}$ ), 123.42 ( $C^{7''}$ ), 124.95 ( $C_{нафт.}$ ), 125.40 ( $C^{6''}$ ), 125.84 ( $C^{5''}$ ), 125.84 ( $C^{8'}$ ), 126.57 ( $C_{нафт.}$ ), 128.25 ( $C^{5'}$ ), 128.39 ( $C^{7'}$ ), 128.83 ( $C_{хиноксалил}$ ), 128.88 ( $C_{нафт.}$ ), 129.58 ( $C_{нафт.}$ ), 131.73 ( $C^{2'}$ ), 132.08 ( $C_{хиноксалил}$ ), 133.55 ( $C_{нафт.}$ ), 134.00 ( $C^{8'}$ ), 145.22 ( $C_{хиноксалил}$ ), 149.15 ( $C^{2'}$ ), 150.64 ( $C_{хиноксалил}$ ), 157.22 ( $C^3=NOH$ ), 195.53 ( $C^4=O$ ). Найдено, %: С 66.21, Н 4.28, N 17.51.  $C_{22}H_{17}N_5O_3$ . Вычислено, %: С 66.16, Н 4.29, N 17.53.

Этил 2-(гидроксимино)-3-(2-(3-оксо-3,4-дигидрохиноксалин-2-ил)гидразоно)бутаноат (15 l).



Выход 0.680 г (94 %),  $R_f = 0.64$  ( $C_6H_5CH_3/CH_3CN$  2:3), желтый порошок,  $T_{пл} = 149-151$  °C (EtOH). ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 3160 (OH), 3000 (NH), 1689 (C=O), 1602 (C=N). Масс спектр,  $m/z$  (%): 317 (20)  $[M]^+$ , 193 (100), 178 (99). Спектр ЯМР  $^1H$  (600 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: основной изомер: 1.40 (т, 3H,  $J$  7.1 Гц,  $CH_3$ ), 2.19 (с, 3H,  $CH_3C=N$ ), 4.35 (кв, 2H,  $J$  7.1 Гц,  $OCH_2$ ), 7.21-7.25 (м, 2H,  $H^{7''}$ ,  $H^{8''}$ ), 7.28 (м, 1H,  $H^{6''}$ ), 7.41 (дд, 1H,  $J$  7.9, Гц  $J$  1.0 Гц,  $H^{5''}$ ), 9.75 (с, 1H,  $N^6H^6$ ), 12.19 (с, 1H, NOH), 12.57 (с, 1H,  $N^{1''}H^{1''}$ ); минорный изомер: 1.31 (т, 3H,  $J$  7.1 Гц,  $OCH_2CH_3$ ), 2.18 (с, 3H,  $CH_3C=N$ ), 4.36 (кв, 2H,  $J$  1.3 Гц,  $J$  7.1 Гц,  $OCH_2CH_3$ ), 7.06 (м, 1H,  $H^{6''}$ ), 6.99-7.04 (м, 2H,  $H^{7''}$ ,  $H^{8''}$ ), 7.18-7.21 (м, 1H,  $H^{5''}$ ), 9.44 (с, 1H,  $N^6H^6$ ), 11.70 (с, 1H,  $N^{1''}H^{1''}$ ), 12.39 (с, 1H, NOH). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (150 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 10.33 ( $CH_3C=N$ ), 14.17 ( $CH_3CH_2O$ ), 60.82 ( $CH_3CH_2O$ ), 115.22 ( $C_{хиноксалил}$ ), 123.64 ( $C_{хиноксалил}$ ), 125.55 ( $C_{хиноксалил}$ ), 125.88 ( $C^{5''}$ ), 129.01 ( $C^{10''}$ ), 132.33 ( $C^{9''}$ ), 145.48 ( $C_{хиноксалил}$ ), 146.76 ( $C_{хиноксалил}$ ), 150.74 ( $MeC=N$ ), 152.06 (C=NOH), 162.98 (EtO-C=O). Минорный изомер: 12.64 ( $CH_3$ ), 14.07 ( $CH_3CH_2O$ ), 60.91 ( $CH_3CH_2O$ ), 114.95, 115.02 ( $C^{5''}$ ), 123.04, 123.25, 125.16, 125.30, 142.73, 144.91, 152.33 (C=NOH), 152.34 ( $MeC=N$ ), 162.92 ( $C^3=O$ ). Найдено, %: C 53.00, H 4.75, N 22.03.  $C_{14}H_{15}N_5O_4$ . Вычислено, %: C 52.99, H 4.76, N 22.07.

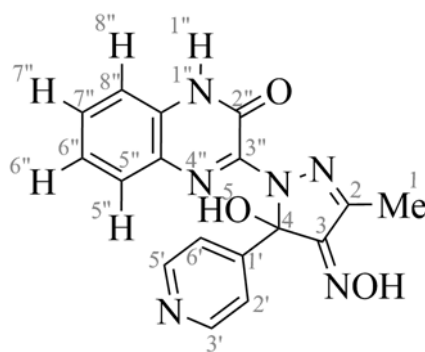
3-(2-(2-(гидроксимино)-3-оксобутилиден)гидразинил)хиноксалин-2(1H)-он (15m).



4,4-Диметоксибутан-2-он (0.70 г, 5.3 ммоль) и 5.3 мл 1н. соляной кислоты перемешивали при 20 °C в течение 30 мин., охлаждали до 0 °C и по каплям

добавляли раствор нитрита натрия (0.40 г, 5.83 ммоль) в воде (4 мл). Далее из реакционной смеси удаляли окислы азота в вакууме водоструйного насоса в течение 30 мин. К полученному водному раствору 2-(гидроксимино)-3-оксобутанала **13m** (8 мл) по каплям добавляли раствор 3-гидразинхиноксалин-2-(1H)-она (0.45 г, 2,56 ммоль) в этаноле (15 мл) при 0 °С и интенсивном перемешивании. Через 30 мин образовавшийся продукт отфильтровывали и промывали этанолом. Выход: 0.325 г (47%), порошок желтого цвета,  $T_{пл} = 240^{\circ}\text{C}$ . Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (600 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 2.44 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 7.18-7.30 (м, 3H,  $\text{H}^{6'}$ ,  $\text{H}^{7'}$ ,  $\text{H}^{8'}$ ), 7.50 (дд, 1H,  $J$  8.0 Гц, 1.4 Гц,  $\text{H}^{5'}$ ), 8.53 (с, 1H,  $\text{CH}=\text{N}$ ), 11.66 (с, 1H,  $\text{N}=\text{NH}$ ), 12.49 (с, 1H,  $\text{NH}$ ), 13.32 (с, 1H,  $\text{NOH}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (150 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 27.13 ( $\text{CH}^3$ ), 115.10 ( $\text{C}^{8'}$ ), 123.51 ( $\text{C}_{\text{хиноксалил}}$ ), 125.51 ( $\text{C}_{\text{хиноксалил}}$ ), 125.90 ( $\text{C}^{5'}$ ), 129.11 ( $\text{C}_{\text{хиноксалил}}$ ), 132.22 ( $\text{C}_{\text{хиноксалил}}$ ), 135.93 ( $\text{CH}=\text{N}-$ ), 145.98 ( $\text{C}_{\text{хиноксалил}}$ ), 150.57 ( $\text{C}_{\text{хиноксалил}}$ ), 151.20 ( $\text{C}=\text{NOH}$ ), 195.63 ( $\text{C}=\text{O}$ ). Найдено, %: С 52.69, Н 4.05, N 25.67.  $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{N}_5\text{O}_3$ . Вычислено, %: С 52.75, Н 4.06, N 25.63.

**3-(5-Гидрокси-4-(гидроксимино)-3-метил-5-(пиридин-4-ил)-4,5-дигидро-1H-пирозол-1-ил)хиноксалин-2(1H)-он (17).**

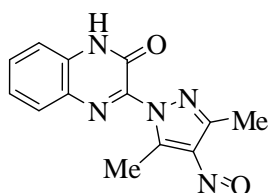


К смеси 3-гидразинилхиноксалин-2(1H)-она **3** (0.3 г, 1.7 ммоль) и 2-гидроксимино-1-(пиридин-4-ил)-1,3-бутандиона **13j** (0.326 г, 1.7 ммоль) добавляли ледяную уксусную кислоту (6 мл), перемешивали раствор в течение 1 ч при 50-55 °С, затем в течение 1 ч при 25 °С. Полученный осадок отфильтровывали, промывали водой (20 мл) и сушили. Выход 0.417 г (70%),  $R_f = 0.18$  ( $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_3/\text{CH}_3\text{CN}$  2:3), бежевый порошок,  $T_{пл} = 222-224^{\circ}\text{C}$  (разл.) (EtOH). ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3200 (OH), 2800 (NH), 1653 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 1600 ( $\text{C}=\text{N}$ ). Масс спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %) 351 (100)  $[\text{M}+1]^+$ , 352 (55)  $[\text{M}+2]^+$ , 333 (25). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (600 МГц,

ДМСО-d<sub>6</sub>),  $\delta$ , м. д.: 2.22 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 7.18 (дд, 1H,  $J$  7.9 Гц,  $J$  1.0 Гц, H<sup>8''</sup>), 7.25 (ддд, 1H,  $J$  8.4 Гц,  $J$  7.4 Гц,  $J$  1.5 Гц, H<sup>7''</sup>), 7.28 (д, 2H,  $J$  6.0 Гц, H<sup>2'</sup>, H<sup>6'</sup>), 7.32 (ддд, 1H,  $J$  8.6 Гц,  $J$  8.1 Гц,  $J$  1.3 Гц, H<sup>6''</sup>), 7.57 (дд, 1H,  $J$  8.1 Гц,  $J$  1.2 Гц, H<sup>5''</sup>), 7.95 (с, 1H, C<sup>5</sup>OH), 8.43 (д, 2H,  $J$  5.9 Гц, H<sup>3'</sup>, H<sup>5'</sup>), 12.00 (с, 1H, NOH), 12.62 (с, 1H, N<sup>1''</sup>H<sup>1''</sup>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (150 MHz, ДМСО-d<sub>6</sub>),  $\delta$ , м. д.: 11.68 (CH<sub>3</sub>), 89.22 (C<sup>5</sup>-OH), 115.09 (C<sup>8''</sup>), 120.82 (C<sup>2'</sup> C<sup>6'</sup>), 124.07 (C<sup>7''</sup>), 126.48 (C<sup>5''</sup>), 127.12 (C<sup>6''</sup>), 129.10 (C<sup>10''</sup>), 131.73 (C<sup>9''</sup>), 146.38 (C<sup>2''</sup>), 147.33 (C<sup>3</sup>), 147.58 (C<sup>1'</sup>), 148.99 (C<sup>3'</sup>, C<sup>5'</sup>), 151.67 (C<sup>3''</sup>), 156.11 (C<sup>4</sup>=NOH). Найдено, %: С 58.19, Н 4.05, N 24.01. C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено, %: С 58.28, Н 4.03, N 23.99.

### Синтез 1-гетарилзамещённых 4-нитропиразолов.

#### 3-(3,5-диметил-4-нитропиразол-1-ил)хиноксалин-2(1H)-он (14).



В колбе с обратным холодильником готовили насыщенный раствор 3-гидразинилхиноксалин-2(1H)-она **3** (0.259 г, 1.47 ммоль) в кипящем этаноле (40 мл). Полученный раствор охлаждали до 60 °С, добавляли последовательно 3-гидроксиминопентан-2,4-дион **13a** (0.2 г, 1.55 ммоль), концентрированную соляную кислоту (0.01 мл) и перемешивали в течение 3 ч при 25 °С. Реакционную массу выдерживали при комнатной температуре 48 ч, образовавшийся осадок зелёного цвета отфильтровывали, промывали этанолом (5 мл) и сушили. Выход 0.285 г (72 %), R<sub>f</sub> = 0.38 (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>3</sub>/CH<sub>3</sub>CN 2:1), зелёные кристаллы, T<sub>пл</sub> = 216 °С (разл.). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (600 MHz, ДМСО-d<sub>6</sub>),  $\delta$ , м. д.: 13.20 (уш. с, 1H, NH), 7.43-7.89 (м, 4H, Ar-H), 3.00 (уш. с, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.27 (уш. с, 3H, CH<sub>3</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (150 MHz, ДМСО-d<sub>6</sub>),  $\delta$ , м. д.: 159.93, 151.28, 133.44, 132.34, 131.10, 130.27, 129.53, 129.14, 124.23, 115.88, 12.82, 10.28. ИК-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1679 (C=O), 1498, 1340 см<sup>-1</sup> (N=O). Электронный спектр (DMSO),  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\epsilon$ ), нм: 690 (76) (N=O). Масс



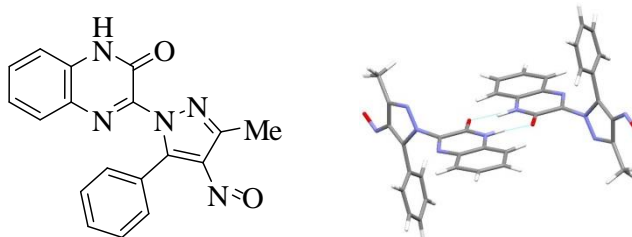
спектр (70 eV),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 271 (2)  $[M+2]^+$ , 270 (16)  $[M+1]^+$ , 269 (100)  $[M]^+$ , 268 (10)  $[M-H]^+$ . Найдено, %: С 57.93, Н 4.10, N 26.05.  $C_{13}H_{11}N_5O_2$ . Вычислено, %: С 57.99, Н 4.12, N 26.01.

### Общая методика синтеза 1-хиноксалилзамещённых 4-нитропиразолов (18-24).

**Метод А.** *Циклоконденсация 1-арил-2-гидроксиминобутан-1,3-дионов с 3-гидразинилхиноксалин-2(1H)-оном.* В реакционный сосуд помещали 3-гидразинилхиноксалин-2(1H)-он **3** (0.097г, 0.55 ммоль), соответствующий 2-гидроксимино-1,3-бутандион **13b-13g** (0.55 ммоль) и ледяную уксусную кислоту (6 мл). Реакционную массу перемешивали в течение 5 ч при 80 °С, затем охлаждали до комнатной температуры, выливали в воду (35 мл), добавляли хлорид натрия (0.6 г) и перемешивали в течение 1 мин. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой (10 мл) и сушили. Продукт очищали на колонке (D = 10 мм) с силикагелем (70-230 mesh), используя в качестве элюента смесь толуол-ацетонитрил (градиент 15:1 - 10:1).

**Метод Б.** *Циклоароматизация промежуточных гидразонов.* Соответствующий интермедиат **15b-g, 17** (0.55 ммоль) суспендировали в ледяной уксусной кислоте (6 мл) и перемешивали в течение 5 ч при 80 °С, затем охлаждали до комнатной температуры и выливали в воду (35 мл). В полученную смесь добавляли хлорид натрия (0.6 г) и перемешивали в течение 1 мин. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой (10 мл) и сушили. Продукт очищали на колонке (D = 10 мм) с силикагелем (70-230 mesh), используя в качестве элюента смесь толуол-ацетонитрил (градиент 15:1 - 10:1).

### 3-(3-метил-4-нитрозо-5-фенилпиразол-1-ил)хиноксалин-2(1H)-он (18).



Выход (метод А) 0.071 г (39%), выход (метод Б) 0.062 г (33%),  $R_f = 0.55$  ( $C_6H_5CH_3/CH_3CN$  2:1), голубые кристаллы,  $T_{\text{пл}} = 237-240$  °С (разл.) (EtOH). Спектр

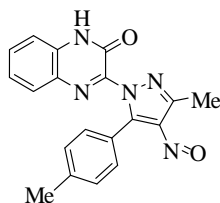
ЯМР  $^1\text{H}$  (600 MHz, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 13.10 (с, 1H, NH), 7.40-7.87 (м, 9H, Ar-H), 2.22 (с, 3H, CH<sub>3</sub>). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (150 MHz, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 158.38, 150.70, 146.43, 133.18, 132.63, 130.78, 130.11, 129.20, 128.80, 126.66, 124.40, 115.86, 13.21 (CH<sub>3</sub>). ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 2800 (NH), 1662 (C=O), 1500, 1334 (N=O). Электронный спектр (EtOH),  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\epsilon$ ), нм: 698 (53) (N=O). Найдено, %: C 65.30, H 3.96, N 21.09.  $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{O}_2$ . Вычислено, %: C 65.25, H 3.95, N 21.14, O, 9.66.

Данные о кристаллической структуре **18** приведены в таблице 8 и депонированы в CSD (Deposition Number 2224867).

Таблица 8 - Кристаллографические параметры и экспериментальные детали исследования структуры **18** методом рентгеновской порошковой дифракции

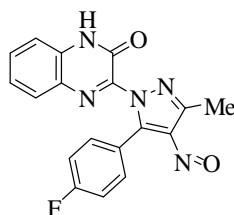
Chemical formula	$\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{O}_2$ ( <b>18</b> )
Molecular weight	<b>331.33</b>
Space group	P 21/a
$a$ , Å	15.7306(9)
$b$ , Å	14.9839(8)
$c$ , Å	7.2686(5)
$\alpha$ , (°)	90.0
$\beta$ , (°)	111.748(8)
$\gamma$ , (°)	90.0
$V_{\text{un.cell}}$ , Å <sup>3</sup>	1590.254
$Z$	4
$V/Z$ , Å <sup>3</sup>	397.5
$\rho_{\text{calc.}}$ , g/cm <sup>3</sup>	1.384
MAC $\mu/\rho$	0.779
$T$ , K	295
Diffractometer	X'PertPRO
Radiation	CuK $\alpha$
$\lambda$ , Å	$\lambda_1 = 1.54056$ , $\lambda_2 = 1.54439$
Scanning area, $2\theta$ (°)	3.0–90.9
Number of Reflections	105
$R_p$ , %	7.6%
$R_{wp}$ , %	9.5%
$R_{exp}$ , %	4.7%
$S = R_{wp}/R_{exp}$	2.02

**3-(3-метил-4-нитрозо-5-(4-толил)пиразол-1-ил)хиноксалин-2(1H)-он (19).**



Выход (метод А) 0.089 г (47%), выход (метод Б) 0.103 г (54%), Rf = 0.55 (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>3</sub>/CH<sub>3</sub>CN 2:1), голубые кристаллы, T<sub>пл</sub> = 218-220 °С (разл.) (EtOH). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (600 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>), δ, м. д.: 13.11 (с, 1H, NH), 7.89 (д, J = 8.1 Гц, 1H, Хинокс.-H), 7.71 (т, J = 8.3 Гц, 1H, Хинокс.-H), 7.64 (д, J = 8.1 Гц, 2H, 2,6-толил-H), 7.45 (т, J = 8.1 Гц, 1H, хинокс.-H), 7.41 (д, J = 8.3 Гц, 1H, Хинокс.-H), 7.32 (д, J = 8.0 Гц, 2H, 3,5-толил-H), 2.37 (с, 3H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-CH<sub>3</sub>), 2.21 (с, 3H, Pyr-CH<sub>3</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (150 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>), δ, м. д.: 158.46, 150.72, 146.61, 140.94, 133.20, 132.67, 130.12, 130.02, 129.49, 129.26, 124.43, 123.81, 115.90, 20.96, 13.31. ИК-спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 3050 (NH), 1662 (C=O), 1510, 1342 (N=O). Электронный спектр (EtOH), λ<sub>max</sub> (ε), нм: 696 (58) (N=O). Найдено, %: С 66.11, Н 4.35, N 20.22. С<sub>19</sub>H<sub>15</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 66.08, Н 4.38, N 20.28.

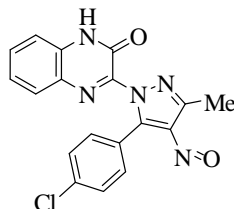
**3-(3-метил-4-нитрозо-5-(4-фторфенил)пиразол-1-ил)хиноксалин-2(1H)-он (20).**



Выход (метод А) 0.076 г (40%), выход (метод Б) 0.111 г (58%), Rf = 0.56 (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>3</sub>/CH<sub>3</sub>CN 2:1), бирюзовые кристаллы, T<sub>пл</sub> = 204-207 °С (EtOH). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (600 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>), δ, м. д.: 13.12 (с, 1H, NH), 7.36-7.88 (м, 8H, Ar-H), 2.22 (с, 3H, CH<sub>3</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (150 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>), δ, м. д.: 163.58 (д, J = 249.6 Гц), 158.33, 150.65, 146.19, 133.24, 132.61 (д, J = 9.2 Гц), 130.15, 129.22, 124.43, 123.25, 116.08 (д, J = 22.1 Гц), 115.91, 13.17 (CH<sub>3</sub>). Спектр ЯМР <sup>19</sup>F (564 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>), δ, м.д.: - 109.30. Электронный спектр (EtOH), λ<sub>max</sub> (ε), нм: 701

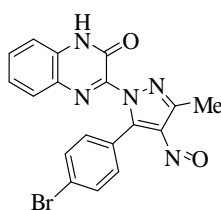
(55) (N=O). Найдено, %: С 61.83, Н 3.48, N 20.04.  $C_{18}H_{12}FN_5O_2$ . Вычислено, %: С 61.89, Н 3.46, N 20.05.

**3-(3-метил-4-нитрозо-5-(4-хлорфенил)пиразол-1-ил)хиноксалин-2(1H)-он (21).**



Выход (метод А) 0.074 г (37%), выход (метод Б) 0.070 г (35%),  $R_f = 0.58$  ( $C_6H_5CH_3/CH_3CN$  2:1), голубые кристаллы,  $T_{пл} = 222-224$  °С (разл.) (EtOH). Спектр ЯМР  $^1H$  (600 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 13.13 (уш. с, 1H, NH), 7.40-7.87 (м, 8H, Ar-H), 2.21 (с, 3H,  $CH_3$ ). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (150 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 158.37, 150.82, 146.18, 136.17, 133.34, 132.92, 131.99, 130.34, 129.42, 129.19, 125.78, 124.75, 116.11, 13.29. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 2990 (NH), 1690 (C=O), 1490, 1342 (N=O). Электронный спектр (EtOH),  $\lambda_{max}$  ( $\epsilon$ ), нм: 702 (48) (N=O). Масс спектр (70 eV),  $m/z$  ( $I_{отн}$ , %): 365 (100)  $[M]^+$ , 366 (22)  $[M+1]^+$ , 367 (34)  $[M+2]^+$ , 368 (7)  $[M+3]^+$ . Найдено, %: С 59.09, Н 3.29, N 19.10.  $C_{18}H_{12}ClN_5O_2$ . Вычислено, %: С 59.11, Н 3.31, N 19.15.

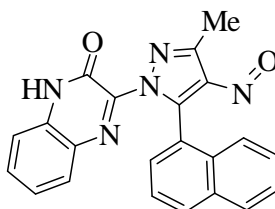
**3-(5-(4-бромфенил)-3-метил-4-нитрозопиразол-1-ил)хиноксалин-2(1H)-он (22).**



Выход (метод А) 0.110 г (49%), выход (метод Б) 0.112 г (50%),  $R_f = 0.64$  ( $C_6H_5CH_3/CH_3CN$  2:1), светло-зелёные кристаллы,  $T_{пл} = 236-237$  °С (разл.) (EtOH). Спектр ЯМР  $^1H$  (600 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 13.14 (уш. с, 1H, NH), 7.40-7.87 (с, 8H, Ar-H), 2.21 (с, 3H,  $CH_3$ ). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (150 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 158.30, 150.80, 146.17, 133.34, 132.91, 132.13, 130.35, 129.41, 126.15, 125.01, 124.74, 116.10, 13.28. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 2750 (NH), 1674 (C=O), 1501, 1342 (N=O). Электронный спектр (EtOH),  $\lambda_{max}$  ( $\epsilon$ ), нм: 703 (53) (N=O). Масс спектр (70 eV),  $m/z$

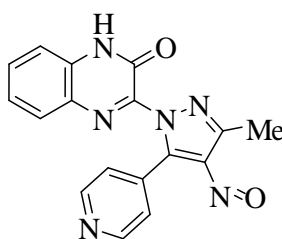
( $I_{\text{отн}}$ , %): 409 (100)  $[M]^+$ , 411 (99)  $[M + 2]^+$ , 412 (21)  $[M + 3]^+$ . Найдено, %: С 52.68, Н 2.95, N 17.03.  $C_{18}H_{12}BrN_5O_2$ . Вычислено, %: С 52.70, Н 2.95, N 17.07.

**3-(3-метил-4-нитрозо-5-(нафталин-1-ил)пиразол-1-ил)хиноксалин-2(1H)-он (23).**

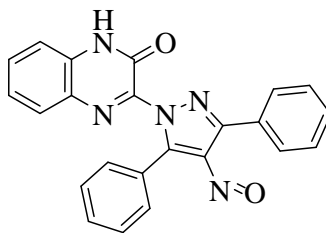


Выход (метод А) 0.093 г (44%), выход (метод Б) 0.082 г (39%),  $R_f = 0.58$  ( $C_6H_5CH_3/CH_3CN$  2:1), зелёные кристаллы,  $T_{пл} = 200-204$  °С (разл.) (EtOH). Спектр ЯМР  $^1H$  (600 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 12.92 (уш. с, 1H, NH), 7.26-8.10 (м, 11H, Ar-H), 2.41 (с, 3H,  $CH_3$ ). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (150 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 159.65, 145.93, 132.95, 132.54, 131.59, 131.07, 129.92, 129.89, 129.01, 128.34, 127.18, 126.61, 125.46, 125.11, 124.31, 124.27, 115.94, 13.16. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 3070 (NH), 1675 (C=O), 1508, 1349 (N=O). Электронный спектр (EtOH),  $\lambda_{max}$  ( $\epsilon$ ), нм: 700 (48) (N=O). Найдено, %: С 69.19, Н 3.99, N 18.35.  $C_{22}H_{15}N_5O_2$ . Вычислено, %: С 69.28, Н 3.96, N 18.36.

**3-(3-метил-4-нитрозо-5-(пиридин-4-ил)пиразол-1-ил)хиноксалин-2(1H)-он (24).**



Выход (метод Б) 0.045 г (25%),  $R_f = 0.15$  ( $C_6H_5CH_3/CH_3CN$  2:1), зелёные кристаллы,  $T_{пл} = 251-253$  °С (разл.) (EtOH). Спектр ЯМР  $^1H$  (600 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 7.40-8.72 (м, 8H, Ar-H), 2.24 (с, 3H,  $CH_3$ ). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (150 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 174.12, 158.00, 150.17, 145.57, 134.65, 132.72, 130.36, 129.64, 129.29, 124.22, 13.18. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 2700 (NH), 1685 (C=O), 1508, 1349 (N=O). Электронный спектр (EtOH),  $\lambda_{max}$  ( $\epsilon$ ), нм: 711 (47) (N=O). Найдено, %: С 61.45, Н 3.64, N 25.27.  $C_{17}H_{12}N_6O_2$ . Вычислено, %: С 61.44, Н 3.64, N 25.29.

**3-(4-нитрозо-3,5-дифенилпиразол-1-ил)хиноксалин-2(1H)-он (25).**

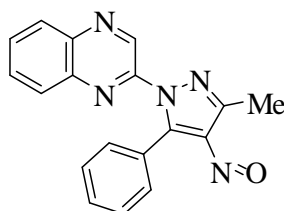
В реакционный сосуд помещали 3-гидразинилхиноксалин-2(1H)-он **3** (3.872 г, 22 ммоль), 2-гидроксимино-1,3-дифенилпропан-1,3-дион **13k** (6.123 г, 24.2 ммоль), ледяную уксусную кислоту (40мл) и перемешивали в течение 96 ч при комнатной температуре. Образовавшийся жёлтый осадок отфильтровывали, промывали уксусной кислотой (5 мл), затем суспендировали в этаноле (50 мл) и кипятили в течение 30 мин, после чего отфильтровывали и сушили. Полученный гидразон измельчали, суспендировали в ледяной уксусной кислоте (250 мл) и перемешивали при 80°C в течение 5 ч. Горячую реакцию массу отфильтровывали, а зелёный фильтрат выдерживали при комнатной температуре 24 ч. После окончания кристаллизации продукт отфильтровывали, промывали уксусной кислотой (2 мл) и сушили. Выход 1.73 г (20 %),  $R_f = 0.71$  ( $C_6H_5CH_3/CH_3CN$  2:1), светло-зелёный порошок,  $T_{пл} = 238-240$  °C (разл.) (EtOH). Спектр ЯМР  $^1H$  (600 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 13.13 (уш. с, 1H, NH), 7.89 (д,  $J = 8.2$  Гц, 1H, Ar-H), 7.83 (д,  $J = 7.8$  Гц, 2H, Ar-H), 7.71 (т,  $J = 8.0$  Гц, 1H, Ar-H), 7.61 (д,  $J = 7.3$  Гц, 2H, Ar-H), 7.39-7.56 (м, 8H, Ar-H). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (150 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 156.57, 146.51, 146.38, 132.83, 130.88, 130.18, 130.09, 129.32, 128.93, 128.65, 128.55, 127.67, 126.35, 125.21, 124.45. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 2995 (NH), 1681 (C=O), 1487, 1342 (N=O). Электронный спектр (EtOH),  $\lambda_{max}$  ( $\epsilon$ ), нм: 731 (53) (N=O). Найдено, %: C 70.16, H 3.86, N 17.83.  $C_{23}H_{15}N_5O_2$ . Вычислено, %: C 70.22, H 3.84, N 17.80.

**Общая методика синтеза хиноксалилзамещённых 4-нитрозопиразолов (26-32).**

В реакционный сосуд помещали 2-гидразинилхиноксалин **6** (0.088г, 0.55 ммоль), соответствующий 2-гидроксимино-1,3-бутандион **13b-13f**, **13h**, **13i** (0.55 ммоль) и ледяную уксусную кислоту (2 мл). Реакционную массу перемешивали в

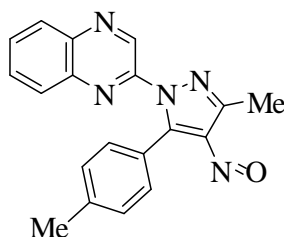
течение 1 ч при 25 °С, затем добавляли 4 мл уксусной кислоты и перемешивали дополнительно 5 ч при 80 °С. После охлаждения до комнатной температуры реакционную массу выливали в воду (25 мл) и экстрагировали (CHCl<sub>3</sub>, 2\*10 мл). Объединённые экстракты промывали 5% водным NaHCO<sub>3</sub> (10 мл), затем насыщенным раствором NaCl (10 мл) и сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После упаривания растворителя продукт очищали на колонке (D = 10 мм) с силикагелем (70-230 mesh), используя в качестве элюента смесь толуол-ацетонитрил (градиент 25:0 - 25:1).

### 2-(3-метил-4-нитрозо-5-фенилпиразол-1-ил)хиноксалин (26).



Выход 0.135 г (78%), бирюзовые кристаллы, Тпл = 156-158 °С (CCl<sub>4</sub>). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д.: 9.14 (с, 1H, 3-Хинокс.-H), 8.16 (м, 1H, Ar-H), 7.75-7.87 (м, 5H, Ar-H), 7.56 (м, 1H, Ar-H), 7.48 (м, 2H, Ar-H), 2.36 (с, 3H, CH<sub>3</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д.: 159.55, 153.26, 145.61, 141.77, 141.04 (3C-Хинокс.), 140.22, 137.68, 131.43, 131.35, 130.84, 130.71, 129.45, 129.30, 128.62, 127.32, 13.78 (CH<sub>3</sub>). Электронный спектр (CHCl<sub>3</sub>), λ<sub>max</sub> (ε), нм: 709 (62) (N=O). Вычислено, %: C 68.56, H 4.16, N 22.21. C<sub>18</sub>H<sub>13</sub>N<sub>5</sub>O. Найдено, %: C 68.54, H 4.11, N 22.47.

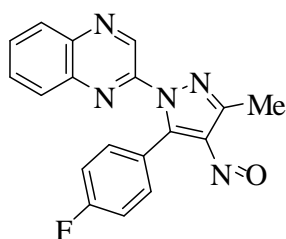
### 2-(3-метил-4-нитрозо-5-(4-толил)пиразол-1-ил)хиноксалин (27).



Выход 0.118 г (65%), зелёные кристаллы, Тпл = 132-134 °С (CCl<sub>4</sub>). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д.: 9.03 (с, 1H, 3-Хинокс.-H), 8.15 (м, 1H, Хинокс.-

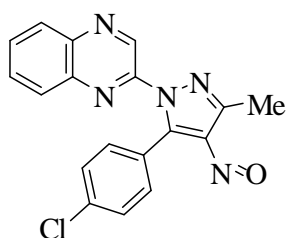
H), 7.96 (м, 1H, Хинокс.-H), 7.82 (м, 2H, Хинокс.-H), 7.65 (д,  $J = 8.2$  Гц, 2H, 2,6-Толил-H), 7.28 (д,  $J = 7.9$  Гц, 2H, 3,5-Толил-H), 2.43 (с, 3H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-CH<sub>3</sub>), 2.35 (с, 3H, Pуг-CH<sub>3</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (150 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д.: 159.58, 153.43, 145.73, 141.77 (3C- Хинокс.), 141.34, 141.28, 140.43, 137.78, 131.42, 131.31, 130.88, 129.49, 129.45, 129.41, 124.10, 21.69 (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-CH<sub>3</sub>), 13.82 (Pуг-CH<sub>3</sub>). Электронный спектр (CHCl<sub>3</sub>), λ<sub>max</sub> (ε), нм: 706 (62) (N=O). Вычислено, %: С 69.29, Н 4.59, N 21.26. С<sub>19</sub>H<sub>15</sub>N<sub>5</sub>O. Найдено, %: С 69.22, Н 4.57, N 21.18.

**2-(3-метил-4-нитрозо-5-(4-фторфенил)пиразол-1-ил)хиноксалин (28).**



Выход 0.117 г (64%), голубые кристаллы, Тпл = 148-150 °С (CCl<sub>4</sub>). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (600 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д.: 9.30 (с, 1H, 3-Хинокс.-H), 8.17 (м, 1H, Ar-H), 7.77-7.85 (м, 5H, Ar-H), 7.19 (м, 2H, Ar-H), 2.36 (с, 3H, CH<sub>3</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (150 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д.: 164.34 (д,  $J = 252.1$  Гц), 159.59, 145.58, 141.81 (3C-Хинокс.), 140.90, 140.01, 137.74, 133.55 (д,  $J = 8.7$  Гц), 131.55, 130.89, 129.51, 129.20, 123.54, 115.84 (д,  $J = 22.2$  Гц), 13.74 (CH<sub>3</sub>). Спектр ЯМР <sup>19</sup>F (564 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: -108.98. Электронный спектр (CHCl<sub>3</sub>), λ<sub>max</sub> (ε), нм: 709 (65) (N=O). Вычислено, %: С 64.86, Н 3.63, N 21.01. С<sub>18</sub>H<sub>12</sub>FN<sub>5</sub>O. Найдено, %: С 64.77, Н 3.62, N 20.89.

**2-(3-метил-4-нитрозо-5-(4-хлорфенил)пиразол-1-ил)хиноксалин (29).**

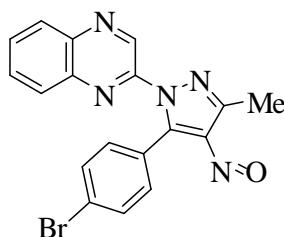


Выход 0.124 г (65%), зелёные кристаллы, Тпл = 160-162 °С (CCl<sub>4</sub>). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (600 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д.: 9.29 (с, 1H, 3-Хинокс.-H), 8.17 (д,  $J = 8.9$  Гц, 1H, Ar-H), 7.82 (м, 3H, Ar-H), 7.73 (д,  $J = 8.5$  Гц, 2H, Ar-H), 7.48 (д,  $J = 8.5$  Гц, 2H,



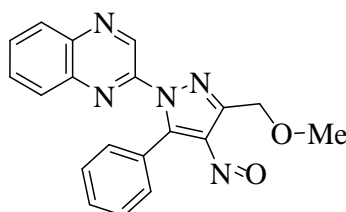
Ar-H), 2.35 (с, 3H, CH<sub>3</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д.: 159.46, 151.99, 145.51, 141.83 (3C-Хинокс.), 140.81, 139.95, 137.73, 137.14, 132.70, 131.57, 130.89, 129.51, 129.19, 128.82, 125.97, 13.70 (CH<sub>3</sub>). Электронный спектр (CHCl<sub>3</sub>), λ<sub>max</sub> (ε), нм: 711 (63) (N=O). Масс спектр (70 eV), m/z (I<sub>отн</sub>, %): 349 (100) [M]<sup>+</sup>, 350 (24) [M + 1]<sup>+</sup>, 351 (34) [M + 2]<sup>+</sup>, 352 (8) [M + 3]<sup>+</sup>. Вычислено, %: C 61.81, H 3.46, N 20.02. C<sub>18</sub>H<sub>12</sub>ClN<sub>5</sub>O. Найдено, %: C 61.82, H 3.42, N 19.98.

### 2-(5-(4-бромфенил)-3-метил-4-нитрозопиразол-1-ил)хиноксалин (30).



Выход 0.16 г (74%), зелёные кристаллы, T<sub>пл</sub> = 160-162 °C (CCl<sub>4</sub>). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д.: 9.30 (с, 1H, 3-Хинокс.-H), 8.18 (д, J = 7.6 Гц, 1H, Ar-H), 7.81-7.85 (м, 3H, Ar-H), 7.65 (м, J = 8.6 Гц, 4H, Ar-H), 2.35 (с, 3H, CH<sub>3</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д.: 159.40 (4C-Пур), 145.51, 141.85 (3C-Хинокс.), 140.80, 139.96, 137.76 (3C-Пур), 132.88, 131.78, 131.59, 130.91, 129.52, 129.21, 126.47, 125.50, 13.70 (CH<sub>3</sub>). Электронный спектр (CHCl<sub>3</sub>), λ<sub>max</sub> (ε), нм: 711 (64) (N=O). Масс спектр (70 eV), m/z (I<sub>отн</sub>, %): 393 (99) [M]<sup>+</sup>, 395 (100) [M + 2]<sup>+</sup>, 396 (20) [M + 3]<sup>+</sup>. Вычислено, %: C 54.84, H 3.07, N 17.76. C<sub>18</sub>H<sub>12</sub>BrN<sub>5</sub>O. Найдено, %: C 54.81, H 3.08, N 17.71.

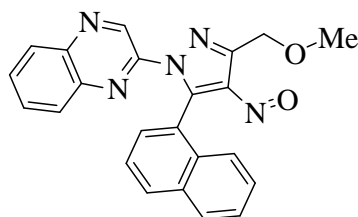
### 2-(3-(метоксиметил)-5-(фенил)-4-нитрозопиразол-1-ил)хиноксалин (31).



Выход 0.164 г (86%), бирюзовые кристаллы, T<sub>пл</sub> = 106-108 °C (CCl<sub>4</sub>). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д.: 9.28 (с, 1H, 3-Хинокс.-H), 8.17 (м, 1H, Ar-H), 7.79-7.84 (м, 5H, Ar-H), 7.56 (м, 1H, Ar-H), 7.48 (м, 2H, Ar-H), 4.52 (с, 2H,

$\text{CH}_2\text{-OCH}_3$ ), 3.56 (с, 3H,  $\text{CH}_2\text{-OCH}_3$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 158.62, 153.69, 145.56, 141.93, 141.15 (3C-Хинокс.), 140.06, 138.08, 131.46, 131.39, 130.97, 130.81, 129.49, 129.29, 128.61, 127.15, 67.78 ( $\text{CH}_2\text{-OCH}_3$ ), 59.56 ( $\text{CH}_2\text{-OCH}_3$ ). Электронный спектр ( $\text{CHCl}_3$ ),  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\epsilon$ ), нм: 701 (63) (N=O). Вычислено, %: C 66.08, H 4.38, N 20.28.  $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_2$ . Найдено, %: C 66.09, H 4.38, N 20.21.

**2-(3-(метоксиметил)-5-(нафталин-1-ил)-4-нитропиразол-1-ил)хиноксалин (32).**



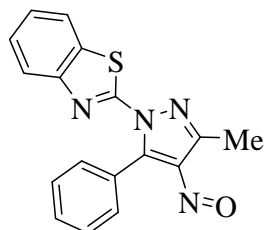
Выход 0.116 г (53%), зелёные кристаллы, Тпл = 140-142  $^{\circ}\text{C}$  ( $\text{CCl}_4$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 9.43 (с, 1H, 3-Хинокс.-H), 8.10 (д,  $J = 8.3$  Гц, 1H, Ar-H), 8.03 (м, 1H, Ar-H), 7.96 (д,  $J = 8.2$  Гц, 1H, Ar-H), 7.89 (м, 1H, Ar-H), 7.18-7.69 (м, 7H, Ar-H), 4.65 (с, 2H,  $\text{CH}_2\text{-OCH}_3$ ), 3.64 (с, 3H,  $\text{CH}_2\text{-OCH}_3$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 159.60 (4C-Pyr), 151.51, 145.22, 141.51, 139.87 (3C-Хинокс.), 139.70, 138.91 (3C-Pyr), 133.53, 132.70, 131.15, 131.05, 130.52, 130.27, 129.24, 128.97, 128.76, 127.41, 126.53, 125.71, 125.20, 125.15, 67.74 ( $\text{CH}_2\text{-OCH}_3$ ), 59.67 ( $\text{CH}_2\text{-OCH}_3$ ). Электронный спектр ( $\text{CHCl}_3$ ),  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\epsilon$ ), нм: 704 (54) (N=O). Вычислено, %: C 69.86, H 4.33, N 17.71.  $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_2$ . Найдено, %: C 69.84, H 4.35, N 17.66.

**Общая методика синтеза 1-бензотиазолилзамещённых 4-нитропиразолов (36-40).**

В реакционный сосуд помещали 2-гидразинилбензотиазол (0.182 г, 1.1 ммоль), соответствующий 1-арил-2-гидроксиминобутан-1,3-дион **13b-f** (1.1 ммоль) и ледяную уксусную кислоту (1 мл). Реакционную массу перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем при 60  $^{\circ}\text{C}$  1 ч и при 80  $^{\circ}\text{C}$  30 мин. Полученную жёлтую суспензию кипятили при интенсивном перемешивании 2 ч,

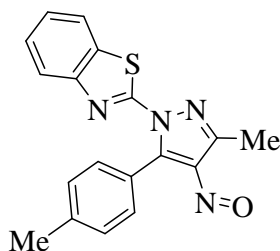
затем охлаждали, осадок зелёного цвета отфильтровывали, промывали водой (10 мл), сушили и хроматографировали на колонке (D = 10 мм) с силикагелем (70-230 mesh), используя толуол в качестве элюента.

**2-(3-метил-4-нитрозо-5-фенилпиразол-1-ил)бензо[d]тиазол 36.**



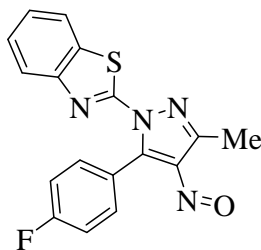
Выход 0.229 г (65 %), зелёные кристаллы, Тпл = 201-203 °С (CCl<sub>4</sub>). ИК-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1551, 1349 (N=O). Электронный спектр (CHCl<sub>3</sub>),  $\lambda_{\max}$  ( $\epsilon$ ), нм: 712 (68) (N=O). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д.: 2.32 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 7.40-7.93 (м, 9H<sub>аром</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д.: 13.71, 121.51, 123.87, 126.03, 126.25, 126.89, 128.30, 131.15, 131.87, 134.00, 150.65, 158.73, 159.58. Найдено, %: С 63.77, Н 3.78, N 17.40, S 9.99. С<sub>17</sub>Н<sub>12</sub>Н<sub>4</sub>OS. Вычислено, %: С 63.73, Н 3.78, N 17.49, S 10.01.

**2-(3-метил-4-нитрозо-5-*p*-толилпиразол-1-ил)бензо[d]тиазол 37.**



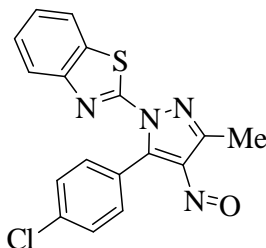
Выход 0.139 г (38 %), зелёные кристаллы, Тпл = 198-200 °С (CCl<sub>4</sub>). Электронный спектр (CHCl<sub>3</sub>),  $\lambda_{\max}$  ( $\epsilon$ ), нм: 710 (63) (N=O). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д.: 2.30 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.49 (с, 3H, PhCH<sub>3</sub>), 7.36-7.86 (м, 8H<sub>аром</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д.: 159.66, 158.79, 153.58, 150.65, 141.69, 138.10, 134.03, 131.85, 129.06, 126.82, 125.97, 123.87, 123.13, 121.47, 21.82, 13.69. Найдено, %: С 64.56, Н 4.18, N 16.81, S 9.51. С<sub>18</sub>Н<sub>14</sub>Н<sub>4</sub>OS. Вычислено, %: С 64.65, Н 4.22, N 16.75, S 9.59.

**2-(3-метил-4-нитрозо-5-(4-фторфенил)пиразол-1-ил)бензо[d]тиазол 38.**



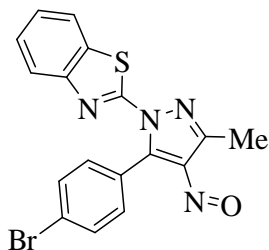
Выход 0.189 г (51 %), зелёные кристаллы, Тпл = 181-183 °С (CCl<sub>4</sub>). Электронный спектр (CHCl<sub>3</sub>), λ<sub>max</sub> (ε), нм: 713 (62) (N=O). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 2.31 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 7.36-7.86 (м, 8H<sub>аром</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 13.65, 115.57 (d, J = 22.2 Hz), 121.54, 122.33, 123.81, 126.09, 126.96, 133.90, 134.18 (d, J = 8.7 Hz), 138.18, 150.70, 152.19, 158.91, 159.55, 164.69 (d, J = 252.2 Hz). Найдено, %: С 60.39, Н 3.26, N 16.55, S 9.52. C<sub>17</sub>H<sub>11</sub>FN<sub>4</sub>OS. Вычислено, %: С 60.34, Н 3.28, N 16.56, S 9.48.

**2-(3-метил-4-нитрозо-5-(4-хлорфенил)пиразол-1-ил)бензо[d]тиазол 39.**



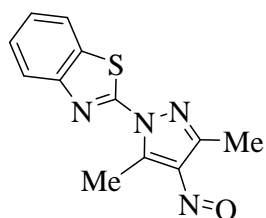
Выход 0.14 г (36 %), зелёные кристаллы, Тпл = 214-216 °С (CCl<sub>4</sub>). ИК-спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 1551, 1340 (N=O). Электронный спектр (CHCl<sub>3</sub>), λ<sub>max</sub> (ε), нм: 715 (60) (N=O). Масс-спектр, m/z (I<sub>отн</sub>, %): 356 (40) [M+2]<sup>+</sup>, 355 (23) [M+1]<sup>+</sup>, 354 (100) [M]<sup>+</sup>. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 2.31 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 7.41-7.90 (м, 8H<sub>аром</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 13.63, 121.55, 123.85, 124.77, 126.12, 126.98, 128.58, 133.27, 133.90, 137.63, 138.19, 143.37, 150.71, 158.89, 159.40. Найдено, %: С 57.48, Н 3.11, N 15.81, S 9.09. C<sub>17</sub>H<sub>11</sub>ClN<sub>4</sub>OS. Вычислено, %: С 57.55, Н 3.12, N 15.79, S 9.04.

**2-(5-(4-бромфенил)-3-метил-4-нитрозопиразол-1-ил)бензо[d]тиазол 40.**



Выход 0.167 г (38 %), зелёные кристаллы, Тпл = 224-226 °С (CCl<sub>4</sub> – CHCl<sub>3</sub>). Электронный спектр (CHCl<sub>3</sub>), λ<sub>max</sub> (ε), нм: 715 (64) (N=O). Масс-спектр, m/z (I<sub>отн.</sub>, %): 401 (19) [M+3]<sup>+</sup>, 400 (100) [M+2]<sup>+</sup>, 398 (92) [M]<sup>+</sup>. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (600 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 2.30 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 7.41-7.87 (м, 8H<sub>аром</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (150 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 13.63, 121.54, 123.85, 125.22, 126.07, 126.12, 126.98, 131.52, 133.42, 133.87, 138.17, 150.69, 151.88, 158.86, 159.30. Найдено, %: С 51.20, Н 2.78, N 13.98, S 8.00. C<sub>17</sub>H<sub>11</sub>BrN<sub>4</sub>OS. Вычислено, %: С 51.14, Н 2.78, N 14.03, S 8.03.

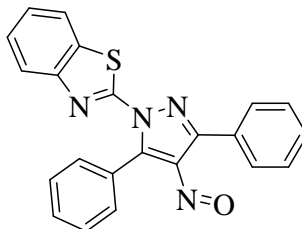
**2-(3,5-диметил-4-нитрозопиразол-1-ил)бензо[d]тиазол 41.**



В реакционный сосуд загружали 2-гидразинилбензотиазол (0.1 г, 0.61 ммоль), 3-гидроксиминопентан-2,4-дион **13a** (0.079 г, 0.61 ммоль) и 1 мл ледяной уксусной кислоты. Реакционную массу перемешивали в течение 6 мин при нагревании на водяной бане (65-70 °С), затем образовавшуюся суспензию разбавляли водой (5 мл) и высаливали хлоридом натрия (0.06 г). Полученный осадок отфильтровывали, промывали водой (10 мл) и сушили. Продукт очищали методом колоночной хроматографии, в качестве элюента использовали толуол. Выход 0.028 г (18 %), зелёные кристаллы, Тпл = 153-154 °С (CCl<sub>4</sub>). ИК-спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 1560, 1340 (N=O). Электронный спектр (CHCl<sub>3</sub>), λ<sub>max</sub> (ε), нм: 699 (66) (N=O). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (600 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 2.33 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.61 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 7.42-8.02 (м, 4H<sub>аром</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (150 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 12.35 (CH<sub>3</sub>), 13.41 (CH<sub>3</sub>), 121.63, 123.42, 125.79, 126.96, 133.19, 151.47, 160.36, 160.55. Найдено, %: С

55.63, H 3.88, N 21.76, S 12.44.  $C_{12}H_{10}N_4OS$ . Вычислено, %: C 55.80, H 3.90, N 21.69, S 12.41.

### 2-(4-нитрозо-3,5-дифенилпиразол-1-ил)бензо[d]тиазол 42.



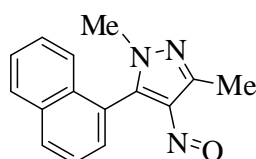
Раствор 2-гидроксимино-1,3-дифенилпропан-1,3-диона **13k** (0.417 г, 1.65 ммоль), 2-гидразинилбензотиазола (0.182 г, 1.1 ммоль) и трифторуксусной кислоты (0.01 мл) в этаноле (3 мл) кипятили при перемешивании в течение 7.5 ч, затем растворитель упаривали. Полученный остаток растворяли в ледяной уксусной кислоте (1 мл) и кипятили при перемешивании в течение 2 ч. После охлаждения смесь выливали в воду и отделяли смолу, которую хроматографировали на колонке с силикагелем (70-230 mesh, элюент толуол). Выход 0.118 г (28 %), светло-зелёные кристаллы, Тпл = 182-184 °С (разл.) ( $CCl_4$ ). Электронный спектр ( $CHCl_3$ ),  $\lambda_{max}$  ( $\epsilon$ ), нм: 745 (67) (N=O). Спектр ЯМР  $^1H$  (600 МГц,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 7.40-7.77 (м, 11 $H_{аром}$ ), 7.85 (д, 1 $H_{аром}$ ,  $J$  7.7 Гц), 7.98-8.00 (м, 2 $H_{аром}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (150 МГц,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 121.50, 123.95, 126.08, 126.29, 126.87, 128.31, 128.64, 129.13, 129.44, 129.91, 130.52, 130.91, 131.36, 134.24, 141.93, 143.38, 145.39, 150.70, 157.88, 158.85. Найдено, %: C 69.15, H 3.67, N 14.60, S 8.37.  $C_{22}H_{14}N_4OS$ . Вычислено, %: C 69.09, H 3.69, N 14.65, S 8.38.

### Циклоконденсация 2-гидроксимино-1-(нафталин-1-ил)бутан-1,3-диона **13g** с моноалкилгидразинами (схема 2.9, стр. 48).

К раствору 2-гидроксимино-1-(нафталин-1-ил)бутан-1,3-диона **13g** (1 г, 4.15 ммоль) в этаноле (8 мл) в течение 15 мин прикапывали соответствующий алкилгидразин (5.81 ммоль) при 45 °С. Зелёную реакцию массу продолжали перемешивать в течение 1 ч при комнатной температуре, затем ещё 4 ч при 0-10 °С. Полученную суспензию выдерживали 24 ч при -15 °С, после чего

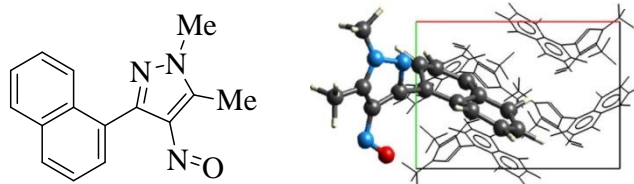
отфильтровывали сине-зелёные кристаллы 3-арилзамещённого изомера **34'**, промывали охлаждённым до  $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$  50% водным этанолом (5 мл). Фильтрат выливали в воду (80 мл), высаливали хлоридом натрия и отделяли зелёную смолу, которую хроматографировали на колонке с силикагелем (элюент этилацетат-гептан, 1:5). В результате получали 5-арилзамещённый изомер **34** и дополнительное количество 3-арилзамещённого изомера 1-алкил-4-нитрозопиразола **34'**.

### 1,3-диметил-5-(нафталин-1-ил)-4-нитрозо-1H-пиразол (**34'а**).



Выход 0.037 г (4%), синее масло. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 7.54 - 8.12 (м, 7H; Ar-H), 3.67 (с, 3H;  $\text{CH}_3$ ), 2.45 (уш. с, 3H;  $\text{CH}_3$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 160.61 (C4, Pyr), 133.51, 131.82, 130.84, 129.62, 128.66, 127.45, 126.51, 125.01, 124.57, 124.47, 124.43, 36.83 (1-Pyr- $\text{CH}_3$ ), 13.10 (3-Pyr- $\text{CH}_3$ ). ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1511, 1334 (N=O). Электронный спектр (EtOH),  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\epsilon$ ), нм: 684 (70) (N=O), 294 (18230). Масс спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %):  $m/z$  (%): 251 (14)  $[\text{M}]^+$ , 248 (100), 143 (55), 127 (41). Вычислено, %: C 71.70, H 5.21, N 16.72.  $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}$ . Найдено, %: C 71.64, H 5.09, N 16.81.

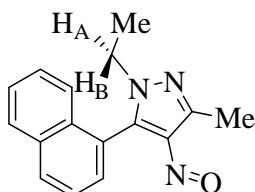
### 1,5-диметил-3-(нафталин-1-ил)-4-нитрозо-1H-пиразол (**34а**).



Выход 0.43 г (42%), сине-зелёные кристаллы,  $T_{\text{пл}} = 115\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 7.43-7.99 (м, 7H, Ar-H), 3.98 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.80 (уш. с, 3H,  $\text{CH}_3$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 159.91 (C4, Pyr), 133.47, 131.75, 129.54, 129.06, 128.25, 126.37, 125.76, 125.33, 124.89, 35.98 (1-Pyr- $\text{CH}_3$ ), 10.27 (5-Pyr- $\text{CH}_3$ ). ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1500, 1325 (N=O). Электронный спектр (EtOH),  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\epsilon$ ), нм: 685 (57) (N=O), 292 (12580). Масс спектр (70 eV),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %):

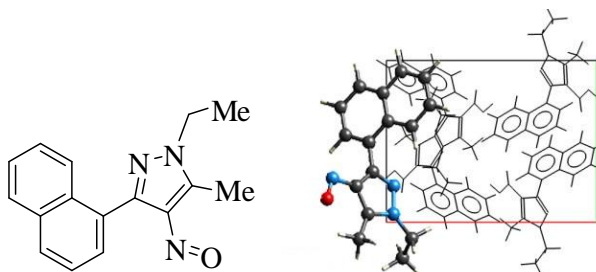
251 (1.10)  $[M]^+$ , 235 (17.42)  $[M - O]^+$ , 234 (100)  $[M - OH]^+$ , 153 (7.71). Вычислено, %: C 71.70, H 5.21, N 16.72.  $C_{15}H_{13}N_3O$ . Найдено, %: C 71.74, H 5.18, N 16.79.

**3-метил-5-(нафталин-1-ил)-4-нитрозо-1-этил-1H-пиразол (34'б).**



Выход 0.15 г (14%), синее масло. Спектр ЯМР  $^1H$  (600 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 7.49-8.24 (м, 7H, Ar-H), 3.93 (секст,  $^3J_{H,H}=7.1$  Hz, 1H,  $H_A-CH_B-CH_3$ ), 3.84 (секст,  $^3J_{H,H}=7.1$  Hz, 1H,  $H_A-CH_B-CH_3$ ), 2.37 (уш.с, 3H,  $CH_3$ ), 1.26 (т,  $^3J_{H,H}=7.2$  Hz, 3H,  $CH_2-CH_3$ ). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (150 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 161.37 (C4, Pyr), 133.35, 132.03, 131.00, 129.81, 128.94, 127.95, 127.01, 125.73, 124.80, 124.75, 44.75 (1-Pyr- $CH_2-CH_3$ ), 14.96 (1-Pyr- $CH_2-CH_3$ ), 13.42 (3-Pyr- $CH_3$ ). ИК-спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 1500, 1332 (N=O). Электронный спектр (EtOH),  $\lambda_{max}$  ( $\epsilon$ ), нм: 685 (81) (N=O), 295 (18100). Масс спектр,  $m/z$  ( $I_{отн}$ , %): 265 (100)  $[M]^+$ , 264 (50)  $[M-H]^+$ . Вычислено, %: C 72.43, H 5.70, N 15.84.  $C_{16}H_{15}N_3O$ . Найдено, %: C 72.56, H 5.56, N 15.74.

**5-метил-3-(нафталин-1-ил)-4-нитрозо-1-этил-1H-пиразол (34б).**

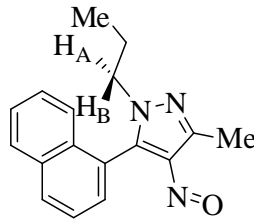


Выход 0.51 г (46%), синие-зелёные кристаллы,  $T_{пл} = 108$  °C. Спектр ЯМР  $^1H$  (600 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 7.44-8.07 (м, 7H, Ar-H), 4.30 (к,  $^3J_{H,H}=7.2$  Hz, 2H,  $CH_2-CH_3$ ), 2.84 (уш.с, 3H,  $CH_3$ ), 1.47 (т,  $^3J_{H,H}=7.2$  Hz, 3H,  $CH_2-CH_3$ ). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (150 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 160.51 (C4, Pyr), 131.63, 130.41, 129.55, 129.12, 128.60, 126.87, 126.35, 125.44, 44.17 (1-Pyr- $CH_2-CH_3$ ), 14.59 (5-Pyr- $CH_3$ ), 10.06 (1-Pyr- $CH_2-CH_3$ ). ИК-спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 1346, 1500 (N=O). Электронный спектр (EtOH),  $\lambda_{max}$  ( $\epsilon$ ), нм: 685 (80) (N=O), 295 (23100). Масс спектр (70 eV),  $m/z$  ( $I_{отн}$ , %): 265 (1.50)  $[M]^+$ , 235 (24.35)  $[M - O]^+$ , 234 (100)  $[M - OH]^+$ , 179 (7.51), 153 (10.91), 42



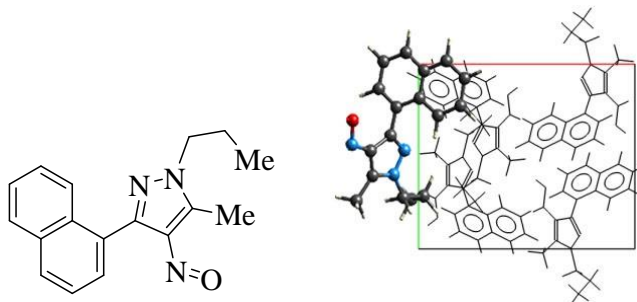
(12.71). Вычислено, %: С 72.43, Н 5.70, N 15.84.  $C_{16}H_{15}N_3O$ . Найдено, %: С 72.48, Н 5.41, N 15.80.

**3-метил-5-(нафталин-1-ил)-4-нитрозо-1-пропил-1Н-пиразол (34'с).**



Выход 0.09 г (8%), синее масло. Спектр ЯМР  $^1H$  (600 MHz, DMSO-d6),  $\delta$ , м.д.: 7.49-8.12 (м, 7H, Ar-H), 3.95 (квинт,  $^3J_{H,H}=6.8$  Hz, 1H,  $H_A-CH_B-CH_2-CH_3$ ), 3.73 (квинт,  $^3J_{H,H}=7.0$  Hz, 1H,  $H_A-CH_B-CH_2-CH_3$ ), 2.36 (уш. с, 3H,  $CH_3$ ), 1.70 (м,  $J_{H,H}=7.1$  Hz, 2H,  $CH_2-CH_2-CH_3$ ), 0.67 (т,  $^3J_{H,H}=7.4$  Hz, 3H,  $CH_2-CH_2-CH_3$ ). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (150 MHz, DMSO-d6),  $\delta$ , м.д.: 161.28 (C4, Pyr), 133.35, 132.06, 131.00, 129.94, 128.93, 127.91, 126.98, 125.68, 124.83, 124.77, 51.06 (1-Pyr- $CH_2-CH_2-CH_3$ ), 22.34 (1-Pyr- $CH_2-CH_2-CH_3$ ), 13.38 (3-Pyr- $CH_3$ ), 11.05 (1-Pyr- $CH_2-CH_2-CH_3$ ). ИК-спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 1511, 1334 (N=O). Электронный спектр (EtOH),  $\lambda_{max}$  ( $\epsilon$ ), нм: 681 (48) (N=O), 293 (19300). Масс спектр, m/z ( $I_{отн}$ , %): 279 (9)  $[M]^+$ , 278 (43)  $[M-H]^+$ , 143 (100), 127 (16)  $[C_{10}H_7]^+$ . Вычислено, %: С 73.10, Н 6.13, N 15.04.  $C_{17}H_{17}N_3O$ . Найдено, %: С 73.22, Н 6.08, N 14.97.

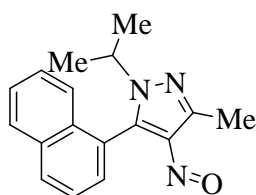
**5-метил-3-(нафталин-1-ил)-4-нитрозо-1-пропил-1Н-пиразол (34с).**



Выход 0.6 г (53%), сине-зелёные кристаллы,  $T_{пл} = 106$  °C. Спектр ЯМР  $^1H$  (600 MHz, DMSO-d6),  $\delta$ , м.д.: 7.44-8.08 (м, 7H, Ar-H), 4.24 (т,  $^3J_{H,H}=7.1$  Hz, 2H,  $CH_2-CH_2-CH_3$ ), 2.84 (уш.с, 3H,  $CH_3$ ), 1.92 (секст,  $^3J_{H,H}=7.3$  Hz, 2H,  $CH_2-CH_2-CH_3$ ), 0.97 (т,  $^3J_{H,H}=7.4$  Hz, 3H,  $CH_2-CH_2-CH_3$ ). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (150 MHz, DMSO-d6),  $\delta$ , м.д.: 160.46 (C4, Pyr), 133.30, 131.65, 129.56, 129.09, 128.62, 126.89, 126.35, 125.44,

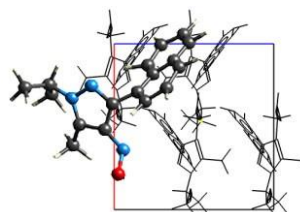
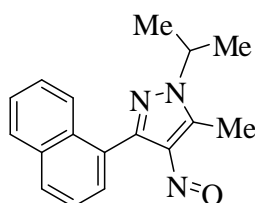
125.41, 50.40 (1-Pyr-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 22.50 (5-Pyr-CH<sub>3</sub>), 11.19 (1-Pyr-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 10.21 (1-Pyr-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>). ИК-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1344, 1500 (N=O). Электронный спектр (EtOH),  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\epsilon$ ), нм: 680 (51) (N=O), 293 (12800). Масс спектр (70 eV), m/z ( $I_{\text{отн}}$ , %): 279 (1.40) [M]<sup>+</sup>, 263 (23.72) [M - O]<sup>+</sup>, 262 (100) [M - OH]<sup>+</sup>, 179 (11.61), 153 (7.61), 42 (9.81). Вычислено, %: C 73.10, H 6.13, N 15.04. C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O. Найдено, %: C 73.17, H 6.11, N 15.10.

**1-изопропил-3-метил-5-(нафталин-1-ил)-4-нитрозо-1H-пиразол (34'd).**



Выход 0.26 г (22%), синие кристаллы, T<sub>пл</sub> = 116 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д.: 7.50-8.11 (м, 7H, Ar-H), 4.21 (септ, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 6.6 Hz, 1H, CH), 2.48 (уш.с, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.47 (д, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 6.7 Hz, 3H, CH-(CH<sub>3</sub>)CH<sub>3</sub>'), 1.45 (д, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 6.7 Hz, 3H, (CH<sub>3</sub>)CH<sub>3</sub>'). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д.: 160.74 (C4, Pyr), 133.47, 132.33, 130.52, 130.32, 129.02, 128.51, 127.50, 127.21, 126.50, 125.01, 124.64, 124.05, 50.98 (1-Pyr-CH-(CH<sub>3</sub>)CH<sub>3</sub>), 22.49 (1-Pyr-CH-(CH<sub>3</sub>)CH<sub>3</sub>), 21.53 (1-Pyr-CH-(CH<sub>3</sub>)CH<sub>3</sub>), 13.35 (3-Pyr-CH<sub>3</sub>). ИК-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1332, 1536 (N=O). Электронный спектр (EtOH),  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\epsilon$ ), нм: 682 (45) (N=O), 296 (12300). Масс спектр (70 eV), m/z ( $I_{\text{отн}}$ , %): 279 (31.93) [M]<sup>+</sup>, 263 (23.52) [M - O]<sup>+</sup>, 262 (100) [M - OH]<sup>+</sup>, 179 (10.61). Вычислено, %: C 73.10, H 6.13, N 15.04. C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O. Найдено, %: C 72.96, H 6.21, N 15.34.

**1-изопропил-5-метил-3-(нафталин-1-ил)-4-нитрозо-1H-пиразол (34d).**



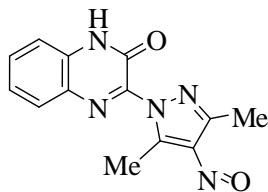
Выход 0.53 г (46%), сине-зелёные кристаллы, T<sub>пл</sub> = 130 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д.: 7.43-7.98 (м, 7H, Ar-H), 4.67 (септ, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 6.7 Hz, 1H,

CH), 2.81 (уш.с, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.66 (д, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub>= 6.7 Hz, 6H, CH-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 159.96 (C4, Pyr), 133.55, 131.78, 129.43, 129.22, 128.61, 128.23, 126.28, 125.70, 125.45, 124.92, 50.22 (CH-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 21.82 (CH-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 9.90 (5-Pyr-CH<sub>3</sub>). ИК-спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 1330, 1532 (N=O). Электронный спектр (EtOH), λ<sub>max</sub> (ε), нм: 682 (84) (N=O), 294 (16700). Масс спектр (70 eV), m/z (I<sub>отн</sub>, %): 279 (2.3) [M]<sup>+</sup>, 263 (20.22) [M - O]<sup>+</sup>, 262 (100) [M - OH]<sup>+</sup>, 179 (21.13), 153 (9.11). Вычислено, %: C 73.10, H 6.13, N 15.04. C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O. Найдено, %: C 73.15, H 6.09, N 15.12.

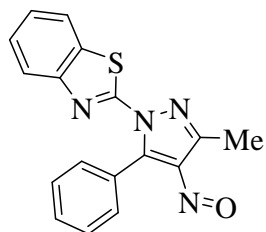
Данные о кристаллической структуре нитропиразолов **34a-d** депонированы в CSD (Deposition Numbers 1975806-1975808, 1976877).

### Синтезы 1-гетарил-4-нитропиразолов для изучения свойств.

#### 3-(3,5-диметил-4-нитропиразол-1-ил)хиноксалин-2(1H)-он (14).



В круглодонной колбе (V = 2000 см<sup>3</sup>) с термометром и обратным холодильником на водяной бане готовили насыщенный раствор 3-гидразинилхиноксалин-2(1H)-она **3** (5.18 г, 29.4 ммоль) в кипящем 95% этаноле (1150 мл) в течение 40 мин. Полученный раствор охлаждали до 60 °С, не допуская кристаллизации исходного **3**, добавляли 3-гидроксиминопентан-2,4-дион **13a** (4.0 г, 31 ммоль) и концентрированную соляную кислоту (0.2 мл). Реакционную массу охлаждали при перемешивании до 40 °С в течение 15 мин, затем оставляли на 72 ч при комнатной температуре, периодически перемешивая содержимое колбы. Выпавший зелёный осадок отфильтровывали, промывали этанолом (15 мл) и сушили. Выход 6,249 г (79 %), физико-химические характеристики соответствуют **14**, приведённым на стр. 106.

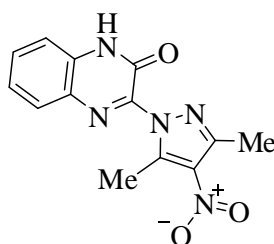
**2-(3-метил-4-нитрозо-5-фенилпиразол-1-ил)бензо[d]тиазол 36.**

В плоскодонной колбе ( $V = 25 \text{ см}^3$ ), снабжённой обратным воздушным холодильником, готовили раствор 2-гидроксимино-1-фенилбутан-1,3-диона (1.547 г, 8.1 ммоль) и 2-гидразинилбензотиазола (1.343 г, 8.1 ммоль) в уксусной кислоте (7.4 мл). Реакционную массу перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре, затем 1 ч при  $60 \text{ }^\circ\text{C}$  и 30 мин при  $80 \text{ }^\circ\text{C}$ . Полученную густую жёлтую суспензию кипятили с обратным холодильником в течение 2 ч при интенсивном перемешивании, затем смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли уксусной кислотой (5 мл). Образовавшийся зелёный осадок отфильтровывали и промывали уксусной кислотой (2 x 2 мл), затем водой (20 мл) и сушили на воздухе. Технический продукт (1,837 г) растворяли в кипящем толуоле (130 мл), раствор охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через слой силикагеля (11 г, 70-230 mesh) на фильтре Шотта ( $D = 45 \text{ мм}$ ) под вакуумом водоструйного насоса, после чего дополнительно элюировали толуолом и собирали фракцию, содержащую целевой продукт ( $R_f = 0.42$ , PhMe). Объединённые фракции выдерживали при  $-13 \text{ }^\circ\text{C}$  в течение 12 ч, выпавший зелёный кристаллический осадок отфильтровывали и сушили на воздухе (1.185 г, 46 %). Дополнительное количество продукта выделяли из фильтрата после отгонки растворителя под вакуумом (0.285 г, 11 %). Выход 1.47 г (57 %), физико-химические характеристики соответствуют приведённым на стр. 106.

### 3.4. Химические свойства гетарилзамещённых нитрозопиразолов

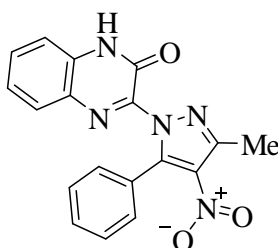
#### Окисление гетарилзамещённых нитрозопиразолов.

#### 3-(3,5-диметил-4-нитро-1H-пиразол-1-ил)хиноксалин-2(1H)-он **43**.



Суспензию, содержащую нитрозопиразол **14** (0.162 г, 0.6 ммоль), уксусную кислоту (20 мл) и 30% пероксид водорода (2 мл) перемешивали при 50 °С в течение 4 ч, затем реакционную массу упаривали до 10 мл и выливали в воду (30 мл). Полученный осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили. Выход 0.045 г (23%), бежевые кристаллы, Тпл = 295-300 °С (разл.) (EtOH). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ, м.д.: 13.17 (с, 1H, NH), 7.86 (м, 1H, Ar-H), 7.72 (м, 1H, Ar-H), 7.42-7.46 (м, 2H, Ar-H), 2.61 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.50 (с, 3H, CH<sub>3</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (150 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ, м.д.: 151.25, 146.25, 145.53, 143.44, 133.34, 132.33 (Хинокс. CH), 131.42, 130.16, 129.10 (Хинокс. CH), 124.14 (Хинокс. CH), 115.74 (Хинокс. CH), 13.75 (CH<sub>3</sub>), 12.13 (CH<sub>3</sub>). Масс спектр, m/z (I<sub>отн</sub>, %): 286 (100) [M+1]<sup>+</sup>, 287 (17) [M+2]<sup>+</sup>. Вычислено, %: C 54.74, H 3.89, N 24.55. C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>. Найдено, %: C 54.71, H 3.89, N 24.56.

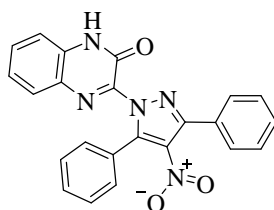
#### 3-(3-метил-4-нитро-5-фенилпиразол-1-ил)хиноксалин-2(1H)-он **44**.



В раствор нитрозопиразола **18** (0.2 г, 0.6 ммоль) в уксусной кислоте (17 мл) по каплям добавляли 30% пероксид водорода (2 мл) и перемешивали при 50 °С в течение 4 ч, затем реакционную массу упаривали до 10 мл и выливали в воду (30 мл). Полученный осадок отфильтровывали, промывали водой и перекристаллизовывали из этанола. Выход 0.15 г (71%), жёлтые кристаллы, Тпл = 222-224 °С (EtOH). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ, м.д.: 13.01 (с, 1H,

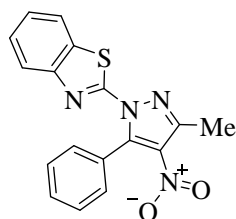
NH), 7.33-7.79 (м, 8H, Ar-H), 2.60 (с, 3H, CH<sub>3</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (150 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ, м.д.: 150.79, 146.83, 146.21, 143.80, 133.06, 132.71, 131.01, 130.19, 129.83, 129.79, 129.18, 128.23, 126.38, 124.39, 115.81, 13.92. ИК-спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 2990 (NH), 1662 (C=O), 1513, 1361 (NO<sub>2</sub>). Масс спектр, m/z (I<sub>отн</sub>, %): 347 (15) [M]<sup>+</sup>, 348 (3) [M+1]<sup>+</sup>, 346 (100) [M-H]<sup>+</sup>. Вычислено, %: C 62.24, H 3.77, N 20.16. C<sub>18</sub>H<sub>13</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>. Найдено, %: C 62.20, H 3.77, N 20.18.

### 3-(4-нитро-3,5-дифенилпиразол-1-yl)хиноксалин-2(1H)-он 45.



В раствор нитропиразола **25** (0.237 г, 0.6 ммоль) в уксусной кислоте (20 мл) по каплям добавляли 30% пероксид водорода (2 мл) и перемешивали при 50 °С в течение 4 ч, затем реакционную массу упаривали до 10 мл и выливали в воду (30 мл). Полученный осадок отфильтровывали, промывали водой и перекристаллизовывали из этанола. Выход 0.134 г (54%), бежевые кристаллы, T<sub>пл</sub> = 242-244 °С (EtOH). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ, м.д.: 13.08 (с, 1H, NH), 7.83 (м, 1H, ArH), 7.67-7.72 (м, 3H, ArH), 7.35-7.53 (м, 10H, ArH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (150 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ, м.д.: 150.80, 147.99, 146.11, 144.15, 133.16, 132.86, 130.48, 130.39, 129.94, 129.84, 129.51, 129.25, 128.08, 128.37, 126.04, 124.46, 115.87. ИК-спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 3070 (NH), 1672 (C=O), 1506, 1357 (NO<sub>2</sub>). Масс спектр, m/z (I<sub>отн</sub>, %): 409 (6) [M]<sup>+</sup>, 408 (100) [M-H]<sup>+</sup>. Вычислено, %: C 67.48, H 3.69, N 17.11. C<sub>23</sub>H<sub>15</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>. Найдено, %: C 67.40, H 3.66, N 17.13.

### 2-(3-метил-4-нитро-5-фенил-1H-пиразол-1-ил)бензо[d]тиазол 46.

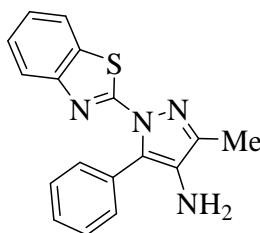


Нитропиразол **36** (0.417 г, 1.3 ммоль) суспендировали в 50 мл уксусной кислоты, смесь нагревали до 50 °С и добавляли по каплям при перемешивании

30% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (6 мл). По окончании реакции через 2.5 ч отгоняли 47 мл AcOH при пониженном давлении, осадок отфильтровывали и промывали уксусной кислотой (1 мл), затем водой (5 мл) и сушили. Выход 0.297 г (68 %), жёлтые кристаллы, Tпл = 170-172 °С (CCl<sub>4</sub>). Масс спектр, m/z (I<sub>отн</sub>, %): 337 (100) [M+1]<sup>+</sup>, 338 (25) [M+2]<sup>+</sup>. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 2.72 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 7.36 (т, 1H<sub>аром</sub>, J = 7.5 Hz), 7.41 (т, 1H<sub>аром</sub>, J = 7.2 Hz), 7.47-7.52 (м, 4H<sub>аром</sub>), 7.57 (т, 1H<sub>аром</sub>, J = 7.4 Hz), 7.72 (д, 1H<sub>аром</sub>, J = 8.1 Hz), 7.76 (д, 2H<sub>аром</sub>, J = 8.0 Hz). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 157.97, 150.23, 148.76 (C4-Pyr), 143.22, 133.89 (C3-Pyr), 130.69, 130.30, 128.58, 126.84, 126.54, 126.01, 123.84, 121.39, 14.35 (CH<sub>3</sub>).

### Восстановление 2-(3-метил-4-нитрозо-5-фенил-1H-пиразол-1-ил)бензо[d]тиазола.

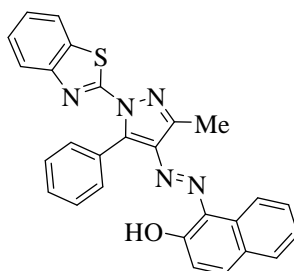
#### 4-амино-1-(бензо[d]тиазол-2-ил)-3-метил-5-фенил-1H-пиразол 47.



В раствор бензотиазолилнитрозопиразола **36** (0.3 г, 0.94 ммоль) в дихлорметане (15 мл) загружали катализатор 0.5 % Pd/C (0.15 г), затем по каплям добавляли гидразингидрат (0.094 г, 1.9 моль) в течение 15 мин и перемешивали 2 ч. По окончании реакции катализатор отфильтровывали, фильтрат упаривали и твёрдый остаток обрабатывали минимальным количеством диэтилового эфира. Выход 0.213 г (71 %), светло-жёлтые кристаллы, Tпл = 160-162 °С (EtOH). ИК-спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 3427, 3336 (NH<sub>2</sub>). Масс спектр, m/z (I<sub>отн</sub>, %): 305 (100) [M-1]<sup>+</sup>, 306 (40) [M]<sup>+</sup>. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 2.34 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.04 (с, 2H, NH<sub>2</sub>), 7.24 (т, 1H<sub>аром</sub>, J = 7.3 Hz), 7.31 (т, 1H<sub>аром</sub>, J = 7.2 Hz), 7.44-7.48 (м, 5H<sub>аром</sub>), 7.60 д (1H<sub>аром</sub>, J = 8.1 Hz), 7.72 (д, 1H<sub>аром</sub>, J = 7.9 Hz). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 160.50, 151.24, 144.13, 133.03, 130.29, 129.62, 129.41, 128.75, 128.58, 128.48, 126.02, 124.26, 122.56, 121.04, 11.44.

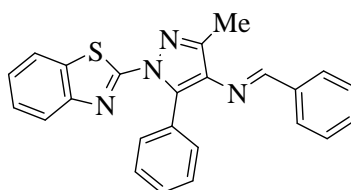
### Свойства полученного гетариламинопиразола **47**.

#### 1-((1-(бензо[d]тиазол-2-ил)-3-метил-5-фенилпиразол-4-ил)дiazенил)2-гидроксинафталин **48**.



В реакционный сосуд помещали аминокпиразол **47** (0.306 г, 1 ммоль) и 17 % соляную кислоту (1.83 мл), охлаждали до 0 °С при перемешивании и добавляли по каплям водный раствор NaNO<sub>2</sub> (0.076 г в 0.2 мл воды). Полученную соль диазония перемешивали при охлаждении в течение 30 минут, затем добавляли по каплям холодный раствор 2-нафтола (0.158 г, 1.1 ммоль) в водном NaOH (0.31 г в 3.4 мл воды) и 35 % HCl (1 мл). Красный осадок отфильтровывали, промывали водой, горячим этанолом, сушили на воздухе и перекристаллизовывали из смеси CCl<sub>4</sub>-CHCl<sub>3</sub>. Выход 0.352 г (76 %), красные кристаллы, T<sub>пл</sub> = 274-276 °С. Электронный спектр (CHCl<sub>3</sub>), λ<sub>max</sub> (ε), нм: 445 (18880) (N=N). Масс-спектр (70 eV), m/z (I<sub>отн</sub>, %): 461 (100) [M]<sup>+</sup>, 462 (30) [M+1]<sup>+</sup>, 463 (8) [M+2]<sup>+</sup>. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 2.87 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 7.07 (д, 1H<sub>аром</sub>, J = 9.1 Hz), 7.34-7.80 (м, 12H<sub>аром</sub>), 7.91 (м, 1H<sub>аром</sub>), 8.55 (д, 1H<sub>аром</sub>, J = 8.2 Hz). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 153.04, 150.93, 145.27, 141.93, 141.00, 136.07, 135.09, 131.40, 130.72, 129.79, 128.63, 128.40, 127.65, 126.53, 125.29, 124.52, 123.38, 122.92, 121.92, 121.89, 121.33, 120.30, 119.18, 15.94.

#### 1-(бензо[d]тиазол-2-ил)-N-бензилиден-3-метил-5-фенил-1H-пиразол-4-амин **49**.

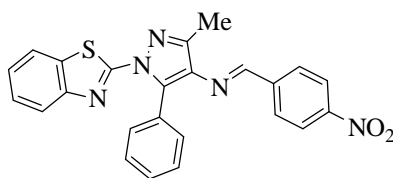


В раствор аминокпиразола **47** (0.2 г, 0.65 ммоль) в этаноле (15 мл) добавляли бензальдегид (0.173 г, 1.63 ммоль) и кипятили при перемешивании 7 ч. Затем



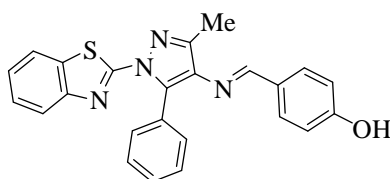
реакционную смесь охлаждали и выдерживали при  $-13\text{ }^{\circ}\text{C}$  до максимальной кристаллизации продукта, который отфильтровывали, промывали холодным этанолом (2 x 0.5 мл) и сушили. Выход 0.205 г (79 %), жёлтые кристаллы,  $T_{\text{пл}} = 168\text{-}170\text{ }^{\circ}\text{C}$  (EtOH). ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1600 (C=N). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 395 (100)  $[\text{M}+1]^+$ , 396 (33)  $[\text{M}+2]^+$ , 397 (7)  $[\text{M}+3]^+$ . Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 2.54 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 7.30-7.77 (м,  $12\text{H}_{\text{аром}}$ ), 7.81 (м,  $2\text{H}_{\text{аром}}$ ), 8.33 (с, 1H,  $\text{CH}=\text{N}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 159.53, 157.92, 151.13, 136.67, 134.58, 131.11, 129.90, 129.16, 128.85, 128.39, 127.90, 126.45, 125.33, 123.31, 121.25, 12.96.

**1-(бензо[d]тиазол-2-ил)-3-метил-N-(4-нитробензилиден)-5-фенил-1H-пиразол-4-амин 50.**



В реакционный сосуд загружали аминопиразол **47** (0.1 г, 0.327 ммоль), *n*-нитробензальдегид (0.049 г, 0.327 ммоль), 4 мл этанола и кипятили в течение 3.5 часов. Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали этанолом (3 мл) и сушили на воздухе. Выход 0.106 г (73 %), красные кристаллы,  $T_{\text{пл}} = 187\text{-}189\text{ }^{\circ}\text{C}$ . ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1604 (C=N), 1517, 1347 ( $\text{NO}_2$ ). Масс-спектр (70 eV),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 439 (100)  $[\text{M}]^+$ , 440 (29)  $[\text{M}+1]^+$ , 441 (9)  $[\text{M}+2]^+$ . Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (600 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 2.52 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 7.37-7.55 (м,  $8\text{H}_{\text{аром}}$ ), 8.03 (м,  $3\text{H}_{\text{аром}}$ ), 8.32 (д,  $2\text{H}_{\text{аром}}$ ,  $J = 8.7\text{ Hz}$ ), 8.82 (с, 1H,  $\text{CH}=\text{N}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (150 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 160.37, 159.64, 150.62, 149.04, 145.70, 142.11, 137.25, 133.59, 133.04, 131.05, 129.89, 129.41, 128.35, 128.03, 126.86, 125.36, 124.39, 122.52, 122.30, 13.23.

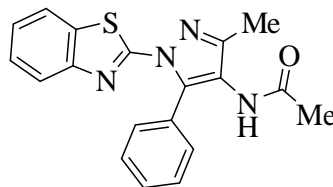
**4-((1-(бензо[d]тиазол-2-ил)-3-метил-5-фенилпиразол-4-илимино)метил)фенол 51.**



В раствор аминопиразола **47** (0.25 г, 0.82 ммоль) в этаноле (17 мл) добавляли *n*-гидроксibenзальдегид (0.249 г, 2.04 ммоль), уксусную кислоту (0.2

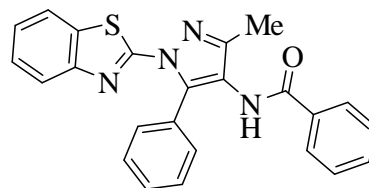
мл) и кипятили при перемешивании 14 ч. По истечении этого времени смесь охлаждали, выдерживали при  $-13^{\circ}\text{C}$  до максимальной кристаллизации продукта. Выпавшие кристаллы отфильтровывали, промывали холодным этанолом (0.5 мл), сушили на воздухе и перекристаллизовывали из этанола. Выход 0.206 г (62 %), жёлтые кристаллы,  $T_{\text{пл}} = 226-228^{\circ}\text{C}$ . ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1608 (C=N). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 409 (100)  $[\text{M}-1]^+$ , 410 (30)  $[\text{M}]^+$ , 411 (40)  $[\text{M}+1]^+$ . Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 2.69 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 6.95 (д, 2  $\text{H}_{\text{аром}}$ ,  $J = 8.6$  Hz), 7.34-7.80 (м, 12H). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 161.36, 150.39, 147.19, 133.28, 132.13, 130.47, 129.96, 128.87, 128.23, 126.09, 124.78, 123.06, 121.09, 115.79, 12.27.

***N*-((1-(бензо[*d*]тиазол-2-ил)-3-метил-5-фенилпиразол-4-ил)ацетамид 52.**



В раствор аминопиразола **47** (0.1 г, 0.33 ммоль) в этилацетате (3 мл) при перемешивании добавляли этановый ангидрид (0,168 г, 1,65 ммоль) и выдерживали в течение 2 ч. Образовавшийся осадок отфильтровывали и сушили на воздухе. Выход 0.084 г (73 %), белые кристаллы,  $T_{\text{пл}} = 227-228^{\circ}\text{C}$ . ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3250 (NH), 1658 (C=O). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 349 (100)  $[\text{M}+1]^+$ , 350 (25)  $[\text{M}+2]^+$ , 351 (7)  $[\text{M}+3]^+$ . Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (600 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.95 (с, 3H,  $\text{CH}_3\text{C}=\text{O}$ ), 2.17 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 7.36-7.52 (м, 8 $\text{H}_{\text{аром}}$ ), 8.03 (д, 1 $\text{H}_{\text{аром}}$ ,  $J = 7.9$  Hz), 9.34 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (150 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 169.60 (NH-C=O), 160.20, 150.26 (C4-Pyr), 150.22, 139.33, 132.66, 129.80, 128.93, 127.82, 127.76, 126.37, 124.86, 122.07, 121.85, 121.33 (C3-Pyr), 22.30 ( $\text{CH}_3\text{C}=\text{O}$ ), 11.40 (Pyr $\text{CH}_3$ ).

***N*-((1-(бензо[*d*]тиазол-2-ил)-3-метил-5-фенилпиразол-4-ил)бензамид 53.**



В раствор аминопиразола **47** (0.2 г, 0.65 ммоль) в хлороформе (7 мл) при перемешивании добавляли триэтиламин (0.4 мл), бензоилхлорид (0.216 г, 1.54

ммоль) и кипятили 6 ч. По окончании реакции смесь охлаждали, промывали 5 % водным раствором  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (20 мл), затем насыщенным раствором  $\text{NaCl}$ . Органический слой сушили безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , упаривали, а полученный остаток обрабатывали этанолом. Образовавшийся осадок отфильтровывали, сушили и хроматографировали на колонке с силикагелем в системе толуол-ацетонитрил. Выход 0.21 г (78 %), белые кристаллы,  $T_{\text{пл}} = 244-246$  °C ( $\text{CCl}_4$ ). ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3267 (NH), 1643 (C=O). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 411 (100)  $[\text{M}+1]^+$ , 412 (30)  $[\text{M}+2]^+$ , 413 (9)  $[\text{M}+3]^+$ . Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 2.41 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 7.19 (с, 1H, NH), 7.30 (т,  $1\text{H}_{\text{аром}}$ ,  $J = 7.3$  Hz), 7.36 (т,  $1\text{H}_{\text{аром}}$ ,  $J = 7.2$  Hz), 7.42-7.56 (м,  $8\text{H}_{\text{аром}}$ ), 7.66 (д,  $1\text{H}_{\text{аром}}$ ,  $J = 8.1$  Hz), 7.76-7.80 (м,  $3\text{H}_{\text{аром}}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 167.06, 160.10, 150.96, 150.25, 139.81, 133.80, 133.50, 132.29, 130.45, 129.63, 128.93, 128.44, 127.43, 126.25, 124.90, 123.09, 121.24, 12.49.

### 3.5. Исследование модифицирующих свойств хиноксалилнитрозопиразолов в адгезионной композиции

Композиции, включающие сополимер этилена с винилацетатом,  $\gamma$ -аминопропилтриэтоксисилан, канифоль, слюду молотую, 3-(3,5-диметил-4-нитрозо-1H-пиразол-1-ил)хиноксалин-2(1H)-он, готовили смешением компонентов на лабораторных вальцах при температуре 110-140°C в течение 20 мин. При приготовлении композиции использовали сополимеры этилена с винилацетатом (Сэвилен марки 11507-070), содержащий 21-24 мас. % винилацетатных звеньев, минеральный наполнитель (слюда молотая, марка СМФ-125, ГОСТ 855-74), канифоль сосновая марки А,  $\gamma$ -аминопропилтриэтоксисилан АГМ-9 (ТУ 6-02-724-77).

Для сравнения готовили и испытывали адгезионную композицию, принятую в качестве прототипа [133].

Образцы для испытания представляли собой склеенные адгезионной композицией пластины из металла (сталь, алюминий) и пластмассы - полиэтилен высокой плотности (ПЭ), полипропилен (ПП). Склеивание пластин и испытание

прочности на сдвиг производили в соответствии с методиками, описанными в патенте [133].

Адгезионную прочность связей определяли методом отслаивания образца от металла под углом  $90^\circ$  со скоростью 50 мм/мин, согласно ГОСТ 411-77. Испытания адгезионной прочности связей проводили на образцах, представляющих собой стальные пластины, на которые наносят адгезионную композицию, сверху которой наносят слой полиэтилена. Образцы формировали при температуре 120-150 °С в течение 20 мин под давлением 0,04 кгс/см<sup>2</sup>.

О водостойкости адгезионных связей судили по адгезионной прочности при отслаивании после выдержки в дистиллированной воде в течение 1000 ч при температурах 20 и 60°С. Щелочностойкость адгезионных связей определяли тем же методом после экспозиции образцов в течение 1000 ч при температуре 60°С в щелочной среде с рН = 11. Стойкость образцов к катодному отслаиванию определяли согласно ГОСТ Р 51164-98 в 3%-ном растворе хлористого натрия при температуре 20 °С и напряжении 1,5 В в течение 30 суток.

Стойкость адгезионного соединения к термоциклическому воздействию характеризовали числом циклов испытаний до полного отслаивания образца от металла. При этих испытаниях цикл включал выдержку образца в течение 8 ч при температуре - 45°С, затем в течение 1 ч при комнатной температуре в воде, 14 ч при температуре 50°С также в воде и в течение 1 ч при комнатной температуре на воздухе, после чего цикл вновь повторяли [134].

### **3.6. Исследование антиоксидантной активности ранее неизвестных соединений**

Антиоксидантное действие исследуемых соединений было изучено *in vitro* на модели Fe<sup>2+</sup>-индуцированного перекисного окисления липидов. В качестве субстрата использовали желточные липопротеиды, концентрация которых в полученном субстрате составляла 40 мг/мл [146].

При изучении индуцированного ( $\text{Fe}^{+2}$ -зависимого) ПОЛ инкубационная среда содержала 740 мкл фосфатного буфера, состоящего из 40 мМ  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  и 0,5 мМ  $\text{KCl}$ , pH 7,45; 100 мкл раствора 25 мМ  $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  в 0,002 н  $\text{HCl}$ . Реакцию проводили на водяной бане при  $37^\circ\text{C}$ . Уровень продуктов ПОЛ определяли, как описано Владимировым и Арчаковым [147]. Для этого в нулевое время и через 15 минут инкубации отбирали по 0,5 мл суспензии, смешивали при охлаждении с 1 мл 20% раствора трихлоруксусной кислоты. Полученную смесь центрифугировали при 3 тыс. об./ мин. 15 минут. К надосадочной жидкости добавляли 2 мл 0,5% раствора тиобарбитуровой кислоты, приготовленной на додецилсульфате натрия, и нагревали на водяной бане 15 минут при  $100^\circ\text{C}$ . После охлаждения до комнатной температуры записывали спектр поглощения ТБК-активных продуктов на приборе СФ при 532 нм и рассчитывали количество ТБК-активных продуктов, используя коэффициент молярной экстинкции МДА –  $1,56 \times 10^5 \text{M}^{-1} \text{cm}^{-1}$  [148].

Эффективность антиоксидантного действия оценивали по степени ингибирования интенсивности ПОЛ в системе желточных липопропротеидов в опытных образцах по отношению к контрольным. В опытные пробы вносили исследуемые соединения в виде растворов (в ДМСО, этаноле или хлороформе) в конечной концентрации  $10^{-3}$  моль/л. В контрольные пробы добавляли только растворитель (ДМСО, этанол, или хлороформ соответственно). Рассчитывали процент торможения ПОЛ по отношению к контрольной пробе [125].

Для статистической обработки результатов использовали пакет программ «StatPlus 2009». Результаты опытов обрабатывались методом вариационной статистики. Для определения достоверности количественных различий результатов опытов вычисляли среднее арифметическое (M) и среднюю ошибку среднего арифметического (m).

## Выводы

1. Впервые показана возможность взаимодействия 2-гидроксимино-1,3-дикетонов 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.

**Список литературы**

1. Ikeda, M. Cytoprotective Effects of 4, 6-Bis (1H-pyrazol-1-yl) pyrimidine and Related Compounds on HCl Ethanol-Induced Gastric Lesions in Rats / M. Ikeda, K. Maruyama, Y. Nobuhara, T. Yamada, S. Okabe // *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*. – 1997. – Т. 45, № 3. – С. 549-551.
2. Sayed, A.R. Design, efficient synthesis and molecular docking of some novel thiazolyl-pyrazole derivatives as anticancer agents / A.R. Sayed, S.M. Gomha, F.M. Abdelrazek, M.S. Farghaly, S.A. Hassan, P. Metz // *BMC Chemistry*. – 2019. – V. 13. – Art. № 116.
3. Sen, S. Efficient and Convenient Methods for Synthesis of Some Phthalazine Derivatives and Their Evaluation of Cytotoxicity / S. Sen, S. Banerjee, S.S. Adhikari, A. Moirangthem, A. Basu, P. Chattopadhyay // *Synthetic Communications*. – 2014. – V. 44, № 6. – P. 847-857.
4. Bayoumi, A.H. Exploration of quinoxaline derivatives as antimicrobial and anticancer agents / A.H. Bayoumi, A.H. Ghiaty, S.M. Abd El-Gilil, E.M. Husseiny, M.A. Ebrahim // *J. Heterocycl. Chem.* – 2019. – V. 56, № 12. – P. 3215 – 3235.
5. Abdelhamid, A.O. Utility of 5-(furan-2-yl)-3-(p-tolyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazole-1-carbothioamide in the synthesis of heterocyclic compounds with antimicrobial activity / A.O. Abdelhamid, I.E. El Sayed, Y.H. Zaki, A.M. Hussein, M.M. Mangoud, M.A. Hosny // *BMC Chemistry*. – 2019. – V. 13. – 48.
6. Bala, R. Phthaloyl Dichloride–DMF Mediated Synthesis of Benzothiazole-based 4-Formylpyrazole Derivatives: Studies on Their Antimicrobial and Antioxidant Activities / R. Bala, P. Kumari, S. Sood, V. Kumar, N. Singh, K. Singh // *J. Heterocycl. Chem.* – 2018. – V. 55. – P. 2507-2515.
7. Rashad, A.E. Synthesis and antiviral evaluation of some new pyrazole and fused pyrazolopyrimidine derivatives / A.E. Rashad, M.I. Hegab, R.E. Abdel-Megeid, J.A. Micky, F.M.E. Abdel-Megeid // *Bioorg. Med. Chem.* – 2008. – V. 16. – P. 7102–7106.

8. Arya, V.P. Antihypertensive agents II: Synthesis and hypotensive activity of certain 1,4,5-Trisubstituted pyrazoles / V.P. Arya, R.S. Grewal, C.L. Kaul, S.P. Ghate, D.V. Mehta, T. George // *J. Pharm. Sci.* – 1969. – V. 58. – P. 432-440.
9. Farghaly, A.M. Design, synthesis, and antihypertensive activity of new pyrimidine derivatives endowing new pharmacophores / A.M. Farghaly, O.M. AboulWafa, Y.A.M. Elshaier, W.A. Badawi, H.H. Haridy, H.A.E. Mubarak // *Med. Chem. Res.* – 2019. – V. 28. – P. 360–379.
10. Torres, M. Synthesis, X-ray characterization and computational Studies of *N*-imidazolyl and *N*-pyrazolyl pyrimidine derivatives / M. Torres, P. Canellas, C. Estarellas, P.M. Deya // *Tetrahedron.* – 2012. – V. 68, № 10. – P. 2374–2382.
11. Peet, N.P. Reinvestigation of the reported preparation of 3-(4-nitrophenyl)thiazolo[2,3-*c*][1,2,4]triazepines / N.P. Peet, S. Sunder // *J. Heterocycl. Chem.* – 1986. - V. 23, № 2. – P. 593-595.
12. Mohammed, R. Synthesis of 2,6-Di(pyrazol-1-yl)pyrazine Derivatives and the Spin-State Behavior of Their Iron(II) Complexes / R. Mohammed, G. Chastanet, F. Tuna, T.L. Malkin, S.A. Barrett, C.A. Kilner, J.-F. Létard, M.A. Halcrow // *Eur. J. Inorg. Chem.* – 2013. – P. 819-831.
13. Konishi, K. Fungicidal Activity of Pyrazolylpyrimidines / K. Konishi, T. Kuragano // *Journal of Pesticide Science.* – 1990. – V. 15. – P. 13-22.
14. Aggarwal, R. Reaction of 2-hydrazino-3-methylquinoxaline with aryl-1,3-diketones. A structural reinvestigation / R. Aggarwal, G. Sumran, R. Kumar, S.P. Singh // *ARKIVOC.* – 2007. – P. 292-302.
15. Singh, S.P. Reinvestigation of the reported synthesis of Naphtho[2',1'-4,5]-thiazolo[2,3-*c*](1,2,4)-triazepines / S.P. Singh, D. Kumar // *Heterocycles.* – 1990. – V. 31, №. 5. – P. 855-860.
16. Singh, S.P. Reaction of Hydrazinobenzoquinolines with 1,3-diketones: A Structural Reinvestigation / S.P. Singh, J.K. Kapoor, D. Kumar // *Bull. Chem. Soc. Jpn.* – 1993. – V. 66. – P. 1703-1706.



17. Peet, N.P. Reinvestigation of a Cyclization Reaction of 2-Hydrazino-3-(1H-pyrrol-1-yl)pyridine / N.P. Peet, S. Sunder // *Heterocycles*. – 1986. V. 24, № 11. – P. 3213-3221.
18. Koga, Y. C-Glucosides with heteroaryl thiophene as novel sodium-dependent glucose cotransporter 2 inhibitors / Y. Koga, S. Sakamaki, M. Hongu, E. Kawanishi, T. Sakamoto, Y. Yamamoto, H. Kimata, K. Nakayama, C. Kuriyama, Y. Matsushita, K. Ueta, M. Tsuda-Tsukimoto, S. Nomura // *Bioorg. Med. Chem.* – 2013. – V. 21, № 17. – P. 5561-5572.
19. Chevallier, F. *N*-aryl pyrazoles: DFT calculations of CH acidity and deprotonative metallation using a combination of lithium and zinc amides / F. Chevallier, Y. S. Halauko, C. Pecce, I. F. Nassar, T. U. Dam, T. Roisnel, V.E. Matulis, O.A. Ivashkevich, F. Mongin // *Org. Biomol. Chem.* – 2011. – V. 9. – P. 4671-4684.
20. Azetidine cyclic ureas [текст]: пат. WO2021233396A1 China: A61K 31/4155; A61P 43/00; C07D 205/04; C07D 231/06.
21. Hopa, C. Synthesis, structural characterization and biological evaluation of novel mixed-ligand Co(II) complexes as quorum sensing inhibitory agent / C. Hopa, H. Kara, A. Aybey // *J. Mol. Struct.* – 2020. – V. 1202. – Art. № 127322.
22. Girnt, D. 6-(3,5-Dimethyl-1H-pyrazol-1-yl)-2,2'-bipyridine as Ligand for Actinide(III)/Lanthanide(III) Separation / D. Girnt, P.W. Roesky, A. Geist, C.M. Ruff, P.J. Panak, M.A. Denecke // *Inorg. Chem.* – 2010. – V. 49, № 20. – P. 9627–9635.
23. Demont, E.H. Discovery of Tetrahydropyrazolopyridine as Sphingosine 1-Phosphate Receptor 3 (S1P3)-Sparing S1P1 Agonists Active at Low Oral Doses / E.H. Demont, J.M. Bailey, R.A. Bit, J.A. Brown, C.A. Campbell, N. Deeks, S.J. Dowell, C. Eldred, P. Gaskin, J.R.J. Gray, A. Haynes, D.J. Hirst, D.S. Holmes, U. Kumar, M.A. Morse, G.J. Osborne, J.F. Renaux, G.A.L. Seal, C.A. Smethurst, S. Taylor, R. Watson, R. Willis, J. Witherington // *J. Med. Chem.* – 2016. – V. 59. – P. 1003-1020.
24. Yu, Y. Electrochemical oxidative C–H/N–H cross-coupling for C–N bond formation with hydrogen evolution / Y. Yu, Y. Yuan, H. Liu, M. He, M. Yang, P. Liu, B. Yu, X. Dong, A. Lei // *Chem. Commun.* – 2019. – V. 55. – P. 1809-1812.

25. Aggarwal, R. Sodium carbonate-mediated facile synthesis of 4-substituted-2-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)thiazoles under solvent-free conditions / R. Aggarwal, S. Kumar, S.P. Singh // *Journal of Sulfur Chemistry*. – 2012. – V. 33, № 5. – P. 521–525.
26. Kaur, K. Solvent-free synthesis of novel (E)-2-(3,5-dimethyl-4-(aryldiazenyl)-1H-pyrazol-1-yl)-4-arylthiazoles: determination of their biological activity / K. Kaur, V. Kumar, V. Beniwal, V. Kumar, K. R. Aneja, V. Sharma, S. Jaglan // *Med. Chem. Res.* – 2015. – V. 24. – P. 3863–3875.
27. Adembri, G. 1-Aminopyrazolin-5-ones. Synthesis and reactivity / G. Adembri, A. Camparini, F. Ponticelli, P. Tedeschi // *J. Heterocycl. Chem.* – 1981. – V. 18 – P. 957 – 962.
28. Hassan, S.M. Heteroaromatization with ketene dithioacetals: Part I. Synthesis of some novel 5-amino-1-(1,3,4-thiadiazol-2-yl) and 1-(1,3,4-thiadiazin-2-yl)pyrazole-4-carbonitriles / S.M. Hassan, H.A. Emam, M.M. Abdelall // *J. Chem. Res. (S)*. – 2000. – P. 544-545.
29. Punia, S. Regioselective synthesis of 1,2,4-trisubstituted imidazole from a mechanistic and synthetic prospective / S. Punia, V. Verma, D. Kumar, G. Singh, S.C. Sahoo // *Synth. Commun.* – 2020. – V. 50, № 5. – P. 700 – 709.
30. Belyaev, D.V. Synthesis of 2-Substituted 6-(Polyfluoromethyl)pyrimidine-4-carbaldehyde Acetals / D.V. Belyaev, D.L. Chizhov, G.L. Rusinov, V.N. Charushin // *Russ. J. Org. Chem.* – 2019. – V. 55, № 6. – P. 879–882.
31. Substituted pyrimidines [текст]: пат. WO2011/130908A1 US: A61K 31/44; C07D 405/02.
32. Kolesnyk, I.A. Synthesis of Polysubstituted Pyridopyrimidines, Pyrimidines, and Pyrazoles Based on 1,1-Bis(1H-benzotriazol-1-yl)-and 1,1-Bis(3,5-dimethyl-1H-pyrazol-1-yl)-3,4,4-trichloro-2-nitrobuta-1,3-dienes / I.A. Kolesnyk, S.K. Petkevich, A.D. Tsaryk, P.V. Kurman, V.I. Potkin // *Russ. J. Org. Chem.* – 2020. V. 56. – P. 20–28.
33. Claisen L. Zur kenntniss des propargylaldehyde und des phenylpropargylaldehyds / L. Claisen // *Ber.* – 1903. – V. 36. – P. 3664–3673.

34. Auwers, K. Zur umwandlung von phenylhydrazonen ungesättigter aldehyde und ketone in pyrasoline / K. Auwers, K. Muller // *Ber.* – 1908. – V. 41. – P. 4230-4233.
35. Povstyanoi, M.V. Reaction of 2-hydrazino- and 2-(benzylhydrazino)benzimidazoles with 4-phenyl-3-butyn-2-one / M.V. Povstyanoi, V.P. Kruglenko, V.M. Povstyanoi // *Chem. Heterocycl. Comp.* – 2003. – V. 39, № 3. – P. 398-399.
36. Hsieh, M.-T. Corrigendum: Solvent- and Transition Metal Catalyst-Dependent Regioselectivity in the [3+2] Cyclocondensation of Trifluoromethyl- $\alpha,\beta$ -ynones with Hydrazines: Switchable Access to 3- and 5-Trifluoromethylpyrazoles / M.-T. Hsieh, S.-C. Kuo, H.-C. Lin // *Adv. Synth. Catal.* – 2015. – V. 357. – P. 2369-2369.
37. Shen, L. An Efficient Microwave-Assisted Suzuki Reaction using a New Pyridine-Pyrazole/Pd(II) Species as Catalyst in Aqueous Media / L. Shen, S. Huang, Y. Nie, F. Lei // *Molecules.* – 2013. – V. 18. – P. 1602-1612.
38. Huang, Q.P. Solvent and Copper Ion-Induced Synthesis of Pyridyl-Pyrazole-3-One Derivatives: Crystal Structure, Cytotoxicity / Q.P. Huang, S.N. Zhang, S.H. Zhang, K. Wang, Y. Xiao // *Molecules.* – 2017. – V. 22. – Art. № 1813.
39. Golovanov, A.A. Reactivity of Cross-Conjugated Enynones in Cyclocondensations with Hydrazines: Synthesis of Pyrazoles and Pyrazolines / A.A. Golovanov, I.S. Odin, D.M. Gusev, A.V. Vologzhanina, I.M. Sosnin, S.A. Grabovskiy // *J. Org. Chem.* – 2021. – V. 86, № 10. – P. 7229-7241.
40. Danagulyan, G.G. Synthesis and mass spectroscopic investigation of some 6-(pyrazol-1-yl)pyrimidines / G.G. Danagulyan, L.G. Saakyan, M.G. Zalinian, P.B. Terent'ev // *Chem. Heterocycl. Comp.* – 1997. – V. 33, № 6. – P. 698 – 702.
41. Kobrakov, K.I. Halogen-containing Pyridines. 8. Synthesis of 3,5-Dichloropyridines Containing Pyrazole and Pyrazoline Residues in Position 2 / K.I. Kobrakov, I.I. Rybina, V.I. Kelarev, V.K. Korolev // *Chem. Heterocycl. Comp.* – 2003. – V. 39, № 6. – P. 749 – 755.
42. Li, X. Synthesis and biological evaluation of 1,2,4-trisubstituted imidazoles and 1,3,5-trisubstituted pyrazoles as inhibitors of transforming growth factor  $\beta$  type 1

receptor (ALK5) / X. Li, L. Wang, L. Long, J. Xiao, Y. Hu, S. Li // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2009. – V. 19, № 16. – P. 4868–4872.

43. Gong, Z.L. Novel pyrazoline-based selective fluorescent sensor for  $Zn^{2+}$  in aqueous media / Z.L. Gong, F. Ge, B.X. Zhao // *Sensors and Actuators B: Chemical.* – 2011. – V. 159, № 1. – P. 148 – 153.

44. Khakwani, S. Synthesis of Some Pyridazine Based Pyrazolines / S. Khakwani, A.Q. Ather, M.N. Khan, S. Aslam, M.A. Khan // *Asian Journal of Chemistry.* – 2016. – V. 28, № 7. – P. 1410 – 1412.

45. Liu, E. Anchoring pyrazolines on a 2,2':6',2''-terpyridine backbone / E. Liu, L. Li, H. Xiong, C. Chan, J. Cheng, G. Zhang // *J. Mol. Struct.* – 2017. – V. 1148. – P. 397 – 403.

46. Kira, M.A. The Vilsmeier-Haack reaction - III Cyclization of hydrazones to pyrazoles / M.A. Kira, M.O. Abdel-Rahman, K.Z. Gadalla // *Tetrahedron Letters.* – 1969. – V. 10, № 2. – P. 109-110.

47. Prabhu, V.S. Synthetic Utility of Hydrazine Derivatives: Synthesis of Different Heterocycles from 6-Chloro-2-hydrazino-4-phenylquinoline / V.S. Prabhu, S. Seshadri // *Indian J. Chem. Sect. B.* – 1985. – V. 24. – P. 137 – 140.

48. Mamidala, S. A facile one-pot, three-component synthesis of a new series of thiazolyl pyrazole carbaldehydes: In vitro anticancer evaluation, in silico ADME/T, and molecular docking studies / S. Mamidala, R.K. Aravilli, G. Ramesh, S. Khajavali, R. Chedupaka, V. Manga, R.R. Vedula // *J. Mol. Struct.* – 2021. – V. 1236. – Art. № 130356.

49. Mogilaiah, K. Green synthesis of 1-[3-(3-methoxyphenyl)[1,8]-naphthyridin-2-yl]-3-(2-oxo-2H-3-chromenyl)-1H-4-pyrazolecarbaldehydes under microwave irradiation using solid support and their antibacterial activity / K. Mogilaiah, D. Praveena, S. Kavitha // *Indian Journal of Heterocyclic Chemistry.* – 2014. – V. 24, № 1. – P. 5 – 10.

50. Garzón, L.-M. Synthesis of Novel D- $\pi$ -A Dyes for Colorimetric Cyanide Sensing Based on Hemicyanine-Functionalized *N*-(2-Pyridyl)pyrazoles / L.-M. Garzón, J. Portilla // *Eur. J. Org. Chem.* – 2019. – P. 7079-7088.

51. Prakash, O. Synthesis of some new 3-aryl-1-(4,6-dimethyl-2-pyrimidinyl)-4-formylpyrazoles using Vilsmeier Haack reaction / O. Prakash, R. Kumar, V. Bhardwaj, P.K. Sharma // *Heterocyclic Communications*. – 2003. – V. 9, № 5. – P. 515 – 518.
52. Shaaban, O.G. Purines and triazolo[4,3-e]purines containing pyrazole moiety as potential anticancer and antioxidant agents / O.G. Shaaban, H.A. Abd El Razik, S.A. Shams El-Dine, F.A. Ashour, A.A. ElTombarry, O.S. Afifi, M.M. Abu-Serie // *Future Med. Chem.* – 2018. – V. 10, № 12. – P. 1449–1464.
53. Afifi, O.S. Synthesis and biological evaluation of purine-pyrazole hybrids incorporating thiazole, thiazolidinone or rhodanine moiety as 15-LOX inhibitors endowed with anticancer and antioxidant potential / O.S. Afifi, O.G. Shaaban, H.A. Abd El Razik, S.A. Shams El-Dine, F.A. Ashour, A.A. El-Tombary, M.M. Abu-Serie // *Bioorganic Chemistry*. – 2019. – V. 87. – P. 821-837.
54. Bhat, M. Design, synthesis and characterization of new 1,2,3-triazolyl pyrazole derivatives as potential antimicrobial agents *via* a Vilsmeier–Haack reaction approach / M. Bhat, G.K. Nagaraja, R. Kayarmar, S.K. Peethamber, M.R. Shafeeulla // *RSC Adv.* – 2016. – V. 6. – P. 59375-59388.
55. Высокова, О.А. Синтез 5-(пиразол-1-ил)-1,2,3-тиадиазолов / О.А. Высокова, Т.А. Калинина, М.А. Токарева, Т.А. Поспелова, Т.В. Глухарева, Ю.Ю. Моржерин // *Химия гетероциклических соединений*. – 2017. – Т. 53, № 2. – С. 236–238.
56. Aggarwal, S. Pyrazole Schiff Base Hybrids as Anti-Malarial Agents: Synthesis, In Vitro Screening and Computational Study / S. Aggarwal, D. Paliwal, D. Kaushik, G.K. Gupta, A. Kumar // *Combinatorial Chemistry and High Throughput Screening*. – 2018. – V. 21, № 3. – P. 194 – 203.
57. Yu, D.D. Identification of trisubstituted-pyrazol carboxamide analogs as novel and potent antagonists of farnesoid X receptor / D.D. Yu, W. Lin, B.M. Forman, T. Chen // *Bioorg. Med. Chem.* – 2014. – V. 22, № 11. – P. 2919 – 2938.

58. Kimura, Y. Novel Synthetic Method for the Vilsmeier-Haack Reagent and Green Routes to Acid Chlorides, Alkyl Formates, and Alkyl Chlorides / Y. Kimura, D. Matsuura // *International Journal of Organic Chemistry*. – 2013. – V. 3. – P. 1-7.
59. Jayanna, N.D. Synthesis, antimicrobial, analgesic activity, and molecular docking studies of novel 1-(5,7-dichloro-1,3-benzoxazol-2-yl)-3-phenyl-1H-pyrazole-4-carbaldehyde derivatives / N.D. Jayanna, H.M. Vagdevi, J.C. Dharshan, R. Raghavendra, S.B. Telkar // *Med. Chem. Res.* – 2013. – V. 22. – P. 5814–5822.
60. Kumari, P. Microwave-assisted Vilsmeier-Haack synthesis of Pyrazole-4-carbaldehydes / P. Kumari, S. Sood, A. Kumar, K. Singh // *J. Heterocycl. Chem.* – 2020. – V. 57. – P. 796–804.
61. Sun, A. A new efficient synthesis of pyrazoles from hydrazonoyl halides and  $\beta$ -oxophosphonates / A. Sun, J.-H. Ye, H. Yu, W. Zhang, X. Wang // *Tetrahedron Letters*. – 2014. – V. 55, № 4. – P. 889–892.
62. Binder, D. (N-1)-t-Butoxycarbonyl-geschützte 2-Thienylhydrazine; II. Synthese der bisher nicht zugänglichen 2-Thienylpyrazolone / D. Binder, G. Habison, C.R. Noe // *Synthesis*. – 1978. – P. 60-62.
63. Huisgen, R. Pyrazole aus Sydnonen und acetylenischen Dipolarofilen / R. Huisgen, H. Gotthardt, R. Grashey // *Chem. Ber.* – 1968. – V. 101. – P. 536-551.
64. Specklin, S. One-Pot Synthesis of 1,4-Disubstituted Pyrazoles from Arylglycines via Copper-Catalyzed Sydnone–Alkyne Cycloaddition Reaction / S. Specklin, E. Decuypere, L. Plougastel, S. Aliani, F. Taran // *J. Org. Chem.* – 2014. – V. 79, № 16. – P. 7772–7777.
65. Fargher, R.G. LXXIII.—Derivatives of 2-pyridylhydrazine and 2-quinolyldiazine / R.G. Fargher, R. Furness // *J. Chem. Soc.* – 1915. – V. 107. – P. 688-699.
66. Koenigs, E. Über das  $\gamma$ -Pyridyl-hydrazin / E. Koenigs, W. Weiss, A. Zscharn // *Chem. Ber.* – 1926. – V. 59. – P. 316-321.
67. Weissberger, A. Investigation of Pyrazole Compounds. VI. The Condensation of Some Heterocyclic Hydrazines with Ethyl Cyanoacetate / A. Weissberger, H.D. Porter // *J. Am. Chem. Soc.* – 1944. – V. 66. – P. 1849-1851.

68. Павлов, И.В. Синтез и исследование свойств гетарилзамещённых аминопиразолов: автореф. дисс... канд. хим. наук: 02.00.03 / Павлов Иван Викторович. – М., 2005. – 20 с.
69. Aggarwal, R. Synthesis and antibacterial activity of some new 1-heteroaryl-5-amino-3H/methyl-4-phenylpyrazoles / Aggarwal R., Kumar V., Tyagi P., Singh S.P. // *Bioorg. Med. Chem.* – 2006. – V. 14. – P. 1785-1791.
70. Scott, L. The Halogenation of 3,5-Dimethyl-1-(2'-quinolyl)-pyrazole / L. Scott, K. M. Crowley, J. Reilly // *J. Am. Chem. Soc.* – 1952. – V. 74. – P. 3444-3445.
71. Nozari, M. New Pyrazole- and Benzimidazole-derived Ligand Systems / M. Nozari, A.W. Addison, G.T. Reeves, M. Zeller, J. P. Jasinski // *J. Heterocycl. Chem.* – 2018. – V. 55, № 6. – P. 1291 – 1307.
72. Al-Marhabi, A.R. Synthesis, Characterization and Biological Evaluation of Some Quinoxaline Derivatives: A Promising and Potent New Class of Antitumor and Antimicrobial Agents / A.R. Al-Marhabi, H.-A.S. Abbas, Y.A. Ammar // *Molecules.* – 2015. – V. 20, № 11. – P. 19805-19822.
73. Godefroy, L. Synthèse des pyrido[2,3-d] et [3,2-d]-s-triazolo[3,4-f]pyrimidines et de (pyrazolyl-1')-4-pyrido[2,3-d] et [3,2-d]pyrimidines / L. Godefroy, G. Queguiner, P. Pastour // *J. Heterocycl. Chem.* – 1973. – V. 10. – P. 1077-1078.
74. Kharaneko A.O. 7,8,9-Trimethyl-1-phenyl-3H-pyrrolo[2,1-d][1,2,5]triazepin-4(5H)-one. Synthesis and Reactions / Kharaneko A.O. // *Russ. J. Org. Chem.* – 2017. – V. 53, № 5. – P. 738–745.
75. Shiho, D. Studies on Compounds Related to Pyrazine. II. The Reaction of 3-Substituted-2-hydrazinoquinoxalines with Carbonyl Compounds / D. Shiho, S. Tagami // *J. Am. Chem. Soc.* – 1960. – V. 82. – P. 4044 – 4054.
76. Aggarwal, R. Some novel observations on the reaction of 2-hydrazino-3-methylquinoxaline with trifluoromethyl- $\beta$ -diketones / R. Aggarwal, R. Kumar, S.P. Singh // *J. Fluor. Chem.* – 2009. – V. 130, № 10. – P. 886-893
77. Singh, S.P. Facile Synthesis of 5-Methyl-1-(phenyl/heterocyclyl)-4-trifluoroacetylpyrazoles / S.P. Singh, D.A. Kumar // *J. Chem. Res. (S).* – 1997. – P. 142-143.

78. Singh, S.P. Reaction of hydrazinoquinolines with trifluoromethyl- $\beta$ -diketones: structural and mechanistic studies / S.P. Singh, J.K. Kapoor, D. Kumar, M.D. Threadgill // *J. Fluor. Chem.* – 1997. – V. 83, № 1. – P. 73-79.
79. Singh, S.P. The reaction of aryl and heteroarylhydrazines with aryl-trifluoromethyl  $\beta$ -diketones / S.P. Singh, V. Kumar, R. Aggarwal, J. Elguero // *J. Heterocycl. Chem.* – 2006. – V. 43. – P. 1003-1014.
80. Kumar, V. Synthesis and antibacterial activity of some new 1-heteroaryl-5-amino-4-phenyl-3-trifluoromethylpyrazoles / V. Kumar, R. Aggarwal, P. Tyagi, S.P. Singh // *Eur. J. Med. Chem.* – 2005. – V. 40, № 9. – P. 922-927.
81. Surana, A. Reactions of Quinoline Derivatives – Study of 2-Hydrazino-4-methyl Quinoline / A. Surana, R.P. Tyagi, B.C. Joshi // *Philippine Journal of Science.* – 1972. – V. 101, № 1-2. – P. 49-53.
82. Abou-Elregal, M.K. Synthesis and antitumor activity evaluation of some 1, 2, 4-triazine and fused triazine derivatives / M.K. Abou-Elregal, A.T.A. Mohamed, A.S.A. Youssef, M.M. Hemdan, S.S. Samir, W.S.I. Abou-Elmagd // *Synth. Commun.* – 2018. – V. 48, № 18. – P. 2347–2357.
83. Lancelot, J.C. Novel fused triheterocyclic systems. Synthesis of 6H-pyrido[2,3-c]pyrrolo[1,2-e]-1,2,5-triazepines / J.C. Lancelot, D. Laduree, H. El Kashef, M. Robba // *Heterocycles.* – 1985. – V. 23, № 4. – P. 909-911.
84. Andotra, C.S. Synthesis of triazolo-pyrimidine, tetrazolo-pyrimidine and pyrimido-triazepine / C.S. Andotra, S. Kaur // *Indian J. Chem. Sect. B.* – 2004. – V. 43, № 3. – P. 667 – 669.
85. El-Hashash, M.A. A facile one-pot conversion of chalcones to pyrimidine derivatives and their antimicrobial and antifungal activities / M.A. El-Hashash, M.R. Mahmoud, S.A. Madboli // *Indian J. Chem. Sect. B.* – 1993. – V. 32, № 4. – P. 449 – 452.
86. Повстяной, М.В. Конденсированные имидадо-1,2,4-азины. 23. Синтез и реакции 2-(1'-алкилгидразино)бензимидазола с ацетил(бензоил)ацетоном / М.В. Повстяной, В.П. Кругленко, Е.Н. Федосенко, Н.А. Ключев // *Химия гетероциклических соединений.* – 1990. – Т. 8. – С. 1065-1068.



87. Kulkarni, A. P. Synthesis of some fused thiazolo triazepinone systems / A. P. Kulkarni, D. S. Desphande // *Pol. J. Chem.* – 1985. – V. 59, № 1. – P. 85–88.
88. Dehuri, S. N. Studies on Heterocyclic Compounds. Part VI: Synthesis of Bridgehead Nitrogen Triazine and Pyrimidine Heterocycles / S.N. Dehuri, P.C. Pradhan, A. Nayak // *J. Indian Chem. Soc.* – 1983. – V. 60. – P. 475 – 478.
89. Mahajan, M.P. Studies in Heterocyclics. III. Synthesis of Thiazolotriazepines / M.P. Mahajan, S.M. Sondhi, N.K. Ralhan // *Aust. J. Chem.* – 1977. – V. 30. – P. 2053-2056.
90. Klyuev, N.A. Condensed imidazo-1,2,4-azines. 7. Reaction of 2-hydrazinobenz(naphth)imidazoles with acetylacetone / N.A. Klyuev, M.V. Povstyanoi, G.G. Aleksandrov, V.P. Gumennyi // *Chem. Heterocycl. Comp.* – 1983. – V. 19, № 1. – P. 79–82.
91. Peet, N.P. Reinvestigation of the Condensation of 2-Hydrazinobenzothiazole with Ethyl Acetoacetate / N.P. Peet, S. Sunder, R.J. Barbuch, M.R. Whalon // *J. Heterocycl. Chem.* – 1988. – V. 25, № 2. – P. 543-547.
92. Singh S.P. Reaction of 4-hydrazinoquinolines with  $\beta$ -diketones. Synthesis and spectroscopy ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  NMR, MS) of some pyrazolylquinolines / S.P. Singh, L.S. Tarar, R.K. Vaid, J. Elguero, A. Martínez // *J. Heterocycl. Chem.* – 1989. – V. 26, № 3. – P. 733–738.
93. Farooq, M. Design and synthesis of mono-and di-pyrazolyl-s-triazine derivatives, their anticancer profile in human cancer cell lines, and *in vivo* toxicity in zebrafish embryos / M. Farooq, A. Sharma, Z. Almarhoon, A. Al-Dhfyhan, A. El-Faham, N. Abu Taha, M.A.M. Wadaan, B.G. de la Torre, F. Albericio // *Bioorg. Chem.* – 2019. – V. 87. – P. 457-464.
94. Epishina, M.A. Synthesis of new pharmacologically oriented heterocyclic ensembles, [2-(1H-pyrazol-1-yl)thiazol-4-yl]furoxans / M.A. Epishina, A.S. Kulikov, L.L. Fershtat, I.V. Ananyev, N.N. Makhova // *Mendeleev Commun.* – 2019. – V. 29, № 3. – P. 288-291.

95. Ueno, K. Structures of reaction products from 1-hydrazinophthalazine and some carbonyls / K. Ueno, R. Moroi, M. Kitagawa, K. Asano, S. Miyazaki // *Chem. Pharm. Bull.* – 1976. – V. 24, № 5. – P. 1068–1072.
96. Kamal, A. Synthesis and Antiinflammatory Activity of 4-Aryl-2-(1'-pyrazolyl)quinazolines / A. Kamal, A.V.N. Reddy, P.B. Sattur // *Indian J. Chem., Sect. B.* – 1985. – V. 4. – P. 414-418.
97. Ivashchenko, A.V. Synthesis and study of 2-(1-pyrazolyl)purine derivatives / A.V. Ivashchenko, V.M. Dziomko // *Chem. Heterocycl. Compd.* – 1977. – V. 13. – P. 1127–1129.
98. Kim, H.S. Synthesis and conversion of 2-(pyrazol-1-yl)quinoxaline 4-oxides / H.S. Kim, S.T. Kwag, K.O. Choi, Y. Okamoto, S. Kajiwara, N. Fujiwara, Y. Kurasawa // *J. Heterocycl. Chem.* – 2000. – V. 37, № 1. – P. 103-107.
99. Kurasawa, Y. Reaction of 2-(5-aminopyrazol-1-yl)quinoxaline 4-oxides with dimethyl acetylenedicarboxylate / Y. Kurasawa, R. Katoh, F. Mori, M. Fukuchi, M. Okamoto, A. Takada, H.S. Kim, Y. Okamoto // *J. Heterocycl. Chem.* – 1992. – V. 29. – P. 1009-1011.
100. Kim, H.S. Synthesis of Novel Pyrazolylquinoxalines / H.S. Kim, S.T. Kwag // *J. Korean Chem. Soc.* – 2000. – V. 44. – P. 229-236.
101. Pyrazolyl urea, thiourea, guanidine and cyanoguanidine compounds as TrkA kinase inhibitors [Текст]: пат. WO2014/78417 A1 US: A61K 31/4155; A61K 31/4412; A61P 29/00; C07D 401/14; C07D 403/12; C07D 403/14.
102. Mahesh, V.K. Synthesis of Some Pyrimidinylpyrazoles and Pyrimidinyl-2-Pyrazoline-5-Ones / V.K. Mahesh, R.N. Goyal, R. Gupta, R. Sharma // *J. Indian Chem. Soc.* – 1980. – V. 57. – №10. – P. 1037-1038.
103. Jain, R. Synthesis of some new 1-H-(4,6-dimethylpyrimidinyl)-3-arylamino-3-arylazo-5-methylpyrazoles as possible potential antineoplastics / Jain R., Pandey P. // *J. Indian Chem. Soc.* – 1988. – V. 65, № 5. – P. 354 – 356.
104. Goyal, R.N. Polarographic Behaviour of Some Arylazopyrimidinylpyrazoles / R.N. Goyal, R. Jain // *J. Electroanal. Chem.* – 1979. – V. 99. – P. 237-244.

105. Aggarwa, R. Synthesis of some new 3,5-diamino-4-(4'-fluorophenylazo)-1-aryl/heteroarylpyrazoles as antimicrobial agents / R. Aggarwal, V. Kumar, G.K. Gupta, V. Kumar // *Med. Chem. Res.* – 2013. V. 22. - P. 3566–3573.
106. Komin, A.P. The chemistry of 1,2,5-thiadiazoles V. Synthesis of 3,4-diamino-1,2,5-thiadiazole and [1,2,5] thiadiazolo[3,4-b]pyrazines / A.P. Komin, M.J. Carmack // *J. Heterocycl. Chem.* – 1976. – P. 13-22.
107. Cheeseman, G.W.H. Quinoxalines and Related Compounds. Part VIII. The Reactions of Quinoxaline-2(1H)-ones and -2,3(1 H,4H)-diones with Hydrazine / G.W.H. Cheeseman, M. Rafiq // *J. Chem. Soc. (C)*. – 1971. – P. 452-454.
108. Makino, K. The syntheses of novel 2-(2-quinoxaliny)pyridazin-3(2H)-ones / K. Makino, G. Sakata, K. Morimoto // *Heterocycles*. – 1985. - V. 23. - № 8. – P. 2025-2034.
109. Sprague, J.M. Preparation of 1,3-Diketones by the Claisen Reaction / J.M. Sprague, L.J. Beckham, H. Adkins // *J. Am. Chem. Soc.* – 1934. – V. 56. – P. 2665-2668.
110. Gupta, R.R. One-pot synthesis of new fluorinated 4H-1,4-benzothiazines as possible anticancer agents / R.R. Gupta, A. Thomas, R.K. Gautam, V. Gupta // *J. Fluor. Chem.* – 1989. – V. 44. – P. 1 – 14.
111. Banchetti, A. Su alkuni  $\beta$ -dichetoni / A. Banchetti // *Gazz. Chim. Ital.* – 1940. – V. 70. – P. 134-144.
112. Ефимов, В.В. Синтез нового 3-метоксиметил-4-нитрозо-5-фенил-1H-пиразола и его восстановление / В.В. Ефимов, А.В. Любяшкин, М.С. Товбис, Г.А. Субоч // *Усп. совр. естест.* – 2015. – Т. 12. – С. 42-46.
113. Levine, R. The Relative Reactivities of the Isomeric Methyl Pyridinecarboxylates in the Acylation of Certain Ketones. The Synthesis of  $\beta$ -Diketones Containing Pyridine Rings / R. Levine, J.K. Sneed // *J. Am. Chem. Soc.* – 1951. – V. 73. – P. 5614-5616.
114. Wolff, L. Ueber Diazoanhydride / L. Wolff // *Lieb. Ann.* – 1902. – V. 325. – P. 129-195.

115. Бобров, П.С. Особенности молекулярной упаковки 2-гидроксиимино-1,3-дикетонов методом рентгеноструктурного анализа поликристаллов / П.С. Бобров, С.Д. Кирик, А.В. Любяшкин, Г.А. Субоч, М.С. Товбис // Бутлеровские сообщения. – 2022. – V. 71, № 9. – С. 1-10.

116. Efimov, V.V. Heterocyclization Reactions of Isonitroso  $\beta$ -Diketones with Hydrazine Hydrate and Alkylhydrazines / V.V. Efimov, E.V. Neupokoeva, I.V. Peterson, A.V. Lyubyashkin, G.A. Suboch, M.S. Tovbis // Russ. J. Org. Chem. – 2019. – V. 55, № 8. – P. 1081-1084.

117. Адамс, Р. Органические реакции / Р. Адамс, А. Блейт, А. Коп, Ф. Мак-Грю, К. Ниман, Г. Снайдер // Ред. Р. Адамс. М.: Издательство иностранной литературы. – 1956. – Т. 7. – С. 433-434.

118. Neufville, R. Ueber das Diphenyltriketon / R. Neufville, H. Pechmann // Chem. Ber. – 1890. – V. 23. – P. 3375-3387.

119. Беляев, Е.Ю. Новая реакция образования п-нитрозоанилинов конденсацией енаминов с изонитрозо- $\beta$ -дикарбонильными соединениями / Е.Ю. Беляев, Г.А. Субоч, А.В. Ельцов // ЖОрХ. – 1978. – V. 14. – P. 1506-1511.

120. Fletcher, D.A. Studies in nitrosopyrazoles. Part 2.<sup>1</sup> Solution and solid-state NMR studies of 3,5-disubstituted and 1,3,5-trisubstituted-4-nitrosopyrazoles. Crystal structures of 1,3,5-trimethyl-4-nitrosopyrazole and 3,5-di-tert-butyl-4-nitrosopyrazole / D.A. Fletcher, B.G. Gowenlock, K.G. Orrell, V. Šik, D.E. Hibbs, M.B. Hursthouse, K.M. Abdul Malik // J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2. – 1997. – P. 721-728.

121. 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.

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

123. Badahdah, K. O. Functionalized 2-Hydrazinobenzothiazole with Isatin and Some Carbohydrates under Conventional and Ultrasound Methods and Their Biological Activities / K.O. Badahdah, H.M. Abdel Hamid, S.A. Nouredin // *J. Heterocycl. Chem.* – 2014. – V. 52, №1. – P. 67-74.

124. Бобров, П.С. Синтез *N*-бензотиазолил-4-нитропиразолов / П.С. Бобров, А.А. Кондрасенко, Г.А. Субоч // *ЖОрХ.* – 2022. – Т. 58, № 11. – С. 1224–1228.

125. 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.

126. Qin, J. Zr(OH)<sub>4</sub>-Catalyzed Controllable Selective Oxidation of Anilines to Azoxybenzenes, Azobenzenes and Nitrosobenzenes / J. Qin, Y. Long, F. Sun, P.-P. Zhou, W.D. Wang, N. Luo, J. Ma // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2022. – V. 61. – Art. № e202112907.

127. Tanini, D. The polyhedral nature of selenium-catalysed reactions: Se (IV) species instead of Se (VI) species make the difference in the on water selenium-mediated oxidation of arylamines / D. Tanini, C. Dalia, A. Capperucci // *Green Chem.* – 2021. – V. 23. – P. 5680-5686.

128. Bobrova, A.V. Facile synthesis and sulfonylation of 4-aminopyrazoles / A.V. Bobrova, P.O. Krasnov, I.G. Povarov, P.S. Bobrov, A.V. Lyubyashkin, G.A. Suboch, M.S. Tovbis // *J. Mol. Struct.* – 2021. – V. 1230. – Art. № 129912.

129. Roy, M. New mononuclear and binuclear oxomolybdenum (V) complexes containing NN chelator: Syntheses, DFT calculations, interaction with BSA protein and in vitro cytotoxic activity / M. Roy, D. Biswal, O. Sarkar, N.R. Pramanik, M.G.B. Drew, P. Sadhukhan, M. Kundu, P.C. Sil, S. Chakrabarti // *J. Inorg. Biochem.* – 2019. – V. 199. – Art. № 110755.

130. Durgamma, S. Synthesis and Antioxidant Activity of Amido-Linked Benzoxazolyl/Benzothiazolyl/Benzimidazolyl-Pyrazoles and Isoxazoles / S. Durgamma,

P.R. Reddy, V. Padmavathi, A. Padmaja // *J. Heterocyclic Chem.* – 2016. – V. 53. – P. 738-747.

131. Mohammadi, A. Novel push–pull heterocyclic azo disperse dyes containing piperazine moiety: Synthesis, spectral properties, antioxidant activity and dyeing performance on polyester fibers / A. Mohammadi, B. Khalili, M. Tahavor // *Spectrochim. Acta A Mol. Biomol. Spectrosc.* – 2015. – V. 150. – P. 799-805.

132. Fekri, A. Synthesis of novel antioxidant and antitumor 5-aminopyrazole derivatives, 2D/3D QSAR, and molecular docking / A. Fekri, E.M. Keshk, A-G.M. Khalil, I. Taha // *Mol. Divers.* – 2022. – V. 26. – P. 781–800.

133. Пат. 2233305C1 RU, МПК C09J123/08; C09J193/04. Адгезионная композиция / А.А. Савинов, В.Б. Борисов; № RU20030107777; заявл. 12.03.2003; опубл. 27.07.2004. – 6 с.

134. Пат. 2781891C1 RU, МПК C09J 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.

135. Кейл, Б. Лабораторная техника органической химии / В. Keil, V. Herout, M. Hudlicky, I. Ernest, M. Protiva, J. Gut, R. Komers, J. Moravek // Пер. с чешского под ред. Л.Д. Бергельсона, М.: «Мир», - 1966, 752 с.

136. Гордон, А. Спутник химика / А. Гордон, Р. Форд // Пер. с англ., М.: «Мир», - 1976, 541 с.

137. Коровин Н.В. Гидразин / Н.В. Коровин, М.: «Химия». - 1980. — 272 с.

138. Elina, A. S. *N*-oxides of the quinoxaline series / A. S. Elina // *Chem. Heterocycl. Compd.* – 1967. – V. 3, № 2. – P. 576–579.

139. Asano, K. Studies on Chemotherapeutics. II. Antituberculous Activity of some Quinoxaline Derivatives / K. Asano // *Yakugaku Zasshi.* – 1958. – V. 78, №7. – P. 729–733.

140. Методы получения химических реактивов и препаратов. Вып. 26. М.: ИРЕА. – 1974. – С. 198-200.
141. Некрасов, В.В. Химия отравляющих веществ / В.В. Некрасов, Л.: НХТИНТУ. – 1929. – С. 71-72.
142. Black, G. Oxidation of certain methylpyridines to pyridine carboxylic acids / G. Black, E. Depp, V.V. Corson // J. Org. Chem. – 1949. – V. 14. – P. 14-21.
143. Рубцов, М.В. Синтетические химико-фармацевтические препараты / М.В. Рубцов, А.Г. Байчиков, М.: «Медицина», – 1971. – С. 184.
144. Беляев, Е.Ю. Синтез нитрозофенолов циклизацией изонитрозо- $\beta$ -дикарбонильных соединений с кетонами / Е.Ю. Беляев, М.С. Товбис, А.В. Ельцов // ЖОрХ. – 1978. – Т. 14. – С. 2375-2380.
145. Babar, V.J. Cooper(II) Complexes of Isonitroso- $\beta$ -Diketones / V.J. Babar, V.J. Desai, V.M. Shinde // J. Indian Chem. Soc. – 1983. – V. 60. – P. 896-897.
146. Мельянцева, Л.П. Влияние фосфатидилхолинхолестериновых липосом на рост некоторых бактериальных культур / Л.П. Мельянцева // Журн. микробиологии эпидемиологии и иммунобиологии. – 1994. - Т.2. – Р.14 – 17.
147. Владимиров, Ю.А. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах / Владимиров Ю.А., Арчаков А.И. // М.: Наука. – 1972. – 252 с.
148. Орехович, В.Н. Современные методы в биохимии / В.Н. Орехович // М.: Медицина. – 1977. – 392 с.