

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

На правах рукописи

БОБРОВА АНАСТАСИЯ ВИКТОРОВНА

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

Специальность 1.4.3 – органическая химия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Научный руководитель:
доктор химических наук, профессор
Субоч Георгий Анатольевич

Красноярск 2024

Оглавление

Введение.....	3
Глава 1. Литературный обзор.	8
Анализ взаимодействия производных пиразола с алкилирующими агентами	8
Глава 2. Обсуждение результатов	28
Исследование реакции алкилирования 4-нитрозо-1 <i>H</i> -пиразолов.....	28
2.1. Синтез <i>N</i> -замещённых 4-нитрозопиразолов	41
2.2. Синтез бис-4-нитрозопиразолов	51
2.3. Химические свойства <i>N</i> -замещённых 4-нитрозо-1 <i>H</i> -пиразолов	56
2.4. Применение <i>N</i> -замещённых 4-нитрозопиразолов в клеевых композициях	62
Глава 3. Экспериментальная часть.....	65
3.1. Синтез исходных соединений	67
3.2. Получение 3,5-диметил-4 <i>H</i> -пиразол-4-он <i>O</i> -метилоксима.....	75
3.3. Получение <i>N</i> -замещённых 4-нитрозопиразолов	76
3.4. Модификация <i>N</i> -функционализированных 4-нитрозо-1 <i>H</i> -пиразолов	94
3.5. Исследование бис(4-нитрозопиразол-1-ил)алканов в качестве добавок к клеевым композициям	99
Выводы	104
Список литературы	105

Введение

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, 2021, 2022, 2023); 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.

Благодарности. 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.

Глава 1. Литературный обзор

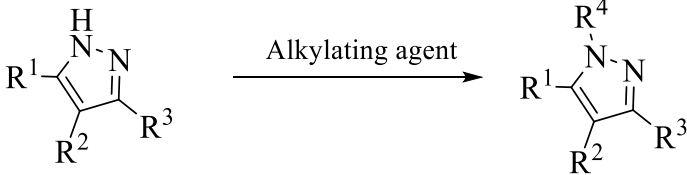
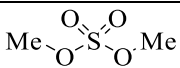
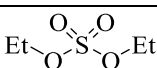
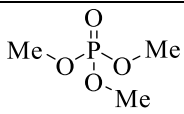
Анализ взаимодействия производных пиразола с алкилирующими агентами

Функционализированные производные пиразола находят широкое применение в различных областях науки и производства. Соединения с пиразольным фрагментом обладают противораковой [1-3], противовоспалительной [4-6], противовирусной [7-9], противогрибковой [10-12] и инсектицидной активностью [13-14].

Особое значение для фармацевтической отрасли имеют *N*-замещенные пиразолы [15-17]. На современном фармацевтическом рынке имеются эффективные лекарственные препараты на основе *N*-алкилпиразолов, которые используются при лечении некоторых видов рака и грибковых заболеваний (Энкорафениб, Эрдафитиниб, Биксафен). Кроме того, *N*-замещенные пиразолы широко используются в качестве синтонов для получения противомаларийных [18], антимикробных [19] и противовирусных [20] препаратов. Помимо биологической активности, функционализированные *N*-замещенные пиразолы могут выступать в качестве ингибиторов коррозии металлов [21-23], красителей [24-26] и соединений с флуоресцентными свойствами [27-29].

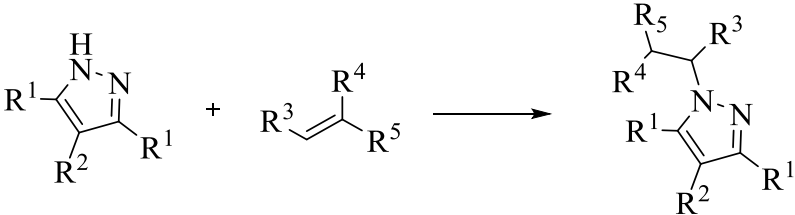
Одним из наиболее важных способов синтеза *N*-алкилзамещенных пиразолов является прямое алкилирование пиразольного цикла. В качестве алкилирующих агентов в таких реакциях могут применяться галогеналканы [30], диалкилсульфаты [31-33], диазометан [34-36], непредельные соединения [37-39], алкилтозилаты [40-41], спирты [42-44], триалкилфосфиты [45], триалкилфосфаты [46] и т.д. [47-49]. В таблице 1.1 приведены некоторые примеры реакций 1-незамещенных пиразолов с различными алкилирующими агентами и выходы полученных продуктов.

Таблица 1.1 – Реакции пиразолов с некоторыми алкилирующими агентами

							
R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Алкилирующий агент	Условия реакции	Выход, %	Ссылка
H	H	NO ₂	Me		Na, MeOH, ref., 96 h	33	[50]
					NaOH _{aq} , 30 °C, 1 h	39	[51]
Ph	Ph	Ph	Et		70-80 °C, 3 h	49	[52]
H	H	H	Me		150 °C, 0,5 h	73	[46]
NO ₂	H	NO ₂	Me	H ₂ C=N ⁺ =N ⁻	MeCN, rt, 3 h	55	[53]

Кроме того, пиразолы взаимодействуют с α , β -ненасыщенными карбонильными соединениями (реакция Михаэля), такими как альдегиды, кетоны и сложные эфиры с образованием 1-(3-оксоалкил)пиразолов (Таблица 1.2).

Таблица 1.2 – N-Функционализация пиразолов по реакции Михаэля

							
R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Условия реакции	Выход, %	Ссылка
H	H	H, Me	H, Br	COH, COMe, CO ₂ Me, CO ₂ Et	100 °C, 48-96 h or Et ₂ O, rt, 240 h	61-95	[54]
H, Me	NO ₂	H, Ph	H	COPh, CO ₂ H	100 °C (Catalyst: Triton B)	31-60	[55]
H	I	H	Br	CO ₂ Et	Dioxane, 100 °C, 16 h (Catalyst: Triton B)	80	[56]

R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Условия реакции	Выход, %	Ссылка
Me, Ph	H, Cl, NO ₂	H	H	CN	130-150 °C, 4 h	48-87	[57]
H, Me	H	H	H	CN	NaOH _{aq} , ТЕВАС, rt, 1.5 h	84-96	[58]

Некоторые соединения реагируют при нагревании без растворителя [54], в других случаях синтез проводят в присутствии оснований в качестве катализаторов, таких как тритон Б [55-56]. К данному типу превращений также относится реакция цианометилирования (присоединение акрилонитрила по Михаэлю), приводящая к получению 1-(2-цианоэтил)пиразолов. Синтез осуществляется при нагревании [57], а при применении оснований и межфазного катализа данный процесс протекает при комнатной температуре [58].

Наиболее широкое распространение в качестве алкилирующих агентов пиразолов получили галогеналканы и их функционализированные производные. Необходимо заметить, что *N*-алкилирование 3,5-несимметричных замещенных пиразолов обычно сопровождается образованием трудноразделимой смеси региоизомеров, в которой преобладание того или иного изомера зависит как от стерических и электронных эффектов в пиразоле, так и от выбора алкилирующего агента и условий проведения реакции [59-61].

Одно из ранних упоминаний алкилирования пиразольного цикла встречается в работе Л. Кнорра [62], где рассмотрен способ получения 1,3,5-триметилпиразола **3** при взаимодействии 3,5-диметилпиразола **1** с эквимольным количеством йодметана **2** при нагревании в диэтиловом эфире (Рисунок 1.1).

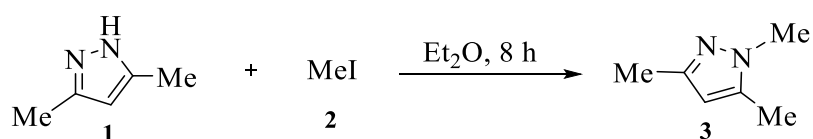


Рисунок 1.1 – Алкилирование пиразола **1** йодметаном

В данном случае образование *N*-метилзамещенного продукта **3** протекает по реакции нуклеофильного замещения без применения оснований. Однако из-за высокой летучести алкилирующих агентов такие реакции зачастую приходится проводить в запаянных ампулах [63]. Кроме того, избыток алкилирующего агента может привести к исчерпывающему алкилированию с образованием четвертичных солей пиразолов [64].

Так, в результате многочисленных исследований К. Ауверсу с соавторами удалось установить особенности алкилирования и таутомерных превращений в пиразольном ряду [59, 65-66]. Несимметричные пиразолы, существующие в двух таутомерных формах **4a** и **4b** [67], при алкилировании йодистым метилом **2** дают изомерные продукты **5a** и **5b**, дальнейшее алкилирование которых приводит к четвертичной соли **6a** (**6b**) (Рисунок 1.2). Стоит отметить, что соотношение изомеров **5a** и **5b** зависит от условий реакции.

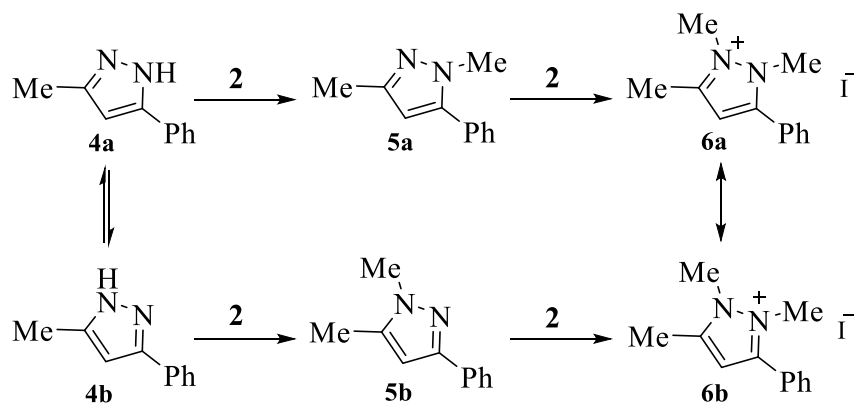


Рисунок 1.2 – Алкилирование таутомеров **4a** и **4b**

При алкилировании пиразола **7** α-бромацетофенонами **8a-d** (Рисунок 1.3) получены целевые продукты замещения **9a-d** после обработки водным аммиаком соответствующих гидробромидов [68].

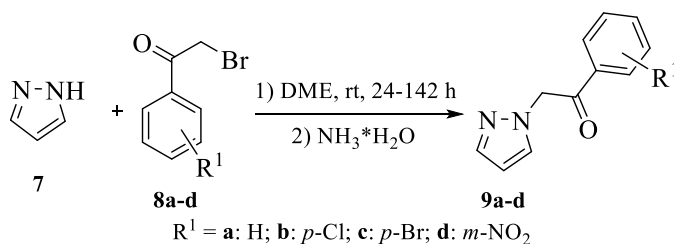


Рисунок 1.3 – Схема реакции получения продуктов **9a-d**

Адамантирование пиразолов [69-70] в автоклаве (Рисунок 1.4) приводит к образованию продуктов монозамещения в 1-, 4- или дизамещения в 1,4-положения (**11**, **12** и **13** соответственно). Проведение процесса при 120 °С позволило селективно получить *N*-адамантилпиразол **11**.

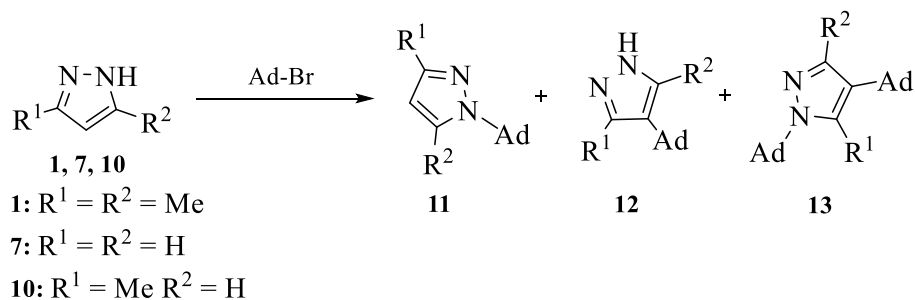


Рисунок 1.4 – Адамантирование пиразолов **1,7,10**

Проведение *N*-алкилирования пиразолов без применения оснований имеет недостатки: длительное время реакции, возможность образования четвертичных солей пиразолов, необходимость осуществления процесса в закрытых сосудах при нагревании, что требует определенных мер предосторожности.

Наиболее перспективным представляется синтез *N*-алкилпиразолов в основных средах, поскольку депротонирование исходного пиразола дает более реакционноспособный пиразолид-анион, который взаимодействует с электрофилом [71]. Стоит отметить, что выбор основания часто зависит от строения исходных пиразолов. Использование NaOH было предпочтительно для алкилирования моонитропроизводных пиразола **14a-b**, а в случае динитропиразола **14c**, обладающего более высокой кислотностью, в реакции с бромацетоном **15** достаточно мягкого основания NaHCO_3 [72] (Рисунок 1.5).

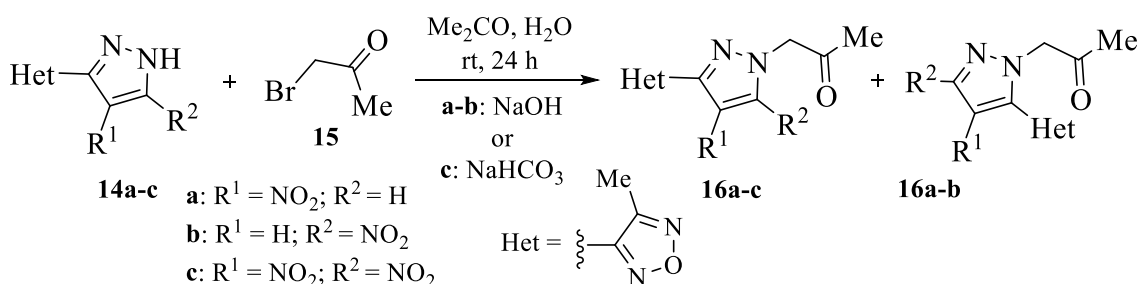


Рисунок 1.5 – Синтез *N*-замещенных пиразолов **16a-c**

Применение K_2CO_3 и Na_2CO_3 в качестве оснований в реакциях *N*-алкилирования пиразолов нашло отражение в ряде работ, при этом в качестве растворителей применяется ацетонитрил [73-74], ацетон [75-77], диметилформамид [78-80] или диметоксиэтан [81].

Так, *N*-замещенные 4-азопиразолы с антибактериальной активностью получали алкилированием арилазопиразолов **17a-d** (4-бромбутил)ацетатом **18** при кипячении в ацетоне в присутствии карбоната калия (Рисунок 1.6) [77]. Продукты **19** и **20** выделяли с помощью колоночной хроматографии в виде оранжевого масла с выходами от 54 до 75 %.

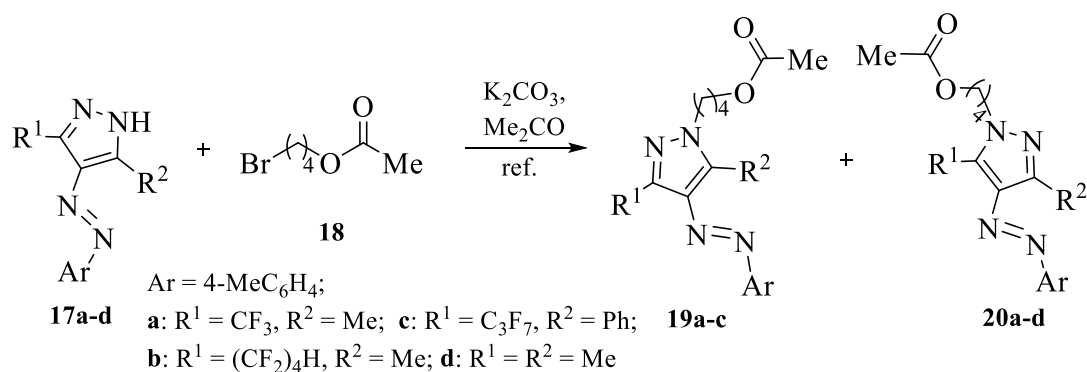


Рисунок 1.6 – Взаимодействие пиразолов **17a-d** с (4-бромбутил)ацетатом **18**

Зачастую в литературе встречаются примеры *N*-алкилирования пиразолов при действии сильных оснований, таких как гидроксиды щелочных металлов. В публикации [82] приводится алкилирование ряда пиразолов при кипячении в абсолютном этаноле с КОН (Рисунок 1.7). В качестве алкилирующих агентов применяли различные бромалканы и их функционализированные производные **23a-g**. Сырой продукт перегоняли в вакууме и получали 1-алкилпиразолы **24-26** с выходами от 63 до 88 % в виде жидкостей или твердых веществ с низкой температурой плавления. При алкилировании 3,5-несимметричного пиразола **7** бромпропаном была получена трудноразделимая смесь *N*-замещенных изомерных продуктов, что позволяет сделать вывод об отсутствии региоселективности в этих условиях.

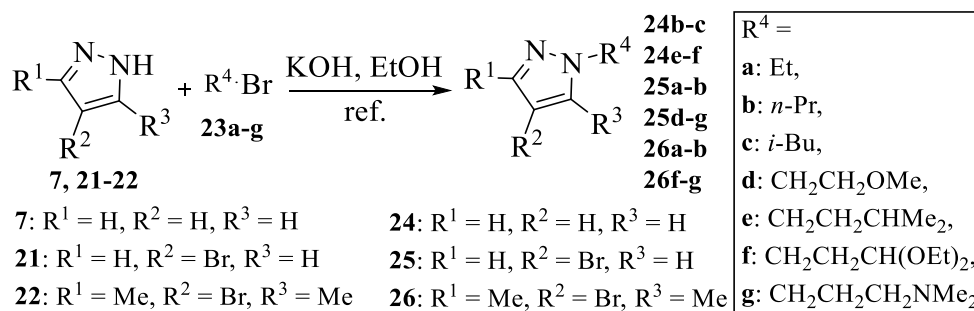


Рисунок 1.7 – Алкилирование пиразолов **7**, **21-22** галогенпроизводными

Однако многие из применяемых оснований практически не растворяются или имеют ограниченную растворимость в большинстве органических растворителей, в которых проводится алкилирование. По этим причинам распространенным подходом к синтезу *N*-алкилированных пиразолов является проведение реакции в условиях межфазного катализа [83]. Обычно для проведения синтеза в системах жикость-жидкость или твердая фаза-жидкость в качестве межфазных катализаторов (МФК) при алкилировании пиразолов используют различные аммонийные соли. Например, известны примеры проведения данной реакции в ацетонитриле в присутствии NaOH и гидросульфата тетрабутиламмония (TBAS) в качестве МФК [84], в смеси 1,2-дихлорэтана, KOH, K₂CO₃ и хлорида тетрабутиламмония (TBAC) [85], в 1,2-дибромэтано и 40 % водном растворе NaOH в присутствии бромид тетрабутиламмония (TBAB) [86], а также в CCl₄ и водном растворе KOH с аналогичным катализатором (TBAB) [87].

Имеется ряд работ [88-90], в которых приведены исследования *N*-алкилирования пиразолов различными хлорпроизводными **27a-c** в условиях межфазного катализа в присутствии хлорида бензилтриэтиламмония (TEBAC) (Рисунок 1.8, Таблица 1.3). В случае взаимодействия пиразолов с дихлорэтаном **27a** реакция осуществлялась в присутствии водной фазы (раствор NaOH), а в реакции с 2-хлорэтиламином **27b** или этиленхлоргидрином **27c** наиболее удачные результаты были достигнуты в бензоле или диоксане без добавления воды (Рисунок 1.8, таблица 1.3). Алкилирование пиразола **10** дает смесь региоизомеров **29a-c**.

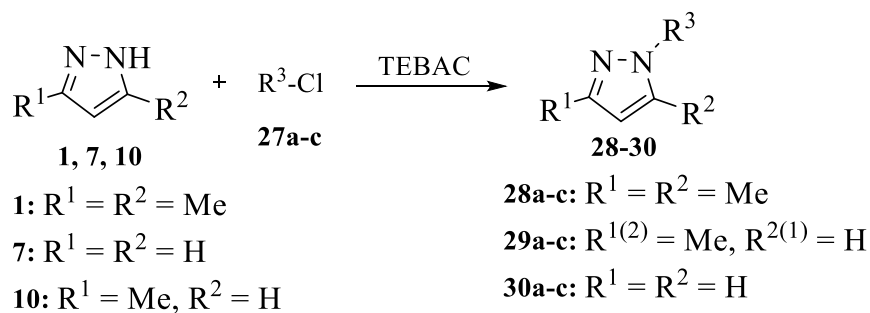
Рисунок 1.8 – Схема реакции получения продуктов **28-30**

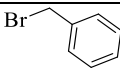
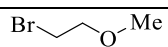
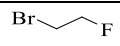
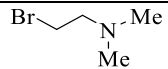
Таблица 1.3 – Алкилирование пиразолов в условиях МФК

Алкилирующий агент	R ³	Условия реакции	Выход продуктов	Ссылка
27a	Cl-CH ₂ -CH ₂ -	H ₂ O, NaOH, 70-75 °C, 2 h	28a – 77 % 29a – 82 % 30a – 80 %	[88]
27b	NH ₂ -CH ₂ CH ₂ -	C ₆ H ₆ , NaOH, reflux, 4 h	28b – 70 % 29b – 75 % 30b – 80 %	[89]
27c	HO-CH ₂ -CH ₂ -	1,4-Dioxane, NaOH, 80 °C, 2.5 h	28c – 70 % 29c – 75 % 30c – 80 %	[90]

Высокие выходы продуктов алкилирования пиразолов удалось получить авторам патента [91], в котором реакцию проводили в ДМСО в присутствии четвертичных аммониевых солей в качестве МФК (Таблица 1.4). Преимуществом данного метода является простота исполнения, невысокая стоимость, отсутствие необходимости нагрева или применения безводной среды.

Таблица 1.4 – Синтез *N*-замещенных пиразолов в ДМСО в присутствии МФК

$ \begin{array}{c} \text{H} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{R}^1 \quad \text{R}^3 \end{array} \text{---} \text{N} \text{---} \text{N} \text{---} \text{R}^2 + \text{R}^4\text{-Hal} \longrightarrow \begin{array}{c} \text{R}^4 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{R}^1 \quad \text{R}^3 \end{array} \text{---} \text{N} \text{---} \text{N} \text{---} \text{R}^2 $					
R ¹	R ²	R ³	R ⁴ Hal	Условия реакции	Выход, %
H	Br	H	I-CH ₂ -Me	TBAI, NaOH _{aq} , DMSO, rt	96
H	H	H	Br-CH(Me)-Me	TBAI, NaOH _{aq} , DMSO, rt	88
H	Br	H	Cl-CH ₂ -C ₆ H ₅	TBAOH, KOH _{aq} , DMSO, rt	87

H	H	NO ₂		TBAB, NaOH _{aq} , DMSO, rt	90
H	Br	H		TBAB, NaOH _{aq} , DMSO, rt	88
H	Br	H		TBAB, NaOH _{aq} , DMSO, rt	93
H	Br	H		TBAB, NaOH _{aq} , DMSO, rt	86
H	Br	H		TBAB, NaOH _{aq} , DMSO, rt	87

Авторам работы [92] удалось провести с количественным выходом алкилирование пиразолов в среде галогеналканов без растворителя (Рисунок 1.9). Для этого смесь пиразола, тонко измельченного KOH или K₂CO₃ и TBAB в качестве МФК обрабатывали в ультразвуковой ванне в течение 15 минут, затем при охлаждении добавляли алкилгалогенид.

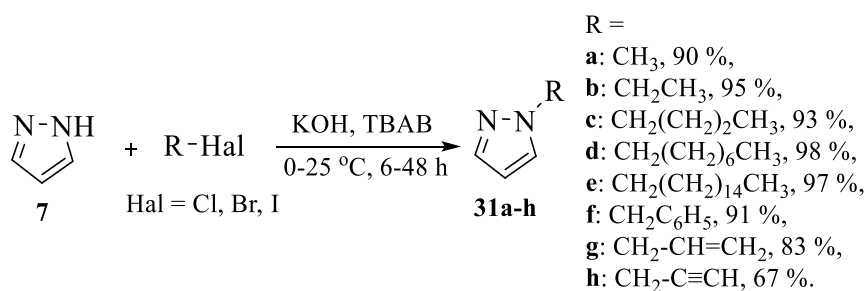
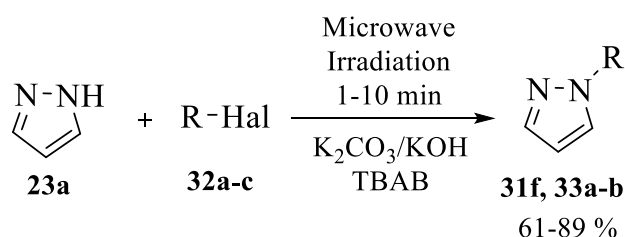


Рисунок 1.9 – Алкилирование пиразола **7** в условиях межфазного катализа

Применение микроволнового облучения при алкилировании пиразолов в условиях межфазного катализа было показано в работе [93] на примере взаимодействия незамещенного пиразола **7** с бензилхлоридом **32c**, 1-хлордеканом и 1-бромпентаном в присутствии K₂CO₃ или смеси KOH с K₂CO₃ (1:1). Этот метод позволил получить продукты **31f**, **33a-b** с высокими выходами (Рисунок 1.10).



32, 33: (a) R = CH₂(CH₂)₃CH₃; (b) R = CH₂(CH₂)₈CH₃; (c) R = CH₂C₆H₅

Рисунок 1.10 – Взаимодействие соединения **23a** с галгенпроизводными

Одним из наиболее эффективных и распространенных подходов при алкилировании пиразолов является проведение реакции в суперосновной среде. Так, в работе [94] приводятся данные о получении 1-этилпиразолов **34** и **31b** с почти количественными выходами 89-93 % (Рисунок 1.11) в среде ДМСО/КОН.

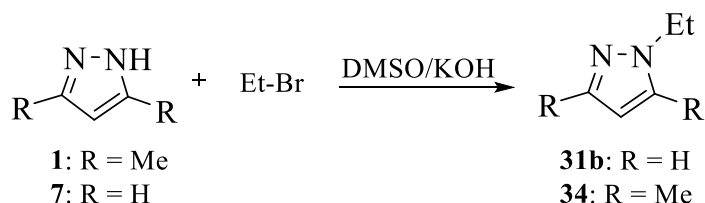


Рисунок 1.11 – Алкилирование пиразолов **1** и **7** этилбромидом в суперосновной среде

Выбор алкилирования пиразолов в системе КОН/ДМСО обусловлен эффективностью процесса, отсутствием необходимости использования дорогих, пожаро-, взрывоопасных или сложных в обращении реагентов [95-97].

В качестве оснований при алкилировании пиразолов успешно применяются алкоголяты щелочных металлов [98-99]. Так, авторы работы [100] синтезировали хлорзамещенные пиразолы с кислотным остатком в 1-ом положении при использовании в качестве алкилирующих агентов эфиры галогенкарбоновых кислот **36a-b** (Рисунок 1.12). Синтез проводили в этаноле в присутствии этилата натрия при нагревании, в результате выделяя соответствующие карбоновые кислоты **37aa**, **37ab** и **37ba**.

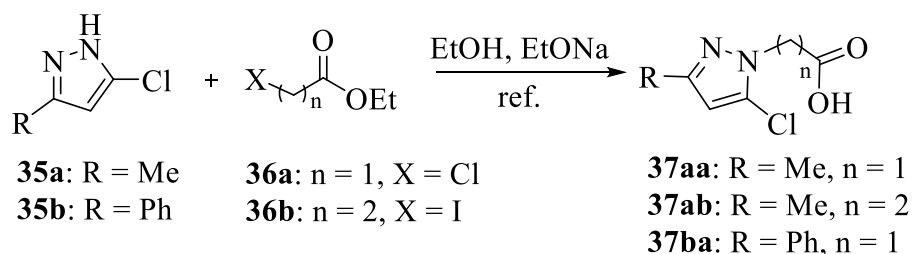


Рисунок 1.12 – Алкилирование пиразолов в присутствии этилата натрия

Для получения анальгетических и снотворных препаратов [101] осуществлялось алкилирование эфира пиразолкарбоновой кислоты **38**

(Рисунок 1.13). Реакцию проводили при кипячении в этаноле в присутствии этилата натрия.

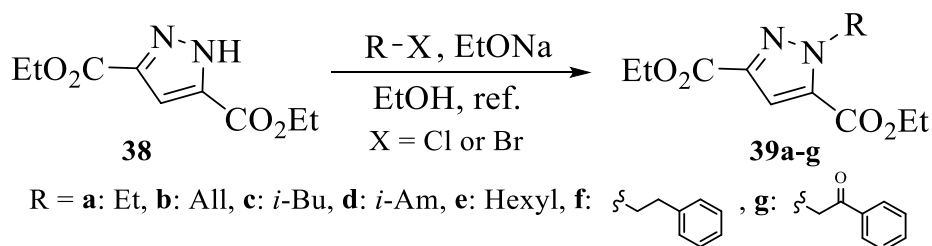


Рисунок 1.13 – Схема реакции получения продуктов **39a-g**

Аналогичное взаимодействие [102] 3,4,5-тризамещенных пиразолов **40a-d** с метилиодидом или бензилхлоридом приводило к *N*-алкилированным продуктам **41a-d** - **44a-d** (Рисунок 1.14). При метилировании получены изомеры **27a-d** и **28a-d**, а при бензилировании – продукты **43a-d** и **44a-d**. Преобладающими изомерами являлись соединения **42a-d** и **44a-d**, что обусловлено электронными эффектами заместителей в исходном пиразоле.

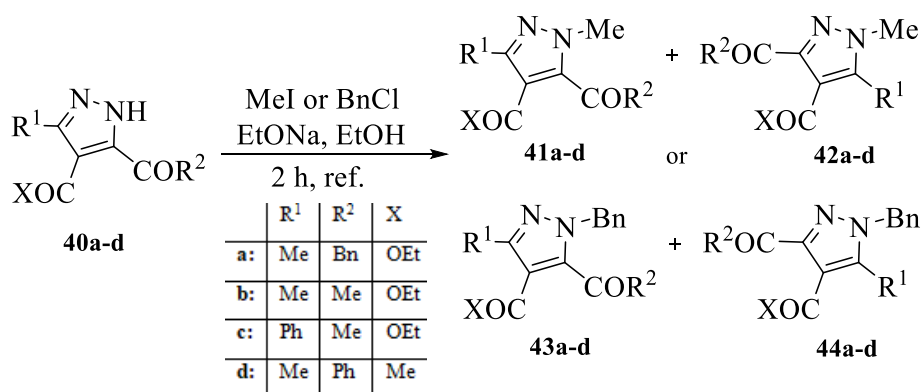


Рисунок 1.14 – Взаимодействие соединений **40a-d** с йодметаном или бензилхлоридом

Известен синтез *N*-алкилзамещенных пиразолсодержащих лигандов с применением гидрида натрия в качестве основания в тетрагидрофуране [103] (Рисунок 1.15). Для этого NaH суспендировали в ТГФ, добавляли пиразол и перемешивали до прекращения выделения водорода. Затем вводили алкилирующий агент **46a** или **46b** и полученный раствор кипятили с обратным

холодильником в течение 48 часов. После удаления растворителя в вакууме продукты экстрагировали и выделяли колоночной хроматографией на силикагеле. В результате были синтезированы *N*-этил- и *N*-октилзамещенные пиразолы с выходами 70-95 %.

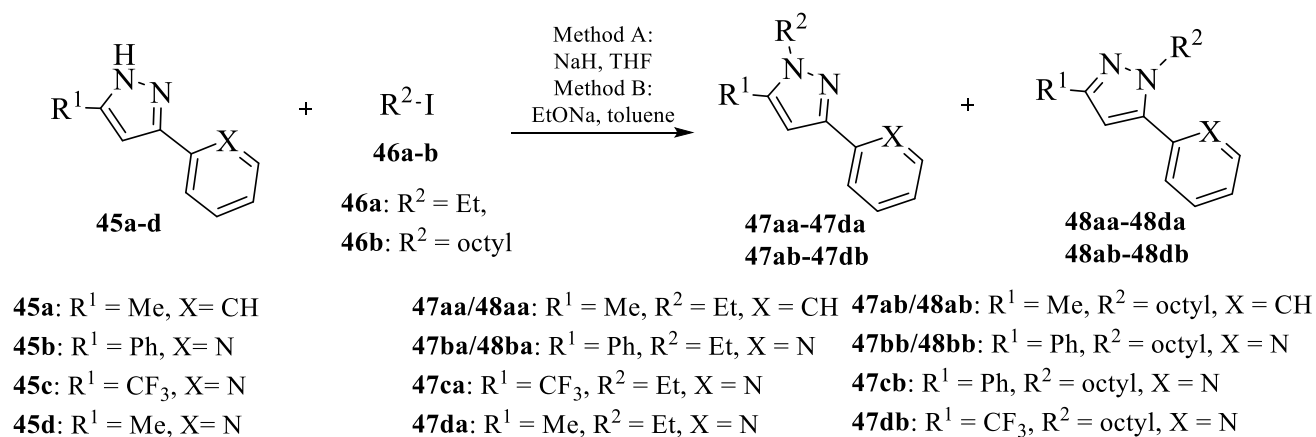


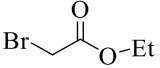
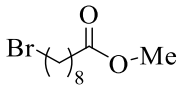
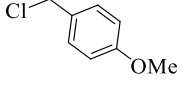
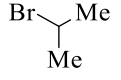
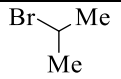
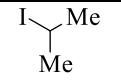
Рисунок 1.15 – Алкилирование пиразолов **45a-d** йодалканами

Изомерные продукты **47** и **48** (**47aa/48aa**, **47ba/48ba**, **47ab/48ab**, **47bb/48bb**) были выделены в соотношении 60:40 соответственно, а в остальных случаях наблюдалось региоселективное образование изомеров **47** (**47ca**, **47da**, **47cb**, **47db**). Авторы отмечают, что данная региоселективность обусловлена наличием пиридинского фрагмента и связана с образованием хелатных комплексов Na⁺-пиразолид, что подтверждается квантово-химическими расчетами.

Известен целый ряд исследований, связанных с алкилированием пиразолов в присутствии гидрида натрия для синтеза промежуточных продуктов различного назначения [104-106] (Таблица 1.5, стр. 20).

Следует заметить, что применение гидрида натрия требует особых условий проведения реакции, таких как инертная атмосфера, контроль за выделяющимся водородом и т.п. [110, 114].

Таблица 1.5 – Взаимодействие замещенных пиразолов с галогенпроизводными в присутствии NaH

$ \begin{array}{c} \text{H} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{N} \quad \text{N} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{R}^1 \quad \text{R}^3 \\ \quad \\ \text{R}^2 \end{array} + \text{R}^4\text{-Hal} \longrightarrow \begin{array}{c} \text{R}^4 \\ \\ \text{N} \quad \text{N} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{R}^1 \quad \text{R}^3 \\ \quad \\ \text{R}^2 \end{array} $						
R ¹	R ²	R ³	R ⁴ Hal	Условия реакции	Выход, %	Ссылка
Me	H	Me		NaH, THF, reflux, 0,5 h	60	[107]
Ph	Ph	Ph		NaH, DMF, under N ₂ , rt, 2 h	99	[108]
H	H	H		NaH, DMF, under N ₂ , rt, 20 h	87	[109]
H	H	H		NaH, DMF, rt, 2 h	46	[110]
H	I	H		NaH, DMF, under Ar, 100 °C, 3 h	82	[111-113]
H	C(O)H	H		NaH, DMF, rt, 2 h	42	[114]

В современных патентах [114-115] алкилирование 4-замещенных пиразолов йодалканами проводят в диметилформамиде при добавлении Cs₂CO₃, выход продуктов составляет 85-87 % (Рисунок 1.16).

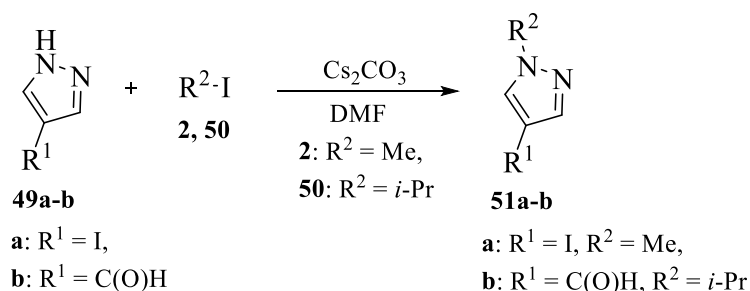


Рисунок 1.16 – Синтез продуктов **51a-d**

Как было отмечено выше, алкилирование замещенных пиразолов приводит к образованию смеси трудноразделимых изомерных продуктов. В некоторых случаях избежать данную проблему позволяет применение более мягких

органических оснований. Кроме того, данное решение позволяет снять проблему растворимости основания в органических растворителях [116-117].

Так, в публикации [118] описан крупномасштабный синтез метаболита рецептора прогестерона, ключевым этапом получения которого является региоселективное *N*-алкилирование пиразола в присутствии 2,6-лутидина (Рисунок 1.17), в то время как применение других оснований не давало желаемой региоселективности.

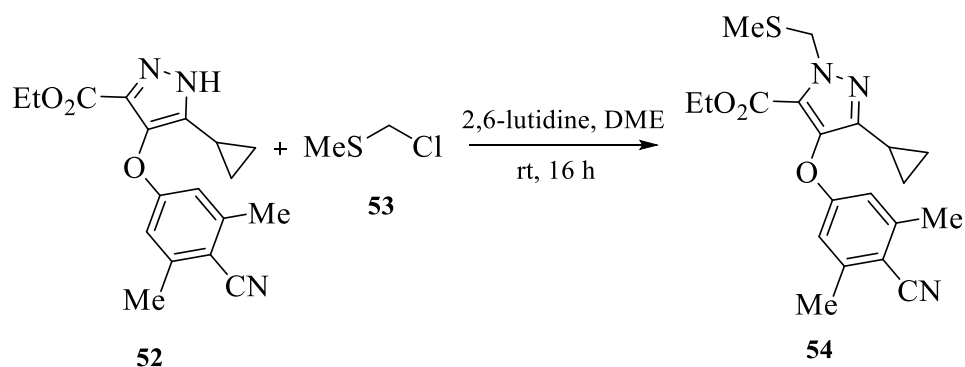


Рисунок 1.17 – Схема реакции получения соединения **54**

Алкилирование пиразолов может осуществляться под действием ферментативного катализа. Так, в 2021 году авторы работы [119] привели селективное *N*-алкилирование 3,5-несимметричных пиразолов, а на примере циклопропилпиразола **55** с йодметаном **2** была показана возможность проведения данного процесса в перпаративном масштабе (Рисунок 1.18). Селективность образования одного из изомеров *N*-замещенных продуктов в результате ферментативного алкилирования пиразолов достигала более 99 % (**56**), время реакции варьировалось от 30 до 72 часов.

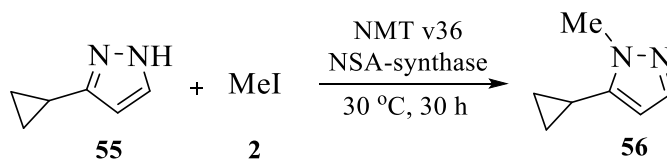


Рисунок 1.18 – Метилирование пиразола **55**

Заслуженный интерес представляет алкилирование предварительно выделенных солей пиразолов [60, 120-121]. Было отмечено, что растворители, способствующие на первом этапе синтеза эффективному депротонированию азолов под действием оснований, зачастую препятствуют эффективному взаимодействию с алкилирующим агентом. Кроме того, применяемое основание может вызывать разложение алкилирующего агента. По этой причине авторы [122] исследовали возможность осуществления стадий депротонирования и алкилирования в разных растворителях. Данный подход был применён для алкилирования незамещенного пиразола **7** и 4-нитропиразола **57**, из которых на первом этапе получали соответствующие натриевые соли **7'** и **57'** (Рисунок 1.19). Натриевую соль пиразола **7'** метилировали диметилсульфатом в метаноле, а соль **57'** в ацетонитриле, что привело к получению *N*-метилзамещенных продуктов **31a** и **58** с выходами 67 и 91 % соответственно. При взаимодействии соли **7'** с бензилбромидом в ДМФА продукт *N*-алкилирования **31f** был выделен с 99 % выходом (Рисунок 1.19).

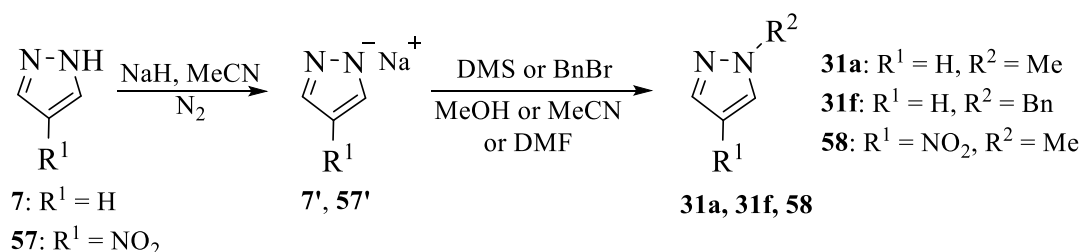


Рисунок 1.19 – Получение и алкилирование натриевых солей **7'**, **57'**

Для получения промежуточных продуктов в синтезе лекарственных препаратов и гербицидов изучено *N*-алкилирование литиевых, калиевых и натриевых солей пиразолов в различных растворителях [123] (Рисунок 1.20).

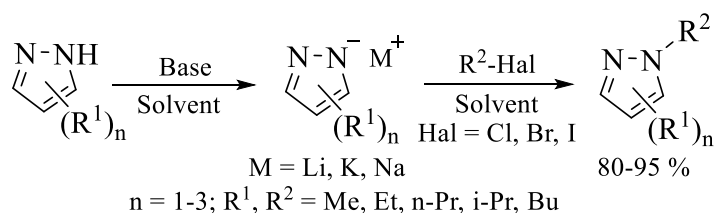


Рисунок 1.20 – Синтез и алкилирование литиевых, калиевых и натриевых солей пиразолов

Биспиразолы, полученные алкилированием пиразолов дигалогеналканами, нашли широкое применение в качестве хелатирующих лигандов [124-126]. Полученные координационные соединения на основе бис(пиразолил)алканов проявляют различные виды биологической активности и обладают множеством других полезных свойств [126,127-128].

Один из первых методов синтеза бис(пиразолил)алканов был описан в работе [129], в результате которого получен 1,1'-метилендипиразол **81** при взаимодействии пиразола **7** с дибромметаном при нагревании в автоклаве. После обработки реакционной массы водой и NaHCO_3 , продукт очищали сублимацией, получая соединение **60** (Рисунок 1.21). Для получения бис-пиразола **59** реакцию проводили в два этапа. Первоначально к смеси металлического калия в сухом ТГФ в атмосфере азота добавляли раствор 3,5-диметилпиразола **1** в ТГФ и кипятили с обратным холодильником в течение ночи, после чего вводили йодистый метилен и продолжали кипячение до нейтральной реакции (Рисунок 1.21).

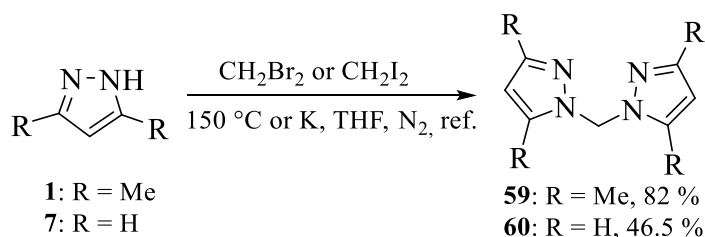


Рисунок 1.21 – Схема реакции получения продуктов **59** и **60**

Дальнейшее развитие методов синтеза бис(пиразол-1-ил)алканов позволило получить различные функционализированные производные пиразолов с широким спектром полезных свойств. Наиболее эффективные методы алкилирования пиразолов дигалогеналканами связаны с проведением реакции в условиях межфазного катализа или в суперосновной среде KOH/DMSO .

Так, в работе [130] показана возможность проведения алкилирования пиразолов дихлорметаном как в системе жидкость-жидкость (50 % водный раствор NaOH – алкилирующий агент CH_2Cl_2 , МФК – тетрабутиламмоний

бисульфат), так и в системе твердая фаза-жидкость (смесь KOH, K₂CO₃ – алкилирующий агент CH₂Cl₂, МФК – тетраэтилбензиламмоний хлорид). В результате были получены биспиразолы **59-63** (Рисунок 1.22) с выходами 81-93 %, при этом наилучшие результаты были достигнуты в системе жидкость-жидкость. Алкилирование 3,5-несимметричного пиразола **10** дает смесь изомерных продуктов **61-63**.

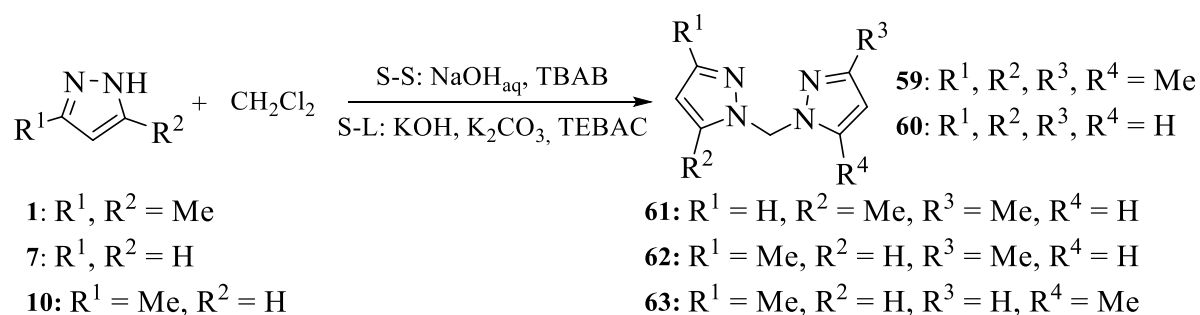
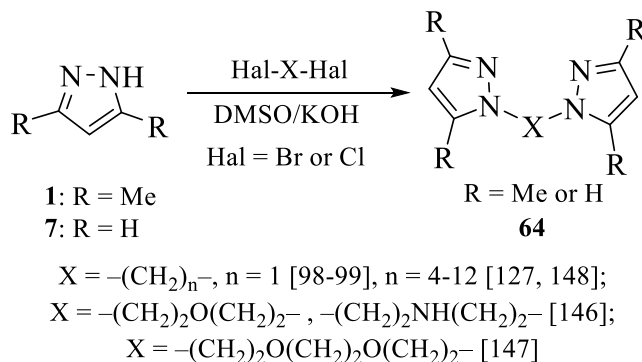


Рисунок 1.22 – Синтез бис-пиразолов **59-63**

В более поздних работах, посвященных синтезу *N,N'*-дизолилалканов в условиях МФК, применяются аналогичные подходы [131-132], при этом было показано, что в качестве органической фазы могут выступать не только алкилирующие агенты, но и неполярные растворители, такие как бензол [133-135], толуол [136-138] или ксилол [139-141]. В качестве наиболее часто используемого межфазного катализатора можно выделить тетрабутиламмоний бромид (ТБАВ) [142-144].

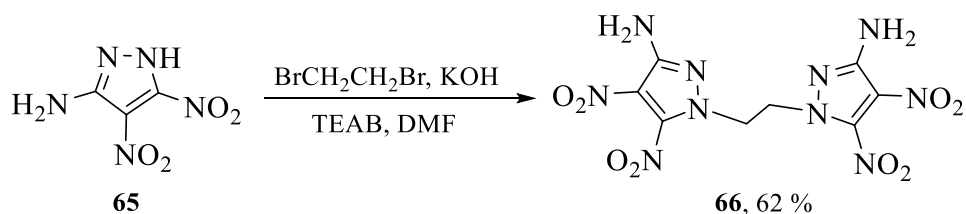
Следует заметить, что система ДМСО/КОН оказалась эффективной и удобной для алкилирования пиразолов дигалогеналканами [145-146]. Метод заключается в приготовлении раствора 2-х эквивалентов пиразола при нагревании в суперосновной среде (ДМСО/КОН), в который затем вводили 1 эквивалент дигалогенпроизводного (Рисунок 1.23). Предложенный метод позволил получать биспиразолы с длинными или функционализированными линкерами [127, 146-147].

Рисунок 1.23 – Взаимодействие соединений **1** и **7** с дигалогенпроизводными

Данный способ алкилирования пиразолов дигалогеналканами был расширен коллективами авторов работ [149-151], которым удалось получить биспиразолильные лиганды с бензильными фрагментами в линкере [124, 152-153].

Необходимо заметить, что алкилирование дагалогеналканами пиразолов с заместителями в 4-м положении встречается достаточно редко и ограничено 4-арил-, галоген- и нитропроизводными. Поэтому проводились некоторые эксперименты по функционализации 4-го положения пиразольного цикла уже после построения бис-пиразольной системы. Так были получены 4-нитро-, йод-, формильные и карбоксильные производные [127, 146, 148].

Представляется интересным взаимодействие между динитропиразолом **65** и дибромэтаном [154] (Рисунок 1.24). Синтез проводят в присутствии KOH и бромид тетраэтиламмония (TEAB) в ДМФА при 80 °C в течение 12 часов. Следует отметить значительную трудоемкость и препаративную сложность получения функционализированного пиразола **65**.

Рисунок 1.24 – Алкилирование пиразола **65** дибромэтаном

Синтез биспиразолов алкилированием предварительно полученных солей пиразолов чаще всего реализуется при получении энергетически насыщенных соединений – нитропиразолов, которые за счет высокой кислотности легко образуют различные соли, успешно реагирующие с дигалогенпроизводными [154-156]. Так, алкилирование 1,3-дихлор-2-нитро-2-азапропаном калиевых или аммониевых солей нитропиразолов было осуществлено в сухом ацетонитриле при 65 °С в течение 16-48 часов [157] (Рисунок 1.25). В результате получали энергонасыщенные соединения **68a-f** с выходами от 23 до 93 %.

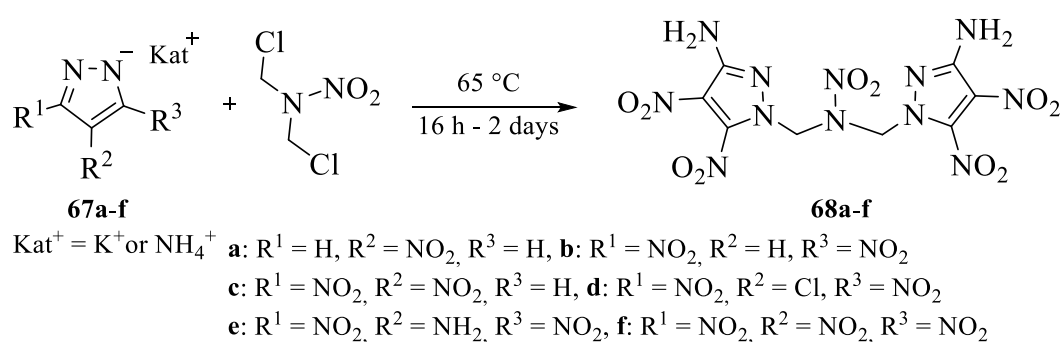


Рисунок 1.25 – Синтез энергонасыщенных соединений **68a-f**

Детальный анализ литературных данных показывает, что алкилзамещенные производные пиразола обладают целым рядом полезных свойств, успешно применяются в синтезе биологически активных веществ и фармацевтических субстанций. Появление алкильных остатков в пиразольном соединении способствует приобретению продуктом целого ряда новых свойств, необходимых, в первую очередь, для лекарственных препаратов.

Учитывая высокую значимость производных пиразола в различных областях применения, изучение реакций их алкилирования привлекает внимание многих исследователей мира. В то же время необходимо заметить, что до настоящего момента алкилирование 4-нитрозо-1*H*-пиразолов не изучалось, хотя их синтез известен более 120 лет [158]. На данный момент существует лишь несколько путей синтеза некоторых *N*-алкил-4-нитрозопиразолов, однако данные методы имеют существенные ограничения. Так, наиболее распространенным

способом получения таких соединений является циклоконденсация 2-гидроксимино-1,3-дикетонов с замещенными гидразинами, однако данный метод ограничен труднодоступностью *N*-алкилированных гидразинов, их токсичностью и низкими выходами продуктов [159-161]. Другой, менее распространенный способ получения *N*-алкилзамещенных 4-нитропиразолов, заключается в циклоконденсации 1,3-дикарбонильных соединений с еще более токсичными *N*-нитрозогидразинами [162]. Существующий метод прямого нитрозирования *N*-замещенного пиразольного цикла может быть применён только при наличии сильных электронодонорных заместителей в пиразольном кольце [64, 163], что является существенным ограничением препаративных возможностей данного подхода.

В этой связи, целью настоящей работы является исследование возможности алкилирования 4-нитро-1*H*-пиразолов и изучение свойств полученных продуктов.

Глава 2. Обсуждение результатов

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

Как показал анализ литературных данных, алкилирование 4-нитрозопиразолов до настоящего времени не проводилось.

4-Нитрозо-1*H*-пиразолы относятся к *N,O*-амбидентным нуклеофилам, поскольку при их депротонировании происходит образование резонансно-стабилизированного аниона (Рисунок 2.1), в котором отрицательный заряд может быть сосредоточен как на атомах азота пиразольного кольца, так и на кислороде нитрозогруппы. Следовательно, взаимодействие таких соединений с алкилирующими реагентами может протекать с образованием продуктов *N*- либо *O*- замещения (Рисунок 2.1, продукты **A** и **B**).

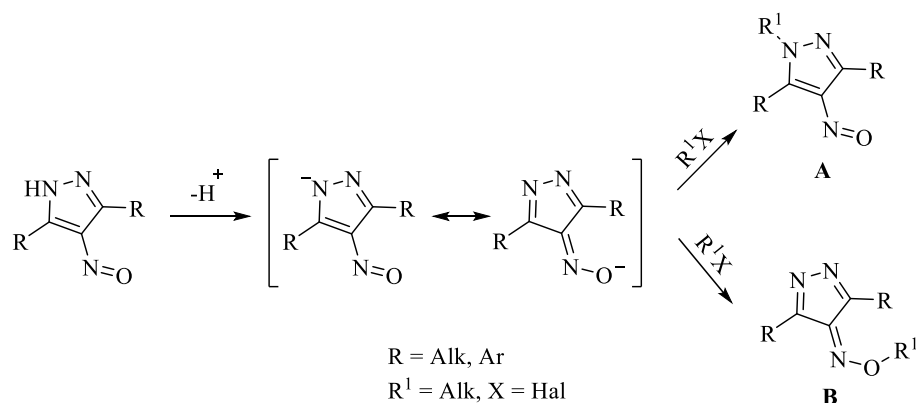


Рисунок 2.1 – Возможные направления алкилирования 3,5-замещенных 4-нитрозо-1*H*-пиразолов

Таким образом, изучение алкилирования нитрозопиразолов открывает возможность получения ранее недоступных *N*-, либо *O*-замещенных производных (Рисунок 2.1, продукты **A** и **B**), обладающих полезной биологической активностью и рядом различных полезных свойств [159, 164-166].

Так как нитрозосоединения обладают уникальной реакционной способностью и являются ценными полупродуктами в органическом синтезе, поиск новых способов получения и модификации нитрозогетероциклических соединений является актуальной задачей.

В этой связи, исследование прямого алкилирования 4-нитрозо-1*H*-пиразолов может открыть новый путь синтеза ранее неизвестных *N*-замещенных-4-нитрозопиразолов, а также значительно расширить препаративные возможности синтеза ценных продуктов. Кроме того, откроется возможность получения бис-4-нитрозопиразолил производных при взаимодействии нитрозопиразолов с дигалогеналканами, а динитрозосоединения, как известно, обладают широким спектром полезных свойств [167-169] и возможностью перехода к другим важным классам соединений [170-172]. Таким образом, изучение амбидентной реакционной способности нитрозопиразолов позволит осуществлять целенаправленный синтез ценных продуктов для химической и фармацевтической отраслей, а также расширит некоторые теоретические представления об алкилировании *N/O*-амбидентных гетероциклических нуклеофилов.

С помощью квантово-химических расчетов методом теории функционала плотности (DFT) [173] была проведена предварительная оценка амбидентной реакционной способности для анионов 4-нитрозопиразолов **I-III**, представленных на рисунке 2.2.

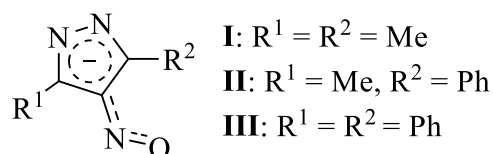


Рисунок 2.2 – Анионы 3,5-дизамещенных 4-нитрозопиразолов

Квантово-химические расчеты молекулярной и электронной структуры и энергий Гиббса *G* всех рассмотренных соединений проведены в программном комплексе ORCA [174-175] методом DFT B3LYP [176-178] с поправками на дисперсионное взаимодействие DFT-D3 [179-180], базисным набором ma-def2-TZVPP [181-182] и приближением RI [183-185]¹.

¹ Расчеты выполнены в СФУ к.ф.-м.н., доцентом Красновым П.О. в рамках спин-неограниченной теории Кона-Шэма (UKS)

Расчет геометрии и электронной структуры анионов **I-III** (Рисунок 2.2) показал, что высшая занятая молекулярная орбиталь (ВЗМО) локализована на атомах нитрозогруппы (Рисунок 2.3).

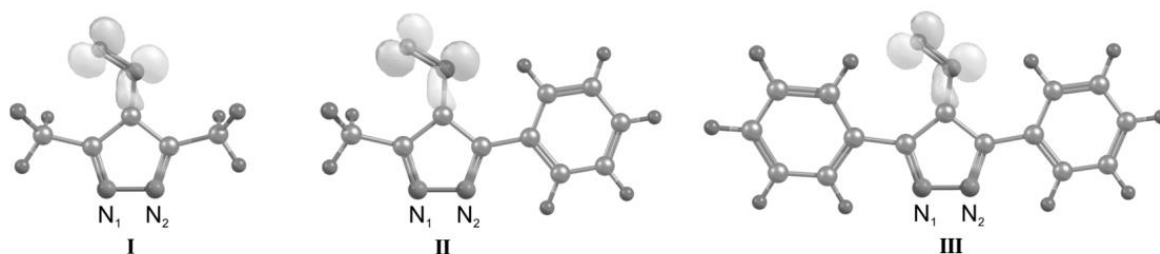


Рисунок 2.3 – Оптимизированные структуры анионов **I, II, III** и их ВЗМО

Конденсированные функции Фукуи были рассчитаны как $f^- = \rho_N - \rho_{N-1}$, где ρ_N и ρ_{N-1} - заселенность электронами по Малликену и Левдину определенного атома в анионе и радикале соответственно [186-188]. Геометрия радикала при этом не была оптимизирована и соответствовала геометрии аниона, а общее количество электронов в процессе расчета распределения электронной плотности было на один меньше. В результате было установлено, что в рассматриваемых анионах имеется три нуклеофильных центра: два атома азота пиразольного кольца (N_1, N_2) и атом кислорода нитрозогруппы O , для которых в таблице 2.1 приведены значения функций Фукуи (значения f^- для всех остальных атомов оказались в несколько раз меньше и в таблице не приводятся). При этом наибольшей нуклеофильностью обладает атом кислорода, поскольку его значения f^- выше, чем у атомов азота N_1 и N_2 (Таблица 2.1).

Таблица 2.1 – Значения конденсированных функций Фукуи f^- трех нуклеофильных атомов в анионах **I-III**, оцененные с помощью заселённостей по Малликену/Лёвдину

Анион	N_1	N_2	O
I	0.130/0.097	0.102/0.088	0.386/0.294
II	0.130/0.087	0.090/0.065	0.365/0.270
III	0.124/0.068	0.083/0.057	0.314/0.237

Таким образом, в анионах 4-нитрозопиразолов **I-III** атом кислорода в наибольшей степени подвержен электрофильной атаке.

Рассматривая реакционную способность данных соединений в рамках принципа ЖМКО Пирсона [189], взаимодействие с алкилирующими агентами, представляющими собой мягкие кислоты Льюиса, будут приводить к преимущественному образованию продуктов по «мягкому» нуклеофильному центру, к которым можно отнести атомы азота пиразольного кольца (N_1 , N_2). В то же время, реакции по «жесткому» нуклеофильному центру – атому кислорода нитрозогруппы (O) предпочтительны для взаимодействия с алкилирующими агентами, представляющими собой жесткие кислоты Льюиса. Согласно правилу Корнблюма [190], алкилирование 4-нитрозопиразолов в условиях, способствующих S_{N1} – характеру реакции, будет приводить к образованию продуктов O -замещения, а N -алкилированные соединения возможны в случае механизма S_{N2} , который характерен при использовании в качестве алкилирующих агентов первичных галогенпроизводных.

Для проведения экспериментальных исследований были синтезированы исходные 4-нитрозопиразолы **3a-c** путем циклоконденсации 2-гидроксиимино-1,3-дикарбонильных соединений **2a-c** с гидразингидратом (Рисунок 2.4). Нитрозирование пентан-2,4-диона **1a** и 1-фенилбутан-1,3-диона **1c** проводили при использовании нитрита натрия в соляной (0-5 °C) и уксусной кислоте (14-15 °C) соответственно [158, 191]. Для синтеза изонитрозодикетона **2c** применяли изоамилнитрит в хлороформе в присутствии спиртового раствора HCl [192]. Циклоконденсацию **2a-c** с гидразингидратом проводили в воде или этиловом спирте с выделением 4-нитрозопиразолов **3a-c** в виде кристаллических соединений синего или зеленого цвета.

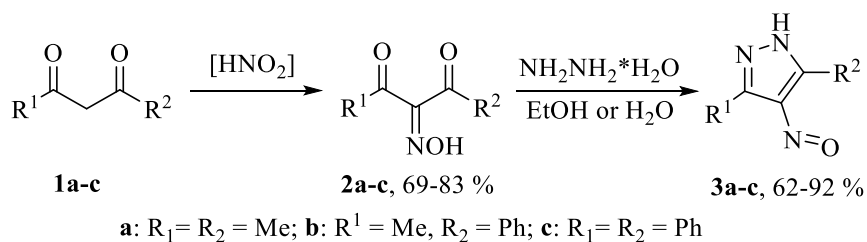


Рисунок 2.4 – Синтез исходных 4-нитрозопиразолов **3a-c**

Из литературных данных известен ряд примеров получения пиразолов в виде солей щелочных металлов, которые успешно арилируются в различных растворителях. С целью изучения реакционной способности солей нитропиразолов при взаимодействии с алкилирующими реагентами мы осуществили синтез ранее неизвестных натриевых производных пиразолов **4a-c** (Рисунок 2.5). Для этого 4-нитропиразолы **3a-c** вводили в реакцию с металлическим натрием в диэтиловом эфире с последующим выделением солей **4a-c** с почти количественными выходами.

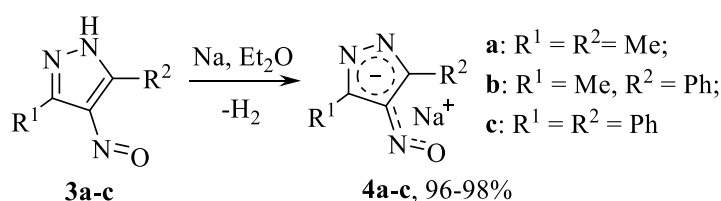


Рисунок 2.5 – Схема реакции получения натриевых солей **4a-c**

С целью изучения возможности и направления алкилирования 4-нитропиразолов была проведена серия предварительных экспериментов при использовании 3,5-диметил-4-нитрозо-1*H*-пиразола **3a** или соответствующей натриевой соли **4a** в качестве модельных соединений (Рисунок 2.6, Таблица 2.2). Взаимодействие рассматриваемых соединений с алкилирующими агентами проводили в наиболее распространенных реакционных системах, которые обычно применяются при алкилировании пиразолов. В качестве алкилирующих агентов рассматривали, прежде всего, галогенпроизводные (1-бромпропан и 2-бром-2-метилпропан) и диметилсульфат.

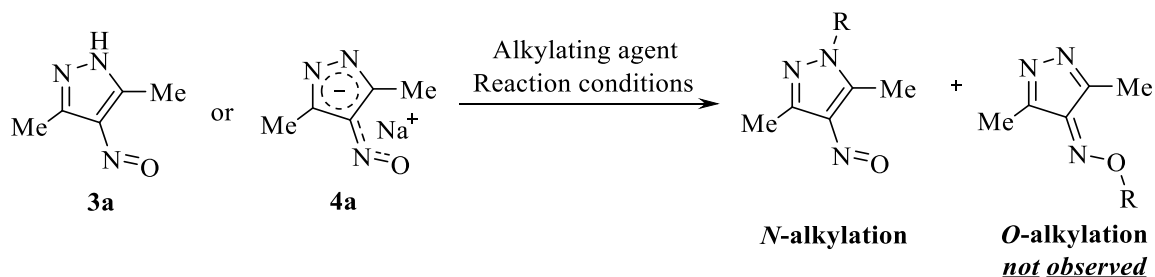


Рисунок 2.6 – Алкилирование 4-нитропиразола **3a** и натриевой соли **4a**

Таблица 2.2 – Исследование условий алкилирования пиразолов **3a** и **4a**

№ опыта	Пиразол ^[a]	Алкилирующий агент ^[b]	Условия реакции ^[c]	Выход продукта ^[d]
1	3a	<i>n</i> -Pr-Br	PhMe/H ₂ O, KOH, TBAB, reflux, 2.5 h	4 %
2	3a	<i>n</i> -Pr-Br	C ₆ H ₁₄ /H ₂ O, KOH, TBAB, reflux, 2.5 h	2 %
3	3a	<i>n</i> -Pr-Br	Et ₂ O/H ₂ O, KOH, TBAB, reflux, 6 h	-
4	3a	<i>n</i> -Pr-Br	DCM/H ₂ O, KOH, TBAB, reflux, 2.5 h	10 %
5	3a	<i>n</i> -Pr-Br	CCl ₄ /H ₂ O, KOH, TBAB, reflux, 6 h	1 %
6	3a	<i>n</i> -Pr-Br	CHCl ₃ /H ₂ O, KOH, TBAB, reflux, 2.5 h	21 %
7	3a	<i>n</i> -Pr-Br	CHCl ₃ /H ₂ O, K ₂ CO ₃ , TBAB, reflux, 2.5 h	18 %
8	3a	<i>n</i> -Pr-Br	Me ₂ CO/H ₂ O, KOH, TBAB, reflux, 6 h	9%
9	3a	<i>n</i> -Pr-Br	Me ₂ CO/H ₂ O, NaHCO ₃ , reflux - 5 h, rt - 48 h	trace
10	3a	<i>n</i> -Pr-Br	Me ₂ CO, K ₂ CO ₃ , reflux, 5 h	trace
11	3a	<i>n</i> -Pr-Br	Me ₂ CO, K ₂ CO ₃ , TBAB, reflux, 7 h	13 %
12	3a	<i>n</i> -Pr-Br	MeCN, K ₂ CO ₃ , reflux, 6 h	10 %
13	3a	<i>n</i> -Pr-Br	MeCN, K ₂ CO ₃ , TBAB, reflux, 6 h	24 %
14	3a	<i>n</i> -Pr-Br	THF, K ₂ CO ₃ , TBAB, reflux, 7 h	16 %
15	3a	<i>n</i> -Pr-Br	MeCN, NaHCO ₃ , TBAB, reflux, 6 h	1 %
16	3a	<i>n</i> -Pr-Br	EtOH/EtONa, reflux – 6 h, rt – 24 h	trace
17	3a	<i>n</i> -Pr-Br	DMSO, 65-70 °C, 5 h	-
18	3a	<i>n</i> -Pr-Br	DMSO/KOH, 65-70 °C, 5 h	32 %
19	3a	<i>t</i> -Bu-Br	MeCN, K ₂ CO ₃ , reflux, 8 h	trace
20	3a	<i>t</i> -Bu-Br	Me ₂ CO, K ₂ CO ₃ , reflux, 8 h	trace
21	3a	<i>t</i> -Bu-Br	CHCl ₃ /H ₂ O, KOH, TBAB, reflux, 2.5 h	trace
22	3a	Me ₂ SO ₄	MeCN, reflux, 1 h	-
23	3a	Me ₂ SO ₄	MeCN, rt, 48 h	4 %
24	3a	Me ₂ SO ₄	MeCN, K ₂ CO ₃ , TBAB, reflux, 5 h	21 %
25	4a	<i>n</i> -Pr-Br	Et ₂ O, reflux, 10 h	-
26	4a	<i>n</i> -Pr-Br	EtOH, reflux, 3.5 h	-
27	4a	<i>n</i> -Pr-Br	EtOAc, reflux, 10 h	trace
28	4a	<i>n</i> -Pr-Br	THF, reflux, 6 h	9 %
29	4a	<i>n</i> -Pr-Br	MeCN, reflux, 3.5 h	35 %
30	4a	<i>n</i> -Pr-Br	MeCN/H ₂ O, reflux, 3.5 h	14 %
31	4a	<i>n</i> -Pr-Br	Me ₂ CO, reflux, 3.5 h	45 %
32	4a	<i>n</i> -Pr-Br	Me ₂ CO, TBAB, reflux, 3.5 h	34 %
33	4a	<i>n</i> -Pr-Br	Me ₂ CO/H ₂ O, reflux, 3.5 h	22 %

№ опыта	Пиразол ^[a]	Алкилирующий агент ^[b]	Условия реакции ^[c]	Выход продукта ^[d]
34	4a	<i>n</i> -Pr-Br	DMSO, 65-70 °C, 3.5 h	42 %
35	4a	<i>n</i> -Pr-Br	DMF, 65-70 °C, 3.5 h	40 %
36	4a	<i>t</i> -Bu- Br	Me ₂ CO, reflux, 5 h	trace
37	4a	<i>t</i> -Bu- Br	MeCN, reflux, 5 h	-
38	4a	<i>t</i> -Bu- Br	reflux, 5 h	-
39	4a	Me ₂ SO ₄	Me ₂ CO, reflux, 3.5 h	5 %

^[a] Все эксперименты проводились при использовании 1.6 ммоль (1 экв.) **3a** или **4a**.

^[b] 1.5 экв. алкилирующего агента.

^[c] ТВАВ – 0.4 экв., основание – 1 экв., объем растворителя – 10 мл, в случае использования смеси растворителей – соотношение 1:1 (5 мл : 5 мл).

^[d] Указаны выходы для *N*-алкилированных продуктов после выделения методом колоночной хроматографии.

В предварительных опытах заслуженный интерес представляют исследования, связанные с алкилированием натриевой соли пиразола **4a** *n*-пропилбромидом. Данное взаимодействие проводилось в различных полярных и неполярных растворителях (Таблица 2.2, № 25-35). Установлено, что алкилирование в исследуемых условиях протекает с образованием *N*-алкилированного нитрозопиразола с выходом до 45 % при проведении реакции в ацетоне (Таблица 2.2, № 31), а образование продукта *O*-алкилирования не было зафиксировано. Применение в качестве алкилирующего агента *трет*-бутилбромида не привело к образованию продуктов алкилирования (Таблица 2.2, № 36-37). Аналогичные результаты были получены при проведении синтеза в среде *трет*-бутилбромида без растворителя (Таблица 2.2, № 39), что, вероятно, связано со стерическими препятствиями третичного алкилирующего агента.

Алкилирование нитрозопиразола **3a** 1-бромпропаном в условиях межфазного катализа проводили с применением водного раствора КОН и различных растворителей в качестве органической фазы (Таблица 2.2, № 1-6). В качестве межфазного катализатора был использован наиболее распространенный в подобных превращениях тетрабутиламмоний бромид (ТВАВ). Проведение

реакции с применением таких растворителей, как толуол, гексан или диэтиловый эфир в качестве органической фазы (Таблица 2.2, № 1-3) дает следовые количества (2-4 %) *N*-пропилзамещенного 3,5-диметил-4-нитрозо-1*H*-пиразола, либо вовсе не наблюдалось образование продуктов алкилирования, а с дихлорметаном в качестве органической фазы было увеличение выхода *N*-алкилированного продукта до 10 % (Таблица 2.2, № 4). В этой связи была исследована возможность применения других хлорорганических растворителей, таких как четыреххлористый углерод и хлороформ (Таблица 2.2, № 5-6), что позволило увеличить выход продукта до 21 % в присутствии КОН, а в присутствии K_2CO_3 наблюдалось снижение количества продукта (Таблица 2.2, № 7). Ацетон в качестве органической фазы и более мягкое основание $NaHCO_3$ не способствовали увеличению выхода *N*-пропилзамещенного 3,5-диметил-4-нитрозо-1*H*-пиразола (Таблица 2.2, № 8, 9). Добавление ТВАВ в реакционную массу при проведении синтеза в ацетонитриле в присутствии K_2CO_3 позволило повысить выход нитрозопиразола с 10 % (Таблица 2.2, № 12) до 24 % (Таблица 2.2, № 13).

При алкилировании нитрозопиразола 1-бромпропаном в среде алкоголята наблюдалось образование *N*-замещенного продукта в следовых количествах (Таблица 2.2, № 16), аналогичный результат был в ДМСО без добавления основания (Таблица 2.2, № 17), а в суперосновной среде (ДМСО/КОН) *N*-пропилзамещенный 4-нитрозопиразол был выделен с выходом 32 % (Таблица 2.2, № 18).

Подобным образом было исследовано взаимодействие с такими алкилирующими агентами, как *трет*-бутилбромид и диметилсульфат (ДМС). Кипячение в ацетонитриле, ацетоне и смеси хлороформ-вода показало лишь наличие следовых количеств *N*-замещенного продукта при алкилировании пиразола **3a** *трет*-бутилбромидом (Таблица 2.2, № 19-21). Применение ДМС как алкилирующего агента привело к полному осмолению реакционной массы при кипячении в ацетонитриле, а при синтезе без нагрева удалось выделить 1-метил-4-нитрозо-1*H*-пиразол с выходом 4 % (Таблица 2.2, № 22-23). В то же время,

добавление основания K_2CO_3 и межфазного катализатора ТВАВ привело к увеличению выхода *N*-метилированного нитрозопиразола до 21 % (Таблица 2.2, № 24), а *O*-алкилированные продукты не были выделены ни в одном из вышеперечисленных случаев.

Таким образом, предварительное исследование условий алкилирования соединений **3a** и **4a** показало возможность протекания ранее неизученной реакции, которое привело к получению *N*-замещенных продуктов, при этом в рассматриваемых реакционных системах не было установлено наличие продуктов *O*-алкилирования.

Протекание реакции алкилирования нитрозопиразолов подтверждается анализом ЯМР 1H спектра полученного *N*-пропилзамещенного 3,5-диметил-4-нитрозопиразола, на котором отсутствует синглет *NH*-протона исходного нитрозопиразола **3a** в области 11.26 м.д., при этом наблюдаются сигналы протонов пропильного заместителя в виде триплета на 0.97 м.д. и мультиплетов на 1.87-1.93 и 3.98-4.00 м.д. (Рисунок 2.7).

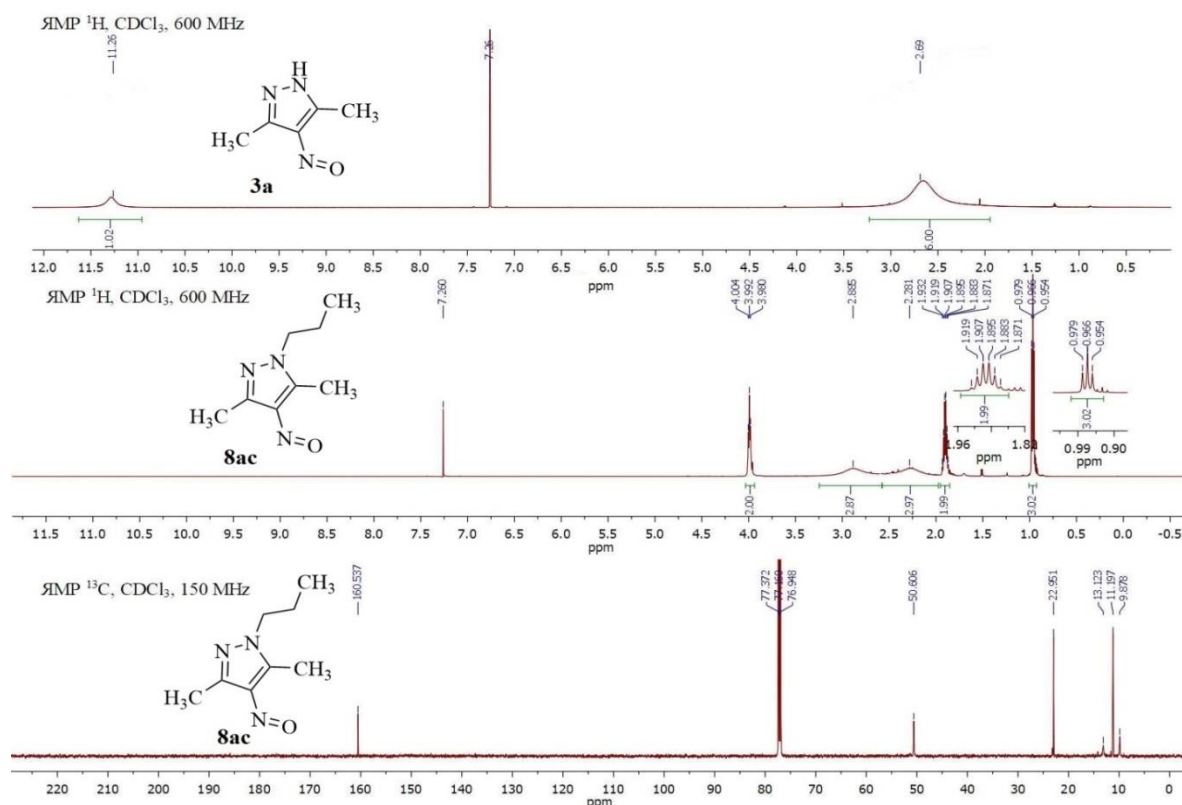


Рисунок 2.7 – ЯМР 1H спектр исходного пиразола **3a** и спектры ЯМР 1H и ЯМР ^{13}C 3,5-диметил-4-нитрозо-1-пропил-1*H*-пиразола **8ac**

Уширенные синглеты протонов метильных групп, характерные для 3,5-диалкилзамещенных 4-нитропиразолов [160, 193-194], регистрируются в области 2.28 и 2.89 м.д. Сигналы ядер атомов углерода на ЯМР ^{13}C спектре соответствуют предполагаемой структуре (Рисунок 2.7). Атом углерода C(4)-N=O регистрируется на 160.5 м.д., что также соответствует литературным данным для 4-нитропиразолов [160, 191, 194].

Кроме того, наличие нитрогруппы в продукте подтверждают результаты электронной спектроскопии: в области 673 нм ($\epsilon = 80$) наблюдается максимум поглощения, соответствующий $n \rightarrow \pi^*$ переходу неподелённой электронной пары атома азота на разрыхляющую π -орбиталь нитрогруппы. Молекулярная масса данного соединения подтверждена с помощью хроматомасс-спектрометрии по наличию пика молекулярного иона $m/z = 167$ с интенсивностью 100 %, а брутто-формула $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}$ соответствовала элементному анализу.

Таким образом, проведение синтеза в условиях, способствующих атаке алкилирующего агента по более жесткому O-нуклеофильному центру, на практике не приводит к выделению O-замещенных продуктов. К таким опытам относится применение жесткого алкилирующего агента – диметилсульфата (Таблица 2, № 22-24, 39), или использование *трет*-бутилхлорида (Таблица 2, № 19-21, 36-38), способного к образованию устойчивого карбокатиона и сопособствующему $\text{S}_{\text{N}1}$ – характеру реакции (правило Корнблума [190]).

Интерпретацию полученных экспериментальных данных можно осуществить с помощью теории Маркуса [195-197], которая позволяет оценить и сравнить энергию активации ($\Delta G^\ddagger$) реакций, протекающих на двух нуклеофильных центрах (в нашем случае за эти центры приняты атом кислорода нитрогруппы и один из атомов азота пиразольного кольца).

Расчеты проводили на примере взаимодействия анионов **I-III** с 1-бромпропаном, так как на реакции пропилирования был проведен наиболее широкий диапазон экспериментальных исследований (Таблица 2.2). Энергии активации определяются с помощью уравнения Маркуса (Уравнение 1), в котором $\Delta G_0^\ddagger$ — внутренний барьер реакции, а ΔG^0 – энергия Гиббса реакции:

$$\Delta G^\ddagger = \Delta G_0^\ddagger + \frac{1}{2}\Delta G^0 + \frac{(\Delta G^0)^2}{16\Delta G_0^\ddagger} \quad (1)$$

Значения $\Delta G_0^\ddagger$ в теории Маркуса рассчитываются как средние значения внутренних барьеров $\Delta G_{01}^\ddagger$ и $\Delta G_{02}^\ddagger$ двух соответствующих тождественных реакций (Уравнение 2).

$$\Delta G_0^\ddagger = \frac{\Delta G_{01}^\ddagger + \Delta G_{02}^\ddagger}{2} \quad (2)$$

В качестве тождественных реакций мы рассматривали показанный на рисунке 2.8 перенос *n*-пропила между парами анионов **I**, **II**, **III** и анионами брома. При этом значения $\Delta G_{01}^\ddagger$ рассчитывались как для случая *N*-, так и *O*-замещенных продуктов (Рисунок 2.8, уравнения **A** и **B** соответственно).

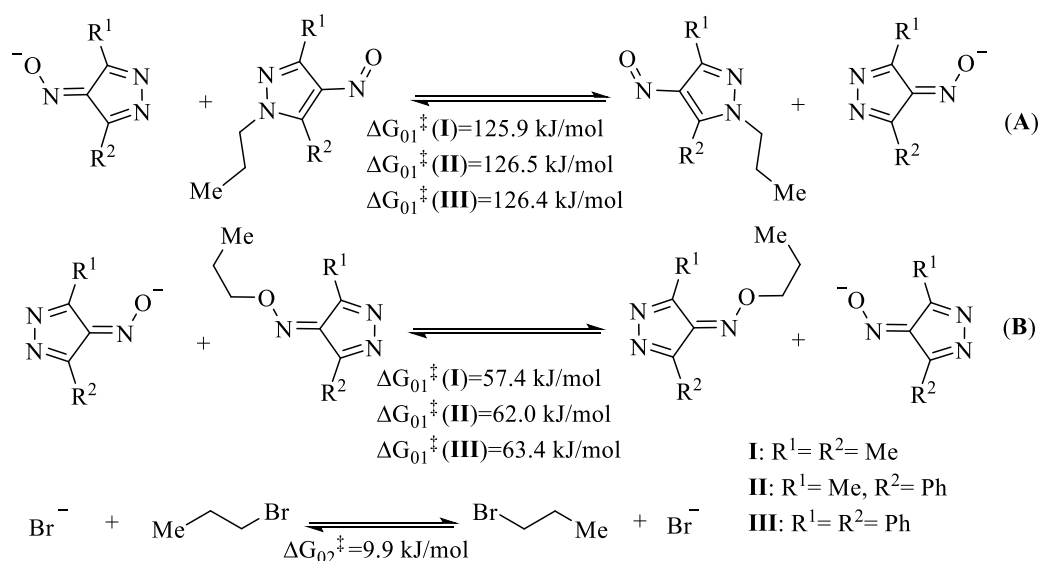


Рисунок 2.8 – Перенос *n*-пропила между парами анионов **I**, **II**, **III** и анионами брома

Для определения значений $\Delta G_{01}^\ddagger$ и $\Delta G_{02}^\ddagger$ предварительно были выполнены расчеты геометрии переходных состояний, в колебательных спектрах которых была получена только одна мнимая частота, связанная с колебанием алкила между анионами. На рисунке 2.9 изображена геометрия ПС для реакций тождественного переноса *n*-пропила между парами анионов **I** (слева и в центре) и парой бромид-анионов (справа).

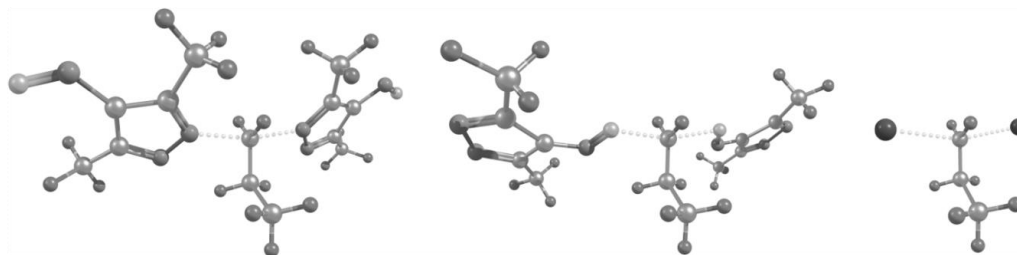


Рисунок 2.9 – Геометрия ПС в реакциях тождественного переноса *n*-пропила

Величины $\Delta G_{01}^{\ddagger}$ и $\Delta G_{02}^{\ddagger}$ были оценены по разности энергий Гиббса переходных состояний (ПС) и реагентов (продуктов) в тождественных реакциях (Рисунок 2.8).

Значения ΔG^0 были получены из квантово-химических расчетов 1-бромпропана, анионов **I-III** и соответствующих продуктов *N*- и *O*-алкилирования. Было выявлено, что значения ΔG^0 отрицательны в случае *N*-алкилирования и положительны в случае *O*-алкилирования, что указывает на более высокую термодинамическую стабильность продуктов реакции по атому азота.

Результаты расчетов представлены на рисунке 2.10 (A^1 - A^3 и B^1 - B^3 - продукты *N*- и *O*-алкилирования соответственно), на котором показано изменение энергии Гиббса в процессе пропилирования анионов **I**, **II** и **III** (т.е. рассчитанные значения энергии активации $\Delta G^{\ddagger}$ и продуктов ΔG^0).

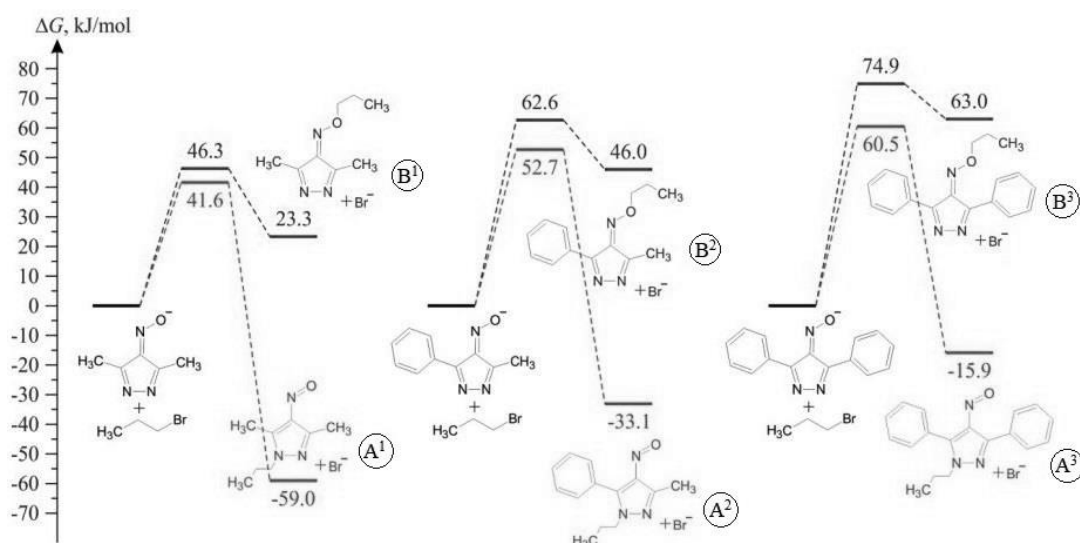


Рисунок 2.10 – Изменение энергии Гиббса в процессе алкилирования анионов **I**, **II** и **III** 1-бромпропаном

Таким образом, отсутствие продуктов *O*-алкилирования в результате экспериментальных исследований можно объяснить более низкими энергиями активации $\Delta G^\ddagger$ при прохождении реакции по атому азота и более высокой термодинамической устойчивостью *N*-замещенных продуктов [198].

Так как в предварительных исследованиях продукт *O*-алкилирования не был обнаружен в изучаемых реакционных системах, для идентификации и изучения свойств соединений данного класса впервые был синтезирован 3,5-диметил-4*H*-пиразол-4-он *O*-метилоксим **6** путем встречного синтеза (Рисунок 2.11). Для этого изонитрозоацетилацетон **2a** алкилировали йодметаном, выделяя методом колоночной хроматографии продукт **5**, который вводили в циклоконденсацию с гидразингидратом. Так был впервые получен *O*-метилзамещенный оксим пиразола **6**. После очистки хроматографическим методом выход целевого продукта составлял 22 %.

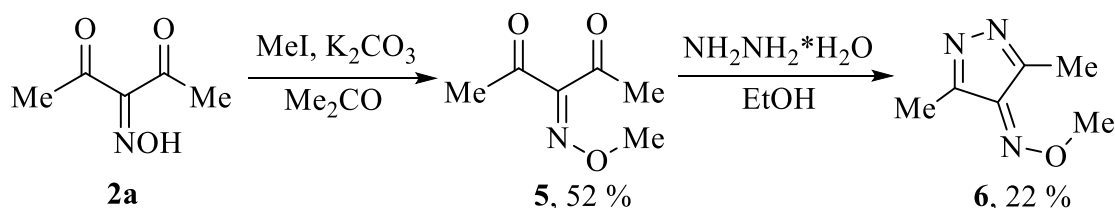


Рисунок 2.11 – Синтез *O*-метилзамещенного оксима пиразола **6**

При изучении свойств *O*-метилоксима **6** было выявлено, что данное соединение лабильно как в кислых, так и в щелочных средах. Его введение в слабые водные растворы КОН или HCl, а также в смесь ДМСО/КОН или в межфазные системы (органический растворитель – водный раствор КОН или K₂CO₃) приводило к образованию неидентифицируемой смеси продуктов. Стоит отметить, что выделение соединения **6** из растворов в органических растворителях затруднительно и требует тщательного подбора условий, что также связано с неустойчивостью рассматриваемого продукта.

Таким образом, в результате теоретических и экспериментальных исследований алкилирования 4-нитропиразолов установлено, что реакция

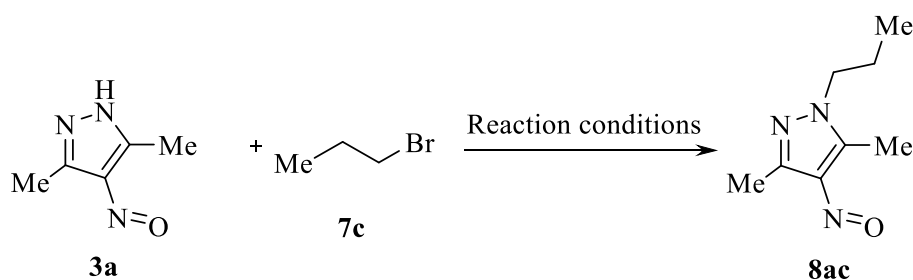
приводит к образованию термодинамически предпочтительных *N*-замещенных продуктов, в то время как отсутствие продуктов *O*-алкилирования связано с их низкой термодинамической стабильностью, более высокими энергиями активации реакции и высокой лабильностью в реакционных системах, применяемых при алкилировании 4-нитропиразолов.

2.1. Синтез *N*-замещенных 4-нитропиразолов

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

Для повышения выхода *N*-алкилированных 4-нитропиразолов была проведена дополнительная серия экспериментов на примере взаимодействия соединения **3a** с 1-бромпропаном (Рисунок 2.12, Таблица 2.3). Необходимость дополнительных исследований по повышению выходов продуктов обусловлена наличием процессов осмоления реакционной массы, которые снижают выходы *N*-алкилзамещенных 4-нитропиразолов и не позволяют осуществлять полную конверсию исходного 4-нитро-1*H*-пиразола в целевой продукт. Данное явление может быть связано с высокой химической активностью нитрозосоединений, которые под действием оснований могут претерпевать побочные химические превращения [199-200].

Для подбора условий были выбраны наиболее перспективные реакционные системы, в которых выход продукта при алкилировании пиразола **3a** оказался наибольшим (Таблица 2.2, № 13, 18, стр. 33). Так, при варьировании временем реакции в ацетонитриле в присутствии K_2CO_3 и ТВАВ (Таблица 2.3, № 1-7, стр.42), наибольший выход пиразола **8ac** (до 45 %) удалось достичь при проведении синтеза в течение 10 ч (Таблица 2.3, № 5, стр. 42).

Рисунок 2.12 – Взаимодействие пиразола **3a** с 1-бромпропаномТаблица 2.3 – Алкилирование пиразола **3a** 1-бромпропаном^[a]

№ опыта	Растворитель	Основание (экв.)	Катализатор (экв.)	Время, ч	Температура, °C	Выход 8ac , % ^[b]
1	MeCN	K ₂ CO ₃ (1)	ТВАВ (0.4)	6	reflux	24
2	MeCN	K ₂ CO ₃ (1)	ТВАВ (0.4)	4	reflux	16
3	MeCN	K ₂ CO ₃ (1)	ТВАВ (0.4)	5	reflux	20
4	MeCN	K ₂ CO ₃ (1)	ТВАВ (0.4)	8	reflux	41
5	MeCN	K ₂ CO ₃ (1)	ТВАВ (0.4)	10	reflux	45
6	MeCN	K ₂ CO ₃ (1)	ТВАВ (0.4)	12	reflux	32
7	MeCN	K ₂ CO ₃ (1)	ТВАВ (0.4)	16	reflux	30
8	ДМСО	КОН (1)	-	5	65-70	30
9	ДМСО	КОН (1)	-	4	65-70	26
10	ДМСО	КОН (1)	-	6	65-70	28
11	ДМСО	КОН (1)	-	5	rt	36
12	ДМСО	КОН (0.5)	-	5	rt	23
13	ДМСО	КОН (1.3)	-	5	rt	48
14	ДМСО	КОН (1.5)	-	5	rt	25
15	ДМСО	КОН (2)	-	5	rt	11

^[a]Все эксперименты проводились при использовании 1.6 ммоль (1 экв.) **3a** и 2.4 ммоль (1.5 экв.) 1-бромпропана, в случае реакции в системе ДМСО/КОН – 3.2 ммоль (2 экв.) 1-бромпропана

^[b]Выход продукта после очистки методом колоночной хроматографии.

Изменением времени синтеза в суперосновной среде ДМСО/КОН выход продукта **8ac** не удалось поднять выше 32 % (Таблица 2.3, № 8-10), а проведение синтеза при комнатной температуре позволило несколько повысить выход до 36 % (Таблица 2.3, № 11). При варьировании количеством КОН было выявлено, что применение 0.5 экв. или 1,5-2 экв. основания приводит к значительному

понижению количества продукта и осмолению реакционной массы (Таблица 2.3, № 12, 14-15). Наилучшим оказалось проведение реакции в присутствии 1,3 экв. КОН в течение 5 ч при комнатной температуре, при этом выход *N*-пропилзамещенного 4-нитропиразола **8ac** достигает 48 % (Таблица 2.3, № 13). Данные условия (суперосновная среда) были выбраны для проведения алкилирования 3,5-дизамещенных 4-нитропиразолов различными алкилирующими агентами и условно обозначены как «Метод А».

Для *N*-алкилирования натриевых солей 4-нитропиразолов **4a-c** был выбран способ, рассмотренный в таблице 2.2 (опыт № 31, стр. 33), заключающийся в кипячении соли пиразола и алкилирующего агента в ацетоне в течение 3.5 ч и условно обозначенный как «Метод В».

Таким образом, алкилирование нитропиразолов **3a-c** и солей нитропиразолов **4a-c** проводилось различными галогенпроизводными, такими как алкил-, аллил-, бензилгалогениды и эфиры α -галогенкарбоновых кислот (Рисунок 2.13, Таблица 2.4) [198]. Реакции осуществляли в двух типах условий, применяя метод А при алкилировании пиразолов **3a-c** и метод В в случае реакций солей **4a-c**.

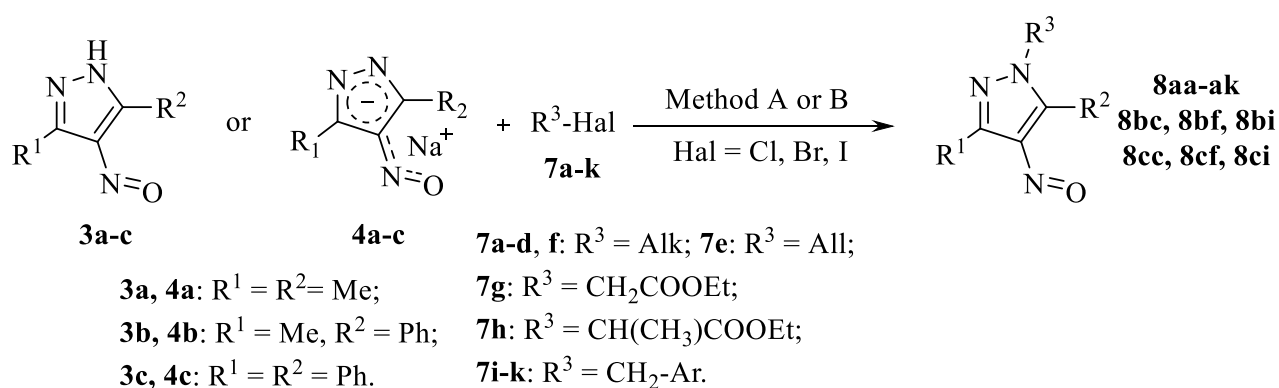


Рисунок 2.13 – Реакция нитропиразолов **3a-c** и солей **4a-c** с галогенпроизводными

В результате этих экспериментов были синтезированы *N*-замещенные нитропиразолы **8aa-ak**, **8bc**, **8bf**, **8bi**, **8cc**, **8cf** и **8ci**, которые были выделены в виде масла или кристаллов, в зависимости от строения алкильного остатка, а цвет варьировался от голубого до зеленого.

Таблица 2.4 – Синтез *N*-замещенных 4-нитрозопиразолов

Соединение	R ¹	R ²	R ³	Hal	Выход, % ^[a]		T _{пл} , °C	Электронный спектр, $\lambda_{\max}$ (ε), нм (MeCN)
					Метод А	Метод В		
8aa	Me	Me	Me	I	55	59	75-77	673 (76)
8ab	Me	Me	Et	Br	54	45	масло	673 (58)
8ac	Me	Me	<i>n</i> -Pr	Br	48	45	масло	673 (80)
8ad	Me	Me	<i>n</i> -Bu	Br	45	46	масло	673 (72)
8ae	Me	Me	Allyl	Br	55	45	масло	674 (73)
8af	Me	Me	<i>i</i> -Pr	Br	20	6	103-104	672 (53)
8ag	Me	Me	CH ₂ CO ₂ Et	Cl	84	74	74-76	679 (77)
8ah	Me	Me	CH(CH ₃)CO ₂ Et	Br	55	43	44-45	678 (78)
8ai	Me	Me	Bn	Cl	48	54	масло	676 (76)
8aj	Me	Me	CH ₂ -C ₆ H ₄ -4-NO ₂	Br	85	59	119-122	679 (77)
8ak	Me	Me	CH ₂ -(2-Naph)	Br	73	56	96-98	677 (87)
8bc	Me	Ph	<i>n</i> -Pr	Br	30 ^[b]	35 ^[b]	масло	695 (49)
8bf	Me	Ph	<i>i</i> -Pr	Br	9 ^[b]	следы	масло	687 (66)
8bi	Me	Ph	Bn	Cl	46 ^[b]	48 ^[b]	масло	695 (50)
8cc	Ph	Ph	<i>n</i> -Pr	Br	44	41	120	722 (74)
8cf	Ph	Ph	<i>i</i> -Pr	Br	3	11	97-100	721 (80)
8ci	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.

Наибольшие выходы продуктов (84-85 %) были достигнуты при использовании этилового эфира монохлоруксусной кислоты **7g** и *n*-нитробензилбромида **7j** для алкилирования 3,5-диметил-4-нитрозо-1*H*-пиразола **3a**, что, вероятно, связано с наличием электроноакцепторных групп в алкилирующих галогенпроизводных (Рисунок 2.13, Таблица 2.4). Кроме того, при алкилировании нитрозопиразола **3a** или его натриевой соли **4a** хлор- и бромметиларенами **7i–k** образуются продукты *N*-бензилирования **8ai–ak** с выходами от умеренных до хороших.

Как показал эксперимент, выход продуктов реакции зависит от строения алкилирующих реагентов. Так, увеличение длины алкильной цепи галогеналкана

приводит к снижению выхода целевых продуктов в ряду **8aa-ad**. Алкилирование вторичным бромпропаном **7f** приводит к снижению выхода целевого продукта (**8af**, **8bf**, **8cf**), при этом наиболее значительное снижение происходит в случае алкилирования нитрозопиразолов, содержащих ароматические заместители в положениях 3 или 5 пиразольного кольца (**8bf**, **8cf**) за счет стерических препятствий.

Как показал эксперимент, метод А (ДМСО/КОН) оказался более эффективным для синтеза *N*-замещенных 4-нитрозопиразолов **8ab**, **8ae-8ah**, **8aj-ak**, **8bf** и **8ci**. В то же время, выход *N*-бензил-3,5-диметил-4-нитрозопиразола **8ai** и *N*-изопропил-3,5-дифенил-4-нитрозопиразола **8cf** несколько выше в условиях В. В остальных случаях выходы продуктов практически не отличаются для обоих методов. Важно заметить, что проведение реакции в суперосновной среде ДМСО/КОН (метод А) приводит к более сильному осмолению реакционной массы, обусловленному протеканием различных побочных процессов, а применение солей нитрозопиразолов (метод В) оказалось более эффективным для выделения и последующей очистки *N*-замещённых пиразолов.

При взаимодействии несимметричного 3,5-дизамещенного-4-нитрозопиразола **3b** или соответствующей соли **4b** с алкилирующими агентами продукты выделяли в виде смеси региоизомеров (**8bc**, **8bf** и **8bi**), суммарные выходы которых составляли от 9 до 48 % (Таблица 2.4).

Стоит отметить, что соединения **8aa**, **8ac** и **8ai**, полученные методом прямого алкилирования, соответствуют аналогичным веществам, ранее синтезированных циклоконденсацией алкилгидразинов с дикетонами [160, 162], что еще раз подтверждает возможность алкилирования нитрозопиразолов с целью получения ценных продуктов.

Наличие свободной нитрозогруппы в полученных соединениях подтверждается с помощью электронной, ИК и ЯМР – спектроскопии. Так, на электронных спектрах синтезированных продуктов в области 672-725 нм ($\epsilon = 50-87$) наблюдается максимум поглощения, характерный для соединений с нитрозогруппой (Таблица 2.4). Для соединений **8aa**, **8ag** и **8ah** были записаны

ИК-спектры, на которых имеются характерные полосы поглощения на $1532\text{--}1547\text{ см}^{-1}$ и $1340\text{--}1356\text{ см}^{-1}$, соответствующие валентным колебаниям нитрозогруппы. Также ИК-спектры соединений **8ag** и **8ah** содержат интенсивные полосы поглощения карбонильной группы сложноэфирного фрагмента в области 1736 см^{-1} и 1722 см^{-1} соответственно. На ЯМР ^1H спектрах продуктов **8aa-ak** имеются характерные сигналы протонов метильных групп в 3,5-положениях пиразольного цикла в области 2.85-2.97 м.д. и 2.10-2.39 м.д. в виде уширенных синглетов, что обусловлено вращением нитрозогруппы вокруг связи C(4)-NO [160, 193].

Кроме того, на ЯМР ^1H спектрах всех полученных соединений присутствуют сигналы соответствующих *N*-замещенных фрагментов (Рисунок 2.14, стр. 47).

У продуктов **8ai-ak**, **8bc**, **8bf**, **8bi**, **8cc**, **8cf**, **8ci** в слабом поле наблюдаются сигналы протонов ароматических заместителей с химическим сдвигом 7.15-8.26 м.д. На ЯМР ^{13}C спектрах бензилзамещенных соединений **8ai-ak** сигналы CH_3 -групп в 3-м и 5-м положениях пиразольного кольца находятся в области 9.5-10.1 м.д. и 12.9-13.2 м.д., а в области 44.1-56.6 м.д. регистрируется сигнал атома углерода метиленовой группы, связанной с азотом пиразольного кольца ($\text{N}-\underline{\text{CH}_2}$). Отнесение сигналов выполнено при помощи двумерных спектров гетероядерной корреляционной ^1H - ^{13}C спектроскопии HSQC. У соединений **8ai-ak** атом углерода пиразольного цикла $\underline{\text{C}}(4)\text{-N=O}$ регистрируется на 160.3-160.8 м.д., а в случае 3,5-дифенилзамещенных продуктов **8cc**, **8cf**, **8ci** данный сигнал находится в области 158.3-158.4 м.д. Углерод карбонильной группы на ЯМР ^{13}C спектрах соединений **8ag** и **8ah** регистрируется на 166.47 м.д. и 168.91 м.д. соответственно.

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

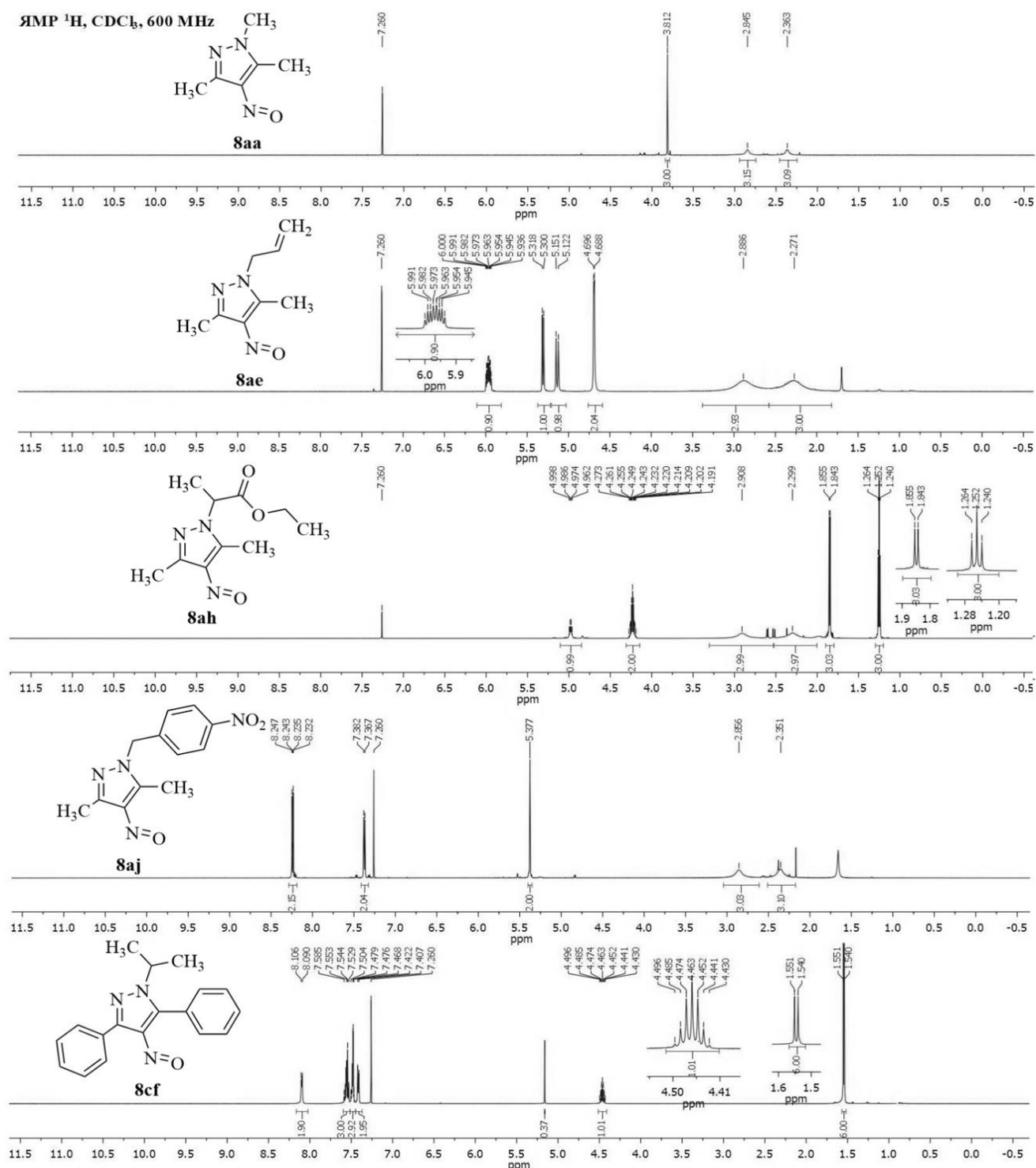


Рисунок 2.14 – ЯМР ^1H спектры некоторых продуктов алкилирования

В случае смесей региоизомеров у продуктов **8bc**, **8bf** и **8bi** определение соотношения изомеров было проведено при помощи ЯМР ^1H спектроскопии. Для этого на основании литературных данных для 1-алкзамещенных 3(5)-метил-5(3)-арил-4-нитропиразолов [194] уширенный синглет в области 2.24-2.29 м.д.

отнесён к протонам 3-CH₃-группы 5-арилзамещённых региоизомеров, а уширенный синглет в области 2.33-2.46 м.д. отнесён к сигналам 5-CH₃-групп 3-арилзамещённых региоизомеров. Сравнение интегральной интенсивности этих сигналов на спектрах полученных продуктов показало, что мажорным изомером в смеси **8bc** является 5-метил-4-нитрозо-3-фенил-1-пропил-1*H*-пиразол (5-CH₃-изомер). В случае применения системы ДМСО/КОН (метод А) наблюдается более низкая региоселективность и соотношение изомеров в смеси **8bc** составляет 1:0.92 (5-CH₃:3-CH₃), в то время как при синтезе из натриевой соли нитрозопиразола (метод В) соотношение составляет 1:0.34 (5-CH₃:3-CH₃). Аналогичная картина наблюдается для 1-бензилзамещенного продукта **8bi** с преобладанием 5-CH₃-изомера. Однако противоположные результаты получены для смеси 1-изопропилпроизводных **8bf**, в которой мажорным является 3-CH₃-изомер (соотношение 5-CH₃ : 3-CH₃ составляет 0.58:1). Данные химических сдвигов и соотношение изомеров для продуктов **8bc**, **8bf** и **8bi** приведены в таблице 2.5. На ЯМР ¹³C спектрах рассматриваемых региоизомеров сигнал атома углерода CH₃-группы в положении 3 смещен в более слабое поле (13.10-13.35 м.д.), а углерод, соответствующий метильной группе в 5-м положении находится на 9.90-9.27 м.д., что определено на основании двумерной ¹H-¹³C HSQC спектроскопии и согласуется с литературными данными [194].

Таблица 2.5 – Данные ЯМР ¹H и ЯМР ¹³C спектроскопии и установленные соотношения изомеров в продуктах **8bc**, **8bf** и **8bi**

Смесь изомеров	Химический сдвиг 3(5)-CH ₃ -группы, м.д.				Соотношение изомеров ^[a] 5-CH ₃ : 3-CH ₃	
	ЯМР ¹ H		ЯМР ¹³ C		Метод А	Метод В
	5-CH ₃	3-CH ₃	5-CH ₃	3-CH ₃		
8bc	2.33	2.24	10.9	13.5	1:0.92	1:0.34
8bf	2.46	2.29	10.6	13.8	0.58:1	-
8bi	2.36	2.29	11.1	13.7	1:0.86	1:0.34

^[a] Соотношение изомеров определено с помощью интегральных интенсивностей сигналов в ЯМР ¹H спектрах.

Более высокая региоселективность образования 5-CH₃-изомеров в случае синтеза из солей нитрозопиразолов (метод В), возможно, связана с более мягкими условиями реакции, в которых стерически затрудненные изомеры образуются в меньших количествах.

Для практических целей осуществлялось масштабирование синтеза *N*-замещенных продуктов на примере реакции 3,5-диметил-4-нитрозопиразола **3a** и таких алкилирующих агентов, как этиловый эфир монохлоруксусной кислоты **7g** и *n*-нитробензилбромид **7j** в суперсоновой среде (метод А). В результате продукты алкилирования **8ag** и **8aj** были выделены методом флэш-хроматографии в виде голубых кристаллов с выходом 54 и 64 % соответственно (Рисунок 2.15). Данные примеры показывают возможность наработки таких продуктов в достаточных количествах для практического применения.

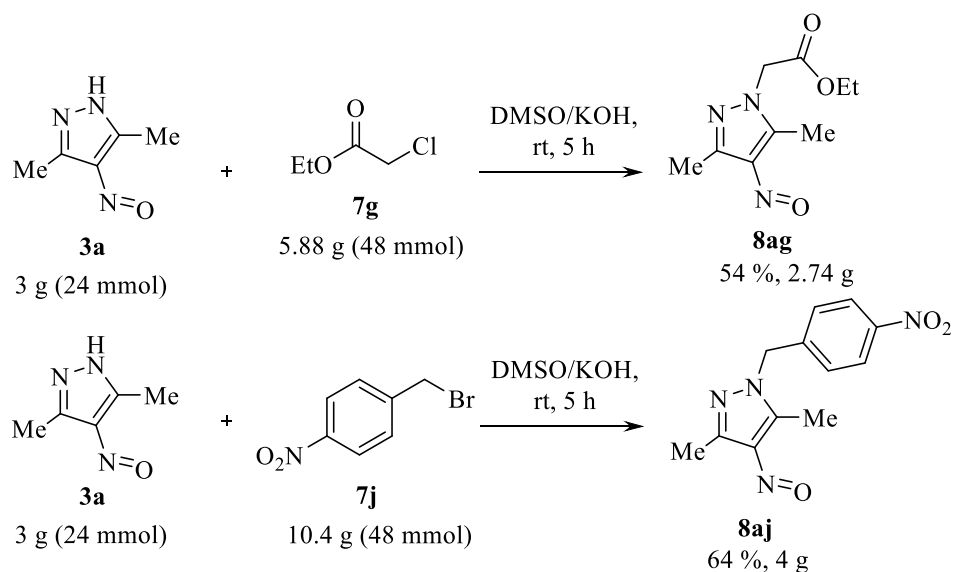


Рисунок 2.15 – Масштабирование синтеза *N*-замещенных 4-нитрозопиразолов **8ag** и **8aj**

С целью определения препаративных возможностей 4-нитрозо-1*H*-пиразолов представлялось важным изучить их взаимодействие с другими электрофильными реагентами [201]. Для этого было исследовано взаимодействие 3,5-диметил-4-нитрозо-1*H*-пиразола **3a** с различными ацилирующими агентами, такими как уксусный, пропионовый, бензойный ангидриды, хлорангидриды монохлоруксусной и бензойной кислот. При подборе условий реакции тестировали различные растворители (бензол, толуол, этилацетат, хлороформ, пиридин),

добавки, такие как органические основания (пиридин, триэтиламин), варьировали температурой и временем реакции. В результате большого объема экспериментов выделить устойчивый продукт удалось лишь при ацилировании уксусным ангидридом в толуоле (Рисунок 2.16), в то время как другие продукты ацилирования быстро осмолялись в связи с их высокой химической нестабильностью. Впервые полученный *N*-ацетилзамещенный пиразол **9** лабилен, его хранение осуществляли при температуре -14 °С, поскольку при комнатной температуре данный продукт гидролизует до исходного нитрозопиразола **3а**. В связи с низкой устойчивостью продукта его хроматографическое выделение невозможно при использовании таких адсорбентов, как силикагель или Al_2O_3 , так как при контакте с ними наблюдается аналогичное превращение. По этой причине пока единственным путем очистки *N*-ацетилнитрозопиразола **9** является экстракция пентаном из остатка после упаривания реакционной массы (глава 3, стр. 93).

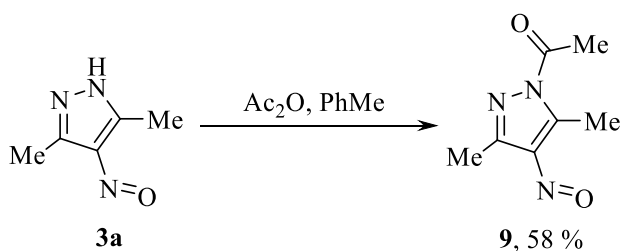


Рисунок 2.16 – Ацилирование 3,5-диметил-4-нитрозо-1*H*-пиразола **3а**

Структура впервые полученного *N*-ацетил-4-нитрозопиразола **9** подтверждается данными ЯМР ^1H , ^{13}C , и электронной спектроскопии, а также элементным анализом. Так, на ЯМР ^1H спектре отсутствует сигнал NH-протона исходного нитрозопиразола **3а**, а синглеты трех метильных групп находятся в области 2.17-3.44 м.д. В спектре ЯМР ^{13}C присутствует сигнал карбонильного атома углерода на 172.6 м.д., а сигнал углерода $\text{C}(4)\text{-N=O}$ расположен в характерной для 4-нитрозопиразолов области с химическим сдвигом 159.7 м.д. На электронном спектре наблюдается максимум поглощения в области 706 нм ($\epsilon = 60$), соответствующий соединениям с нитрозогруппой.

Таким образом, впервые было изучено взаимодействие 4-нитрозо-1*H*-пиразолов с алкилирующими реагентами, что позволило получить ряд ранее неизвестных 4-нитрозопиразолов с алкильными, арильными, сложноэфирными, ацетильными и непредельными фрагментами в 1-м положении.

2.2. Синтез бис-4-нитрозопиразолов

Успешный опыт, полученный при *N*-алкилировании нитрозопиразолов моногалогенпроизводными, позволил предположить, что участие бифункциональных алкилирующих агентов в исследуемой реакции может привести к получению уникальных и ранее неизвестных *N,N'*-мостиковых бис(4-нитрозо-1*H*-пиразолов). Данные соединения представляют особый интерес, так как благодаря наличию двух нитрозогрупп они могут стать не только перспективными модификаторами эластомерных композиций [202-203], но и действовать как низкотемпературные вулканизующие агенты высокой активности по типу *m*-динитрозобензола и его производных, которые нашли свое применение в этом качестве в резиновых смесях и клеевых композициях из галогенсодержащих и непредельных полимеров [169, 204-205]. Кроме того, два связанных нитрозопиразольных цикла представляют огромный интерес для получения соединений с полезной биологической активностью в связи с легким превращением нитрозогрупп в различные классы соединений.

В качестве алкилирующих агентов были выбраны дигалогенпроизводные, содержащие алкильные, сложноэфирные и бензильные фрагменты (**10a-g**), которые будут способствовать повышению растворимости предполагаемых продуктов в полимерной матрице, а также придавать другие полезные свойства, необходимые для лекарственных субстанций [206-208]. Поскольку ранее нами было показано, что алкилирование 4-нитрозопиразолов моногалогенпроизводными со сложноэфирными и бензильными группами приводило к наибольшим выходам *N*-функционализированных продуктов,

представляло интерес изучить данную реакцию с дигалогенпроизводными, содержащими аналогичные структурные фрагменты.

Так, целенаправленный синтез ранее недоступных бис(4-нитрозо-1H-пиразолов) осуществляли путем взаимодействия нитрозопиразола **3a** с дигалогенпроизводными **10a-g** в соотношении 1:0.5 эквивалентов соответственно в суперосновной среде (метод А) и с использованием соли нитрозопиразола **4a** (метод В) при кипячении в ацетоне (Рисунок 2.17, Таблица 2.6) [198, 201].

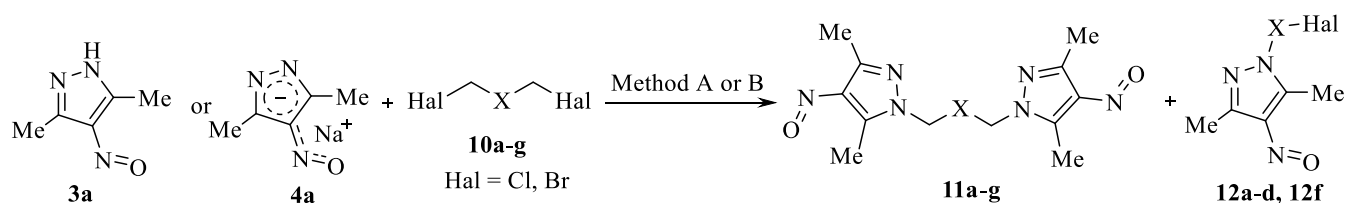


Рисунок 2.17 – Реакция нитрозопиразола **3a** и соли **4a** с дигалогенпроизводными **10a-g**

Таблица 2.6 – Взаимодействие пиразолов **3a** и **4a** с бифункциональными алкилирующими агентами

Продукт	Алкили- рующий агент	X	Hal	Выход, % ^[a]		T _{пл} , °C	Электронный спектр, λ _{max} (ε), нм (MeCN)
				Метод А	Метод В		
11a	10a	-CH ₂ -	Br	48	29	145-147	675 (128)
12a				10	12	масло	675 (63)
11b	10b	-CH ₂ CH ₂ -	Br	46	30	138-139	675 (138)
12b				12	10	масло	674 (56)
11c	10c		Br	61	38	154-156	677 (160)
12c				3	12	59-61	677 (58)
11d	10d		Br	24	30	109-111	677 (130)
12d				1	20	101-102	677 (79)
11e	10e		Br	32	9	156-157	678 (100)
11f	10f		Cl	53	45	134-136	679 (140)
12f				trace	21	81-83	680 (76)
11g	10g		Cl	56	26	132-134	679 (124)

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

Как оказалось, реакция протекает успешно и образуются бис-4-нитрозопиразолы **11a-g** с выходами от 24 до 61 %. Кроме того, дополнительно были выделены соответствующие *N*-моногоалогенпроизводные **12a-d**, **12f** с выходами до 21 %. В случае алкилирования диалогенпроизводными **10e** и **10g** продукты монозамещения **12e** и **12g** выделялись в следовых количествах (до 5 %), были лабильны и разлагались при регистрации ЯМР ^1H и ^{13}C спектров, поэтому в данном ряду не рассматриваются. Следует заметить, что все продукты рассматриваемого ряда имели вид кристаллов голубого цвета за исключением мононитрозопиразолов **12a-b**, которые оказались неустойчивыми маслами голубого цвета.

Как показал эксперимент, наиболее эффективным для синтеза бис-пиразолов оказался метод А, заключающийся в проведении реакции в суперосновной среде ДМСО/КОН. Синтез же с применением натриевой соли **4a** (метод В) в большинстве случаев приводил к снижению выхода образующихся соединений **11a-g**, при этом промежуточные *N*-галогеналкил-4-нитрозопиразолы **12a-d**, **12f** выделялись в больших количествах относительно метода А. Так, при алкилировании **4a** 1,2-бис(хлорацетокси)этаном **10f** продукт монозамещения **12f** выделялся с выходом 21 %, в то время как аналогичная реакция в среде ДМСО/КОН показала лишь следовые количества соединения **12f**, однако динитрозопроизводное **11f** в этих условиях было выделено с более высоким выходом 53 %. Необходимо заметить, что образующиеся в процессе реакции ранее неизвестные продукты монозамещения (**12a-d**, **12f**) могут представлять определенный интерес, поскольку оставшийся галоген способен замещаться на различные функциональные группы.

Алкилирование диалогенпроизводными с бензильными или сложноэфирными фрагментами увеличивает выход бис-4-нитрозопиразолов, при этом наиболее высокий выход целевого динитрозосоединения наблюдается при использовании 1,4-бис(бромметил)бензола в суперосновной среде (**11c**, 61 %). В то же время, применение 1,2- и 1,3-бис(бромметил)бензолов **10d** и **10e** снижает

выходы продуктов алкилирования, что, вероятно, связано с влиянием стерического фактора.

Строение полученных соединений **11a-g** и **12a-d, 12f** подтверждали с помощью ЯМР ^1H , ЯМР ^{13}C и электронной спектроскопии, масс-спектрометрии и элементного анализа.

При записи электронных спектров для бис(4-нитрозо-1*H*-пиразолов) **11a-g** в видимой области наблюдается максимум поглощения на 675-680 нм (Таблица 2.6), характерный для данного класса нитрозосоединений ($n \rightarrow \pi^*$ переход НЭП $\text{N}=\text{O}$). При этом, значения молярного коэффициента поглощения составляют 100-160, что в два раза выше значений данного коэффициента для моонитрозосоединений ($\epsilon = 50-87$, таблицы 2.5, 2.6) и свидетельствует о наличии двух нитрозогрупп в синтезированных соединениях. Результаты элементного анализа и масс-спектрометрии также подтверждают предполагаемое строение продуктов. Кроме того, для **11a, 11e-g** и **12f** записаны ИК спектры, на которых имеются характерные полосы поглощения нитрозогруппы на $1342-1353 \text{ см}^{-1}$ и $1525-1549 \text{ см}^{-1}$, а у соединений **11f-g** и **12f** в области $1730-1762 \text{ см}^{-1}$ наблюдаются интенсивные полосы поглощения, соответствующие карбонильной группе.

На ЯМР ^1H спектрах соединений **11a-g** и **12a-d, 12f** имеется аналогичное продуктам **8aa-ak** уширение сигналов метильных заместителей в 3- и 5-ом положениях пиразольного цикла на 2.22-2.37 м.д. и 2.81-2.95 м.д., обусловленное вращением нитрозогруппы. Сигнал CH_2 -групп в *N*- (**12a-d, 12f**) или *N,N'*-положении (**11a-g**) находится в области 4.10-5.49 м.д., а в более сильном поле присутствуют сигналы остальных алкильных фрагментов молекулы в зависимости от строения мостика, связующего пиразольные циклы. Протоны арильного фрагмента у продуктов **11c-e** и **12c-d** регистрируются на 7.02-7.38 м.д.

В спектрах ЯМР ^{13}C соединений **11f-g** и **12f** имеются сигналы карбонильных атомов углерода в области 166.4-167.3 м.д. Сигналы ядер атомов углерода $\text{C}(4)\text{-NO}$ для всех рассматриваемых продуктов расположены в области 160.2-160.6 м.д., характерной для данной группы соединений.

Строение некоторых синтезированных продуктов было дополнительно исследовано с помощью двумерной гетероядерной ^1H - ^{13}C HSQC и ^1H - ^{13}C HMBC корреляционной спектроскопии, что позволило выполнить отнесение сигналов в ЯМР ^1H и ^{13}C спектрах. Так, на рисунке 2.18 приведены ЯМР ^1H , ^{13}C и двумерные спектры соединения **11c**, а также отмечены имеющиеся корреляции.

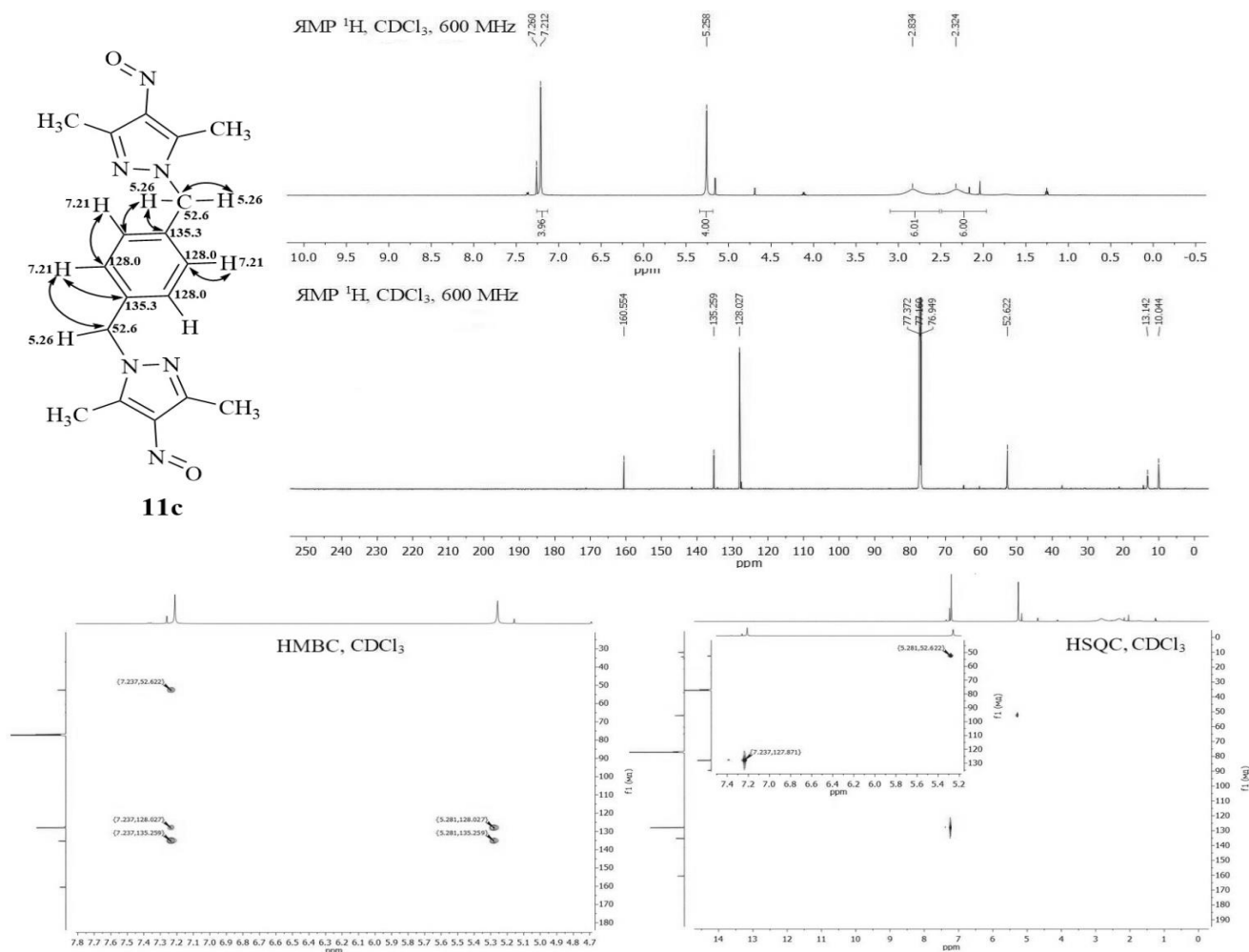


Рисунок 2.18 – ЯМР ^1H , ЯМР ^{13}C , ^1H - ^{13}C HSQC и ^1H - ^{13}C HMBC спектры продукта **11c**

Таким образом, в результате алкилирования 4-нитропиразола различными диалогенпроизводными нами впервые был осуществлен синтез ранее недоступных бис(4-нитрозо-1H-пиразолов), связанных *N*, *N'*-метиленовыми, бензильными или сложноэфирными мостиками, строение которых доказано с помощью современных физико-химических методов анализа.

2.3. 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. Так, нитрозосоединения могут вступать в реакции окисления [191, 209], восстановления [210-211], Дильса-Альдера с диенами [212-213], конденсации с нуклеофильными реагентами [214-216] и т.д. Кроме того, химическая модификация впервые синтезированных нитрозогетероциклов позволяет получать ранее недоступные продукты с полезной биологической активностью и могут быть использованы для производства субстанций лекарственных препаратов. Например, восстановление нитрозопиразолов приводит к получению аминов [217], обладающих анальгетическим и противовоспалительным действием. Ацетамидные производные *N*-замещенных пиразолов перспективны для лечения глиобластомы [218], а некоторые 4-нитропиразолы проявляют цитотоксическое действие в отношении быстрорастущих клеток плоскоклеточного рака [219]. По этой причине представлялось важным исследовать некоторые химические свойства ранее неизвестных *N*-замещенных 4-нитрозопиразолов [220] для получения потенциально полезных продуктов.

Поскольку особое значение для получения биологически активных соединений и различных модификаций имеют амины гетероциклического ряда, мы, в первую очередь, осуществили восстановление нитрозопиразола **8ag** по разработанному в нашей научной группе методу [211] с помощью гидразингидрата в среде хлористого метилена в присутствии катализатора Pd/C (Рисунок 2. 19).

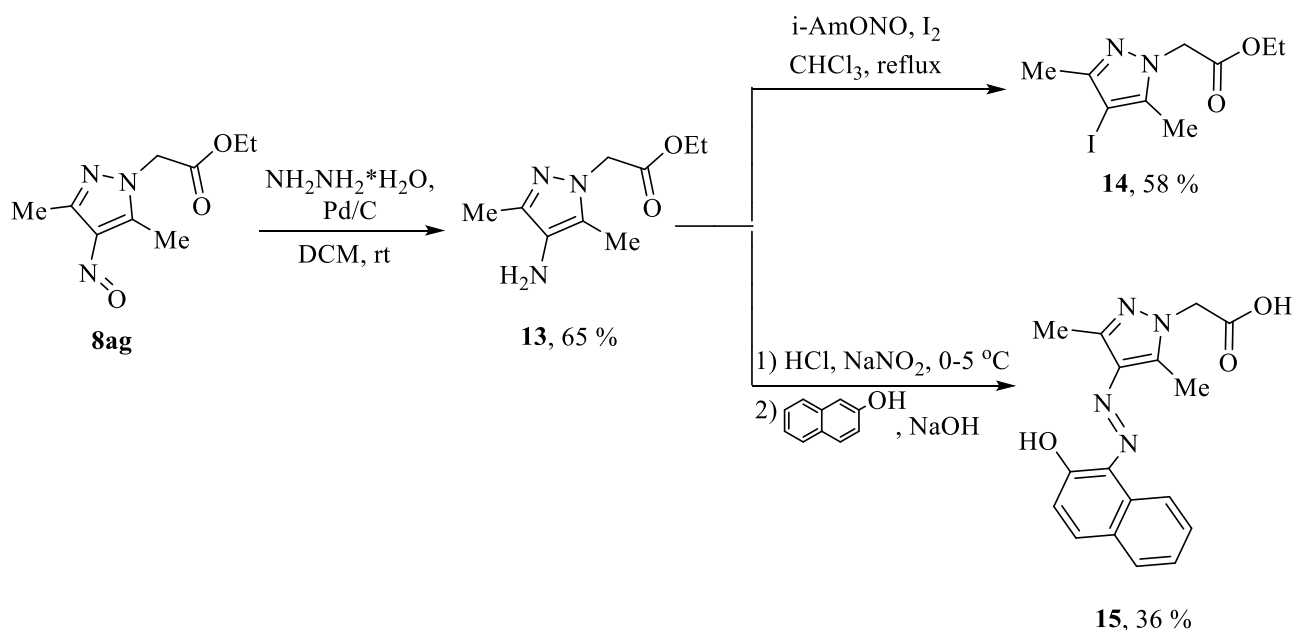


Рисунок 2.19 – Схема реакций получения амина **13**, йодпроизводного **14** и азосоединения **15**

Восстановление в исследуемых условиях проходит успешно и образуется с хорошим выходом (65 %) *N*-замещенный аминопиразол **13**. Полученный 4-аминопипразол **13** диазотировали с последующим азосочетанием или заменой аминогруппы на йод, выделяя продукты **14** и **15**. Стоит отметить, что синтез йодпроизводного **14** при диазотировании амина **13** с применением NaNO_2 в кислой среде с последующим взаимодействием со смесью KI и I_2 в водно-спиртовом растворе оказался неэффективным и приводил к значительному осмолению. В то же время, проведение реакции в хлороформе с участием изоамилнитрита и I_2 позволило получить йодзамещенный пиразол **14** с выходом 58 %. В случае диазотирования амина **13** в среде HCl и последующего азосочетания с 2-нафтолом процесс сопровождается гидролизом сложноэфирной группы, в результате чего образуется соответствующая карбоновая кислота **15**.

Кроме того, аминопиразол **13** успешно ацилируется с образованием амида **16**, а возможность конденсации данного амина с альдегидами была показана на примере взаимодействия с *n*-нитробензальдегидом при кипячении в этаноле с образованием имина **17** (Рисунок 2. 20).

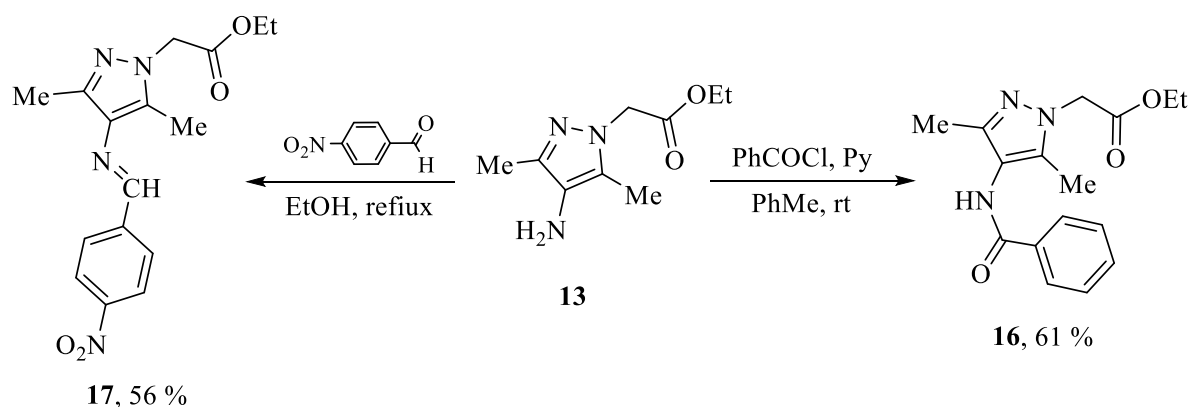


Рисунок 2.20 – Взаимодействие аминопиразола **13** с *p*-нитробензальдегидом и бензоилхлоридом

Окисление нитрозопиразолов **8ag** и **11a** пероксидом водорода в среде уксусной кислоты дает нитропроизводные **18** и **19** с выходом 60 и 84 % соответственно (Рисунок 2.21). Важно заметить, что R_f образующихся нитропиразолов практически не отличается от R_f исходных нитрозосоединений **8ag** и **11a**, поэтому контроль реакции осуществляли спектрофотометрически по исчезновению максимума поглощения нитрозогруппы в области 670-720 нм.

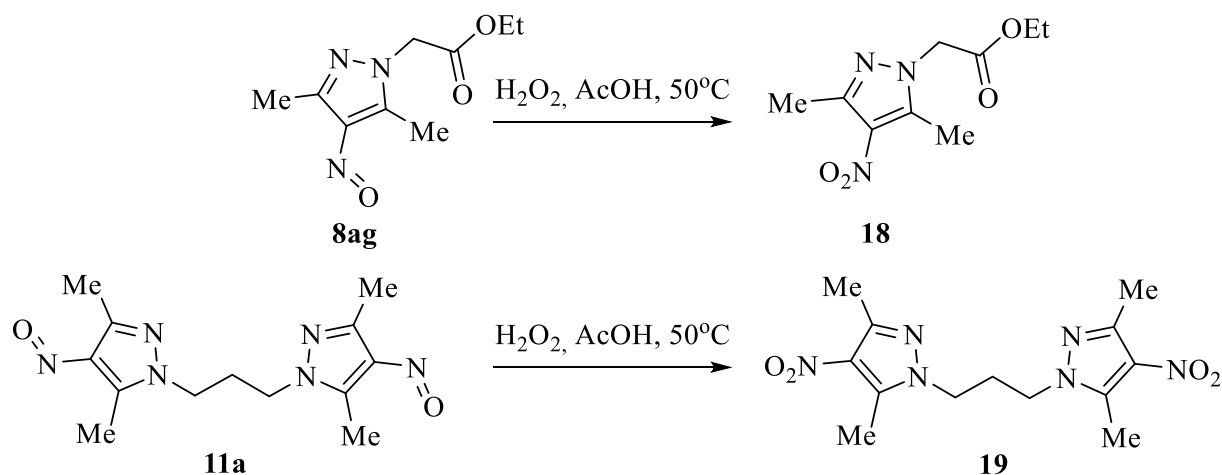


Рисунок 2.21 – Окисление соединений **8ag** и **11a**

Возможность конденсации нитрозопиразолов с активной метиленовой группой показана на примере взаимодействия *N*-(*p*-нитробензил)-3,5-диметил-4-нитрозопиразола **8aj** с 2,4-динитротолуолом. Реакция успешно протекает в этаноле в присутствии K₂CO₃ с образованием имина **20** (Рисунок 2.22).

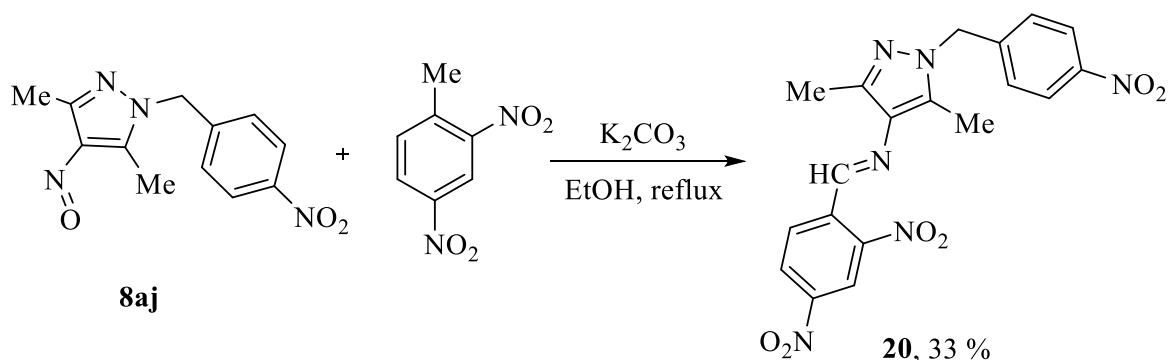
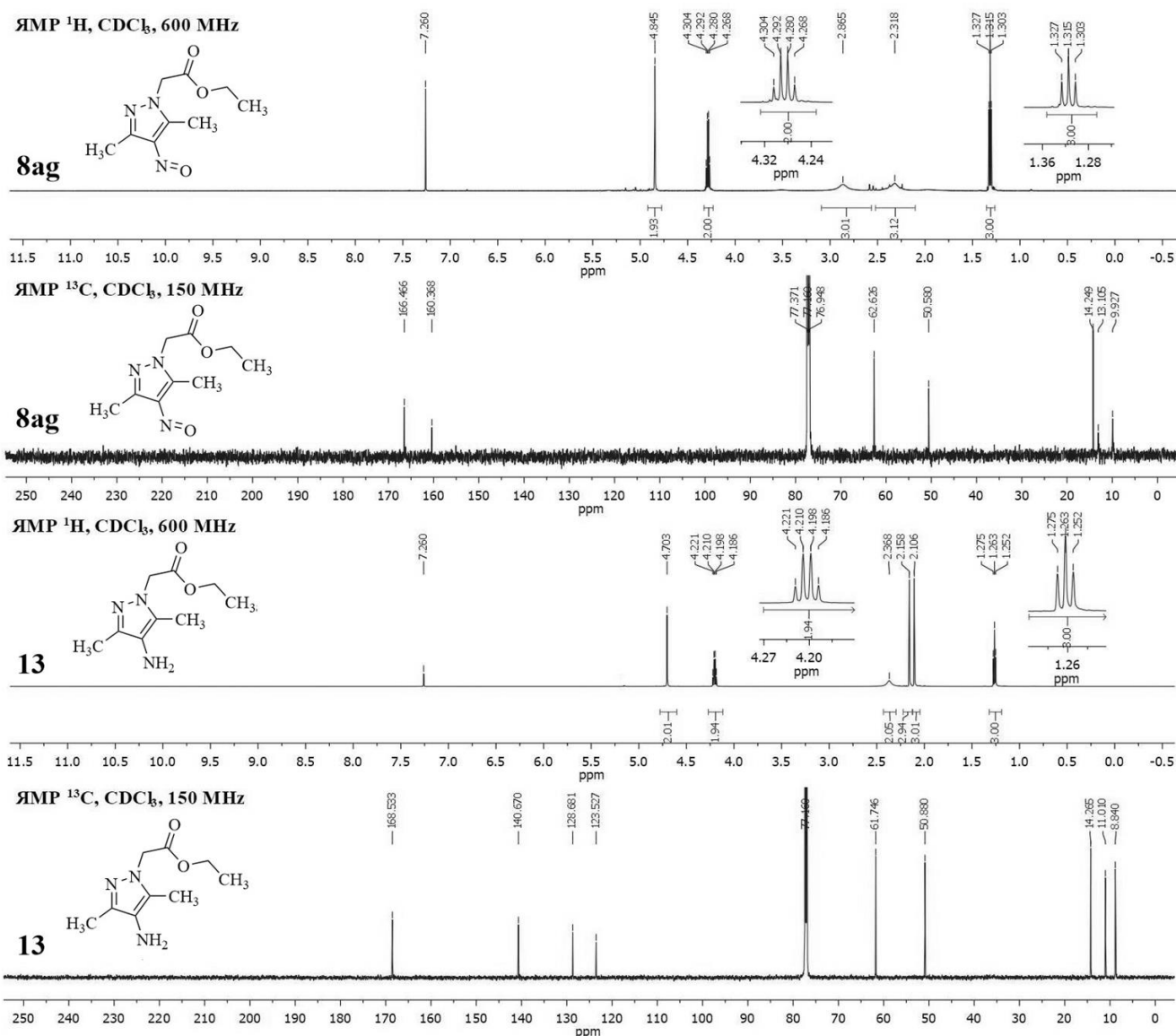


Рисунок 2.22 – Конденсация нитропиразола **8aj** с 2,4-динитротолуолом

Строение впервые синтезированных соединений доказывали с помощью ЯМР 1H , ЯМР ^{13}C , 1H - ^{13}C HSQC, ИК спектроскопии, ГХ-МС и элементного анализа. ИК спектры продуктов **13-14** и **16-18** содержат характеристические полосы поглощения сложноэфирной C=O группы при 1727-1743 cm^{-1} , а в области 1207-1240 cm^{-1} имеется интенсивная полоса поглощения, отвечающая колебаниям C-O-C в сложноэфирном фрагменте. В ИК спектрах соединений **17-20** присутствуют полосы валентных колебаний NO_2 групп (1516-1565 cm^{-1} , 1347-1364 cm^{-1}).

На ЯМР 1H спектрах продуктов **13-14** и **16-18** наблюдается триплет в области 1.26-1.30 м.д. и квадруплет на 4.20-4.26 м.д., соответствующие этильному фрагменту сложноэфирного заместителя. Для соединений **13-20** сигнал протонов фрагмента N-CH $_2$ зарегистрирован в области 4.08-5.44 м.д. На спектрах всех продуктов наблюдаются синглеты CH $_3$ -групп в положении 3 и 5 пиразольного цикла на 2.11-2.48 и 2.16-2.61 м.д. На ЯМР ^{13}C спектрах сигналы карбонильных атомов углерода зарегистрированы в области 166.5-168.5 м.д. В масс-спектрах соединений **13-14**, **16-19** присутствуют пики молекулярных ионов.

На рисунке 2.23 приведены ЯМР 1H и ЯМР ^{13}C спектры исходного N-замещенного нитропиразола **8ag** и соответствующего амина **13**. Так, сигналы протонов метильных групп в положениях 3 и 5 у 4-аминопиразола **13** имеют вид синглетов в области 2.11-2.16 м.д. без уширения, что отличает его от 4-нитропроизводного **8ag**.

Рисунок 2.23 – ЯМР ^1H и ЯМР ^{13}C спектры соединений **8ag** и **13**

Аналогичное изменение характера сигналов рассматриваемых CH_3 -групп наблюдается для пиразолов **14-20**, синтезированных трансформацией нитрозогруппы. В ЯМР ^1H спектре пиразола **13** зарегистрирован уширенный синглет протонов аминогруппы в области 2.37 м.д. При сравнении ЯМР ^{13}C спектров 4-аминопиразола **13** и исходного 4-нитропиразола **8ag** обнаруживаются сигналы углеродов C(3) и C(5) пиразольного цикла в области 123.5 м.д. и 128.7 м.д., которые не были зарегистрированы у нитрозопроизводного **8ag**.

В случае 4-нитропиразола **18** (Рисунок 2.24) на ЯМР ^{13}C спектре сигналы ядер атомов углерода $\text{C}(5)\text{-}\underline{\text{CH}}_3$ и $\underline{\text{CH}}_3\text{-CH}_2\text{-}$ групп накладываются и регистрируются в области 14.2 м.д., что было выявлено с помощью $^1\text{H}\text{-}^{13}\text{C}$ HSQC спектроскопии. Атом углерода, связанный с нитрогруппой, регистрируется на 146.8 м.д., а сигнал карбонильного углерода находится в области 166.5 м.д. На рисунке 2.24 показаны ЯМР ^1H и ЯМР ^{13}C спектры данного продукта, а также наиболее важные корреляции, присутствующие на двумерных спектрах $^1\text{H}\text{-}^{13}\text{C}$ HSQC и $^1\text{H}\text{-}^{13}\text{C}$ HMBC.

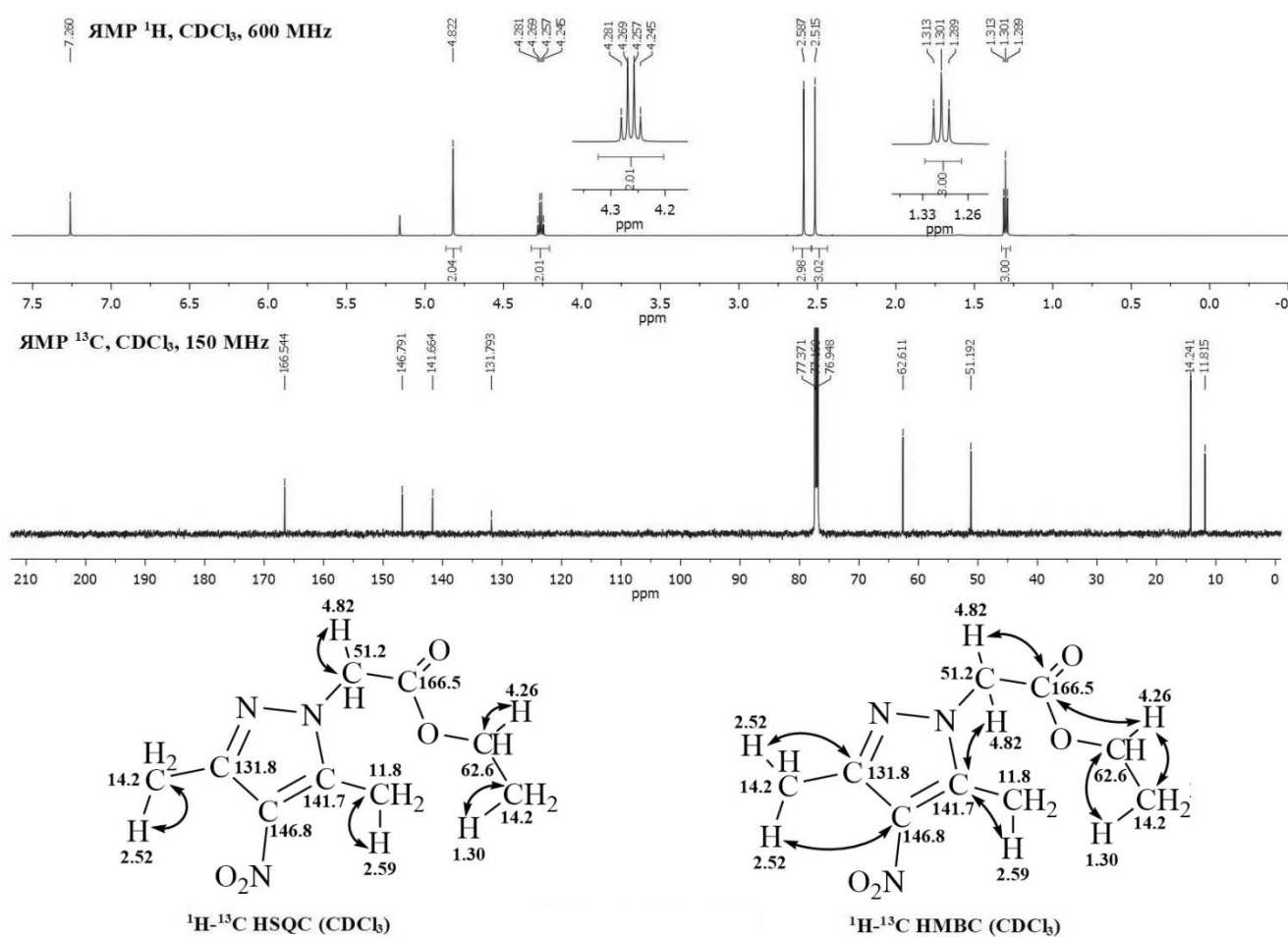


Рисунок 2.24 – ЯМР ^1H и ЯМР ^{13}C спектры продукта **18** и корреляции на спектрах ЯМР $^1\text{H}\text{-}^{13}\text{C}$ HSQC и HMBC

Таким образом, химические свойства *N*-замещенных 3,5-диметил-4-нитрозо-1*H*-пиразолов были продемонстрированы в реакциях окисления, конденсации, восстановления и превращения аминопиразолов. В результате

проведенных исследований выделены ранее неизвестные amino-, йод-, азо-, имино-, ацетамидо- и нитропроизводные, которые являются перспективными для дальнейших исследований в области биологической активности, фармацевтической химии, полимерных материалов и органического синтеза.

2.4. Применение *N*-замещенных 4-нитропиразолов в клеевых композициях

Особенности строения *N*-замещенных-4-нитропиразолов позволяют предположить об их высокой активности в полимерных композициях в качестве структурирующих агентов, модификаторов и промоторов адгезии [169, 202-203]. Для исследования возможностей применения синтезированных нами соединений бис(4-нитропиразол-1-ил)алканы **11a** и **11b** (Таблицы 2.7, 2.8) были исследованы в клеевых композициях на основе хлоропренового [221] и бутадиен-нитрильного [222] каучуков, применяемых при склеивании разнополярных резин, а также для крепления резиновых смесей на основе полярных каучуков к корду, обрешеченному смесью на основе каучуков общего назначения при изготовлении многослойных резиновых и резинордных изделий.

Эффективность бис-4-нитропиразолов в клеевых композициях исследовали в сравнении с действием известной клеевой композиции, используемой в шинной и резинотехнической промышленности, включающей повышенное содержание канифоли, коллоидной кремнекислоты, а также молекулярный комплекс резорцина с уротропином.

В таблице 2.7 представлены результаты испытаний резин на основе хлоропренового каучука, содержащих 10 мас. ч. исследуемого отвердителя и модификатора адгезии (**11a** или **11b**), в сравнении с вулканизатами известного состава. Как видно из таблицы, присутствие бис-4-нитропиразолов положительно влияет на прочностные характеристики вулканизатов клеевых композиций, а также на устойчивость клеевого соединения в условиях действия температур и жидких агрессивных сред.

Таблица 2.7 – Изменение показателей вулканизатов клеевых резиновых смесей^[a]

Показатели	Известная клеевая композиция (прототип)	Предлагаемая клеевая композиция на основе модфикаторов:	
		11a	11b
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

^[a] Исследования выполнены совместно с к.х.н. С.И. Левченко.

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 %).

Клеевые композиции, включающие соединения **11a** и **11b**, 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. Изготовление клеевых композиций производилось в клеешалке. Изготавливались полные составы клеевых композиций, включающие резиновые смеси, растворители (нефрас и этилацетат) и канифоль. Затем детали из резиновых смесей промазывали клеевой композицией с последующей просушкой в течение 4-5 мин, после чего из этих деталей собирали многослойное резиновое или резинокордное изделие и вулканизировали при 143-163 °С в течение 30-60 мин.

В таблице 2.8 представлены результаты испытаний прочности связи между слоями для различных субстратов согласно ГОСТ 6768-75.

Таблица 2.8 – Результаты испытаний

Показатели	Известная клеевая композиция	Исследуемая клеевая композиция	
		11a	11b
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 (арамидный), 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, Таблица 2.8).

Таким образом, введение в клеевую композицию в качестве отвердителей и модификаторов адгезии бис-нитрозопиразолов **11a** или **11b** привело к повышению конфекционной прочности многослойных резиновых, резинокордных изделий и увеличило долговечность клеевого соединения в условиях повышенных температур и агрессивных сред (патент РФ № 2781890 [221]; патент РФ № 2786096 [222]). Данные результаты можно объяснить тем, что наличие в клеевой композиции пиразольных структур с нитрозогруппами, проявляющими высокую химическую активность относительно полярных и неполярных каучуков, способствует образованию на границе раздела фаз межмолекулярных связей, что приводит к повышению упруго-прочностных характеристик клеевой пленки и граничных слоев, формирующихся из резиновых смесей субстрата и клея, тем самым увеличивая степень адгезионного взаимодействия между ними. Наличие алкильных фрагментов в *N,N'*-мостике бис(4-нитрозо-1*H*-пиразолов) улучшает их растворимость и совместимость с полимерной матрицей, придавая материалам новые полезные свойства.

Глава 3. Экспериментальная часть

Квантово-химические расчеты молекулярной и электронной структуры, энергий Гиббса G всех рассмотренных соединений проведены в рамках спин-неограниченной теории Кона-Шэма (UKS) в программном пакете ORCA [174-175] методом DFT [173] с использованием гибридного функционала B3LYP [176-178], коррекции дисперсионного взаимодействия DFT-D3 [179-180], базисного набора *ma-def2-TZVPP* [181-182] и приближения RI [183-185].

Для выполнения вычислений были использованы высокопроизводительные вычислительные серверы Международного научно-исследовательского центра спектроскопии и квантовой химии Сибирского федерального университета (МНИЦ СКХ СФУ).

Электронные спектры записывали на спектрофотометре HELIOS OMEGA в кварцевой кювете 1 см при концентрации 1×10^{-2} моль/л в CH_3CN . Анализ ВЭЖХ-МС соединений **8aa-ak**, **8bc**, **8bf**, **8bi**, **8cc**, **8ci**, **11a-c**, **12b** проведен на приборе Shimadzu LC/MS-2020 (колонка RAPTOR ARC-18 (100)). Исследования методом ГХ-МС (для соединений **13-14**, **16-19**) осуществляли с помощью газового хроматографа Кристалл 5000.2 с кварцевой капиллярной колонкой TR-5MS (длина - 30 м, внутренний диаметр – 0.25 мм, неподвижная фаза - (5 % фенил)-диметилполисилоксан, толщина фазы – 0,25 мкм) с квадрупольным масс-спектрометрическим детектором «ISQ» (Thermo Fisher Scientific, США) (ионизация электронным ударом, 70 эВ). ИК спектры продуктов **3a-c**, **4a-c**, **8aa**, **8ag**, **8ah**, **11a**, **11e-g**, **12f** 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 $4000\text{-}650\text{ см}^{-1}$, детектор MCT/A, объектив Si Caplugs, с разрешением 1.928 см^{-1} , количество сканирований 64, ПО OMNIC 5.1 E.S.P. ИК спектры соединений **13-20** записаны на спектральном инфракрасном комплексе фирмы "SIMEX" (Россия, Новосибирск), состоящим из ИК Фурье-

спектрометра «ФТ-801» и инфракрасного широкодиапазонного микроскопа МИКРАН-2. Элементный анализ выполнен на приборе EURO EA 3000.

Регистрацию ЯМР ^1H (600.13 МГц) и ЯМР ^{13}C (150.90 МГц) спектров проводили на спектрометре Bruker Avance III 600. Химические сдвиги приведены относительно остаточных сигналов растворителей (CDCl_3 , $\text{DMSO}-d_6$). Отнесение сигналов ^1H и ^{13}C выполнено с использованием двумерной гетероядерной корреляционной ЯМР-спектроскопии ($^1\text{H}-^{13}\text{C}$ HSQC, $^1\text{H}-^{13}\text{C}$ HMBC).

Контроль за ходом реакции и чистотой синтезированных соединений осуществляли методом ТСХ-анализа с использованием пластин Sorbfil ПТСХ-П-В-УФ (проявление в УФ-свете), элюент: гексан-этилцетат (2:1, 1:1) или толуол-ацетон (2:1, 1:1). Для колоночной хроматографии использовали силикагель Kieselgel (размер частиц 0.060-0.200 мм, Acros Organics). Определение температуры плавления соединений осуществляли на приборе ПТП (ТУ 25-11-1144-76) в открытых капиллярах.

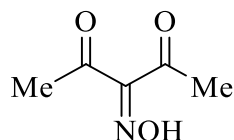
Используемые в синтезах растворители: диэтиловый эфир, хлороформ, перолейный эфир (т. кип. 40-70 °С и т. кип. 70-110 °С), гексан, этилацетат, этанол, ацетон и толуол очищали методом простой перегонки. Абсолютизацию этанола и диэтилового эфира проводили по стандартным методикам [223-224]. Для получения исходных 4-нитрозопиразолов методом циклоконденсации применяли гидразингидрат «х.ч.» (65 %), либо гидразин, полученный при перегонке гидразингидрата над NaOH (фракция т. кип. 115-118 °С). Ацетилацетон **1a**, дибензоилметан **1c**, ацетофенон, *o*-, *m*-, *n*-ксилол, монохлоруксусная кислота, этиленгликоль, триэтиленгликоль и другие реактивы имели качество «х.ч.» или «ч.д.а.» и применялись без дополнительной очистки. Изоамилнитрит [225], *N*-бромсукцинимид [226] были синтезированы согласно указанным методикам.

Алкилирующие агенты: йодметан **7a**, бромэтан **7b**, 1-бромпропан **7c**, 1-бромбутан **7d**, аллилбромид **7e**, этил 2-бромпропионат **7h** и бензилхлорид **7i** дополнительно очищали методом простой перегонки. 4-Нитробензил бромид **7j** перекристаллизовывали из этанола (т. пл. 100-101 °С). По известной методике

был получен 2-бромпропан [227]. Синтез остальных алкилирующих агентов приведен в главе 3.1.

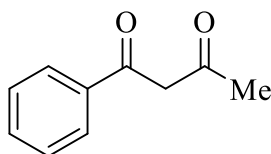
3.1. Синтез исходных соединений

3-(Гидроксиимино)пентан-2,4-дион (2a) [191].



В химический стакан, снабженный механической мешалкой, термометром и ледяной баней, загружали 198 г измельченного льда, 35 мл концентрированной соляной кислоты и 30 мл (291 ммоль) ацетилацетона **1a**. Поддерживая температуру 0-5 °С, в активно перемешиваемую смесь малыми порциями вводили 20.08 г (291 ммоль) измельченного NaNO₂ в течение 0.5 ч, после чего выдерживали реакционную массу еще 0.5 ч при перемешивании. Затем выпавший осадок отфильтровывали и промывали небольшим количеством ледяной воды (~10 мл), получая кристаллы белого цвета, которые сушили на воздухе. Дополнительное количество продукта можно выделить при высаливании NaCl из фильтрата. Выход 27 г (72 %), т. пл. 74 °С, (лит. т. пл. 72-74 °С [191], т. пл. 75 °С [158]).

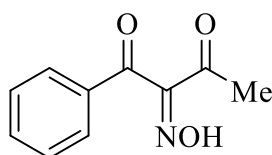
1-Фенилбутан-1,3-дион (1b) [228].



В круглодонную колбу на 1 л, снабженную обратным холодильником с хлоркальциевой трубкой, начиненной гранулами KOH, заружали 15 г (125 ммоль) ацетофенона и смесь этилацетата (44 г, 500 ммоль) с абсолютным диэтиловым эфиром (225 мл). Затем порционно добавляли натриевую проволоку (3.16 г, 137.4 ммоль), не допуская бурного течения реакции (при необходимости применяли ледяную баню). После добавления всего количества натрия реакционную массу осторожно кипятили на водяной бане до его полного

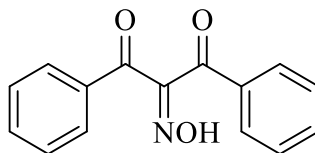
растворения (~3.5 ч), далее продолжали кипячение еще 1 ч. Затем смесь охлаждали до комнатной температуры и отфильтровывали осадок, содержащий натриевую соль 1-фенилбутан-1,3-диона. Высушенный на воздухе осадок дополнительно измельчали, проверяя отсутствие остатков натрия, после чего быстро растворяли в воде, отфильтровывали и подкисляли фильтрат концентрированной HCl до pH 5-6. Образовавшийся осадок белого цвета отфильтровывали, промывали водой и сушили на воздухе. Выход 10 г (49 %), т. пл. 58-59 °C, (лит. т. пл. 59-60 °C [228]).

2-(Гидроксиимино)-1-фенилбутан-1,3-дион (2b) [158].



Дикетон **1b** (10 г, 61.7 ммоль) растворяли в 30 мл ледяной уксусной кислоты и охлаждали на ледяной бане до 13.5-14 °C. При перемешивании к смеси добавляли измельченный NaNO₂ (5.11 г, 74.1 ммоль) малыми порциями в течение 1 ч, поддерживая температуру реакционной массы в диапазоне 13.5-15 °C. После введения нитрита смесь перемешивали 2 ч (1 ч – при 13.5-15 °C, 1 ч – при комнатной температуре), затем выливали в воду (~200 мл) и отфильтровывали осадок белого цвета, который промывали водой и сушили на воздухе. Выход 8.1 г (69 %), т. пл. 124-125 °C, (лит. т. пл. 124-126 °C [158, 191]).

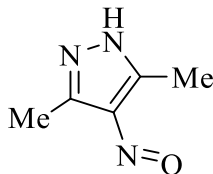
2-(Гидроксиимино)-1,3-дифенилпропан-1,3-дион (2c) [192].



В раствор 1,3-дифенилпропан-1,3-диона **1c** (10 г, 44.6 ммоль) в 30 мл хлороформа при перемешивании и охлаждении (ледяная баня) в течение 10 мин порционно вводили изоамилнитрит (6.8 г, 58 ммоль) и 1 мл этилового спирта, насыщенного сухим HCl. Смесь перемешивали 40 мин, после чего реакционную массу разбавляли 30 мл петролейного эфира и отфильтровывали белый осадок,

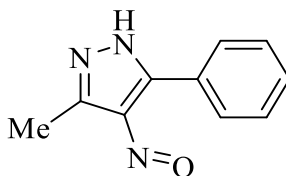
который промывали петролейным эфиром (10 мл) и сушили на воздухе. Выход 9.4 г (83 %), т. пл. 145-146 °С (лит. т. пл. 146 °С [192]).

3,5-Диметил-4-нитрозо-1H-пиразол (3a).



Нитрозопиразол **3a** получали по модифицированной нами методике [158]. 3-(Гидроксиимино)пентан-2,4-дион **2a** (16 г, 124 ммоль) растворяли в 50 мл воды и по каплям вводили 4 мл (125 ммоль) гидразингидрата с такой скоростью, чтобы температура реакционной массы не превышала 30 °С (при необходимости используется водяная баня со льдом). После введения всего количества гидразина смесь перемешивали 15 мин и образовавшийся синий осадок отфильтровывали и промывали ледяной водой (~7 мл). Дополнительное количество продукта выделяли с помощью высаливания NaCl из фильтрата. Очистку соединения проводили при перемешивании в 200 мл диэтилового эфира с углем (БАУ-А). Выход 14.3 г (92 %), синие кристаллы, т. пл. 126 °С (лит. т. пл. 126-127 °С (C₆H₆) [160], т. пл. 128 °С (C₆H₆) [158]). ИК-спектр, ν , см⁻¹: 1519, 1323 (N=O). Спектр ЯМР ¹H (600 МГц, CDCl₃), δ , м. д.: 11.26 (уш. с, 1H, N-H), 2.69 (уш. с, 6H, P_угCH₃). Спектр ЯМР ¹H (600 МГц, D₂O), δ , м. д.: 2.84 (уш. с, 3H, P_угCH₃), 2.14 (уш. с, 3H, P_угCH₃). Спектр ЯМР ¹H (600 МГц, ДМСО-*d*₆), δ , м. д.: 13.48 (с, 1H, N-H), 2.90 (уш. с, 3H, P_угCH₃), 2.11 (уш. с, 3H, P_угCH₃). Спектр ЯМР ¹³C (150 МГц, ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 160.3, 13.8, 9.6.

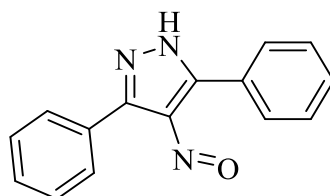
3(5)-Метил-4-нитрозо-5(3)-фенил-1H-пиразол (3b).



Нитрозопиразол **3b** получали по модифицированной нами методике [229]. К раствору гидразингидрата (2.9 г, 37 ммоль) в 150 мл воды добавляли 7 г (36.65 ммоль) 2-(гидроксиимино)-1-фенилбутан-1,3-диона **2b**. Реакционную

массу перемешивали 5 ч, после чего отфильтровывали и промывали водой осадок зеленого цвета. Очистку нитрозопиразола **3b** проводили следующим образом: 5.3 г (28.3 ммоль) неочищенного продукта растворяли в 100 мл водного раствора NaOH (1.5 г, 37.5 ммоль), добавляли 0.1 г активированного угля и перемешивали 15 мин, затем отфильтровывали уголь и обрабатывали фильтрат раствором HCl (~50 %) до pH 5-6. Выпавший зеленый осадок фильтровали, промывали водой и сушили на воздухе. Выход 4.25 г (62 %), т. пл. 152-153 °С (лит. т. пл. 153 °С(разл.) (EtOH-H₂O) [229], т. пл. 152-154 °С (EtOH) [160]). ИК-спектр, ν , см⁻¹: 1510, 1320 (N=O).

4-Нитрозо-3,5-дифенил-1H-пиразол (3c).



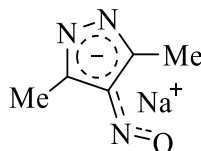
Нитрозопиразол **3c** получали по модифицированной нами методике [230], заменив метиловый спирт на этиловый. В раствор изонитрозодибензоилметана **2c** (3 г, 11.9 ммоль) в 50 мл этанола вводили 1.1 г (14.2 ммоль) гидразингидрата и кипятили смесь с обратным холодильником в течение 5 ч. После чего реакционную массу разбавляли 300 мл воды, высаливали NaCl и образовавшийся зеленый осадок отфильтровывали. Продукт очищали методом переосаждения аналогично нитрозопиразолу **3b** или перекристаллизацией из бензола. Выход 2.42 г (82 %), т. пл. 197-198 °С (лит. т. пл. 196 °С (C₆H₆) [230]). ИК-спектр, ν , см⁻¹: 1590, 1328 (N=O).

Получение натриевых солей нитрозопиразолов

Общая методика синтеза натриевых солей нитрозопиразолов 4a-c (Рисунок 2.5, стр. 32). Пластинки натрия (0.2 г, 8.7 ммоль) добавляли в раствор 3,5-дизамещенного 4-нитрозо-1H-пиразола **1a-1c** (8.7 ммоль) в диэтиловом эфире (30 мл) в течение 2 ч. Реакционную массу перемешивали при комнатной

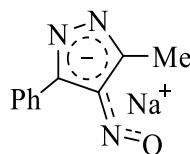
температуре 6-8 ч до полного растворения натрия. Образовавшийся осадок отфильтровывали и промывали диэтиловым эфиром, получая твердое порошкообразное вещество.

Натриевая соль 3,5-диметил-4-нитрозо-1H-пиразола (4a).



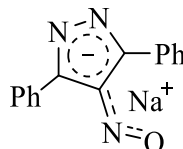
Выход 1.253 г (98 %), розовый порошок, т. пл. $> 280\text{ }^{\circ}\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, D_2O), δ , м. д.: 2.49 (с, 3H, CH_3), 2.20 (с, 3H, CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, D_2O), δ , м. д.: 161.9, 161.6, 143.4, 14.6, 11.3. Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ , м. д.: 2.45 (с, 3H, CH_3), 1.99 (с, 3H, CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ , м. д.: 163.0, 156.5, 135.2, 15.2, 12.3.

Натриевая соль 3(5)-метил-4-нитрозо-5(3)-фенил-1H-пиразола (4b).



Выход 1.764 г (97 %), коричневый порошок, т. пл. $259\text{ }^{\circ}\text{C}$ (разл.). Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, D_2O), δ , м.д.: 7.88 (уш. с, $2\text{H}_{\text{аром}}$), 7.51 (уш. с, $3\text{H}_{\text{аром}}$), 2.30 (уш. с, 3H, CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, D_2O), δ , м. д.: 161.7, 161.0, 142.1, 131.6, 129.7, 129.2, 128.7, 14.6.

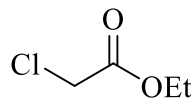
Натриевая соль 4-нитрозо-3,5-дифенил-1H-пиразола (4c).



Выход 2.263 г (96 %), темно-зеленый порошок, т. пл. $> 280\text{ }^{\circ}\text{C}$ (разл.). Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, D_2O), δ , м.д.: 7.79-7.78 (м, $2\text{H}_{\text{аром}}$), 7.47-7.37 (м, $8\text{H}_{\text{аром}}$). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, D_2O), δ , м. д.: 159.4, 136.5, 131.3, 129.6, 128.9, 128.6, 128.4.

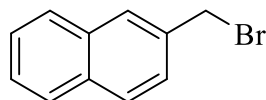
Синтез алкилирующих агентов

Этил 2-хлорацетат (7g) [231].

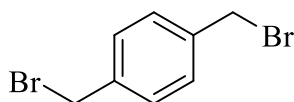


В круглодонную колбу емкостью 100 мл, снабженную обратным холодильником, загружали 25 г (264.5 ммоль) монохлоруксусной кислоты, 42 г (913 ммоль) этилового спирта и 3.8 г (38.9 ммоль) концентрированной серной кислоты. Реакционную массу кипятили 7 ч, после чего охлаждали, выливали в 40 мл насыщенного водного раствора NaCl и переносили в делительную воронку (отстаивание ~ 15 мин). Нижний органический слой отделяли, промывали насыщенным водным раствором NaCl (20 мл) и раствором NaHCO₃ (2-3 %, 20 мл). Затем продукт сушили над Na₂SO₄ и перегоняли при атмосферном давлении (фракция т. кип. 142-144 °C). Выход 21 г (65 %), бесцветная жидкость.

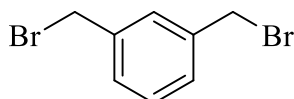
2-(Бромметил)нафталин (7k) [232].



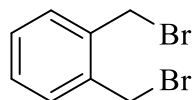
В 205 мл CCl₄ растворяли 44 г (309.86 ммоль) 2-метилнафталина и добавляли 30 г (168.54 ммоль) *N*-бромсукцинимид. Реакционную массу перемешивали и кипятили в течение 37 ч, после чего охлаждали в ледяной бане и отфильтровывали сукцинимид. Фильтрат промывали 20 % раствором NaOH и водой, затем сушили безводным CaCl₂ (~24 ч). Растворитель отгоняли при атмосферном давлении, к остатку добавляли равное количество петролейного эфира и оставляли смесь на 24 ч при -14 °C (морозильная камера). Образовавшийся белый осадок продукта отфильтровывали и перекристаллизовывали из гексана. Выход 14.5 г (39 %), белые кристаллы, т. пл. 53-56 °C, (лит. т. пл. 56 °C [232]).

1,4-Бис(бромметил)бензол (10с) [233].

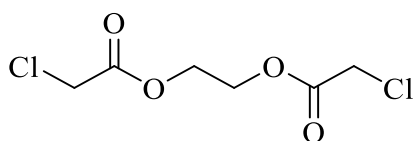
К перемешиваемой смеси *n*-ксилола (8.45 г, 80 ммоль) в 200 мл H₂O в один прием добавляли Br₂ (12.76 г, 80 ммоль) и облучали лампой накаливания (200 Вт) в течение 20 мин до исчезновения бромной окраски. Затем реакционную массу охлаждали до комнатной температуры, нижний органический слой отделяли, сушили прокаленным Na₂SO₄ и очищали колоночной флэш-хроматографией (элюент – гексан). Растворитель упаривали при пониженном давлении и твердый остаток перекристаллизовывали из этанола, получая белые кристаллы 1,4-бис(бромметил)бензола **10с**. Выход 15 г (71 %), т. пл. 144-146 °С (лит. т. пл. 145-147 °С [233]). Данный продукт является сильным лакриматором.

1,3-Бис(бромметил)бензол (10d).

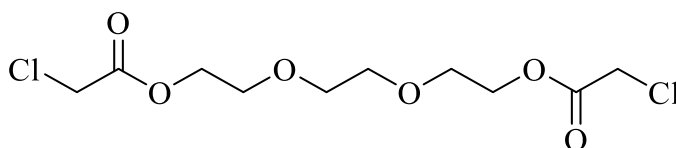
1,3-Бис(бромметил)бензол получали по аналогии с методикой [234]. В колбу, снабженную обратным холодильником, термометром и капельной воронкой загружали 64,5 г (608.5 ммоль) *m*-ксилола и устанавливали на 1-5 см от верхней части колбы лампу накаливания (200 Вт). При активном перемешивании на магнитной мешалке порционно вводили бром (214.2 г, 1338.7 ммоль) при 125-130 °С в течение 1.5 ч (выделяющийся HBr при необходимости собирается в ловушку для поглощения газа [234]). После добавления всего количества брома реакционную массу перемешивали 30 мин, затем охлаждали до 40 °С и выливали в 60 мл кипящего петролейного эфира (т. кип. 40-70 °С). Смесь медленно охлаждали до комнатной температуры при перемешивании, после чего оставляли на 24 ч в морозильной камере (-14 °С). Выпавший осадок отфильтровывали, промывали холодным петролейным эфиром (10 мл × 2) и при необходимости перекристаллизовывали из этанола. Выход 48.2 г (30 %), белые кристаллы, т. пл. 77 °С (лит. т. пл. 76-77 °С [233]). Данный продукт является сильным лакриматором.

1,2-Бис(бромметил)бензол (10e) [234].

1,2-Бис(бромметил)бензол **10e** получали по методу [234], загрузки реагентов и проводимые манипуляции аналогичны синтезу 1,3-бис(бромметил)бензола **10d**. Выход 72.3 г (45 %), белые кристаллы, т. пл. 93 °С (лит. т. пл. 93-94 °С (EtOH) [234]). Данный продукт является сильным лакриматором.

Этан-1,2-диил бис(2-хлорацетат) (10f).

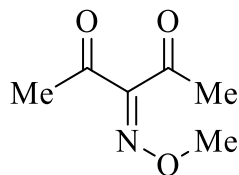
Этан-1,2-диил бис(2-хлорацетат) **10f** получали по модифицированной нами методике [235]. В 250 мл толуола растворяли этиленгликоль (33 г, 532.3 ммоль), монохлоруксусную кислоту (128 г, 1354.5 ммоль) и *n*-толуолсульфоновую кислоту (0.33 г, 1.9 ммоль), смесь кипятили в течение 7 ч с обратным холодильником и насадкой Дина-Старка при перемешивали. После чего реакционную массу охлаждали до комнатной температуры, промывали водой (100 мл х 2), 5 % раствором NaHCO₃ (200 мл × 3), затем снова водой (100 мл х 2) и сушили прокаленным Na₂SO₄. Толуол отгоняли при атмосферном давлении, остаток охлаждали до комнатной температуры, растворяли в 40 мл диэтилового эфира и добавляли 40 мл петролейного эфира (т. кип. 40-70 °С). Смесь оставляли на 24 ч в морозильной камере (-14 °С) и отфильтровывали белые игольчатые кристаллы. Выход 62 г (54 %), т. пл. 43-44 °С (лит. т. пл. 44 °С [235]).

(Этан-1,2-диилбис(окси))бис(этан-2,1-диил) бис(2-хлорацетат) (10g).

Синтез соединения **10g** проводили аналогично методу получения этан-1,2-диил бис(2-хлорацетата) **10f**, используя триэтиленгликоль (27.5 г, 183.3 ммоль), моноклоруксусную кислоту (43.3 г, 458.3 ммоль), *n*-толуолсульфокислоту (0.27 г, 1.6 ммоль) и 210 мл толуола. Продукт выделяли следующим образом: реакцию массу промывали водой (100 мл × 2), 5 % раствором NaHCO₃ (200 мл × 3), затем снова водой (100 мл × 2) и сушили прокаленным Na₂SO₄. Толуол отгоняли при атмосферном давлении, остаток сушили в вакуум-эксикаторе над Na₂SO₄. Полученное светло-желтое масло использовали в дальнейших синтезах без дополнительной очистки. Выход 35.9 г (65 %), т. кип. 196-202 °C (10 мм рт. ст.) [236].

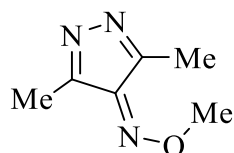
3.2. Получение 3,5-диметил-4*H*-пиразол-4-он *O*-метилоксима

3-(Метоксиимино)пентан-2,4-дион (**5**).



Получение соединения **5** осуществляли по модифицированной нами методике [237].

К суспензии карбоната калия (10.7 г, 77.5 ммоль) в 30 мл ацетона при перемешивании по каплям вводили раствор изонитрозоацетилацетона **2a** (10 г, 78.1 ммоль) и йодметана (7.2 мл, 115.6 ммоль) в ацетоне (30 мл), поддерживая температуру 20-25 °C. Реакционную массу перемешивали 11 ч, после чего упаривали растворитель при пониженном давлении. Полученный остаток растворяли в 150 мл воды и экстрагировали диэтиловым эфиром (15 мл × 9). Экстракт упаривали в вакууме и выделяли продукт методом колоночной хроматографии (силикагель, элюент: толуол), получая соединение **5** в виде бесцветной жидкости с характерным запахом. Выход 5.8 г (52 %).

3,5-Диметил-4*H*-пиразол-4-он *O*-метилоксим (6).

3-(Метоксиимино)пентан-2,4-дион (0.7 г, 5 ммоль) растворяли в 7 мл этанола и вводили 0.3 мл (5.5 ммоль) гидразингидрата. Смесь перемешивали 5.5 ч, при этом реакционная масса приобретала ярко-желтый цвет. Растворитель упаривали и полученный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (элюент: гексан-этилацетат 1:1). В связи с низкой устойчивостью целевого продукта, выделенную фракцию элюента оставляли на сутки при -14 °С (морозильная камера), после чего образовавшийся осадок соединения **6** отфильтровывали. Выход 0.15 г (22 %), оранжевый порошок, т. пл. 107 °С. Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 4.29 (с, 3H, O-CH₃), 2.42 (с, 3H, CH₃), 2.30 (с, 3H, CH₃). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 160.6, 44.1, 14.8, 13.2, 9.7, 161.3, 155.2, 151.8, 66.0, 16.7, 12.0. Вычислено, %: C 51.79; H 6.52; N 30.20. $\text{C}_6\text{H}_9\text{N}_3\text{O}$. Найдено, %: C 51.98; H 6.53; N 30.25.

3.3. Получение *N*-замещенных 4-нитропиразолов**Алкилирование 4-нитропиразолов моногалогенпроизводными**

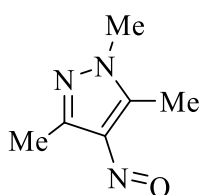
Общая методика синтеза *N*-замещенных 4-нитропиразолов 8aa-ak, 8bs, 8bf, 8bi, 8ss, 8cf, 8ci (Рисунок 2.13, стр. 43).

Метод А: 3,5-Замещенные 4-нитро-1*H*-пиразолы **3a-c** (1.6 ммоль, 1 экв.) растворяли в 20 мл ДМСО, добавляли тонкоизмельченный КОН (0.116 г, 2.08 ммоль, 1.3 экв.) и перемешивали полученную смесь при 80 °С в течение 1 ч. Затем реакционную массу охлаждали до комнатной температуры, добавляли алкилирующий агент **7a-k** (3.2 ммоль, 2 экв.) и перемешивали 5 ч. Реакционную смесь разбавляли 650 мл воды и экстрагировали хлороформом (15 мл × 7). Объединенные экстракты сушили над Na_2SO_4 и упаривали при пониженном

давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: гексан-этилацетат), получая продукт голубого или зеленого цвета в виде масла или кристаллов.

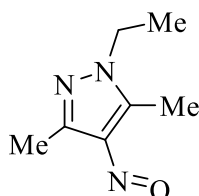
Метод В: К суспензии соли пиразола **4a-c** (1.6 ммоль, 1 экв.) в 7 мл ацетона вводили алкилирующий агент **7a-k** (2.4 ммоль, 1.5 экв.) и кипятили с обратным холодильником в течение 3.5 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении и выделяли продукт методом колоночной хроматографии (силикагель, элюент: гексан-этилацетат).

1,3,5-Триметил-4-нитрозо-1H-пиразол (**8aa**).



Метод А: выход 0.122 г (55 %), Метод В: выход 0.13 г (59 %); голубые кристаллы, т. пл. 75-77 °С. Алкилирующий агент: йодметан **7a**. Элюент для колоночной хроматографии: гексан-этилацетат (10:1). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1532, 1340 (N=O). Электронный спектр (MeCN), λ_{max} (ϵ), нм: 673 (76) (N=O). Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 3.81 (с, 3H, N-CH $_3$), 2.85 (уш. с, 3H, PyrCH $_3$), 2.36 (уш. с, 3H, PyrCH $_3$). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 140 (100) $[\text{M}+1]^+$, 141 (18) $[\text{M}+2]^+$. Вычислено, %: C 51.79; H 6.52; N 30.20. $\text{C}_6\text{H}_9\text{N}_3\text{O}$. Найдено, %: C 51.95; H 6.53; N 30.09.

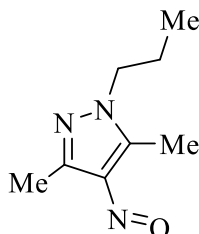
1-Этил-3,5-диметил-4-нитрозо-1H-пиразол (**8ab**).



Метод А: выход 0.135 г (54 %), Метод В: выход 0.11 г (45 %); голубое масло. Алкилирующий агент: бромэтан **7b**. Элюент для колоночной хроматографии: гексан-этилацетат (10:1). Электронный спектр (MeCN), λ_{max} (ϵ), нм: 673 (58) (N=O). Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 4.09-4.10 (м, 2H, N-CH $_2$ CH $_3$), 2.93 (уш. с, 3H, PyrCH $_3$), 2.25 (уш. с, 3H, PyrCH $_3$), 1.46-1.49 (м,

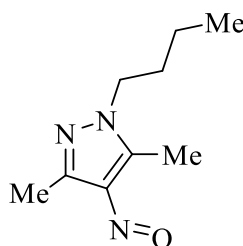
3H, N-CH₂CH₃). Спектр ЯМР ¹³C (150 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 160.6, 44.1, 14.8, 13.2, 9.7. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 153 (52) [M]⁺, 152 (100) [M-H]⁺, 154 (24) [M+1]⁺. Вычислено, %: C 54.89; H 7.24; N 27.43. C₇H₁₁N₃O. Найдено, %: C 55.08; H 7.25; N 27.35.

3,5-Диметил-4-нитрозо-1-пропил-1H-пиразол (8ac).



Метод А: выход 0.128 г (48 %), Метод В: выход 0.12 г (45 %); голубое масло (лит. [162]). Алкилирующий агент: 1-бромпропан **7c**. Элюент для колоночной хроматографии: гексан-этилацетат (10:0.6). Электронный спектр (MeCN), λ_{max} (ε), нм: 673 (80) (N=O). Спектр ЯМР ¹H (600 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 3.98-4.00 (м, 2H, N-CH₂CH₂CH₃), 2.89 (уш. с, 3H, PугCH₃), 2.28 (уш. с, 3H, PугCH₃), 1.87-1.93 (м, 2H, N-CH₂CH₂CH₃), 0.97 (т, *J* = 7.4 Гц, 3H, N-CH₂CH₂CH₃). Спектр ЯМР ¹³C (150 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 160.5, 50.6, 23.0, 13.1, 11.2, 9.9. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 167 (100) [M]⁺, 166 (31) [M-H]⁺, 168 (4) [M+1]⁺. Вычислено, %: C 57.46; H 7.84; N 25.13. C₈H₁₃N₃O. Найдено, %: C 57.67; H 7.86; N 25.04.

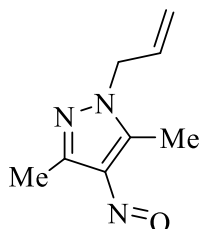
1-Бутил-3,5-диметил-4-нитрозо-1H-пиразол (8ad).



Метод А: выход 0.130 г (45 %), Метод В: выход 0.133 г (46 %); голубое масло. Алкилирующий агент: 1-бромбутан **7d**. Элюент для колоночной хроматографии: гексан-этилацетат (10:0.6). Электронный спектр (MeCN), λ_{max} (ε), нм: 673 (72) (N=O). Спектр ЯМР ¹H (600 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 4.02 (т, *J* = 6.9 Гц, 2H, N-CH₂CH₂CH₂CH₃), 2.93 (уш. с, 3H, PугCH₃), 2.22 (уш. с, 3H, PугCH₃), 1.81-1.86 (м, 2H, N-CH₂CH₂CH₂CH₃), 1.34-1.40 (м, 2H, N-CH₂CH₂CH₂CH₃), 0.96 (т, *J* =

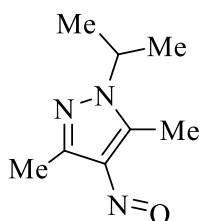
7.4 Гц, 3H, N-CH₂CH₂CH₂CH₃). Спектр ЯМР ¹³C (150 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 160.5, 48.9, 31.6, 20.0, 13.7, 13.2, 9.9. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 182 (100) [M+1]⁺, 183 (11) [M+2]⁺. Вычислено, %: C 59.64; H 8.34; N 23.19. C₉H₁₅N₃O. Найдено, %: C 59.77; H 8.36; N 23.14.

1-Аллил-3,5-диметил-4-нитрозо-1H-пиразол (8ae).



Метод А: выход 0.145 г (55 %), Метод В: выход 0.120 г (45 %); голубое масло. Алкилирующий агент: 3-бромпроп-1-ен **7e**. Элюент для колоночной хроматографии: гексан-этилацетат (10:1). Электронный спектр (MeCN), λ_{max} (ε), нм: 674 (73) (N=O). Спектр ЯМР ¹H (600 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 5.94-6.00 (м, 1H, N-CH₂CH=CH₂), 5.31 (d, *J* = 10.3 Гц, 1H, N-CH₂CH=CH₂), 5.14 (d, *J* = 17 Гц, 1H, N-CH₂CH=CH₂), 4.69 (д, *J* = 4.9 Гц, 2H, N-CH₂CH=CH₂), 2.89 (уш. с, 3H, Py_гCH₃), 2.27 (уш. с, 3H, Py_гCH₃). Спектр ЯМР ¹³C (150 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 160.6, 131.1, 118.8, 51.8, 13.1, 9.8. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 165 (8) [M]⁺, 166 (100) [M+1]⁺, 167 (11) [M+2]⁺. Вычислено, %: C 58.17; H 6.71; N 25.44. C₈H₁₁N₃O. Найдено, %: C 59.76; H 6.73; N 25.38.

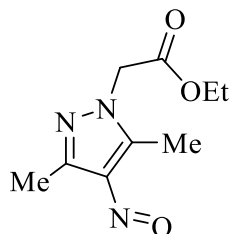
1-Изопропил-3,5-диметил-4-нитрозо-1H-пиразол (8af).



Метод А: выход 0.053 г (20 %), Метод В: выход 0.016 г (6 %); голубые кристаллы, т. пл. 103-104 °С. Алкилирующий агент: 2-бромпропан **7f**. Элюент для колоночной хроматографии: гексан-этилацетат (10:0.6). Электронный спектр (MeCN), λ_{max} (ε), нм: 672 (53) (N=O). Спектр ЯМР ¹H (600 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 4.49-4.51 (м, 1H, N-CH(CH₃)₂), 2.93 (уш. с, 3H, Py_гCH₃), 2.27 (уш. с, 3H, Py_гCH₃), 1.52-1.55 (м, 6H, N-CH(CH₃)₂). Спектр ЯМР ¹³C (150 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 160. 7,

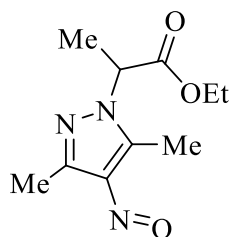
50.4, 22.0, 13.3, 9.6. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 167 (25) $[M]^+$, 168 (100) $[M+1]^+$, 169 (41) $[M+2]^+$. Вычислено, %: С 57.46; Н 7.84; N 25.13. $C_8H_{13}N_3O$. Найдено, %: С 57.61; Н 7.85; N 25.06.

Этил 2-(3,5-диметил-4-нитрозо-1H-пиразол-1-ил) (8ag).



Метод А: выход 0.284 г (84 %), Метод В: выход 0.253 г (74 %); голубые кристаллы, т. пл. 74-76 °С. Алкилирующий агент: этил 2-хлорацетат **7g**. Элюент для колоночной хроматографии: гексан-этилацетат (10:0.6). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1736 (C=O), 1547, 1353 (N=O). Электронный спектр (MeCN), λ_{max} (ϵ), нм: 679 (77) (N=O). Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 4.85 (с, 2H, N-CH $_2$), 4.29 (кв, $J = 7.1$ Гц, 2H, O-CH $_2$ CH $_3$), 2.87 (уш. с, 3H, PygCH $_3$), 2.32 (уш. с, 3H, PygCH $_3$), 1.32 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H, O-CH $_2$ CH $_3$). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 166.5 (C=O), 160.4, 62.6, 50.6, 14.2, 13.1, 9.9. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 211 (15) $[M]^+$, 212 (100) $[M+1]^+$. Вычислено, %: С 51.18; Н 6.20; N 19.89. $C_9H_{13}N_3O_3$. Найдено, %: С 51.31; Н 6.19; N 19.84.

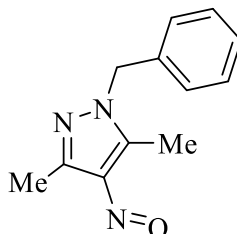
Этил 2-(3,5-диметил-4-нитрозо-1H-пиразол-1-ил)пропаноат (8ah).



Метод А: выход 0.198 г (55 %), Метод В: выход 0.155 г (43 %); голубые кристаллы, т. пл. 44-45 °С. Алкилирующий агент: этил 2-бромпропаноат **7h**. Элюент для колоночной хроматографии: гексан-этилацетат (10:1). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1722 (C=O), 1543, 1356 (N=O). Электронный спектр (MeCN), λ_{max} (ϵ), нм: 678 (78) (N=O). Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 4.98 (кв, $J = 7.1$ Гц, 1H, N-CH(CH $_3$)), 4.19-4.27 (м, 2H, O-CH $_2$ CH $_3$), 2.91 (уш. с, 3H, PygCH $_3$), 2.30 (уш. с, 3H, PygCH $_3$), 1.85 (д, $J = 7.3$ Гц, 3H, N-CH(CH $_3$)), 1.25 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H, O-CH $_2$ CH $_3$).

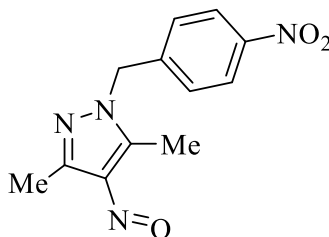
O-CH₂CH₃). Спектр ЯМР ¹³C (150 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 168.9 (C=O), 160.4, 62.5, 56.6, 16.3, 14.2, 13.3, 9.9. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 225 (29) [M]⁺, 224 (100) [M-H]⁺. Вычислено, %: C 53.32; H 6.71; N 18.66. C₁₀H₁₅N₃O₃. Найдено, %: C 53.51; H 6.73; N 18.71.

1-Бензил-3,5-диметил-4-нитрозо-1H-пиразол (8ai).



Метод А: выход 0.165 г (48%), Метод В: выход 0.186 г (54%); голубое масло (лит. [162]). Алкилирующий агент: бензилхлорид **7i**. Элюент для колоночной хроматографии: гексан-этилацетат (10:0.6). Электронный спектр (MeCN), λ_{max} (ε), нм: 676 (76) (N=O). Спектр ЯМР ¹H (600 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 7.27-7.39 (м, 5H_{аром}), 5.38 (с, 2H, N-CH₂), 2.97 (уш. с, 3H, PyгCH₃), 2.10 (уш. с, 3H, PyгCH₃). Спектр ЯМР ¹³C (150 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 160.4, 135.6, 128.8, 127.9, 127.6, 52.0, 12.9, 9.5. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 215 (33) [M]⁺, 216 (100) [M+1]⁺. Вычислено, %: C 66.96; H 6.09; N 19.52. C₁₂H₁₃N₃O. Найдено, %: C 67.17; H 6.11; N 19.46.

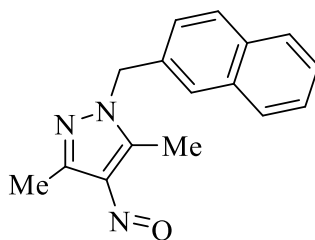
3,5-Диметил-1-(4-нитробензил)-4-нитрозо-1H-пиразол (8aj).



Метод А: выход 0.354 г (85 %), Метод В: выход 0.245 г (59 %); голубые кристаллы, т. пл. 119-122 °С. Алкилирующий агент: 4-нитробензилбромид **7j**. Элюент для колоночной хроматографии: гексан-этилацетат (10:2). Электронный спектр (MeCN), λ_{max} (ε), нм: 679 (77) (N=O). Спектр ЯМР ¹H (600 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 8.23-8.25 (м, 2H_{аром}), 7.37 (д, *J* = 8.6 Гц, 2H_{аром}), 5.38 (с, 2H, N-CH₂), 2.86 (уш. с, 3H, PyгCH₃), 2.35 (уш. с, 3H, PyгCH₃). Спектр ЯМР ¹³C (150 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 160.3, 148.1, 142.0, 128.1, 124.5, 52.2, 13.2, 10.0. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %):

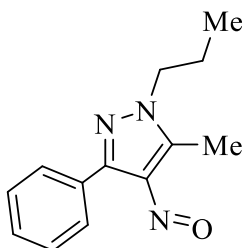
260 (100) $[M]^+$, 261 (52) $[M+1]^+$. Вычислено, %: С 55.38; Н 4.65; N 21.53. $C_{12}H_{12}N_4O_3$. Найдено, %: С 55.22; Н 4.66; N 21.60.

3,5-Диметил-1-(нафталин-2-илметил)-4-нитрозо-1H-пиразол (8ак).

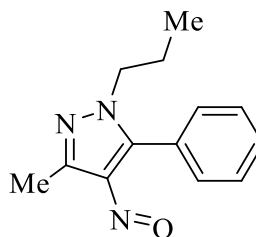


Метод А: выход 0.31 г (73 %), Метод В: выход 0.237 г (56 %); голубые кристаллы, т. пл. 96-98 °С. Алкилирующий агент: 2-(бромметил)нафталин **7к**. Элюент для колоночной хроматографии: гексан-этилацетат (10:1). Электронный спектр (MeCN), $\lambda_{\max}$ (ϵ), нм: 677 (87) (N=O). Спектр ЯМР 1H (600 МГц, $CDCl_3$), δ , м.д.: 7.80-7.86 (м, 3H_{аром}), 7.64 (с, 1H_{аром}), 7.49-7.52 (м, 2H_{аром}), 7.34 (д, $J = 8.5$ Гц, 1H_{аром}), 5.44 (с, 2H, N-CH₂), 2.86 (уш. с, 3H, R_{уг}CH₃), 2.39 (уш. с, 3H, R_{уг}CH₃). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, $CDCl_3$), δ , м.д.: 160.8, 133.5, 133.3, 132.4, 129.3, 128.1, 128.0, 126.9, 126.7, 126.4, 124.8, 53.5, 13.2, 10.1. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 265 (26) $[M]^+$, 264 (100) $[M-H]^+$. Вычислено, %: С 72.43; Н 5.70; N 15.84. $C_{16}H_{15}N_3O$. Найдено, %: С 72.70; Н 5.68; N 15.88.

5(3)-Метил-4-нитрозо-3(5)-фенил-1-пропил-1H-пиразол (8bc).



5-CH₃-изомер

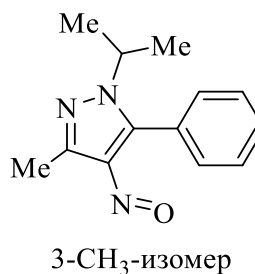
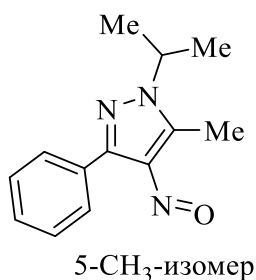


3-CH₃-изомер

Метод А: смесь изомеров в соотношении 1:0.92 (5-CH₃:3-CH₃), выход 0.11 г (30 %), Метод В: смесь изомеров в соотношении 1:0.34 (5-CH₃:3-CH₃), выход 0.128 г (35 %); зеленое масло. Алкилирующий агент: 1-бромпропан **7с**. Элюент для колоночной хроматографии: гексан-этилацетат (10:0.2). Электронный спектр (MeCN), $\lambda_{\max}$ (ϵ), нм: 695 (49) (N=O). Спектр ЯМР 1H (600 МГц, $CDCl_3$), δ , м.д. [мажорный изомер (5-CH₃-изомер) обозначен «*», а минорный (3-CH₃-изомер) обозначен «'»]: 8.16-8.17 (м, 1H_{аром}, пики двух изомеров перекрываются), 7.66-

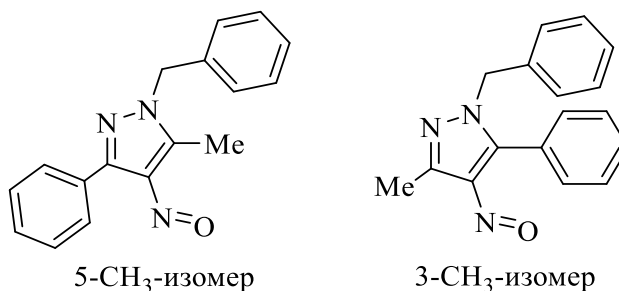
7.40 (м, 4H_{аром}, пики двух изомеров перекрываются), 4.03 (т, $J = 7.3$ Гц, 2H', N-CH₂CH₂CH₃), 3.96 (т, $J = 7.2$ Гц, 2H*, N-CH₂CH₂CH₃), 2.33 (уш. с, 3H*, PyгCH₃), 2.24 (уш. с, 3H', PyгCH₃), 1.83-1.90 (м, 2H, N-CH₂CH₂CH₃, пики двух изомеров перекрываются), 0.91 (т, $J = 7.4$ Гц, 3H*, N-CH₂CH₂CH₃), 0.84 (т, $J = 7.4$ Гц, 3H', N-CH₂CH₂CH₃). Спектр ЯМР ¹³C (150 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 159.8', 159.7*, 131.3, 130.5, 130.3, 129.4, 129.1, 128.8, 128.4, 51.0', 50.2*, 23.1', 22.7*, 13.5', 11.0*, 10.9*, 10.7'. Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 229 (100) [M]⁺. Вычислено, %: С 68.10; Н 6.59; N 18.33. C₁₃H₁₅N₃O. Найдено, %: С 68.27; Н 6.60; N 18.36.

1-Изопропил-5(3)-метил-4-нитрозо-3(5)-фенил-1H-пиразол (8bf).



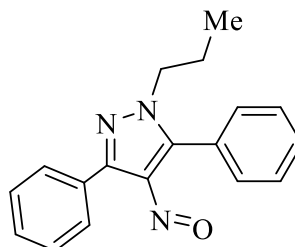
Метод А: смесь изомеров в соотношении 0.58:1 (5-CH₃:3-CH₃), выход 0.033 г (9 %), зеленое масло. Алкилирующий агент: 2-бромпропан **7f**. Элюент для колоночной хроматографии: гексан-этилацетат (10:0.2). Электронный спектр (MeCN), λ_{max} (ϵ), нм: 687 (66) (N=O). Спектр ЯМР ¹H (600 МГц, CDCl₃), δ , м.д. [мажорный изомер (3-CH₃-изомер) обозначен «*», а минорный (5-CH₃-изомер) обозначен «'»]: 8.19-8.20 (м, 1H_{аром}, пики двух изомеров перекрываются), 7.45-7.68 (м, 4H_{аром}, пики двух изомеров перекрываются), 4.59-4.66 (м, 1H*, N-CH(CH₃)₂), 4.53-4.47 (м, 1H', N-CH(CH₃)₂), 2.46 (с, 3H', PyгCH₃), 2.29 (с, 3H*, PyгCH₃), 1.57 (д, $J = 6.6$ Гц, 6H', N-CH(CH₃)₂), 1.53 (д, $J = 6.6$ Гц, 6H*, N-CH(CH₃)₂). Спектр ЯМР ¹³C (150 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 160.1*, 160.0', 131.8, 130.7, 130.4, 129.5, 129.4, 129.0, 128.6, 127.5, 50.9*, 50.1', 22.6*, 22.0', 13.8*, 10.6'. Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 229 (4) [M]⁺, 230 (100) [M+1]⁺. Вычислено, %: С 68.10; Н 6.59; N 18.33. C₁₃H₁₅N₃O. Найдено, %: С 68.29; Н 6.61; N 18.38.

1-Бензил-5(3)-метил-4-нитрозо-3(5)-фенил-1H-пиразол (8bi).



Метод А: смесь изомеров в соотношении 1:0.86 (5-CH₃:3-CH₃), выход 0.204 г (46 %), Метод В: смесь изомеров в соотношении 1:0.34 (5-CH₃:3-CH₃), выход 0.213 г (48 %); голубое масло. Алкилирующий агент: бензилхлорид **7i**. Элюент для колоночной хроматографии: гексан-этилацетат (10:0.2). Электронный спектр (MeCN), $\lambda_{\max}$ (ε), нм: 695 (50) (N=O). Спектр ЯМР ¹H (600 МГц, CDCl₃), δ, м.д. [мажорный изомер (5-CH₃-изомер) обозначен «*», а минорный (3-CH₃-изомер) обозначен «'»]: 8.25-8.26 (м, 1H_{аром}, пики двух изомеров перекрываются), 7.16-7.68 (м, 9H_{аром}, пики двух изомеров перекрываются), 5.33 (с, 2H', N-CH₂), 5.32 (с, 2H*, N-CH₂), 2.36 (с, 3H*, PyCH₃), 2.29 (с, 3H', PyCH₃). Спектр ЯМР ¹³C (150 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 160.0, 159.9, 135.7, 134.6, 131.3, 130.7, 130.6, 130.6, 129.7, 129.6, 129.3, 129.1, 129.0, 129.0, 129.0, 128.9, 128.6, 128.6, 128.6, 128.5, 183.3, 127.2, 127.0, 53.3', 53.2*, 13.7', 11.1*. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн}, %): 277 (13) [M]⁺, 278 (100) [M+1]⁺, 279 (12) [M+2]⁺. Вычислено, %: С 73.63; Н 5.45; N 15.15. C₁₇H₁₅N₃O. Найдено, %: С 73.37; Н 5.44; N 15.18.

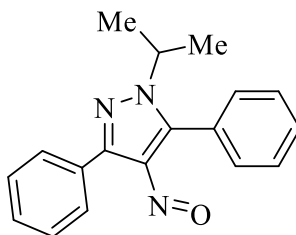
4-Нитрозо-3,5-дифенил-1-пропил-1H-пиразол (8сс).



Метод А: выход 0.205 г (44 %), Метод В: выход 0.191 г (41 %); голубые кристаллы, т. пл. 120 °С. Алкилирующий агент: 1-бромпропан **7с**. Элюент для колоночной хроматографии: гексан-этилацетат (10:0.4). Электронный спектр (MeCN), $\lambda_{\max}$ (ε), нм: 722 (74) (N=O). Спектр ЯМР ¹H (600 МГц, CDCl₃), δ, м.д.:

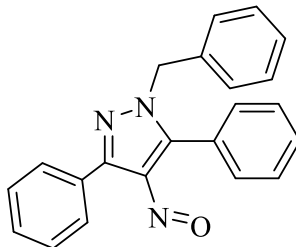
8.06-8.07 (м, 2H_{аром}), 7.53-7.59 (м, 3H_{аром}), 7.42-7.49 (м, 5H_{аром}), 4.03 (т, $J = 7.3$ Гц, 2H, N-CH₂CH₂CH₃), 1.90-1.96 (м, 2H, N-CH₂CH₂CH₃), 0.89 (т, $J = 7.4$ Гц, 3H, N-CH₂CH₂CH₃). Спектр ЯМР ¹³C (150 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 130.3, 130.1, 129.8, 129.3, 129.0, 128.6, 51.2, 23.3, 11.2. Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 291 (38) [M]⁺, 292 (100) [M+1]⁺, 293 (20) [M+2]⁺. Вычислено, %: С 74.20; Н 5.88; N 14.42. C₁₈H₁₇N₃O. Найдено, %: С 74.32; Н 5.90; N 14.38.

1-Изопропил-4-нитрозо-3,5-дифенил-1H-пиразол (8cf).



Метод А: выход 0.014 г (3 %), Метод В: выход 0.051 г (11 %); зеленые кристаллы, т. пл. 97-100 °С. Алкилирующий агент: 2-бромпропан **7f**. Элюент для колоночной хроматографии: гексан-этилацетат (10:0.4). Электронный спектр (MeCN), λ_{max} (ε), нм: 721 (80) (N=O). Спектр ЯМР ¹H (600 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 8.09-8.11 (м, 2H_{аром}), 7.59-7.53 (м, 3H_{аром}), 7.50-7.47 (м, 3H_{аром}), 7.41-7.42 (м, 2H_{аром}), 4.43-4.50 (м, 1H, N-CH(CH₃)₂), 1.55 (д, $J = 6.6$ Гц, 6H, N-CH(CH₃)₂). Спектр ЯМР ¹³C (150 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 158.4, 131.6, 130.2, 130.0, 129.7, 129.3, 129.0, 128.5, 127.7, 51.0, 22.5. Вычислено, %: С 74.20; Н 5.88; N 14.42. C₁₈H₁₇N₃O. Найдено, %: С 74.36; Н 5.89; N 14.39.

1-Бензил-4-нитрозо-3,5-дифенил-1H-пиразол (8ci).

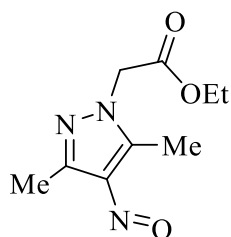


Метод А: выход 0.174 г (32 %), Метод В: выход 0.06 г (11 %); зеленые кристаллы, т. пл. 140-143 °С. Алкилирующий агент: бензилхлорид **7i**. Элюент для колоночной хроматографии: гексан-этилацетат (10:0.4). Электронный спектр (MeCN), λ_{max} (ε), нм: 725 (60) (N=O). Спектр ЯМР ¹H (600 МГц, CDCl₃), δ, м.д.:

8.08-8.10 (м, 2H_{аром}), 7.48-7.57 (м, 6H_{аром}), 7.30-7.6 (м, 5H_{аром}), 7.15-7.16 (м, 2H_{аром}), 5.28 (с, 2H, N-CH₂). Спектр ЯМР ¹³С (150 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 158.3, 135.5, 130.5, 130.2, 129.8, 129.3, 129.0, 128.9, 128.6, 128.4, 127.6, 53.5. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн}, %): 340 (100) [M+1]⁺, 341 (20) [M+2]⁺. Вычислено, %: С 77.86; Н 5.05; N 12.38. C₂₂H₁₇N₃O. Найдено, %: С 77.60; Н 5.06; N 12.40.

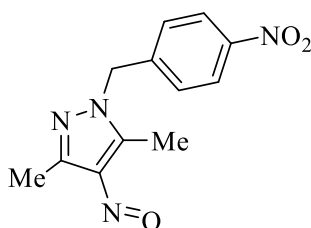
Масштабирование синтеза *N*-замещенных продуктов **8ag** и **8aj** (Рисунок 2.15, стр. 49)

Этил 2-(3,5-диметил-4-нитрозо-1*H*-пиразол-1-ил)ацетат (**8ag**).



3,5-Диметил-4-нитрозо-1*H*-пиразол **3a** (3.0 г, 24.0 ммоль) растворяли в 40 мл ДМСО, добавляли тонкоизмельченный КОН (1.75 г, 31.2 ммоль) и перемешивали смесь при 80 °С в течение 1 ч. Затем реакционную массу охлаждали до комнатной температуры, вводили алкилирующий агент **7g** (5.88 г, 48.0 ммоль) и перемешивали 5 ч. После чего смесь разбавляли 800 мл воды и экстрагировали хлороформом (15 мл × 7). Объединенные экстракты сушили над Na₂SO₄ и отгоняли растворитель при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (элюент: гексан-этилацетат 10:0.6) с получением продукта **8ag** в виде голубых кристаллов (2.74 г, выход 54 %). Физико-химические свойства продукта соответствуют характеристикам для **8ag**, приведенного на стр. 80.

3,5-Диметил-1-(4-нитробензил)-4-нитрозо-1*H*-пиразол (**8aj**).



3,5-Диметил-4-нитрозо-1*H*-пиразол **3a** (3 г, 24 ммоль) растворяли в 40 мл ДМСО, вводили тонкоизмельченный КОН (1.75 г, 31.2 ммоль) и перемешивали смесь 1 ч при 80 °С. Затем реакционную массу охлаждали до комнатной температуры, вводили 1-(бромметил)-4-нитробензол **7j** (10.4 г, 48 ммоль) и перемешивали 5 ч. Реакционную смесь разбавляли 800 мл воды и экстрагировали хлороформом (25 мл × 9). Экстракт сушили над Na₂SO₄ и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле (элюент: гексан-этилацетат 50:5), получая голубые кристаллы **8aj**. Выход 4 г (64 %). Физико-химические свойства продукта соответствуют характеристикам для **8aj**, приведенного на стр. 81.

Алкилирование 4-нитрозопиразолов дигалогенпроизводными

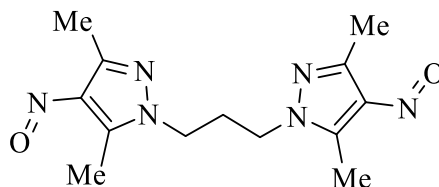
Общая методика синтеза бис-(4-нитрозо-1*H*-пиразолов) 11a-g и продуктов монозамещения 12a-d, 12f (Рисунок 2.17, таблица 2.6, стр. 52).

Метод А: 3,5-Диметил-4-нитрозо-1*H*-пиразол **3a** (0.2 г, 1.6 ммоль, 1 экв.) растворяли в 20 мл ДМСО, добавляли тонкоизмельченный КОН (0.116 г, 2.08 ммоль, 1.3 экв.) и перемешивали смесь при 80 °С в течение 1 ч. Затем реакционную массу охлаждали до комнатной температуры, вводили дигалогенпроизводное **10a-g** (0.8 ммоль, 0.5 экв.) и перемешивали 5 ч. Реакционную смесь разбавляли 650 мл воды и экстрагировали хлороформом (15 мл × 7). Объединенные экстракты сушили Na₂SO₄ и отгоняли растворитель при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: гексан-этилацетат), получая бис(4-нитрозопиразольное) соединение **11a-g** и продукт монозамещения **12a-d, 12f** в виде масла или кристаллов голубого цвета.

Метод В: К суспензии соли пиразола **4a** (0.24 г, 1.6 ммоль, 1 экв.) в 7 мл ацетона вводили дигалогенпроизводное **10a-g** (0.8 ммоль, 0.5 экв.) и кипятили с обратным холодильником в течение 3.5 ч. Растворитель удаляли при пониженном

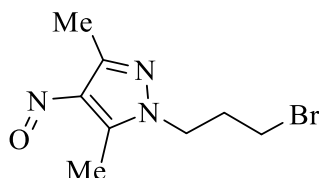
давлении и выделяли продукт методом колоночной хроматографии (силикагель, элюент: гексан-этилацетат), получая продукты **11a-g** и **12a-d, 12f**.

1,3-Бис(3,5-диметил-4-нитрозо-1H-пиразол-1-ил)пропан (11a).

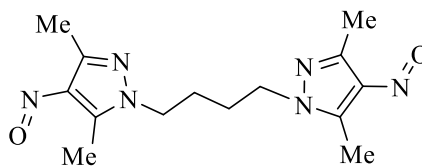


Метод А: выход 0.111 г (48 %), Метод В: выход 0.068 г (29 %); голубые кристаллы, т. пл. 145-147 °С. Элюент для колоночной хроматографии: гексан-этилацетат (5:3). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1525, 1344 (N=O). Электронный спектр (MeCN), λ_{max} (ϵ), нм: 675 (128) (N=O). Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 4.14 (т, $J = 6.4$ Гц, 4H, N,N'-CH $_2$), 2.87 (уш. с, 6H, 3,3'-CH $_3$), 2.53-2.57 (м, 2H, CH $_2$ CH $_2$ CH $_2$), 2.30 (уш. с, 6H, 5,5'-CH $_3$). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 160.4, 45.8, 28.3, 13.1, 9.8. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 291 (100) $[\text{M}+1]^+$. Вычислено, %: С 53.78; Н 6.25; N 28.95. $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{O}_2$. Найдено, %: С 53.65; Н 6.27; N 28.88.

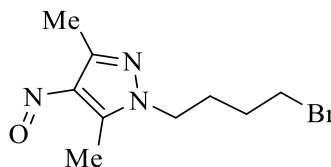
1-(3-Бромпропил)-3,5-диметил-4-нитрозо-1H-пиразол (12a).



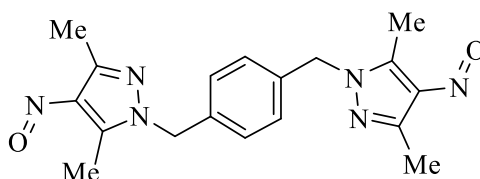
Метод А: выход 0.02 г (10 %), Метод В: выход 0.024 г (12 %); голубое масло. Элюент для колоночной хроматографии: гексан-этилацетат (5:0.5). Электронный спектр (MeCN), λ_{max} (ϵ), нм: 675 (63) (N=O). Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 4.22 (т, $J = 6.4$ Гц, 2H, N-CH $_2$), 3.40 (т, $J = 6$ Гц, 2H, Br-CH $_2$), 2.95 (уш. с, 3H, PyCH $_3$), 2.46-2.50 (м, 2H, CH $_2$ CH $_2$ CH $_2$), 2.29 (уш. с, 3H, PyCH $_3$). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 160.4, 46.5, 31.8, 29.7, 13.2, 9.9. Вычислено, %: С 39.04; Н 4.91; N 17.07. $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{BrN}_3\text{O}$. Найдено, %: С 39.18; Н 4.90; N 17.12.

1,4-Бис(3,5-диметил-4-нитрозо-1H-пиразол-1-ил)бутан (11b).

Метод А: выход 0.112 г (46 %), Метод В: выход 0.073 г (30 %); голубые кристаллы, т. пл. 138-139 °С. Элюент для колоночной хроматографии: гексан-этилацетат (5:3). Электронный спектр (MeCN), $\lambda_{\max}$ (ε), нм: 675 (138) (N=O). Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, CDCl_3), δ, м.д.: 4.10 (уш. с, 4Н, N,N'-CH₂), 2.88 (уш. с, 6Н, 3,3'-CH₃), 2.28 (уш. с, 6Н, 5,5'-CH₃), 1.95 (уш. с, 4Н, CH₂CH₂CH₂CH₂). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, CDCl_3), δ, м.д.: 160.4, 48.2, 26.5, 13.2, 9.9. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 304 (6) $[\text{M}]^+$, 305 (100) $[\text{M}+1]^+$, 306 (20) $[\text{M}+2]^+$. Вычислено, %: С 55.25; Н 6.62; N 27.61. $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O}_2$. Найдено, %: С 55.13; Н 6.64; N 27.55.

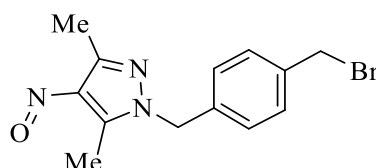
1-(4-Бромбутил)-3,5-диметил-4-нитрозо-1H-пиразол (12b).

Метод А: выход 0.025 г (12 %), Метод В: выход 0.021 г (10 %); голубое масло. Элюент для колоночной хроматографии: гексан-этилацетат (5:0.5). Электронный спектр (MeCN), $\lambda_{\max}$ (ε), нм: 674 (56) (N=O). Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, CDCl_3), δ, м.д.: 4.05 (т, $J = 6.8$ Гц, 2Н, N-CH₂), 3.42-3.39 (м, 2Н, Br-CH₂), 2.87 (уш. с, 3Н, PyCH₃), 2.22 (уш. с, 3Н, PyCH₃), 1.99-2.04 (м, 2Н, N-CH₂CH₂), 1.87-1.91 (м, 2Н, Br-CH₂CH₂). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, CDCl_3), δ, м.д.: 160.4, 48.0, 32.5, 29.5, 28.0, 13.0, 9.8. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 260 (100) $[\text{M}]^+$, 261 (19) $[\text{M}+1]^+$, 262 (92) $[\text{M}+2]^+$, 263 (12) $[\text{M}+3]^+$. Вычислено, %: С 41.55; Н 5.42; N 16.15. $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{BrN}_3\text{O}$. Найдено, %: С 41.70; Н 5.44; N 16.19.

1,4-Бис((3,5-диметил-4-нитрозо-1H-пиразол-1-ил)метил)бензол (11c).

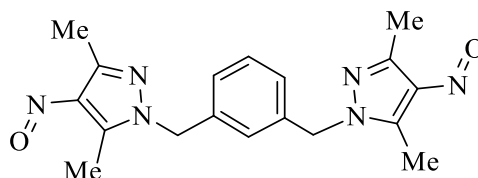
Метод А: выход 0.172 г (61 %), Метод В: выход 0.107 г (38 %); голубые кристаллы, т. пл. 154-156 °С (разл.). Элюент для колоночной хроматографии: гексан-этилацетат (5:3). Электронный спектр (MeCN), $\lambda_{\max}$ (ε), нм: 677 (160) (N=O). Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, CDCl_3), δ, м.д.: 7.21 (уш. с, 4H_{аром}), 5.26 (с, 4H, N,N'-CH₂), 2.83 (уш. с, 6H, 3,3'-CH₃), 2.32 (уш. с, 6H, 5,5'-CH₃). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, CDCl_3), δ, м.д.: 160.6, 135.3, 128.0, 52.6, 13.1, 10.0. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 352 (6) $[\text{M}]^+$, 353 (8) $[\text{M}+1]^+$, 351 (100) $[\text{M}-\text{H}]^+$. Вычислено, %: С 61.35; Н 5.72; N 23.85. $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O}_2$. Найдено, %: С 61.54; Н 5.74; N 23.81.

1-(4-(Бромметил)бензил)-3,5-диметил-4-нитрозо-1H-пиразол (12с).



Метод А: выход 0.008 г (3 %), Метод В: выход 0.03 г (12 %); голубые кристаллы, т. пл. 59-61 °С. Элюент для колоночной хроматографии: гексан-этилацетат (5:1). Электронный спектр (MeCN), $\lambda_{\max}$ (ε), нм: 677 (58) (N=O). Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, CDCl_3), δ, м.д.: 7.39 (д, $J = 8.2$ Гц, 2H_{аром}), 7.19 (д, $J = 8.2$ Гц, 2H_{аром}), 5.27 (с, 2H, N-CH₂), 4.47 (с, 2H, Br-CH₂), 2.83 (уш. с, 3H, PygCH_3), 2.36 (уш. с, 3H, PygCH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, CDCl_3), δ, м.д.: 160.6, 138.3, 135.1, 129.9, 127.8, 52.8, 32.7, 11.7, 10.1. Вычислено, %: С 50.67; Н 4.58; N 13.64. $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{BrN}_3\text{O}$. Найдено, %: С 50.84; Н 4.59; N 13.67.

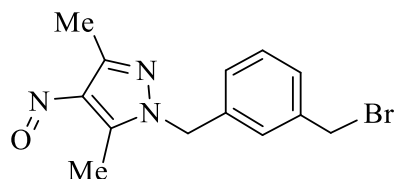
1,3-Бис((3,5-диметил-4-нитрозо-1H-пиразол-1-ил)метил)бензол (11d).



Метод А: выход 0.068 г (24 %), Метод В: выход 0.084 г (30 %); голубые кристаллы, т. пл. 109-111 °С. Элюент для колоночной хроматографии: гексан-этилацетат (5:1.5). Электронный спектр (MeCN), $\lambda_{\max}$ (ε), нм: 677 (130) (N=O). Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, CDCl_3), δ, м.д.: 7.37 (т, $J = 7.7$ Гц, 1H_{аром}), 7.16 (д, $J = 7.7$ Гц, 2H_{аром}), 7.06 (с, 1H_{аром}), 5.26 (уш. с, 4H, N,N'-CH₂), 2.81 (уш. с, 6H, 3,3'-CH₃), 2.33 (уш. с, 6H, 5,5'-CH₃). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, CDCl_3), δ, м.д.: 160.5,

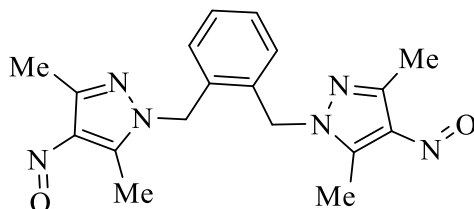
136.0, 130.1, 127.2, 125.9, 52.7, 13.1, 10.0. Вычислено, %: С 61.35; Н 5.72; N 23.85. $C_{18}H_{20}N_6O_2$. Найдено, %: С 61.56; Н 5.74; N 23.79.

1-(3-(Бромметил)бензил)-3,5-диметил-4-нитрозо-1H-пиразол (12d).



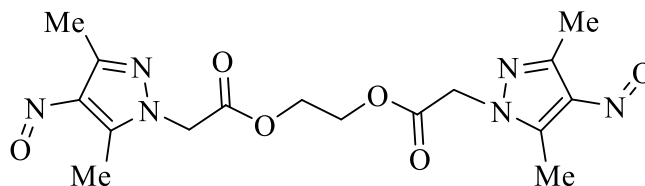
Метод А: выход 0.003 г (1 %), Метод В: выход 0.05 г (20 %); голубые кристаллы, т. пл. 101-102 °С (разл.). Элюент для колоночной хроматографии: гексан-этилацетат (5:1). Электронный спектр (MeCN), $\lambda_{\max}$ (ε), нм: 677 (79) (N=O). Спектр ЯМР 1H (600 МГц, $CDCl_3$), δ, м.д.: 7.34-7.38 (м, 2H_{аром}), 7.26 (с, 1H_{аром}, перекрывается с пиком $CDCl_3$), 7.14 (д, $J = 7.0$ Гц, 1H_{аром}), 5.28 (с, 2H, N-CH₂), 4.46 (с, 2H, Br-CH₂), 2.84 (уш. с, 3H, PyCH₃), 2.37 (уш. с, 3H, PyCH₃). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, $CDCl_3$), δ, м.д.: 160.6, 139.0, 135.6, 129.8, 129.3, 127.9, 127.3, 52.9, 32.8, 13.2, 10.1. Вычислено, %: С 50.67; Н 4.58; N 13.64. $C_{13}H_{14}BrN_3O$. Найдено, %: С 50.80; Н 4.59; N 13.68.

1,2-бис((3,5-диметил-4-нитрозо-1H-пиразол-1-ил)метил)бензол (11e).



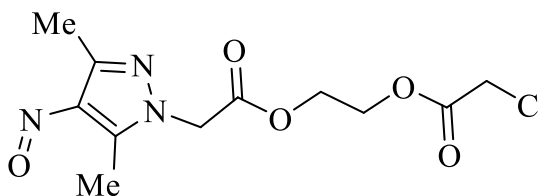
Метод А: выход 0.09 г (32 %), Метод В: выход 0.025 г (9 %); голубые кристаллы, т. пл. 156-157 °С. Элюент для колоночной хроматографии: гексан-этилацетат (10:3). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1549, 1344 (N=O). Электронный спектр (MeCN), $\lambda_{\max}$ (ε), нм: 678 (100) (N=O). Спектр ЯМР 1H (600 МГц, $CDCl_3$), δ, м.д.: 7.33-7.35 (м, 2H_{аром}), 7.02-7.03 (м, 2H_{аром}), 5.49 (с, 4H, N,N'-CH₂), 2.89 (уш. с, 6H, 3,3'-CH₃), 2.30 (уш. с, 6H, 5,5'-CH₃). Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, $CDCl_3$), δ, м.д.: 160.43, 133.35, 129.39, 129.03, 50.73, 13.17, 10.15. Вычислено, %: С 61.35; Н 5.72; N 23.85. $C_{18}H_{20}N_6O_2$. Найдено, %: С 61.42; Н 5.74; N 23.80.

Этан-1,2-диил бис(2-(3,5-диметил-4-нитрозо-1*H*-пиразол-1-ил)ацетат) (11f).



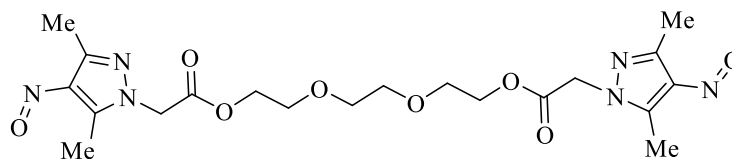
Метод А: выход 0.166 г (53 %), Метод В: выход 0.141 г (45 %); голубые кристаллы, т. пл. 134-136 °С (разл.). Элюент для колоночной хроматографии: гексан-этилацетат (5:4). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1751 (C=O), 1547, 1342 (N=O). Электронный спектр (MeCN), λ_{max} (ϵ), нм: 679 (140) (N=O). Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 4.88 (с, 4H, N,N'-CH₂), 4.46-4.49 (м, 4H, O-CH₂CH₂-O), 2.87 (уш. с, 6H, 3,3'-CH₃), 2.32 (уш. с, 6H, 5,5'-CH₃). Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 166.5 (C=O), 160.2 (C-NO), 63.6, 50.2, 13.2, 9.9. Вычислено, %: С 48.98; Н 5.14; N 21.42. $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O}_6$. Найдено, %: С 49.14; Н 5.15; N 21.36.

2-(2-хлорацетокси)этил 2-(3,5-диметил-4-нитрозо-1*H*-пиразол-1-ил)ацетат (12f).



Метод В: выход 0.051 г, (21 %); голубые кристаллы, т. пл. 81-83 °С. Элюент для колоночной хроматографии: гексан-этилацетат (5:2). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1762, 1730 (C=O), 1545, 1351 (N=O). Электронный спектр (MeCN), λ_{max} (ϵ), нм: 680 (76) (N=O). Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 4.88 (с, 2H, N-CH₂), 4.47-4.44 (м, 4H, O-CH₂CH₂-O), 4.07 (с, 2H, Cl-CH₂), 2.88 (уш. с, 3H, PygCH₃), 2.32 (уш. с, 3H, PygCH₃). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 167.3 (C=O), 166.4 (C=O), 160.3 (C-NO), 63.7, 63.3, 50.3, 40.7, 13.1, 9.9. Вычислено, %: С 43.50; Н 4.65; N 13.84. $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{ClN}_3\text{O}_5$. Найдено, %: С 43.62; Н 4.64; N 13.89.

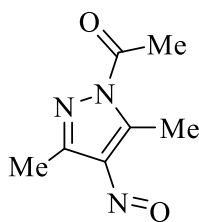
(Этан-1,2-диилбис(окси))бис(этан-2,1-диил)бис(2-(3,5-диметил-4-нитрозо-1*H*-пиразол-1-ил)ацетат) (11g).



Метод А: выход 0.215 г (56 %), Метод В: выход 0.1 г (26 %); голубые кристаллы, т. пл. 132-134 °С. Элюент для колоночной хроматографии: гексан-этилацетат (градиент 3:5-1:1). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1730 (C=O), 1549, 1353 (N=O). Электронный спектр (MeCN), λ_{max} (ϵ), нм: 679 (124) (N=O). Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 4.90 (с, 4H, 2CH₂, N,N'-CH₂), 4.37-4.39 (м, 4H, 2CH₂), 3.70-3.72 (м, 4H, 2CH₂), 3.60 (с, 4H, 2CH₂), 2.88 (уш. с, 6H, 3,3'-CH₃), 2.30 (уш. с, 6H, 5,5'-CH₃). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 166.5 (C=O), 160.3 (C-NO), 70.7, 68.9, 65.3, 50.5, 13.1, 9.9. Вычислено, %: C 50.00; H 5.87; N 17.49. C₂₀H₂₈N₆O₈. Найдено, %: C 50.14; H 5.85; N 17.45.

Ацилирование 3,5-диметил-4-нитрозо-1*H*-пиразола

1-(3,5-Диметил-4-нитрозо-1*H*-пиразол-1-ил)этан-1-он (9).

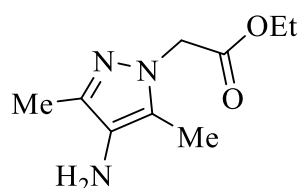


3,5-Диметил-4-нитрозо-1*H*-пиразол **3a** (0.4 г, 3.2 ммоль) растворяли в 7 мл толуола и по каплям вводили 0.98 г (9.6 ммоль) уксусного ангидрида. Смесь перемешивали 3 ч при комнатной температуре, затем реакционную массу упаривали при пониженном давлении. Полученный зеленый остаток обрабатывали пентаном (5 мл $\times$ 3), пентановые вытяжки объединяли и выдерживали 12 ч при -14 °С. Выпавший светло-синий осадок соединения **9** отфильтровывали и промывали небольшим количеством холодного пентана. Выход 0.31 г (58 %), т. пл. 45 °С. Электронный спектр (MeCN), λ_{max} (ϵ), нм:

706 (60) (N=O). Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 3.44 (с, 3H, CH_3), 2.73 (с, 3H, CH_3), 2.17 (с, 3H, CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 172.58, 159.70, 154.23, 138.55, 23.93, 13.55, 12.46. Вычислено, %: C 50.29; H 5.43; N 25.14. $\text{C}_7\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_2$. Найдено, %: C 50.42; H 5.41; N 25.11.

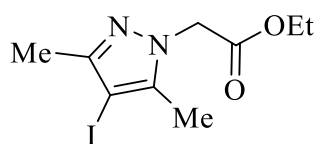
3.4. Модификация *N*-функционализированных 4-нитрозо-1*H*-пиразолов

Этил-2-(4-амино-3,5-диметил-1*H*-пиразол-1-ил)ацетат (13).



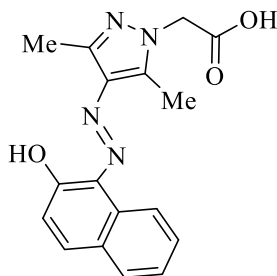
К раствору нитрозопиразола **8ag** (1.02 г, 4.83 ммоль) в 15 мл CH_2Cl_2 прибавляли 0.5 г Pd/C (0.7 %). Затем по каплям вводили гидразингидрат (0.48 г, 9.69 ммоль) и перемешивали смесь в течение 2 ч, после чего катализатор отфильтровывали, фильтрат упаривали при пониженном давлении. Твердый остаток промывали 5 мл холодного эфира. Выход 0.62 г (65 %), белые кристаллы, т. пл. 42-43 °С. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3390, 3329, 1329 (NH_2), 1741(C=O), 1207 (C-O-C). Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 4.70 (с, 2H, N-CH_2), 4.20 (к, $J = 7.1$ Гц, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 2.37 (уш. с, 2H, NH_2), 2.16 (с, 3H, PyCH_3), 2.11 (с, 3H, PyCH_3), 1.26 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 168.5 (C=O), 140.7, 128.7, 123.5, 61.7 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 50.9 (N-CH_2), 14.3 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 11.0 (PyCH_3), 8.8 (PyCH_3). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 197 (38) $[\text{M}]^+$, 124 (100), 83 (14), 42 (36). Вычислено, %: C 54.81; H 7.67; N 21.30. $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2$. Найдено, %: C 54.69; H 7.68; N 21.35.

Этил-2-(4-йод-3,5-диметил-1*H*-пиразол-1-ил)ацетат (14).



К раствору аминопиразола **13** (0.20 г, 1.02 ммоль) и I_2 (0.59 г, 2.34 ммоль) в 10 мл $CHCl_3$ по каплям вводили изоамилнитрит (0.15 г, 1.32 ммоль). Реакционную массу перемешивали 2 ч при кипячении, охлаждали и промывали раствором $Na_2S_2O_3$. Органический слой отделяли, сушили Na_2SO_4 , упаривали растворитель при пониженном давлении и остаток хроматографировали (силикагель, элюент: гексан-этилацетат 5:1). Выход 0.18 г (58 %), белые кристаллы, т. пл. 96-98 °С. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1741 (C=O), 1210 (C–O–C). Спектр ЯМР 1H (600 МГц, $CDCl_3$), δ , м.д.: 4.82 (с, 2H, N-CH₂), 4.23 (к, $J = 7.1$ Гц, 2H, CH₃CH₂O), 2.24 (с, 3H, PygCH₃), 2.22 (с, 3H, PygCH₃), 1.28 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H, CH₃CH₂O). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, $CDCl_3$), δ , м.д.: 167.8 (C=O), 150.4, 141.9, 63.8, 62.1 (CH₃CH₂O), 51.6 (N-CH₂), 14.3 (CH₃CH₂O), 14.2 (PygCH₃), 12.1 (PygCH₃). Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 308 (34) $[M]^+$, 235 (100), 107 (19), 80 (26.5), 67 (32). Вычислено, %: С 35.08; Н 4.25; N 9.09. $C_9H_{13}IN_2O_2$. Найдено, %: С 35.13; Н 4.24; N 9.07.

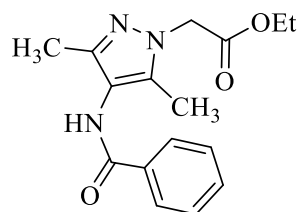
2-(4-((2-Гидроксинафталин-1-ил)дiazенил)-3,5-диметил-1H-пиразол-1-ил)уксусная кислота (15).



К раствору аминопиразола **13** (0.20 г, 1.02 ммоль) в 1.2 мл HCl (17 %) при 0 °С по каплям прибавляли раствор $NaNO_2$ (0.077 г, 1.12 ммоль) в 1.3 мл H_2O . Реакционную массу перемешивали 30 мин при 0 °С. В полученную смесь вводили холодный раствор 2-нафтола (0.161 г, 1.12 ммоль) в водном NaOH (0.2 г в 2.2 мл H_2O) при интенсивном перемешивании, затем прибавляли 1 мл HCl (35 %). Осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили на воздухе. Аналитический образец получен перекристаллизацией из ацетона. Выход 0.12 г (36 %), оранжевые кристаллы, т. пл. 242 °С (Me_2CO). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 2530 (OH), 1731 (C=O), 1427 (-N=N-), 1246 (C–O). Спектр ЯМР 1H (600 МГц, $DMCO-d_6$), δ , м.д.: 14.17 (с, 1H, COOH), 8.58 (д, $J = 8.5$ Гц, 1H_{аром}), 7.96 (д, $J = 8.9$ Гц, 1H_{аром}),

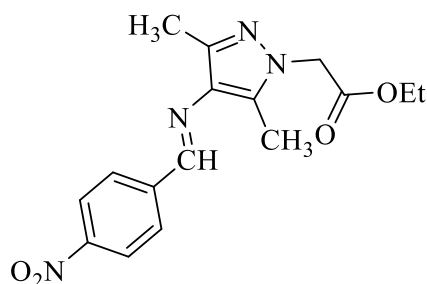
7.93 (д, $J = 8.1$ Гц, $1H_{\text{аром}}$), 7.65-7.67 (м, $1H_{\text{аром}}$), 7.47-7.50 (м, $1H_{\text{аром}}$), 7.24 (д, $J = 8.9$ Гц, $1H_{\text{аром}}$), 5.02 (с, 2H, $N-\underline{CH}_2$), 2.54 (с, 3H, $\text{Pyr}\underline{CH}_3$), 2.50 (с, 3H, $\text{Pyr}\underline{CH}_3$, перекрывается с пиком ДМСО). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 169.1, 164.9, 150.6, 141.2, 133.3, 131.9, 129.0, 128.3, 128.1, 128.0, 124.3, 123.4, 121.2, 119.6, 50.6 ($N-\underline{CH}_2$), 14.0 ($\text{Pyr}\underline{CH}_3$), 9.8 ($\text{Pyr}\underline{CH}_3$). Вычислено, %: С 62.95; Н 4.97; N 17.27. $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_3$. Найдено, %: С 63.10; Н 4.98; N 17.24.

Этил-2-(4-бензамидо-3,5-диметил-1H-пиразол-1-ил)ацетат (16).



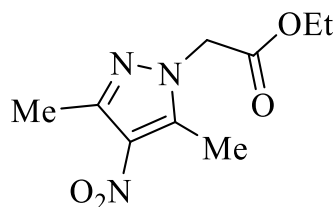
К раствору аминопиразола **13** (0.20 г, 1.02 ммоль) в 10 мл CHCl_3 прибавляли 0.16 г (2.03 ммоль) пиридина, затем по каплям вводили 0.21 г (1.52 ммоль) бензоилхлорида. Реакционную массу перемешивали 1 ч при комнатной температуре, после чего прибавляли 50 мл раствора NaHCO_3 (5 %) и перемешивали смесь 5 мин. Органический слой отделяли, водный слой упаривали, отделяли кристаллы NaCl , затем экстрагировали CHCl_3 (10 мл $\times$ 5). Экстракты объединяли, сушили Na_2SO_4 , и упаривали растворитель при пониженном давлении. Остаток очищали перекристаллизацией из хлороформа. Выход 0.19 г (61 %), белые кристаллы, т. пл. 162-164 °С (CHCl_3). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3265 (NH), 1743 (C=O), 1643 (NHC=O), 1216 (C–O–C). Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 7.89-7.90 (м, $2H_{\text{аром}}$), 7.55-7.58 (м, $1H_{\text{аром}}$), 7.48-7.51 (м, $2H_{\text{аром}}$), 7.25 (уш. с, 1H, NH), 4.78 (с, 2H, $N-\underline{CH}_2$), 4.22 (к, $J = 7.1$ Гц, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 2.18 (с, 3H, $\text{Pyr}\underline{CH}_3$), 2.17 (с, 3H, $\text{Pyr}\underline{CH}_3$), 1.29 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 168.2 (C=O), 166.7 (C=O), 145.1, 136.5, 134.3, 132.1, 128.9, 127.4, 115.4, 62.0 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 51.1 ($N-\underline{CH}_2$), 14.3 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 11.5 ($\text{Pyr}\underline{CH}_3$), 9.8 ($\text{Pyr}\underline{CH}_3$). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 301 (53.5) $[\text{M}]^+$, 228 (19), 196 (32), 105 (100), 77 (25). Вычислено, %: С 63.77; Н 6.36; N 13.94. $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3$. Найдено, %: С 63.95; Н 6.34; N 13.92.

Этил-2-(3,5-диметил-4-((4-нитробензилиден)амино)-1H-пиразол-1-ил)ацетат (17).



К раствору аминопиразола **13** (0.20 г, 1.02 ммоль) в 5 мл EtOH прибавляли *n*-нитробензальдегид (0.15 г, 1.02 ммоль). Реакционную массу кипятили 1 ч, выпавший осадок отфильтровывали и промывали холодным EtOH (2 мл). Аналитический образец получен перекристаллизацией из EtOH. Выход 0.19 г (56 %), желтые кристаллы, т. пл. 163-165 °С (EtOH). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1738(C=O), 1516 (NO_2), 1224 (C—O—C), 1347 (NO_2). Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 8.28-8.29 (м, $2\text{H}_{\text{аром}}$), 8.61 (с, 1H, NCH), 7.99-8.00 (м, $2\text{H}_{\text{аром}}$), 4.80 (с, 2H, N-CH $_2$), 4.25 (к, $J = 7.1$ Гц, 2H, CH $_3$ CH $_2$ O), 2.43 (с, 3H, PygCH $_3$), 2.38 (с, 3H, PygCH $_3$), 1.30 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H, CH $_3$ CH $_2$ O). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 167.8 (C=O), 152.0 (NCH), 148.7, 143.2, 141.0, 137.3, 129.3, 128.3, 124.1, 62.1 (CH $_3$ CH $_2$ O), 51.0 (N-CH $_2$), 14.3 (CH $_3$ CH $_2$ O), 14.3 (PygCH $_3$), 9.4 (PygCH $_3$). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 330 (33) $[\text{M}]^+$, 257 (38), 182 (100), 129 (50), 55 (41). Вычислено, %: C 58.17; H 5.49; N 16.96. $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_4$. Найдено, %: C 58.27; H 5.48; N 16.99.

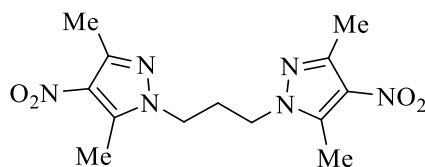
Этил-2-(3,5-диметил-4-нитро-1H-пиразол-1-ил)ацетат (18).



Нитрозопиразол **8ag** (0.21 г, 1 ммоль) растворяли в 5 мл AcOH и прибавляли 5 мл H_2O_2 (35 %). Реакционную массу перемешивали 2.5 ч при 50 °С до исчезновения зеленой окраски, разбавляли 50 мл H_2O и экстрагировали CHCl_3 (10 мл $\times$ 5). Экстракты объединяли, сушили Na_2SO_4 , концентрировали при

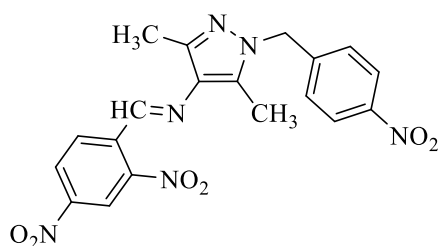
пониженном давлении и перекристаллизовывали остаток из гексана. Выход 0.136 г (60 %), светло-желтые кристаллы, т. пл. 71-72 °С (гексан). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1727 (C=O), 1565, 1356 (NO_2), 1240 (C–O–C). Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 4.82 (с, 2H, N-CH $_2$), 4.26 (к, 2H, $J = 7.1$ Гц, CH $_3$ CH $_2$ O), 2.59 (с, 3H, PyrCH $_3$), 2.52 (с, 3H, PyrCH $_3$), 1.30 (т, 3H, $J = 7.1$ Гц, CH $_3$ CH $_2$ O). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 166.5 (C=O), 146.8, 141.7, 131.8, 62.6 (CH $_3$ CH $_2$ O), 51.2 (N-CH $_2$), 14.2 (CH $_3$ CH $_2$ O), 14.2 (PyrCH $_3$), 11.8 (PyrCH $_3$). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 227 (38) $[\text{M}]^+$, 154 (100), 137 (63), 55 (14). Вычислено, %: С 47.57; Н 5.77; N 18.49. $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_4$. Найдено, %: С 47.68; Н 5.76; N 18.46.

1,3-Бис(3,5-диметил-4-нитро-1H-пиразол-1-ил)пропан (19).



Бис(4-нитропиразол) **11a** (0.29 г, 1 ммоль) растворяли в 14 мл AcOH и прибавляли 13 мл H_2O_2 (35 %). Реакционную массу перемешивали 1.5 ч при 50 °С, разбавляли насыщенным водным раствором NaCl (140 мл). Образовавшийся осадок отфильтровывали и высушивали на воздухе. Выход 0.27 г (84 %), светло-желтый порошок, т. пл. 146-148 °С. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1561, 1350 (NO_2). Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 4.06-4.09 (м, 4H, N,N'-CH $_2$), 2.61 (с, 6H, PyrCH $_3$), 2.48 (с, 6H, PyrCH $_3$), 2.40-2.45 (м, 2H, CH $_2$ CH $_2$ CH $_2$). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 146.5, 140.3, 131.4, 46.3 (N,N'-CH $_2$), 28.6 (CH $_2$ CH $_2$ CH $_2$), 14.2 (PyrCH $_3$), 11.5 (PyrCH $_3$). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 322 (5) $[\text{M}]^+$, 305 (19), 181 (18), 168 (100), 154 (69), 55 (18). Вычислено, %: С 48.44; Н 5.63; N 26.07. $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{O}_4$. Найдено, %: С 48.56; Н 5.62; N 26.10.

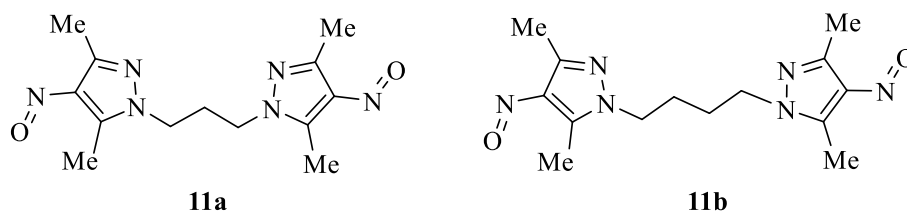
N-(3,5-Диметил-1-(4-нитробензил)-1H-пиразол-4-ил)-1-(2,4-динитрофенил)метанимин (20).



К суспензии нитрозопиразола **8aj** (0.26 г, 1 ммоль) в 5 мл EtOH прибавляли K_2CO_3 (0.14 г, 1 ммоль) и 2,4-динитротолуол (0.18 г, 1 ммоль). Реакционную массу перемешивали 1.5 ч при кипячении, затем упаривали растворитель при пониженном давлении, остаток хроматографировали (силикагель, элюент: гексан-этилацетат (градиент 50:15-50:20). Выход 0.14 г (33 %), желтые кристаллы, т. пл. 192-194 °С (разл.). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1550, 1528, 1364, 1351 (NO_2). Спектр ЯМР 1H (600 МГц, $CDCl_3$), δ , м.д.: 9.11 (с, 1 $H_{аром}$), 8.89 (с, 1 H , $N=CH$), 8.56-8.58 (м, 1 $H_{аром}$), 8.49-8.50 (м, 1 $H_{аром}$), 8.22 (д, $J = 8.6$ Гц, 2 $H_{аром}$), 7.34 (д, $J = 8.5$ Гц, 2 $H_{аром}$), 5.44 (с, 2 H , $N-CH_2$), 2.53 (с, 3 H , $PygCH_3$), 2.40 (с, 3 H , $PygCH_3$). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, $CDCl_3$), δ , м.д.: 148.7, 148.0, 143.2, 141.1, 138.0, 135.6, 131.6, 130.5, 130.2, 127.9, 127.3, 124.4, 120.4, 52.4 ($N-CH_2$), 13.6 ($PygCH_3$), 9.6 ($PygCH_3$). Вычислено, %: С 53.78; Н 3.80; N 19.80. $C_{19}H_{16}N_6O_6$. Найдено, %: С 53.87; Н 3.81; N 19.76.

3.5. Исследование бис(4-нитрозопиразол-1-ил)алканов в качестве добавок к клеевым композициям

В качестве отвердителя и модификатора адгезии в клеевой композиции на основе хлоропренового каучука использовали динитрозосоединения **11a** и **11b**:



Изготовление и испытание клеевых резин

Для создания клеевой композиции изготавливали резиновую смесь, которая обеспечивает соединение различных слоев многослойного изделия через клеевую пленку в процессе вулканизации. Для проведения сравнительных испытаний были изготовлены и вулканизованы резиновые смеси предлагаемой и известной композиций (прототип). Состав клеевых композиций приведен в таблице 3.1.

Таблица 3.1 – Состав известной и предлагаемой резиновых смесей

Наименование ингредиента	Содержание мас.ч. на 100 мас.ч. каучука						
	Известная клеевая композиция (прототип)	Предлагаемая клеевая композиция					
		1	2	3	4	5	6
Хлоропреновый каучук	100	100	100	100	100	100	100
Оксид цинка	5.0	7	6	5	7	6	5
Оксид магния	-	4	5	6	4	5	6
Коллоидная кремниевая к-та	50	20	18	15	20	18	15
Молекулярный комплекс резорцина с уротропином, со стабилизатором и пластификатором, РУ-Д	50	-	-	-	-	-	-
Соединение 11a	-	5	10	15	-	-	-
Соединение 11b	-	-	-	-	5	10	15

Резиновые смеси изготавливали стандартным способом на вальцах [238]. В начале на вальцах обрабатывали хлоропреновый каучук, затем последовательно в три этапа вводили по 1/3 части коллоидной кремнекислоты, далее - окись цинка, окись магния, и в конце - отвердитель 1,3-бис(3,5-диметил-4-нитрозо-1*H*-пиразол-1-ил)пропан **11a** (Таблица 3.1, композиции 1-3) или 1,4-бис(3,5-диметил-4-нитрозо-1*H*-пиразол-1-ил)бутан **11b** (Таблица 3.1, композиции 4-6). Полученную массу тщательно перемешивали, после чего выгружали и охлаждали. Резиновые смеси вулканизовали в течение 40 мин при 143 °С. Образцы полученных резин подвергали испытаниям на термическое старение при температуре 125 °С в течение 24 ч по ГОСТ 9.024-74 и набухание в агрессивных средах по ГОСТ 9.030-74. Результаты испытаний представлены в таблице 3.2.

Изготовление и испытание клеевых композиций

Технологический процесс приготовления предлагаемой клеевой композиции заключается в следующем: расчетное количество подготовленной резиновой смеси (Таблица 3.1) загружают в клеешалку, куда помещают

этилацетат с предварительно распределенными в нем канифолью и бутилфенолформальдегидной смолой.

Таблица 3.2 – Изменение показателей вулканизатов клеевых резиновых смесей

Показатели	Известная клеевая композиция (прототип)	Предлагаемая клеевая композиция					
		1	2	3	4	5	6
Изменение показателя после термического старения (125 °С в течение 24 ч), %							
- по условной прочности	-80	-41	-40	-40	-32	-40	-38
- по относительному удлинению	-49	-30	-31	-30	-30	-32	-35
Потеря массы вулканизатов при температуре 20 °С в агрессивных средах, %							
в агрессивных средах, %							
нефть	15.5	10.2	8.5	7.9	11.0	9.3	8.5
нефрас	20.0	15.8	14.0	12.4	16.0	15.5	14.0
дизельное топливо Л-02-04	50.0	29.6	26.2	22.2	29.7	27.6	25.0

После набухания смеси в течение 3-4 ч добавляли остаток этилацетата, нефрас и перемешивали в течение 2.0-2.5 ч.

По приведенному технологическому процессу изготовлены полные составы предлагаемой клеевой композиции, отличающиеся количественным соотношением компонентов (Таблица 3.3). Для сравнения готовили известную клеевую композицию (прототип) по методике [238].

Детали из резиновых смесей на основе исследуемых каучуков и синтетического корда, обрезиненного резиновой смесью на основе каучуков общего назначения, промазывали клеевой композицией с последующей просушкой в течение 4-5 мин и затем из этих деталей собирали многослойное

резиновое или резинокордное изделие и вулканизовали при 143-163 °С в течение 30-60 мин.

Таблица 3.3 – Состав известной и предлагаемой клеевой композиции^[a]

Наименование ингредиента	Содержание мас.ч. на 100 мас.ч. каучука						
	Известная клеевая композиция (прототип)	Предлагаемая клеевая композиция					
		1	2	3	4	5	6
Хлоропреновый каучук	100	100	100	100	100	100	100
Оксид цинка	5.0	7	6	5	7	6	5
Оксид магния	-	4	5	6	4	5	6
Коллоидная кремниевая кислота	50	20	18	15	20	18	15
Молекулярный комплекс резорцина с уротропином, со стабилизатором и пластификатором, РУ-Д	50	-	-	-	-	-	-
Соединение 11a	-	5	10	15	-	-	-
Соединение 11b	-	-	-	-	5	10	15
Нефрас	285	300	285	250	300	285	250
Этилацетат	365	350	380	400	350	380	400

^[a]Заявленные пределы компонентов обусловлены тем, что при увеличении или уменьшении указанных дозировок адгезионная прочность при склеивании снижается.

Таблица 3.4 – Результаты испытаний

Показатели	Известная клеевая композиция (прототип)	Предлагаемая клеевая композиция					
		1	2	3	4	5	6
1. Прочность связи резиновой смеси (основа БНКС-26АМН) к корду 35КНТС (капроновый), обрезиненному резиновой смесью на основе 100 мас.ч. СКИ-3, кН/м	5.6	11.5	13.6	13.8	11.4	14.7	13.0

Продолжение таблицы 3.4

Показатели	Известная клеевая композиция (прототип)	Предлагаемая клеевая композиция					
		1	2	3	4	5	6
2. Прочность связи резиновой смеси на основе ГБНК Тербан С-3446 к корду Русар-75К (арамидный), кН/м	6.9	9.5	10.0	9.6	9.4	9.6	9.5
3. Прочность связи: резина на основе ГБНК Тербан С-3446 – резина на основе СКИ-3, кН/м	8.4	18.3	20.4	19.8	19.0	21.0	20.1

В таблице 3.4 представлены результаты испытаний прочности связи между слоями для различных субстратов по ГОСТ 6768-75.

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 ^{13}C , методами корреляционной ЯМР ^1H - ^{13}C 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.

Список литературы

1. Bennani, F.E. Overview of recent developments of pyrazole derivatives as an anticancer agent in different cell line / F.E. Bennani, L. Doudach, Y. Cherrah, Y. Ramli, K. Karrouchi, M. Ansar, M.E.A. Faouzi // *Bioorganic Chemistry*. – 2020. – V. 97. – P. 103470.
2. Dummer, R. Overall survival in patients with BRAF-mutant melanoma receiving encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial / R. Dummer, P. A. Ascierto, H.J. Gogas, A. Arance, M. Mandala, G. Liskay, C. Garbe, D. Schadendorf, I. Krajsova, R. Gutzmer, V.C. Sileni, C. Dutriaux, J.W.B. de Groot, N. Yamazaki, C. Loquai, L.A. Moutouhde Parseval, M.D. Pickard, V. Sandor, C. Robert, K.T. Flaherty // *Lancet Oncol.* – 2018. – V. 19. – P. 1315-1327.
3. Miller, Z. Proteasome Inhibitors with Pyrazole Scaffolds from Structure-Based Virtual Screening / Z. Miller, K.S. Kim, D.M. Lee, V. Kasam, S.E. Baek, K.H. Lee, Y.Y. Zhang, L.Ao, K. Carmony, N.R. Lee, S. Zhou, Q. Zhao, Y. Jang, H.Y. Jeong, C.G. Zhan, W. Lee, D.E. Kim, K.B. Kim // *J. Med. Chem.* – 2015. – V. 58. – P. 2036-2041.
4. Lato, A.M. Stereoisomers of an Aryl Pyrazole Glucocorticoid Receptor Agonist Scaffold Elicit Differing Anti-inflammatory Responses / A.M. Lato, S.J. Burke, M.P. Ducote, B.J. Kennedy, J.J. Collier, S.R. Campagna // *ACS Med. Chem. Lett.* – 2022. – V. 13. – P. 1493-1499.
5. Wang, Y. Discovery of a Series of 5-Amide-1H-pyrazole-3-carboxyl Derivatives as Potent P2Y₁₄R Antagonists with Anti-Inflammatory Characters / Y. Wang, M. Zhou, T. Ye, P. Wang, R. Lu, Y. Wang, C. Liu, W. Xiao, J. Li, Z. Meng, L. Xu, Q. Hu, C. Jiang // *J. Med. Chem.* – 2022. – V. 65. – P. 15967-15990.
6. Surendra Kumar, R. Anti-inflammatory and antimicrobial activities of novel pyrazole analogues / R. Surendra Kumar, I.A. Arif, A. Ahamed, A. Idhayadhulla // *Saudi J. Biol. Sci.* – 2016. – V. 23. – P. 614-620.

7. Jia, H. Design, synthesis and evaluation of pyrazole derivatives as non-nucleoside hepatitis B virus inhibitors / H. Jia, F. Bai, N. Liu, X. Liang, P. Zhan, C. Ma, X. Jiang, X. Liu // *Eur. J. Med. Chem.* – 2016. – V. 123. – P. 202-210.
8. Da Costa, L. Structure-Based Drug Design of Potent Pyrazole Derivatives against Rhinovirus Replication / L. Da Costa, E. Scheers, A. Coluccia, A. Casulli, M. Roche, C. Di Giorgio, J. Neyts, T. Terme, R. Cirilli, G. La Regina, R. Silvestri, C. Mirabelli, P. Vanelle // *J. Med. Chem.* – 2018. – V. 61. – P. 8402-8416.
9. Yang, G. Study of the in vivo antiviral activity against TMV treated with novel 1-(t-butyl)-5-amino-4-pyrazole derivatives containing a 1,3,4-oxadiazole sulfide moiety / G. Yang, H. Zheng, W. Shao, L. Liu, Z. Wu // *Pestic. Biochem. Physiol.* – 2021. – V. 171. – P. 104740.
10. Mert, S. Synthesis, structure-activity relationships, and in vitro antibacterial and antifungal activity evaluations of novel pyrazole carboxylic and dicarboxylic acid derivatives / S. Mert, R. Kasimoğullari, T. Iça, F. Çolak, A. Altun, S. Ok // *Eur. J. Med. Chem.* – 2014. – V. 78. – P. 86-96.
11. El Shehry, M.F. Quinoline derivatives bearing pyrazole moiety: Synthesis and biological evaluation as possible antibacterial and antifungal agents / M.F.E. Shehry, M.M. Ghorab, S.Y. Abbas, E.A. Fayed, S.A. Shedid, Y.A. Ammar // *Eur. J. Med. Chem.* – 2018. – V. 143. – P. 1463-1473.
12. Wang, X. Expedient discovery for novel antifungal leads targeting succinate dehydrogenase: Pyrazole-4-formylhydrazide derivatives bearing a diphenyl ether fragment / X. Wang, A. Wang, L. Qiu, M. Chen, A. Lu, G. Li, C. Yang, W.J. Xue // *Agric. Food Chem.* – 2020. – V. 68. – P. 14426-14437.
13. Yu, G. Synthesis and insecticidal activity of novel diacylhydrazines derivatives containing a N-pyrazolepyrazole moiety / G. Yu, L. Luo, S. Chen, F. He, Y. Xie, D. Luo, W. Xue, J. Wu // *ChemistrySelect.* – 2018. – V. 3. – P. 10991-10995.
14. Zhao, Y. Synthesis, Insecticidal Activities, and Structure–Activity Relationship of Phenylpyrazole Derivatives Containing a Fluoro-Substituted Benzene Moiety / Y. Zhao, L. Gao, Z. Li, Y. Li, H. Li, P. Sun, F. Meng, Y. Zhang, Y. Xie,

B. Sun, S. Zhou, Y. Ma, L. Xiong, N. Yang // J. Agric. Food Chem. – 2020. – V. 68. – P. 11282-11289.

15. Ansari, A. Review: biologically active pyrazole derivatives / A. Ansari, A. Ali, M. Asif, S. Shamsuzzaman // New Journal of Chemistry. – 2017. – V. 41, №. 1. – P. 16-41.

16. Karrouchi, K. Synthesis and Pharmacological Activities of Pyrazole Derivatives: A Review / K. Karrouchi, S. Radi, Y. Ramli, J. Taoufik, Y. Mabkhot, Faiz Al-aizari, M. Ansar // Molecules. – 2018. – V. 23, №. 1. – P. 134.

17. Faria, J.V. Recently reported biological activities of pyrazole compounds / J.V. Faria, P.F. Vegi, A.G.C. Miguita, M.S. dos Santos, N. Boechat, A.M.R. Bernardino // Bioorg. Med.l Chem. – 2017. – V. 25, №. 21. – P. 5891-5903.

18. Vaidya, A.B. Pyrazoleamide compounds are potent antimalarials that target Na^+ homeostasis in intraerythrocytic Plasmodium falciparum / A.B. Vaidya, J.M. Morrissey, Z. Zhang, S. Das, T. M. Daly, T. D. Otto, L.W. Bergman // Nature Comm. – 2014. – V.5, №. 1. – P. 1-10.

19. Hafez, H. Synthesis and Biological Evaluation of N-Pyrazolyl Derivatives and Pyrazolopyrimidine Bearing a Biologically Active Sulfonamide Moiety as Potential Antimicrobial Agent / H. Hafez, A.-R. El-Gazzar // Molecules. – 2016. – V. 21, №. 9. – P. 1156.

20. Wu, Z. In vivo antiviral activity and disassembly mechanism of novel 1-phenyl-5-amine-4-pyrazole thioether derivatives against Tobacco mosaic virus / Z. Wu, W. Yang, S. Hou, D. Xie, J. Yang, L. Liu, S. Yang // Pesticide Biochemistry and Physiology. – 2021. – V. 173. – P. 104771.

21. Aouniti, A. Inhibition of the acid corrosion of iron with new pyrazole derivatives / A. Aouniti, B. Hammouti, M. Brighli, S. Kertit, F. Berhili1, S. El-Kadiri, A. Ramdani // J. Chim. Phys. – 1996. – V. 93. – P. 1262-1280.

22. Tebbji, K. Inhibition effect of two organic compounds pyridine–pyrazole type in acidic corrosion of steel / K. Tebbji, H. Oudda, B. Hammouti, M. Benkaddour, M. El Kodadi, A. Ramdani // Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects. – 2005. – V. 259, №. 1-3. – P. 143-149.

23. Sayed, G.H. Pyrazole, pyrazolone and enaminonitrile pyrazole derivatives: Synthesis, characterization and potential in corrosion inhibition and antimicrobial applications / G.H. Sayed, M.E. Azab, K.E. Anwer, M.A. Raouf, N.A. Negm // *Journal of Molecular Liquids*. – 2018. – V. 252. – P. 329-338.
24. Патент US 3,285,906. Monoazo pyrazole dyes // Kretlow W. H., Park O., Dwyer J. S., Mostek J. L. – №. 3,285,906; заявл. 03.02.1964; опубли. 15.11.1966.
25. Garzon, L.-M. Synthesis of Novel D- π -A Dyes for Colorimetric Cyanide Sensing Based on Hemicyanine-Functionalized N-(2-Pyridyl)pyrazoles / L.-M. Garzon, J. Portilla // *Eur. J. Org. Chem.* – 2019. – P. 7079-7088.
26. Rizk, H.F. Synthesis, fastness properties, color assessment and antimicrobial activity of some azo reactive dyes having pyrazole moiety / H.F. Rizk, S.A. Ibrahim, M.A. El-Borai // *Dyes and Pigments*. – 2015. – V. 112. – P. 86-92.
27. Ciupa, A. Novel pyrazoline and pyrazole «turn on» fluorescent sensors selective for $\text{Zn}^{2+}/\text{Cd}^{2+}$ at λ_{em} 480 nm and $\text{Fe}^{3+}/\text{Fe}^{2+}$ at λ_{em} 465 nm in MeCN / A. Ciupa // *RSC Adv.* – 2024. – V. 14, №. 5. – P. 3519-3524.
28. Willy, B. Rapid One-Pot, Four-Step Synthesis of Highly Fluorescent 1,3,4,5-Tetrasubstituted Pyrazoles / B. Willy, T.J.J. Müller // *Organic Letters*. – 2011. – V. 13, №. 8. – P. 2082-2085.
29. Ren, T. Synthesis and Spectroscopic Properties of Novel Fluorescent Compounds Containing Bis-pyrazole Ring / T. Ren, J. Wang, G. Li, Y. Li // *Journal of Fluorescence*. – 2014. – V. 24, №. 4. – P. 1149-1157.
30. Yet, L. Pyrazoles / L. Yet // *Comprehensive Heterocyclic Chemistry III*. – 2008. – V. 4. – P. 1-141.
31. DeWald, H.A. Pyrazolodiazepines. 1,3-(and 2,3-)Dialkyl-4,6-dihydro-8-arylpyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-5-ones as antianxiety agents / H.A. DeWald, I.C.Nordin, Y.J. L'Italien, R.F. Parcell // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 1973. – V. 16, №. 12. – P. 1346-1354.
32. Hüttel, R. Über Pyrazolyllithium-Verbindungen / R. Hüttel; M.E. Schön // *Ann. Chem.* – 1959. – V. 625, №. 1. – P. 55-65.

33. Vokin, A.I. Solvatochromism of Heteroaromatic Compounds: VI. Comparison of the Empirical and Theoretical Approaches to Description of Solvatochromism in Nonspecific Solvation of Nitropyrroles / A.I. Vokin, A.M. Shulunova, T.N. Aksamentova, L.A. Es'kova, V.N. Elokhina, V.A. Lopyrev, V.K. Turchaninov // *Rus. J. Gen. Chem.* – 2001. – V. 71, №. 1. – P. 137-142.
34. Zhang, Q. Optimization on synthesis process and characterization of 1-methyl-3,4-dinitropyrroles / Q. Zhang, Y. Li, Q. Qiao, H. Ren, Y. Li // *Chin. J. Energ. Mater.* – 2015. – V. 23. – P. 222-225.
35. Witiak, D.T. Product ratio analysis of the reaction of methyl cis- and trans-.beta.-(acetylthio)acrylates with diazomethane / D.T. Witiak, M.C. Lu // *J. Org. Chem.* – 1968. – V. 33, №. 12. – P. 4451-4454.
36. Melani, F. Synthesis and ^{13}C -NMR study of pyrazolo[4,5-c] and pyrazolo[4,3-c]benzazepines / F. Melani, L. Cecchi, G. Palazzino, G. Filacchioni // *J. Heterocyclic Chem.* – 1985. – V. 22, №. 4. – P. 1109-1112.
37. Агтарян, О.С. Структура продуктов реакции пиразолов с акролеином / О.С. Агтарян, С.К. Антаносян, Ф.С. Киноян, Р.А. Тамазян, Г.А. Паносян, С.Г. Мацюян // *ЖОрХ.* – 2006. – Т. 42, №. 12. – С. 1875-1877.
38. Skvortsova, G.G. Reaction of indazole and alkylpyrazoles with acetylene / G.G. Skvortsova, E.S. Domnina, L.A. Shestova // *Chem Heterocycl Compd.* – 1976. – V. 12. – P. 1033-1037.
39. Han, X.A practical and expedient synthesis of 2-heterocycle (C–N bond) substituted 4-oxo-4-arylbutanoates / X.A. Han // *Tetrahedron Letters.* – 2007. – V. 48, №. 16. – P. 2845-2849.
40. Gatta, F. Synthesis of some 1-(dihydroxypropyl)pyrazolo[3,4-d]-pyrimidines and in vivo evaluation of their antileishmanial and antitrypanosomal activity / F. Gatta, F. Perotti, L. Gradoni, M. Gramiccia, S. Orsini, G. Palazzo, V. Rossi // *European Journal of Medicinal Chemistry.* – 1990. – V. 25, №. 5. – P. 419-424.
41. Koval, I.A. Unprecedented copper(ii)-assisted acetal formation of a formyl-substituted bispyrazole. The X-ray structures of copper[1,2-bis(3'-dimethoxymethylpyrazol-1'-yl)ethane] dichloride and dibromide / I.A. Koval,

A.M. Schuitema, W.L. Driessen, J. Reedijk // *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* – 2001. – P. 3663-3667.

42. Ono, Y. Alkylation of pyrazoles with alcohols over zeolites / Y. Ono, Y. Izawa, ZH. Fu // *Catalysis Letters.* – 1997. – V. 47. – P. 251-253.

43. Hasui, T. Discovery of 6-[5-(4-fluorophenyl)-3-methyl-pyrazol-4-yl]-benzoxazin-3-one derivatives as novel selective nonsteroidal mineralocorticoid receptor antagonists / T. Hasui, N. Ohyabu, T. Ohra, K. Fuji, T. Sugimoto, J. Fujimoto, K. Asano, M. Oosawa, S. Shiotani, N. Nishigaki, K. Kusumoto, H. Matsui, A. Mizukami, N. Habuka, S. Sogabe, S. Endo, M. Ono, C.S. Siedem, T.P. Tang, C. Gauthier, Meese D.L.A., S.A. Boyd, S. Fukumoto // *Bioorg. Med. Chem.* – 2014. – V. 22, №. 19. – P. 5428-5445.

44. Gavrilov, A.S. Adamantylazoles: IV Acid-Catalyzed Adamantylation of Pyrazole / A.S. Gavrilov, E.L. Golod, V.V. Kachala, B.I. Ugrak // *Russ. J. Org. Chem.* – 2001. – V. 37, №. 12. – P. 1741-1746.

45. Akhmedov, S.T. Alkylation of B-dicarbonyl compounds by 1,2,3-trihalopropanes as a method for the preparation of beta-substituted furans / S.T. Akhmedov, N.S. Sadykhov, V.M. Ismailov, M.A. Akhundova, M.M. Mamedov, S.I. Kozhushkov, N.S. Zefirov // *Chem. Het. Comp.* – 1987. – V. 22, №. 12. – P. 1291-1295.

46. Yamauchi, K. Esters of phosphorus oxy-acids as alkylating agents. Part II. N-Alkylation of imidazole and related heterocyclic compounds with trialkyl phosphates / K. Yamauchi, M. Kinoshita // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* – 1973. – P. 2506-2508.

47. Meador, R.I.L. Acid Catalyzed N-Alkylation of Pyrazoles with Trichloroacetimidates / R.I.L. Meador, N.A. Mate, J.D. Chisholm // *Organics.* – 2022. – V. 3, №. 2. – P. 111-121.

48. Hayashi, M. Esters of Phosphorus Oxy Acids as Alkylating Agents. IV. N-Alkylation of Imidazole and Its Analogs with Alkyl Esters of Phosphonic and Phosphinic Acids / M. Hayashi, K. Yamauchi, M. Kinoshita // *Bulletin of the Chemical Society of Japan.* – 1976. – V. 49, №. 1. – P. 283-284.

49. Roman, Gh. N-Alkylation of pyrazoles with Mannich bases derived from ortho-hydroxyacetophenones / Gh. Roman, E. Comanita, B. Comanita /// Khim. Geterotsikl. Soedin. – 2002. – V. 9. – P. 1228-1232.
50. Grimmett, M.R. Dinitration of 1-Methylpyrazole: 1-Methyl-3,4-dinitropyrazole / M.R. Grimmett, K.H.R. Lim // Aust. J. Chem. – 1978. – V. 31. – P. 689-691.
51. Вокин, А.И. Сольватохромия гетероароматических соединений: VI. Сравнение эмпирического и теоретического подходов к описанию сольватохромии при неспецифической сольватации нитропиразолов / А.И. Вокин, А.М. Шулунова, Т.Н. Аксаментова, Л.А. Еськова, В.Н. Елохина, В.А. Лопырев, В.К. Турчанинов // ЖОХ. – 2001. – Т. 71, №. 1. – С. 150-156.
52. Comrie, A.M. 3,4,5-Triphenylpyrazoles / A.M. Comrie // J. Chem. Soc. C: Organic. – 1971. – P. 2807-2810.
53. Bernard, M.K. Azole, 26. Stellvertretende nucleophile Substitution von Wasserstoff in Nitropyrazolderivaten / M.K. Bernard, B. Szafran, U. Wrzeciono, M. Małkośa // Ann. Chem. – 1989. – V. 6. – P. 545-549.
54. Reimlinger, H. Additionen des Pyrazols an aktivierte Mehrfachbindungen, I / H. Reimlinger, J.F.M. Oth // Chem. Ber. – 1964. – V. 97, №. 2. – P. 331-338.
55. Wiley, R.H. Conjugate Addition Reactions of Azoles. II. 1,2,4-Triazole, Tetrazole, Nitropyrazoles and Benzotriazole / R.H. Wiley, N.R. Smith, D.M. Johnson, J. Moffat // J. Am. Chem. Soc. – 1955. – V. 77. – P. 2572-2573.
56. Giles, D. Some iodinated pyrazole derivatives / D. Giles, E.W. Parnell, J.D. Renwick // J. Chem. Soc. C. – 1966. – P. 1179-1184.
57. Grandberg, I.I. Investigation of pyrazoles. 38. Synthesis of 5-aminopyrazoles and their sulfamide derivatives / I.I. Grandberg, A.N. Kost // Zh. Obshch. Khim. – 1961. – V. 31, №. 11. – P. 3700-3705.
58. Аттарян, О.С. Цианоэтилирование пиразолов в условиях межфазного катализа и гидрирование продуктов цианоэтилирования / О.С. Аттарян, А.О. Балтаян, К.С. Бадалян, Г.Г. Минасян, С.Г. Мацоян // ЖОХ. – 2006. – Т. 76, №. 7. – С. 1182.

59. Auwers, K.v. Über die Isomerie-Verhältnisse in der Pyrazol-Reihe, IX.: Über 1.3- und 1.5-Dialkyl-pyrazole und verwandte Verbindungen / K.v. Auwers, H. Hollmann // Chem. Ber. – 1926. – V. 59, №. 6. – P. 1282-1302.
60. Auwers, K.v. Weitere Beobachtungen über Alkylierung und Acylierung von Pyrazolen / K.v. Auwers, T. Breyhan // Journal Für Praktische Chemie. – 1935. – V. 143, №. 10-12. – P. 259-280.
61. Rojahn, C.A. Über die Isomerie-Verhältnisse in der Pyrazol Reihe / C.A. Rojahn // Ber. – 1926. – V. 59, №. 4. – P. 607-611.
62. Knorr, L. Ueber die Condensation von Methylhydrazin mit β -Diketonen / L. Knorr // Ann. Chem. – 1894. – V. 279, №. 1-2. – P. 232-236.
63. Auwers, K.v. Über N-Alkyl- und N-Acylderivate von Methylpyrazolen / v.K. Auwers, W. Daniel // Journal Für Praktische Chemie. – 1925. – V. 110, №. 1. – P. 235-263.
64. Kost, A.N. Progress in Pyrazole Chemistry / A. N. Kost, I.I. Grandberg // Adv. Het. Chem. – 1966. – P. 347-429.
65. Auwers, K.v. Über die Isomerie-Verhältnisse in der Pyrazol-Reihe, VIII.: Über das 3(5)-Methyl-5(3)-phenyl-pyrazol / K. v. Auwers, H. Stuhlmann // Ber. Chem. – 1926. – V. 59, №. 5. – P. 1043-1055.
66. Auwers, K.v. Über die Isomerie-Verhältnisse in der Pyrazol-Reihe, XI.: Über Alkylderivate des 3(5)-Phenyl-pyrazols / K.v. Auwers, C. Mausolf // Ber. Chem. – 1927. – V. 60, №. 8. – P. 1730-1736.
67. Auwers, K.v. Zur Tautomerie der Pyrazole / K.v. Auwers // Ann. Chem. – 1934. – V. 508, №. 1. – P. 51-58.
68. Solomons, T.W.G. The Diazapentalene System. 1-Benzoyl-2-phenylpyrazolo 1,2-a pyrazole Derivatives / T.W.G. Solomons, F.W. Fowler, J. Calderazzo // J. Am. Chem. Soc. – 1965. – V. 87, №. 3. – P. 528-531.
69. Cabildo, P. Regioselective adamantylation of N-unsubstituted pyrazole derivatives / P. Cabildo, R.M. Claramunt, I. Forfari, J. Elguero // Tetrahedron Lett. – 1994. – V. 35, № 1. – P. 183-184.

70. Cabildo, P. Adamantylation of unsubstituted pyrazole derivatives: mechanistic and structural studies / P. Cabildo, R.M. Claramunt, I. Forfar, C. Foces-Foces, A.L. Llamas-Saiz, J. Elguero // *Heterocycles*. – 1994. – V. 37, №. 3. – P. 1623-1636.
71. Grimmett, M.R. The N-Alkylation and N-Arylation of Unsymmetrical Pyrazoles / M.R. Grimmett, K.H.R. Lim, R.T. Weavers // *Aust. J. Chem.* – 1979. – V. 32. – P. 2203-2213
72. Далингер, И.Л. N-Алкилирование и N-аминирование изомерных нитропроизводных 3-метил-4-(1H-пиразол-3(5)-ил)фуразана / И.Л. Далингер, А.В. Корманов, И.А. Вацадзе, Т.К. Шкинева, А.М. Козеев, Б.Б. Аверкиев, А.Б. Шереметев // *Хим. гетероцикл. соед.* – 2015. – Т. 51, №. 9. – С. 819-828.
73. Askew, B.C. Non-peptide glycoprotein IIb/IIIa inhibitors. 17. Design and synthesis of orally active, long-acting non-peptide fibrinogen receptor antagonists / B.C. Askew, R.A. Bednar, B. Bednar, D.A. Claremon, J.J. Cook, C.J. McIntyre, C.A. Hunt, R.J. Gould, R.J. Lynch, J.J. Lynch Jr, S.L. Gaul, M.T. Stranieri, G.R. Sitko, M.A. Holahan, J.D. Glass, T. Hamill, L.M. Gorham, T. Prueksaritanont, J.J. Baldwin, G.D. Hartman // *J. Med. Chem.* – 1997. – V. 40, №. 12. – P.1779-1788.
74. Surase, Y.B. Identification and synthesis of novel inhibitors of mycobacterium ATP synthase / Y.B. Surase, K. Samby, S.R. Amale, R. Sood, K.P. Purnapatre, P.K. Pareek, A.K. Verma // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2017. – V. 27, №. 15. – P. 3454-3459.
75. Iturrino, L. Synthesis, cytostatic and trichomonacide activities of 3,5-bis-(halomethyl)pyrazoles / L. Iturrino, P. Navarro, M. I. Rodríguez-Franco, M. Contreras, J. Escario, A. Martinez, M. del R. Pardo // *Eur. J. Med. Chem.* – 1987. – V. 22, №. 5. – P. 445-451.
76. Иванова, А.Е. Синтез полифторалкилсодержащих 1-(4-ацетоксибутил)- и 1-(4-гидроксибутил)пиразолов и их туберкулостатическая активность / А.Е. Иванова, О.Г. Худина, Я.В. Бургарт, В.И. Салоутин, М.А. Кравченко // *Изв. РАН. Сер. хим.* – 2011. – №. 11. – С. 2349-2353.

77. Иванова, А.Е. Синтез и антибактериальная активность N-алкилзамещенных 4-арилдiazенилпиразолов / А.Е. Иванова, Я.В. Бургарт, В.И. Салоутин // Хим. гетероцикл. соед. – 2013, №. 8. – С. 1212-1220.
78. Morimoto, K. Synthesis of Fluoromethyl, Difluoromethyl and Trifluoromethyl Analogues of Pyrazosulfuron-ethyl as Herbicides / K. Morimoto, K. Makino, S. Yamamoto, G. Sakata // J. Heterocyclic Chem. – 1990. – V. 27. – P. 807.
79. Iaroshenko, V.O. Regioselective and Guided C–H Activation of 4-Nitropyrazoles / V.O. Iaroshenko, A. Gevorgyan, O. Davydova, A. Villinger, P. Langer // J. Org. Chem. – 2014. – V. 79, №. 7. – P. 2906-2915.
80. Zalaru, C. Pharmacologically active 2-(1H-pyrazol-1-yl)acetamides / C. Zalaru, F. Dumitrascu, C. Draghici, E. Cristea, I. Tarcomnicu // Arkivoc. – 2009. – V. 2. – P. 308-314.
81. Патент US 4066776A. Anti-bacterial compositions containing certain 3-nitropyrazoles // Jones R.G, Terando N.H. – № 4066776; заявл. 18.06.1976; опубл. 03.01.1978.
82. Ivachtchenko, A.V. Synthesis of pinacol esters of 1-alkyl-1H-pyrazol-5-yl- and 1-alkyl-1H-pyrazol-4-ylboronic acids / A.V. Ivachtchenko, D.V. Kravchenko, V.I. Zheludeva, D.G. Pershin // J. Heterocyclic Chem. – 2004. – V. 41, №. 6. – P. 931-939.
83. Starks, C.M. Phase-Transfer Catalysis Reaction with Strong Bases. / C.M. Starks, C.L. Liotta, M.E. Halpern // Springer, Dordrecht. – 1994. – V. 8. – P. 383-451.
84. Cuadro, A.M. Synthesis of N-(Aminoethyl) Azoles Under Phase Transfer Catalysis / A.M. Cuadro, M.P. Matia, J.L. Garcia, J.J. Vaquero, J. Alvarez-Builla // Synth. Comm. – 1991. – V. 21, №. 4. – P. 535-544.
85. Lee, H.M. Synthesis and structural characterization of metal complexes based on pyrazole/imidazolium chlorides / H.M. Lee, P.L. Chiu, C.-H. Hu, C.-. Lai, Y.-C. Chou // Journal of Organometallic Chemistry. – 2005. – V. 690, №. 2. – P. 403-414.

86. Neto, C. Novel estradiol based metal complexes of Tc-99m / C. Neto, M. C. Oliveira, L. Gano, F. Marques, T. Thiemann, I. Santos // *J. Inorg. Biochem.* – 2012. – V. 111. – P. 1-9.
87. Патент US WO2013/19690A1 МПК A01N43/38. Small molecule inhibitors of IL-6 and uses thereof // Fuchs J., Li C., Li P. K., Lin J. – № WO2013/19690A1; заявл. 29.07.2012; опубл. 07.02.2013.
88. Attarian, O.S. Synthesis of N-vinylpyrazoles / O.S. Attarian, S.G. Matsoyan, S.S. Martirosyan // *Chem. Het. Comp.* – 2005. – V. 41, №. 4. – P. 452-455.
89. Аттарян, О.С. Синтез 1-(2-аминоэтил)пиразолов в условиях межфазного катализа / О.С. Аттарян, А.О. Балтаян, Р. Е. Сагателян, К. Ц. Такмазян // *Журн. общей химии.* – 2008. – Т. 78, №. 1. – С. 144-146.
90. Baltayan, A.O. Alkylation of pyrazoles with ethylene chlorohydrin under phase transfer catalysis / A.O. Baltayan, V.I. Rstakyan, S.K. Antanosyan, F.S. Kinoyan, O.S. Attaryan, G.V. Asratyan // *Russ. J. Gen. Chem.* – 2009. – V. 79, №. 11. – P. 2417-2419.
91. Патент CN 108863936A. МПК C07D231/12. Pyrazole N-alkylation method2018-11-23 // Yongjun Q. – № 108863936; заявл. 28.06.2018; опубл. 23.11.2018.
92. Diez-Barra, E. Synthesis of N-alkylpyrazoles by phase transfer catalysis without solvent / E. Diez-Barra, A. de la Hoz, A. Sanchez-Migallon, J. Tejeda // *Synth. Comm.* – 1990. – V. 20, №. 18. – P. 2849-2853.
93. Bogdal, D. Remarkable fast N-alkylation of azaheterocycles under microwave irradiation in dry media / D. Bogdal, J. Pielichowski, K. Jaskot // *Heterocycles.* – 1997. – V. 45, №. 4. – P. 715-722.
94. Potapov, A.S. Synthesis of 1-ethylpyrazole-4-carbaldehydes, 1,1'-methylenebis(3,5-dimethylpyrazole-4-carbaldehyde), and Schiff bases derived therefrom / A.S. Potapov, A.I. Khlebnikov, V.D. Ogorodnikov // *Russ. J. Org. Chem.* – 2006. – V. 42, №. 4. – P. 550-554.

95. Papernaya, L.K. 2-(Pyrazol-4-yl)-1,3-oxaselenolanes from Pyrazole Carbaldehydes and 2-Selanyl-1-ethanol / L.K. Papernaya, A.A. Shatrova, E.P. Levanova, A.I. Albanov, L.V. Klyba, E.V. Rudyakova, G.G. Levkovskaya // *Heteroatom Chemistry*. – 2014. – V. 26, №. 1. – P. 5-11.
96. He, T. Pyrazolium-based electrolyte for solid-state dye-sensitized solar cells with high fill factor and open-circuit voltage / T. He, Y. F. Wang, J. H. Zeng // *J. Mat. Chem. C*. – 2016. – V. 4, №. 35. – P. 8235-8244.
97. Патент CN 107501181A. МПК B01J31/02. Protonated alkylpyrazole ionic liquid and method using same for synthesizing cyclic carbonate // Tiegang R., Tengfei W., Yuan M., Jingshun Z., Jinglai Z., Li W. – № 107501181; заявл. 05.09.2017; опубли. 22.12.2017.
98. Jones, R. G. The Synthesis of Some Amines and Amino Acids Containing the Pyrazole Nucleus / R. G. Jones // *J. Am. Chem. Soc.* – 1949. – V. 71, №. 12. – P. 3994-4000.
99. Jones, R. G. Substituted β -aminoethylpyrazoles / R. G. Jones, M. J. Mann, K. C. McLaughlin // *J. Org. Chem.* – 1964. – V. 19. – P. 1428-1434.
100. Michaelis, A. Über 1-Säurederivate des 3-Methyl- und 3-Phenyl-5-chlorpyrazols / A. Michaelis, O. Schmidt // *Chem. Ber.* – 1910. – V. 43, №. 2. – P. 2116-2120.
101. Eidebenz, E. Über Pyrazol-karbonsäure-amide. *Archiv Der Pharmazie* / E. Eidebenz, K. Koulen // *Archiv der Pharmazie*. – 1943. – V. 281, №. 4. – P. 171-185.
102. Gelin, S. Synthesis of the N-alkyl isomers of 4-ethoxycarbonyl-or-acetyl-3(5)-alkyl-or-aryl-5(3)-acylpyrazoles from 3(2H)-furanones. Structure determination / S. Gelin, R. Gelin, D. Hartmann // *J. Org. Chem.* – 1978. – V. 43, №. 13. – P. 2665-2670.
103. Montoya, V. Regioselective formation of N-alkyl-3,5-pyrazole derived ligands. A synthetic and computational study / V. Montoya, J. Pons, V. Branchadell, J. Ros // *Tetrahedron*. – 2005. – V. 61, №. 52. – P. 12377-12385.
104. Ferroni; M. *Arzneimittel-Forschung* / M. Ferroni, O. Simoni, Bottura, G. Bardi // *Drug Research*. – 1990. – V. 40, №. 6. – P. 705-709.

105. Palle, V.P. Structure–affinity relationships of the affinity of 2-pyrazolyl adenosine analogues for the adenosine A_{2A} receptor / V.P. Palle, E.O. Elzein, S.A. Gothe, Z. Li, Z. Gao, S. Meyer, J.A. Zablocki // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2002. – V. 12, №. 20. – P. 2935-2939.
106. Malamas, M.S. New pyrazolyl and thienyl aminohydantoins as potent BACE1 inhibitors: Exploring the S2' region / M.S. Malamas, J. Erdei, I. Gunawan, K. Barnes, Y. Hui, M. Johnson, M.N. Pangalos // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2011. – V. 21, №. 18. – P. 5164-5170.
107. Micetich, R.G. Lithiation of five-membered heteroaromatic compounds. The methyl substituted 1,2-azoles, oxadiazoles, and thiadiazoles / R.G. Micetich // *Can. J. Chem.* – 1970. – V. 48, №. 13. – P. 2006-2015.
108. Meanwell, N.A. Structure-Activity Relationships Associated with 3,4,5-Triphenyl-1H-pyrazole- 1-nonanoic Acid, a Nonprostanoid Prostacyclin Mimetic / N. A. Meanwell, M.J. Rosenfeld, J.J.K. Wright, C.L. Brassard, J.O. Buchanan, M.E. Federici, J.S. Fleming, S.M. Seiler // *J. Med. Chem.* – 1992. – V. 35. – P. 389-397.
109. Subramanyam, C. 4-Methoxybenzyl (PMB), A Versatile Protecting Group for the Regiospecific Lithiation and Functionalization of Pyrazoles / C. Subramanyam // *Synth. Comm.* – 1995. – V. 25, №. 5. – P. 761-774.
110. Патент US 2009/0170873A1. МПК A61K31/415. Pyrazole-substituted arylamides as P2X₃ and P2X_{2/3} antagonists // Chen L., Dillon M.P., Feng L., Hawley R.C., Yang M. – № 2009/0170873; заявл. 17.12.2008; опубл. 02.07.2009.
111. Патент CN 103601749A. МПК C07F5/04. Synthetic method of 1-alkylpyrazole-4-boronic acid pinacol ester // Wang X., Zheng, P. – № 103601749; заявл. 26.11.2013; опубл. 26.02.2014.
112. Патент US 2011288065A1. МПК A61P35/00. Aminopyrazine derivative and medicine // Hidetaka F., Tetsuo A., Katsutoshi H., Haruna N. – № 2011288065; заявл. 05.02.2010; опубл. 24.11.2011.
113. Патент JP 5668756B2. МПК A61K31/497. Malignant lymphoma therapeutic agent // Hidetaka F., Tetsuo A., Katsutoshi H., Haruna N. – № 5668756; заявл. 10.08.2011; опубл. 16.02.2012.

114. Патент US WO2015/135094. МПК A61K31/4162. Therapeutic compounds and uses thereof // Albrechtb K., Gehling V. S., Harmange J.-C., Lai T., Liang J., Dragovich P., Ortwine D., Labadie S., Zhang B., Kiefer J. – № WO2015/135094; заявл. 13.03.2014; опубл. 17.09.2015.

115. Патент WO2018050684A1. A61P3/10. Fused bicyclic inhibitors of menin-mlt interaction // Angibaud P.R., Pande V., Herkert B.; Krosky D.J.; Querolle O.A.G., Patrick A.N. – № 2018/50684; заявл. 13.09.2017; опубл. 22.03.2018.

116. Buchanan, J.G. C-nucleoside studies. Part 14. A new synthesis of pyrazofurin / J.G. Buchanan, A. Stobie, R.H. Wightman / J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1. – 1981. – P. 2374.

117. Trofimenko, S. 3a,6a-Diazapentalenes. Synthesis and Chemistry / S. Trofimenko // J. Am. Chem. Soc. – 1966. – V. 88, №. 23. – P. 5588-5592.

118. Bradley, P. Synthetic Studies on a Nonsteroidal Progesterone Metabolite: Regioselective N-Alkylation of an Activated Pyrazole / P.A. Bradley, P.D. Koning, K.R. Gibson, Y.C. Lecouturier, M.C. MacKenny, I. Morao, C. Poinard, T.J. Underwood // Synlett. – 2010. – V. 6. – P. 873–876.

119. Bengel, L. L. Selective N-Alkylation of Pyrazoles With Simple Haloalkanes / L. L. Bengel, B. Aberle, A.-N. Egler-Kemmerer, S. Kienzle, B. Hauer, S. C. Hammer // Angew. Chem. Int. Ed. – 2021. – V. 60. – P. 5554-5560

120. Balbiano, L. Sopra i composti platopirrazolici / L. Balbiano // Gazzetta Chimica Italiana. – 1893. – V. 23, №. 1. – P. 524-529.

121. HücKel, W. N-Tripyrazolyl-methan / W. HücKel, H. B. Chneider // Ber. Chem. – 1937. – V. 70, №. 9. – P. 2024-2026.

122. Begtrup, M. Alkylation, Acylation, and Silylation of Azoles / M. Begtrup, P. Larsen // Acta Chem. Scand. – 1990. – V. 44. – P. 1050-1057.

123. Патент EP 454307A1. C07D231/12. Process for producing N-alkylpyrazoles // Murakami H., Yamamoto S., Iwasawa Y., Suzuki F., Hashiba I. – № EP454307A1; заявл. 02.04.1991; опубл. 30.10.1991.

124. Wang, X.-Y. Synthesis, structural, and biological evaluation of the arene-linked pyrazolyl methane ligands and their d9/d10 metal complexes / X.-Y. Wang,

S.-Q. Liu, C.-Y. Zhang, G. Song, F.-Y. Bai, Y.-H. Xing, Z. Shi // *Polyhedron*. – 2012. – V. 47, №. 1. – P. 151-152.

125. Antiñolo, A. New functionalized bis(pyrazol-1-yl)methane ligands. Synthesis, spectroscopic characterization of early and late transition metal complexes containing a functionalized N,N or P,P-chelate bis(5-diphenylphosphinopyrazol-1-yl)methane ligand / A. Antiñolo, F. Carrillo-Hermosilla, E. Díez-Barra, J. Fernández-Baeza, M. Fernández-López, A. Lara-Sánchez, J. Tejeda // *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* – 1998. – V. 22. – P. 3737–3744.

126. Pettinari, C. Metal derivatives of poly(pyrazolyl)alkanes: II. Bis(pyrazolyl)alkanes and related systems / C. Pettinari, R. Pettinari // *Coordination Chemistry Reviews*. – 2005. – V. 249, №. 5-6. – P. 663–691.

127. Zatonskaya, L.V. Synthesis and Cytotoxicity of bis(pyrazol-1-yl)-Alkane Derivatives with Polymethylene Linkers and Related Mono- and Dipyrazolium Salts / L.V. Zatonskaya, I.A. Schepetkin, T.V. Petrenko, V.D. Ogorodnikov, A.I. Khlebnikov, A.S. Potapov // *Chem. Het. Comp.* – 2016. – V. 52, №. 6. – P. 388-401.

128. Potapov, A.S. Synthesis, characterization and potent superoxide dismutase-like activity of novel bis(pyrazole)–2,2'-bipyridyl mixed ligand copper(ii) complexes / A.S. Potapov, E.A. Nudnova, G.A. Domina, L.N. Kirpotina, M.T. Quinn, A.I. Khlebnikov, I.A. Schepetkin // *Dalton Transactions*. – 2009. – V. 23. – P. 4488.

129. Trofimenko, S. Geminal poly(1-pyrazolyl)alkanes and their coordination chemistry / S. Trofimenko // *J. Am. Chem. Soc.* – 1970. – V. 92, №. 17. – P. 5118-5126.

130. Julia, S. N-polyazolylmethanes. 1. Synthesis and NMR study of N,N'-diazolylmethanes / S. Juliá, P. Sala, J. D. Mazo, M. Sancho, C. Ochoa, J. Elguero, J.-P. Fayet, M.-C. Vertut // *J. Heterocyclic Chem.* – 1982. – V. 19, №. 5. – P. 1141-1145.

131. Díez-Barra, E. Phase transfer catalysis without solvent. Synthesis of bisazolylalkanes / E. Díez-Barra, A. Hoz, A. Saez-Migallon, J. Tejeda // *Heterocycles*. – 1992. – V. 34, №. 7. – P. 1365-1373.

132. Lopez, P. N-2-(Azol-1(2)-yl)ethyliminodiacetic acids: a novel series of Gd(III) chelators as T2 relaxation agents for magnetic resonance imaging / P. Lopez, C.G Seipelt, P. Merklings, L. Sturz, J. Álvarez, A. Dölle, M.D. Zeidler, S. Cerdán, P. Ballesteros // *Bioorg. Med. Chem.* – 1999. – V. 7, №. 3. – P. 517-527.

133. Zhang L. Phase transfer catalytical synthesis of N,N'-bis(3,5-dimethylpyrazolyl) alkanes / L. Zhang, Q. Jiang, F. Nie, T. Hao, G. Li, F. Shuai / *Chin. J. Org. Chem.* – 1991. – V. 11, №. 3. – P.283-287.

134. Tang, L.-F. Synthesis of diorganotin derivatives containing asymmetric disubstituted bis(pyrazol-1-yl)methanes: X-ray crystal structures of (3-isopropylpyrazol-1-yl-5'-isopropylpyrazol-1-yl)methane diphenyltin(IV) dibromide and bis(5-isopropylpyrazol-1-yl)methane diphenyltin(IV) dibromide / L.-F. Tang, Z.-H. Wang, W.-L. Jia, Y.-M. Xu, J.-T. Wang // *Polyhedron*. – 2000. – V. 19, №. 4. – P. 381-387.

135. Ma, A.-Q. Diverse silver(i) sulfobenzoate coordination polymers and their recycling property as homogeneous catalyst in oxygenation of sulfide / A.-Q. Ma, L.-G. Zhu // *RSC Adv.* – 2014. – V. 4, №. 28. – P. 14691-14699.

136. Acerete, C. Basicity-structure relationships in bisazolyl-methanes and – ethanes / C. Acerete, M.L. Banon, P. Cabildo, R.M. Claramunt, J. Elguero, J.L. Lavandera // *Revue Roumaine de Chimie*. – 1991. – V. 36; №. 4-7. – P. 629- 634.

137. Cabildo, P. Synthesis, structure (NMR and mass spectrometry) and conformational analysis of heterocyclic analogues of dibenzo [a,e]cycloocta-1,5-diene: 5,6,12,13- tetrahydrobispyrazolo [1,2-a:1',2'-e] [1,2,5,6] tetraazocinediium dihalides / P. Cabildo, R.M. Claramunt, P. Cornago, J.L. Lavandera, D. Sanz // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*. – 1996. – P. 701-712.

138. Flinzner, K. The Chelating Ligand 1,3-Bis(pyrazol-1-yl)propane (Bpp) Enforces a Tetrahedral Geometry in Both CuII and CuI Species / K. Flinzner, A.F. Stassen, A.M. Mills, A.L. Spek, J.G. Haasnoot, J. Reedijk // *Eur. J. Inorg. Chem.* – 2003. – P. 671-677.

139. Almena, I. Alkylation and arylation of pyrazoles under solvent-free conditions: Conventional heating versus microwave irradiation / I. Almena, E. Díez-

Barra, A. Hoz, J. Ruiz, A. Sánchez-Migallón, J. Elguero // *J. Heterocyclic Chem.* – 1998. – V. 35, №. 6. – P. 1263-1268.

140. Torres, J. Synthesis and physicochemical studies on 1,2-bisazolyethanes / J. Torres, J.L. Lavandera, P. Cabildo, R.M. Claramunt, J. Elguero // *J. Heterocyclic Chem.* – 1988. – V. 25, №. 3. – P. 771-782.

141. Pettinari, C. Zinc and cadmium, and mercury derivatives of 1,2-bis(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)ethane / C. Pettinari, F. Marchetti, A. Lorenzotti, G.G. Lobbia, D. Leonesi, A. Cingolani // *Gazzetta Chimica Italiana.* – 1994. – V. 124, №. 1. – P. 51-56.

142. Joshi, V.S. Synthesis of new stereochemically non-rigid molybdenum-allyl complexes containing the bis(3,5-dimethylpyrazolyl)methane ligand / V. S. Joshi, A. Sarkar, P.R. Rajamohanan // *J. Organomet. Chem.* – 1991. – V. 409, №. 3. – P. 341-346.

143. Hartshorn, C. M. Poly(pyrazol-1-ylmethyl)benzenes: New Multidentate Ligands / C. M. Hartshorn, P. J. Steel // *Aust. J. Chem.* – 1995. – V. 48. – P. 1587-1599.

144. Mann, K.L.V. Synthesis and coordination chemistry of the tetradentate chelating ligand 1,3-bis[3-(2-pyridyl)pyrazol-1-yl]propane: crystal structures of complexes with FeII, CuII, ZnII, AgI and PbII / K.L.V. Mann, J.C. Jeffery, J.A. McCleverty, M.D. Ward // *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* – 1998. – V. 18. – P. 3029-3036.

145. Потапов, А.С. Синтез бисазолилметанов на основе бензотриазола и пиразола в суперосновной среде / А.С. Потапов, А.И. Хлебников // *Химия и химическая технология.* – 2003. – Т. 46, №. 7. – С. 66-71.

146. Potapov, A.S. Facile Synthesis of Flexible Bis(pyrazol-1-yl)alkane and Related Ligands in a Superbasic Medium / A.S. Potapov, G.A. Domina, A.I. Khlebnikov, V.D. Ogorodnikov // *Eur. J. Org. Chem.* – 2007. – V. 30. – P. 5112-5116.

147. Домина, Г.А. Синтез 1,8-ди(пиразол-1-ил)-3,6-диоксооктана и его производных / Г.А. Домина, А.С.Потапов, А.И.Хлебников, В.Д.Огородников // *ЖОрХ.* – 2009. – Т. 45, №. 8. – P. 1232-1236.

148. Потапов, А.С. Синтез бис(пиразол-1-ил)алканов с длинным полиметиленовым линкером в суперосновной среде / А.С. Потапов, Л.В. Затонская, А.И. Хлебников // Ползуновский вестник. – 2013. – №. 1. – С. 7-9.
149. Rudyakova, E.V. Synthesis and Reactions of Pyrazole-4-carbaldehydes / E.V. Rudyakova, V.A. Savosik, L.K. Papernaya, A.I. Albanov, I.T. Evstaf'eva, G.G. Levkovskaya // Russ. J. Org. Chem. – 2009. – V. 45, №. 7. – P. 1040-1044.
150. Huang, Y.-J. Formation of dimeric and polymeric W/Cu/S clusters via degradation or expansion of the cluster core in [Et₄N]₄[WS₄Cu₄I₆] / Y.-J. Huang, Y.-L. Song, Y. Chen, H.-X. Li, Y. Zhang, J.-P. Lang // Dalton Trans. – 2009. – V. 8. – P. 1411-1421.
151. Azizzadeh, S. Self-assembly of three cationic silver(I) coordination networks with flexible bis(pyrazolyl)-based linkers / S. Azizzadeh, V. Nobakht, L. Carlucci, D. M. Proserpio // Polyhedron. – 2017. – V. 130. – P. 58-66.
152. Tarassoli, A. Capture of volatile iodine by newly prepared and characterized non-porous [CuI]_n-based coordination polymers / A. Tarassoli, V. Nobakht, E. Baladi, L. Carlucci, D.M. Proserpio // CrystEngComm. – 2017. – V. 19, №. 41. – P. 6116-6126.
153. Baladi, E. Three Cationic Non-Porous Cu^I-Coordination Polymers: Structural Investigation and Vapor Iodine Capture / E. Baladi, V. Nobakht, A. Tarassoli, D.M. Proserpio, L. Carlucci // Cryst. Growth Des. – 2018. – V. 18, №. 11. – P. 7207-7218.
154. Yin, P. Energetic N,N'-Ethylene-Bridged Bis(nitropyrazoles): Diversified Functionalities and Properties / P. Yin, J. Zhang, D.A. Parrish, J.M. Shreeve // Chem. Eur. J. – 2014. – V. 20, №. 50. – P. 16529-16536.
155. Fischer, D. Synthesis and Investigation of Advanced Energetic Materials Based on Bispyrazolylmethanes / D. Fischer, J.L. Gottfried, T.M. Klapçtke, K. Karaghiosoff, J. Stierstorfer, T.G. Witkowski // Angew. Chem. Int. Ed. – 2016. – V. 55. – P. 1-5.

156. Stierstorfer, J. Utilization of Current Concepts in Improving the Energetic Properties of Dinitropyrazoles / J. Stierstorfer, T.M. Klapötke, M.F. Bölter, T. Kustermann, T. Lenz // *Eur. J. Inorg. Chem.* – 2018. – V. 37. – P. 4125-4132.
157. Zhang, J. Nitramines with Varying Sensitivities: Functionalized Dipyrazolyl-N-nitromethanamines as Energetic Materials / J. Zhang, C. He, D.A. Parrish, J.M. Shreeve // *Chem. Eur. J.* – 2013. – V. 19, №. 27. – P. 8929-8936.
158. Wolff, L. Ueber Diazoanhydride / L. Wolff // *Ann. Chem.* – 1902. – V. 325, №. 2. – P. 129-195.
159. McNew, G.L. The fungicidal activity of substituted pyrazoles and related compounds / G.L. McNew, N.K. Sundholm // *Phytopathology.* – 1949. – V. 39. – P. 721-723.
160. Cameron, B.G. Studies in nitrosopyrazoles. Part 1. Preparative and spectroscopic studies of some 3,5-dialkyl-4-nitrosopyrazoles / M. Cameron, B.G. Gowenlock, A.S.F. Boyd // *J Chem. Soc., Perkin Trans. 2.* – 1996. – V. 11. – P. 2271-2274.
161. Khudina O.G. One-pot synthesis of trifluoromethyl and nitroso-substituted pyrazolines and pyrazoles and their tuberculostatic activity / O.G. Khudina, Ya.V. Burgart, V.I. Saloutin, M.A. Kravchenko // *Rus. Chem. Bull., Int. Ed.* – V. 59, №. 10. – P. 1967-1973.
162. Лановая, Г.А. Синтез 4-нитропиразолов из N-замещенных N-нитрозогидразинов / Г.А. Лановая, В.П. Михеева, С.В. Орлова // *Химия гетероциклических соединений.* – 1989. – №. 3. – С. 337-339.
163. Патент US 2002170125A1. МПК A61K8/00. Bridged diaminopyrazole compounds and dye compositions containing same // Goettel O., Pirrello A., Hayoz A., Morand E. – № 2002/170125; заявл. 14.12.2001; опубл. 21.11.2002.
164. Tebbji, K. N-benzyl-N,N-bis[(3,5-dimethyl-1H-pyrazol-1-yl)methyl]amine as corrosion inhibitor of steel in 1 M HCl / K. Tebbji, I. Bouabdellah, A. Aouniti, B. Hammouti, H. Oudda, M. Benkaddour, A. Ramdani // *Materials Letters.* – 2007. – V. 61, №. 3. – P. 799-804.

165. Kaur, H. From early spin-trapping experiments to acyl nitroxide chemistry: synthesis of and spin trapping with a water-soluble nitrosopyrazole derivative / H. Kaur, M. J. Perkins // *Can. J. Chem.* – 1982. – V. 60. – P. 1587-1593.
166. Dai, H. Excellent antitumor and antimetastatic activities based on novel coumarin/pyrazole oxime hybrids / H. Dai, M. Huang, J. Qian, J. Liu, C. Meng, Y. Li, G. Ming, T. Zhang, S. Wang, Y. Shi, Y. Yao, S. Ge, Y. Zhang, Y. Ling // *Eur. J. Med. Chem.* – 2019. – V. 166. – P. 470-479.
167. Gowenlock, B.G. Dinitroso and polynitroso compounds / B.G. Gowenlock, G.B. Richter-Addo. – 2005. – *Chem. Soc. Rev.* – V. 34, №. 9. – P. 797-809.
168. Lee, J. Interactions of Organic Nitroso Compounds with Metals / J. Lee, L. Chen, A. H. West, G. B. Richter-Addo // *Chemical Reviews.* – 2002. – V. 102. – P. 1019-1065.
169. Ключников О. Р. С-Нитрозо-N-оксидные системы вулканизации : монография / О. Р. Ключников; Минобрнауки России, Казан. нац. исслед. технол. ун-т. – Казань : Изд-во КНИТУ, 2018. – 216 с.
170. Merino, P. Recent Advances on Asymmetric Nitroso Aldol Reaction / P. Merino, T. Tejero, I. Delso, R. Matute // *Synthesis* – 2016. – V. 48, №. 5. – P. 653-676.
171. Vančik, H. Aromatic C-nitroso Compounds / H. Vančik; Springer Dordrecht, 2013. – P. 156.
172. Yamamoto, H. Rich chemistry of nitroso compounds / H. Yamamoto, N. Momiyama // *Chem. Commun.* – 2005. – V. 28. – P. 3514–3525.
173. Hohenberg, P. Inhomogeneous Electron Gas / P. Hohenberg, W. Kohn // *Phys. Rev.* – 1964. – V 136, № 3B. – P. B864-B871.
174. Neese, F. The ORCA Program System / F. Neese // *WIREs Comput. Mol. Sci.* – 2012. – V 2, №. 1. – P. 73-78.
175. Neese, F. The ORCA Quantum Chemistry Program Package / F. Neese, F. Wennmohs, U. Becker, C. Riplinger // *J. Chem. Phys.* – 2020. – V. 152, №. 22. – P. 224108.

176. Lee, C. Development of the Colle-Salvetti Correlation-Energy Formula into a Functional of the Electron Density / C. Lee, W. Yang, R.G. Parr // *Phys. Rev. B.* – 1988. – V. 37, №. 2. – P. 785-789.
177. Becke, A.D. Density-functional Thermochemistry. III. The Role of Exact Exchange / A.D. Becke // *J. Chem. Phys.* – 1993. – V. 98, №. 7. – P. 5648-5652.
178. Vosko, S.H. Accurate Spin-Dependent Electron Liquid Correlation Energies for Local Spin Density Calculations: A Critical Analysis / S.H. Vosko, L. Wilk, M. Nusair // *Can. J. Phys.* – **1980**. – V. 58, №. 8. – P. 1200-1211.
179. Grimme, S.A Consistent and Accurate *Ab Initio* Parametrization of Density Functional Dispersion Correction (DFT-D) for the 94 Elements H-Pu / S. Grimme, J. Antony, S. Ehrlich, H. Krieg // *J. Chem. Phys.* – 2010. – V. 132, №. 15. – P. 154104.
180. Grimme, S. Effect of the Damping Function in Dispersion Corrected Density Functional Theory / S. Grimme, S. Ehrlich, L. Goerigk // *J. Comput. Chem.* – 2011. – V. 32, №. 7. – P. 1456-1465.
181. Weigend, F. Balanced Basis Sets of Split Valence, Triple Zeta Valence and Quadruple Zeta Valence Quality for H to Rn: Design and Assessment of Accuracy / F. Weigend, R. Ahlrichs // *Phys. Chem. Chem. Phys.* – 2005. – V. 7, №. 18. – P. 3297-3305.
182. Zheng, J. Minimally Augmented Karlsruhe Basis Sets / J. Zheng, X. Xu, D. G. Truhlar // *Theor. Chem. Acc.* – 2011. – V. 128. – P. 295-305.
183. Baerends, E.J. Self-Consistent Molecular Hartree–Fock–Slater Calculations I. The Computational Procedure / E.J. Baerends, D.E. Ellis, P. Ros // *Chem. Phys.* – 1973. – V. 2, №. 1. – P. 41-51.
184. Kendall, R.A. The Impact of the Resolution of the Identity Approximate Integral Method on Modern Ab Initio Algorithm Development / R.A. Kendall, H.A. Früchtel // *Theor. Chem. Acc.* – 1997. – V. 97, №. 1-4. – P. 158-163.
185. Stoychev, G.L. Automatic Generation of Auxiliary Basis Sets / G.L. Stoychev, A.A. Auer, F. Neese // *J. Chem. Theory Comput.* – 2017. – V. 13, №. 2. – P. 554-562.

186. Parr, R. G. Density Functional Approach to the Frontier-Electron Theory of Chemical Reactivity / R.G. Parr, W. Yang // *J. Am. Chem. Soc.* – 1984. – V. 106, №. 14. – P. 4049-4050.
187. Yang, W. Hardness, Softness, and the Fukui Function in the Electronic Theory of Metals and Catalysis / W. Yang, R.G. Parr // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1985. – V. 82, №. 20. – P. 6723-6726.
188. Yang, W. The Use of Global and Local Molecular Parameters for the Analysis of the Gas-Phase Basicity of Amines / W. Yang, W.J. Mortier // *J. Am. Chem. Soc.* – 1986. – V. 108, №. 19. – P. 5708-5711.
189. Пирсон, Р. Дж. Жесткие и мягкие кислоты и основания / Р. Дж. Пирсон // *Успехи химии.* – 1971. – V. 40, №. 7. – P. 1259-1282.
190. Kornblum, N. The Mechanism of the Reaction of Silver Nitrite with Alkyl Halides. The Contrasting Reactions of Silver and Alkali Metal Salts with Alkyl Halides. The Alkylation of Ambident Anions / N. Kornblum, R.A. Smiley, R.K. Blackwood, D.C. Iffland // *J. Am. Chem. Soc.* – 1955. – V. 77, №. 23. – P. 6269-6280.
191. Bobrov, P.S. Regioselective synthesis of novel nitroso-pyrazolylquinoxalines via HOAc-mediated cyclocondensation of 2-hydroxyimino-1,3-diketones with hydrazinylquinoxalines / P.S. Bobrov, S.D. Kirik, I.V. Peterson, G.A. Suboch // *Org. Biomol. Chem.* – 2023. – V. 21. – P. 3604-3614.
192. Neufville, R. Ueber das Diphenyltriketon / R. Neufville, H. Pechmann // *Chem. Ber.* – 1890. – V. 23. – P. 3375-3387
193. Fletcher, D.A. Studies in nitrosopyrazoles. Part 2. 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
194. 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.

195. Mayr, H. Farewell to the HSAB Treatment of Ambident Reactivity / H. Mayr, M. Breugst, A.R. Ofial // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2011. – V. 50. – P. 6470-6505.
196. Breugst, M. Ambident Reactivities of Pyridone Anions / M. Breugst, H. Mayr // *J. Am. Chem. Soc.* – 2010. – V. 132, №. 43. – P. 15380-15389.
197. Breugst, M. Marcus-Analysis of Ambident Reactivity / M. Breugst, H. Zipse, J. P. Guthrie, H. Mayr // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2010. – V. 49. – P. 5165-5169.
198. Bobrova, A.V. First N-Functionalization of 4-Nitroso-1H-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. – P. e202302031.
199. Wiley, R.H. Pyrazoles and Reduced and Condensed Pyrazoles, Volume 22 / R.H. Wiley; Wiley, 2009. – P. 888.
200. Nishiwaki, N. Synthesis of Nitroso, Nitro, and Related Compounds / N. Nishiwaki // *Comprehensive Organic Synthesis II.* – 2014. – P. 100-130.
201. 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.
202. Гончаров, Е.В. О применении гетероциклических нитрозосоединений в качестве модификаторов эластомерных композиций / Е.В. Гончаров, Г.А. Субоч, В.М. Гончаров // *Каучук и резина.* – 2007. – №. 1. – С. 20-22.
203. Гончаров, Е.В. Влияние способа и условий введения нитрозоароматических модификаторов на структуру и свойства эластомерных композиций / Е.В. Гончаров, Г.А. Субоч, В.М. Гончаров // *Известия вузов. Химия и химическая технология.* – 2005. – Т. 48, №. 8. – С. 89-104.
204. Догадкин, Б.А. Химия эластомеров / Б.А. Догадкин, А.А. Донцов, В.А. Шершневу, М.: «Химия». - 1981. – 376 с.

205. Агаянц, И. М. Создание тепло-, маслостойких клеевых композиций для резинокордных изделий / И.М. Агаянц, Л.Р. Люсова, А.С. Кузнецов, Н.А. Третьякова, Ю.А. Наумова // Каучук и резина. – 2012. – №. 4. – Р. 27-35.
206. Schuitema, A. M. New didentate bispyrazole ligands forming uncommon eight-ring chelates with divalent copper, zinc and cobalt / A.M. Schuitema, M. Engelen, I.A. Koval, S. Gorter, W. L. Driessen, J. Reedijk // Inorg. Chim. Acta. – 2001. – V. 324. – P. 57-64.
207. Патент DE10109807 (A1). МПК A61K8/00. Bridged diamino pyrazoles and colouring agents containing them // Goettel O., Pirrelo A., Hayoz A., Morand E. – № 10109807; заявл. 14.12.2001; опубл. 21.11.2002.
208. Cai J. Intramolecular Assembly of Nitrobiazoles and an Ether Bridge: Toward Energetic Materials with Enhanced Energy and Safety / J. Cai, F. Teng, R. Li, J. Xiong, J. Zhang, P. Yin, S. Pang // ACS Appl. Mater. Interfaces. – 2022. – V. 14, №. 47. – P. 52951-52959.
209. Astolfi, P. Reactions of Nitrosoarenes with Nitrogen Monoxide (Nitric Oxide) and Nitrogen Dioxide: Formation of Diarylnitroxides / P. Astolfi, P. Carloni, E. Damiani, L. Greci, M. Marini, C. Rizzoli, P. Stipa // Eur. J. Org. Chem. – 2008. – V. 19. – P. 3279-3285.
210. Yang W. Selective reduction of N-nitroso aza-aliphatic cyclic compounds to the corresponding N-amino products using zinc dust in CO₂–H₂O medium / W. Yang, X. Lu, T. Zhou, Y. Cao, Y. Zhang, M. Ma // Chem. Heterocycl. Compd. – 2018. – V. 54. – P. 780-783.
211. 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.
212. Maji, B. Catalytic Enantioselective Nitroso Diels-Alder Reaction / B. Maji, H. Yamamoto // J. Am. Chem. Soc. – 2015. – V. 137. – P. 15957-15963.
213. Xu, X.-B. Recent Advances in Asymmetric Nitroso Diels–Alder Reactions / X.-B. Xu, Y.-N. Liu, G.-W. Rao // Russ. J. Org. Chem. – 2019. – V. – 55. – P. 559-568.

214. Priewisch, B. Efficient Preparation of Nitrosoarenes for the Synthesis of Azobenzenes / B. Priewisch, K. Rück-Braun // J. Org. Chem. – 2005. – V. 70. – P. 2350-2352.
215. Li W. Access to highly functionalized imidazolones bearing α -amino acid esters via KOH-promoted annulation of amidines, nitrosoarenes and malonic esters / W. Li, J. Xin, P. Zhai, J. Lin, S. Huang, W. Gao, X. Li // Org. Biomol. Chem. – 2021. – V. 19. – P. 6473-6477.
216. Gulyaev, D. A. [(3-Nitro-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-NNO-azoxy]furazans: energetic materials containing an N(O)=N–N fragment / D.A. Gulyaev, M.S. Klenov, A.M. Churakov, Y.A. Strelenko, I.V. Fedyanin, D.B. Lempert, E.K. Kosareva, T.S. Kon'kova, Y.N. Matyushin, V.A. Tartakovsky // RSC Adv. – 2021. – V. 11. – P. 24013-24021.
217. Burgart, Y. V. Multiple biological active 4-aminopyrazoles containing trifluoromethyl and their 4-nitroso-precursors: Synthesis and evaluation / Y.V. Burgart, N.A. Agafonova, E.V. Shchegolkov, O.P. Krasnykh, S.O. Kushch, N.P. Evstigneeva, N.A. Gerasimova, V.V. Maslova, G.A. Triandafilova, S.Yu. Solodnikov, M.V. Ulitko, G.F. Makhaeva, E.V. Rudakova, S.S. Borisevich, N.V. Zilberberg, N.V. Kungurov, V.I. Saloutin, O.N. Chupakhin // Eur. J. Med. Chem. – 2020. – V. 208. – P. 112768.
218. Comes Franchini, M. Design and synthesis of novel 3,4-disubstituted pyrazoles for nanomedicine applications against malignant gliomas / M. Comes Franchini, B.F. Bonini, C.M. Camaggi, D. Gentili, A. Pession, M. Rani, E. Strocchi // Eur. J. Org. Chem. – 2010. – V. 45. – P. 2024-2033.
219. Abu-Surrah, A. S. New palladium(II) complexes bearing pyrazole-based Schiff base ligands: Synthesis, characterization and cytotoxicity / A.S. Abu-Surrah, K.A. Abu Safieh, I.M. Ahmad, M.Y. Abdalla, M.T. Ayoub, A.K. Qaroush, A.M. Abu-Mahtheieh // Eur. J. Org. Chem. – 2010. – V. 45. – P. 471-475.
220. 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.

221. Патент РФ 2781890. Клеевая композиция // Боброва А.В., Субоч Г. А., Левченко С.И., Роот Е.В., Пен В.Р. – № 2781890; заявл. 09.12.2021; опубл. 19.10.2022.

222. Патент РФ 2786096. Клеевая композиция // Боброва А.В., Субоч Г. А., Левченко С. И., Роот Е. В., Пен В. Р. – № 2786096; заявл. 05.05.2022; опубл. 16.12.2022.

223. 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.

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

225. Гаттерман, Л. Практические работы по органической химии / Л. Гаттерман, Г. Виланд // Пер. с нем., Л.: «Гос. научно-тех. изд-во хим. лит-ры», - 1948, 516 с.

226. Вейганд, К. Методы эксперимента в органической химии / К. Вейганд // Пер. с нем., М.: Изд-во иностранной лит-ры, - 1952, 736 с.

227. Гитис, С.С. Практикум по органической химии / С.С. Гитис, А.И. Глаз, А.В. Иванова. – М.: Высш. шк. - 1991. – 303 с.

228. 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.

229. Sachs, F. Kondensationen von Nitrosoverbindungen der Pyrazolreihe / F. Sachs; P. Alsleben // Chem. Ber. – 1907. – V. 40, №. 1. – P. 664-678.

230. Hüttel, R. Über Nitro-, Nitroso- und Azopyrazole / R. Hüttel, F. Büchele, P. Jochum // Chem. Ber. – 1955 – V. 88, №. 10. – P. 1577-1585.

231. Промышленные хлорорганические продукты. Справочник / Под ред. Л.А. Ошина. - М.: Химия, 1978. – 656 с.

232. Tu, J. Synthesis of 2-naphthylmethyl cyclopropane-carboxylate(acaricide) / J. Tu, H. Tang, L. Fan, H. Tu // Chin. J. Org. Chem. – 1992. – V. 12, №. 1. – 48-50.

233. Shaw, H. Free-Radical Bromination of Selected Organic Compounds in Water. The Journal of Organic Chemistry / H. Shaw, H.D. Perlmutter, C. Gu, S.D. Arco, T.O. Quibuyen // J. Org. Chem. – 1997. – V. – 62, № 2. – P. 236-237.

234. Платэ, А.Ф. Синтезы органических препаратов, Сборник 6 / А.Ф. Платэ. – М.: Изд-во иностранной лит-ры, - 1956. – 111 с.

235. Патент US 8048980B2. МПК C08G63/02. Hydrolysable linkers and cross-linkers for absorbable polymers // Bezwada R. S. – № 8048980B2; заявл. 17.09.2008; опубл. 01.11.2011.

236. Subodh, K. Synthesis of Artificial Receptors having Uracil Base Pairs Linked Through Spacers Containing Ether and Ester Moieties / K. Subodh, P. Dharam, S. Harjit // J. Indian Chem. Soc. – 1998. – V. – 75, №. 10-12. – P. 580-582.

237. Патент US 6680410B2. МПК C07B61/00. Method for producing oxime ethers // Götz R., Wolf B., Rack M. – №. 6680410B2; заявл. 10.10.2002; опубл. 20.01.2004.

238. Патент RU 2304603C1. МПК C09J 109/00. Клеевая композиция // Ходакова С.Я., Петровская Л.С., Малютин В.И. – №. 2304603; заявл. 15.05.2006; опубл. 20.08.07.