

ТОМСКИЙ
ПОЛИТЕХНИЧЕСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ



На правах рукописи

Боброва Анастасия Викторовна

**ИЗУЧЕНИЕ АЛКИЛИРОВАНИЯ 4-НИТРОЗО-1Н-ПИРАЗОЛОВ,
СВОЙСТВА ПРОДУКТОВ АЛКИЛИРОВАНИЯ**

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

1.4.3 – органическая химия

Томск – 2024

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

Научный руководитель:

Субоч Георгий Анатольевич

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

Официальные оппоненты:

Потапов Андрей Сергеевич

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

Ильясов Сергей Гаврилович

Доктор химических наук, доцент, Институт проблем химико-энергетических технологий СО РАН, главный научный сотрудник

Защита состоится 26.02.2025 в 15:00 часов на заседании диссертационного совета ДС.ТПУ.09 Национального исследовательского Томского политехнического университета по адресу: 634050, г. Томск, пр. Ленина, 43а.



С диссертацией можно ознакомиться в научно-технической библиотеке Томского политехнического университета и на сайте dis.tpu.ru при помощи QR-кода.

Автореферат разослан «__» _____ 202_ г.

Ученый секретарь
диссертационного совета ДС.ТПУ.09
Кандидат химических наук, доцент

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'М.Л. Белянин'.

М.Л. Белянин

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы. Производные пиразола находят широкое применение как в прикладной, так и в фундаментальной науке. Известно большое количество соединений с пиразольным фрагментом, которые обладают полезной биологической активностью и успешно применяются в качестве лекарственных препаратов. Соединениям ряда пиразола посвящено множество фундаментальных исследований в области химии гетероциклов и синтеза полезных материалов.

Наличие нитрозогруппы в молекуле пиразола открывает широкие синтетические возможности для перехода к различным классам соединений и значительно расширяет область применения таких продуктов. Кроме того, нитрозопроизводные активно применяются в качестве низкотемпературных вулканизаторов и модификаторов эластомерных композиций, повышающих термостойкость и устойчивость к агрессивным средам полимерных материалов.

Алкилирование пиразолов различными алкилирующими агентами нашло отражение в работах многих исследователей, но алкилирование 4-нитрозо-1*H*-пиразолов до настоящего времени не изучалось. Существует целый ряд 4-нитрозо-1*H*-пиразолов, которые являются *N,O*-амбидентными нуклеофилами, при алкилировании которых возможно образование ценных продуктов как *N*-, так и *O*-алкилирования. Определенный интерес представляют продукты *N*-алкилирования с сохранением свободной нитрозогруппы, обладающей целым рядом полезных свойств, в то же время, *O*-эфиры гетероциклических оксимов проявляют бактерицидную, противовирусную, противораковую, анальгетическую, противовоспалительную и другие виды активности.

Таким образом, исследование алкилирования нитрозопиразолов является актуальным, поскольку расширяет представления об амбидентной реакционной способности некоторых гетероциклических нитрозосоединений, а также открывает возможность для синтеза перспективных продуктов.

Степень разработанности темы. Согласно литературным данным, алкилирование 4-нитрозо-1*H*-пиразолов до настоящего времени не проводилось. Кроме того, ранее не был изучен амбидентный характер 4-нитрозо-1*H*-пиразолов в реакциях нуклеофильного замещения.

Целью диссертационной работы является исследование алкилирования 4-нитрозо-1*H*-пиразолов, синтез ранее неизвестных производных пиразола и изучение их свойств.

Для достижения поставленных целей необходимо решить следующие задачи:

1) Провести квантово-химические расчеты для теоретической оценки нуклеофильных *N,O*-реакционных центров 3,5-замещенных 4-нитрозо-1*H*-пиразолов.

2) Осуществить поиск препаративных условий взаимодействия 4-нитрозо-1*H*-пиразолов с алкилирующими агентами и экспериментально установить направление реакции алкилирования.

3) Синтезировать ряд ранее неизвестных алкилированных производных 4-нитрозо-1*H*-пиразола с помощью моно- и бифункциональных алкилирующих агентов.

4) Исследовать основные химические свойства синтезированных продуктов.

5) Установить строение впервые полученных соединений современными физическими и физико-химическими методами анализа.

6) Провести тестирование новых производных бис-4-нитрозопиразолов в качестве отвердителей и модификаторов адгезии в клеевых композициях.

Научная новизна. Впервые изучено взаимодействие 4-нитрозо-1*H*-пиразолов с алкилирующими агентами и охарактеризован амбидентный характер нитрозопиразолов с помощью квантово-химических расчетов. Установлено, что алкилирование протекает с образованием *N*-производных, а продукты *O*-замещения не были обнаружены, что можно объяснить более высокой термодинамической устойчивостью продуктов *N*-алкилирования.

Синтезирован целый ряд ранее неизвестных и труднодоступных *N*-замещенных нитрозопиразолов. Показана возможность образования бис-4-нитрозопиразолов с алкильными, бензильными и сложноэфирными фрагментами при взаимодействии нитрозопиразолов с бифункциональными алкилирующими агентами. Исследование некоторых химических свойств впервые синтезированных нитрозосоединений позволило получить соответствующие нитро-, азо-, бензамидо-, имино-, amino- и йодпроизводные пиразолов.

В рамках проделанной работы было получено и охарактеризовано 39 ранее неизвестных перспективных соединений, строение которых было доказано методами ЯМР ^1H , ЯМР ^{13}C , ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии и элементным анализом.

Теоретическая и практическая значимость работы. Исследованная реакция прямого алкилирования амбидентных 4-нитрозо-1*H*-пиразолов расширяет представления о реакционной способности данного типа нуклеофилов и может быть использована в дальнейших фундаментальных и прикладных исследованиях. Предложенный метод *N*-алкилирования 4-нитрозопиразолов позволяет получать ранее неизвестные моно- и бис-нитрозопиразолы, которые имеют перспективу

применения в качестве низкотемпературных модификаторов и вулканизирующих агентов в полимерных материалах по типу динитрозобензола.

Предварительное тестирование синтезированных бис-4-нитрозопиразолов в качестве добавок к клеевым композициям показало увеличение прочности склеивания разнополярных резин, повышение конфекционной прочности многослойных резиновых и резинокордных изделий, а также увеличение долговечности клеевого соединения в условиях повышенных температур и агрессивных сред (Патенты РФ № 2781890, № 2786096).

Положения, выносимые на защиту.

1. Результаты исследования алкилирования 4-нитрозо-1*H*-пиразолов, методы синтеза *N*-замещенных 4-нитрозо-1*H*-пиразолов и доказательство строения впервые полученных соединений.

2. Теоретическая оценка нуклеофильности реакционных центров *N,O*-амбидентных 3,5-замещенных 4-нитрозо-1*H*-пиразолов, обоснование направления реакции.

3. Метод синтеза ранее недоступных бис-4-нитрозопиразолов.

4. Химические свойства синтезированных *N*-замещенных-4-нитрозопиразолов.

5. Данные по исследованиям впервые полученных бис(4-нитрозопиразол-1-ил)алканов в клеевых композициях.

Личный вклад автора заключается в самостоятельном поиске и анализе литературных данных по тематике диссертационного исследования, планировании и проведении экспериментов, интерпретации результатов исследования и спектральных данных синтезированных соединений, в описании результатов работы в научных публикациях различного уровня.

Апробация работы. Результаты исследований были представлены на 13 конференциях различного уровня, в том числе: Международная научно-практическая конференция студентов и молодых ученых «Химия и химическая технология в XXI веке» (г. Томск, 2020, 2022); Международная научно-практическая конференция, посвященная памяти генерального конструктора ракетно-космических систем, академика М.Ф. Решетнева «Решетневские чтения» (г. Красноярск, 2021, 2022, 2023); Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Молодые ученые в решении актуальных проблем науки» (г. Красноярск, 2020-2024); Всероссийская научно-практическая конференция «Химическая наука и образование Красноярья» (г. Красноярск, 2023); XIX Международная научная конференция «Молодежь. Общество. Современная наука, техника и инновации» (г. Красноярск, 2021); Всероссийская научно-практическая

конференция «Лесной и химический комплексы – проблемы и решения» (г. Красноярск, 2021, 2022).

Публикации. По теме диссертационного исследования опубликовано 5 научных статей в высокорейтинговых научных журналах, цитируемых в базах данных Web of Science и Scopus (в том числе 3 из списка ВАК), 5 тезисов и материалов докладов на конференциях международного и всероссийского уровней, получено 2 патента РФ.

Структура диссертации. Диссертационная работа состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, описания эксперимента, выводов и списка цитируемой литературы. Диссертация изложена на 131 странице, содержит 17 таблиц и 49 рисунков. Работа содержит 238 ссылок на литературные источники.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

В главе 1 приведен литературный обзор по алкилированию пиразолов, сформулирована цель работы.

Глава 2 содержит обсуждение результатов диссертационной работы, в частности, описание результатов квантово-химических расчетов, исследование алкилирования 4-нитрозо-1*H*-пиразолов, поиск условий реакции, описание синтеза, выделения и характеристик *N*-замещенных нитрозопиразолов, исследование химических свойств впервые полученных соединений. Приведены данные по модифицирующим свойствам бис-4-нитрозопиразолов в полимерных композициях.

В главе 3 представлено описание экспериментальных методов синтеза, физические и спектральные характеристики синтезированных продуктов.

1. Исследование реакции алкилирования 4-нитрозо-1*H*-пиразолов

Известно, что нитрозосоединения обладают уникальной реакционной способностью и являются ценными полупродуктами в органическом синтезе. Не смотря на то, что 4-нитрозо-1*H*-пиразолы впервые были синтезированы в начале XX века, в литературе отсутствуют данные об их взаимодействии с алкилирующими реагентами.

4-Нитрозо-1*H*-пиразолы являются *N,O*-амбидентными нуклеофилами, поскольку при их депротонировании происходит образование резонансно-стабилизированного аниона (Рисунок 1), в котором отрицательный заряд может быть сосредоточен как на атомах азота пиразольного кольца, так и на кислороде нитрогруппы. Следовательно, алкилирование таких соединений может протекать с

образованием продуктов *N*-, либо *O*- замещения (Рисунок 1, продукты **A** и **B**).

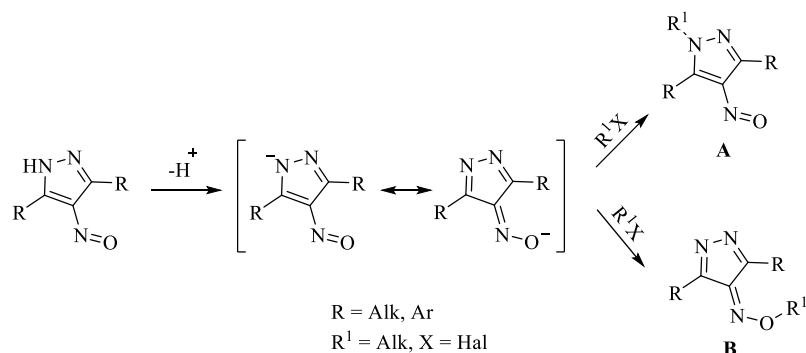


Рисунок 1 – Возможные направления алкилирования 3,5-замещенных 4-нитрозо-1*H*-пиразолов

Успешное проведение данных превращений позволит получать ранее неизвестные функционализированные 4-нитрозопиразолы (**A**, Рисунок 1), обладающие рядом полезных свойств, либо продукты *O*-замещения (**B**, Рисунок 1), которые представляют интерес из-за их потенциальной биологической активности.

Таким образом, изучение амбидентной реакционной способности нитрозопиразолов может позволить осуществлять целенаправленный синтез тех или иных ценных продуктов для химической и фармацевтической отраслей. Кроме того, данное исследование позволит расширить некоторые теоретические представления об алкилировании амбидентных гетероциклических нитрозосоединений.

С помощью квантово-химических расчетов методом теории функционала плотности (DFT) при определении значений конденсированных функций Фукуи f^- было показано, что в анионах 4-нитрозопиразолов **I-III** (Рисунок 2) имеется три нуклеофильных центра: два атома азота пиразольного кольца (N_1 , N_2) и атом кислорода нитрозогруппы O , что подтверждает амбидентный нуклеофильный характер данных соединений.

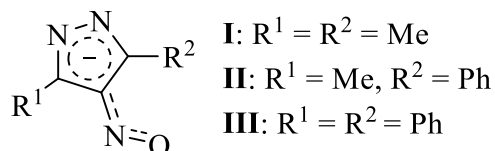


Рисунок 2 – Анионы 3,5-дизамещенных 4-нитрозопиразолов

Экспериментальное исследование алкилирования 4-нитрозопиразолов осуществлялось на примере реакции 3,5-диметил-4-нитрозо-1*H*-пиразола или его натриевой соли с такими алкилирующими

агентами, как 1-бромпропан, 2-бром-2-метилпропан и диметилсульфат (Рисунок 3). Синтез проводили в различных растворителях, варьируя температурой, видом основания и временем реакции. В результате этих опытов были получены продукты *N*-алкилирования, в то время как наличие *O*-замещенных продуктов не было установлено.

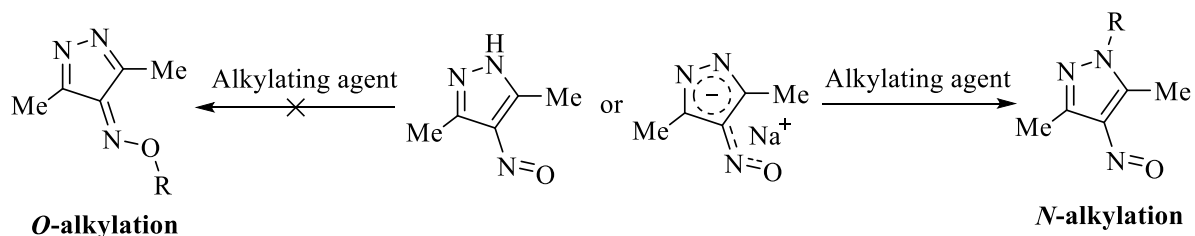


Рисунок 3 – Алкилирование 3,5-диметил-4-нитрозо-1*H*-пиразола

Данное направление реакции объясняется более высокой термодинамической устойчивостью продуктов *N*-алкилирования, показанной с помощью дополнительных квантово-химических вычислений методом DFT. Кроме того, рассчитанные с помощью уравнения Маркуса энергии активации реакций ($\Delta G^\ddagger$) выше при алкилировании по атому кислорода. Также причиной отсутствия *O*-замещенных продуктов является их высокая лабильность в реакционных системах, применяемых при алкилировании пиразольного цикла.

Таким образом, подтвержденным продуктом реакции алкилирования 3,5-диметил-4-нитрозо-1*H*-пиразола является *N*-замещенный нитрозопиразол.

2. Синтез *N*-замещенных 4-нитрозопиразолов

Поскольку в предварительных экспериментах было показано, что алкилирование исследуемых 4-нитрозопиразолов приводит к получению продуктов по *N*-нуклеофильному центру, представлялось важным осуществить поиск условий для эффективного протекания реакции, увеличения выхода целевых продуктов, а также изучить препаративные возможности данного превращения.

Имеется положительный опыт алкилирования азолов и других гетероциклов в виде солей щелочных металлов, что позволяло получать продукты с высокими выходами. В этой связи, для предстоящих исследований мы разработали методику получения натриевых солей 4-нитрозопиразолов для дальнейшего введения их в реакцию с галогенпроизводными. Так, натриевые соли 3,5-замещенных 4-нитрозо-1*H*-пиразолов **2a-c** были получены при взаимодействии соответствующего нитрозопиразола **1a-c** с металлическим натрием в диэтиловом эфире (Рисунок 4).

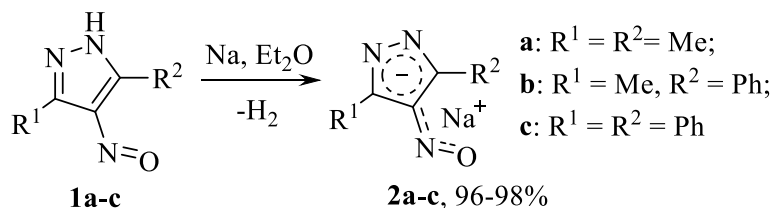


Рисунок 4 – Натриевые соли 3,5-замещенных-4-нитрозо-1*H*-пиразолов

Натриевые соли нитрозопиразолов легко выделяются с высоким выходом, стабильны на воздухе и могут быть использованы в исследуемых реакциях нуклеофильного замещения без дополнительной очистки. Реакционную способность данных солей исследовали на примере взаимодействия натриевой соли 3,5-диметил-4-нитрозо-1*H*-пиразола **2a** с 1-бромпропаном. Эксперимент проводили в различных растворителях, варьируя температурный режим и время реакции. Удовлетворительный выход (45 %) 1-пропил-3,5-диметил-4-нитрозо-1*H*-пиразола удалось получить при кипячении в ацетоне в течение 3,5 часов.

Таким образом, для проведения алкилирования 4-нитрозо-1*H*-пиразолов различными галогенпроизводными было выбрано два типа условий. Первый (метод А) заключался в проведении реакции 3,5-дизамещенного 4-нитрозопиразола **1a-c** с алкилирующим агентом в среде ДМСО/КОН при комнатной температуре, второй (метод В) был основан на применении в качестве субстрата натриевой соли нитрозопиразола **2a-c**, которую кипятили в ацетоне в присутствии алкилирующего агента.

Для изучения возможностей алкилирования 3,5-дизамещенных 4-нитрозопиразолов исследовались их реакции с галогенпроизводными, такими как алкил-, аллил-, бензилгалогениды и эфиры α -галогенкарбоновых кислот. В результате были синтезированы соединения **4aa-ak**, **4bc**, **4bf**, **4bi**, **4cc**, **4cf** и **4ci** в условиях А и В (Рисунок 5, таблица 1). Образующиеся *N*-замещенные продукты были выделены в виде масла или кристаллов, в зависимости от строения алкильного остатка, а цвет варьировался от голубого до зеленого.

С наибольшими выходами (84-85%) получены соединения **4ag** и **4aj**, что, вероятно, связано с наличием электроноакцепторных групп в алкилирующих галогенпроизводных. Кроме того, продукты *N*-алкилирования **4ai-ak** образуются с выходами от умеренных до хороших при взаимодействии 3,5-диметил-4-нитрозо-1*H*-пиразола **1a** или его натриевой соли **2a** с хлор- и бромметиларенами **3i-k**.

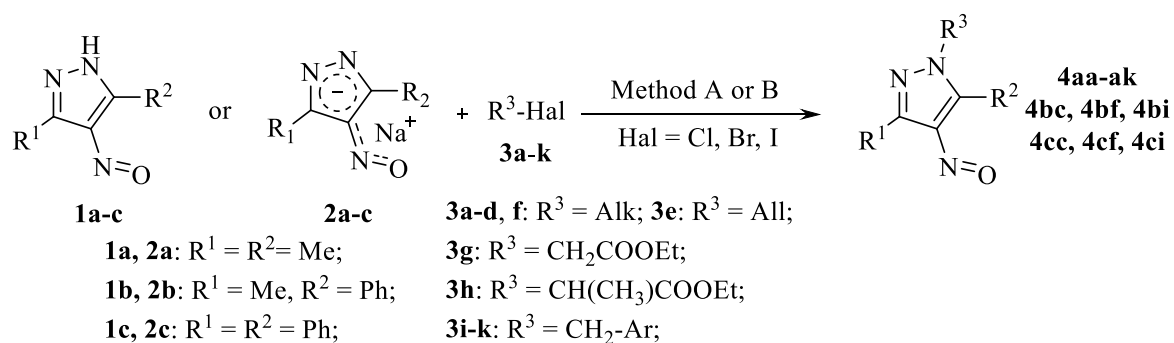


Рисунок 5 – Взаимодействие нитропиразолов с алкилирующими реагентами

Таблица 1 – Синтез *N*-замещенных 4-нитропиразолов

Соединение	R^1	R^2	R^3	Hal	Выход, % ^[a]		$T_{\text{пл}}, ^\circ\text{C}$	Электронный спектр, $\lambda_{\text{max}} (\epsilon)$, нм (MeCN)
					Метод А	Метод В		
4aa	Me	Me	Me	I	55	59	75-77	673 (76)
4ab	Me	Me	Et	Br	54	45	масло	673 (58)
4ac	Me	Me	<i>n</i> -Pr	Br	48	45	масло	673 (80)
4ad	Me	Me	<i>n</i> -Bu	Br	45	46	масло	673 (72)
4ae	Me	Me	Allyl	Br	55	45	масло	674 (73)
4af	Me	Me	<i>i</i> -Pr	Br	20	6	103-104	672 (53)
4ag	Me	Me	$\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$	Cl	84	74	74-76	679 (77)
4ah	Me	Me	$\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{Et}$	Br	55	43	44-45	678 (78)
4ai	Me	Me	Bn	Cl	48	54	масло	676 (76)
4aj	Me	Me	$\text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-4-NO}_2$	Br	85	59	119-122	679 (77)
4ak	Me	Me	$\text{CH}_2\text{-(2-Naph)}$	Br	73	56	96-98	677 (87)
4bc	Me	Ph	<i>n</i> -Pr	Br	30 ^[b]	35 ^[b]	масло	695 (49)
4bf	Me	Ph	<i>i</i> -Pr	Br	9 ^[b]	следы	масло	687 (66)
4bi	Me	Ph	Bn	Cl	46 ^[b]	48 ^[b]	масло	695 (50)
4cc	Ph	Ph	<i>n</i> -Pr	Br	44	41	120	722 (74)
4cf	Ph	Ph	<i>i</i> -Pr	Br	3	11	97-100	721 (80)
4ci	Ph	Ph	Bn	Cl	32	11	140-143	725 (60)

^[a] Выход продуктов приведен после очистки методом колоночной хроматографии.

^[b] Выходы приведены для смеси региоизомеров.

Результаты синтеза соединений **4aa-ad** показали, что удлинение алкильных цепей приводит к снижению количества целевых продуктов. Стерические препятствия в галогеналкилах и нитропиразолах оказывают влияние на выход продукта. Так, алкилирование 2-бромпропаном приводит к снижению выхода целевого продукта (**4af**, **4bf**, **4cf**), аналогично влияют заместители в положениях 3 или 5 пиразольного кольца (**4bc**, **4bf**, **4cf**, **4ci**).

При взаимодействии с алкилирующими агентами несимметричного 3,5-дизамещенного-4-нитропиразола **1b** или соответствующей соли **2b**

образуются смеси региоизомеров, о чем свидетельствуют данные ЯМР спектроскопии.

Как показал эксперимент, метод А (ДМСО/КОН) оказался наиболее эффективным для получения соединений **4af-ah**, **4aj-ak**, **4bf** и **4ci**. В то же время, в ряде случаев выходы некоторых продуктов оказались несколько выше при синтезе из солей нитрозопиразолов в условиях В (соединения **4aa**, **4ad**, **4ai**, **4bc**, **4bi** и **4cf**). Важно заметить, что в синтезах методом А *N*-алкилированные продукты содержали примеси, появление которых обусловлено протеканием различных побочных процессов в суперосновной среде по сравнению с проведением реакции в ацетоне без добавления основания.

Примечательно, что в исследуемых условиях при взаимодействии нитрозопиразолов с рассматриваемыми алкилирующими агентами продукты *O*-алкилирования не были обнаружены.

На ЯМР ^1H спектрах всех синтезированных продуктов алкилирования отсутствует синглет NH-протона исходного 3,5-замещенного 4-нитрозо-1*H*-пиразола на 11.26 м.д., что является одним из свидетельств успешного прохождения реакции. Кроме того, на спектрах присутствуют сигналы соответствующих *N*-замещенных фрагментов. У соединений **4ai-ak**, **4bc**, **4bf**, **4bi**, **4cc**, **4cf**, **4ci** в слабом поле присутствуют сигналы протонов ароматических заместителей с химическим сдвигом 7.15-8.26 м.д.

Наличие свободной нитрозогруппы в продуктах подтверждается с помощью электронной, ИК и ЯМР – спектроскопии. Так, на электронных спектрах синтезированных соединений в области 672-725 нм наблюдается максимум поглощения ($\epsilon = 50-87$), соответствующий $n \rightarrow \pi^*$ переходу неподелённой электронной пары нитрозогруппы. На ИК спектрах продуктов имеются полосы поглощения на $1532-1547\text{ см}^{-1}$ и $1340-1356\text{ см}^{-1}$, соответствующие валентным колебаниям нитрозогруппы. У соединений **4ag** и **4ah** наблюдаются интенсивные полосы поглощения карбонильной группы сложноэфирного фрагмента в области 1736 см^{-1} и 1722 см^{-1} соответственно. На ЯМР ^1H спектрах соединений **4aa-ak** имеются характерные сигналы протонов метильных групп в 3,5-положениях пиразольного цикла в области 2.85-2.97 и 2.10-2.39 м.д. в виде уширенных синглетов, что обусловлено влиянием нитрозогруппы.

Строение синтезированных соединений также было подтверждено с помощью хромато-масс спектрометрии по наличию пиков молекулярных ионов исследуемых продуктов.

С целью изучения препаративных возможностей нитрозопиразолов в подобных превращениях мы исследовали взаимодействие 4-нитрозо-1*H*-пиразола **1a** с рядом ангидридов и хлорангидридов карбоновых кислот в различных условиях. Устойчивый продукт удалось выделить лишь при

ацилировании уксусным ангидридом (Рисунок 6), а с другими ацилирующими агентами наблюдалось осмоление реакционной массы. Впервые полученный *N*-ацетилзамещенный пиразол **5** голубого цвета сохраняется только при отрицательных температурах, так как легко подвергается гидролизу и осмолению.

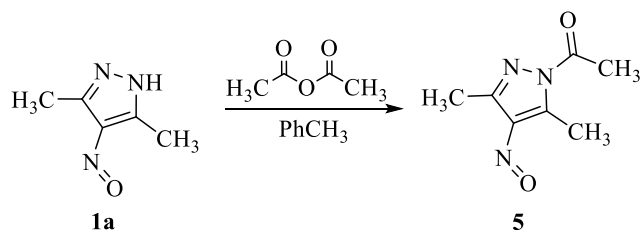


Рисунок 6 – Ацилирование 3,5-диметил-4-нитрозо-1*H*-пиразола **1a**

В ЯМР ^1H спектре соединения **5** имеются синглеты протонов метильных групп в области 2.17 и 3.44 м.д., а также синглет метильной группы ацетильного заместителя на 2.73 м.д. В области 11.26 м.д. отсутствует синглет NH-протона исходного пиразола **1a**. В спектре ЯМР ^{13}C соединения **5** присутствует сигнал карбонильного атома углерода на 172.6 м.д., а сигнал углерода C(4)-NO регистрируется на 159.7 м.д., что соответствует литературным данным.

3. Синтез бис-4-нитрозопиразолов

Успешное *N*-алкилирование нитрозопиразолов моногалогенпроизводными позволило предположить, что участие бифункциональных алкилирующих агентов в исследуемой реакции может привести к получению ранее неизвестных бис-4-нитрозопиразолов. Такие соединения представляют значительный интерес за счет возможности их применения в качестве низкотемпературных вулканизирующих агентов по типу динитрозобензола, и как вещества с потенциальной биологической активностью.

Для синтеза данных соединений было изучено взаимодействие нитрозопиразола **1a** или его натриевой соли **2a** с дигалогенпроизводными **6a-g** в ранее исследованных условиях моноалкилирования (А и В) при соотношении пиразола и бифункционального алкилирующего агента 1:0.5 эквивалентов соответственно. Как оказалось, реакция протекает успешно и образуются бис-4-нитрозопиразолы **7a-g** (Рисунок 7) с выходами от 46 до 61 % и *N*-моногалогенпроизводные (**8a-f**) с выходами до 12 %. Следует заметить, что все продукты имеют голубой или зеленый цвет, а моонитрозопиразолы **8a-f** оказались маслянистыми и малоустойчивыми.

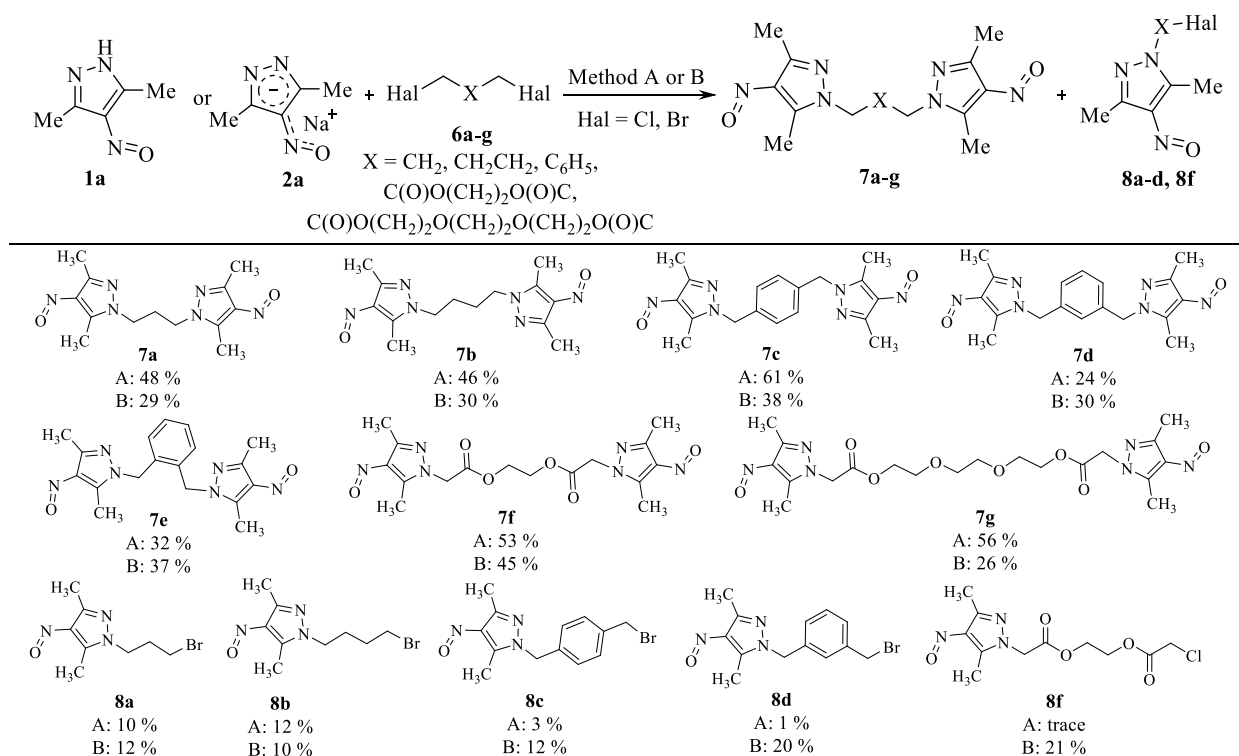


Рисунок 7 – Взаимодействие пиразолов **1a** и **2a** с бифункциональными алкилирующими агентами.

Примечательно, что при обработке соединения **1a** 1,4-бис(бромметил)бензолом **6c** в суперосновной среде (метод A) наблюдался более высокий выход (61 %) целевого продукта **7c**.

Строение впервые синтезированных соединений подтверждалось спектральными методами. У продуктов **7a-g** и **8a-f** на ЯМР ^1H спектрах наблюдалось аналогичное соединениям **4aa-ak** уширение сигналов метильных заместителей в 3- и 5-ом положениях пиразольного цикла, обусловленное влиянием нитрозогруппы.

При записи электронных спектров для соединений **7a-g** в видимой области наблюдается максимум поглощения на 675-679 нм, характерный для данного класса нитрозосоединений ($n \rightarrow \pi^*$ переход НЭП $\text{N}=\text{O}$). При этом значения экстинкции составляют 100-160, что в два раза выше значений экстинкции моонитрозосоединений ($\epsilon = 50-87$) и свидетельствует о наличии двух нитрозогрупп в синтезированных продуктах. Результаты элементного анализа и масс-спектрометрии также подтверждают предполагаемое строение синтезированных соединений.

Таким образом, нам впервые удалось осуществить алкилирование нитрозопиразолов различными моно- и дигалогенпроизводными, в результате чего получен целый ряд перспективных ранее неизвестных *N*-замещенных моно- и динитрозопиразолов.

4. Химические свойства *N*-замещенных 4-нитрозо-1*H*-пиразолов

Известно, что нитрозосоединения обладают высокой химической активностью, поэтому наличие нитрозогруппы в молекуле гетероцикла открывает широкие синтетические возможности для перехода к различным классам соединений, что в значительной мере расширяет область практического применения полученных веществ. По этой причине представляло интерес изучить некоторые химические свойства впервые синтезированных *N*-замещенных 4-нитрозопиразолов.

Так, химическую модификацию полученных *N*-замещенных 4-нитрозопиразолов исследовали на примере этил 2-(3,5-диметил-4-нитрозо-1*H*-пиразол-1-ил)ацетата **4ag**, *N*-(*n*-нитробензил) производного **4aj** и бис-(4-нитрозопиразола) **7a**. Окисление нитрозопиразолов **4ag** и **7a** пероксидом водорода в среде уксусной кислоты дает нитропроизводные **9** и **10** с выходом 60 и 84 % соответственно (Рисунок 8).

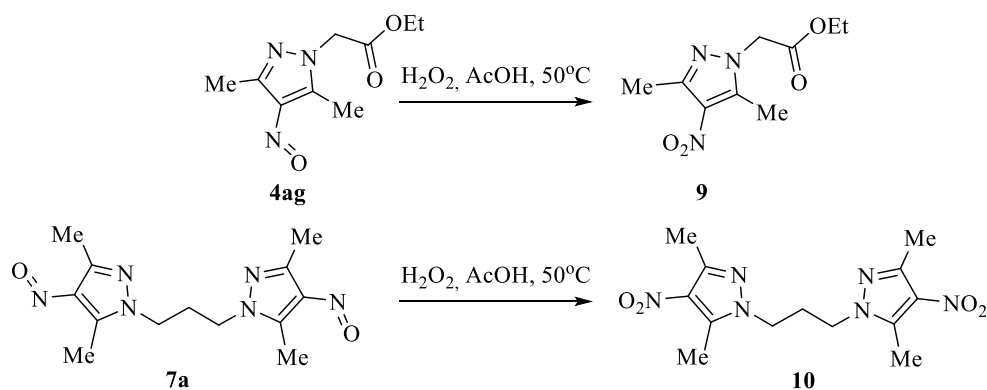


Рисунок 8 – Окисление пиразолов **4ag** и **7a**

Поскольку нитрозогруппа способна вступать в реакцию конденсации с активной метиленовой группой, мы исследовали взаимодействие соединения **4aj** с 2,4-динитротолуолом, в результате чего был получен продукт конденсации **11** (Рисунок 9).

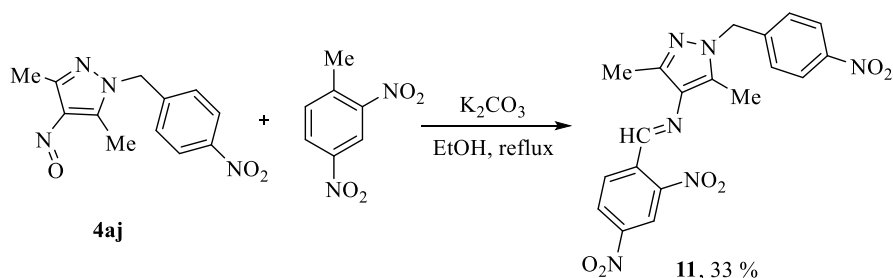


Рисунок 9 – Реакция нитрозопиразола **4aj** с 2,4-динитротолуолом

Большое значение для получения биологически активных соединений имеют амины гетероциклического ряда, поэтому мы

осуществили восстановление нитропиразола **4ag** гидразингидратом в хлористом метиле в присутствии Pd/C. В результате был получен 4-аминопиразол **12**, который использовали для дальнейших превращений с получением имина **13**, амида **14** и йодпроизводного **15**. При азосочетании **12** с 2-нафтолом, сопровождающимся гидролизом сложноэфирной группы, было выделено соответствующее азосоединение **16** (Рисунок 10).

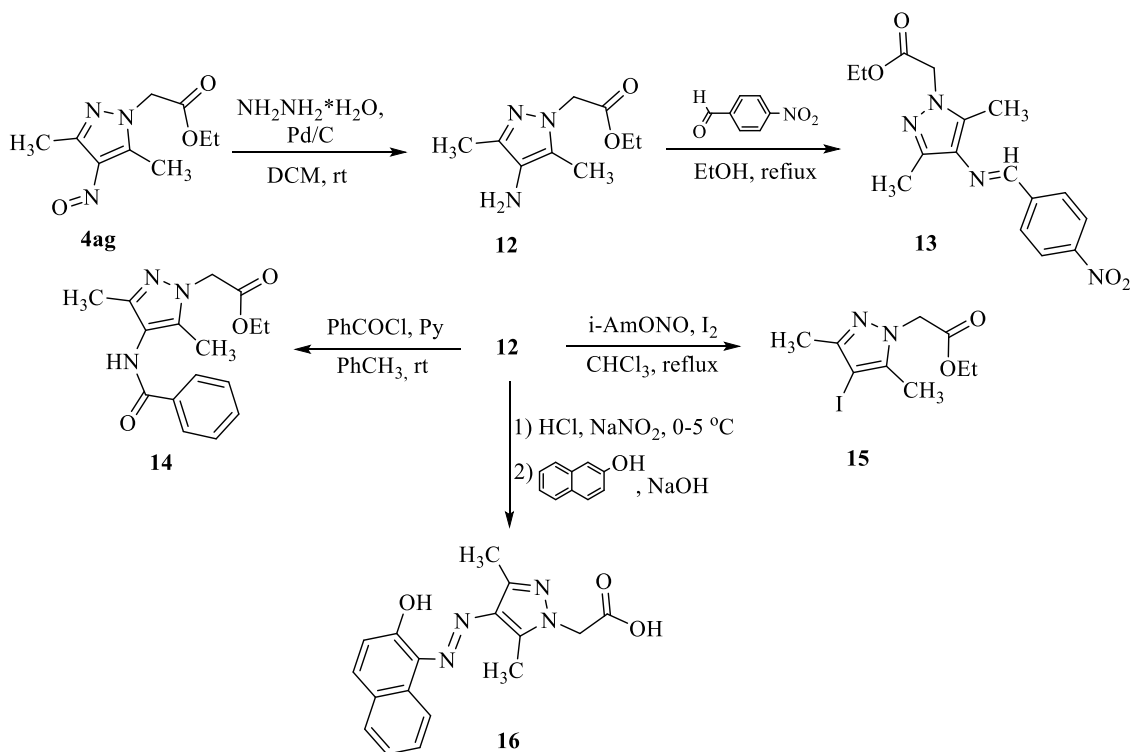


Рисунок 10 – Химические превращения *N*-замещенных 4-нитропиразолов

Строение впервые синтезированных соединений доказывали с помощью ЯМР ^1H , ЯМР ^{13}C , ИК спектроскопии, ГХ-МС и элементного анализа. ИК спектры продуктов **9** и **12-15** содержат характеристические полосы поглощения сложноэфирной $\text{C}=\text{O}$ группы при $1727\text{-}1743\text{ см}^{-1}$, при $1207\text{-}1240\text{ см}^{-1}$ имеется интенсивная полоса поглощения, отвечающая колебаниям $\text{C}-\text{O}-\text{C}$ в сложноэфирном фрагменте. В ИК спектрах соединений **9-11**, **13** присутствуют полосы валентных колебаний NO_2 групп ($1516\text{-}1565\text{ см}^{-1}$, $1347\text{-}1364\text{ см}^{-1}$).

На ЯМР ^1H спектрах продуктов **9** и **12-15** наблюдается триплет в области $1.26\text{-}1.30$ м.д. и квадруплет на $4.20\text{-}4.26$ м.д., соответствующие этильному фрагменту сложноэфирного заместителя. На спектрах всех продуктов наблюдаются синглеты CH_3 -групп в 3 и 5 – положениях пиразольного цикла при $2.11\text{-}2.48$ и $2.16\text{-}2.61$ м.д. На ЯМР ^{13}C спектрах сигналы карбонильных атомов углерода зарегистрированы в области $166.5\text{-}168.5$ м.д. В масс-спектрах соединений **9-10** и **12-15** имеются пики молекулярных ионов средней и малой интенсивности (5-54 %).

5. Применение N-замещенных 4-нитрозопиразолов в клеевых композициях

Особенности строения N-замещенных-4-нитрозопиразолов позволили предположить их высокую активность в полимерных композициях в качестве структурирующих агентов, модификаторов и промоторов адгезии.

Для этого, 1,3-бис(3,5-диметил-4-нитрозопиразол-1-ил)пропан **7a** и 1,4-бис(3,5-диметил-4-нитрозопиразол-1-ил)бутан **7b** были исследованы в клеевых композициях на основе хлоропренового и бутадиен-нитрильного каучуков, применяемых при склеивании разнополярных резин, а также для крепления резиновых смесей на основе полярных каучуков к корду, обрезиненному смесью на основе каучуков общего назначения при изготовлении многослойных резиновых и резинокордных изделий.

Эффективность бис-4-нитрозопиразолов в клеевых композициях исследовали в сравнении с действием известной клеевой композиции, используемой в шинной и резинотехнической промышленности.

В таблице 2 представлены результаты испытаний резин на основе хлоропренового каучука, содержащих 10 мас. ч. исследуемого отвердителя и модификатора адгезии (**7a** или **7b**), в сравнении с вулканизатами известного состава. Как видно из таблицы, присутствие бис-4-нитрозопиразолов положительно влияет на прочностные характеристики вулканизатов клеевых композиций, а также на устойчивость клеевого соединения в условиях действия температур и жидких агрессивных сред.

Таблица 2 – Изменение показателей вулканизатов клеевых резиновых смесей.

Показатели	Известная клеевая композиция	Предлагаемая клеевая композиция	
		7a	7b
Изменение показателя после термического старения (125 °С в течение 24 ч), %			
- по условной прочности	-80	-40	-40
- по относительному удлинению	-49	-31	-32
Потеря массы вулканизатов при температуре 20 °С в агрессивных средах, %			
в агрессивных средах, %			
нефть	15,5	8,5	9,3
нефрас	20,0	14,0	15,5
дизельное топливо Л-02-04	50,0	26,2	27,6

Так, при старении вулканизатов при температуре 125 °С в течение 24 ч наблюдается повышение устойчивости клеевого соединения в

1.5-2 раза (например, изменение показателя по условной прочности составляет -40 % по сравнению с -80 %), значительное сохранение массы вулканизатов в агрессивных средах (потеря массы составляет 8,5 % по сравнению с 15.5 % известной композиции).

Клеевые композиции, включающие соединения **7a** и **7b**, использовали для получения многослойных резиновых или резинокордных изделий на основе каучуков (БНКС-26АМН, ГБНК Тербан С-3446) и синтетических кордов (35КНТС, Русар-75К), обрешиненных резиновой смесью на основе каучуков общего назначения.

В таблице 3 представлены результаты испытаний прочности связи между слоями для различных субстратов согласно ГОСТ 6768-75.

Таблица 3 – Результаты испытаний

Показатели	Известная клеевая композиция	Исследуемая клеевая композиция	
		7a	7b
1. Прочность связи резиновой смеси на основе БНКС-26АМН к корду 35КНТС (капроновый), обрешиненному резиновой смесью на основе 100 мас.ч. СКИ-3, кН/м	5,6	13,6	14,7
2. Прочность связи резиновой смеси на основе ГБНК Тербан С-3446 к корду Русар-75К (aramидный), кН/м	6,9	10,0	9,6
3. Прочность связи: резина на основе ГБНК Тербан С-3446 – резина на основе СКИ-3, кН/м	8,4	20,4	21,0

В результате наблюдалось существенное увеличение прочности связи к корду с участием исследуемых нитрозосоединений (от 8,4 до 21,0 кН/м).

Таким образом, введение в клеевую композицию в качестве отвердителей и модификаторов адгезии бис-4-нитрозопиразолов **7a** или **7b** привело к повышению конфекционной прочности многослойных резиновых, резинокордных изделий и увеличило долговечность клеевого соединения в условиях повышенных температур и агрессивных сред (патент РФ № 2781890; патент РФ № 2786096).

ВЫВОДЫ

1. С помощью квантово-химических расчетов охарактеризован амбидентный характер 4-нитрозо-1*H*-пиразолов и изучена возможность алкилирования их в различных условиях.

2. Установлено, что алкилирование 4-нитрозо-1*H*-пиразолов приводит к образованию термодинамически предпочтительных *N*-замещенных продуктов.

3. Разработан метод синтеза ранее недоступных *N*-замещенных-4-нитрозо-1*H*-пиразолов. Взаимодействие нитрозопиразолов с бифункциональными алкилирующими агентами дает уникальные бис-4-нитрозопиразолы.

4. При изучении алкилирования 4-нитрозо-1*H*-пиразолов различными монофункциональными и бифункциональными алкилирующими агентами было получено 39 ранее неизвестных соединений.

5. Изучение химических свойств впервые синтезированных *N*-замещенных 3,5-диметил-4-нитрозо-1*H*-пиразолов позволило получить целый ряд ранее неизвестных нитро-, имино-, амидо-, amino-, азо- и йодзамещенных производных пиразола.

6. Строение впервые синтезированных продуктов подтверждено методами спектроскопии ЯМР ¹H, ЯМР ¹³C, методами корреляционной ЯМР ¹H-¹³C спектроскопии, ИК и электронной спектроскопии, масс-спектрометрии и элементным анализом.

7. Тестирование бис-4-нитрозопиразолов в качестве добавок к клеевым композициям показало повышение конфекционной прочности клеевого соединения в многослойных резиновых и резинокордных изделиях, а также повышение надежности их эксплуатации в условиях повышенных температур и агрессивных сред.

Основные результаты диссертации опубликованы в следующих работах

1. Bobrova, A.V. First *N*-Functionalization of 4-Nitroso-1*H*-Pyrazoles Using Monofunctional and Bifunctional Alkylating Agents / A.V. Bobrova, P.O. Krasnov, A.D. Radzhabov, A.A. Kondrasenko, E.V. Root, G.A. Suboch // ChemistrySelect. – 2023. – V. 8. – e202302031.

2. Bobrova, A.V. Modification of *N*-Functionalized 4-Nitroso-1*H*-pyrazoles / A.V. Bobrova, E.I. Golenko, A.V. Oberenko, T.Y. Ivanenko, E.V. Root, G.A. Suboch // Russ. J. Org. Chem. – 2024. – V. 60. – P. 835-840

3. Боброва, А.В. Синтез *N*-замещенных 4-нитрозопиразолов и их применение в клеевых композициях / А.В. Боброва, С.И. Левченко,

Т.В. Полиенко, Т.Ю. Иваненко, Е.В. Роот, Г.А. Субоч // Журн. Сиб. федер. ун-та. Химия. – 2024. – Т. 17, №.1. – С. 59-67.

4. 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.

5. Пат. 2781890 C1 RU, МПК C09J 110/00. Клеевая композиция / Г.А. Субоч, С.И. Левченко, Е.В. Роот, В.Р. Пен, А.В. Боброва; Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Сибирский государственный университет науки и технологий имени академика М.Ф. Решетнева" (СибГУ им. М.Ф. Решетнева). – № 2021136398; заявл. 09.12.2021; опубл. 19.10.2022. – 9 с.

6. Пат. 2786096 C1 RU, МПК C09J 109/02. Клеевая композиция / Г.А. Субоч, С.И. Левченко, В.Р. Пен, Е.В. Роот, А.В. Боброва; Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Сибирский государственный университет науки и технологий имени академика М.Ф. Решетнева" (СибГУ им. М.Ф. Решетнева). – № 2022112677; заявл. 05.05.2022; опубл. 16.12.2022. – 8 с.

7. Боброва, А.В. Алкилирование 3,5-диметил-4-(нитрофенилдиазенил)-1*H*-пиразолов галогеналканами / А.Н. Поздеева, Э.Н. Кулиева, А.В. Боброва, Е.В. Роот, Г.А. Субоч // Журн. Сиб. федер. ун-та. Химия. – 2023. – Т. 16, № 2. – С. 216-222.

8. Боброва, А.В. Алкилирование и ацилирование 4-нитрозо-1*H*-пиразолов / А.В. Боброва, А. Н. Поздеева, Э. Ш. Кулиева, Е. В. Роот, Г.А. Субоч // Материалы XXIII Международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых «Химия и химическая технология в XXI веке» имени выдающихся химиков Л.П. Кулёва и Н.М. Кижнера. – Томск, 2022. – Т. 1. С. 208-209.

9. Боброва, А.В. Синтез *N*-алкилзамещенных нитрозопиразолов / А.В. Боброва, А.Д. Раджабов, Е.В. Роот, Г.А. Субоч // Материалы XXI Международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых «Химия и химическая технология в XXI веке» имени выдающихся химиков Л.П. Кулёва и Н.М. Кижнера, посвященной 110-летию со дня рождения профессора А.Г. Стромберга. – Томск, 2020. – Т. 1. С. 223-224.

10. Боброва, А.В. Синтез 1,2-бис((3,5-диметил-4-нитрозо-1*H*-пиразол-1-ил)метил)бензола / Т.В. Полиенко, К.Ю. Кучина, А.В. Боброва, Е.В. Роот // Материалы XXVII Международной научно-практической конференции «Решетневские чтения», посвященной памяти генерального

конструктора ракетно-космических систем академика М. Ф. Решетнева. – Красноярск, 2023. – Ч. 1. С. 688 – 690.

11. Боброва, А.В. Доказательство строения *N*-замещенных 4-нитрозопиразолов методами ЯМР ^1H , ЯМР ^{13}C и электронной спектроскопии / К.Ю. Кучина, Т.В. Полиенко, А.В. Боброва // Молодые ученые в решении актуальных проблем науки [Электронный ресурс] : сб. материалов Всерос. науч.-практ. конф. студентов, аспирантов и молодых ученых с междунар. участием – Электрон. текстовые дан. СибГУ им. М. Ф. Решетнева. – Красноярск, 2023. – С. 568-570.

12. Bobrova, A.V. Synthesis of *N*-alkyl-substituted 3,5-dimethyl-4-nitroso-1*H*-pyrazoles / A.V Bobrova, E.V. Root, G.A. Suboch, M.V. Savelyeva // Материалы XX Международной научной конференции бакалавров, магистрантов, аспирантов и молодых ученых «Молодёжь. Общество. Современная наука, техника и инновации». – Красноярск, 2021, – С. 317-318.

Автор выражает благодарность за проведение квантово-химических расчетов сотруднику Сибирского федерального университета, к.ф.-м.н., доценту Краснову П.О.; за консультацию по исследованиям модифицирующих свойств соединений в клеевых композициях к.х.н., доценту Левченко С.И. Запись ЯМР спектров проводилась с использованием оборудования Красноярского регионального центра коллективного пользования Федерального исследовательского центра «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук» к.т.н., с.н.с. Кондрасенко А.А. и инженером Иваненко Т.Ю.