

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«СИБИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ НАУКИ И
ТЕХНОЛОГИЙ ИМЕНИ АКАДЕМИКА М.Ф. РЕШЕТНЕВА»

На правах рукописи

ЕФИМОВ ВИКТОР ВЛАДИМИРОВИЧ

СИНТЕЗ НОВЫХ НИТРОЗО- И АМИНОПИРАЗОЛОВ, ИССЛЕДОВАНИЕ ИХ
СТРОЕНИЯ, СВОЙСТВ И ПОИСК ОБЛАСТЕЙ ПРИМЕНЕНИЯ

Специальность 02.00.03 – органическая химия

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Научный руководитель:
д-р. хим. наук., проф. Товбис
Михаил Семенович

Красноярск – 2019

СОДЕРЖАНИЕ

Введение	4
Глава 1 Литературный обзор.....	7
1.1 Способы получения нитрозопиразолов	7
1.2 Методы синтеза аминопиразолов	9
1.2.1 Общие подходы в синтезе аминопиразолов.....	9
1.2.2 Методы синтеза 1-аминопиразолов	9
1.2.3 Способы получения 3(5)-аминопиразолов	10
1.2.4 Синтез 4-амино-1Н-пиразолов.....	11
1.3 Биологическая активность производных пиразола	14
1.3.1 Антибактериальная активность	14
1.3.2 Противовосполительная и анальгетическая активность.....	16
1.3.3 Противоопухолевая активность.....	17
1.3.4 Противовирусная активность	18
1.3.5 Иные виды активности	19
Глава 2 Получение новых производных нитрозопиразолов.....	22
2.1 Синтез новых замещенных β -дикетонов с арильными и алкоксильными заместителями.....	22
2.2 Получение ранее неизвестных изонитрозо- β -дикетонов с арильными и алкоксильными заместителями.....	24
2.3 Циклизация изонитрозосоединений с гидразингидратом с образованием новых 4-нитрозо-1Н-пиразолов	30
2.4 Циклизация изонитрозосоединений с алкилгидразинами	38
Глава 3 Получение аминопиразолов и их ацилирование.....	46
3.1 Получение аминопиразолов	46
3.2 Ацилирование аминопиразолов.....	52
3.2.1 Ацетилирование аминопиразолов	52
3.2.2 Хлорацетилирование аминопиразолов	59
3.4 Квантово-химический расчет молекул	64

Глава 4 Исследование биологической активности	70
4.2 Исследование биологической активности на бактериальных тест-культурах <i>E. coli</i> , <i>S. aureus</i> MSSA, <i>S. aureus</i> MRSA, <i>Pseudomonas</i> spp	70
4.3 Исследование антифунгальной активности аминопиразолов на <i>Trichoderma asperellum</i> и <i>Mucor hiemalis</i>	73
4.4 Исследование антиаритмической активности производных пиразолов (<i>in vivo</i>).....	75
Глава 5 Экспериментальная часть	76
5.1 Условия записи УФ, ИК, ЯМР и масс спектров	76
5.2 Подготовка растворителей и реагентов	77
5.3 Общая методика синтеза замещенных β -дикетонов.....	78
5.4 Синтез изонитрозо- β -дикетонов с арильными и алкоксильными заместителями.....	79
5.5 Общая методика получения нитрозопиразолов.....	86
5.6 Общая методика получения производных 4-амино-1Н-пиразолов	96
5.7 Общая методика получения бис(ацетил)производных 4-амино-1Н-пиразолов.....	101
5.8 Общая методика хлорацетилирования замещенных 4-амино-1Н-пиразолов.....	109
5.9 Компьютерное прогнозирование биологической активности аминопиразолов.....	115
5.10 Исследование <i>in vitro</i> на бактериальных культурах.....	116
5.11 Исследование <i>in vitro</i> на грибах.....	116
5.12 Исследование <i>in vivo</i> на грызунах.....	117
Выводы	118
Список литературы	120

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время производные пиразола находят широкое применение в различных отраслях промышленности, что связано с их полезными свойствами. В медицине пиразолсодержащие соединения входят в состав лекарственных препаратов, обладающих жаропонижающим, противовоспалительным и анальгезирующим эффектами [1], в сельском хозяйстве производные пиразола зарекомендовали себя в качестве хороших гербицидов и пестицидов [2-5]. В состав некоторых красителей, применяемых в пищевой промышленности, также входит фрагмент пиразола [6]. Имеются и сведения об использовании производных пиразола в качестве присадок к моторным топливам [7].

Создание высокоэффективных компонентов лекарственных препаратов является актуальной задачей для современной медицины. Во всем мире идет поиск и исследование соединений с потенциальной биологической активностью. Сложность создания подобных соединений обусловлена многообразием факторов, одним из которых является общее влияние функциональных групп в молекуле. Особый интерес химиков-синтетиков в последнее время привлекают гетероциклические азотсодержащие ароматические соединения, в частности, производные пиразола.

На основании вышесказанного становится понятно, что синтез новых производных пиразола является актуальным направлением в синтетической органической химии.

Поэтому настоящее исследование посвящено получению новых, ранее неизвестных производных пиразола с различными функциональными группами, изучению их строения, свойств и поиску областей применения.

Прежде уже были получены некоторые нитрозопиразолы с алкильными и арильными заместителями в кольце. В данной работе нами впервые были синтезированы изонитрозодикетоны, содержащие одновременно алкоксиметильные и арильные заместители, которые при циклизации с гидразингидратом и алкилгидразинами образуют нитрозопиразолы ранее

неизвестного строения. Последние были восстановлены в соответствующие амины и введены в реакции ацилирования. Замещенные аминопиразолы продемонстрировали положительный эффект при оценке биологической активности.

Цель работы. Синтез ранее неизвестных соединений ряда арил – функционализированный нитрозопиразол, их восстановление в аминопроизводные, исследование строения, свойств и оценка биологической активности.

Задачи исследования:

- 1) Провести нитрозирование замещенных β -дикетонов с получением ранее неизвестных 1,2,3-трион-2-оксимонов.
- 2) Исследовать реакцию циклоароматизации 1,2,3-трион-2-оксимонов с гидразином и алкилгидразинами, приводящую к замещенным нитрозопиразолам.
- 3) Изучить процесс восстановления нитрозопиразолов до соответствующих аминопроизводных.
- 4) Исследовать реакционную способность аминопиразолов по отношению к реакции ацетилирования и хлорацетилирования.
- 5) С помощью современных спектральных методов анализа доказать строение впервые полученных соединений.
- 6) Провести квантово-химические расчеты для сравнительной оценки энергии возможных образующихся изомеров и построения моделей ацилированных молекул.
- 7) Провести исследования для выявления типов биологической активности новых соединений.

Научная новизна. Впервые получен ряд нитрозопиразолов, содержащих одновременно алкоксиметильные и фенильные либо нафтильные заместители. При восстановлении нитрозопиразолов впервые получены соответствующие амины и их ацетильные и хлорацетильные производные. С помощью квантово-химических расчетов впервые установлена геометрия молекул ацилированных аминопиразолов.

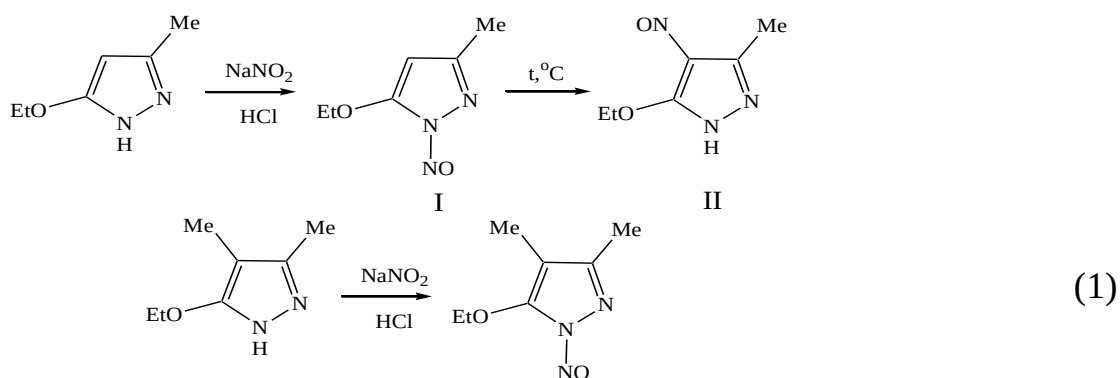
Практическая значимость. Стали доступными для синтеза широкому кругу исследователей нитропиразолы и аминопиразолы с арильными и алкоксильными заместителями. Разработан и запатентован способ получения аминопиразола с фенильным и метоксиметильным заместителями.

Синтезированные аминопиразолы проявили полезную биологическую активность по отношению к бактериям, грибам и теплокровным животным.

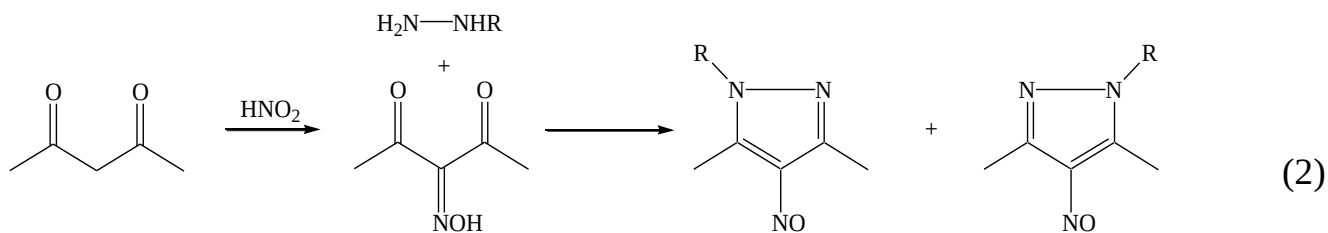
ГЛАВА 1 Литературный обзор

1.1 Способы получения нитрозопиразолов

Прямое нитрозирование пиразола осуществимо лишь в нескольких случаях [8-11] и приводит преимущественно к 4-нитрозопроизводным. Известны случаи, когда в кинетически контролируемых условиях нитрозирование протекает по нуклеофильному атому азота (I) (Схема 1). Нагревание способствует перегруппировке в более стабильный изомер (II). Если нитрозированию подвергать полностью замещенный пиразол, то нитрозирование протекает исключительно по атому азота [12].



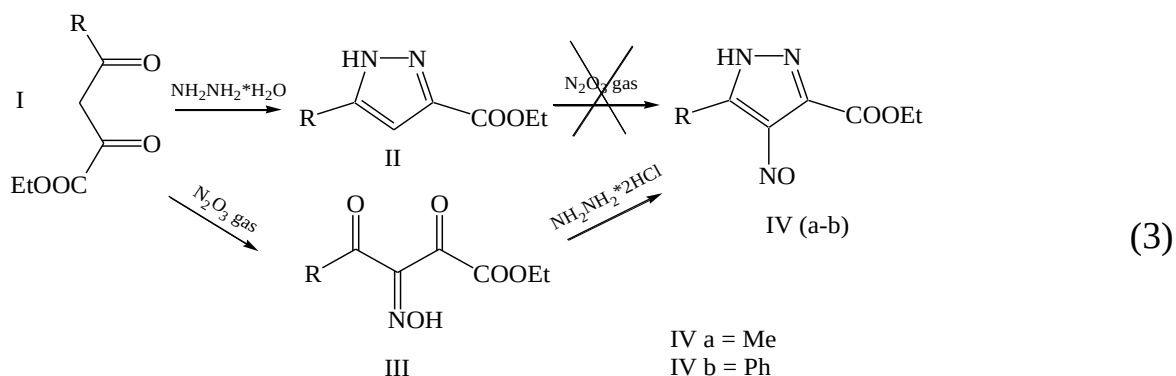
Удобным является метод создания нитрозогруппы с одновременным замыканием цикла пиразола (Схема 2). В этом превращении в качестве карбонильной составляющей используют изонитрозо- β -дикетоны, которые вводят в конденсацию с гидразингидратами либо алкилгидразинами [13-15].



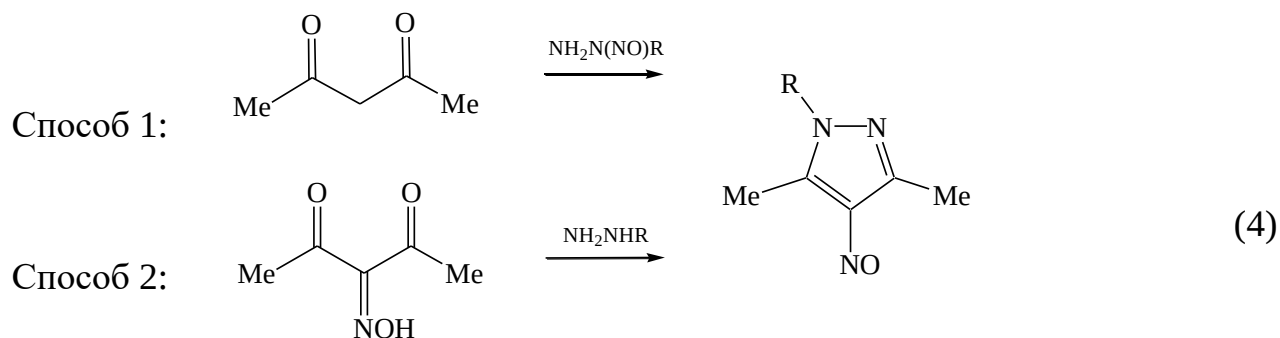
Некоторые нитрозопиразолы можно получить также частичным восстановлением нитропиразолов щелочными станнитами [16].

Этиловый эфир 5-метил-3-пиразолкарбоновой (II) кислоты не может быть прониозирован в четвертое положение кольца путем его обработки оксидом азота III (Схема 3). Следовательно, необходимо было найти новый путь введения нитрозогруппы, который бы предшествовал замыканию кольца.

Предварительная обработка этилацетопирувата (I) азотистым ангидридом при комнатной температуре в среде этанола давала соответствующее гидроксиминопроизводное (III). Действуя на полученный изонитрозодикетон гидрохлоридом гидразингидрата авторам удалось выделить в виде синих кристаллов этиловый эфир 5-метил-4-нитрозо-3-пиразолкарбоновой кислоты (IVa) [17]. Подобные реакции были проведены и с этилбензопируватом. В результате образовывался этиловый эфир 4-нитрозо-5-фенил-3-пиразолкарбоновой кислоты (IVb).



Синтезировать N-алкил 3,5-диметил-4-нитрозопиразол можно двумя способами, как указывают авторы (Схема 4) [18]. Первый путь заключается в конденсации пентандиона-2,4 с алкилнитрозогидразином. Во втором случае в качестве исходного реагента используют изонитрозодикетон и замещенные алкилгидразины.



1.2 Методы синтеза аминопиразолов

1.2.1 Общие подходы в синтезе аминопиразолов

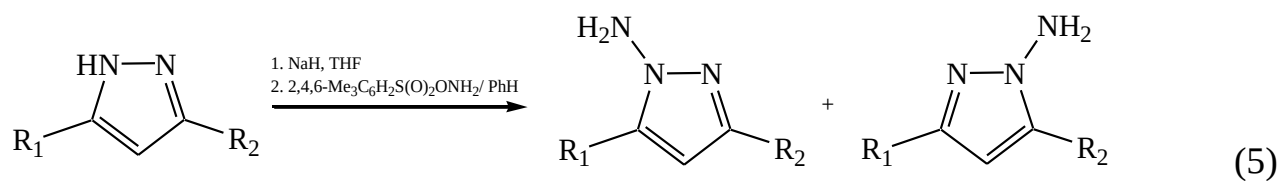
Основными способами введения аминогруппы в пиразольное кольцо являются реакции восстановления нитро-, нитрозо- и других азотсодержащих заместителей с использованием разнообразных восстанавливающих реагентов и подбором определенных условий проведения синтеза [19-21]. При этом основная сложность данного подхода заключается именно в предварительном введении нитрозо-, нитро- или иных азотсодержащих функций в молекулу пиразола.

Другой подход к созданию аминогруппы в молекуле заключается в различного рода реакциях конденсации, в результате которых аминогруппа формируется при циклизации двух реагентов, находясь в одном из них в неявном виде. При достаточно большой вариации обоих компонентов весь метод можно свести к взаимодействию замещенных гидразинов или гидразонов с α,β -непредельными нитрилами и соединениями, содержащими активные метиленовые группы [22-29]. Также стоит выделить метод, основанный на 1,3-диполярном циклоприсоединении диазоуксусных эфиров [30, 31].

Введение аминогруппы в 1 положение (по атому азота) можно осуществить, применяя реакции нуклеофильного замещения с реагентами, в которых аминогруппа связана с легко уходящим фрагментом (группировкой) [32-34].

1.2.2 Методы синтеза 1-аминопиразолов

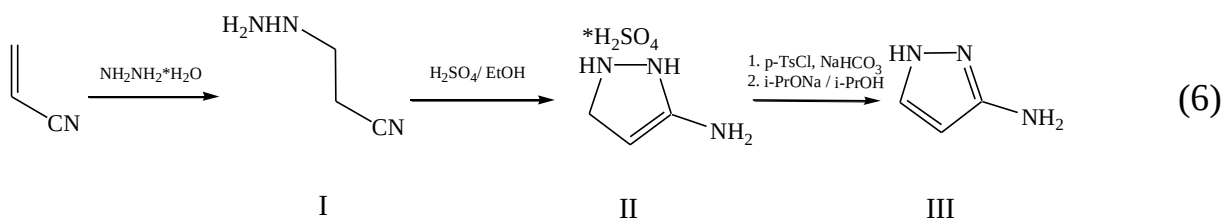
Так как атомы азота молекулы пиразола способны проявлять нуклеофильные свойства, они могут вступать в реакции замещения по механизму S_N2 . Обработка гидридом натрия в ТГФ приводит к увеличению нуклеофильных свойств из-за образования аниона. Вводя в реакцию амины, содержащие хорошо уходящие группы, можно добиться введения аминогруппы по атомам азота. Результатом реакции являются два изомерных аминопиразола (Схема 5) [32-34].



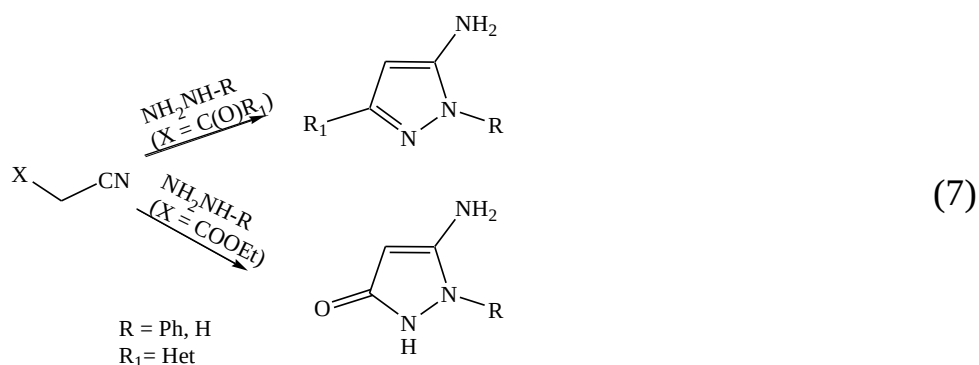
1.2.3 Способы получения 3(5)-аминопиразолов

Синтез 3(5)-аминопиразолов в большинстве случаев относится к реакциям конденсации.

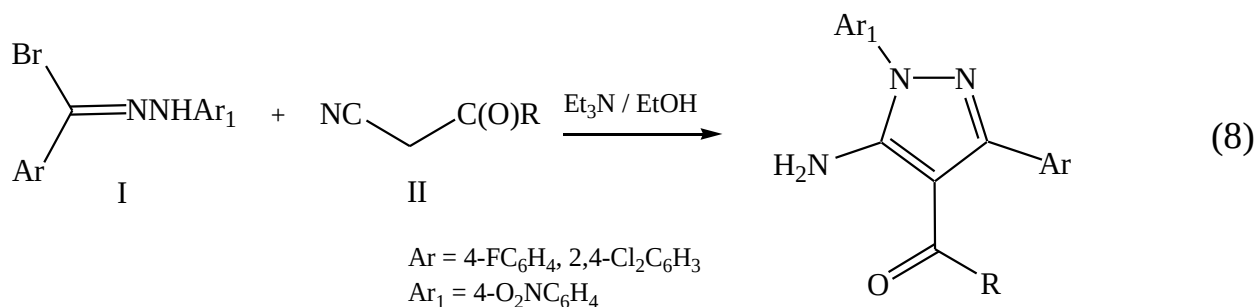
Первоначальное 1,4-нуклеофильное присоединение (реакция Михаэля) гидразингидрата к акрилонитрилу приводило к β -цианоэтилгидразину (I) (Схема 6). Обработка смеси серной кислотой облегчила реакцию внутримолекулярного нуклеофильного присоединения атома азота по циано-группе, делая последнюю более электрофильной. В результате этого образовывалось соединение (II). Нейтрализация образующегося 3-амино-3-пиразолин сульфата приводила к получению соответствующего аминопиразола (III) [22].



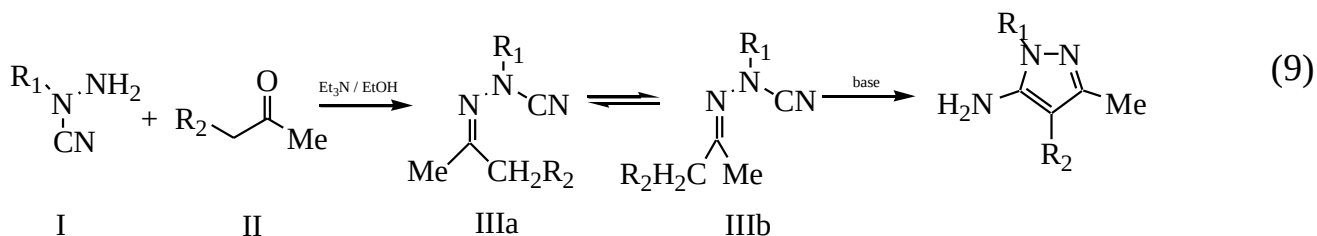
Конденсация α -цианокarbонильных соединений с алкилгидразинами приводит к N-алкилзамещенным 5-аминопиразолам, α -цианокислотный эфир в тех же условиях дает N-алкилзамещенные аминопиразолы (Схема 7) [23, 24].



Проведение реакции между гидразонами галогенангидридов (I) и α -цианокетонами (II) в присутствии триэтиламина в качестве основного агента и этанола в качестве среды образуются ацилзамещенные аминопиразолы (Схема 8) [25].

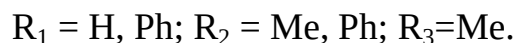
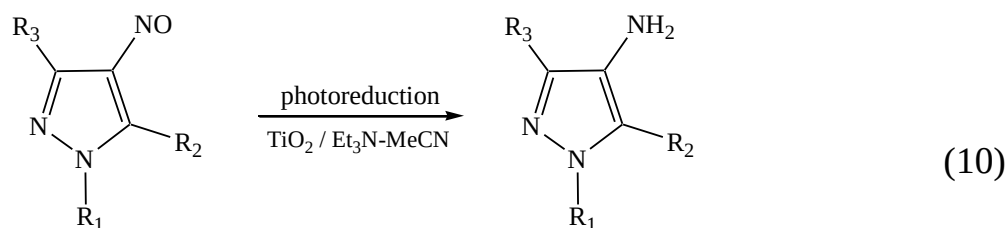


Следующая сборка молекулы является альтернативой предыдущей. Изменения касаются лишь сменой «ролей» двух предшественников (Схема 9) [26]. Нуклеофильное присоединение цианогидразина (I) к молекуле кетона (II) приводит к двум изомерным формам гидразона IIIa и IIIb, под действием основания одна из которых замыкается в цикл.

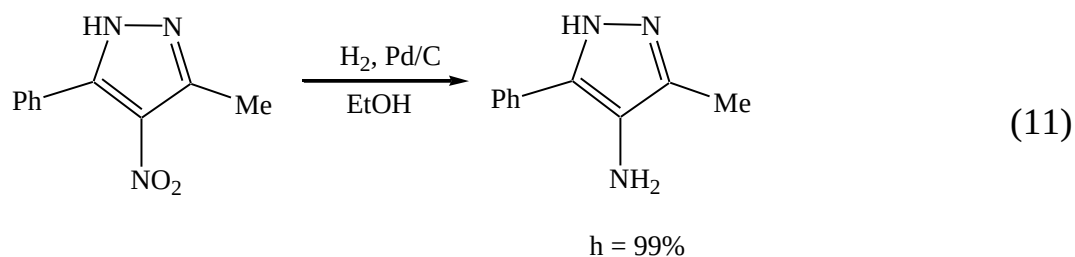


1.2.4 Синтез 4-амино-1H-пиразолов

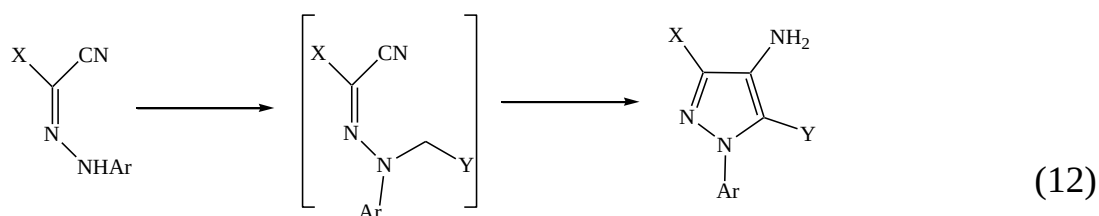
Восстановление 4-нитропиразолов под действием облучения с использованием диоксида титана как фотокатализатор в присутствии триэтиламина и ацетонитрила дает соответствующие 4-аминопиразолы (Схема 10) [21]. Предполагается, что реакция протекает посредством электронного переноса с оксида титана или гетероатомов растворителей на нитрогруппу с последующим захватом протона из реакционной среды.



Классическим вариантом восстановления является реакция гидрирования на гетерогенных катализаторах. Восстановление 3-метил-4-нитро-5-фенил-1H-пиразола водородом в присутствии катализатора палладия на угле позволила авторам получить соответствующий аминопиразол с количественным выходом (Схема 11) [19, 20].

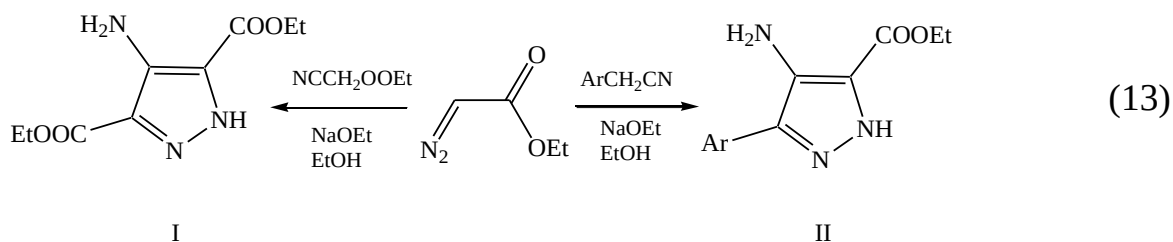


Недавно коллектив под руководством Goncalves сообщил вариант синтеза 3,5-замещенных N-арил-4-аминопиразолов (Схема 12) [27] исходя из арилгидразонов мезоксалевого нитрила. В результате им удалось получить 1-арил-4-аминопиразол. Впоследствии Elnagdi и другие [28, 29] смогли расширить этот подход, сделав его общим для синтеза N-арилзамещенных аминопиразолов.

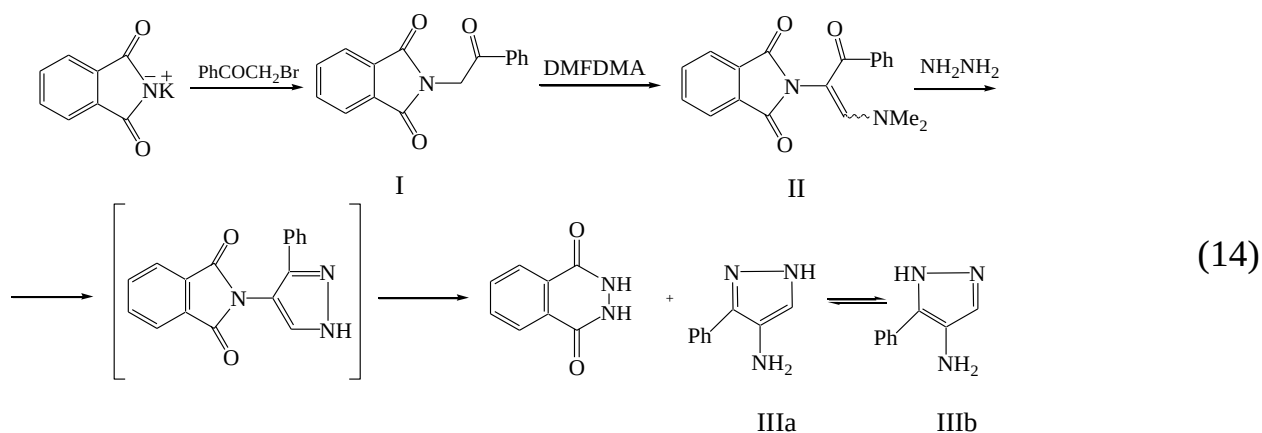


Реакция диазоуксусного эфира с ариладетонитрилами позволяет получить этиловые эфиры 4-амино-3-арил-1H-пиразол-5-карбоновых кислот (II) (Схема 13).

Похожая реакция с цианоуксусным эфиром приводит к диэтиловому эфиру 4-амино-1Н-пиразол-3,5-дикарбоновой кислоты (I) [30, 31].



В университете Кувейта был разработан метод построения пиразольного цикла, с использованием в качестве ключевой стадии известной реакции получения аминов по Габриэлю (Схема 14) [35].



Алкилирование фталимида калия α -бромацетофеноном приводило к продукту (I), содержащему активированную метиленовую группу. При действии на замещенный фталимид диметилацетата диметилформамида образовывался енамин (II), который и являлся предшественником для синтеза аминопиразола. Обработка енамина гидразингидратом приводила к желаемому амину (IIIa и IIIb). Условия проведения каждой стадии заключались в кипячении реакционной массы с обратным холодильником в среде ДМФА, однако, как отмечают авторы, наибольшие выходы и минимальные затраты по времени были получены при действии на смесь микроволнового облучения.

1.3 Биологическая активность производных пиразола

Исследования производных пиразола указывают на их большой спектр фармакологической активности. В частности, они описаны как антибактериальные, противогрибковые, противоопухолевые, противовоспалительные, противотуберкулезные, а также противовирусные препараты [36, 37]. На сегодняшний день успешно применяются такие пиразолсодержащие препараты как Целекоксиб, Римонабант, Сульфафеназол, Пентипирад (Рисунок 1).

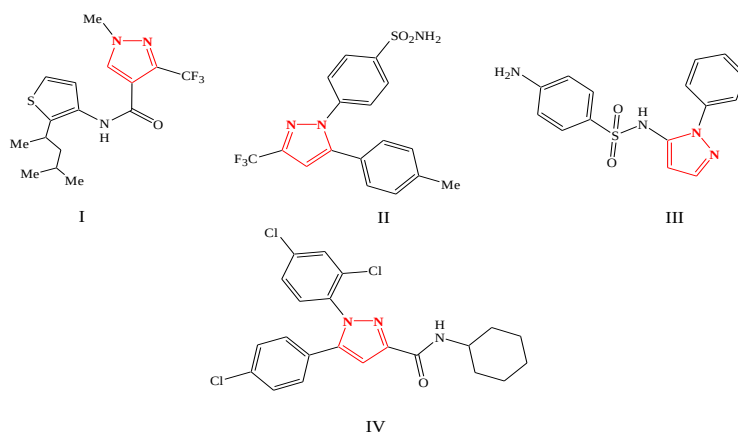


Рисунок 1 – Пиразолсодержащие препараты: I – Пентипирад (противогрибковый), II – Целекоксиб (противовоспалительный) III – Сульфафеназол (антибактериальный, IV – Римонабат (лечение ожирения).

1.3.1 Антибактериальная активность

В Индии была синтезирована серия N-замещенных 5-фенил-1H-пиразолкарбоксилатов и проведен скрининг их антибактериальной активности по отношению к *S. aureus*, *Bacillus subtilis*, *E. coli* и *P. aeruginosa*. Соединения, представленные на рисунке 2, продемонстрировали отличную антибактериальную активность против всех вышеперечисленных штаммов по сравнению со стандартным лекарственным препаратом цефтриаксоном, который был активен

при 3.125, 1.6125, 1.6125 и 1.6125 мкг/мл против *S. aureus*, *B. subtilis*, *E. coli*, и *P. aeruginosa* strains, соответственно [38].

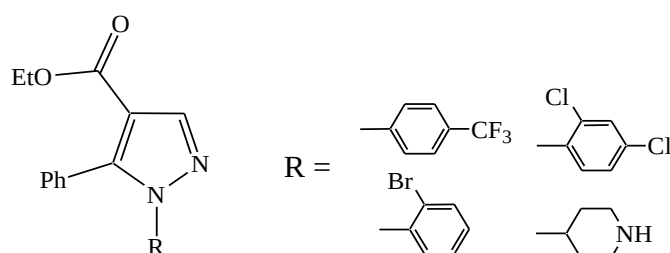


Рисунок 2 – Биологически активные N-замещенные 5-фенил-1H-пиразолкарбоксилаты

В’Bhatt и Sharma синтезировали серию 3-(4-хлорфенил)-5-((1-фенил-3-арил-1H-пиразол-4-ил)метилден)-2-теоксотиазолидин-4-онов. Все полученные соединения были исследованы на выявление антибактериальных свойств *in vitro*. Для проверки использовали следующие штаммы: *E. coli*, *P. aeruginosa*, *S. aureus* и *S. pyogenes*. Также была изучена антифунгальная активность по отношению *C. albicans*, *A. niger* и *A. clavatus* используя ампициллин и гризеофульвин в качестве стандартов. Было установлено, что соединение I обладает ярко выраженной антибактериальной активностью против *E. coli*, в то время как II оказалось сильнодействующим по отношению к *S. aureus*, *S. Pyogenes*, а также была отмечена его высокая активность против *C. Albicans* (Рисунок 3) [39].

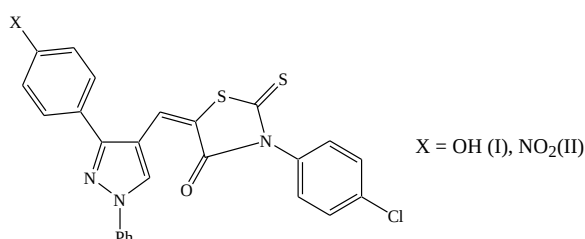


Рисунок 3 – Производные пиразола, обладающие антибактериальными свойствами

1.3.2 Противовосполительная и аналгетическая активность

Karrouchі и др. синтезировали производные пиразол-гидразоны и оценили их противовоспалительную активность. Соединение I в дозе 100 мг/кг показало отличные результаты против воспаления (92.59% ингибирования) по сравнению со стандартом индометацином (Рисунок 4) [40].

Пиразолсодержащие соединения, синтезированные Hussain и др., подвергли исследованию на противовоспалительную и аналгетическую активность. Результаты показали, что соединение II (80.29% ингибирование) обладает практически эквивалентной стандартному лекарственному средству (ибупрофену) противовоспалительной активностью. У соединения III выявлена умеренная аналгетическая активность по отношению к стандарту [41].

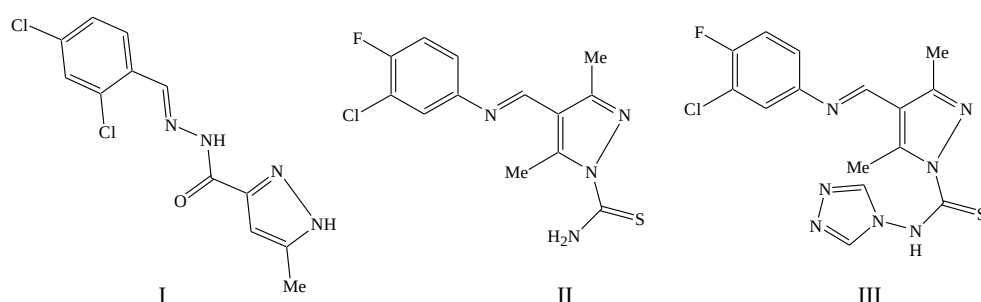


Рисунок 4 – Производные пиразола с противовоспалительными и аналгетическими свойствами

Knaus и др. синтезировали и оценили *in vitro* ингибиторный потенциал COX-1/COX-2 аналогов целекоксиба имеющих азидную группу вместо сульфамидной (SO_2NH_2). Соединение I показывало хорошую противовоспалительную активность (Рисунок 5), а также проявило себя как селективный ингибитор COX-2 [$\text{COX-1 IC}_{50} > 100 \mu\text{M}$, $\text{COX-2 IC}_{50} = 1.5 \mu\text{M}$, $\text{SI} = 64$] [42]. Желая найти эффективный класс противовоспалительных агентов, Knaus продолжил работу и совместно с коллегами синтезировал серию аналогов целекоксиба, которые далее оценивали *in vitro* на ингибирующую активность COX-1/COX-2. Результаты исследований выявили, что соединение II, содержащее

в *n*-положении SO_2N_3 группу способно селективно ингибировать активность фермента COX-1 [$\text{COX-1 IC}_{50} = 3.3 \mu\text{M}$, $\text{COX-2 IC}_{50} > 100$, $\text{SI} > 0.033$] [43].

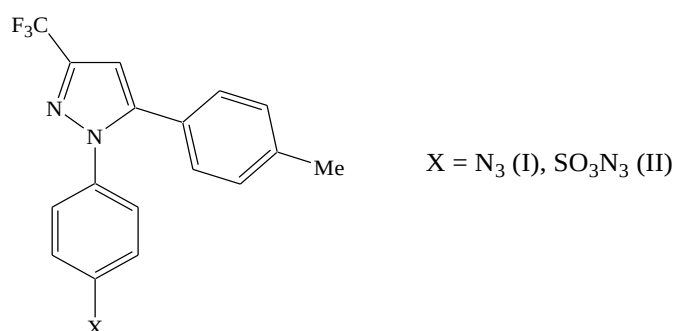


Рисунок 5 – Ингибиторы COX-2 (I) и COX-1 (II) на основе пиразола

1.3.3 Противоопухолевая активность

Были описаны новые производные халконов пиразола и произведена оценка их противоопухолевой активности *in vitro*. Авторы отмечают, что соединение, представленное на рисунке 6, является мощным противораковым агентом со значениями IC_{50} 18 и 47 μM против клеточных линий HeLa и MCF-7 соответственно [44].

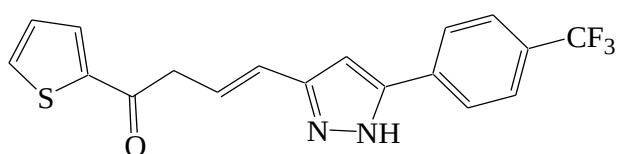


Рисунок 6 – Пиразолсодержащий халкон с высокой противоопухолевой активностью

Были осуществлены синтез и оценка антипролиферативных свойств серии ранее неизвестных изостевиол-пиразол замещенных на четырех злокачественных клеточных линиях. В результате соединение на рисунке 7 проявило лучшие цитотоксические свойства с величинами IC_{50} : 2.71, 3.18, 1.09 и 13.52 μM по отношению к SGC 7901, A549, Raji и HeLa, соответственно, в сравнении со

стандартным образцом – цисплатином (IC_{50} величина: 7.56, 17.78, 17.32 и 14.31 μM , соответственно) [45].

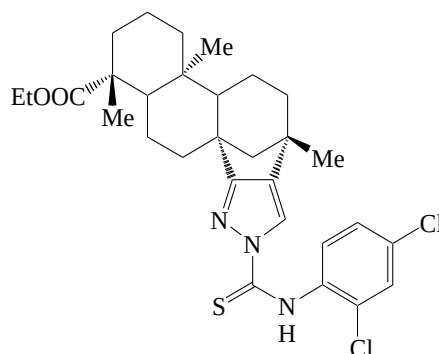


Рисунок 7 – Изостевиол-пиразол производное с высокой цитотоксической активностью

1.3.4 Противовирусная активность

Manfredini и др. подготовили некоторые пиразолы и пиразоло[4,3-d]-1,2,3-триазин-4-он рибонуклеозиды (Рисунок 8) и протестировали *in vitro* с целью выявления антивирусных свойств. Исследование проводили по отношению к следующим штаммам вирусов: герпес тип 1 (HSV-1), африканская свинная лихорадка (ASFV), полиомиелит, коксаки, вирус везикулярного стоматита (VSV) и ВИЧ-1. Среди нуклеозидов пиразола, у соединения I выявлена способность к селективному ингибированию размножения ВИЧ-1 в сильно инфицированных клетках C8166 [46].

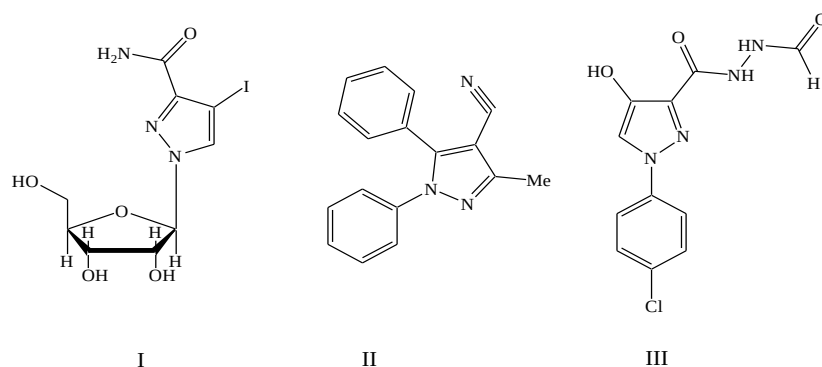


Рисунок 8 – Пиразолсодержащие соединения с противовирусной активностью

Было установлено, что соединение II проявляет хорошую активность по сравнению с wild-type ($IC_{50} = 2.3 \mu M$) и резистентны к талавирдин обратной транскриптазы P236L ($IC_{50} = 1.1 \mu M$) [47]. Была синтезирована новая серия гидразидных аналогов 1-(4-хлорфенил)-4-гидрокси-1H-пиразол-3-карбоновой кислоты. С помощью метода обратной транскрипционно-полимеразной цепной реакции (ОТ-ПЦР) были изучены эффекты полученных соединений (in vitro) на репликацию вируса гепатита С (HCV) в гепатоцеллюлярном геле HepG2 клеточной линии карциномы инфицированной вирусом. Исследования показали, что соединение III может ингибировать репликацию как линий РНК HCV (+), так и (–) в диапазоне концентраций 10–100 мкг/мл [48].

Zeng и др. синтезировали серию новых фенил-замещенных 1H-пиразол-3-карбоновых кислот (Рисунок 9) и исследовали соединения на ингибирование и репликацию ВИЧ. Лучший противовирусный эффект был обнаружен у 5-(4-нитрофенил)-1H-пиразол-3-карбоновой кислоты (I) и 3-(3-(бензилокси)фенил)изоксазол-5-карбоновой кислоты (II) с величиной EC_{50} 3.6 и 253 μM [49].

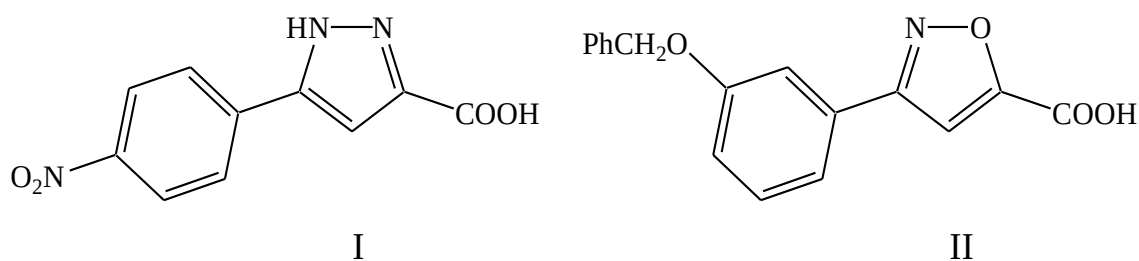


Рисунок 9 – 5-фенилзамещенные-1H-пиразол-3-карбоновой кислоты с противовирусным эффектом

1.3.5 Иные виды активности

Были синтезированы различные производные пиразола и проведена оценка их противотуберкулезных свойств (in vitro) против штамма *M. tuberculosis* H37Rv.

Соединение I проявило значительную активность при MIC 25 мкМ (Рисунок 10) [50].

North и др. синтезировали серию 1-адамантил-3-гетероарил мочевины, содержащих ядро пиразола и провели оценку их антимикобактериальных свойств против МТВ H37Rv. Соединение II при MIC 1.56 мг/мл продемонстрировала превосходную активность против МТВ H37Rv [51].

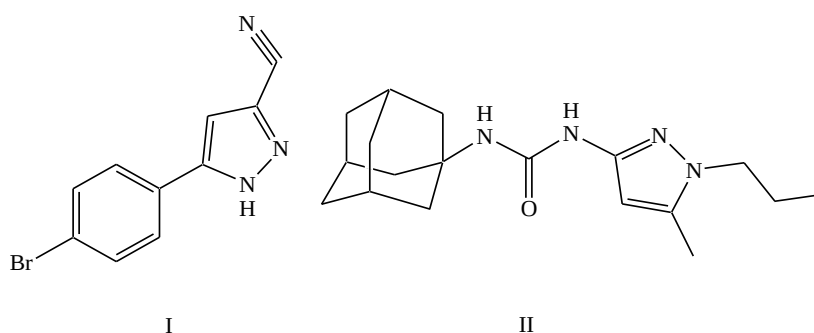


Рисунок 10 – Противотуберкулезная и антимикобактериальная активности производных пиразола

Также некоторые производные пиразола способны проявлять противомоляриную [52] и антидиабетическую активность [53], и даже активность к подавлению болезнью Паркинсона [54] и Альцгеймера [55].

Высокий потенциал гетероциклических соединений ряда пиразола выражается не только в области фармацевтики. В агрохимическом комплексе подобные соединения хорошо зарекомендовали себя в качестве хороших гербицидов, инсектицидов и фунгицидов [56-59].

По итогам литературного обзора, опираясь на многочисленные исследования пиразолсодержащих соединений, можно заключить, что производные пиразолов обладают широким спектром биологической активности, а их синтез и изучение свойств является актуальной на сегодняшний день задачей.

Введение нитрозогруппы в молекулу пиразола представляется важной проблемой, решению которой надо уделить особое внимание. Методы прямого нитрозиования не всегда приводят к желаемому результату, в то время как

методы на основе конденсации открывают новые пути для решения синтетических задач по введению нитрозогруппы.

Несмотря на значительный арсенал методов синтеза аминопиразолов с аминогруппой в любом положении, до сих пор не были синтезированы 4-нитрозо-1Н-пиразолы и 4-амино-1Н-пиразолы, содержащих одновременно арильные заместители в 5 положении и алкоксиметильные в 3 положении.

Поэтому целью работы стал синтез ранее неизвестных соединений ряда арил – функционализированный нитрозопиразол, их восстановление в аминопроизводные, исследование строения, свойств и оценка биологической активности.

Задачами исследования стало:

- 1) Провести нитрозирование замещенных β -дикетонс с получением ранее неизвестных 1,2,3-трион-2-оксимов.
- 2) Исследовать реакцию циклоароматизации 1,2,3-трион-2-оксимов с гидразином и алкилгидразинами, приводящую к замещенным нитрозопиразолам.
- 3) Изучить процесс восстановления нитрозопиразолов до соответствующих аминопроизводных.
- 4) Исследовать реакционную способность аминопиразолов по отношению к реакции ацетилирования и хлорацетилирования.
- 5) С помощью современных спектральных методов анализа доказать строение впервые полученных соединений.
- 6) Провести квантово-химические расчеты для сравнительной оценки энергии возможных образующихся изомеров и построения моделей ацилированных молекул.
- 7) Провести исследования для выявления типов биологической активности новых соединений.

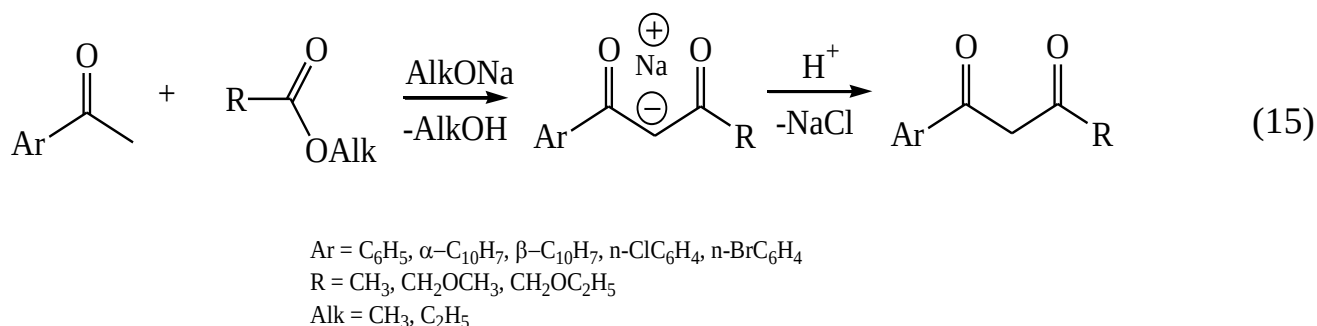
ГЛАВА 2 Получение новых производных нитропиразолов

Существуют различные методы, позволяющие создавать остов гетероциклической системы. В основном это реакции циклоконденсации и циклоприсоединения.

В настоящей работе описывается способ получения нитропиразолов, основанный на циклоароматизации изонитрозо- β -дикетонов, содержащих ароматические, а также алкоксильные и алкильные заместители с гидразингидратом или алкилгидразинами. В результате образуются производные 4-нитрозо-1Н-пиразола либо 4-нитрозо-1-алкилпиразола, синтезировать которые другими способами крайне затруднительно. Получение подобных соединений впервые было реализовано на кафедре ОХиТОВ СибГТУ и успешно продолжено в настоящей работе.

2.1 Синтез новых замещенных β -дикетонов с арильными и алкоксильными заместителями

Исходными реагентами в приводимом синтезе являлись β -дикетоны. Для их получения использовали перекрестную конденсацию Кляйзена [60] между сложными эфирами замещенной уксусной кислоты, которые играли роль карбонильной составляющей, и ацетиларенами – метиленовая составляющая (Схема 15).



Реакцию проводили в присутствии металлического натрия либо его алкоголятов в среде абсолютного эфира. В данных условиях из арилметилкетонов формировались енолят-ионы, участвующие в образовании углерод-углеродной связи с карбоксильным электрофильным атомом углерода сложного эфира. Из-за высокой кислотности метиленового атома водорода в β -дикетонах, первоначально образовывались их натриевые соли. После подкисления удавалось выделить дикетоны в свободном виде.

Следует также отметить, что β -дикетоны с 4-хлор(бром)фенильным и метоксиметильным заместителями были выделены и введены в дальнейшие превращения в виде натриевых солей. Они представляют собой прозрачные кристаллы с четкими температурами плавления.

Все β -дикетоны – маслянистые жидкости с желтоватым оттенком. Выходы, температуры кипения и ИК спектры соединений приведены в таблице 1.

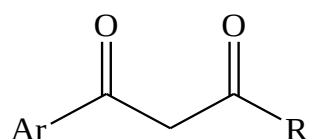


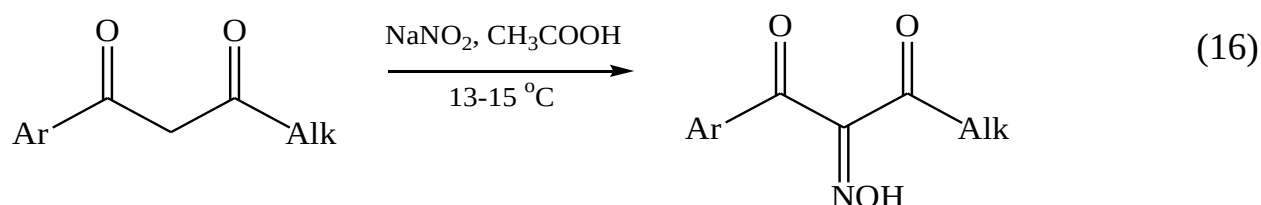
Таблица 1 – Физико-химические свойства β -дикетонов

Ar	R	η , %	$t_{\text{кип.}}$, °C	ИК
-C ₆ H ₅	CH ₂ OCH ₃	48	187-189	Вводили в нитрозирование без выделения
- β -Naph	CH ₂ OCH ₃	51	235-237	Вводили в нитрозирование без выделения
- α -Naph	CH ₂ OCH ₃	32	105-107	1677, 1728 (C=O), 1113 (CH ₂ OCH ₃)
В виде натриевых солей:				
Ar	R	η , %	$t_{\text{пл.}}$, °C	ИК
- <i>n</i> -Cl-C ₆ H ₄	CH ₂ OCH ₃	16	242-245	1625 (CH ₂ C=O), 844 (C-Cl)
- <i>n</i> -Br-C ₆ H ₄	CH ₂ OCH ₃	30	180-182	1611.27 (C=O)

В инфракрасных спектрах у синтезированных дикетонов присутствуют характерные сильные полосы валентных колебаний карбонильных групп в области 1600 см^{-1} .

2.2 Получение ранее неизвестных изонитрозо- β -дикетонов с арильными и алкоксильными заместителями

Изонитрозосоединения получали, подвергая β -дикетоны нитрозированию сухим нитритом натрия. В качестве растворителя применяли ледяную уксусную кислоту (Схема 16) [61].



Нитрит натрия под действием уксусной кислоты образует электрофильную частицу: нитрозоний ион, который региоселективно атакует α -углеродный атом по отношению к двум карбонильным группам, обладающий повышенной СН-кислотностью, благодаря эффективной делокализации отрицательного заряда в анионе. Образующийся нитрозодикетон после таутомерного превращения переходит в более стабильную оксимную форму.

Для проведения реакции необходимо поддержание температуры в интервале от $13-15\text{ }^\circ\text{C}$. При температуре ниже указанной, происходит замерзание реакционной массы, при более высокой наблюдается разложение азотистой кислоты с обильным выделением оксидов азота, что уменьшает степень конверсии дикетона.

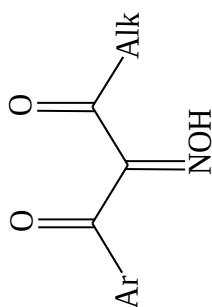
В ЯМР¹H спектрах изонитрозодикетонов присутствуют сигналы протона оксимной группы в области слабого поля $\delta = 13$ м.д., атомов водорода метильной и метиленовой групп в виде двух синглетов с хим.сдвигами 3.3 м.д. и 4.8 м.д.

Протоны арильных заместителей представлены сигналами в области $\delta = 7.5$ м.д. – 8.3 м.д.

Углеродные спектры соединений содержат все сигналы, соответствующие всем атомам углерода в соединениях.

В инфракрасной области изонитрозодикетоны содержат полосы поглощения, характерные для карбонильных групп в области $1650-1700\text{ см}^{-1}$.

Физико-химические свойства изонитрозо- β -дикетонов представлены в таблице 2.



Ar	Alk	T _{пл.} , °C	η, %	Масс-спектр m/z (I _{опн.} , %) (элементный анализ, %)	ЯМР ¹ H δ, м.д.	ИК ν, см ⁻¹
C ₆ H ₅	CH ₂ OCH ₃	129-130	46	(Найдено: C 59.35; H 4.78; N 6.25. C ₁₁ H ₁₁ NO ₄) Вычислено: C 59.73; H 5.01; N 6.33).	3.34 c (3H, CH ₃), 4.73 c (2H, CH ₂), 7.58–7.83 м (5H _{аром.}), 13.15 c (1H, NOH).	1668 (C=O), 1703 (C=O), 1117 (COC).
β-C ₁₀ H ₇	CH ₂ OCH ₃	168-170	88	271 (13) [M] ⁺ , 239 (12), 155 (100), 127 (75), 45 (54).	3.36 c (3H, CH ₃), 4.78 c (2H, CH ₂ O), 7.64-8.43 м (7H _{аром.}), 13.29 c (1H, NH).	1672 (CH ₂ C=O), 1695 (Ar-C=O).
α-C ₁₀ H ₇	CH ₂ OCH ₃	152-153	86	271 (5) [M] ⁺ , 254 (25), 155 (100), 127 (95), 45 (97).	3.33 c (3H, CH ₃), 4.72 c (2H, CH ₂), 7.63–9.07 м (7H _{аром.}).	1709 (C=O), 1649 (C=N), 1539 (N=O).
n-BrC ₆ H ₄	CH ₂ OCH ₃	159-160	70	300 (15) [M] ⁺ , 284 (100), 272 (41), 219 (92).	3.50 c (3H, CH ₃), 4.65 c (2H, CH ₂), 7.67–8.16 м (4H _{аром.}).	1675, 1703 (C=O).
n-ClC ₆ H ₄	CH ₂ OCH ₃	135-136	68	257 (23) [M] ⁺ , 229 (82), 115 (100), 49 (15).	3.24 c (3H, CH ₃), 4.72 c (2H, CH ₂), 7.66–7.85 м (4H _{аром.}), 13.19 c (1H, NOH).	1671 (CH ₂ C=O), 836 (C-Cl).

Таблица 2 - Физико-химические характеристики изонитрозо-β-дикетонов

На рисунке 11 представлен ЯМР ^1H спектр 1-фенил-4-метоксибутан-1,2,3-трион-2-оксима. Сигнал в области $\delta = 3.34$ м.д. в виде синглета соответствует протонам метильной группы. В области $\delta = 4.73$ м.д. присутствует сигнал протонов метиленовой группы. Протоны в области от $\delta = 7.58$ м.д. до $\delta = 7.83$ м.д. (мультиплет) относятся к фенильному заместителю, а сигнал в области слабого поля $\delta = 13.15$ м.д. в виде синглета соответствует протону оксимной группы.

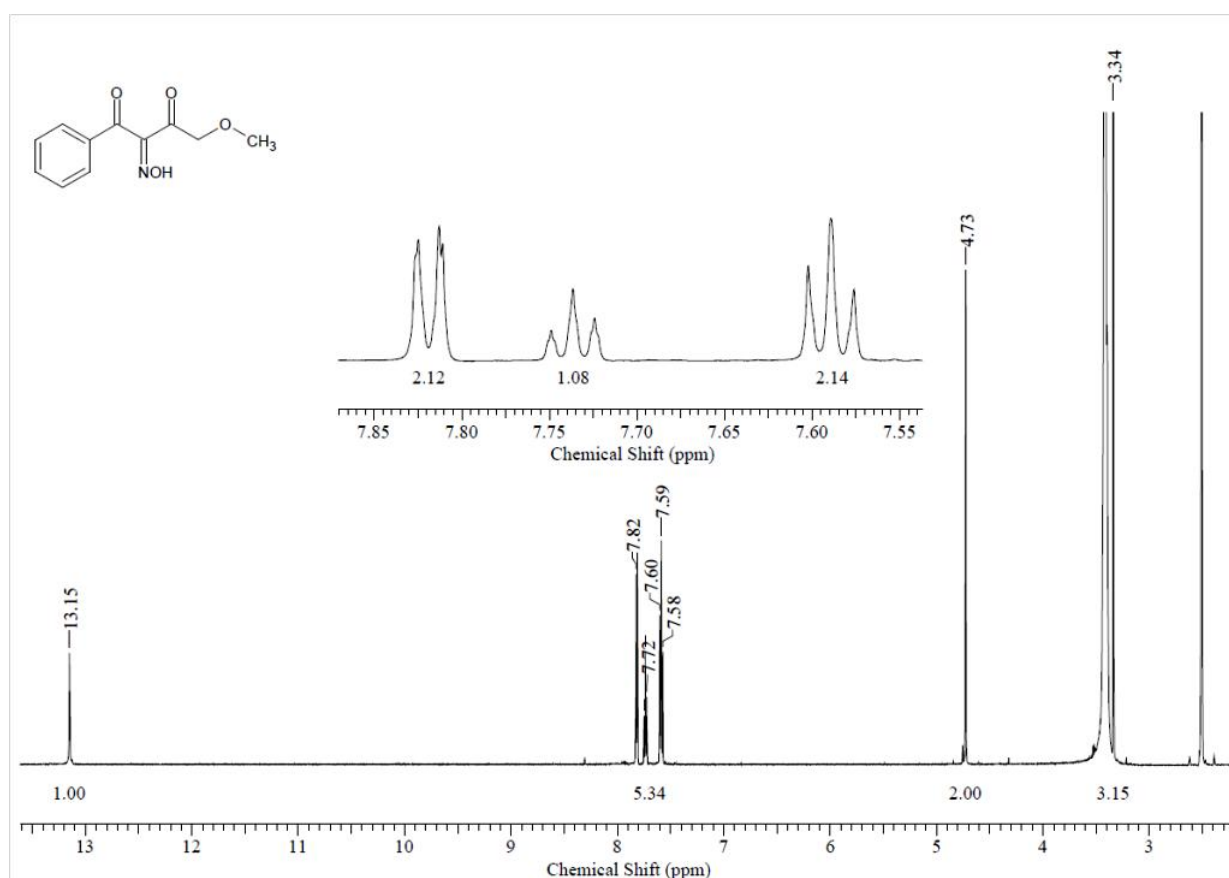


Рисунок 11 – ЯМР ^1H спектр 1-фенил-4-метоксибутан-1,2,3-трион-2-оксима

На рисунке 12 приведен ЯМР ^1H спектр 4-метокси-1-(нафталин-2-ил)бутан-1,2,3-трион-2-оксима. Сигналы в области $\delta = 3.36$ м.д. и $\delta = 4.78$ м.д. в виде синглетов принадлежат протонам метильной и метиленовой групп соответственно. Сигналы в области от $\delta = 7.64$ м.д. до $\delta = 8.43$ м.д. в виде мультиплета принадлежат семи протонам ароматической системы 2-нафтильного

заместителя. Сигнал с хим.сдвигом $\delta = 13.29$ м.д. – синглет протона оксимной группы.

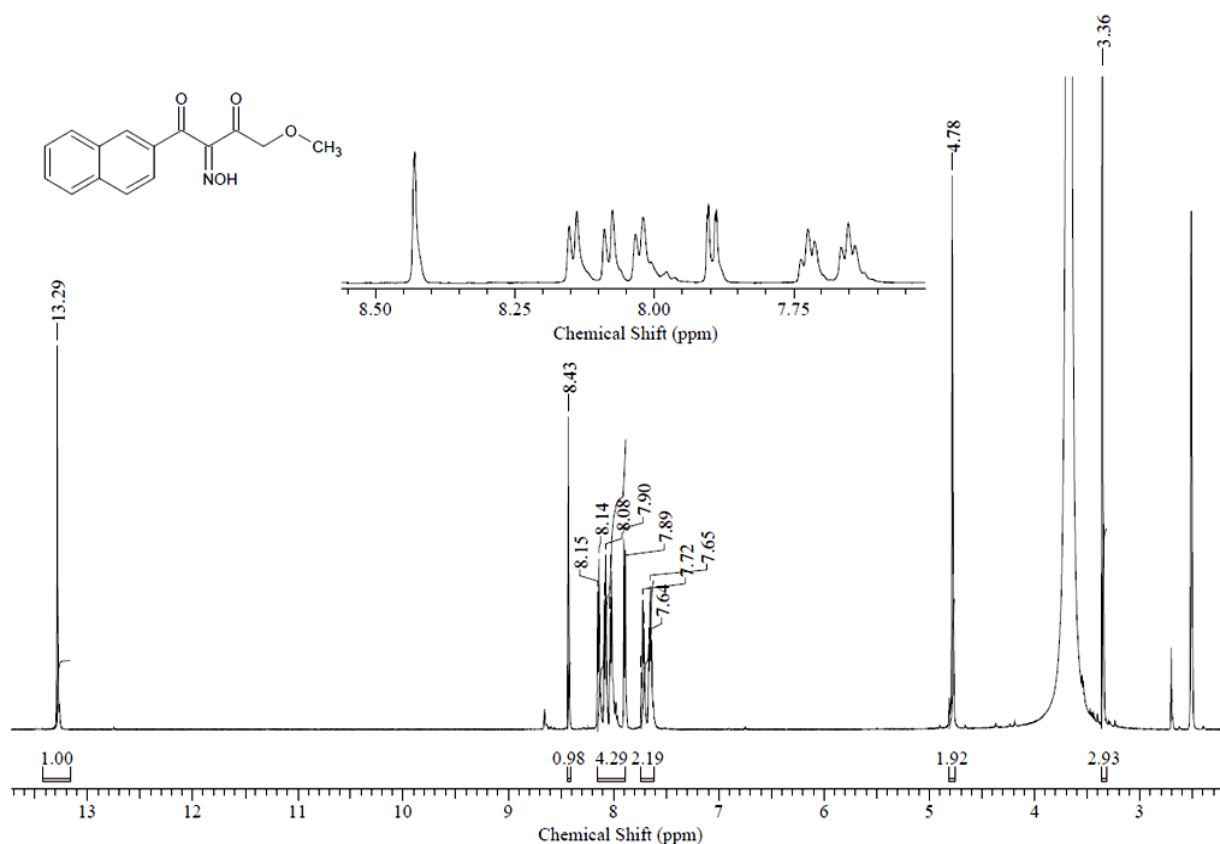


Рисунок 12 – ЯМР ^1H спектр 4-метокси-1-(нафталин-2-ил)бутан-1,2,3-трион-2-оксима

На рисунке 13 приведен ЯМР ^1H спектр 4-метокси-1-(*n*-хлорфенил)бутан-1,2,3-трион-2-оксима. В области $\delta = 3.34$ м.д. присутствует синглет характерный для протонов метильной группы. Сигнал с хим.сдвигом $\delta = 4.72$ м.д. в виде синглета соответствует протонам метиленовой группы. Протоны ароматического кольца представлены сигналами в виде двух уширенных дублетов в области $\delta = 7.66$ м.д. – 7.67 м.д. и $\delta = 7.84$ м.д. – 7.85 м.д. В области слабого поля $\delta = 13.19$ м.д. находится синглет атома водорода оксимной группы.

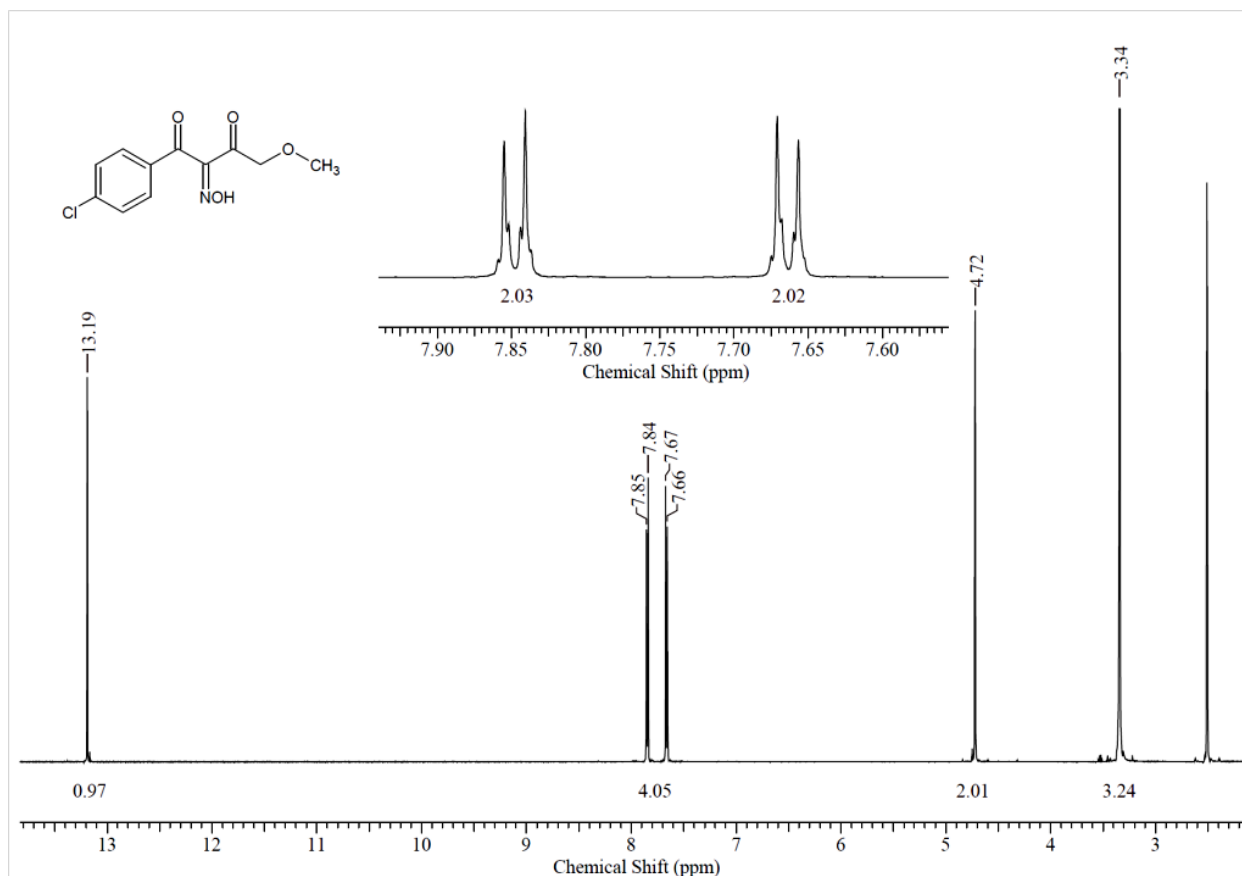


Рисунок 13 – ЯМР ¹H спектр 4-метокси-1-(*p*-хлорфенил)бутан-1,2,3-трион-2-оксима

На рисунке 14 приведен ЯМР ¹H спектр 4-метокси-1-(нафталин-1-ил)бутан-1,2,3-трион-2-оксима. В спектре присутствуют следующие сигналы: синглет с хим.сдвигом $\delta = 3.33$ м.д., принадлежащий атомам водорода метильной группы, синглет в области $\delta = 4.72$ м.д., соответствующий протонам метиленовой группы, а также мультиплет, отвечающий протонам 1-нафтильного заместителя в области от $\delta = 7.63$ м.д. до $\delta = 9.07$ м.д.

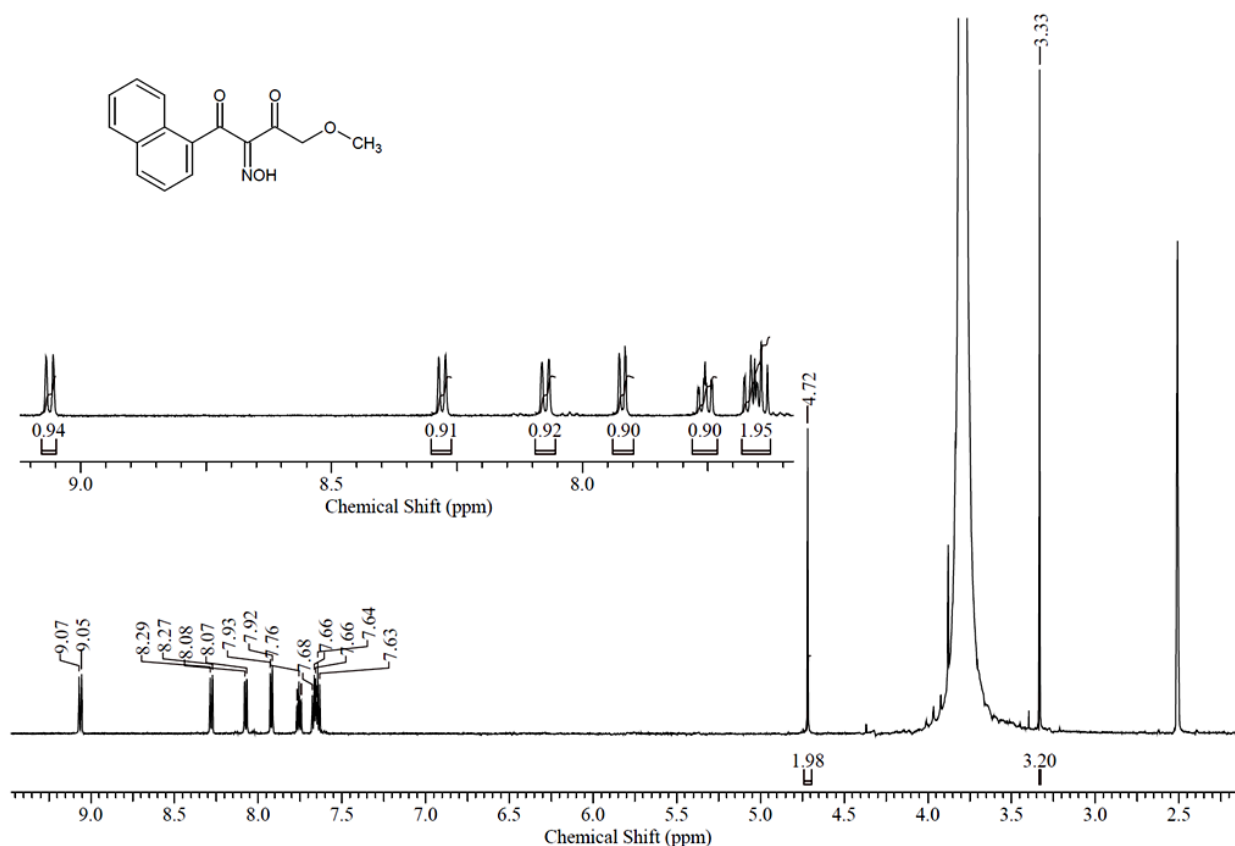


Рисунок 14 – ЯМР ¹H спектр 4-метокси-1-(нафталин-1-ил)бутан-1,2,3-трион-2-оксима

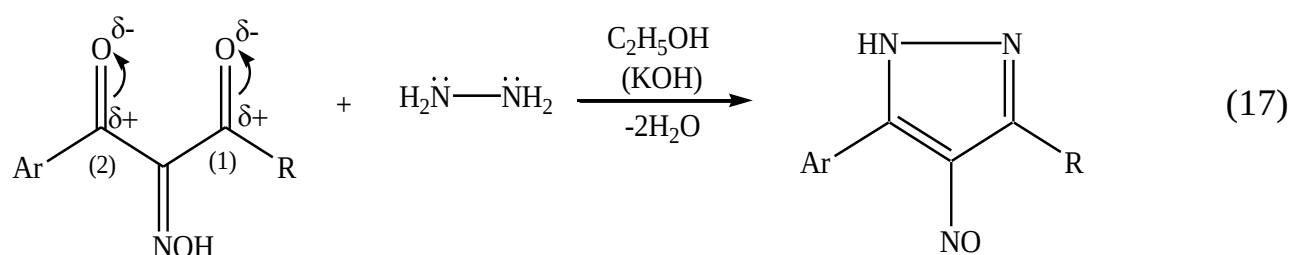
2.3 Циклизация изонитрозосоединений с гидразингидратом с образованием новых 4-нитрозо-1H-пиразолов

Известно, что соединения, содержащие в своем составе карбонильную либо карбоксильную функции, могут вступать в реакции нуклеофильного присоединения (Ad_E) с молекулами, имеющими аминогруппы. Подобные превращения в большинстве случаев сопровождаются выделением воды или спирта и составляют большую группу реакций конденсации. Варьируя аминную составляющую, можно добиться получения различных азотсодержащих производных, например иминов, оксимов, гидразидов и т.д.

Наш интерес был вызван особенностью гидразинов реагировать с двумя карбонильными группами, образуя азины. Если в реакцию вводить 1,3-дикетоны,

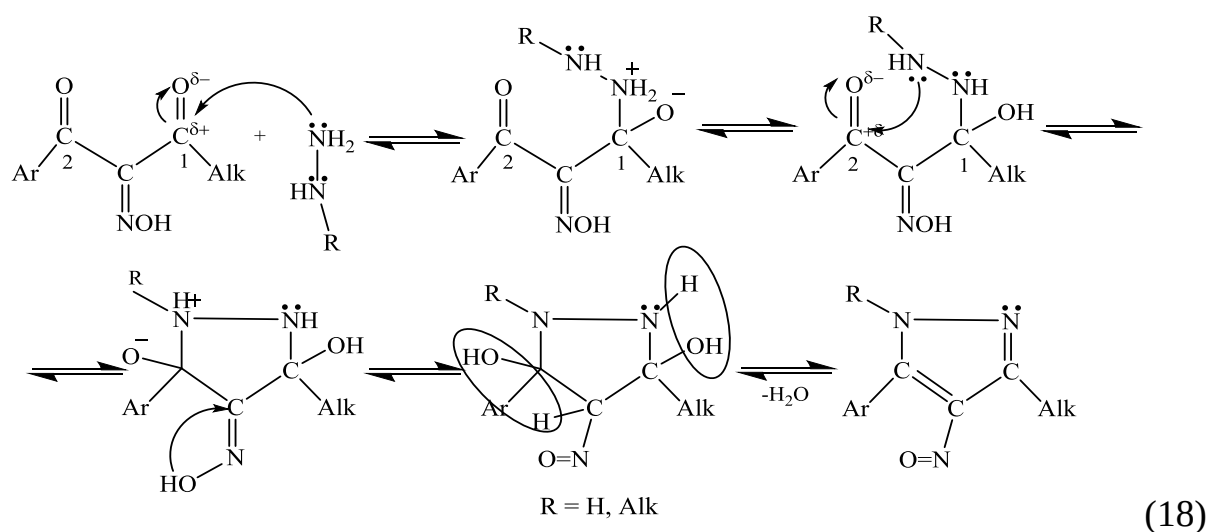
то возможно образование циклической ароматической структуры пиразола [62-85].

Таким образом, синтез 4-нитрозо-1H-пиразолов осуществляли путем конденсации впервые полученных изонитрозо- β -дикетонов с гидразингидратом. Реакцию проводили как в щелочном, так и в спиртовом растворах. При этом синтез нитрозопиразолов с α - и β -нафтильными заместителями дает более высокие выходы при проведении реакции в спиртовом растворе (Схема 17).



Благодаря сопряжению нитрозогруппы с ароматической системой все пиразолы имеют зеленую или синюю окраску, в зависимости от заместителей. На основании этого даже визуально можно судить об успешности протекания реакции.

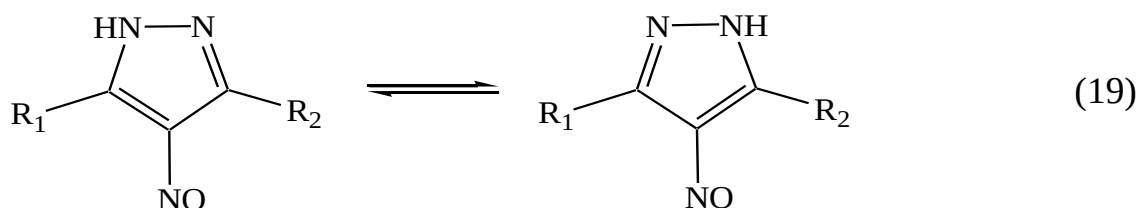
Вероятный механизм реакции приведен на схеме 18.



Реакция, очевидно, начинается с нуклеофильного присоединения одним из атомов азота молекулы гидразингидрата либо алкилгидразина по карбонильному атому углерода изонитрозодикетона. Атака происходит по положению 1, так как оно менее затруднено стерическими факторами, а также обладает большей реакционной способностью из-за отсутствия сопряжения с арильными заместителями. После соответствующего таутомерного превращения образуется промежуточное соединение - гидразиноспирт. Второй атом азота по такому же принципу атакует β -карбонильный атом углерода 2, образуя устойчивый пятичленный цикл. После элиминирования двух молекул воды, циклическая система пиразола приобретает ароматический характер.

Реакция циклоароматизации с гидразингидратом, по-видимому, осложняется образованием побочных продуктов нуклеофильного присоединения лишь одного атома азота по карбонильной группе без замыкания в циклическую систему – гидразонов. Чтобы минимизировать нежелательный процесс мы проводили реакцию лишь с небольшим избытком гидразина и осуществляли контроль за протеканием реакции методом ТСХ.

Интересно также отметить, что синтезированные пиразолы могут существовать в виде смеси таутомеров, в которых атом водорода пиразольного кольца может находиться при разных атомах азота [86], (Схема19).



Доказательство данного таутомерного равновесия можно найти при расшифровке ЯМР ^1H спектров, на которых сигнал протона в области 13 м.д. является двойным либо сильно уширенным.

В ЯМР ^1H спектрах нитропиразолов присутствуют сигналы протонов метильной группы в области 3.3 м.д. в виде синглета, синглет атомов водорода

метиленовой группы в области 4.8 м.д. Протоны ароматических колец находятся в области $\delta = 7.5$ м.д. – 8.3 м.д. Атому водорода пиразольного кольца соответствует сигнал в виде уширенного сигнала в области 10.5-14 м.д.

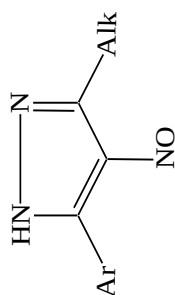
Углеродные спектры соединений содержат все сигналы, соответствующие всем атомам углерода в соединениях.

В инфракрасной области наблюдается отсутствие полос валентных колебаний карбонильных групп в области $1650-1700\text{ см}^{-1}$, что свидетельствует о полном протекании реакции и появляются колебания пиразольного кольца и нитрозогруппы.

Все масс-спектры нитрозопиразолов содержат молекулярный ион соединений и характерные осколки, соответствующие осколкам при фрагментации. В соединениях, содержащих хлор и бром, наблюдались сигналы, отличающиеся по массе на 2 а.е.м. из-за наличия двух стабильных изотопов галогенов.

В электронных спектрах нитрозопиразолов в области 680 нм присутствует полоса поглощения, обусловленная переходом неподеленной электронной пары атома азота нитрозогруппы с несвязывающей орбитали на π -разрыхляющую ($n \rightarrow \pi^*$ переход).

Физико-химические характеристики синтезированных 4-нитрозо-1Н-пиразолов приведены в таблице 3.



Ar	Alk	T _{пл.} , °C	η, %	Масс-спектр m/z (I _{отн.} , %) (элементный анализ, %)	ЯМР ¹ H δ, м.д.	УФ λ _{макс.} , нм (ε)
C ₆ H ₅	CH ₂ OCH ₃	128–130	64	(Найдено: С 60.94; Н 5.05; N 18.94. C ₁₁ H ₁₁ N ₃ O ₂ . Вычислено: С 60.82; Н 5.10; N 19.34).	3,34 с (3H, CH ₃), 4,38 с (2H, CH ₂), 7,6–8,24 м (5H, Ph), 14,26 с (1H, NH).	237 (16310), 319 (9500), 685 (55).
β-C ₁₀ H ₇	CH ₂ OCH ₃	125--127	30	267 (95.10) [M] ⁺ , 153 (100), 127 (52.85), 45 (28.53).	3,39 с (3H, CH ₃), 4,42 с (2H, CH ₂ O), 7,6–8,35 м (7H _{аром.}), 8,89 с (1H, NH).	686 (63).
α-C ₁₀ H ₇	CH ₂ OCH ₃	масло	35	267 (98.24) [M] ⁺ , 153 (100), 127 (60.87), 45 (25.43).	3,60 с (3H, CH ₃), 4,65 с (2H, CH ₂ O), 7,53–8,27 м (7H _{аром.}), 10,54 с (1H, NH).	685 (25).
n-BrC ₆ H ₄	CH ₂ OCH ₃	140–141	30	297 (100), 295 (97.90), 183(36.24), 126 (16.22).	3,55 с (3H, CH ₃), 4,49 с (2H, CH ₂), 7,69–8,35 м (4H _{аром.}), 10,53 с (1H, NH).	683 (51).
n-ClC ₆ H ₄	CH ₂ OCH ₃	145–146	61	251 (100), 253 (34.23), 137 (30.03), 45 (9.81).	3,37 с (3H, CH ₃), 4,41 с (2H, CH ₂), 7,67–8,29 м (4H _{аром.}), 14,29 с (1H, NH).	685 (55).

Таблица 3 – Физико-химические характеристики нитрозо-1Н-пиразолов

На рисунке 15 представлен ЯМР ^1H спектр 3(5)-метоксиметил-4-нитрозо-5(3)-(4-хлорфенил)-1Н-пиразола. Сигнал в виде синглета в области $\delta = 3.37$ м.д. относится к протонам метильной группы, а синглет в области $\delta = 4.41$ м.д. соответствует протонам метиленовой группы. Атомы водорода хлорфенильного заместителя на спектре представлены двумя дублетами с хим.сдвигами $\delta = 7.67$ м.д. – 7.68 м.д. и $\delta = 8.28$ м.д. – 8.29 м.д. Протону при атоме азота пиразольного кольца соответствует сигнал в виде синглета с хим.сдвигом $\delta = 14.29$ м.д.

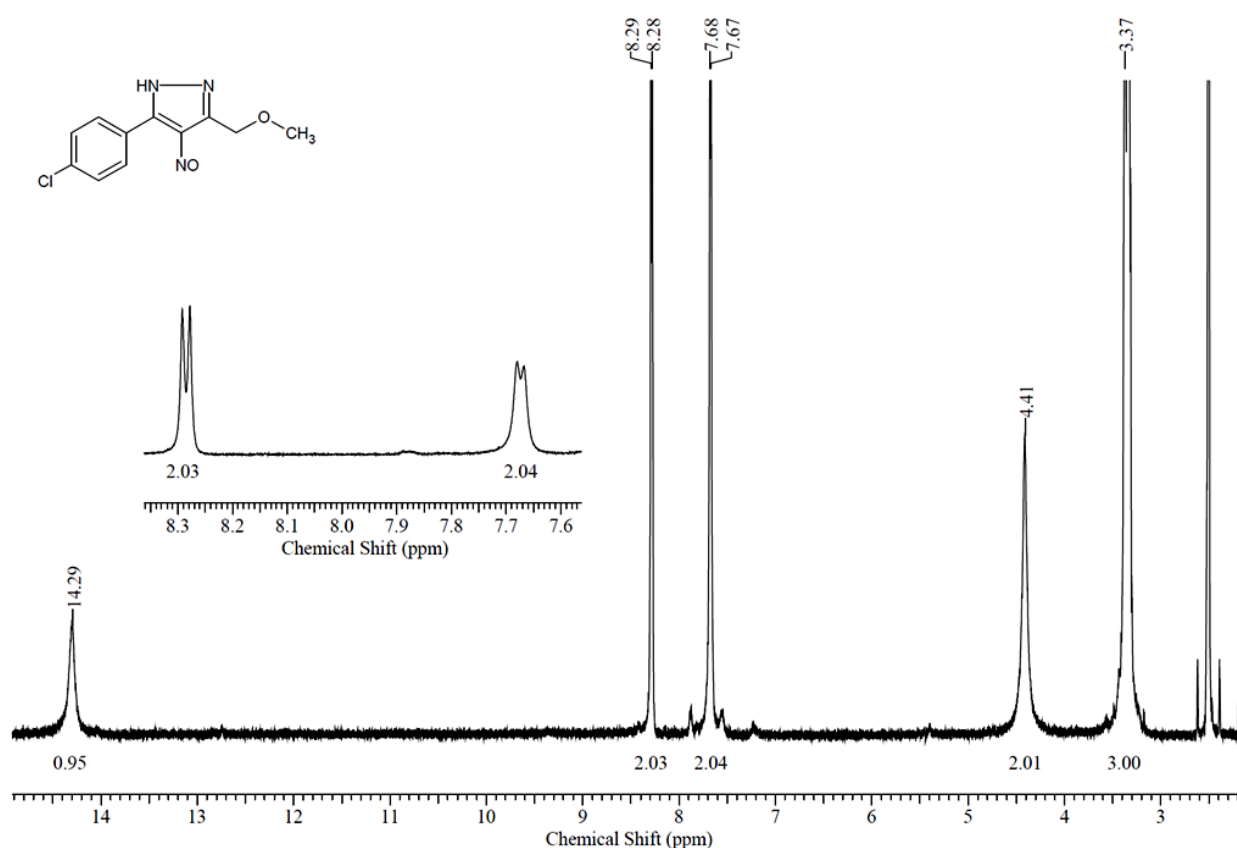


Рисунок 15 – ЯМР ^1H спектр 3(5)-метоксиметил-4-нитрозо-5(3)-(4-хлорфенил)-1Н-пиразола

На рисунке 16 приведен ЯМР ^1H спектр 3(5)-метоксиметил-5(3)-(нафталин-2-ил)-4-нитрозо-1Н-пиразола. В спектре в области $\delta = 3.39$ м.д. присутствует сигнал в виде синглета соответствующий протонам метильной группы, синглет с хим.сдвигом $\delta = 4.42$ м.д. принадлежит метиленовой группе, область $\delta = 7.60$ м.д. – 8.89 м.д. содержит семь протонов 2-нафтильного заместителя.

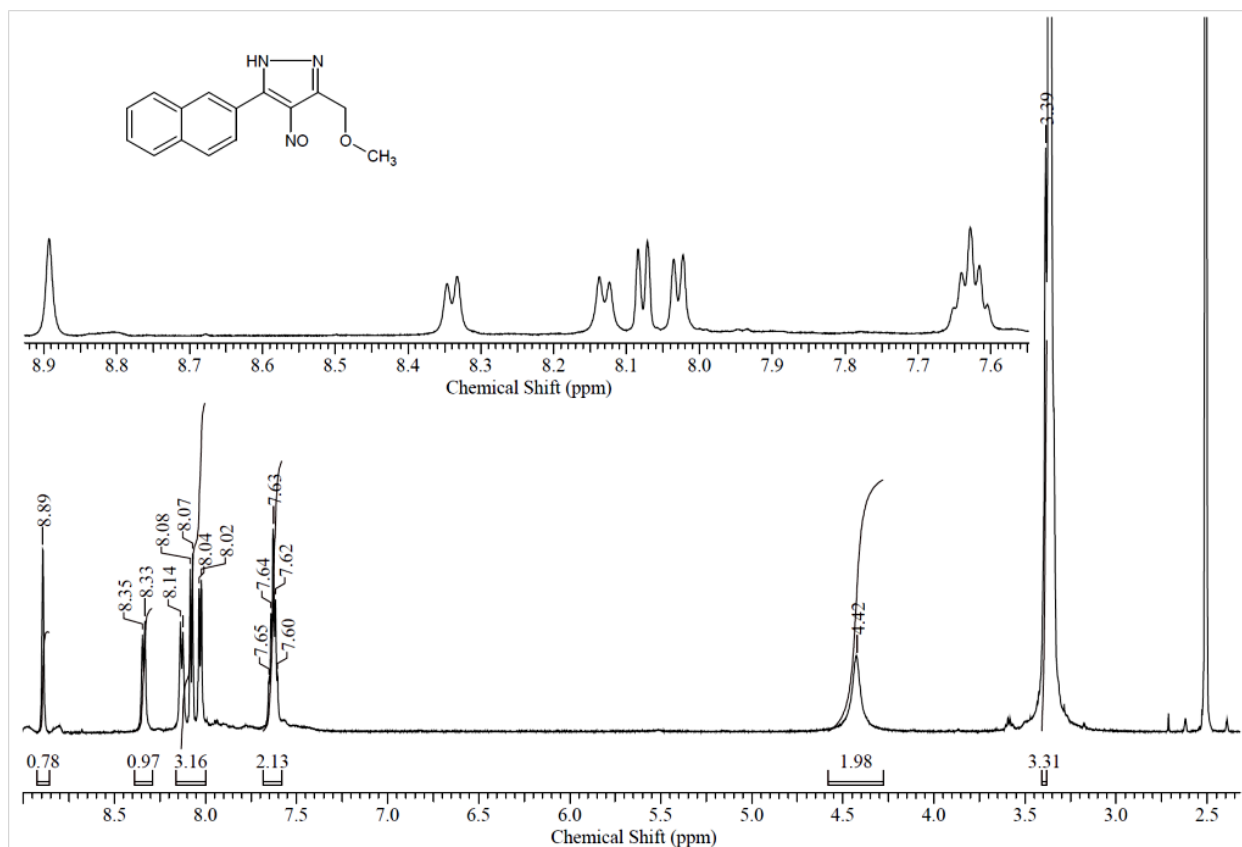


Рисунок 16 – ЯМР ^1H спектр 3(5)-метоксиметил-5(3)-(нафталин-2-ил)-4-нитрозо-1Н-пиразола

На рисунке 17 изображен ЯМР ^1H спектр 3(5)-метоксиметил-5(3)-(нафталин-1-ил)-4-нитрозо-1Н-пиразола. В спектре присутствуют следующие виды сигналов: синглеты с хим.сдвигами $\delta = 3.6$ м.д. и $\delta = 4.65$ м.д., принадлежащие протонам метильной и метиленовой группам соответственно, мультиплет в области от $\delta = 7.54$ м.д. до $\delta = 8.27$ м.д. соответствующий семи протонам 1-нафтильного заместителя, синглет в слабой области поля $\delta = 10.54$ м.д. – сигнал протона при атоме азота пиразольного кольца.

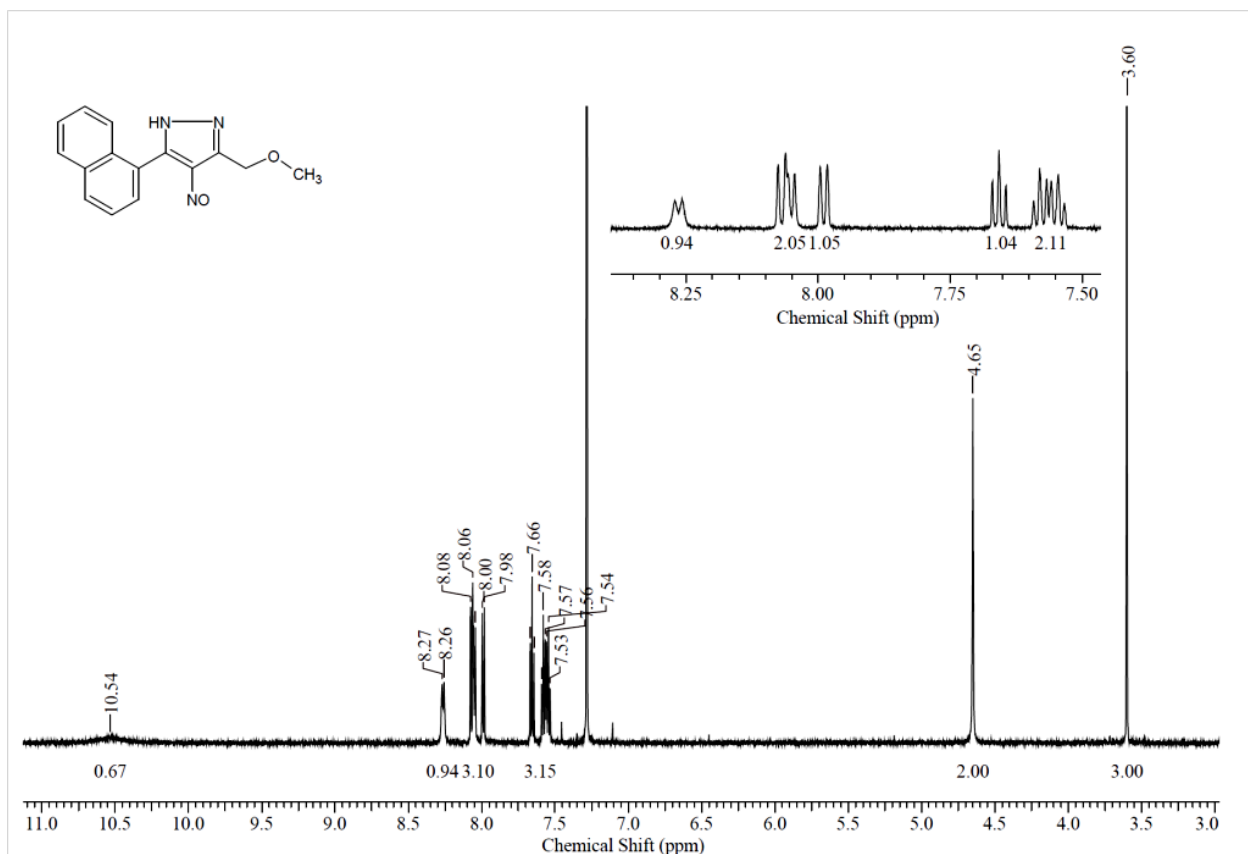


Рисунок 17 – ЯМР ^1H спектр 3(5)-метоксиметил-5(3)-(нафталин-1-ил)-4-нитрозо-1Н-пиразола

На рисунке 18 приведен ЯМР ^1H спектр 5(3)-(4-бромфенил)-3(5)-метоксиметил-4-нитрозо-1Н-пиразола. В спектре сигналы в области $\delta = 3.55$ м.д. и $\delta = 4.49$ м.д. в виде синглетов принадлежат протонам метильной и метиленовой групп соответственно. Дублеты в области $\delta = 7.69$ м.д. – 7.70 м.д. и $\delta = 8.34$ м.д. – 8.35 м.д. принадлежат четырем атомам водорода *p*-бромфенильного заместителя. Синглет в слабой области поля $\delta = 10.53$ м.д. - сигнал протона при атоме азота пиразольного кольца.

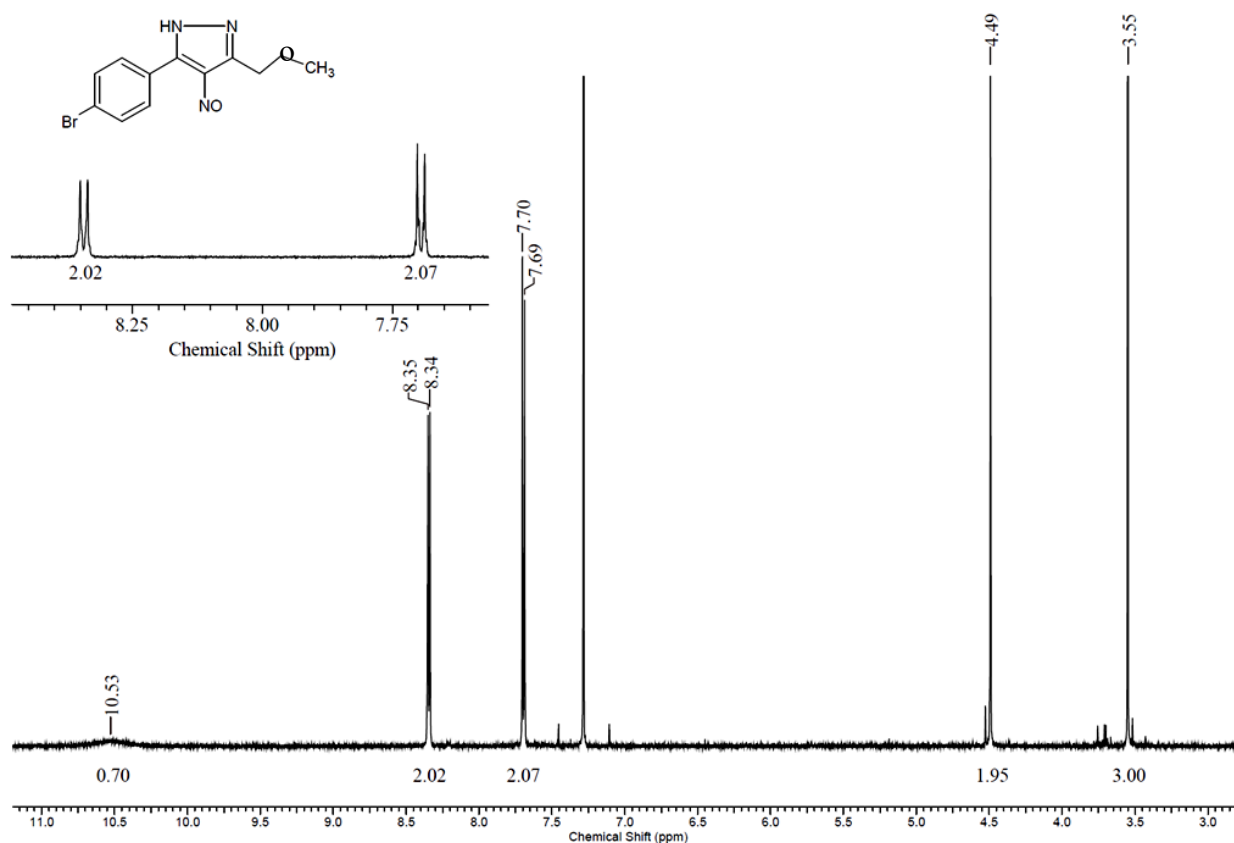


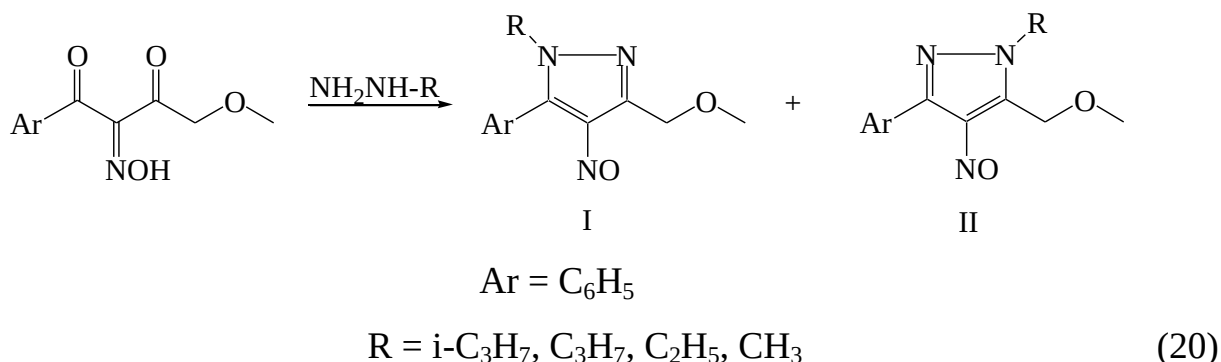
Рисунок 18 – ЯМР ¹H спектр 5(3)-(4-бромфенил)-3(5)-метоксиметил-4-нитро-1Н-пиразола

Таким образом, в результате конденсации гидразингидрата с изонитрозо-β-дикетонами получено 5 новых замещенных 4-нитрозо-1Н-пиразолов и доказано их строение.

2.4 Циклизация изонитрозосоединений с алкилгидразинами

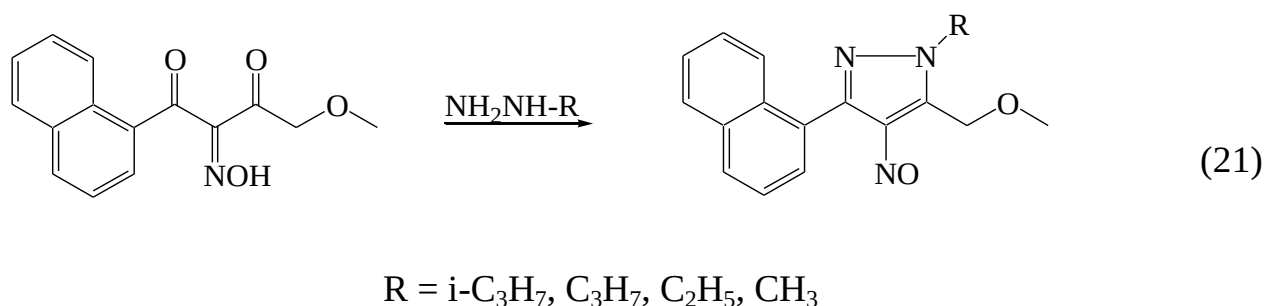
Конденсация изонитрозо-β-дикетонов с алкилгидразинами теоретически может приводить к смеси двух изомерных продуктов, в которых алкильная группа при атоме азота будет находиться по разные стороны от арильного заместителя (Схема 20).

Такой предположение базируется на том, что на первой стадии реакции нуклеофильная атака молекулой алкилгидразина, предположительно может осуществляться как по одной, так и по другой карбонильной группе.



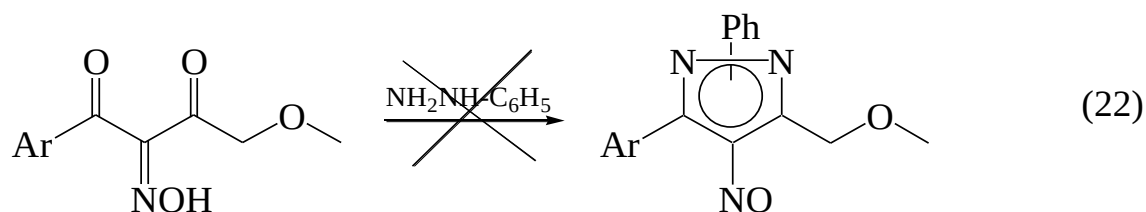
Выделение индивидуальных соединений производили с помощью хроматографической колонки. При этом удалось выделить только один чистый изомер, вышедший из колонки, который имел зеленую окраску, что связано с наличием нитрогруппы, имеющей поглощение в области 680 нм в электронных спектрах.

Замена фенильного заместителя на 1-нафтильный также приводила к образованию лишь одного продукта с N-алкильной группой, расположенной ближе к нафталиновому заместителю (Схема 21). Это подтверждается данными ЯМР ^1H спектров. Такое направление циклизации соответствует схеме 18, по которой карбонильная группа, удаленная от арильного заместителя, первая подвергается нуклеофильной атаке. Подтверждением образования одного изомера служит одно пятно на ТСХ, а также одна фракция собранная на выходе из хроматографической колонки.



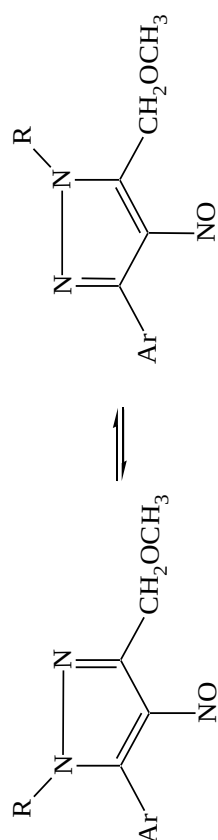
Отсюда следует, что успешное протекание реакции циклоконденсации напрямую зависит как от строения субстрата, так и от строения реагента.

Например, все попытки провести реакцию изонитрозосоединений с фенилгидразинами оказывались безуспешными (Схема 22).



Пространственные затруднения и малая нуклеофильная способность атома азота, сопряженного с фенильным кольцом, препятствуют проведению данного превращения.

Физико-химические характеристики N-алкилзамещенных нитропиразолов представлены в таблице 4.



Ar	R	η , %	ЯМР ^1H δ , м.д.	ИК ν , cm^{-1}	УФ, $\lambda_{\text{макс.}}$, нм (ϵ)
C_6H_5	CH_3	30	3.32 с (3H, NCH_3), 3.90 с (3H, CH_3), 4.30 с (2H, CH_2), 7.66-7.90 м (5H _{аром.}).	1380 (NO), 1112 (CH_2OCH_3), 770(C_6H_5).	678 (60).
C_6H_5	C_3H_7	25	0.76-0.79 т (3H, CH_2CH_3), 1.79-1.82 м (2H, CH_2CH_3), 3.32 с (3H, CH_3), 4.12-4.14 т (2H, $\text{CH}_2\text{C}_2\text{H}_5$), 4.31 с (2H, CH_2), 7.66-7.82 м (5H _{аром.}).	1386 (NO), 1100 (CH_2OCH_3), 768 (C_6H_5).	678 (43).
C_6H_5	<i>i</i> - C_3H_7	45	1.58-1.59 д (6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3.54 с (3H, CH_3), 4.47 с (CH_2), 4.71 м (1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 7.62-7.73 м (5H _{аром.}).	1377 (NO), 1100 (CH_2OCH_3), 766 (C_6H_5).	678 (44), 222 (7930), 310 (7620).
α - C_{10}H_7	CH_3	27	3.39 с (3H, CH_3), 3.68 с (3H, NCH_3), 4.50 с (2H, CH_2), 7.49-8.13 м (7H _{аром.}).	1345 (CH_3), 1096 (CH_2OCH_3), 798 (C_{10}H_7).	683 (54).
α - C_{10}H_7	C_2H_5	25	0.65-0.68 т (3H, CH_2CH_3), 1.68-1.70 к (2H, CH_2CH_3), 3.38 с (3H, CH_3), 3.98 с (2H, CH_2), 7.46-8.13 м (7H _{аром.}).	796 (C_{10}H_7), 1100 (CH_2OCH_3).	683 (52).
α - C_{10}H_7	<i>i</i> - C_3H_7	77	1.34-1.35 д и 1.40-1.41 д (6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3.40 с (3H, CH_3), 4.14-4.18 м (1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 4.51 с (2H, CH_2) 7.44-8.14 м (7H _{аром.}).	1386 (NO), 1113 (CH_2OCH_3), 798 (C_{10}H_7).	682 (58).

Таблица 4 – Физико-химические характеристики нитропиразолов

На рисунке 19 для примера приведен ЯМР ^1H спектр N-изопропил-3-метоксиметил-4-нитрозо-5-фенил-1H-пиразола. В спектре присутствует сигнал в области $\delta = 1.58$ м.д. – 1.59 м.д. в виде дублета, принадлежащий шести протонам двух метильных групп в составе изопропильного заместителя. Сигнал с хим.сдвигом $\delta = 3.54$ м.д. в виде синглета соответствует протонам метильной группы. Протоны метиленовой группы представлены синглетом в области $\delta = 4.47$ м.д. Мультиплет с центральным сигналом в области $\delta = 4.71$ м.д. – протон метиновой группы. Атомам водорода фенильного заместителя соответствуют сигналы в области от 7.62 м.д. до 7.73 м.д.

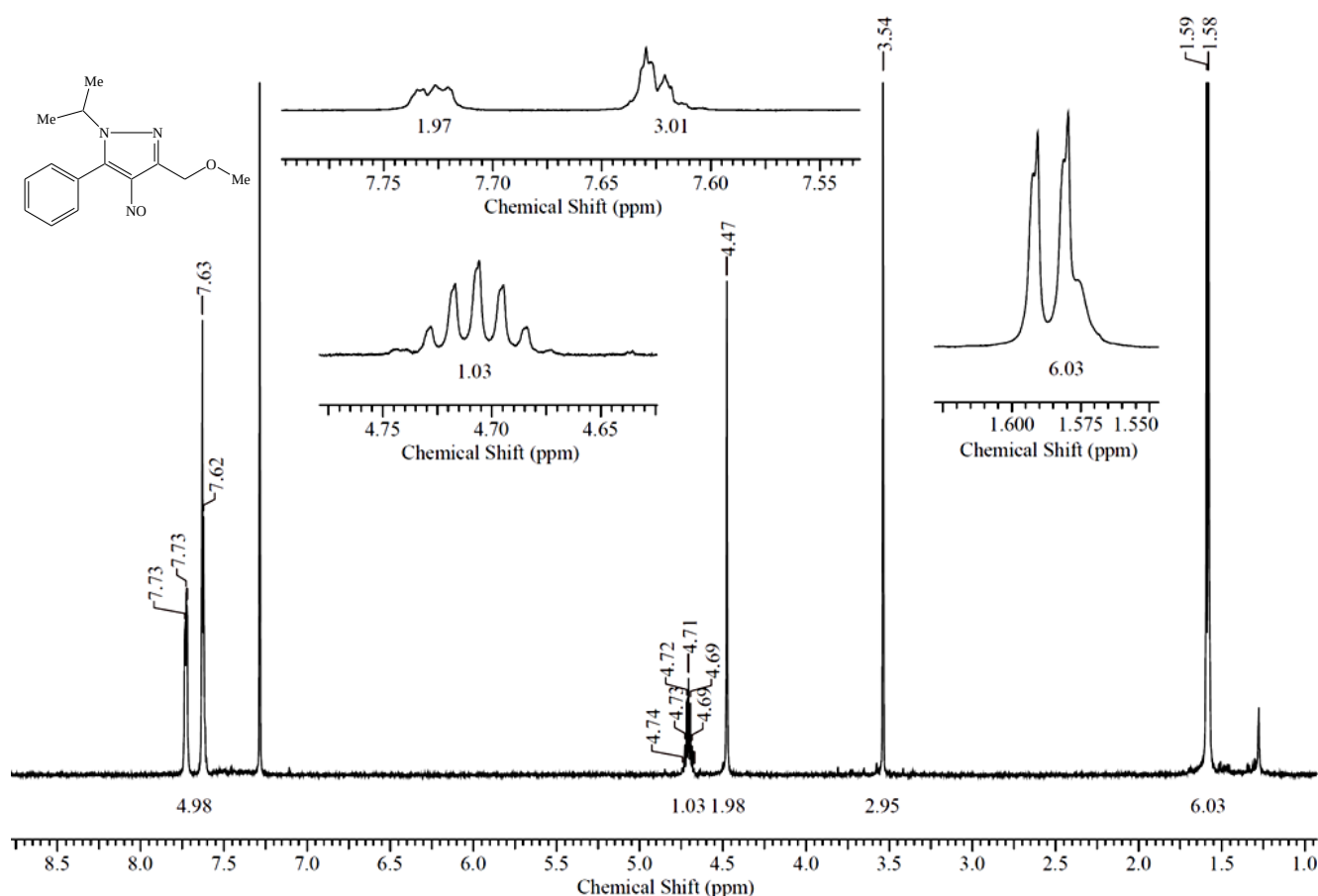


Рисунок 19 – ЯМР ^1H спектр N-изопропил-3-метоксиметил-4-нитрозо-5-фенил-1H-пиразола

ЯМР ^1H спектр N-метил-3-метоксиметил-4-нитрозо-5-фенил-1H-пиразола представлен на рисунке 20. В области сильного поля $\delta = 3.32$ м.д. присутствует сигнал в виде синглета соответствующий метильной группе при атоме азота

пиразольного кольца. Синглеты в области $\delta = 3.90$ м.д. и $\delta = 4.30$ м.д. принадлежат метильной и метиленовой группе в составе метоксиметильного заместителя. Сигналы с хим.сдвигами $\delta = 7.66 - 7.90$ м.д. описывают протоны ароматической системы фенильного заместителя.

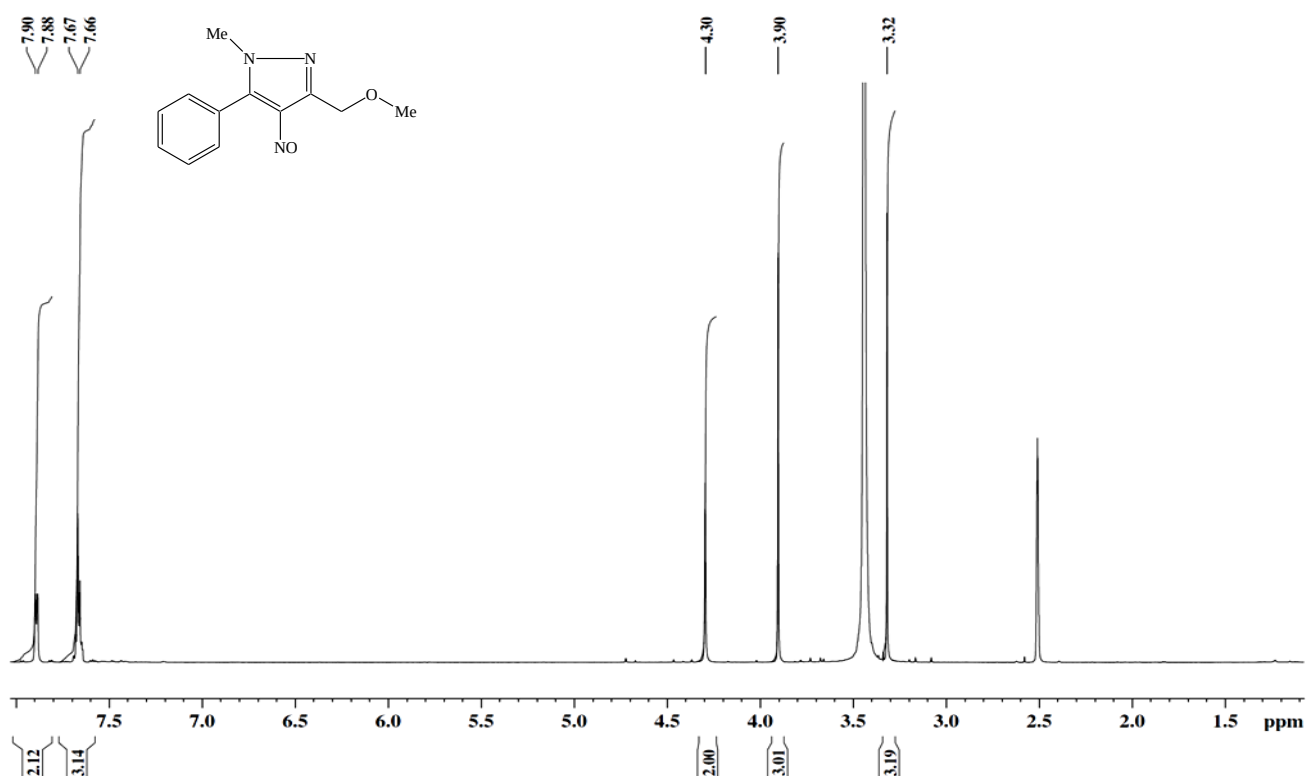


Рисунок 20 – ЯМР ^1H спектр N-метил-3-метоксиметил-4-нитрозо-5-фенил-1H-пиразола

На рисунке 21 представлен ЯМР ^1H спектр 3-метоксиметил-4-нитрозо- N-пропил-5-фенил-1H-пиразола. В спектре присутствуют следующие виды сигналов: триплет с хим.сдвигом $\delta = 0.76 - 0.79$ м.д. описывающий протоны метильной группы в пропильном заместителе, мультиплет $\delta = 1.79 - 1.82$ м.д. и триплет в области $\delta = 4.12 - 4.14$ м.д. соответствующие протонам метиленовых группы пропильного заместителя; синглет с хим.сдвигом $\delta = 3.32$ м.д. – протоны метильной группы, а синглет $\delta = 4.31$ м.д. – протоны метиленовой группы в

составе метоксиметила. Протоны фенильного заместителя представлены в виде мультиплета $\delta = 7.66 - 7.82$ м.д.

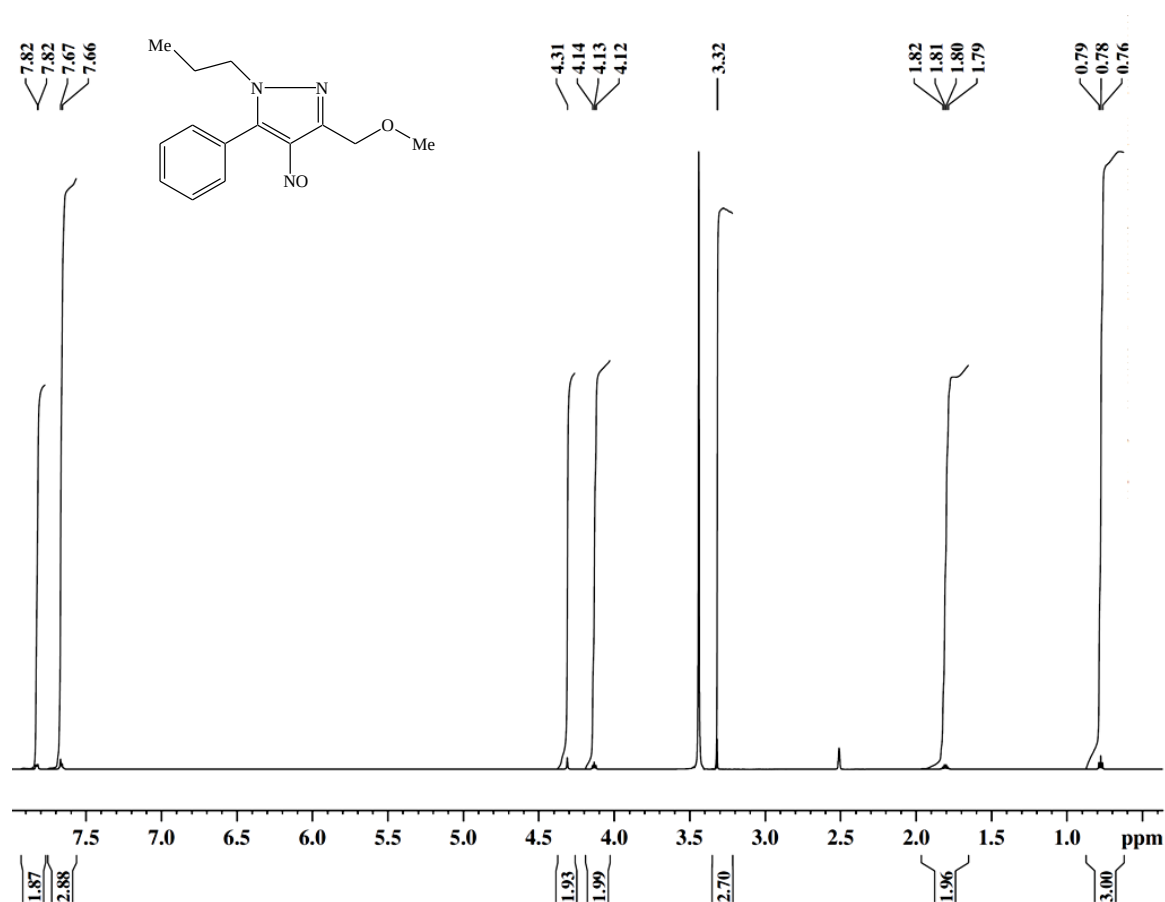


Рисунок 21 – ЯМР ^1H спектр 3-метоксиметил-4-нитрозо- N-пропил-5-фенил-1Н-пиразола

На рисунке 22 приведен ЯМР ^1H спектр 3(5)-метоксиметил-5(3)-(нафталин-1-ил)-4-нитрозо-N-этил-1Н-пиразола. В спектре в области сильного поля $\delta = 0.65 - 0.68$ м.д. присутствует сигнал в виде триплета, соответствующий протонам метильной группы, а в области $\delta = 1.68 - 1.7$ м.д. – квартет, описывающий протоны метиленовой группы в составе этильного заместителя. Атомы водорода метоксиметильного заместителя в спектре представлены синглетом в области 3.38 м.д. для метильной группы и 3.98 м.д. для метиленовой. В области от 7.46 м.д. до 8.13 м.д. сигнал в виде мультиплета соответствующий протонам 1-нафтильного заместителя.

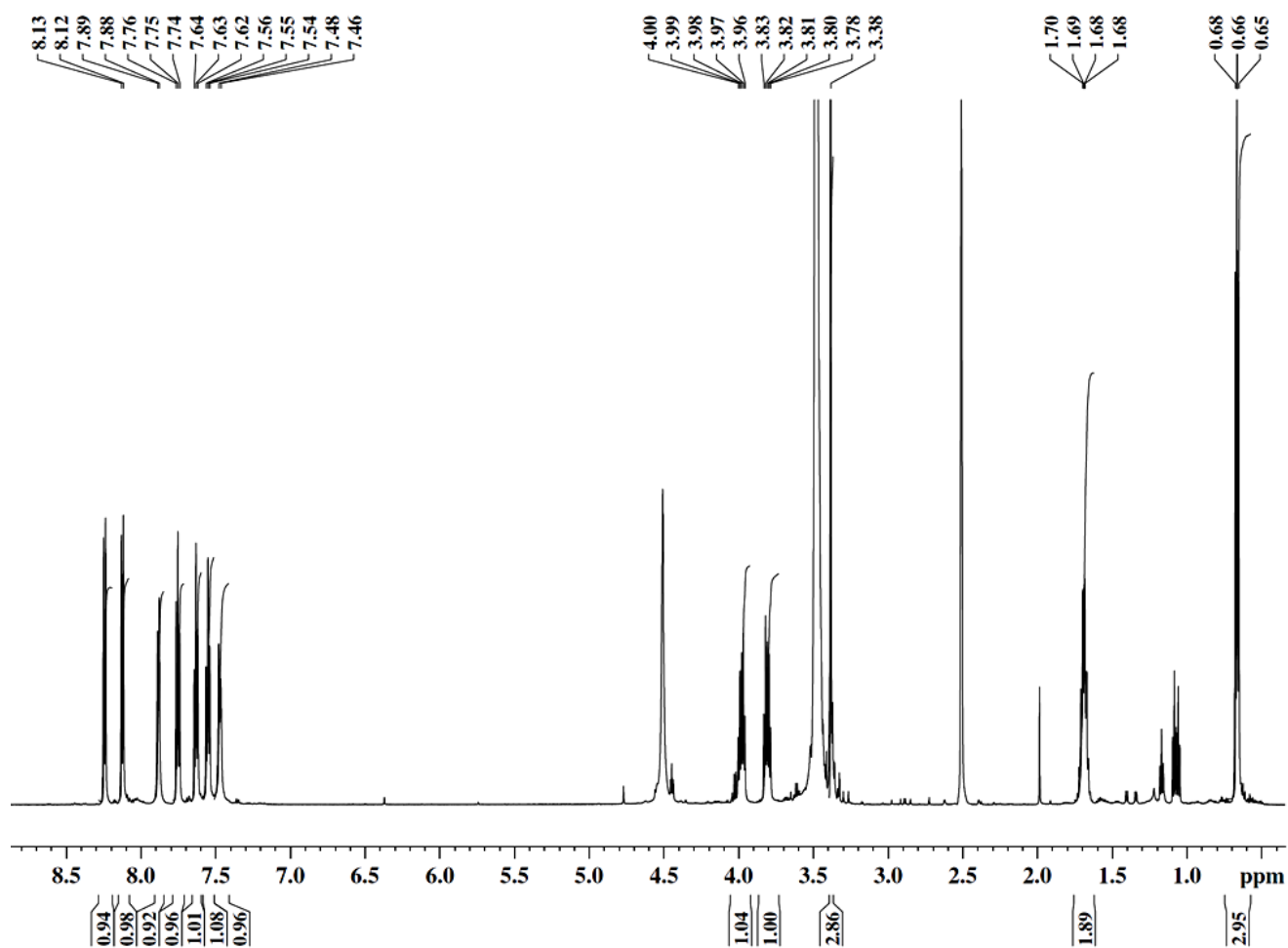


Рисунок 22 - ЯМР ^1H спектр 3(5)-метоксиметил-5(3)-(нафталин-1-ил)-4-нитрозо-
N-этил-1H-пиразола

Всего по реакции циклоконденсации изонитрозо- β -дикетонов с метилгидразином, этилгидразином, пропилгидразином и изопропилгидразином синтезировано 6 ранее неизвестных N-алкилзамещенных 4-нитропиразолов.

ГЛАВА 3 Получение аминопиразолов и их ацилирование

3.1 Получение аминопиразолов

Наличие в соединении аминогруппы открывает большие синтетические возможности для дальнейших превращений с переходом к другим классам соединений. На рисунке 23 приведены некоторые наиболее важные реакции, протекающие по аминогруппе.

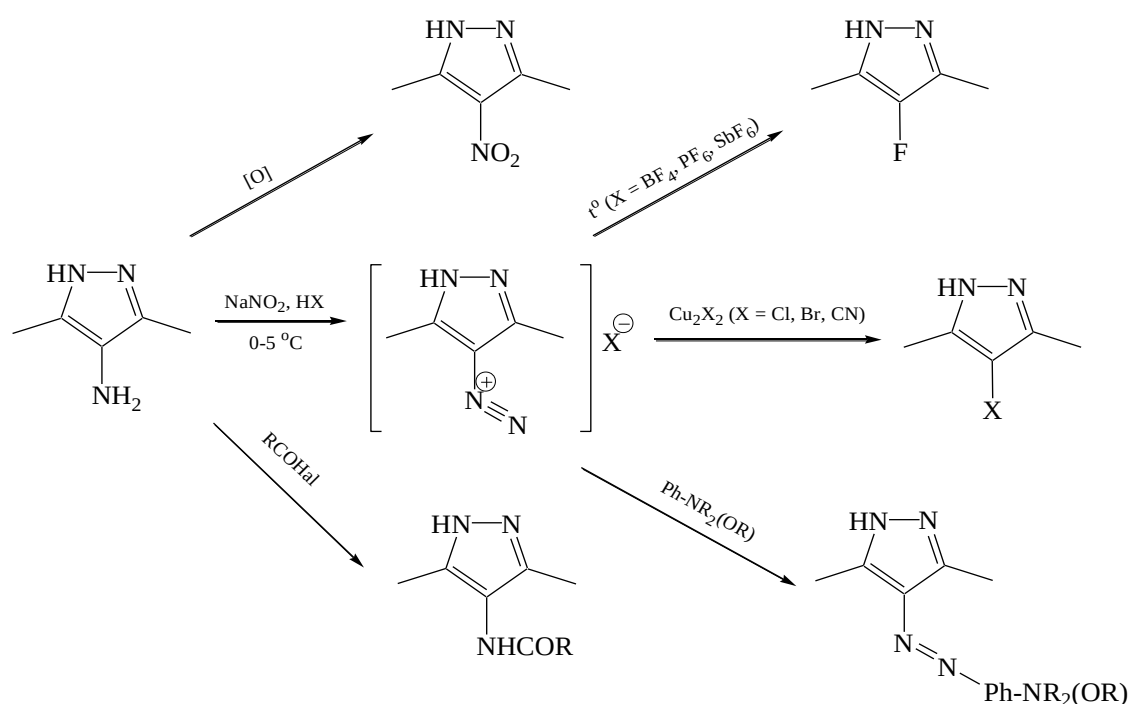
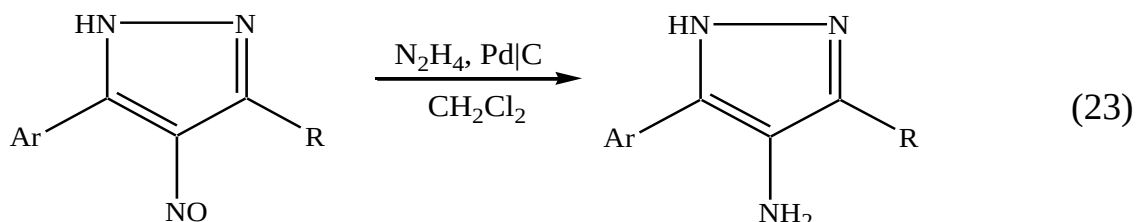


Рисунок 23 – Синтетические возможности аминопиразолов по переходу к другим классам соединений

В то же время аминогруппа влияет на изменение биологической активности молекул и является структурным звеном многих лекарственных препаратов [87]. На основании вышесказанного не удивительно, что стремление ввести в молекулу аминогруппу представляет большой интерес для химиков-синтетиков.

Превращение нитрозосоединений в амины можно проводить различными восстанавливающими агентами.

В настоящей работе описывается процесс восстановления нитропиразолов, который мы осуществили действием гидразингидрата в присутствии катализатора - палладия на угле (0.7 %) в среде хлористого метилена (Схема 23) [88-90].



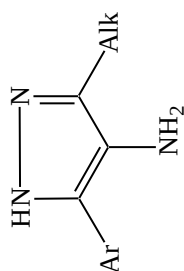
Гидразин под действием катализатора претерпевает разложение с выделением молекулярного азота и водорода. Последний мягко восстанавливает нитрогруппу, не затрагивая ароматичность молекулы пиразола. Реакция проходит при комнатной температуре и характеризуется хорошими выходами продуктов. Контроль за протеканием реакции вели не только по ТСХ, но и наблюдали визуальное исчезновение зеленого окрашивания происходившее при превращении нитрогруппы в аминогруппу.

Данные по свойствам полученных аминопиразолов сведены в таблицу 5.

Видно, что выходы 4-амино-1Н-пиразолов достаточно высоки и составляют от 73 % до 90 %. В УФ спектрах присутствуют максимумы поглощения в области 300 нм ($\pi \rightarrow \pi^*$ переход) с коэффициентом молярной экстинкции $\epsilon \approx 4000$.

В ЯМР ^1H спектрах всех соединений присутствуют сигналы NH-группы пиразольного кольца в области слабого поля и протонов аминогруппы в области 3.9 – 4.4 м.д., а также сигналы протонов ароматического заместителя и алкоксиалкильной либо метильной группы.

В масс-спектрах присутствует молекулярный ион и осколки после электронного удара.



Ar	Alk	T _{пл.} , °C	η, %	Масс-спектр m/z (I _{отн.} , %) (элементный анализ, %)	ЯМР ¹ H δ, м.д.	УФ λ _{макс.} , нм (ε)
C ₆ H ₅	CH ₂ OCH ₃	89-90	87	(Найдено: C 64,16; H 6,32; N 20,29. C ₁₁ H ₁₃ N ₃ O. Вычислено: C 65,01; H 6,45; N 20,68).	3,26 с (3H, CH ₃), 3,93 с (2H, CH ₂), 7,24–7,8 м (5H, H _{аром.}), 4,39 с (2H, NH ₂), 12,4 с (1H, NH).	204 (4340), 279 (3920).
β-C ₁₀ H ₇	CH ₂ OCH ₃	117-120	79	253 (100) [M] ⁺ , 222 (18,52), 192 (74,07), 154 (36,54), 127 (29,13) 45 (16,92).	3,29 с (3H, CH ₃), 4,07 с (2H, CH ₂ O), 4,44 с (2H, NH ₂) 7,48-8,31 м (7H _{аром.}), 12,61 с (1H, NH).	303 (8680).
C ₆ H ₅	CH ₂ OC ₂ H ₅	89-90	73	(Найдено: C 66,43; H 6,72; N 19,27. C ₁₂ H ₁₅ N ₃ O. Вычислено: C 66,34; H 6,96; N 19,34).	1,13 т (3H, CH ₃), 3,48-3,49 к (2H, CH ₂ CH ₃), 3,91 с (2H, NH ₂), 4,43 с (2H, CH ₂ O), 7,26–7,80 м (5H _{аром.}), 12,46 с (1H, NH).	204 (4340), 279 (3920).
β-C ₁₀ H ₇	CH ₂ OC ₂ H ₅	112-113	87	(Найдено: C 71,09; H 6,21; N 15,19. C ₁₆ H ₁₇ N ₃ O. Вычислено: C 71,89; H 6,41; N 15,72).	1,15 т (3H, CH ₃), 3,48-3,52 к (2H, CH ₂ CH ₃), 4,06 с (2H, CH ₂ O), 4,47 с (2H, NH ₂), 7,47–8,24 м (7H _{аром.}), 12,5 с (1H, NH).	231 (4510), 303 (4030).
β-C ₁₀ H ₇	CH ₃	95-96	90	223 (96) [M] ⁺ , 155 (56), 154 (100), 127 (78), 112 (21), 77 (22), 70 (37).	2,16 с (3H, CH ₃), 3,9 с (2H, NH ₂), 7,46-7,24 м (7H _{аром.}), 12,21 с (1H, NH).	230 (4440), 280 (3920).

Таблица 5 – Физико-химические характеристики аминопиразолов

На рисунке 24 представлен спектр ЯМР ^1H 4-амино-3(5)-метоксиметил-5(3)-фенил-1Н-пиразола. Сигнал в области $\delta = 3.26$ м.д. в виде синглета соответствует трем протонам метильной группы, в области $\delta = 3.93$ м.д. - синглет метиленовой группы. Сигнал в области $\delta = 4.39$ м.д. в виде синглета принадлежит протонам аминогруппы. Протоны фенильного заместителя представлены мультиплетом в области от $\delta = 7.24$ м.д. до $\delta = 7.80$ м.д. В области слабого поля находится двойной сигнал протона атома азота пиразольного кольца с хим.сдвигом в области $\delta = 12.4$ м.д.

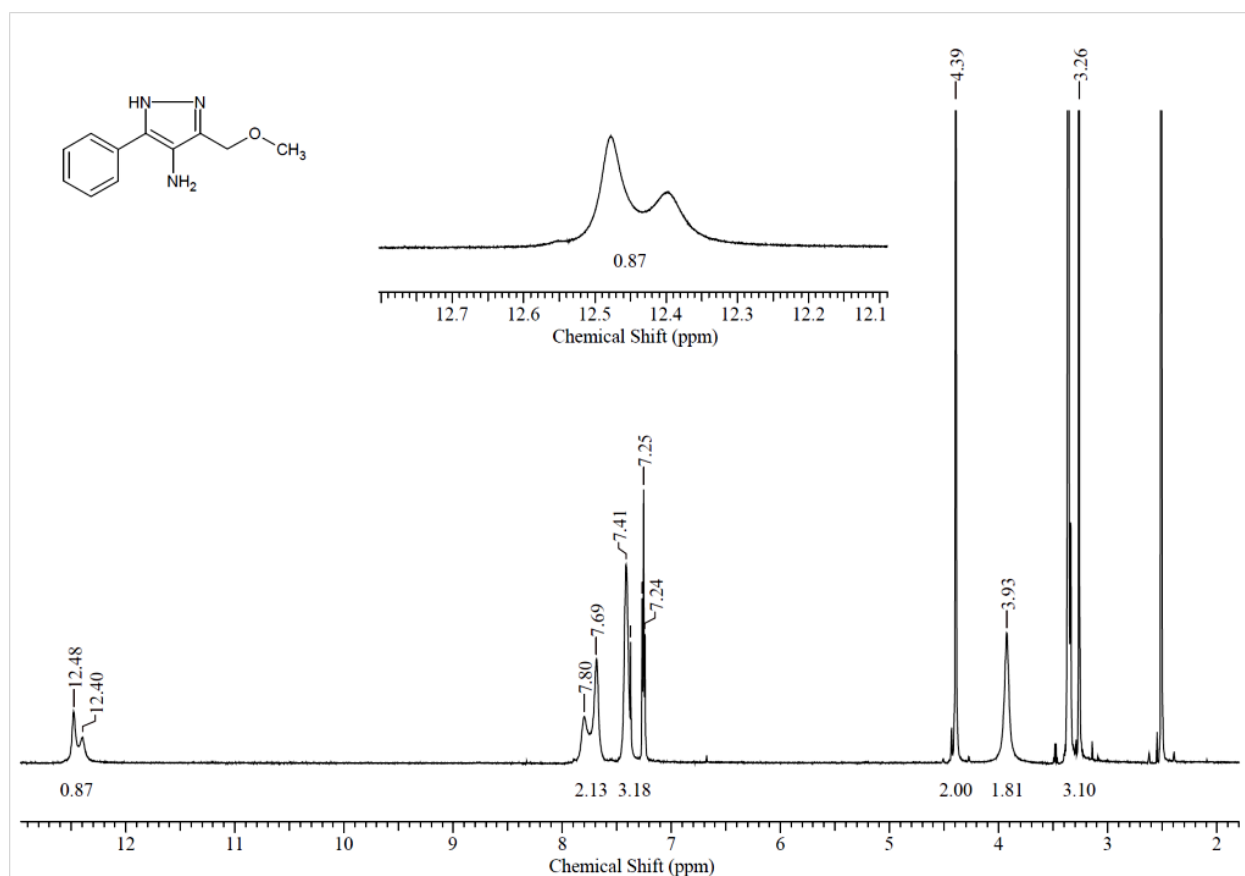


Рисунок 24 – ЯМР ^1H спектр 4-амино-3(5)-метоксиметил-5(3)-фенил-1Н-пиразола

На рисунке 25 представлен ЯМР ^1H спектр 4-амино-3(5)-метоксиметил-5(3)-(нафталин-2-ил)-1Н-пиразола. В спектре присутствуют следующие типы сигналов: синглет в области $\delta = 3.29$ м.д., соответствующий трем протонам метильной группы, синглет с хим.сдвигом $\delta = 4.07$ м.д. – протоны метиленовой группы. Мультиплет 7.48 – 8.31 м.д. принадлежит атомам водорода 2-

нафтильного заместителя, а синглет с хим.сдвигом 12.61 м.д. относится к протону пиразольного кольца.

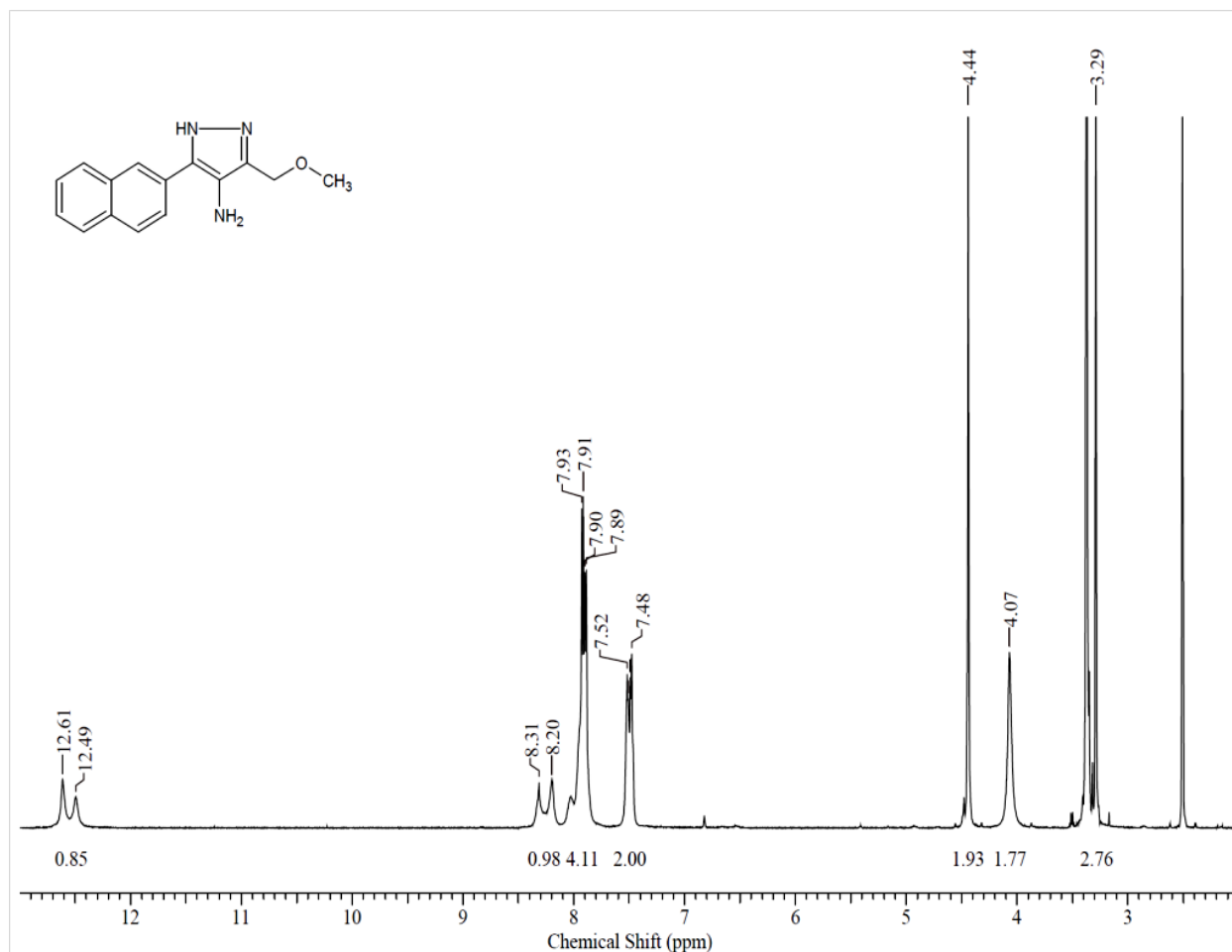


Рисунок 25 – ЯМР ^1H 4-амино-3(5)-метоксиметил-5(3)-(нафталин-2-ил)-1Н-пиразола

На рисунке 26 представлен спектр ЯМР ^1H 4-амино-5(3)-фенил-3(5)-этоксиметил-1Н-пиразола. Триплет в области 1.12-1.15 м.д. и квадруплет в области 3.48-3.49 м.д. принадлежат метильной и метиленовой группам этильного заместителя. Сигнал с хим.сдвигом $\delta = 3.91$ м.д. характерен для протонов аминогруппы, а в области $\delta = 4.43$ м.д. – для протонов метиленовой группы. Мультиплет $\delta = 7.26 - 7.80$ м.д. соответствует атомам водорода фенильного

заместителя. Протон при атоме азота пиразольного кольца на спектре представлен сигналом в области 12.38-12.46 м.д.

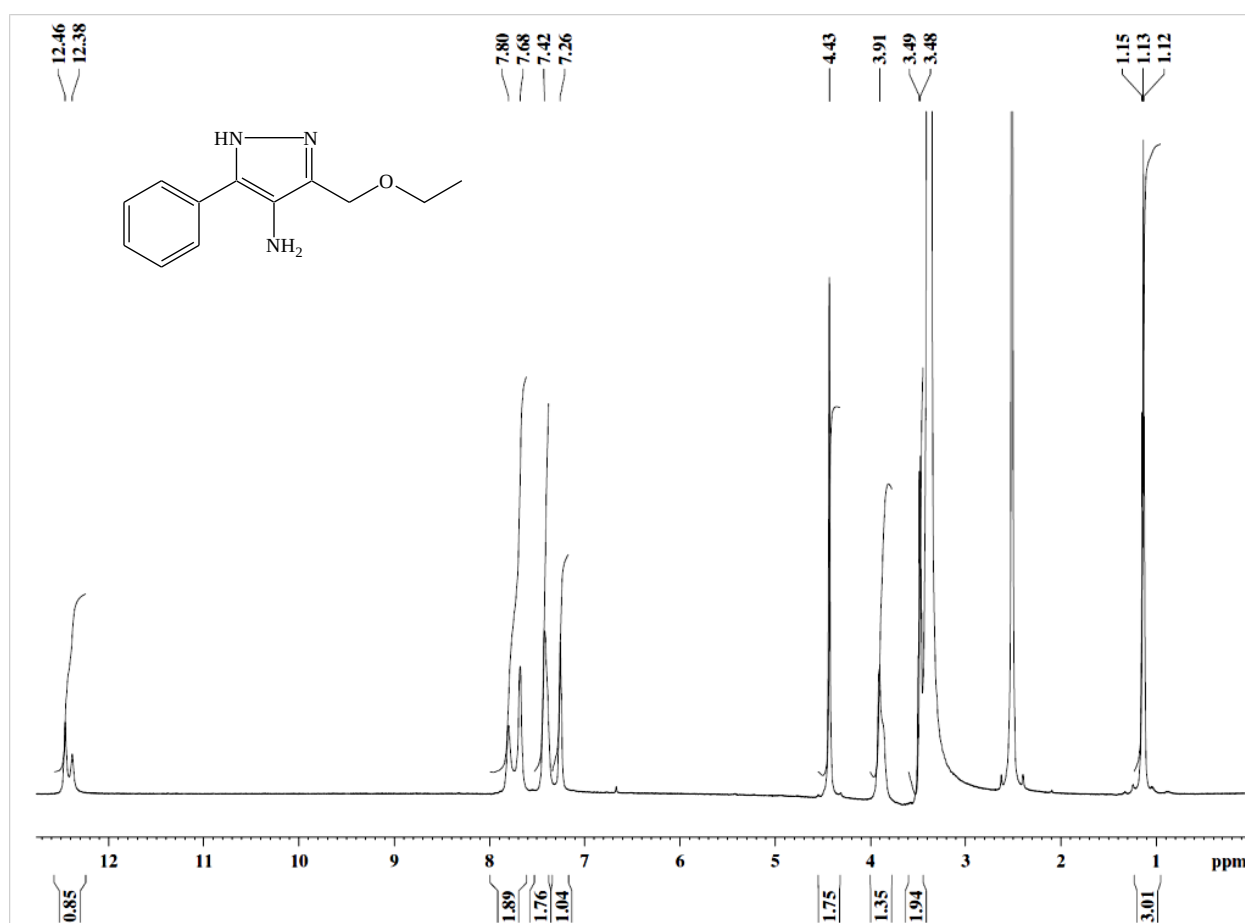


Рисунок 26 – ЯМР ^1H спектр 4-амино-5(3)-фенил-3(5)-этоксиметил-1Н-пиразола

На рисунке 27 представлен спектр ЯМР ^1H 4-амино-5(3)-(нафталин-2-ил)-3(5)-этоксиметил-1Н-пиразола. Сигнал в области $\delta = 1.15$ м.д. в виде триплета, относится к протонам метильной группы, сигнал в виде квадруплета с хим.сдвигом $\delta = 3.48 - 3.52$ м.д. соответствует протонам метиленовой группы в составе этильного заместителя. Синглеты в области $\delta = 4.06$ м.д. и $\delta = 4.47$ м.д. принадлежат протонам метиленовой и аминогруппам соответственно. Протоны 2-нафтильного заместителя представлены мультиплетом $\delta = 7.48 - 8.24$ м.д., а протон пиразольного кольца – уширенным сигналом в области слабого поля с хим.сдвигом $\delta = 12.57$ м.д.

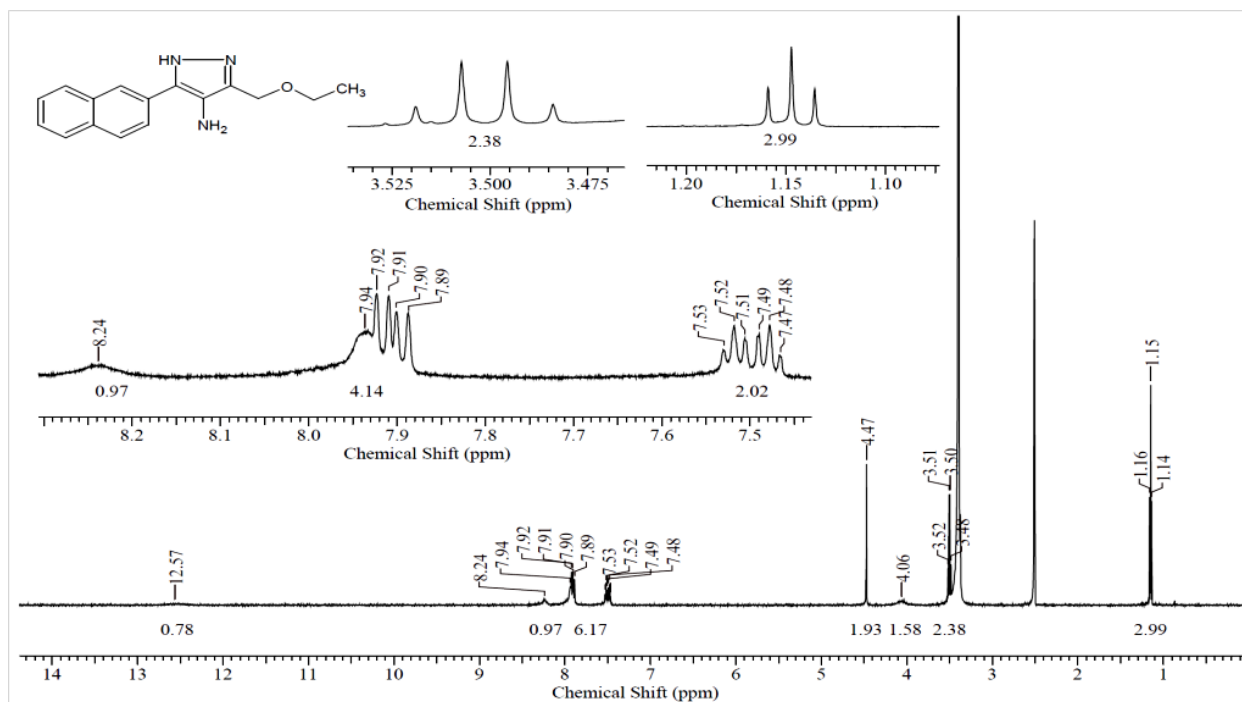


Рисунок 27 – ЯМР ^1H спектр 4-амино-5(3)-(нафталин-2-ил)-3(5)-этоксиметил-1Н-пиразола

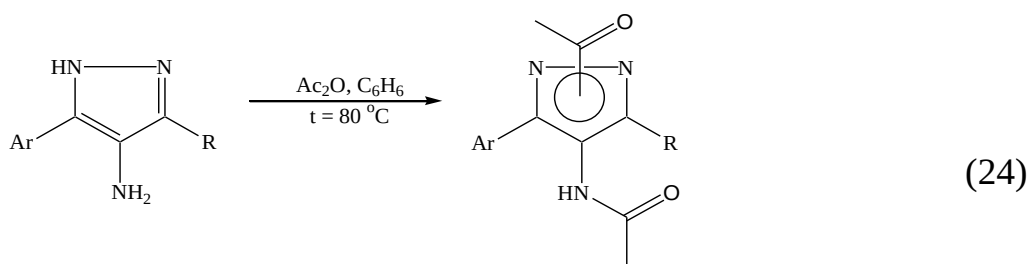
Всего при восстановлении получено 5 ранее неизвестных производных 4-амино-1Н-пиразолов с арильными и алкоксиметильными либо метильным заместителями.

3.2 Ацилирование аминопиразолов

3.2.1 Ацетилирование аминопиразолов

Одним из возможных типов реакций по аминогруппе является нуклеофильное присоединение-отщепление с реагентами, содержащими активные электрофильные центры. Нами была изучена реакция ацилирования уксусным ангидридом и хлорацетилхлоридом [91].

Реакцию с уксусным ангидридом проводили в неполярном растворителе (бензоле) при температуре 80 °С и двукратном избытке ацилирующего агента (Схема 24).



В результате были получены продукты двойного ацетилирования аминопиразолов, что подтверждается на основании ЯМР ^1H и ИК спектроскопии. В спектрах ЯМР ^1H всегда присутствовали сигналы с хим.сдвигами $\delta = 2.1$ м.д. и $\delta = 2.7$ м.д., характерные для протонов метильных групп в ацетильных остатках. А в области слабого поля (9.7 м.д.) всегда можно наблюдать протон аминогруппы. В ИК спектрах ацилированных аминопиразолов отчетливо видны полосы колебания двух ацетамидогрупп ($1650 - 1700 \text{ см}^{-1}$).

Предполагается, что первоначальная атака уксусного ангидрида осуществляется более нуклеофильной аминогруппой в 4-ом положении пиразола, а повторное ацетилирование проходит с участием атома азота пиразольного кольца.

Справедливо отметить, что 1H-пиразолы могут существовать в виде двух таутомерных форм, отличающихся расположением водорода при атоме азота кольца пиразола. Подтверждение такого поведения легко заметить на ЯМР ^1H спектрах аминопиразолов, где синглет в слабой области поля соответствующий протону пиразольного кольца является уширенным или двоится. А значит и реакции с их участием могут приводить к смеси продуктов, из которых преобладающим будет изомер с наиболее выгодным пространственным расположением заместителей (I либо II), Схема 25.



Однако самые убедительные доказательства строения диацетильных производных были получены при анализе данных ^1H , ^{13}C , ^1H - ^1H NOESY, ^1H - ^{13}C HSQC и HMBC ЯМР спектров для изомера (II), приведенного ниже.



Изомер (II): N-[1-ацетил-5-метоксиметил-3-(нафталин-2-ил)пиразол-4-ил]ацетамид

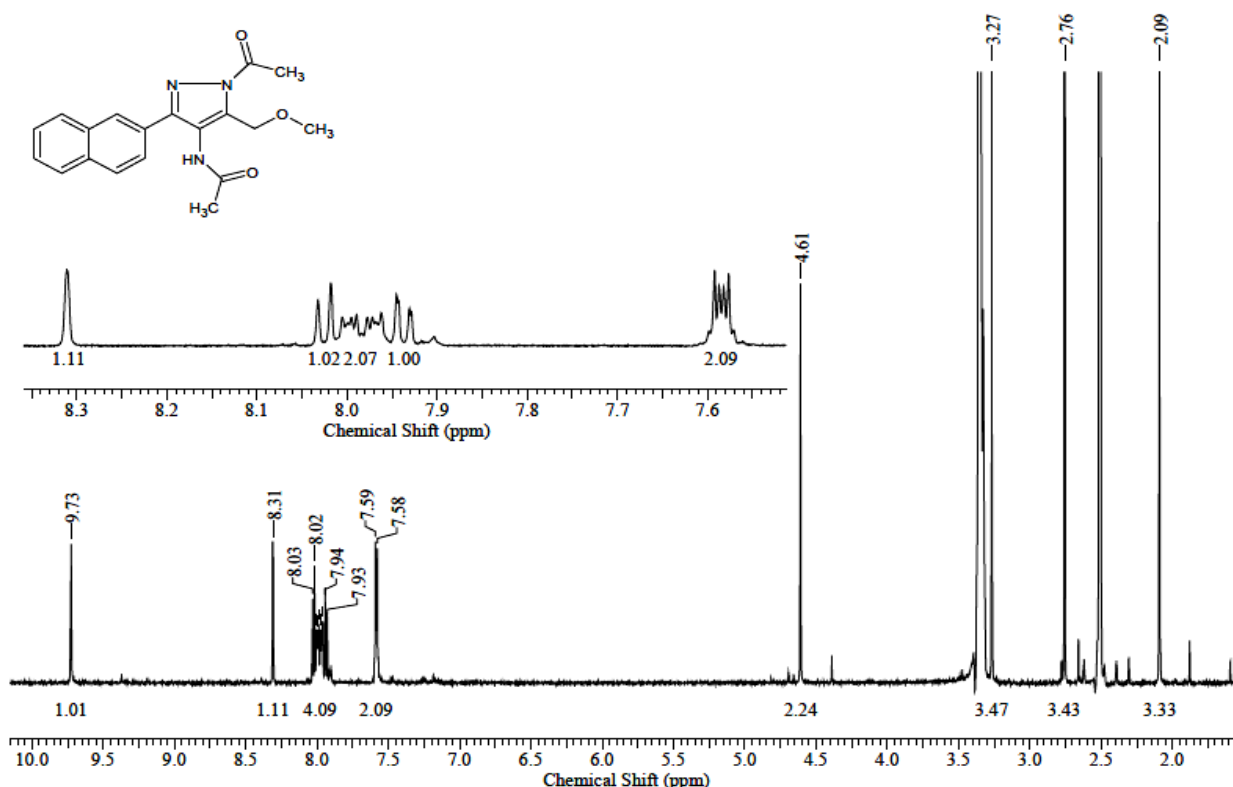


Рисунок 28 – ЯМР ^1H спектр N-[1-ацетил-5-метоксиметил-3-(нафталин-2-ил)пиразол-4-ил]ацетамида

В алифатической части ^1H спектра (Рисунок 28) наблюдаются 3 сигнала от трех метильных групп 5,7,9 (формула на стр. 54) с хим.сдвигами 2.09 м.д., 2.76 м.д., 3.27 м.д. соответственно и один сигнал от метиленовой группы 8 с хим.сдвигом 4.61 м.д. С помощью двумерного HSQC спектра «прямых» ^1H - ^{13}C корреляций данные сигналы были отнесены к соответствующим ядрам углерода в ЯМР ^{13}C спектре (эксп.часть). В ^1H - ^1H NOESY спектре наличие кросс-пика между группами CH_3 и NH сделано возможным отнести сигнал со значением 2.09 (^1H) и 22.92 м.д. (^{13}C) к углероду C_5 . Соответственно, сигнал со значением 2.76 (^1H) и 22.92 м.д. (^{13}C) относится к ядру углерода C_7 (эксп.часть).

Наличие «непрямых» ^1H - ^{13}C корреляций в спектре НМВС (Рисунок 29) между ядром углерода C_1 (122.10 м.д.) и протонами при ядрах углерода C_7 и C_5 через четыре химические связи, свидетельствует о присоединении ацильной группы (с углеродом C_7) к обозначенному в структурной формуле ядру азота пиразольного кольца (формула на стр. 54).

В случае альтернативной структуры (I) схема 25 не прямое взаимодействие между ядром углерода C_1 и протоном метильной группы, находящейся ближе к ароматическому заместителю наблюдаться не могло, так как подобное взаимодействие на расстоянии более 4-х связей невозможно.

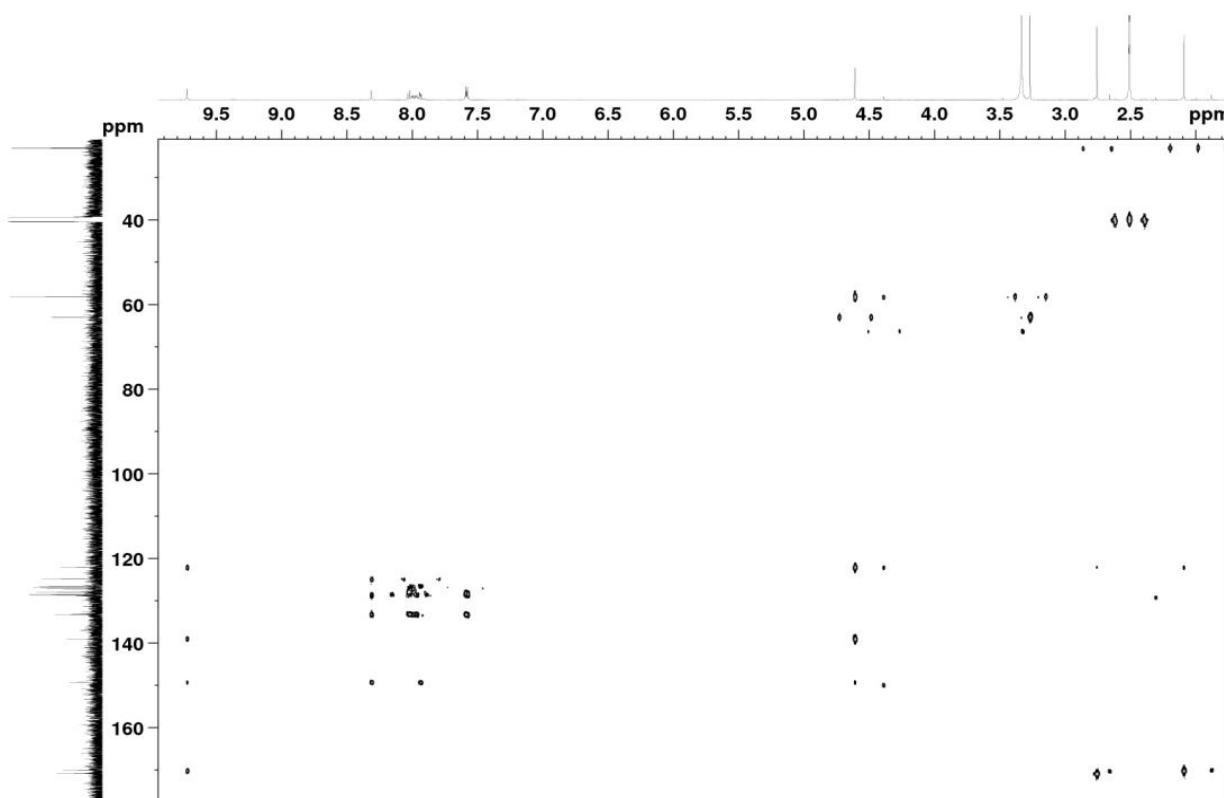
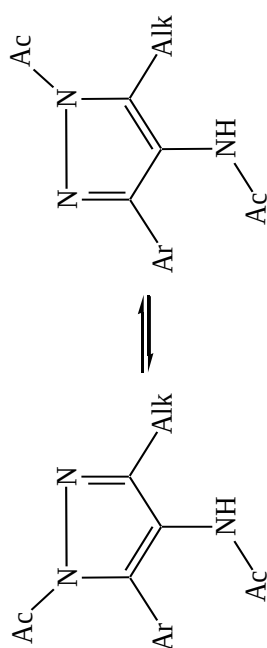


Рисунок 29 – HMBC спектр N-[1-ацетил-5-метоксиметил-3-(нафталин-2-ил)пиразол-4-ил]ацетамида

В ЯМР 1H спектрах всех бис(ацетил)аминопиразолов присутствует сигнал в области от 9.61 м.д. до 9.73 м.д. (синглет) соответствующий протону аминогруппы. Протоны арильных заместителей представлены мультиплетами с хим.сдвигами $\delta = 7.4-8.3$ м.д. Также в сильной области поля всегда регистрируются сигналы метильных групп в составе ацетильных фрагментов ($\delta = 1.1 - 2.7$ м.д.).

В ИК спектрах всех ацетилированных аминопиразолов обнаруживаются валентные колебания карбонильных групп в ацетильных фрагментах ($1600-1700\text{ см}^{-1}$).

Физико-химические характеристики ацилированных аминопиразолов приведены в таблице 6.



Ar	Alk	T _{пл.} , °C	η, %	ЯМР ¹ H δ, м.д.	ИК, ν, см ⁻¹
C ₆ H ₅	CH ₂ OC ₂ H ₅	165–166	63	1.09 т (3H, CH ₂ CH ₃), 2.03 с (3H, NHCOCH ₃), 2.71 с (3H, NCOCH ₃), 3.46 к (2H, CH ₂ CH ₃), 4.61 с (2H, CH ₂ O), 7.44–7.77 м (5H _{аром.}), 9.61 с (1H, NH).	3220 (NH), 1741 (C=O), 1661 (C=O), 1100 (COC).
β-C ₁₀ H ₇	CH ₂ OC ₂ H ₅	185–186	63	1.11 т (3H, CH ₂ CH ₃), 2.08 с (3H, NHCOCH ₃), 2.75 с (3H, NCOCH ₃), 3.48 к (2H, CH ₂ CH ₃), 4.65 с (2H, CH ₂ O), 7.50–8.31 м (7H _{аром.}), 9.73 с (1H, NH).	3220 (NH), 1733 (C=O), 1661 (C=O), 1106 (COC).
C ₆ H ₅	CH ₂ OCH ₃	162–163	38	2.04 с (3H, NHCOCH ₃), 2.70 с (3H, NCOCH ₃), 3.24 с (3H, CH ₃ OCH ₂), 4.56 с (2H, CH ₃ OCH ₂), 7.45–7.77 м (5H _{аром.}), 9.64 с (1H, NH).	1690, 1750 (C=O).
β-C ₁₀ H ₇	CH ₂ OCH ₃	193–195	35	2.09 с (3H, NHCOCH ₃), 2.76 с (3H, NCOCH ₃), 3.27 с (3H, CH ₃ OCH ₂), 4.61 с (2H, CH ₃ OCH ₂), 7.58–8.31 м (7H _{аром.}), 9.73 с (1H, NH).	1690, 1750 (C=O).
β-C ₁₀ H ₇	CH ₃	167–168	85	2.1 с (3H, CH ₃), 2.39 с (3H, NHCOCH ₃), 2.73 с (3H, NCOCH ₃), 7.57–8.3 м (7H _{аром.}), 9.62 с (1H, NH).	3258 (NH), 1737 (C=O), 1665 (C=O).

Таблица 6 – Физико-химические характеристики ацетилпиразолов

На рисунке 30 представлен ЯМР ^1H спектр N-[1-ацетил-5-метоксиметил-3-фенилпиразол-4-ил]ацетамида. В спектре в области 2.04 м.д. присутствует синглет протонов метильной группы ацетамидного фрагмента. Синглет с хим.сдвигом $\delta = 2.70$ м.д. соответствует протонам ацетильной группы при пиразольном кольце. Сигналы в виде синглетов с хим.сдвигами 3.24 м.д. и 4.56 м.д. принадлежат протонам метильной и метиленовой группам метоксиметильного заместителя. Протоны фенильной группы представлены мультиплетом в области 7.45-7.77 м.д. Сигнал в слабой области поля $\delta = 9.64$ м.д. – протон аминокруппы.

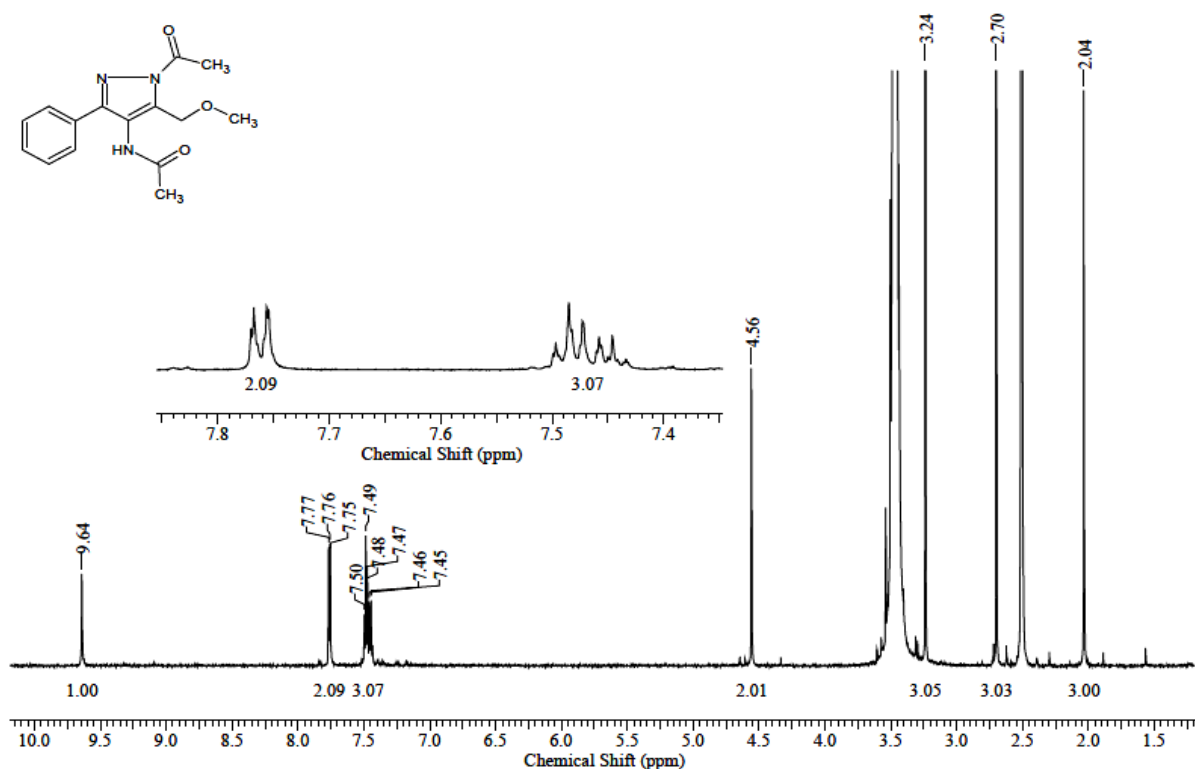


Рисунок 30 – ЯМР ^1H спектр N-[1-ацетил-5-метоксиметил-3-фенилпиразол-4-ил]ацетамида

На рисунке 31 представлен ЯМР ^1H спектр N-[1-ацетил-3-метил-5-(нафталин-2-ил)пиразол-4-ил]ацетамида. Сигнал в области 2.1 м.д. в виде синглета принадлежит протонам метильного заместителя. Протоны ацетамидной группы и ацетильного заместителя в первом положении пиразольного кольца представлены двумя синглетами с хим.сдвигами $\delta = 2.39$ м.д. и 2.73 м.д.

соответственно. В области 7.57 – 8.30 м.д. (мультиплет) присутствуют сигналы протонов ароматической системы β -нафтила. Синглет с хим.сдвигом $\delta = 9.62$ м.д. – протон аминогруппы.

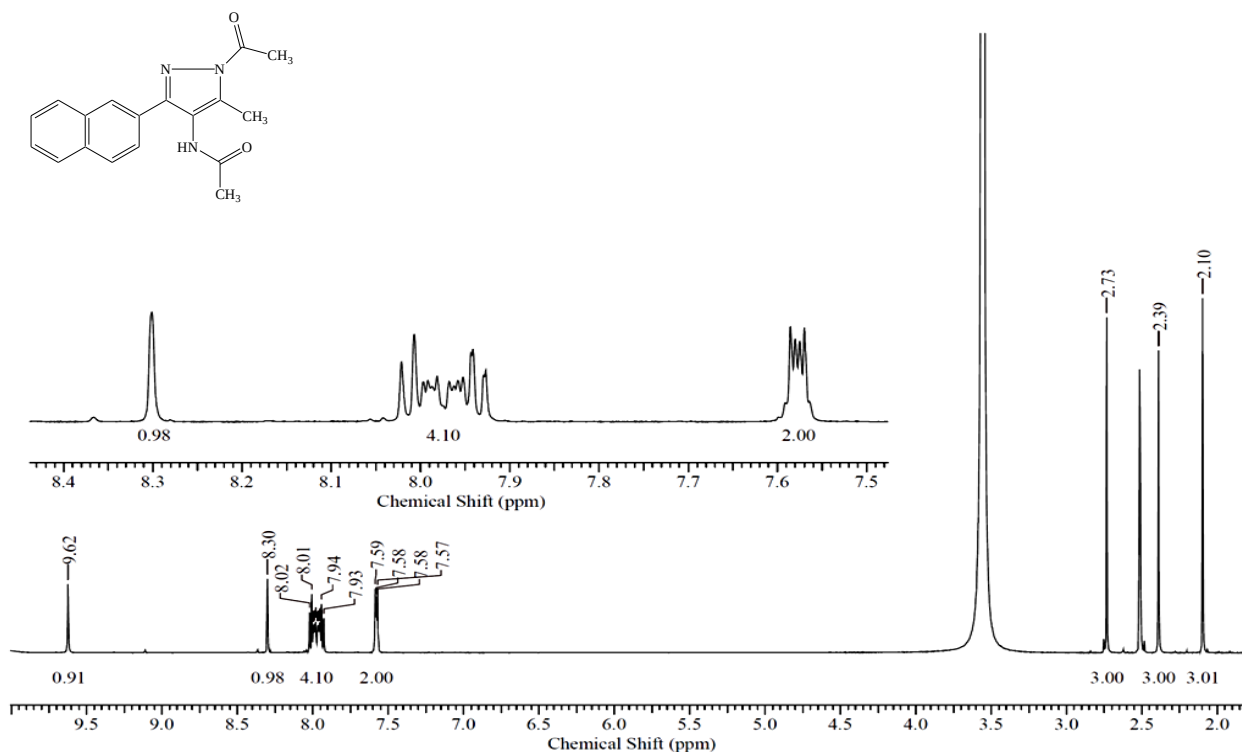


Рисунок 31 – ЯМР ^1H спектр N-[1-ацетил-3-метил-5-(нафталин-2-ил)пиразол-4-ил]ацетамида

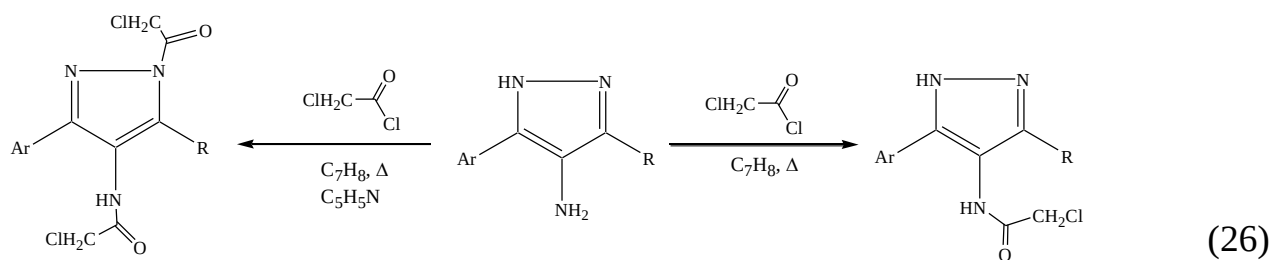
3.2.2 Хлорацетилирование аминопиразолов

Представлялось важным введение в молекулу аминопиразола хлорацетильного фрагмента, так как хлорацетильные производные открывают возможности дальнейшей модификации путем нуклеофильного замещения хлора при насыщенном атоме углерода на другие частицы.

Для синтеза хлорацетильных производных мы использовали хлорацетилхлорид в качестве ацилирующего агента. Интересной особенностью данной реакции является то, что в зависимости от условий проведения реакции и от соотношения реагентов, ацилирование хлорацетилхлоридом приводило к двум различным продуктам.

При эквимольном соотношении реагентов ацилирование 4-амино-1Н-пиразолов протекало по более нуклеофильной аминогруппе с образованием продуктов моноацилирования — N-[5-арил-3-алкилпиразол-4-ил]-2-хлорацетамидов.

Проведение реакции в избытке ацилирующего агента в присутствии пиридина способствовало введению хлорацетильного остатка и в аминогруппу, и по атому азота пиразольного кольца, приводя к бис(хлорацетил)производным (Схема 26).

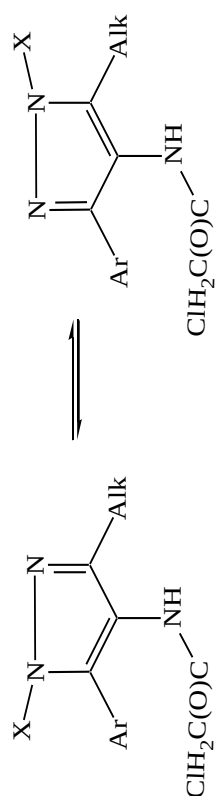


Пиридин, вероятно, играет роль основания, не только связывающего выделяющийся хлороводород, но и агента, повышающего нуклеофильность атома азота пиразольного кольца.

Строение бис(хлорацетил)аминопиразолов было подтверждено ЯМР, ИК – спектроскопией и масс спектрометрией. В ЯМР ^1H спектрах соединений синглеты метиленовых групп в составе хлорацетильных заместителей выходят в области 4.32 м.д. и 4.6 м.д., в области слабого поля всегда наблюдается синглет протона аминогруппы пиразольного кольца. Очевидно строение бис(хлорацетил)производных аналогично таковому для бис(ацетил)производных; ниже в разделе 3.4 приведено подтверждение с помощью квантово-химических расчетов.

В ИК спектрах ацетилированных пиразолов присутствуют сильные валентные колебания в области 1600 см^{-1} характерные для карбонильных групп.

В масс-спектрах всегда фиксировались молекулярные ионы соединений, а также соответствующие осколки фрагментационного распада.



Ar	Alk	X	T _{пл.} , °C	η, %	ЯМР ¹ H δ, м.д.	ИК ν, см ⁻¹
C ₆ H ₅	CH ₂ OCH ₃	C(O)CH ₂ Cl	144-145	88	3.27 c (3H, CH ₃), 4.32 c (2H, CH ₂ O), 4.61 c (2H, NHCOCH ₂ Cl), 5.30 c (2H, NCOCH ₂ Cl), 7.48-7.80 м (5H _{аром.}), 10.12 c (1H, NH).	1670.83, 1748.47 (C=O).
β-C ₁₀ H ₇	CH ₂ OCH ₃	C(O)CH ₂ C	176-178	22	3.29 c (3H, CH ₃), 4.36 c (2H, CH ₂ O), 4.65 c (2H, NHCOCH ₂ Cl), 5.36 c (2H, NCOCH ₂ Cl), 7.59-8.35 м (7H _{аром.}), 10.23 c (1H, NH).	1654.48, 1740.30 (C=O).
C ₆ H ₅	CH ₂ OC ₂ H ₅	H	169-170	71	1.12 т (3H, CH ₂ CH ₃), 3.45 κ (2H, CH ₂ CH ₃), 4.25 c (2H, CH ₂ O), 4.31 c (2H, CH ₂ Cl), 7.31-7.70 м (5H _{аром.}), 9.70 c (1H, NHCO), 13.09 c (1H, NHN).	3220 (NHC), 3180 (NHN), 1665 (C=O), 1087 (COC), 741 (Cl).
β-C ₁₀ H ₇	CH ₂ OC ₂ H ₅	H	190-191	85	1.13 т (3H, CH ₂ CH ₃), 3.47 κ (2H, CH ₂ CH ₃), 4.29 c (2H, CH ₂ O), 4.37 c (2H, CH ₂ Cl), 7.53-8.20 м (7H _{аром.}), 9.84 c (1H, NHCO), 13.24 c (1H, NHN).	3220 (NHC), 3180 (NHN), 1665 (C=O), 1100 (COC), 752 (Cl).
β-C ₁₀ H ₇	CH ₃	H	173-174	71	2,12 т (3H, CH ₃), 4,3 c (2H, CH ₂ Cl), 4,31 c (2H, CH ₂ Cl), 7,5-8,19 м (7H _{аром.}), 9,76 c (1H, NHCO), 13,00 c (1H, NHN).	3220 (NHC), 3190 (NH-N), 1684 (C=O), 764 (Cl).

Таблица 7—Физико-химические характеристики хлорацетиламинопиразолов

На рисунке 32 представлен спектр ЯМР ^1H N-[5-метоксиметил-3-фенил-1-хлорацетилпиразол-4-ил]-2-хлорацетамида. Сигнал с хим.сдвигом $\delta = 3.27$ м.д. в виде синглета соответствует протонам метильной группы. Метиленовая группа метоксиметильного заместителя представлена синглетом в области $\delta = 4.32$ м.д. Синглеты в области $\delta = 4.61$ м.д. и $\delta = 5.30$ м.д. соответствуют четырем протонам двух метиленовых групп хлорацетильных заместителей. Мультиплет $\delta = 7.48 - 7.80$ м.д. принадлежит атомам водорода фенильного заместителя. В области слабого поля присутствует синглет с хим.сдвигом $\delta = 10.12$ – сигнал атома водорода аминогруппы.

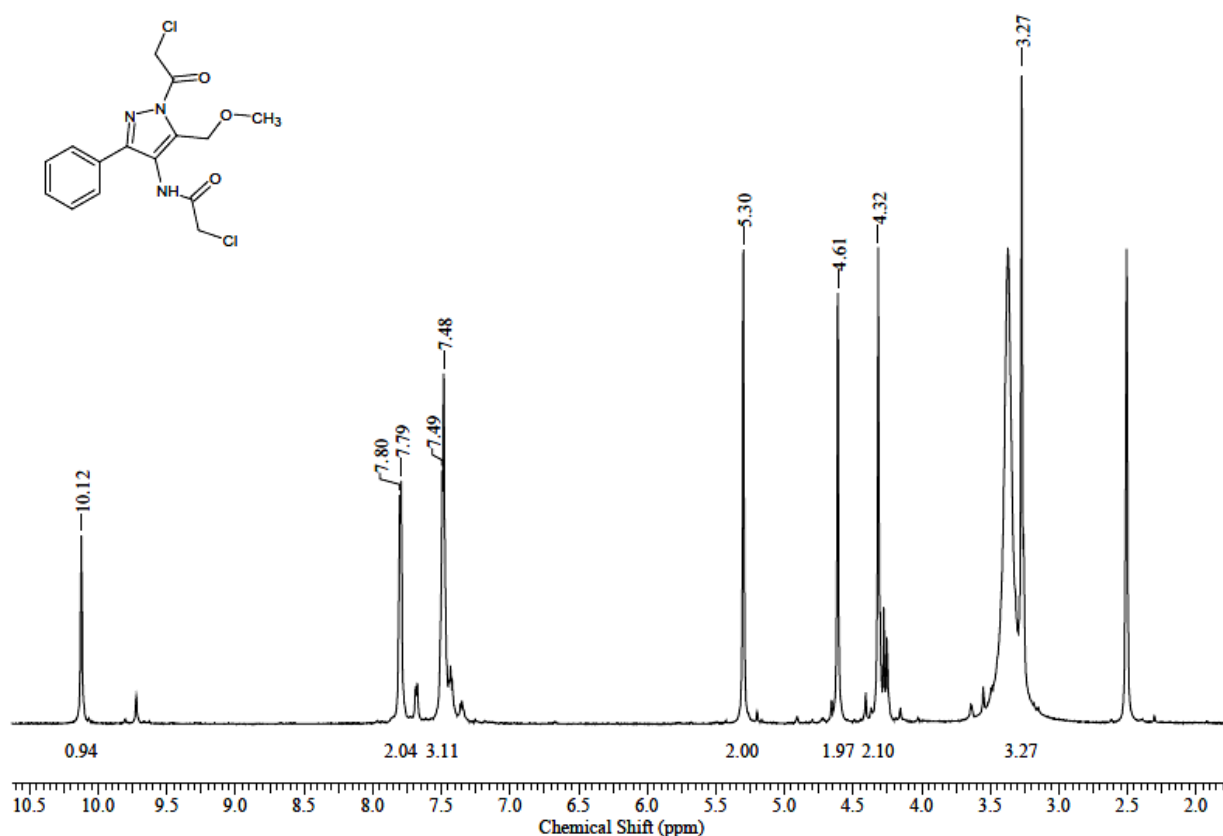


Рисунок 32 – ЯМР ^1H спектр N-[5-метоксиметил-3-фенил-1-хлорацетилпиразол-4-ил]-2-хлорацетамида

На рисунке 33 представлен спектр ЯМР ^1H N-[5-метоксиметил-3-(нафталин-2-ил)-1-хлорацетилпиразол-4-ил]-2-хлорацетамида. В спектре присутствуют следующие типы сигналов: синглет в области 3.29 м.д. соответствующий протонам метильной группы, синглет протонов метиленовой группы

метоксиметильного заместителя находится в области 4.36 м.д. Сигналы в виде синглетов с хим.сдвигами $\delta = 4.65$ м.д. и $\delta = 5.36$ м.д. принадлежат атомам водорода метиленовых групп в составе хлорацетильных заместителей. Протоны 2-нафитльного заместителя расположены в области 7.59 – 8.35 м.д. в виде мультиплета. Водород аминогруппы представлен синглетом в слабой области поля с хим.сдвигом $\delta = 10.23$ м.д.

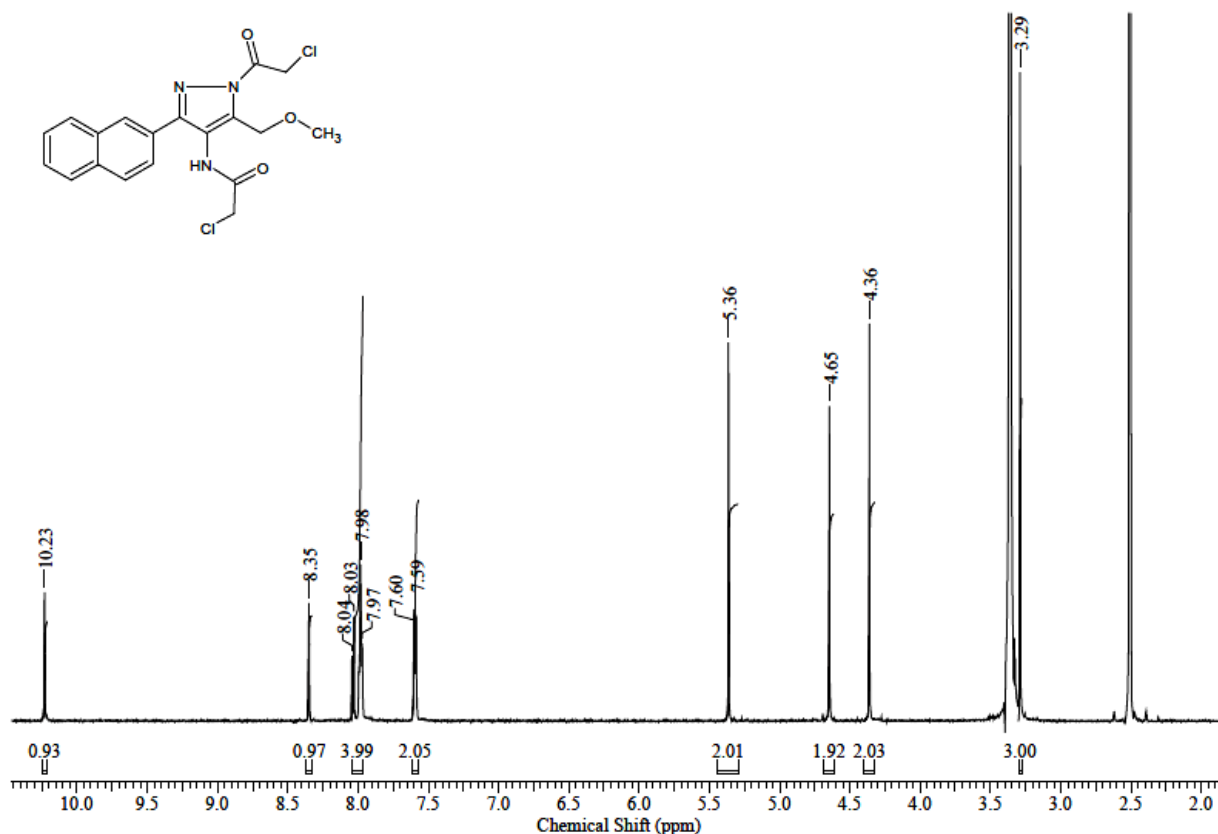


Рисунок 33 – ЯМР ^1H спектр N-[5-метоксиметил-3-(нафталин-2-ил)-1-хлорацетилпиразол-4-ил]-2-хлорацетамида

3.4 Квантово-химический расчет молекул

Геометрическое строение аминопиразолов и их ацилзамещенных оценивалось на основании квантово-химических вычислений с применением метода стационарной теории функционала плотности (DFT)[92]. Для вычислений использовали обменно-корреляционный функционал BP86 [93,94], def2-SVP базисный набор атомных орбиталей [95,96], дисперсионную коррекцию *Grimme* [97,98] а также пакет программного обеспечения ORCA [99].

После оптимизации строения был осуществлен расчет инфракрасных спектров молекул с использованием RI – приближения [100-106].

Для оценки результатов синтеза ацетилированных и хлорацетилированных производных пиразола проведены квантово-химические расчеты энергий таутомеров I и II (Рисунок 34). Было выявлено, что разница полных энергий двух таутомерных форм соединения I и соединения II составляет лишь 0,004 эВ. Найденное значение значительно ниже энергии тепловых колебаний при комнатной температуре и обусловлено незначительными структурными изменениями при переходе из одной формы в другую, касающимися, в основном, лишь ориентации ароматического и метоксиметильного заместителей (Таблица 8).

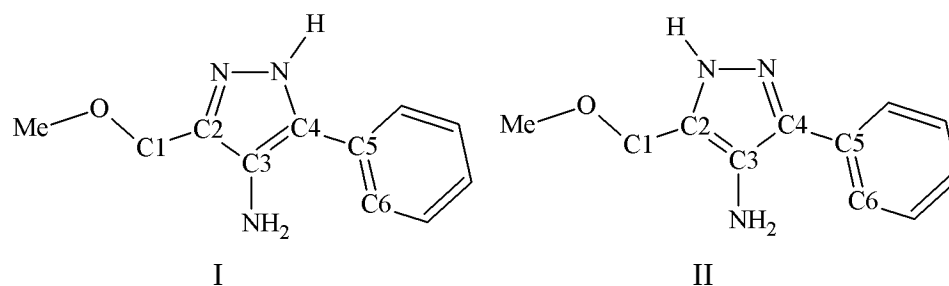


Рисунок 34 – Структурные формулы двух таутомерных форм 4-амино-3-метоксиметил-5-фенил-1Н-пиразола

Таблица 8 – Значения некоторых торсионных углов в структурах соединений **I** и **II**

Соединение	I		II	
	1	2	1	2
ОС1С2С3, градусы	-44,3	-47,4	-45,0	-47,7
СЗС4С5С6, градусы	-26,8	-24,7	-26,6	-23,9

Следовательно, ожидаемым является существование соединений **I** и **II** одновременно в двух формах. Данный факт подтверждается раздвоением или уширением сигнала протона пиразольного кольца в ЯМР ^1H спектрах всех аминопиразолов. На основании этого равновероятным представляется и ацилирование соединений **I** и **II** по обоим атомам азота пиразола. В то же время было установлено, что в результате продукт реакции в каждом конкретном случае представляет собой не смесь, а лишь один из двух возможных изомеров. Это подтверждают данные ЯМР ^1H , где, в частности, в спектре диацетильных производных присутствуют синглеты одной метиленовой и трех метильных групп, что указывает на отсутствие изомерии, связанной с положением ацетильной группы.

Для идентификации данных изомеров была проведена оптимизация геометрического строения ацетилированных производных в ситуациях, когда ацетильная или хлорацетильная группа располагалась у атома азота, расположенного ближе к ароматическому заместителю, (1а-1, 1б-1, 2а-1 и 2б-1), и, соответственно, у атома азота, расположенного дальше, (1а-2, 1б-2, 2а-2 и 2б-2). Установлено, что каждому соединению соответствует, по крайней мере, по четыре возможных конформера (Рисунок 35), отличающихся взаимной ориентацией заместителей в пиразольном кольце (Рисунок 36).

То есть рассматривалось по 8 возможных геометрических конфигураций соединений 1а, 1б, 2а и 2б, и энергетически наиболее выгодными оказались первые конформеры структур 1а-2, 1б-2, 2а-2 и 2б-2. При этом стоит отметить, что геометрия всех молекул была оптимизирована до равновесных состояний, о

чём можно судить по отсутствию отрицательных частот в колебательных спектрах. Энергия других геометрических конфигураций отличается от энергии более выгодных на величину ΔE (Таблица 9). Однако данные значения достаточно малы и не превышают 0,017 эВ. Это не означает, что возможен свободный переход от 1-го изомера ко 2-му в результате, например, тепловых колебаний, поскольку речь идёт всё-таки об образовании прочных ковалентных C-N связей. Здесь можно лишь заключить, что с термодинамической точки зрения вероятности ацилирования аминопиразолов с фенильным или β -нафтильным заместителями по обоим атомам азота пиразола отличаются не значительно. Хотя чуть более предпочтительной ситуацией является присоединение ацетильной или хлорацетильной группы к атому, расположенному дальше от ароматического заместителя.

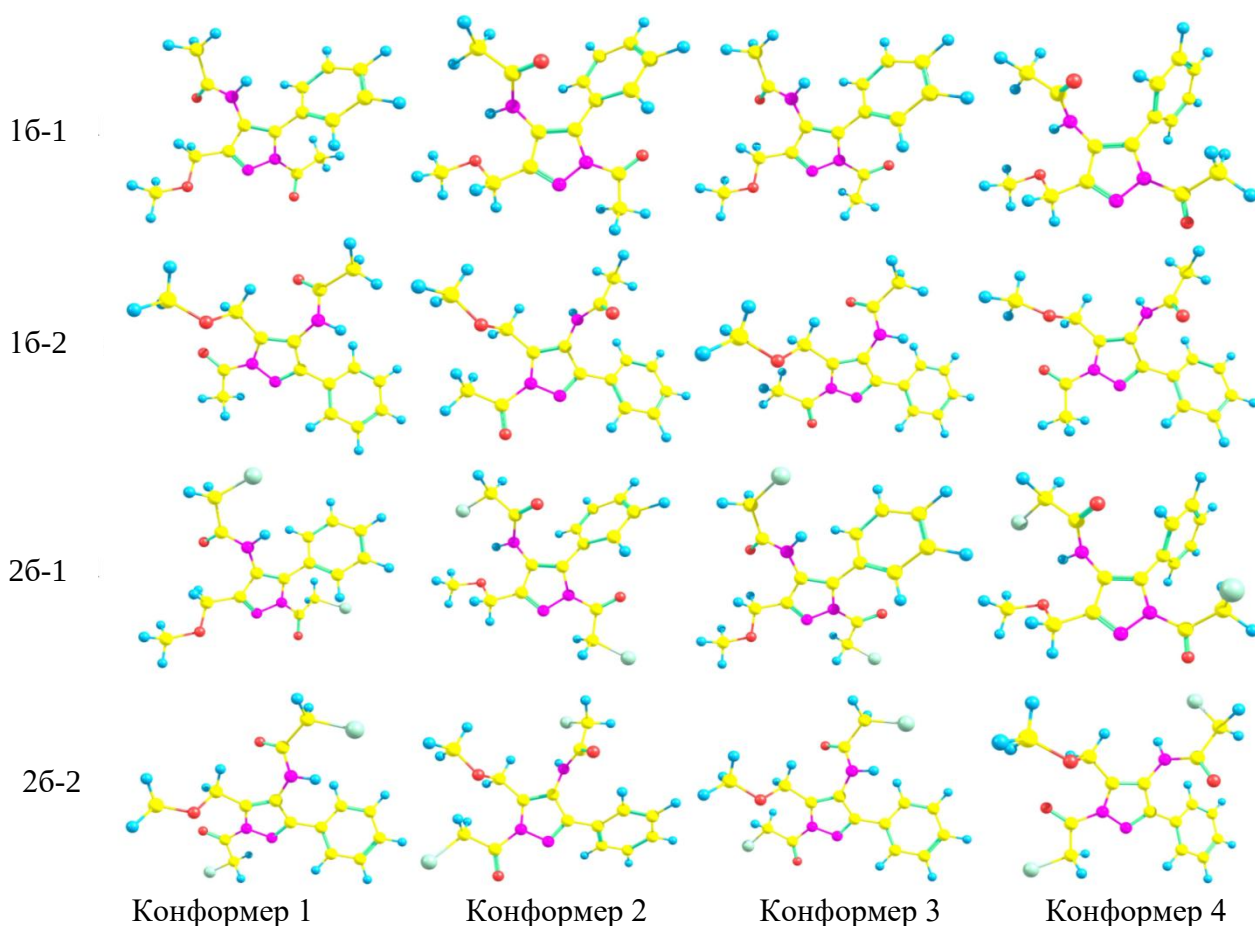


Рисунок 35 – Геометрическое строение конформеров изомеров соединений **16** и

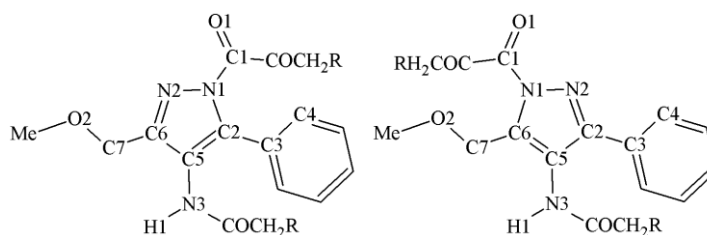


Рисунок 36 – Структурные формулы изомеров соединения **16** (R = H) и **26** (R = Cl)

Таблица 9 – Значения торсионных углов в структурах соединений **1a**, **16**, **2a** и **26** и полных энергий (ΔE) данных соединений по отношению к состояниям с наименьшей энергией

Соединение	1a-1				1a-2			
Конформер	1	2	3	4	1	2	3	4
O1C1N1N2, градусы	-21,6	-178,9	179,0	24,0	-172,1	5,4	9,3	-172,2
C4C3C2C5, градусы	118,1	130,7	127,2	-117,6	148,3	158,3	149,9	155,0
C2C5N3N1, градусы	-29,4	152,7	-26,4	140,0	-33,0	114,0	-33,0	136,0
C5C6C7O2, градусы	-156,6	43,1	-157,1	45,9	-109,9	-111,9	-113,0	-109,8
ΔE , эВ	0,017	0,002	0,006	0,007	0,000	0,014	0,009	0,003
Соединение	16-1				16-2			
Конформер	1	2	3	4	1	2	3	4
O1C1N1N2, градусы	-20,3	178,9	177,3	23,7	-172,2	5,3	8,7	-172,2
C4C3C2C5, градусы	115,0	125,4	124,6	-115,7	148,4	159,8	150,4	155,7
C2C5N3N1, градусы	-27,3	152,3	-25,0	140,8	-32,2	110,3	-31,8	134,1
C5C6C7O2, градусы	-154,8	43,2	-157,1	45,5	-110,2	-112,1	-112,9	-109,7
ΔE , эВ	0,017	0,002	0,006	0,008	0,000	0,014	0,009	0,004
Соединение	2a-1				2a-2			
Конформер	1	2	3	4	1	2	3	4
O1C1N1N2, градусы	-29,2	-179,9	178,5	-33,0	-172,3	5,1	11,3	-172,1
C4C3C2C5, градусы	128,6	132,9	129,6	129,0	150,7	157,1	152,7	154,1
C2C5N3N1, градусы	-27,2	153,2	-24,2	170,4	-30,9	96,7	-32,6	131,8
C5C6C7O2, градусы	-156,9	42,8	-158,3	-20,7	-110,0	-113,4	-116,6	-110,3
ΔE , эВ	0,015	0,002	0,006	0,010	0,000	0,015	0,010	0,004
Соединение	26-1				26-2			
Конформер	1	2	3	4	1	2	3	4
O1C1N1N2, градусы	-27,6	179,1	178,0	29,2	-172,2	1,3	10,8	-172,2
C4C3C2C5, градусы	126,3	127,8	127,2	-114,9	151,9	-141,8	157,9	155,4
C2C5N3N1, градусы	-25,6	152,8	-22,6	140,7	-30,5	103,5	-34,6	130,7
C5C6C7O2, градусы	-159,5	43,1	-159,4	47,5	-110,0	-110,7	-116,7	-110,5
ΔE , эВ	0,017	0,002	0,006	0,006	0,000	0,016	0,010	0,004

Аналогичный вывод, в целом, можно получить и при сравнительном анализе колебательных спектров поглощения, полученных экспериментально и в результате DFT вычислений (Рисунок 37). Здесь при построении расчётных спектров использовалось гауссово уширение спектральных линий. При этом их ширина на высоте, равной $\frac{1}{2}$ высоты пика, составляла 15 см^{-1} . Смещение расчётных спектральных линий вдоль оси частот осуществлялось относительно интенсивного максимума в районе около 1800 см^{-1} экспериментального спектра путём их умножения на поправочный коэффициент, который в ряду структур 1a-1, 1a-2, 1б-1, 1б-2, 2a-1, 2a-2, 2б-1 и 2б-2 имел значения 0,979, 0,980, 0,975, 0,977, 0,975, 0,978, 0,973 и 0,976, соответственно. Показано, что во всех случаях данные, полученные в результате вычислений, хорошо воспроизводят экспериментальные значения. Однако лучшее соответствие наблюдается непосредственно в случае структур 1a-2, 1б-2, 2a-2 и 2б-2. Этот факт также является дополнительным подтверждением тому, что ацилирование соединений I и II вероятнее всего должно проходить по атому азоту пиразола, находящемуся дальше от ароматического заместителя.

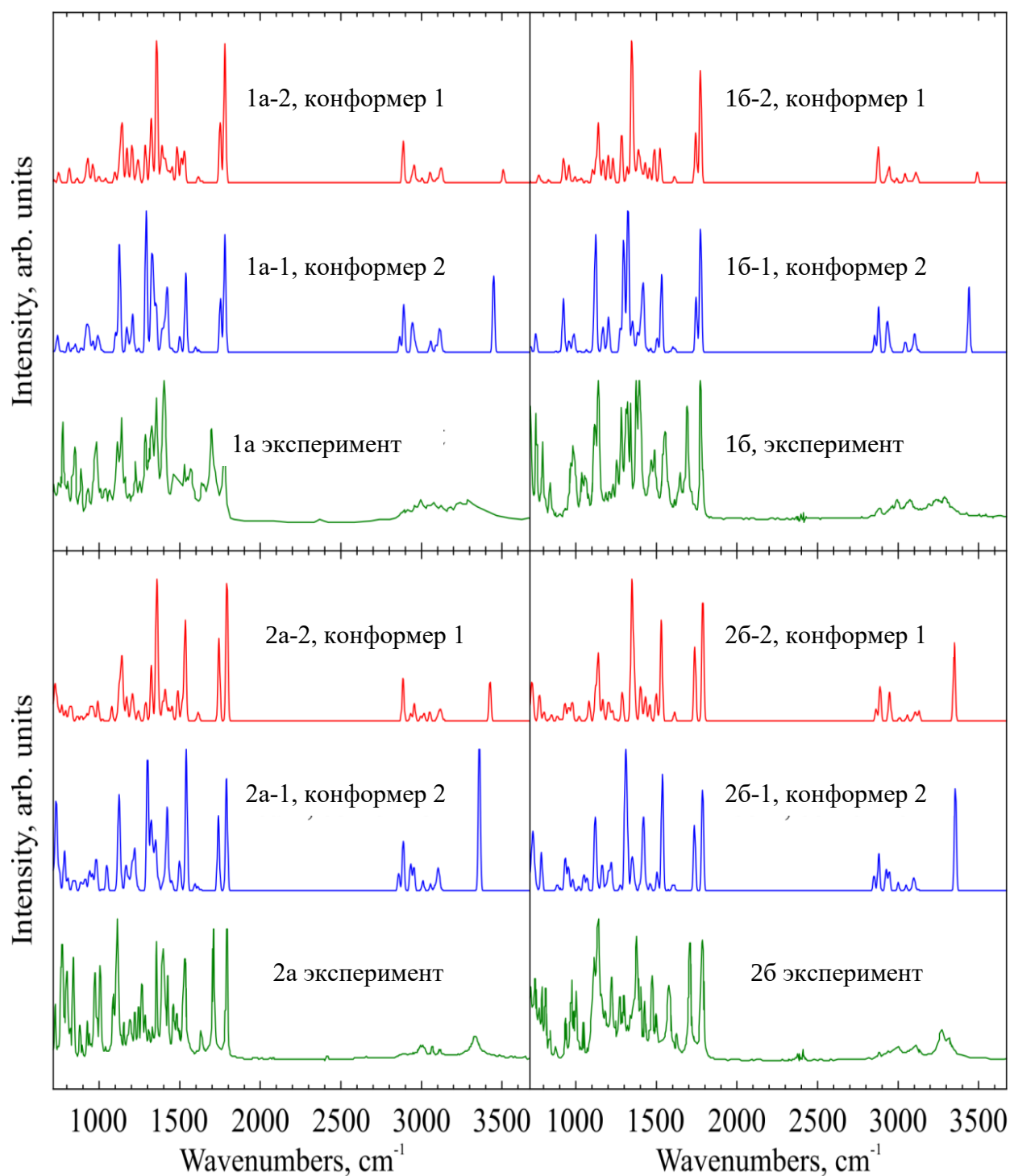


Рисунок 37 - Экспериментальные и расчётные ИК-спектры соединений 1а, 1б, 2а и 2б

В результате проведения ацилирования было получено 10 ацилированных производных аминопиразолов и их строение подтверждено не только данными спектроскопии, но и квантово-химическими расчетами.

ГЛАВА 4 Исследование биологической активности

Для поиска областей применения аминопиразолов проведены исследования их биологической активности. Для этого мы изучили действие аминопиразолов и их ацетилированных производных *in vitro* и *in vivo*.

Анализ возможной фармакологической активности исследуемых соединений был смоделирован с вероятностью более 70 % на основе компьютерного прогнозирования с использованием программы PASS [107] и приведен в экспериментальной части работы.

4.2 Исследование биологической активности на бактериальных тест-культурах *E. coli*, *S. aureus* MSSA, *S. aureus* MRSA, *Pseudomonas spp*

Исследование биологической активности, впервые синтезированных нами соединений, проводили при поддержке Красноярского медицинского университета им. профессора В. Ф. Войно-Яснецкого в лаборатории микробиологии имени доц. Б. М. Зельмановича с помощью метода серийных разведений на тест культуре: *E. coli* (*Escherichia coli*, штамм ATCC 25822, чувствительный к антибиотикам) [108].

Было установлено, что при концентрации 10-40 мг\мл все исследуемые 4-аминопиразолы обладают выраженным бактерицидным действием по отношению к *E. Coli*, подавляя рост бактериальной культуры. Высев тестируемых образцов из пробирок на питательную среду также подтвердил отсутствие роста тест-культуры.

Результаты исследования влияния новых производных 4-аминопиразолов на рост бактерий представлены в таблице 10.

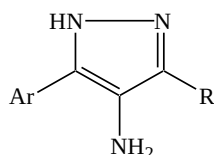


Таблица 10 – Влияние 4-аминопиразолов на рост бактерий

Соединение			Концентрация мг/мл	E. coli	S. aureus MSSA	S. aureus MRSA	Pseudomonas spp
№	Ar	R					
I	(β)C ₁₀ H ₇	CH ₃	40	+	-	-	
			20	+	-	-	
			10	+	-	-	
II	(β)C ₁₀ H ₇	CH ₂ OCH ₃	40	+	-	-	
			20	+	-	-	
			10	+	-	-	
III	(β)C ₁₀ H ₇	CH ₂ OC ₂ H ₅	40	+	-	-	+/-
			20	+	-	-	+/-
			10	+	-	-	+/-
			0.5				+/-
IV	C ₆ H ₅	CH ₂ OCH ₃	40	+	-	-	
			20	+	-	-	
			10	+	-	-	
V	C ₆ H ₅	CH ₂ OC ₂ H ₅	40	+	-	-	+/-
			20	+	-	-	+/-
			10	+	-	-	+/-
			0.5				+/-

Изучение влияния 4-амино-5-фенил-3-этоксиметил-1Н-пиразола (соединение V) (концентрация от 0,54 до 35 мг/мл) на рост тест-культуры *Pseudomonas spp* показало, что через 24 ч инкубирования рост бактерий в пробирках визуально не наблюдался (Рисунок 38).



Рисунок 38 – Отсутствие роста тест-культуры *Pseudomonas spp* после инкубирования с растворенными производными аминопиразолов

С целью выяснения наличия бактерицидного действия синтезированных пиразолов из пробирок, содержащих исследуемое вещество, производили высев на сектора штрихом в чашки с мясопептонным агаром. Результаты учитывали по наличию и характеру роста культур. Как показал эксперимент, при всех используемых концентрациях в чашках наблюдался рост тест-культуры (Рисунок 39). В этом случае можно говорить лишь о бактериостатическом действии соединений в отношении тест-культуры *Pseudomonas spp*.



Рисунок 39 – Рост тест-культуры *Pseudomonas spp* после высева на питательную среду

Влияние 4-аминопиразолов с арильными и алкоксиметильными заместителями (соединения I-V) на рост бактериальных культур *S. aureus* MSSA и *S. aureus* MRSA обнаружено не было.

4.3 Исследование антифунгальной активности аминопиразолов на *Trichoderma asperellum* и *Mucor hiemalis*

Исследование антифунгальной активности соединений (I-V) проводили на грибах рода *Trichoderma asperellum* и *Mucor hiemalis* методом лунок в лаборатории микробиологии кафедры химической технологии древесины и биотехнологии (СибГУ им. академика М.Ф. Решетнева).

Результаты эксперимента на антифунгальную активность соединения I – III показали, что грибы рода *Trichoderma asperellum* резистентны к данным соединениям, поскольку зоны подавления роста гриба в чашках отсутствовали (рисунок 40).

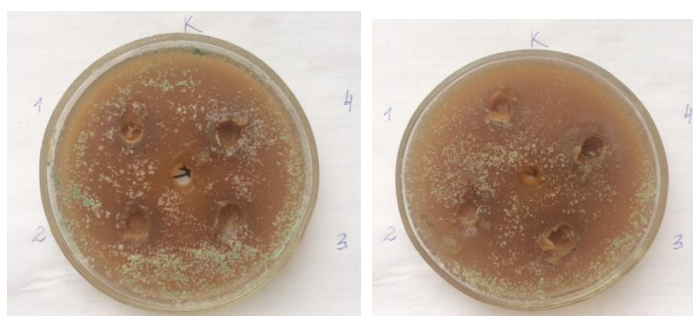


Рисунок 40 – Рост тест-культуры *Trichoderma asperellum*

В свою очередь, все впервые синтезированные 4-аминопипразолы в различных концентрациях оказали ярко выраженное ингибирующее действие на рост грибов рода *Mucor hiemalis* (рисунок 41).

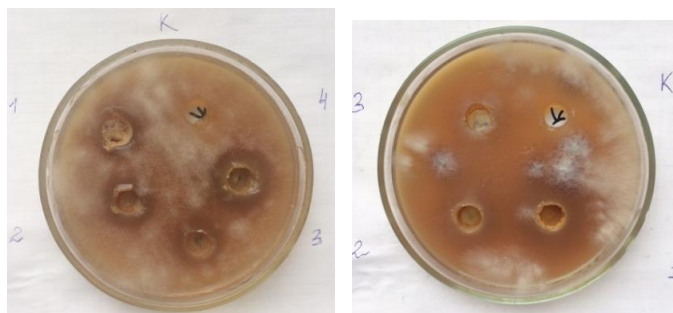


Рисунок 41 – Влияние аминопиразолов I (слева) и II (справа) на рост грибов рода *Mucor hiemalis*

Данные по исследованию антифунгальной активности синтезированных аминопиразолов представлены в таблице 11.

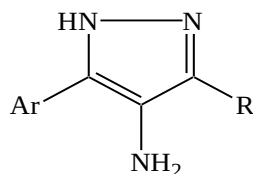


Таблица 11 – Влияние 4-аминопиразолов на рост грибов рода *Mucor hiemalis*

Соединение			Концентрация, мг/мл	Диаметр зоны подавления, мм	Площадь зоны подавления роста, %
№	Ar	R			
I	(β)C ₁₀ H ₇	CH ₃	250	21	51
			125	14	34
			62	13	32
			30	9	23
II	(β)C ₁₀ H ₇	CH ₂ OCH ₃	40	35	85
			20	27	66
			10	25	60
III	(β)C ₁₀ H ₇	CH ₂ OC ₂ H ₅	40	36	88
			20	29	71
			10	26	65
IV	C ₆ H ₅	CH ₂ OCH ₃	80	26	65
			40	20	50
			20	17	42
V	C ₆ H ₅	CH ₂ OC ₂ H ₅	80	41	100
			40	31	76
			20	26	63

Из полученных данных видно, что наличие в молекуле аминопиразола нафтильного заместителя (соединения II и III) придает соединениям большую ингибирующую способность на рост грибов рода *Mucor hiemalis*, чем соответствующие аминопиразолы с фенильными заместителями (соединения IV и

V). А аминопиразолы с эфирной группой (соединения II-V) более активны по сравнению с алкильной (соединение I).

4.4 Исследование антиаритмической активности производных пиразолов (in vivo)

При сотрудничестве с Новосибирским институтом органической химии (НИОХ СО РАН) были проведены исследования антиаритмической активности синтезированных нами аминопиразолов и продуктов их ацилирования (in vivo).

В результате проведенных исследований было установлено, что у соединения N-(1-ацетил-3-(этоксиметил)-5-фенилпиразол-4-ил)ацетамида не выявлено биологической активности в эксперименте по отношению к хлоридкальциевой аритмии. Данное соединение не снижало давление у испытуемых животных. Аналогичным образом не проявило активность на хлоридкальциевой и адреналовой аритмии еще одно производное аминопиразола – 2-хлоро-N-(1-ацетил-3-(этоксиметил)-5-фенил-1Н-пиразол-4-ил)ацетамид. В тоже время, на модели адреналовой аритмии N-(1-ацетил-3-(этоксиметил)-5-фенилпиразол-4-ил)ацетамид проявил активность при введении в дозе 0,05 мг/кг, что выражалось в 90 % выживании крыс. Это говорит о влиянии агента на повышение стрессоустойчивости лабораторных животных.

Таким образом, можно заключить, что ранее неизвестный N-(1-ацетил-3-(этоксиметил)-5-фенил-1Н-пиразол-4-ил)ацетамид – перспективен для дальнейших исследований в качестве средства, влияющего на сердечно-сосудистую систему теплокровных организмов.

ГЛАВА 5 Экспериментальная часть

5.1 Условия записи УФ, ИК, ЯМР и масс спектров

Все описанные в экспериментальной части соединения были получены впервые. Задача доказательства их строения решалась с помощью современных методов спектроскопического анализа.

УФ спектры записывали на спектрофотометре Helios Omega в кварцевых кюветах 1 см. Для этого предварительно готовили спиртовые растворы с концентрацией нитрозопиразолов $1 \cdot 10^{-4}$ моль/л.

Спектры ЯМР ^1H и ЯМР ^{13}C были сняты на приборе Avance 600 Bruker (Красноярский региональный центр коллективного пользования СО РАН). Изонитрозодикетоны и нитрозопиразолы растворяли в DMSO-d_6 , а аминопиразолы – в CDCl_3 .

ИК спектры записывали на ИК-микроскопе фирмы «SpectRA TECH» модель «InspectIR» на базе ИК-Фурье спектрофотометра «Impact 400». Пробу вещества наносили на позолоченную пластину, раскатывали роликовым ножом, помещали на столик микроскопа и снимали спектр НПВО. Условия проведения анализа: детектор MTC/A, объектив «Si Carplugs», диапазон волновых чисел 400-650 cm^{-1} , разрешение 1.928 cm^{-1} , количество сканирований 64, программное обеспечение OMNIC 5.1 E.S.P.

Элементный анализ проводили на приборе Analytischer Funktionstest vario El II Fab.

Масс-спектры записывали на приборе Shimadzu LC/MS-2020 с колонкой RAPTOR ARC-18 100 (диаметр 2,1мм, зернистость 0,1мм, длина 100мм), используя квадрупольный масс-спектрометр с электронапылителем и источником ионов (ESI). Скорость прямого ввода образца и элюата составляла 10 мкл/мин. Диапазон сканирования составлял 20-300 Да.

Температуры плавления определяли в открытых капиллярах на приборе ПТП (ТУ 25-11-1144-76).

5.2 Подготовка растворителей и реагентов

Метиловый спирт

Для проведения конденсации Кляйзена одной из задач является приготовление алкоголятов натрия. Для этого предварительно необходимо абсолютизировать спирты, так как наличие влаги способствует образованию гидроксида натрия в условиях конденсации, что является нежелательным и приводит к смещению равновесия в сторону реагентов. Существует несколько методик осушки метилового спирта. Однако технический метанол подходит для проведения синтезов и в дополнительной очистке не нуждается. Для отделения от других жидкостей достаточно перегонки на водяной бане, так как метанол не дает азеотроп с водой и отгоняется уже при 64,7 °С.

Этиловый спирт

Этиловый спирт в отличие от метанола дает азеотроп с водой, поэтому его абсолютизация проходит в несколько стадий [109]. Осушку этилового спирта мы проводили следующим образом: кипятили этанол над негашеной известью в течение 3 часов и перегоняли. На следующей стадии использовали кипячение с кальцием, а на третьей с натрием. После всех стадий осушки абсолютный этанол помещали в колбу и закрывали пробкой, обрабатывая стык расплавленным парафином, для предотвращения контакта с воздухом.

Ацетофенон

Ацетофенон представляет собой прозрачную жидкость маслянистой консистенции с характерным запахом черемухи. Имеет температуру кипения 202°C и температуру плавления 19,6°C. Для его очистки и обезвоживания применяли перегонку под вакуумом при 83-85 °С /12 мм.рт.ст.

Диэтиловый эфир

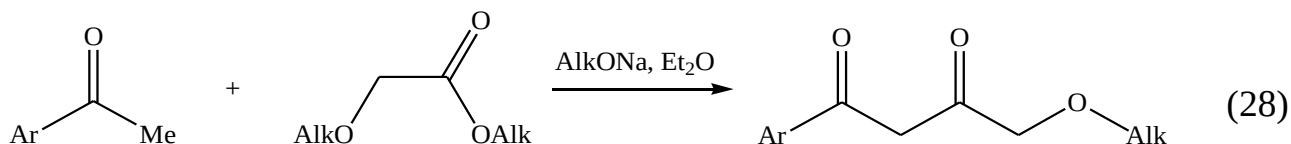
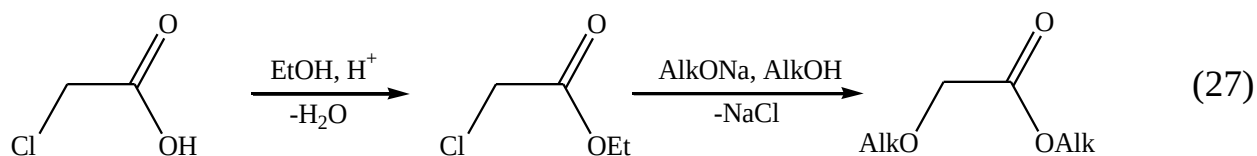
Необходимым условием для качественного протекания конденсации Кляйзена является абсолютная среда. Присутствие влаги в системе нежелательно, так как реакция является обратимой, и равновесие может сместиться в сторону реагентов. Также следы влаги приводят к гидролизу алкоколятов, что снижает выход продуктов реакции. Отсюда следует, что растворитель, в котором проходит реакция, должен быть предварительно осушен [110]. Диэтиловый эфир имеет т.кип. 34,5°C. Технический продукт обычно содержит 2,5-4% спирта, небольшое количество воды, иногда ацетальдегид.

Для абсолютизации эфира проводили его перегонку. Собранную фракцию помещали в толстостенную темную бутылку и засыпали на 1/5 прокаленным хлоридом кальция. В крышку устанавливали хлоркальциевую трубку. Спустя сутки в бутылку выдавливали натриевую проволоку и закрывали крышкой с установленной в ней хлоркальциевой трубкой.

5.3 Общая методика синтеза замещенных β -дикетон

Синтез β -дикетон с алкоксильными и арильными заместителями осуществляли с помощью перекрестной конденсации Кляйзена между ацетиларенами и алкиловыми эфирами алкоксиуксусных кислот в среде абсолютного эфира над свежеприготовленными алкоколями натрия (Схема 28).

Алкоксиуксусные эфиры в свою очередь получали из доступной монохлоруксусной кислоты (Схема 27) [111]. На первой стадии МХУК помещали в круглодонную колбу и растворяли в этиловом спирте (1:1). В колбу добавляли 5 мл H_2SO_4 и ставили кипятить с обратным холодильником в течение 2 ч. В результате этерификации образовывался этиловый эфир МХУК. Остывшую смесь разбавляли 10 кратным избытком воды. Органический слой после разделения сушили прокаленным сульфатом натрия и перегоняли.



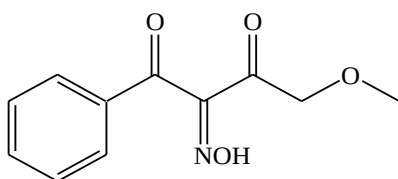
Конденсацию Кляйзена проводили согласно методике [60]. Предварительно в колбе готовили алкогольаты, растворяя натрий в абсолютных спиртах при непрерывном перемешивании. После растворения полностью отгоняли спирт. Колбу остужали и добавляли 50 мл абсолютного эфира. Компоненты реакции растворяли в 50 мл эфира в соотношении 1:1 и также добавляли в колбу. Реакционную массу выдерживали 12 ч с обратным холодильником. В течение 1 ч кипятили на водяной бане. Разбавляли водой и экстрагировали эфиром. Водную часть подкисляли 30 % раствором соляной кислоты, до слабокислой среды (pH < 7). Экстрагировали эфиром. Эфир отгоняли на водяной бане, остаток перегоняли под вакуумом. Получались маслянистые жидкости. Выходы и температуры кипения β-дикетонов приведены в таблице 1 (С. 23).

5.4 Синтез изонитрозо-β-дикетонов с арильными и алкоксильными заместителями

Синтез ранее неизвестных изонитрозосоединений проводили по следующей разработанной нами методике. В химическом стакане растворяли навеску полученных нами ранее β-дикетонов либо их солей в ледяной уксусной кислоте. Объем кислоты при этом составлял от 30 до 50 мл. После полного растворения реакционную массу охлаждали до 13 °С. При непрерывном перемешивании на механической мешалке в раствор добавляли расчетное количество мелкозернистого нитрита натрия (в соотношении 1:1.1) таким образом, чтобы температура реакционной массы находилась в интервале от 12 до 15 °С.

Добавление производили в течение 1.5 ч. Контроль реакции проводили с помощью метода ТСХ. Реакционную массу разбавляли 200 мл воды, при этом обильно выпадали белые хлопья изонитрозодикетона. Вещество отфильтровывали и промывали гексаном.

4-метокси-1-фенилбутан-1,2,3-трион-2-оксим



По общей методике из 6.9 г (35 ммоль) 4-метокси-1-фенилбутан-1,3-диона в 30 мл ледяной уксусной кислоты и 2.73 г (39 ммоль) нитрита натрия. Выход 3.65 г (46 %), вещество белого цвета, т.пл. 129–130 °С. ИК-спектр (тонкий слой), ν , см^{-1} : 1668 (C=O), 1703 (C=O), 1117 (COC). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 3.34 с (3H, CH_3), 4.78 с (2H, CH_2), 7.58–7.83 м (5H_{аром.}), 13.15 с (1H, NOH). Найдено, %: С 59.35; Н 4.78; N 6.25. $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{NO}_4$. Вычислено: С 59.73; Н 5.01; N 6.33.

На рисунке 42 представлен ЯМР ^{13}C спектр 4-метоксиметил-1-фенилбутан-1,2,3-трион-2-оксима. Спектр содержит характерные сигналы углерода. На рисунке 43 – масс-спектр соединения.

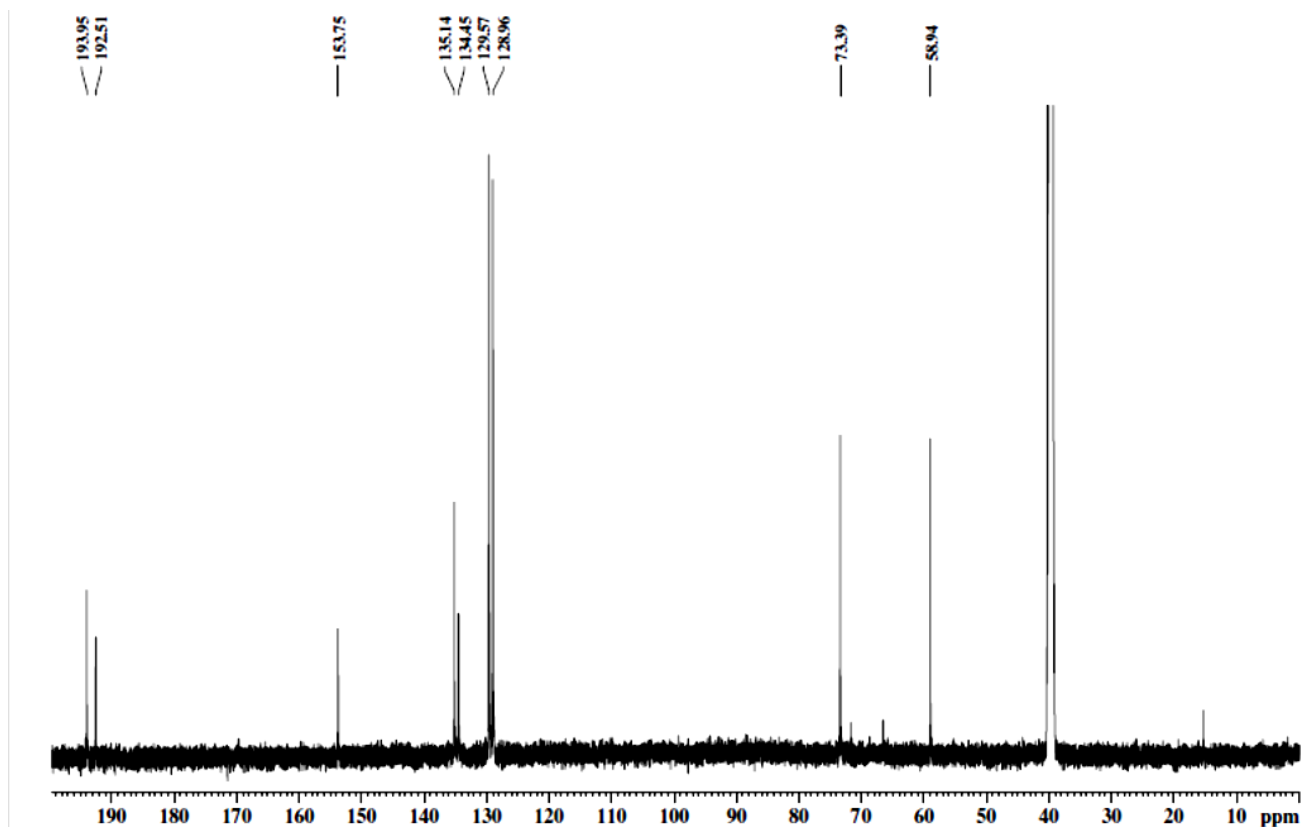


Рисунок 42 - ЯМР ^{13}C спектр 4-метокси-1-фенилбутан-1,2,3-трион-2-оксима

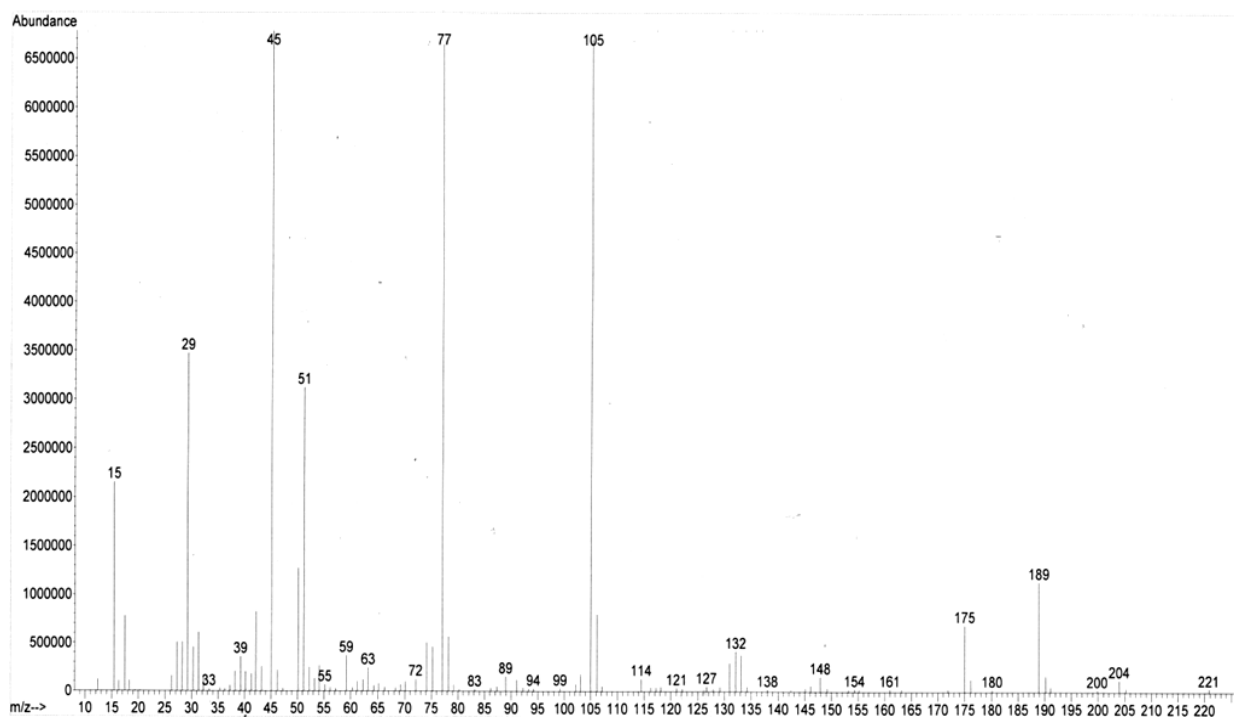
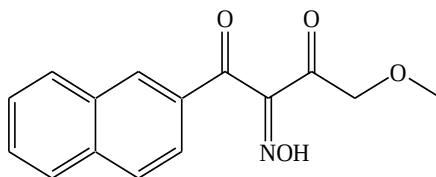


Рисунок 43 - масс-спектр 4-метокси-1-фенилбутан-1,2,3-трион-2-оксима

4-метокси-1-(нафталин-2-ил)бутан-1,2,3-трион-2-оксим

По общей методике из 5 г (20.7 ммоль) 4-метокси-1-(нафталин-2-ил)бутан-1,3-диона и 1.57 г (22.8 ммоль) нитрита натрия в 30 мл уксусной кислоты. Выход 4.95 г (88 %), белые кристаллы, т.пл. 168-170 °С. ИК спектр (тонкий слой), ν , см^{-1} : 1672 ($\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$), 1695 ($\text{Ar-C}=\text{O}$). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 271 (13) $[\text{M}]^+$, 239 (12), 155 (100), 127 (75), 45 (54). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 3.36 с (3H, CH_3), 4.8 с (2H, CH_2O), 7.64-8.43 м (7H_{аром.}), 13.29 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 58.96, 73.43, 122.84, 127.68, 128.16, 129.41, 129.92, 130.05, 131.87, 132.47, 132.55, 136.07, 153.84, 192.55, 194.07. Найдено, %: С 67.01; Н 4.54; N 4.99. M 271.27. $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{NO}_4$. Вычислено, %: С 66.41; Н 4.83; N 5.16.

На ЯМР ^{13}C спектре (Рисунок 44) присутствуют сигналы углерода

На ИК спектре (Рисунок 45) 4-метокси-1-(нафталин-2-ил)-бутан-1,2,3-трион-2-оксима присутствуют полосы поглощения в области 1695 см^{-1} и 1672 см^{-1} , характерные для карбонильных групп.

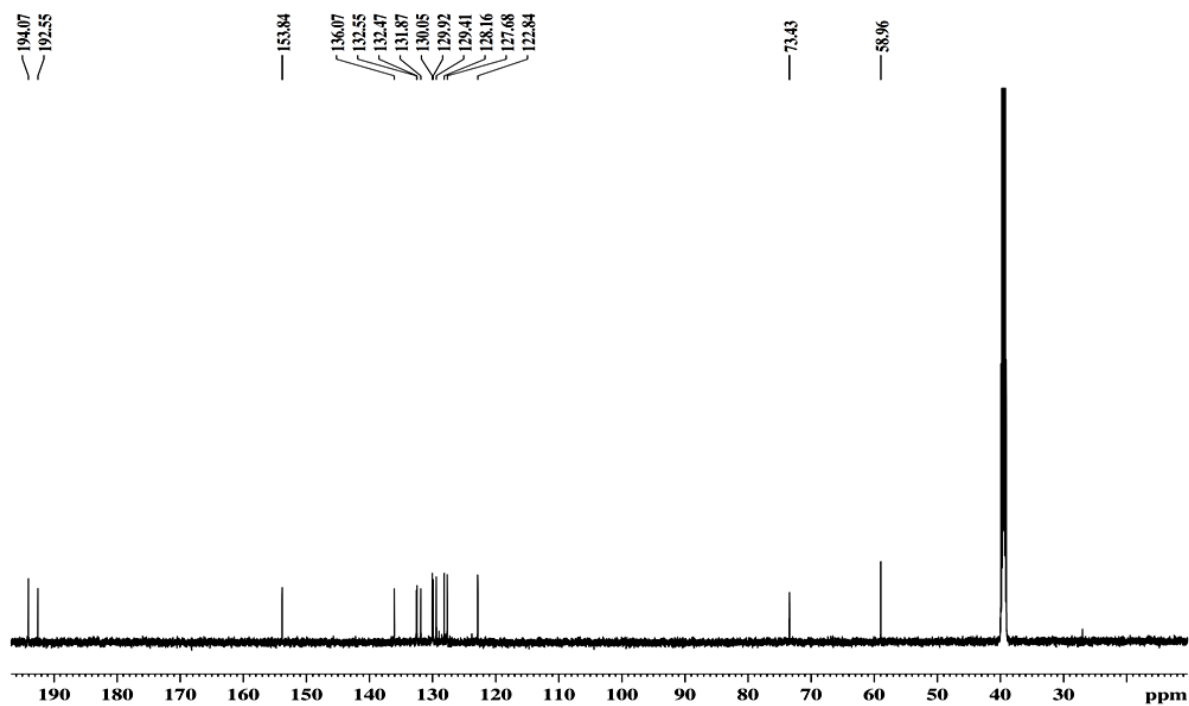


Рисунок 44 - ЯМР ^{13}C спектр 4-метокси-1-(нафталин-2-ил)бутан-1,2,3-трион-2-оксима

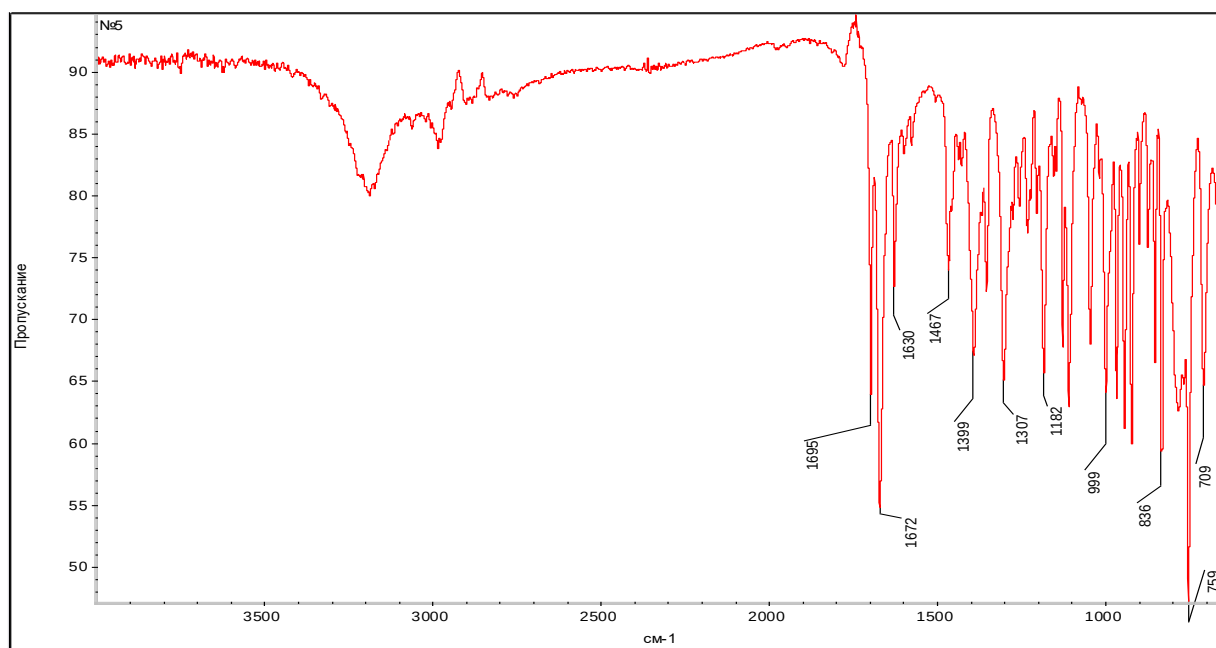
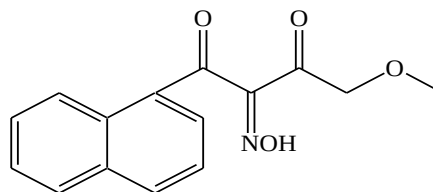


Рисунок 45 - ИК спектр 4-метокси-1-(нафталин-2-ил)-бутан-1,2,3-трион-2-оксима

4-метокси-1-(нафталин-1-ил)бутан-1,2,3-трион-2-оксим



По общей методике из 10.6 г (0.05 моль) 4-метокси-1-(нафталин-1-ил)бутан-1,3-диона в 50 мл уксусной кислоты и 3.8 г (0.055 моль) нитрит натрия. Выход 10.38 (86 %), т.пл. = 152-153°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1709, (C=O), 1649 (C=N), 1539 (N=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 3.33 с (3H, CH₃), 4.72 с (2H, CH₂O), 7.63-9.07 м (7H_{аром.}). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 58.97, 73.44, 125.00, 125.49, 127.37, 129.24, 129.54, 129.72, 129.87, 133.78, 134.43, 134.53, 136.05, 154.57, 194.27.

На рисунке 46 представлен ЯМР ¹³C спектр, содержащий все характерные сигналы атомов углерода в соединении.

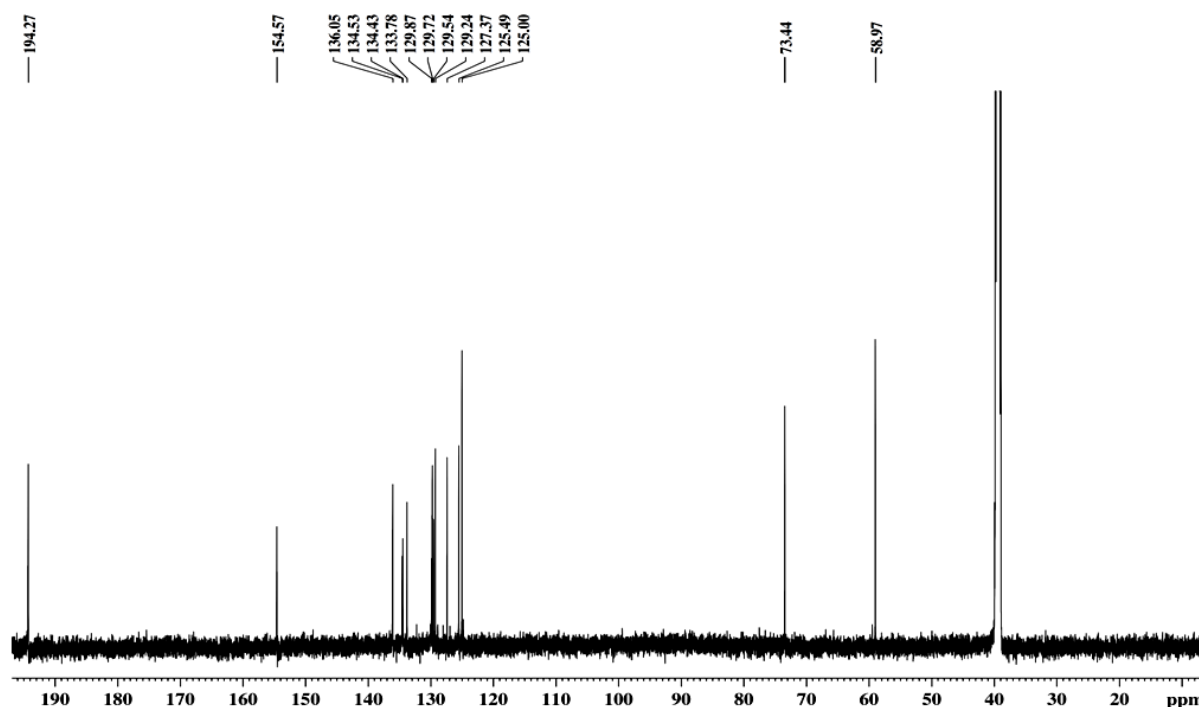
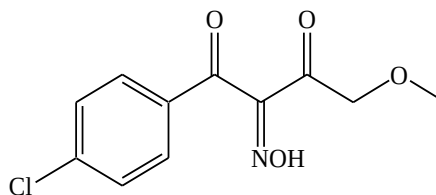
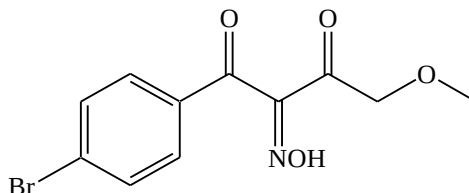


Рисунок 46 - ЯМР ¹³C спектр 4-метокси-1-(нафталин-1-ил)бутан-1,2,3-трион-2-оксима

4-метокси-1-(*n*-хлорфенил)бутан-1,2,3-трион-2-оксим

По общей методике из 3 г (13.2 ммоль) 4-метокси-1-(*n*-хлорфенил)-1,3-диоксо-2-бутанида натрия в 50 мл уксусной кислоте и 1.01 г (14.6 ммоль) нитрита натрия. Выход продукта 2.33 г (68 %), т.пл. = 135-136 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1671($\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$), 836 (C-Cl). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 3.34 с (3H, CH_3), 4.72 с (2H, CH_2O), 7.66-7.85 м (7H_{аром.}), 13.19 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 58.95, 73.40, 129.82, 130.83, 133.13, 140.15, 153.27, 191.53, 193.87.

1-(*n*-бромфенил)-4-метоксибутан-1,2,3-трион-2-оксим

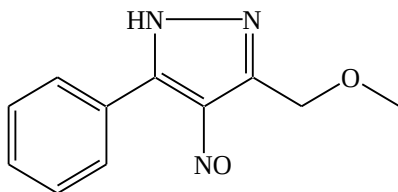
По общей методике из 3 г (1.1 ммоль) 4-метокси-1-(*n*-бромфенил)-1,3-диоксо-2-бутанида натрия и 0.83 г (12 ммоль) нитрит натрия в 50 мл уксусной кислоты. Выход 2.8 г (70 %), бесцветные кристаллы, т.пл. = 159–160 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1675 ($\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$), 1703 (Ar-C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 300 (15) $[\text{M}]^+$, 284 (100), 272 (41), 219 (92). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 3.50 с (3H, CH_3), 4.65 с (2H, CH_2), 7.67–8.16 м (4H_{аром.}).

5.5 Общая методика получения нитрозопиразолов

Для синтеза нитрозопиразолов растворяли навеску изонитрозо- β -дикетонов в минимальном объеме 7 % водного раствора КОН или 95 % этанола. Добавляли гидразингидрат (1:1.5) и ставили перемешивать при комнатной температуре. Контроль реакции осуществляли с помощью метода ТСХ. Раствор постепенно приобретал зеленое окрашивание. Выделение продуктов производили следующим образом: при использовании раствора щелочи в качестве среды, реакционную массу разбавляли водой (100 мл), подкисляли 5 % H_2SO_4 до слабокислой среды ($\text{pH} = 4$), экстрагировали и упаривали. 4-нитрозо-1Н-пиразолы, образующиеся в растворе спирта, при разбавлении водой выпадали в осадок. Раствор фильтровали, осадок сушили и перекристаллизовывали из спирта [112-116].

В случае циклизации изонитрозо- β -дикетонов с алкилгидразинами реакцию проводили в минимальном объеме спирта. Разбавляли водой, экстрагировали. Экстракт упаривали, растворяли в хлористом метиле и адсорбировали на силикагеле. После пропускания через хроматографическую колонку выделяли изомерные N-алкилнитрозопиразолы [117-119].

3(5)-метоксиметил-4-нитрозо-5(3)-фенил-1Н-пиразол



В соответствии с общей методикой из 3.2 г (14 ммоль) 4-метокси-1-фенилбутан-1,2,3-трион-2-оксима в 180 мл 7 % водного раствора КОН и 1.5 г (30 ммоль) гидразингидрата. Выход 1.94 г (64 %), бирюзовые кристаллы, т.пл. = 128–130 °С (EtOH). УФ-спектр, $\lambda_{\text{макс.}}$, нм (ϵ): 237 (16310), 319 (9500), 685 (55). ИК спектр (тонкий слой), ν , см^{-1} : 1110 (COC). Спектр ЯМР ^1H (DMSO-d_6), δ , м.д.: 3.34

c (3H, CH₃), 4.38 c (2H, CH₂), 7.6–8.24 м (5H_{аром.}), 14.26 c (1H, NH). Найдено, %: C 60.94; H 5.05; N 18.94. C₁₁H₁₁N₃O₂. Вычислено, %: C 60.82; H 5.10; N 19.34.

На рисунке 47 представлен масс-спектр 3(5)-метоксиметил-4-нитрозо-5(3)-фенил-1H-пиразола.

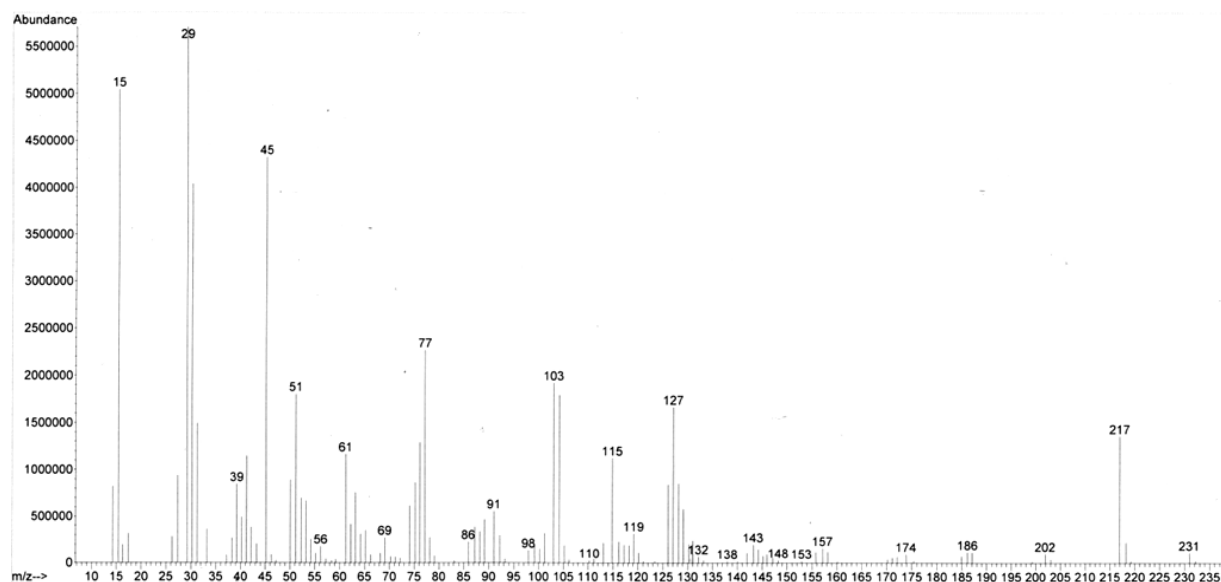
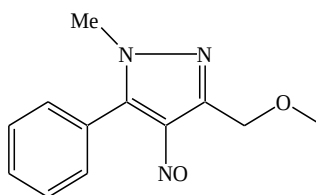


Рисунок 47 - масс-спектр 3(5)-метоксиметил-4-нитрозо-5(3)-фенил-1H-пиразола

N-метил-3-метоксиметил-4-нитрозо-5-фенил-1H-пиразол



Согласно общей методики из 0.2 (1ммоль) 4-метокси-1-фенил-1,2,3-бутантрион-2-оксима в 0.5 мл этанола и 0.05 (1.1 ммоль) метилгидразина. Выход 0.07 г (30 %), в виде зеленого масла. УФ-спектр, $\lambda_{\text{макс.}}$, нм (ϵ): 678 (60). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 3.32 c (3H, NCH₃), 3.90 c (3H, CH₃), 4.30 c (2H, CH₂), 7.66-7.90 м (5H_{аром.}). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 37.89, 58.41, 66.76, 126.74, 129.04, 130.91, 131.14, 159.10.

ЯМР ^{13}C спектр N-метил-3-метоксиметил-4-нитрозо-5-фенил-1Н-пиразола приведен на рисунке 48.

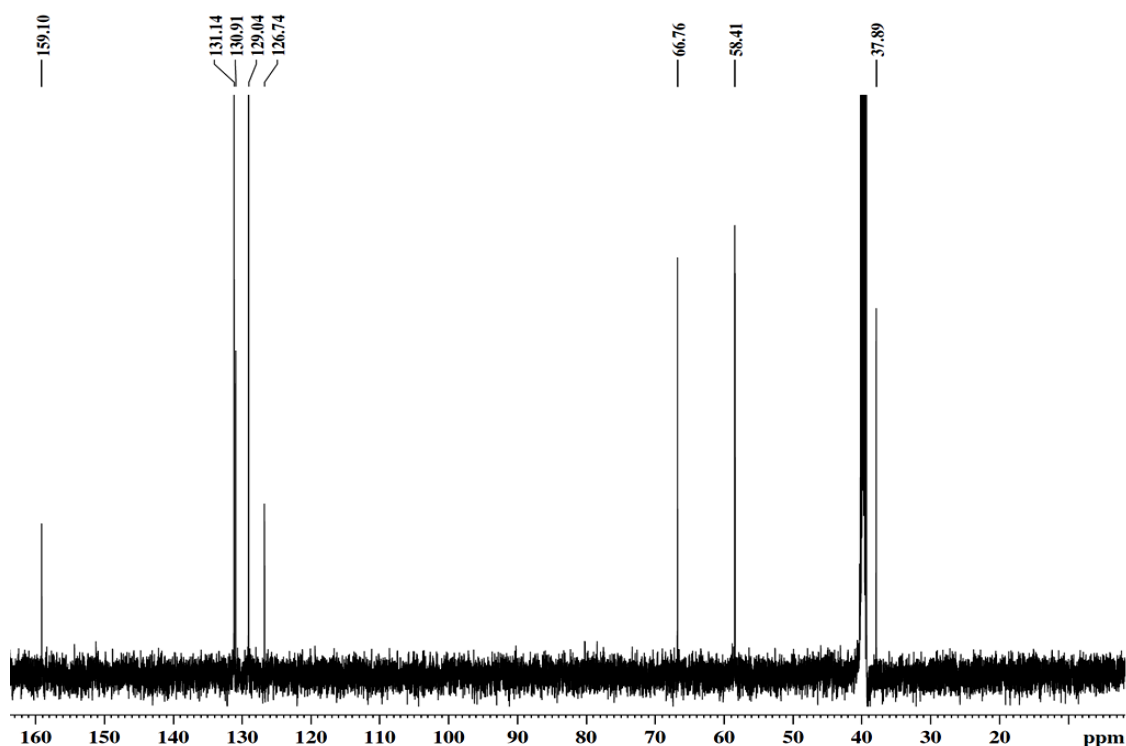
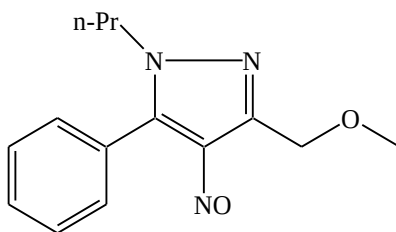


Рисунок 48 – ЯМР ^{13}C спектр N-метил-3-метоксиметил-4-нитрозо-5-фенил-1Н-пиразола

3-метоксиметил-4-нитрозо-N-пропил-5-фенил-1Н-пиразол



По общей методике из 0.2 г (0.9 ммоль) 4-метокси-1-фенилбутан-1,2,3-трион-2-оксима в 2 мл этанола и 0.08 г (1.1 ммоль) *n*-пропилгидразина. Выход 0.06 г (25%), зеленое масло. УФ спектр, $\lambda_{\text{макс.}}$, нм (ϵ): 678 (43). ИК спектр, ν , см^{-1} : 768 (C_{10}H_7), 1100 (CH_2OCH_3), 1386 (NO). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 0.76-0.79 т (3H,

CH_2CH_3), 1.79-1.82 м (2H, CH_2CH_3), 3.32 с (3H, CH_3), 4.12-4.14 т (2H, $\text{CH}_2\text{C}_2\text{H}_5$), 4.31 с (2H, CH_2), 7.66-7.82 м (5H_{аром.}). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 11.04, 22.55, 51.23, 58.34, 66.81, 126.86, 129.15, 130.84, 130.99, 159.18.

ЯМР ^{13}C спектр 3-метоксиметил-4-нитрозо- N-пропил-5-фенил-1H-пиразола представлен на рисунке 49.

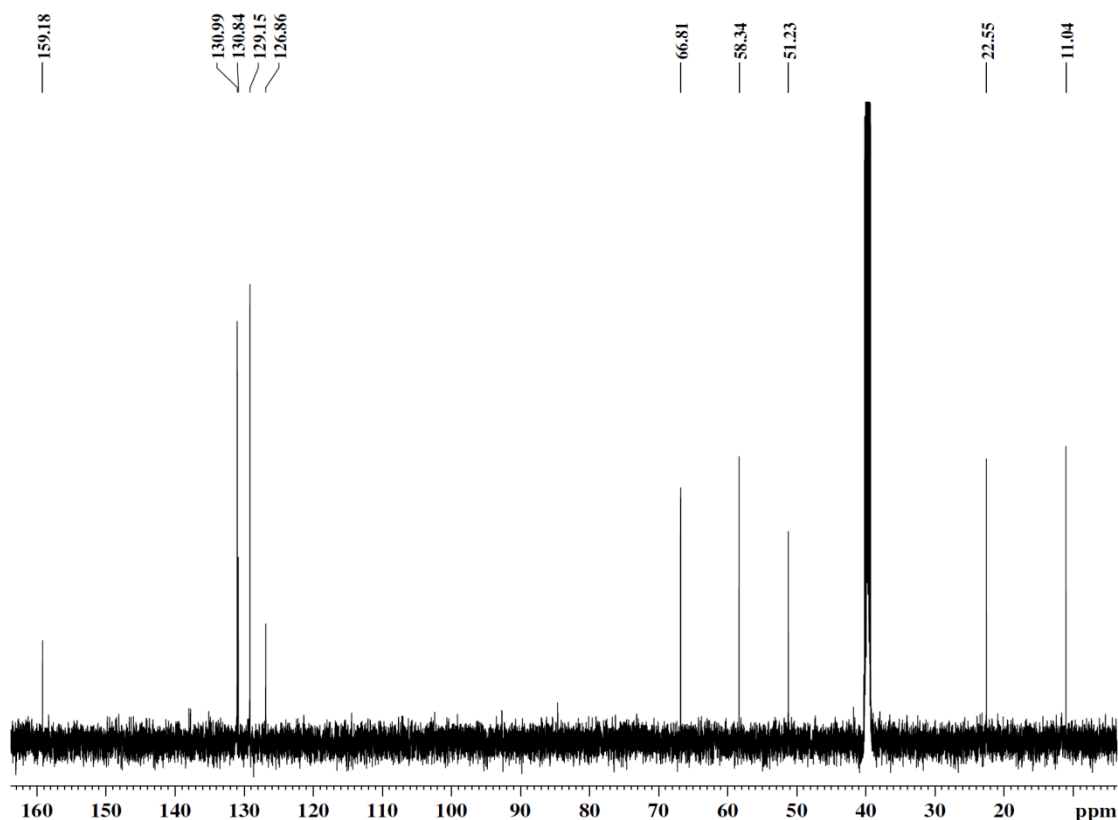
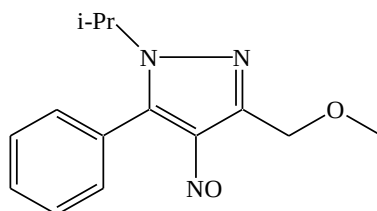


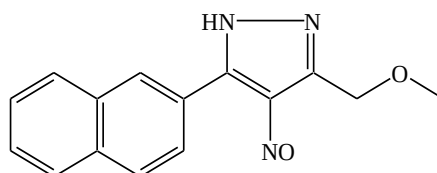
Рисунок 49 – ЯМР ^{13}C спектр 3-метоксиметил-4-нитрозо- N-пропил-5-фенил-1H-пиразола

N-изопропил-3-метоксиметил-4-нитрозо-5-фенил-1H-пиразол



Согласно общей методике из 0.2 г (0.9 ммоль) 4-метокси-1-фенилбутан-1,2,3-трион-2-оксима в минимальном растворе этанола и 0.08 г (1.1 ммоль) изопропилгидразина. Выход 0.11 г (45%), кристаллы зеленого цвета. УФ-спектр, $\lambda_{\text{макс}}$, нм (ϵ): 678 (44). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3220 (NHС), 766 (C₆H₅), 1100 (CH₂OCH₃), 1377 (NO). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1.58-1.59 д (6H, CH(CH₃)₂), 3.54 с (3H, CH₃), 4.47 с (CH₂), 4.71 м (1H, CH(CH₃)₂), 7.62-7.73 м (5H_{аром.}).

3(5)-метоксиметил-5(3)-(нафталин-2-ил)-4-нитрозо-1H-пиразол



По вышеописанной методике из 0.5 г (1.85 ммоль) 4-метокси-1-(нафталин-2-ил)бутан-1,2,3-трион-2-оксима в 40 мл этанола и 0.4 г (8 ммоль) гидразингидрата. Выход 0.15 г (30 %), зеленые кристаллы т. пл. = 125-127 °С. УФ-спектр, $\lambda_{\text{макс}}$, нм (ϵ): 686 (63.2). ИК спектр, ν , см⁻¹: отсутствие полос в области 1670-1690. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 267 (95.10) [M]⁺, 153 (100), 127 (52.85), 45 (28.53). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 3.4 с (3H, CH₃), 4.43 с (2H, CH₂O), 7.61-8.35 м (7H_{аром.}), 8.89 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 57.97, 66.91, 125.93, 127.19, 128.02, 128.76, 129.00, 133.08, 133.79. Найдено, %: С 67.28; Н 4.65; N 15.38. М 267.28. С₁₅Н₁₃Н₃О₂. Вычислено, %: С 67.40; Н 4.90; N 15.72.

ЯМР ¹³C спектр 3(5)-метоксиметил-5(3)-(нафталин-2-ил)-4-нитрозо-1H-пиразола представлен на рисунке 50, ИК спектр приведен на рисунке 51.

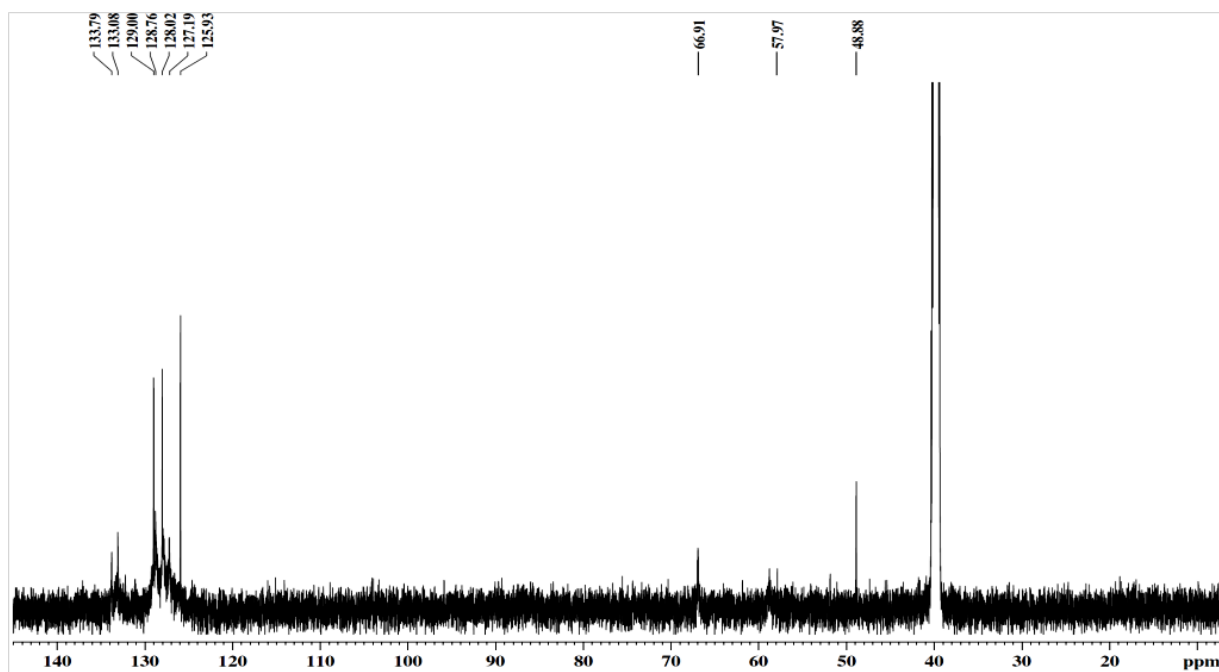


Рисунок 50 - ЯМР ^{13}C спектр 3(5)-метоксиметил-5(3)-(нафталин-2-ил)-4-нитрозо-1Н-пиразола

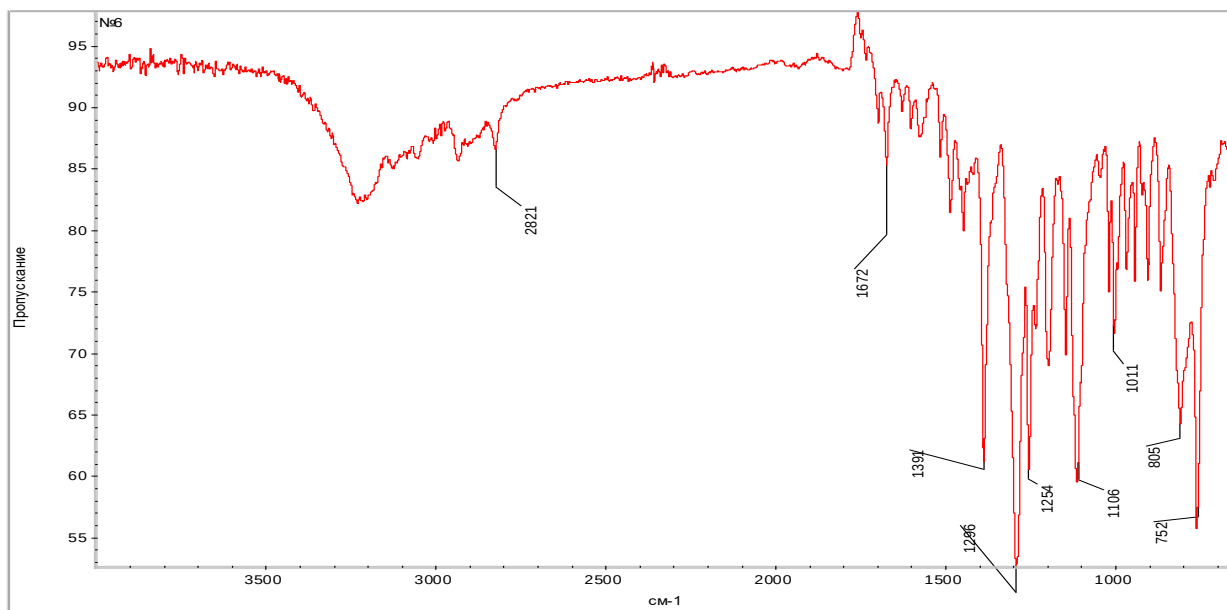
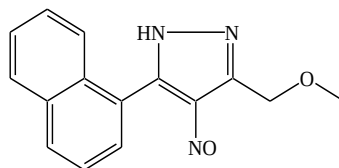


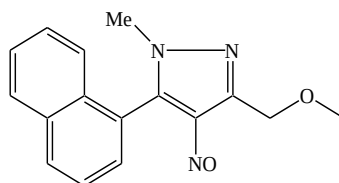
Рисунок 51 - ИК спектр 3(5)-метоксиметил-5(3)-(нафталин-2-ил)-4-нитрозо-1Н-пиразола

3(5)-метоксиметил-5(3)-(нафталин-1-ил)-4-нитрозо-1Н-пиразол



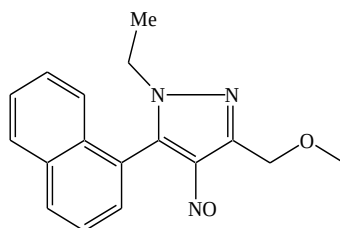
Согласно общей методике из 0.08 г (0.3 ммоль) 3-метокси-1-(нафталин-1-ил)бутан-1,2,3-трион-2-оксима в 4 мл этилового спирта и 0.033 г (0.66 ммоль) гидразингидрат. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ. Выход 0.03 г (35 %), зеленое масло. УФ-спектр, $\lambda_{\text{макс}}$, нм (ϵ): 685 (25). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 3.60 с (3H, CH_3), 4.65 с (2H, CH_2O), 7.53-8.27 м (7Hаром.), 10.54 с (1H, NH). Масс спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 267 (98.24) $[\text{M}]^+$, 153 (100), 127 (60.87), 45 (25.43).

N-метил-3-метоксиметил-5-(нафталин-1-ил)-4-нитрозо-1Н-пиразол



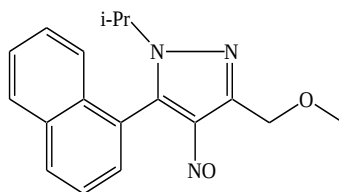
В соответствии с общей методикой из 0.1 г (0.4 ммоль) 4-метокси-1-(нафталин-1-ил)-бутан-1,2,3-трион-2-оксима в 2 мл этанола и 0,024 г (0,5166 ммоль) метилгидразина. Выход 0.025 г (27%), зеленое масло. УФ-спектр, $\lambda_{\text{макс}}$, нм (ϵ): 683 (54). ИК спектр, ν , см^{-1} : 798 (C_{10}H_7), 1096 (CH_2OCH_3), 1345 (CH_3). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 3.39 с (3H, CH_3), 3.68 с (3H, NCH_3), 4.50 с (2H, CH_2), 7.49-8.13 м (7Hаром.).

3-метоксиметил-5-(нафталин-1-ил)- 4-нитрозо- N-этил-1H-пиразол



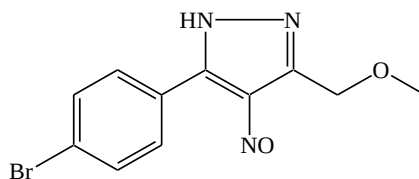
Согласно общей методике из 0.2 г (0.7 ммоль) 4-метокси-1-(нафталин-1-ил)-1,2,3-бутантрион-2-оксима в 1.5 мл этанола и 0.055 г (0.9 ммоль) этилгидразина. Выход 0.055 г (25%), зеленое масло. УФ-спектр, $\lambda_{\text{макс}}$, нм (ϵ): 683 (52). ИК спектр, ν , см^{-1} : 796 (C_{10}H_7), 1100 (CH_2OCH_3). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 0.65-0.68 т (3H, CH_2CH_3), 1.68-1.70 к (2H, CH_2CH_3), 3.38 с (3H, CH₃), 3.98 с (2H, CH₂), 7.46-8.13 м (7H_{аром.}). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 10.99, 22.38, 51.31, 58.40, 124.46, 124.70, 125.72, 127.05, 128.00, 128.98, 130.05, 131.16, 132.00, 133.35 160.20.

N-изопропил-3-метоксиметил-5-(нафталин-1-ил)-4-нитрозо-1H-пиразол



По общей методике из 0.2 (0.7 ммоль) 4-метокси-1-(нафталин-1-ил)бутан-1,2,3-трион-2-оксима в 2 мл этанола и 0.065 г (0.9 ммоль) изопропилгидразина. Выход 0.176 г (77%), кристаллы бирюзового цвета. УФ-спектр, $\lambda_{\text{макс}}$, нм (ϵ): 682 (58). ИК спектр, ν , см^{-1} : 798 (C_{10}H_7), 1113 (CH_2OCH_3), 1386 (NO). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.34-1.35 д и 1.40-1.41 д (6H, CH(CH₃)₂), 3.40 с (3H, CH₃), 4.14-4.18 м (1H, CH(CH₃)₂), 4.51 с (2H, CH₂) 7.44-8.14 м (7H_{аром.}). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 21.86, 22.43, 51.49, 58.43, 66.83, 124.56, 125.81, 127.11, 128.05, 129.00, 129.80, 131.07, 132.13, 133.36, 160.17.

5(3)-(4-бромфенил)-3(5)-метоксиметил-4-нитрозо-1Н-пиразол



По общей методике из 1 г (3.3 ммоль) 1-(п-бромфенил)-4-метокси-1,2,3-бутантрион-2-оксима в 14 мл спирта и 0.18 г (3.7 ммоль) гидразингидрата. Выход 0.3 г (30 %), темно-зеленые кристаллы, т.пл. = 140-141 °С. УФ-спектр (EtOH): $\lambda_{\text{макс.}}$, нм (ϵ): 686 (63). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 3.55 с (3H, CH_3), 4.49 с (2H, CH_2), 7.69–8.35 м (4H_{аром.}), 10.53 с (1H, NH). Масс спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 297 (100) $[\text{M}]^+$, 295 (97.90), 183(36.24), 126 (16.22).

ЯМР ^{13}C спектр 5(3)-(4-бромфенил)-3(5)-метоксиметил-4-нитрозо-1Н-пиразола представлен на рисунке 52.

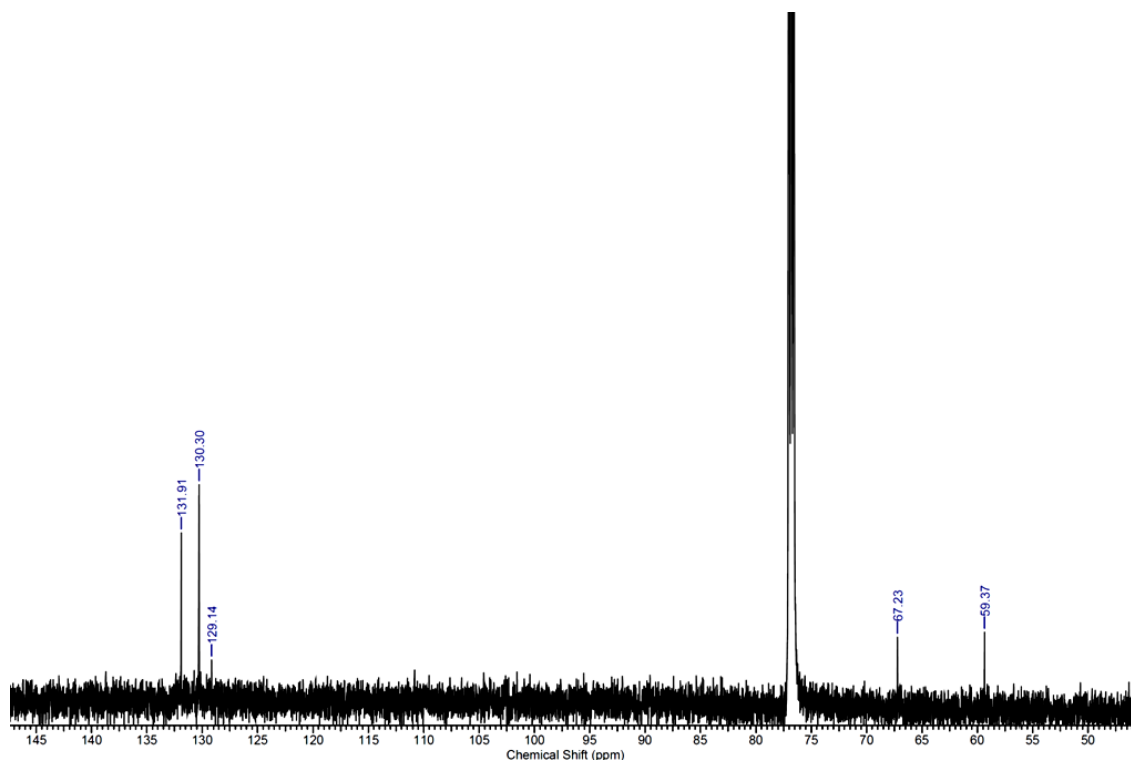
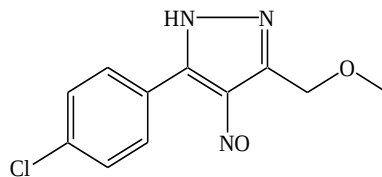


Рисунок 52 – ЯМР ^{13}C спектр 5(3)-(4-бромфенил)-3(5)-метоксиметил-4-нитрозо-1Н-пиразола

3(5)-метоксиметил-4-нитрозо-5(3)-(4-хлорфенил)-1Н-пиразол



В соответствии с общей методикой из 0.4 г (1.6 ммоль) 4-метокси-1-(*n*-хлорфенил)-1,2,3-бутантрион-2-оксима в 10 мл этанола и 0,086 г (1.7 ммоль) гидразингидрат, т.пл. = 227-229 °С. Выход 0.244 г (61%). ИК спектр, ν , см^{-1} : 844 (C-Cl). Выход 0.25 г (61%), зеленые кристаллы. $T_{\text{пл.}}$ 227-229 °С. УФ-спектр (EtOH): λ макс., нм (ϵ): 685 (55). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 3.37 с (3H, CH_3), 4.41 с (2H, CH_2), 7.67–8.29 м (4H_{аром.}), 14.29 с (1H, NH). Масс спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 251 (100) $[\text{M}]^+$, 253 (34.23), 137 (30.03), 45 (9.81).

На рисунке 53 представлен ЯМР ^{13}C спектр 3(5)-метоксиметил-4-нитрозо-5(3)-(4-хлорфенил)-1Н-пиразола.

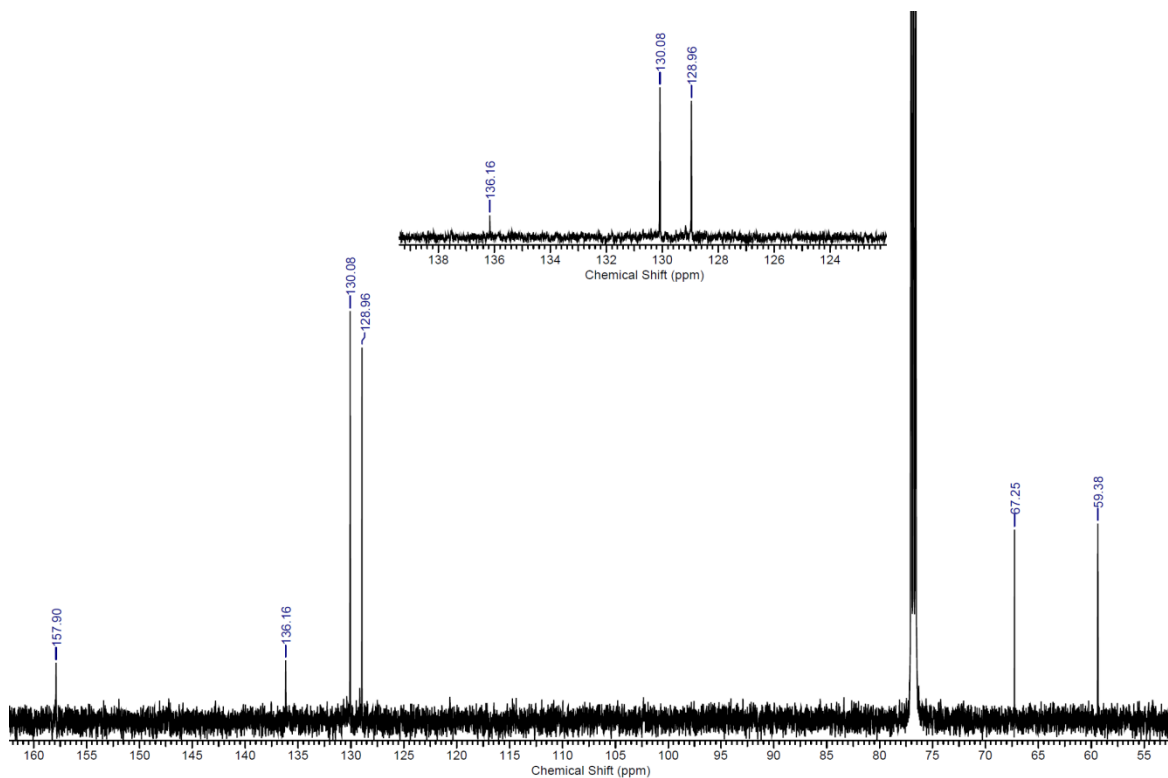
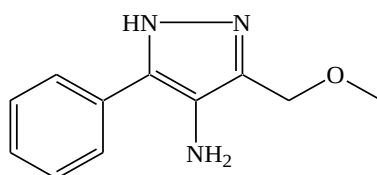


Рисунок 53 – ЯМР ^{13}C спектр 3(5)-метоксиметил-4-нитрозо-5(3)-(4-хлорфенил)-1Н-пиразола

5.6 Общая методика получения производных 4-амино-1Н-пиразолов

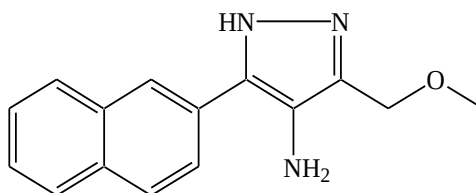
Навеску нитропиразола растворяли в минимальном объеме CH_2Cl_2 . Непрерывно перемешивая раствор, при комнатной температуре добавляли 0.3 г палладия на угле (Pd|C) (0.7 %) и расчетное количество гидразингидрата. Через сутки после полного исчезновения зеленой окраски отфильтровывали катализатор, фильтрат упаривали [120-123].

4-амино-3(5)-метоксиметил-5(3)-фенил-1Н-пиразол



По общей методике из 1.06 г (5 ммоль) 3(5)-метоксиметил-4-нитрозо-5(3)-фенил-1Н-пиразола в 30 мл CH_2Cl_2 (0.03 г Pd/C) и 0.825 мл (20 ммоль) гидразингидрата. Выход 0.88 г (87 %). Белые кристаллы, т.пл. = 89–90 °С (EtOH). УФ-спектр (EtOH): $\lambda_{\text{макс.}}$, нм ($\lg \epsilon$): 204 (4.34), 279 (3.92). ИК-спектр (тонкий слой), ν , см^{-1} : 3370 (NH_2), 1071(COC). Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, DMSO-d^6), δ , м. д.: 3.26 с (3H, CH_3), 3.93 с (2H, CH_2), 7.24–7.8 м ($5\text{H}_{\text{аром.}}$), 4.39 с (2H, NH_2), 12.4 с (1H, NH). Найдено, %: C 64.16; 6.32; N 20.29. $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}$. Вычислено: C 65.01; H 6.45; N 20.68.

4-амино-3(5)-метоксиметил-5(3)-(нафталин-2-ил)-1Н-пиразол



В соответствие с общей методикой из 0.075 г (0.28 ммоль) 3(5)-метоксиметил-5(3)-(нафталин-2-ил)-4-нитрозо-1Н-пиразола в 5 мл хлористого метилена и 0.11 г (2.18 ммоль) гидразингидрата. Выход 0.056 г (79 %), белые кристаллы, т.пл. = 117-120 °С. УФ-спектр, $\lambda_{\text{макс}}$, нм (ϵ): 303 (8680). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 253 (100) $[M]^+$, 222 (18.52), 192 (74.07), 154 (36.54), 127 (29.13) 45 (16.92). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 3.29 с (3H, CH_3), 4.07 с (2H, CH_2O), 4.44 с (2H, NH_2) 7.48-8.31 м (7H_{аром.}), 12.61 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 57.28, 123.23, 123.87, 125.14, 125.88, 126.80, 127.80, 128.15, 131.85, 133.53. Найдено, %: C 70.6; H 5.47; N 16.45. M 253,30. $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}$. Вычислено, %: C 71,13; H 5,97; N 16,59.

ЯМР ^{13}C спектр 4-амино-3-метоксиметил-5-(нафталин-2-ил)-1Н-пиразола представлен на рисунке 54.

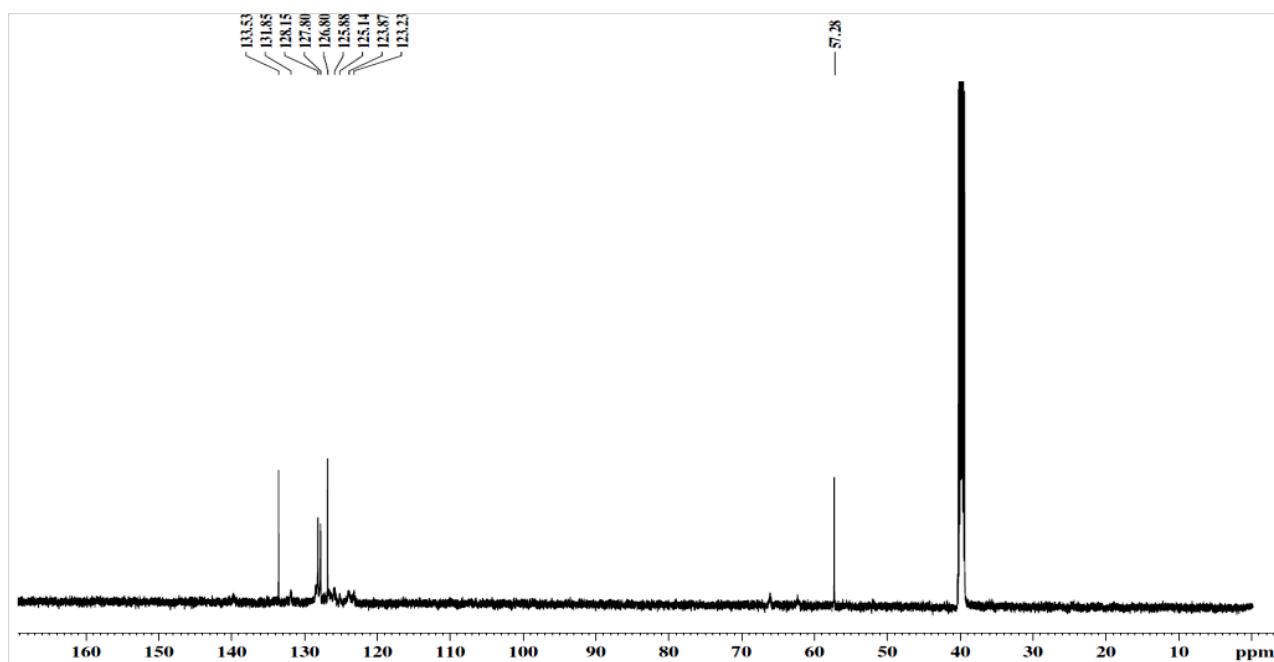
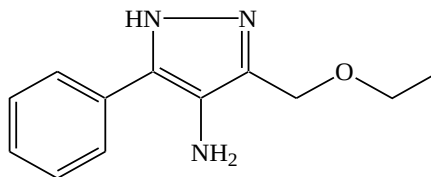


Рисунок 54 - ЯМР ^{13}C спектр 4-амино-3-метоксиметил-5-(нафталин-2-ил)-1Н-пиразола

4-амино-5(3)-фенил- 3(5)-этоксиметил-1Н-пиразол



По общей методике из 1.06 г (4 ммоль) 4-нитрозо-5(3)-фенил-3(5)-этоксиметил-1Н-пиразола в 30 мл CH_2Cl_2) и 0.825 мл (20 ммоль) гидразингидрата. Выход 0.85 г (87%), белые кристаллы, т.пл. = 89–90°C (EtOH). УФ спектр, $\lambda_{\text{макс.}}$, нм ($\lg \epsilon$): 204 (4.34), 279 (3.92). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3380–3300 (NH_2), 3180 (NH), 1071 (COC). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.13 т (3H, CH_3), 3.48 к (2H, CH_2CH_3), 3.91 с (2H, NH_2), 4.43 с (2H, CH_2O), 7.26–7.80 м ($5\text{H}_{\text{аром.}}$), 12.4 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 15.56, 64.45, 64.93, 125.29, 126.38, 126.71, 127.61, 128.76, 129.18. Найдено, %: С 66.43; Н 6.72; N 19.27. $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}$. Вычислено, %: С 66.34; Н 6.96; N 19.34.

ЯМР ^{13}C спектр 4-амино-5-фенил- 3-этоксиметил-1Н-пиразола приведена на рисунке 55.

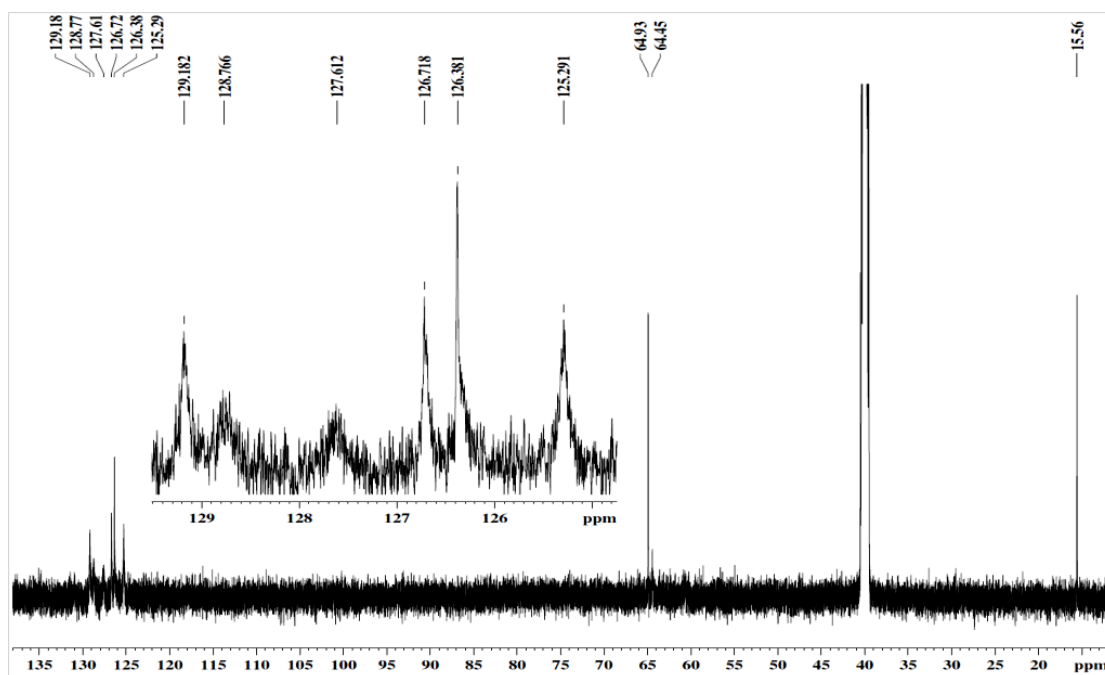
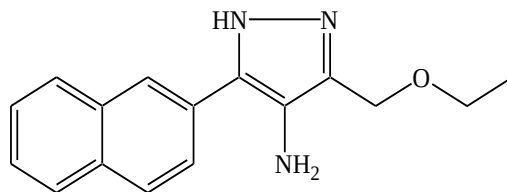


Рисунок 55 - ЯМР ^{13}C спектр 4-амино-5(3)-фенил- 3(5)-этоксиметил-1Н-пиразола

4-амино-5(3)-(нафталин-2-ил)-3(5)-этоксиметил-1Н-пиразол

Согласно общей методике из 0.366 г (1.3 ммоль) 5(3)-(нафталин-2-ил)-4-нитрозо-3(5)-этоксиметил-1Н-пиразола в CH_2Cl_2 (30 мл) и 0.3 мл (7.2 ммоль) гидразингидрата. Выход 0.253 г (73%), белые кристаллы, т.пл. = 112–113°C (EtOH). УФ спектр, $\lambda_{\text{макс.}}$, нм (lgε): 231 (4.51), 303 (4.03). ИК спектр (тонкий слой), ν , см^{-1} : 3300–3380 (NH_2), 3180 (NH), 1079 (COC). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.15 т (3H, CH_3), 3.51 к (2H, CH_2CH_3), 4.06 с (2H, CH_2O), 4.47 с (2H, NH_2), 7.47–8.24 м (7H_{аром.}), 12.5 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 15.36 (CH_2CH_3), 62.8 (CH_2CH_3), 62.8 (CH_2O), 124.15, 125.87, 126.64, 127.79, 128.14, 131.85, 133.52. Найдено, %: C 71.09; H 6.21; N 15.19. $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}$. Вычислено, %: C 71.89; H 6.41; N 15.72.

ЯМР ^{13}C спектр 4-амино-5(3)-(нафталин-2-ил)-3(5)-этоксиметил-1Н-пиразола представлен на рисунке 56.

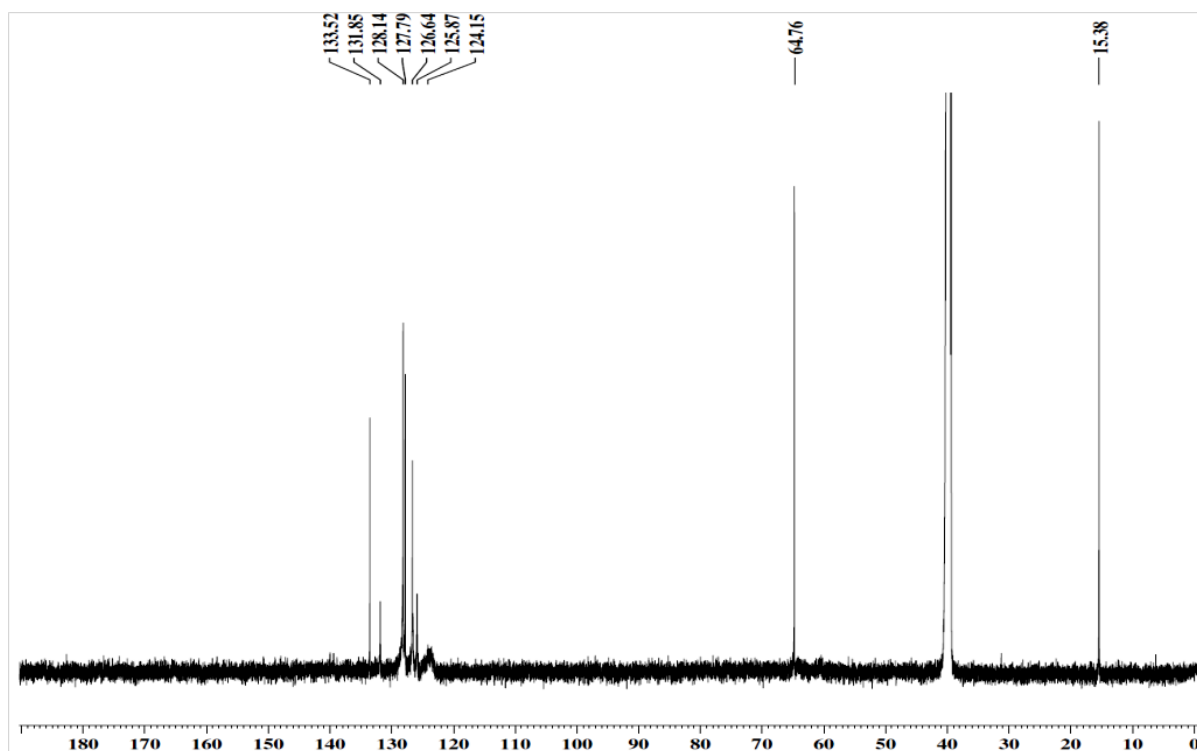
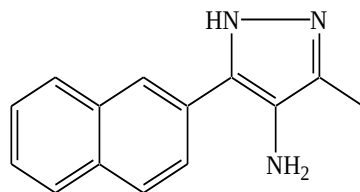


Рисунок 56 - ЯМР ^{13}C спектр 4-амино-5(3)-(нафталин-2-ил)-3(5)-этоксиметил-1Н-пиразола

4-амино-3(5)-метил-5(3)-(нафталин-2-ил)-1-Н-пиразол

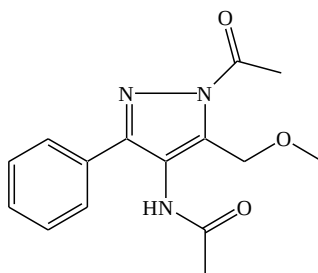


По вышеописанной методике из 1.5 г (6.8 ммоль) 3-метил-4-нитрозо-5-(нафталин-2-ил)-1Н-пиразола в этаноле (50 мл) и 0,640 мл (20 ммоль) гидразингидрата. Выход 1.3 г (90%), белые кристаллы, т.пл. = 95-96 °С (EtOH). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3338 (NH₂), 3180 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.16 с (3H, CH₃), 3.9 с (2H, NH₂), 7.46-7.24 м (7H_{аром.}), 12.21 с (1H, NH). Масс спектр, m/z (I_{отн.}, %): 223 (96) [M]⁺, 155 (56), 154 (100), 127 (78), 112 (21), 77 (22), 70 (37). Найдено, %: С 75.41; Н 5.64; N 18.73. М 223.27. С₁₄Н₁₃Н₃. Вычислено, %: С 75.31; Н 5.87; N 18.82.

5.7 Общая методика получения бис(ацетил)производных 4-амино-1Н-пиразолов

Растворяли навеску аминопиразолов в минимальном объеме толуола. Смесь нагревали до 60 °С и непрерывно перемешивали до полного растворения амина. Добавляли расчетное количество (1:2) уксусного ангидрида. Ход реакции контролировали с помощью метода ТСХ. По завершению реакции смесь промывали водой, раствором соды и повторно водой. Экстрагировали эфиром. Экстракт упаривали [124].

N-[1-ацетил-5-метоксиметил-3-фенил-1Н-пиразол-4-ил]ацетамид



По общей методике из 0.1 г (0.5 ммоль) 4-амино-5(3)-метоксиметил-3(5)-фенил-1Н-пиразола в толуоле (70 мл) и 1 г (2 ммоль) уксусного ангидрида. Выход 0.055 г (38%), бесцветные кристаллы, т.пл. = 162-163 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1690, 1750 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 2.04 с (3H, NHCOCH₃), 2.70 с (3H, NCOCH₃), 3.24 с (3H, CH₃OCH₂), 4.56 с (2H, CH₃OCH₂), 7.45-7.77 м (5H_{аром.}), 9.64 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 22.85, 23.03, 58.07, 62.88, 121.80, 127.24, 128.98, 129.38, 131.20, 138.97, 149.55, 170.19, 170.81.

ЯМР ¹³C спектр и масс-спектр N-[1-ацетил-5-метоксиметил-3-фенил-1Н-пиразол-4-ил]ацетамида представлены на рисунках 57 и 58.

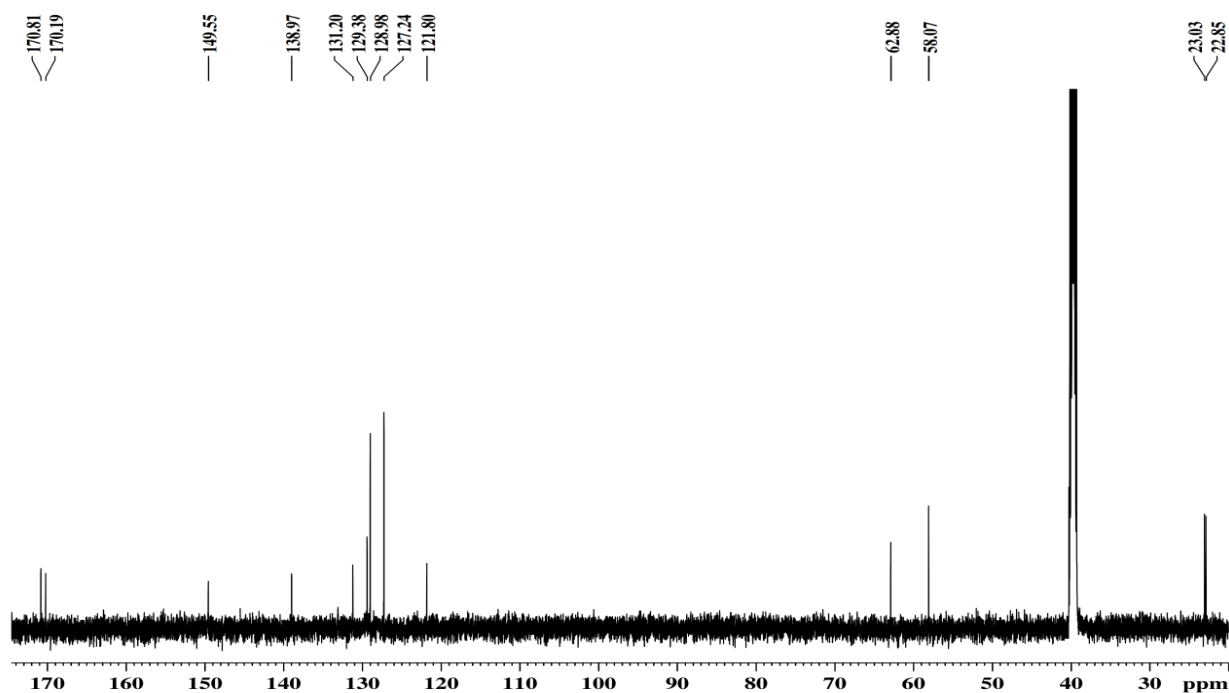


Рисунок 57 - ЯМР ^{13}C спектр N-[1-ацетил-5-метоксиметил-3-фенил-1Н-пиразол-4-ил]ацетамида

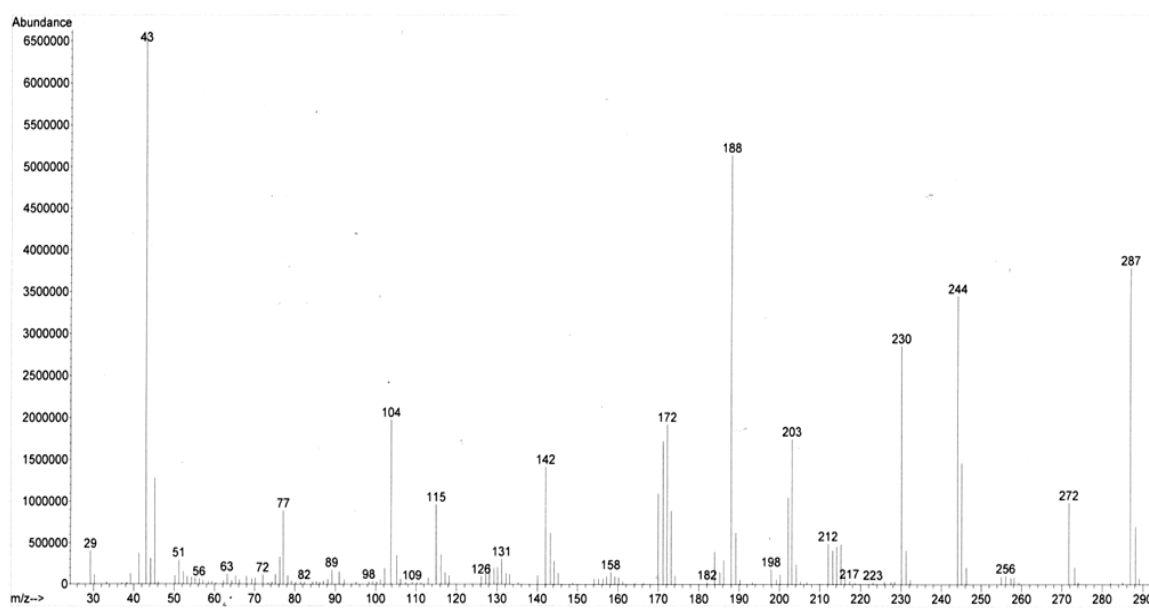
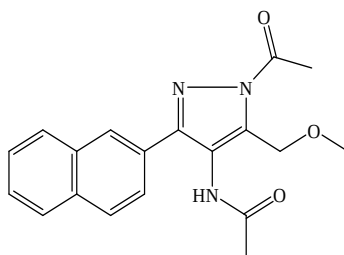


Рисунок 58 - масс-спектр N-[1-ацетил-5-метоксиметил-3-фенил-1Н-пиразол-4-ил]ацетамида

N-[1-ацетил-5-метоксиметил-3-(нафталин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил]ацетамид



Используя общую методику, из 0.1 г (0.4 ммоль) 4-амино-3(5)-метоксиметил-5(3)-(нафталин-2-ил)-1H-пиразола в 60 мл толуола и 1.04 г (10.2 ммоль) уксусного ангидрида. Выход 0.153 г (35%), т.пл. = 193-195 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1654.48, 1740.30 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.09 с (3H, NHCOCH_3), 2.76 с (3H, NCOCH_3), 3.27 с (3H, CH_3OCH_2), 4.61 с (2H, CH_3OCH_2), 7.58-8.31 м (7H_{аром.}), 9.73 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 22.91, 23.10, 58.07, 62.95, 122.08, 124.82, 126.53, 126.95, 127.15, 127.92, 128.50, 128.63, 128.75, 133.02, 133.24, 149.27, 170.10, 170.80.

ЯМР ^{13}C спектр N-[1-ацетил-5-метоксиметил-3-(нафталин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил]ацетамида приведен на рисунке 59. Масс-спектр соединения представлен на рисунке 60.

Корреляционные ЯМР спектры соединения показаны на рисунке 61 (спектр ^1H - ^1H NOYSE), и на рисунке 62 (спектр ^1H - ^{13}C HSQC).

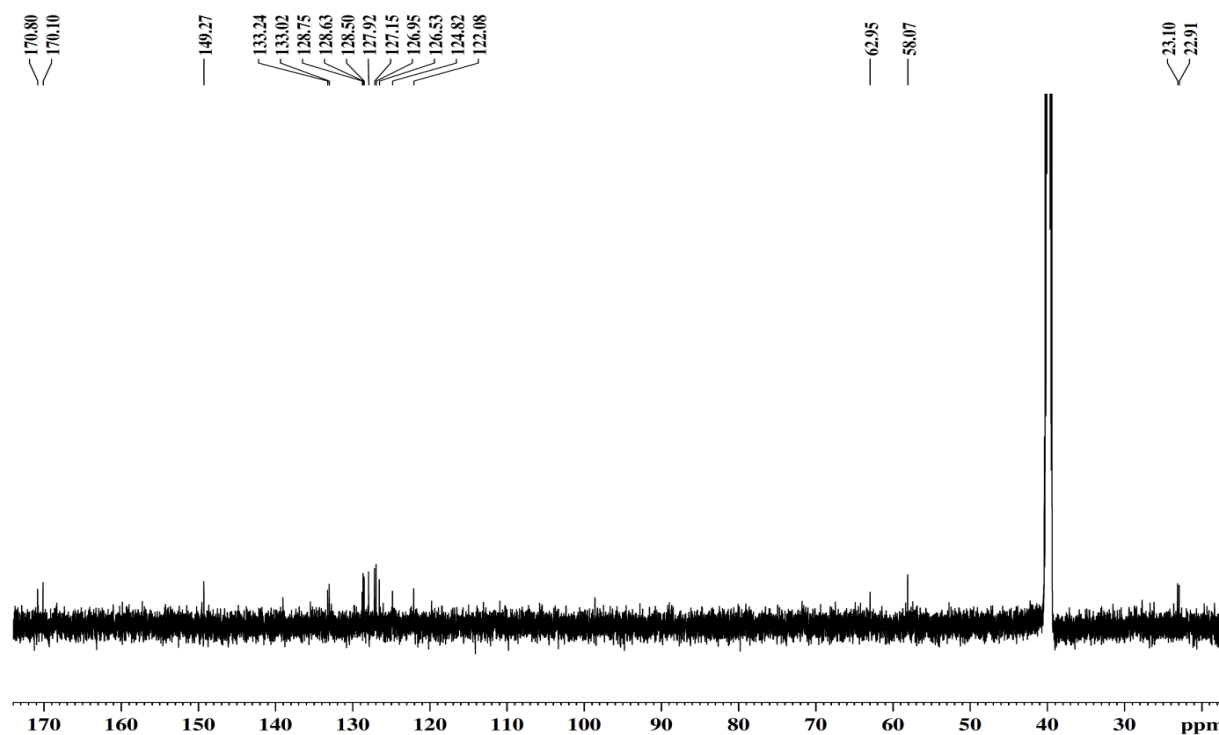


Рисунок 59 - ЯМР ^{13}C спектр N-[1-ацетил-5-метоксиметил-3-(нафталин-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил]ацетамида

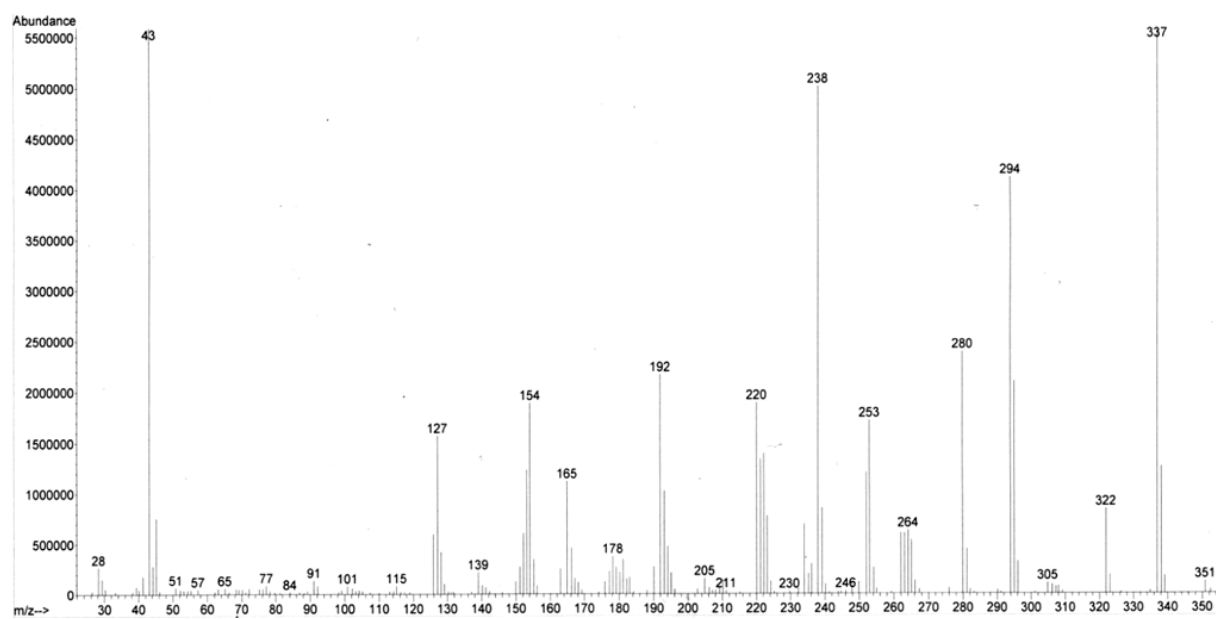


Рисунок 60 - масс-спектр N-[1-ацетил-5-метоксиметил-3-(нафталин-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил]ацетамида

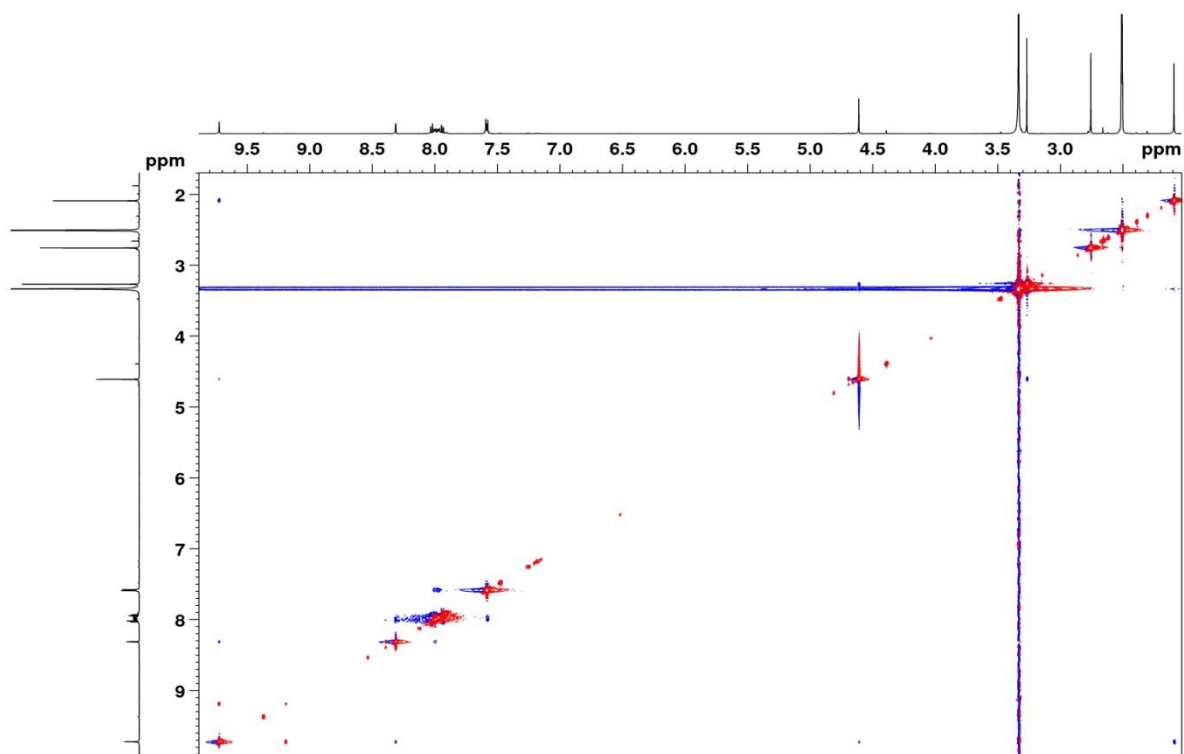


Рисунок 61 - ^1H - ^1H NOYSE спектр N-[1-ацетил-5-метоксиметил-3-(нафталин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил]ацетамида

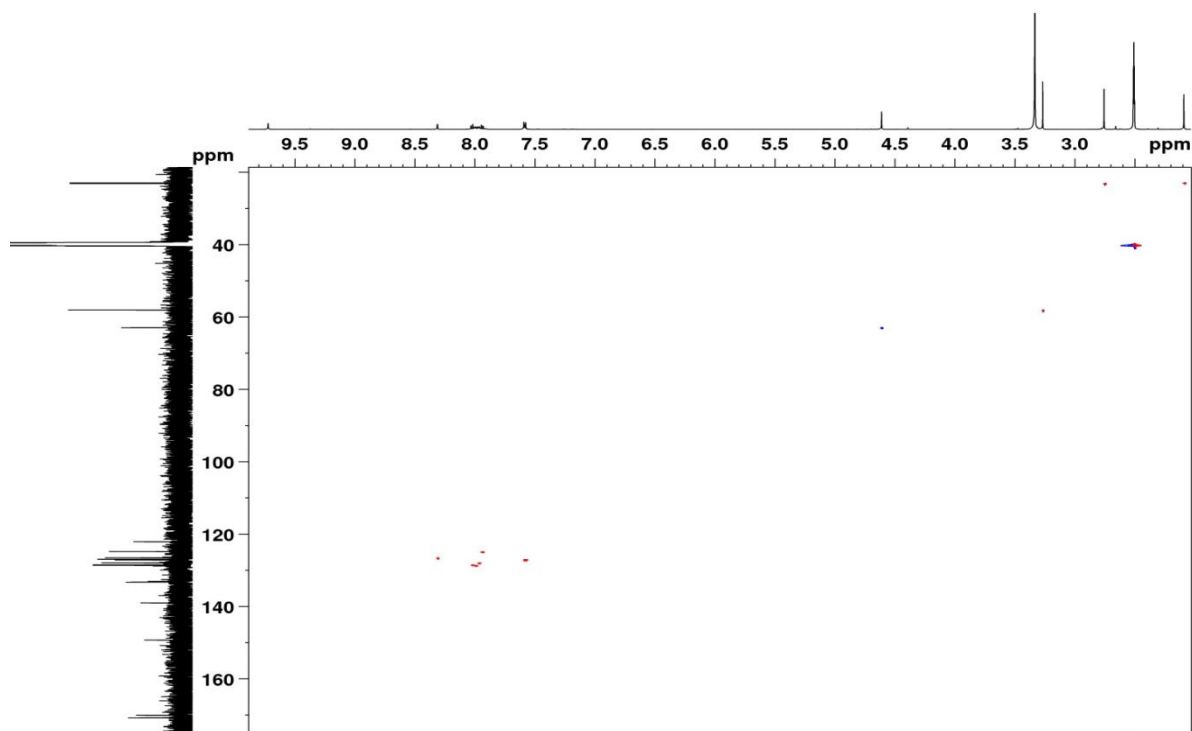
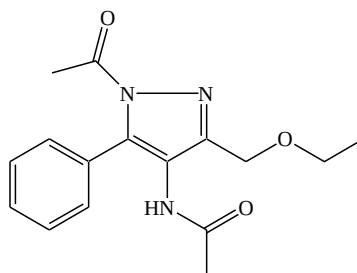


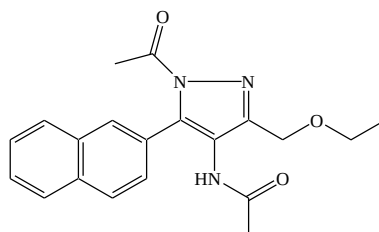
Рисунок 62 - ^1H - ^{13}C HSQC спектр N-[1-ацетил-5-метоксиметил-3-(нафталин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил]ацетамида

***N*-[1-ацетил-5-фенил-3-(этоксиметил)-1*H*-пиразол-4-ил]ацетамид**



Согласно общей методике из 0.1 г (0.46 ммоль) 4-амино-3-метоксиметил-5-фенил-1*H*-пиразола в 5 мл бензола и 80 мг (0.78 ммоль) уксусного ангидрида. Выход 0.087 г (63%), белые кристаллы, т.пл. = 165–166°C (EtOH). УФ спектр, $\lambda_{\text{макс.}}$, нм ($\lg \epsilon$): 201 (4.21), 272 (3.95). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3220 (NH), 1741 (C=O), 1661 (C=O), 1100 (COC). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.09 т (3H, CH_2CH_3), 2.03 с (3H, NHCOCH_3), 2.71 с (3H, NCOCH_3), 3.46 к (2H, CH_2CH_3), 4.61 с (2H, CH_2O), 7.44–7.77 м (5H_{аром.}), 9.61 с (1H, NH). Найдено, %: C 63.81; H 5.91; N 13.74. $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3$. Вычислено, %: C 63.77; H 6.36; N 13.94.

***N*-[1-ацетил-5-(нафталин-2-ил)-3-(этоксиметил)-1*H*-пиразол-4-ил]ацетамид**



В соответствии с общей методикой из 0.1 г (0.37 ммоль) 4-амино-5(3)-(нафталин-2-ил)-3(5)-этоксиметил-1*H*-пиразола в бензоле (5 мл) и 0.08 г (0.78 ммоль) уксусного ангидрида. Выход 0.089 г (63%), белые кристаллы, т.пл. = 185–186°C (EtOH). УФ спектр, $\lambda_{\text{макс.}}$, нм ($\lg \epsilon$): 231 (4.38), 270 (4.01), 288 (3.98), 299 (3.94). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3220 (NH), 1733 (C=O), 1661 (C=O), 1106 (COC). Спектр

ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.11 т (3H, CH_2CH_3 , J 7.1 Гц), 2.08 с (3H, NHCOCH_3), 2.75 с (3H, NCOCH_3), 3.48 к (2H, CH_2CH_3 , J 7.1 Гц), 4.65 с (2H, CH_2O), 7.50–8.31 м (7H_{аром.}), 9.73 с (1H, NH). Найдено, %: С 67.97; Н 5.89; N 11.96. $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3$. Вычислено, %: С 68.36; Н 6.02; N 11.96.

ЯМР ^{13}C спектр N-[1-ацетил-5-метоксиметил-3-(нафталин-2-ил)пиразол-4-ил] ацетамида и его ИК спектр представлены на рисунках 63 и 64.

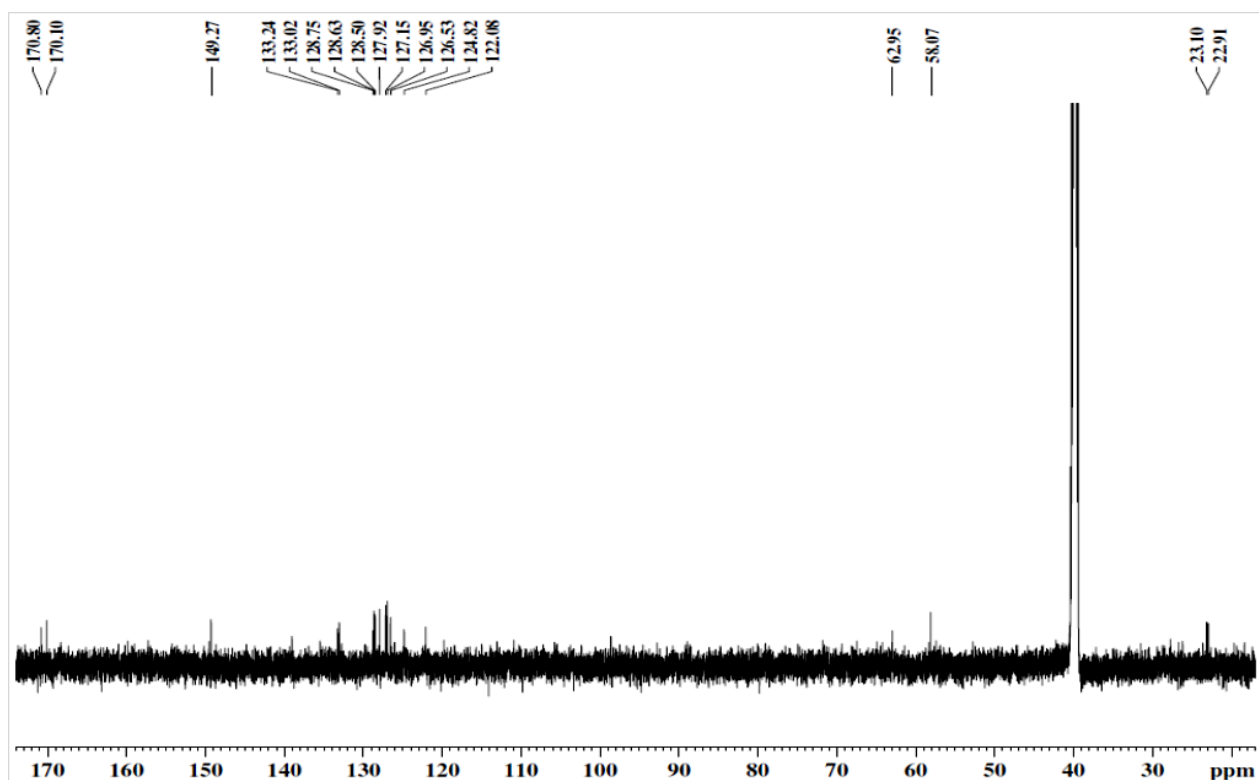


Рисунок 63 - ЯМР C^{13} спектр N-[1-ацетил-5-метоксиметил-3-(нафталин-2-ил)пиразол-4-ил] ацетамида.

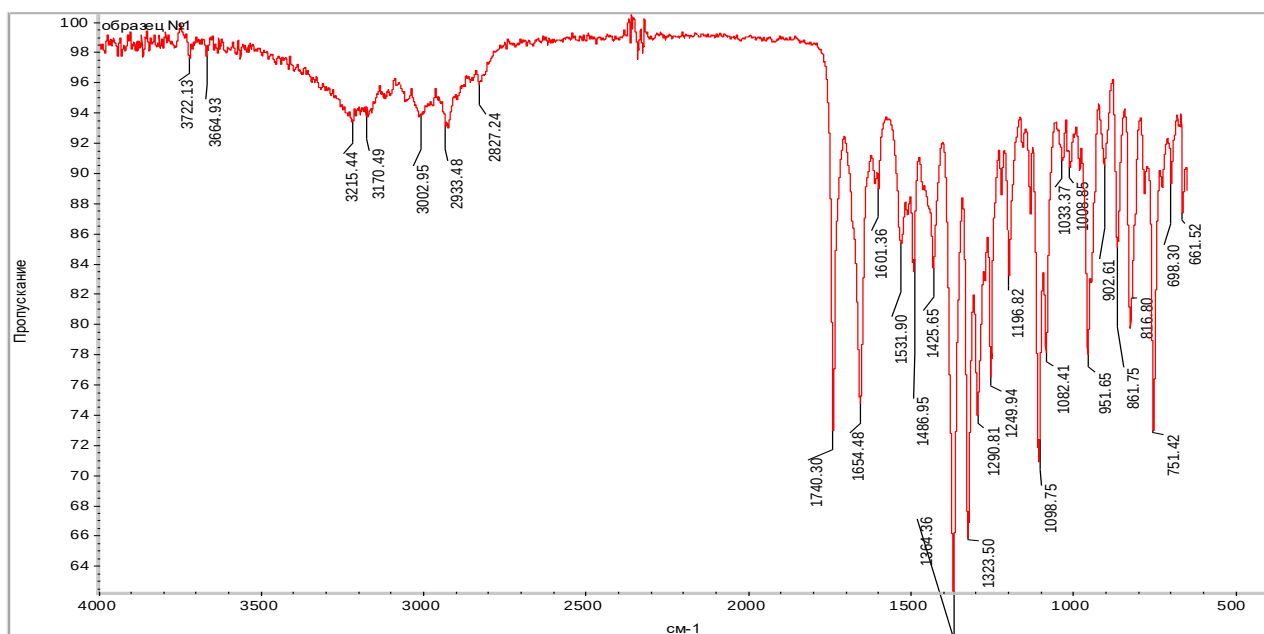
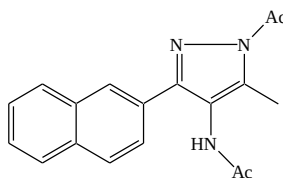


Рисунок 64 - ИК спектр N-[1-ацетил-5-метоксиметил-3-(нафталин-2-ил)пиразол-4-ил]ацетамида.

N-[1-ацетил-3-метил-5-(2-нафтил)-пиразол-4-ил]ацетамид



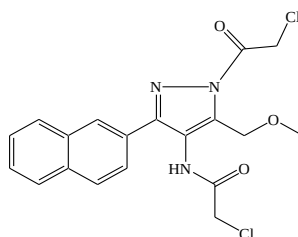
По общей методике из 0.114 г (0.5 ммоль) 4-амино-3-метил-5-(нафталин-2-ил)-1Н-пиразола в 25 мл бензола и 0.1 г (1 ммоль) уксусного ангидрида. Выход 0.133 г (85%), белые кристаллы, т.пл. = 167-168 °С (EtOH). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3258 (NH), 1737 (C=O), 1665 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 2.1 с (3H, CH₃), 2.39 с (3H, NHCOCH₃), 2.73 с (3H, NCOCH₃), 7.57-8.3 м (7H_{аром.}), 9.62 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 12.35 (PyCH₃), 22.86 (CH₃COPyr), 23.11 (CH₃CONH), 119.99, 124.84, 126.46, 126.94, 127.11, 127.91, 128.48, 128.60, 128.94, 133.02, 133.21, 140.28, 149.30, 170.06 (COPyr), 171.78 (CONH). Масс спектр, m/z (I_{отн.}, %): 307 (35) [M]⁺, 265 (21), 223 (100), 154 (45), 127 (37), 43 (72). Найдено, %: C 70.40; H 5.48; N 13.53. М 307.35. C₁₈H₁₇N₃O₂. Вычислено, %: C 70.34; H 5.58; N 13.67.

5.8 Общая методика хлорацетилирования замещенных 4-амино-1Н-пиразолов

Монохлорацетилированные производные 4-амино-1Н-пиразолов получали по следующей методике: навеску аминопиразола растворяли в минимальном количестве толуола/бензола, нагревали до 60 °С при непрерывном перемешивании смеси. После полного растворения в колбу добавляли эквимолярное количество хлорацетилхлорида. Моментально выпадал белый осадок. После фильтрования и промывания осадка водой и раствором соды получали кристаллы белого цвета.

Для синтеза бис(хлорацетил)замещенных аминопиразолов, растворяли навеску амина в минимальном объеме толуола/бензола при нагревании и ставили перемешивать смесь. После полного растворения добавляли 5-и кратный избыток хлорацетилхлорида и небольшое количество (0.5 г) пиридина. Протекание реакции отслеживали с помощью ТСХ. По завершению реакции смесь промывали водой и 10% раствором соды. Экстрагировали эфиром, экстракт упаривали. В результате образовывался осадок белого цвета [125].

N-[5-метоксиметил-3-(нафталин-2-ил)-1-хлорацетилпиразол-4-ил]-2-хлорацетамид.



Согласно общей методике из 0,4 г (1,58 ммоль) 4-амино-3(5)-метоксиметил-5(3)-(нафталин-2-ил)-1Н-пиразола в 70 мл толуола и 0,3 г (2,6 ммоль) хлорацетилхлорида. Выход продукта 0,15 г (22 %), т.пл. = 176-179 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1679, 1756.64 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 3.29 с (3H, CH_3), 4.36 с (2H,

CH₂O), 4.65 с и 5.36 с (4H, 2CH₂Cl) 7.59-8.35 м (7H_{аром.}), 10.23 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 42.93, 44.22, 58.20, 62.65, 121.52, 124.75, 126.78, 127.03, 127.35, 127.96, 128.07, 128.61, 128.63, 132.96, 133.41, 139.73, 149.71, 166.18, 166.77.

ЯМР ¹³C спектр N-[5-метоксиметил-3-(нафталин-2-ил)-1-хлорацетилпиразол-4-ил]-2-хлорацетамида приведен на рисунке 65. Его ИК спектр представлен на рисунке 66.

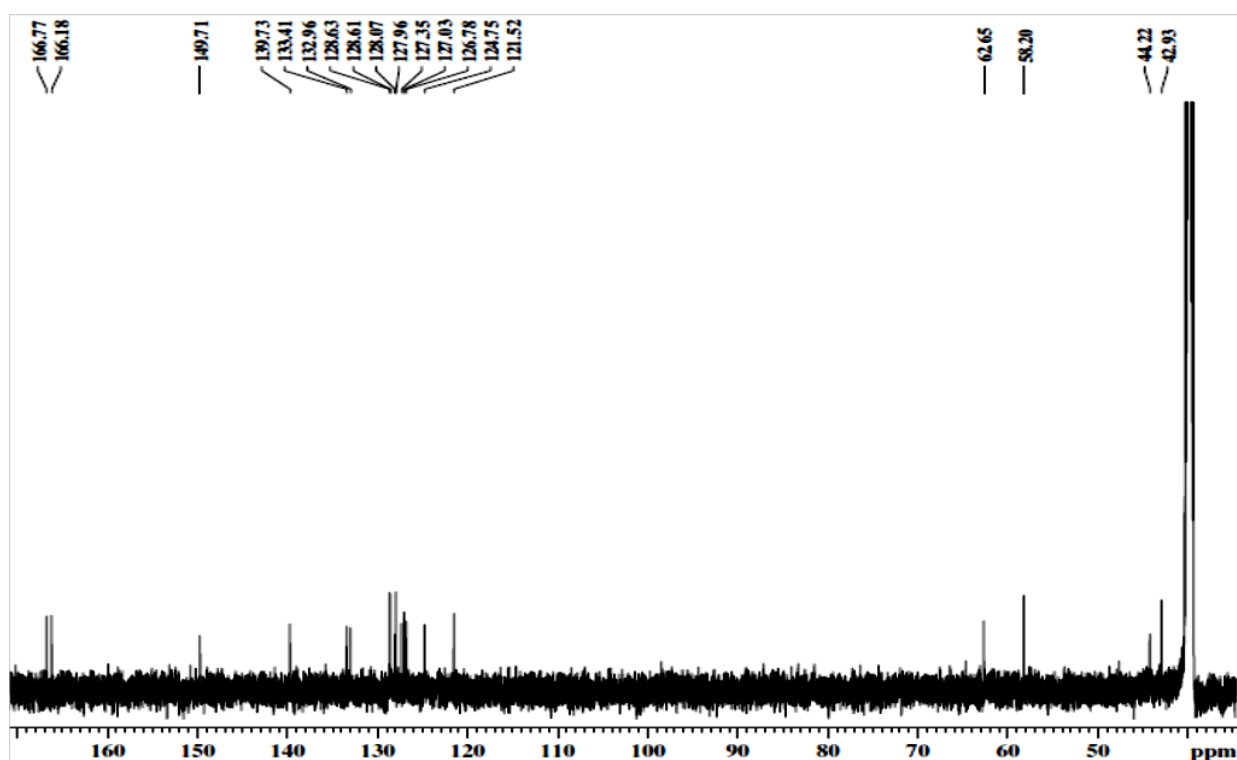


Рисунок 65 - ЯМР C¹³ спектр N-[5-метоксиметил-3-(нафталин-2-ил)-1-хлорацетилпиразол-4-ил]-2-хлорацетамида

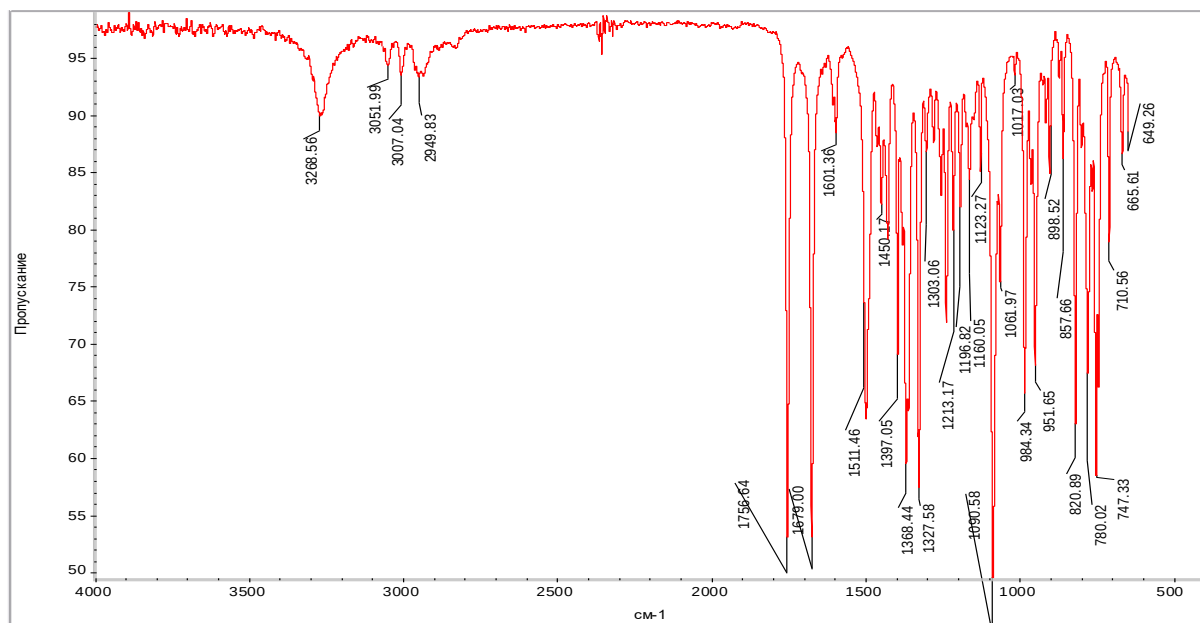
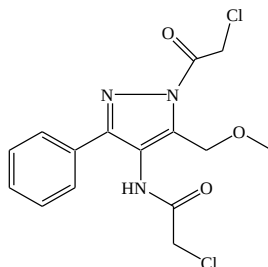


Рисунок 66 - ИК спектр N-[5-метоксиметил-3-(нафталин-2-ил)-1-хлорацетилпиразол-4-ил]-2-хлорацетамида

N-[5-метоксиметил-3-фенил-1-хлорацетилпиразол-4-ил]-2-хлорацетамид.



В соответствии с общей методикой из 0.128 г (0.63 ммоль) 4-амино-3(5)-метоксиметил-5(3)-фенил-1Н-пиразола в 70 мл толуола, 0.09 г (0.7 ммоль) хлорацетилхлорида и 0.5 г (6.3 ммоль) пиридина. Выход продукта 0.2 г (88 %), т.пл. = 143-145 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1670.83, 1748.47 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 3.27 с (3H, CH₃OCH₂), 4.32 с (2H, CH₃OCH₂), 4.61с и 5.30 с (4H, 2CH₂Cl), 7.48-7.80 м (5H_{аром.}), 10.12 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 42.83, 44.12, 58.20, 62.65, 121.33, 126.52, 127.40, 129.02, 129.74, 130.60, 139.65, 150.10, 166.15, 166.75.

ЯМР ^{13}C и ИК спектры N-[5-метоксиметил-3-фенил-1-хлорацетилпиразол-4-ил]-2-хлорацетамида представлены на рисунках 67 и 68.

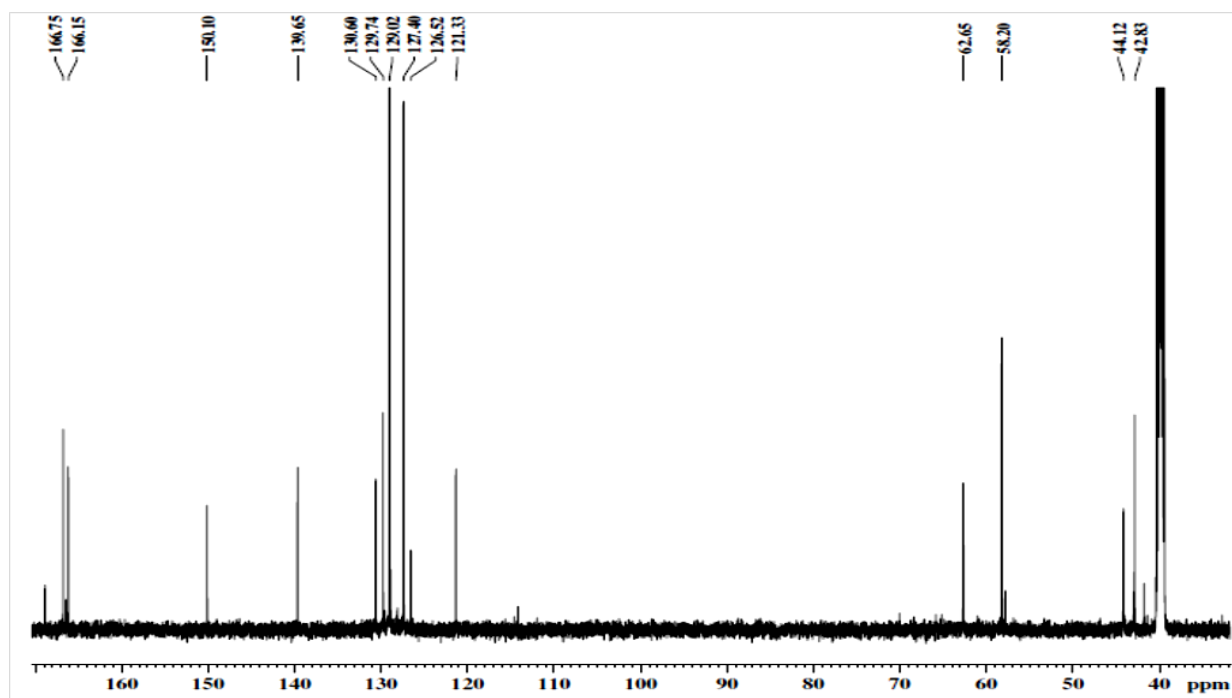


Рисунок 67 - ЯМР ^{13}C спектр N-[5-метоксиметил-3-фенил-1-хлорацетилпиразол-4-ил]-2-хлорацетамида

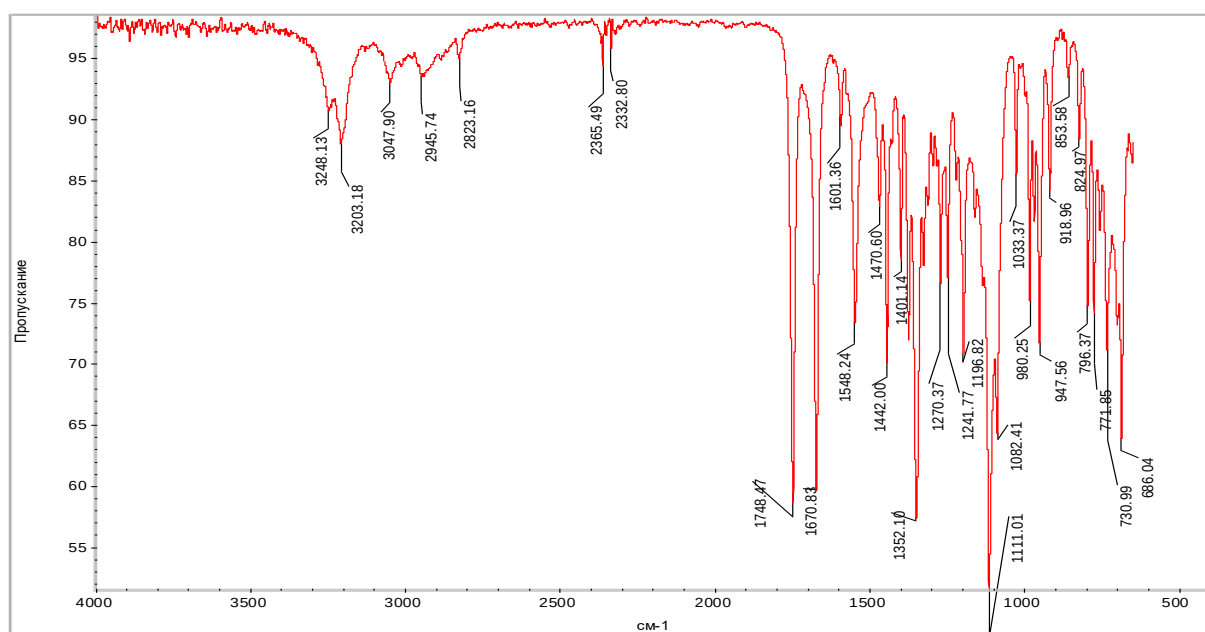
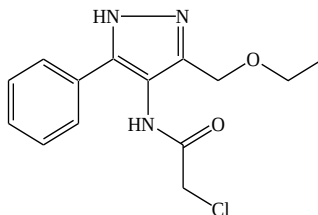


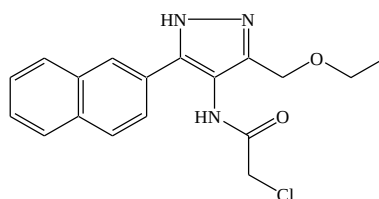
Рисунок 68 - ИК спектр N-[5-метоксиметил-3-фенил-1-хлорацетилпиразол-4-ил]-2-хлорацетамида

***N*-[5-фенил-3-(этоксиметил)-1H-пиразол-4-ил]-2-хлорацетамид**



По общей методике из 0.2 г (0.92 ммоль) 4-амино-5(3)-фенил-3(5)-этоксиметил-1H-пиразола в 10 мл бензола и 0.136 г (1.2 ммоль) хлорацетилхлорида. Выход 0.19 г (71%), белые кристаллы, т.пл. = 169–170°C (EtOH). УФ спектр, $\lambda_{\text{макс.}}$, нм ($\lg \epsilon$): 204 (4.86), 248 (3.98). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3220 (NHC), 3180 (NHN), 1665 (C=O), 1087 (COC), 741 (Cl). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.12 т (3H, CH_2CH_3), 3.45 к (2H, CH_2CH_3), 4.25 с (2H, CH_2O), 4.31 с (2H, CH_2Cl), 7.31–7.70 м (5H_{аром.}), 9.70 с (1H, NHCO), 13.09 с (1H, NHN). Найдено, %: С 56.72; Н 5.12; N 14.04. $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{ClN}_3\text{O}_2$. Вычислено, %: С 57.24; Н 5.49; N 14.3.

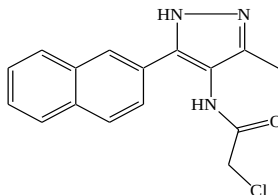
***N*-[5-(Нафталин-2-ил)-3-(этоксиметил)-1H-пиразол-4-ил]-2-хлорацетамид**



Согласно общей методике из 0.1 г (0.37 ммоль) 4-амино-5(3)-(нафталин-2-ил)-3(5)-этоксиметил-1H-пиразола в 10 мл бензола и 0.055 г (0.49 ммоль) хлорацетилхлорида. Выход 0.108 г (85%), белые кристаллы, т.пл. = 190–191°C (EtOH). УФ спектр, $\lambda_{\text{макс.}}$, нм ($\lg \epsilon$): 230 (4.52), 287 (4.07). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3220 (NHC), 3180 (NHN), 1665 (C=O), 1100 (COC), 752 (Cl). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.13 т (3H, CH_2CH_3), 3.47 к (2H, CH_2CH_3), 4.29 с (2H, CH_2O), 4.37 с (2H, CH_2Cl),

7.53–8.20 м ($7H_{\text{аром.}}$), 9.84 с (1H, NHCO), 13.24 с (1H, NHN). Найдено, %: С 62.35; Н 5.09; N 11.97. $C_{18}H_{18}ClN_3O_2$. Вычислено, %: С 62.88; Н 5.28; N 12.22.

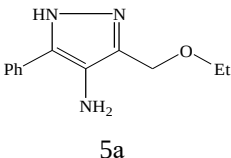
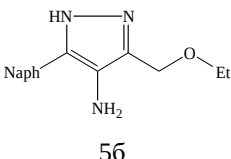
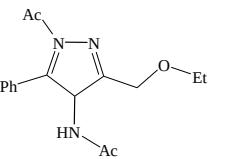
N-(3-метил-5-(2-нафтил)-1H-пиразол-4-ил)-2-хлор-ацетамид

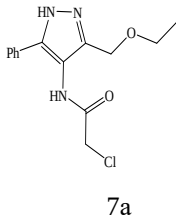


Согласно общей методике из 0.2 г (0.92 ммоль) 4-амино-3-метил-5-(нафталин-2-ил)-1H-пиразола в 10 мл бензола и 0.136 г (1.2 ммоль) хлорацетилхлорида. Выход 0.19 г (71%), белые кристаллы, т.пл. = 173-174 °С (EtOH). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3220 (NHC), 3190 (NH-N), 1684 (C=O), 764 (Cl). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2,12 т (3H, CH_3), 4.3 с (2H, CH_2Cl), 4.31 с (2H, CH_2Cl), 7.5-8.19 м ($7H_{\text{аром.}}$), 9.76 с (1H, NHCO), 13.00 с (1H, NHN). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 9.78 (PyrCH_3), 43.04 (CH_2Cl), 113.71, 124.69, 124.88, 126.45, 126.73, 127.85, 128.26, 132.52, 133.23, 166.43 (CONH). Масс спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 299 (54) $[\text{M}]^+$, 222 (38), 195 (29), 154 (82), 127 (100), 77 (77), 49 (22). Найдено, %: С 64.15; Н 4.68; N 13.96. М 299.75. $C_{16}H_{14}ClN_3O$. Вычислено, %: С 64.11; Н 4.71; N 14.02.

5.9 Компьютерное прогнозирование биологической активности аминопиразолов

Таблица 12 - Потенциальная биологическая активность, выявленная программой PASS

Структурная Формула	Название	Фармакологическое действие
 5a	4-амино-3-этоксиметил-5-фенил-1H-пиразол-	-противовирусное (пикорнавирус) -иммуномодулятор (ВИЧ) -антацид -противовирусное (арбовирусное) -противоопухолевое (гематологический рак) -средство, стимулирующее слюноотделение -иммуностимулятор (ВИЧ) -мочегонное средство -лечение фобических расстройств -предотвращает образование мочевых камней
 5b	4-амино-3-этоксиметил-5-(2-нафтил)-1H-пиразол	-иммуномодулятор (ВИЧ) -противовирусное (пикорнавирус) -иммуностимулятор (ВИЧ) -противоопухолевые (гематологический рак) -стимулятор лейкопоза -противовирусное (арбовирусные инфекции) -предотвращает образование мочевых камней -антацид -средство, стимулирующее слюноотделение -противоэкземное
 6a	N-[(1-ацетил-3-этоксиметил)-5-фенил-пиразол-4-ил]ацетамид	-иммуномодулятор (ВИЧ) -лечение анкилозирующего спондилоартрита -антиаритмия -лечение рассеянного склероза -иммуностимулятор (ВИЧ) -аутоиммунные расстройства

		-противоопухолевое (рак мозга) -фибринолитическое -нейропротектор -антацид
 7a	2-хлор-N-[(3- (этоксиметил)-5- фенил-1Н- пиразол-4- ил)]ацетамид	-противоопухолевое (в т.ч. рак почки, гематологический рак) -противовирусное (арбовирусное) -иммуномодулятор (ВИЧ)

5.10 Исследование *in vitro* на бактериальных культурах

Испытуемые тест-культуры предварительно готовили из 18-часовых агаровых культур по стандарту мутности 0,5 макфарланда, и далее вносили в виде взвеси по 0,1 мл в пробирки с двукратно разведенными в 1 мл дистиллированной воды аминопиразолами. Пробирки инкубировали в течение 24 часов при 37 °С. Затем проводили высев на сектора штрихом в чашки с мясопептонным агаром. Учет результатов производили по наличию и характеру роста культур на питательной среде.

5.11 Исследование *in vitro* на грибах

Оценку биологической активности по отношению к грибам проводили методом лунок. Для эксперимента были взяты образцы двух видов грибов *Trichoderma asperellum* и *Mucor hiemalis*. Степень антибиотической активности учитывали по диаметру зоны подавления роста тест-культуры в мм. В чашки Петри разливалась стерильная питательная среда сусло-агар. После застывания на твердую агаровую пластинку делался посев тест-организма газоном. В течение 15-20 минут чашки подсушивались в термостате при 37 °С. Далее с помощью стерильного пробочного сверла в агаровой пластинке делались лунки (диаметром 10 мм). В полученные лунки пипеткой вносились различные концентрации

раствора (7-150 мг/мл) аминопиразолов в диметилсульфоксиде (ДМСО) в количестве 0,2 мл. В качестве контроля использовался чистый ДМСО. Посевы инкубировали в термостате при температуре 30 °С в течение 7 суток с тремя повторениями. Степень антибиотической активности учитывали по диаметру зоны подавления роста тест-культуры в мм.

5.12 Исследование *in vivo* на грызунах

В качестве подопытных выступали половозрелые самцы крыс массой от 190 до 220 г., нормотензивные, наркотизированные тиопенталом натрия (30 мг/кг внутривенно). Грызуны для проведения исследований были предоставлены виварием Федерального научного центра Института цитологии и генетики СО РАН. Эксперимент проходил в одно и то же время с 9:00 до 12:00, при соблюдении принципов и правил гуманного обращения с животными.

Испытания проводили в лаборатории фармакологических исследований. Грызунов разделяли на несколько групп по 10 особей в каждой и искусственным образом вызывали аритмию однократным введением в бедренную вену летальной дозы 10 % раствора хлорида кальция (250 мг/кг) либо адреналина гидрохлорида (0,3 мг/кг). Тестируемые соединения вводились внутривенно в различных концентрациях. [126]

Определение параметров артериального давления проводили в остром эксперименте путем введения канюли в сонную артерию с последующей регистрацией показателей, а для оценки антиаритмической активности агентов непрерывно снимали ЭКГ во втором стандартном отведении на приборе фирмы «LabLinc V» model v75-11 в течение 10 минут. Регистрацию показателей проводили с помощью прибора фирмы «Coulbourn instruments» (США). Обработку данных вели с помощью программы «Statistica 6.0», усредняя основные показатели систолического артериального давления. В качестве отклонения от среднего значения использовали среднюю статистическую ошибку, в качестве критерия достоверности был взят t-критерий Стьюдента.

ВЫВОДЫ

1. Впервые синтезированы изонитрозо- β -дикетоны, содержащие одновременно арильные и метоксиметильный заместители.
2. Изучение реакции изонитрозодикетонов с гидразингидратом и алкилгидразинами позволило получить ряд ранее неизвестных 4-нитрозопиразолов.
3. Исследована реакция восстановления 3-алкоксиметил(метил)-5-арил-4-нитрозо-1Н-пиразолов до соответствующих аминов, впервые получен ряд аминопиразолов с арильными и алкоксиметильными заместителями.
4. При изучении реакций ацетилирования и хлорацетилирования 4-амино-1Н-пиразолов уксусным ангидридом и хлорацетилхлоридом были впервые выделены монохлорацетиламинопиразолы с этоксиметильным заместителем, а также бис(ацетил/хлорацетил)аминопиразолы с метоксиметильной группой.
5. Строение всех 35 полученных впервые соединений подтверждено спектральными методами анализа (ЯМР ^1H , ЯМР ^{13}C , УФ, ИК спектроскопия, масс-спектрометрия).
6. Квантово-химические расчеты, проведенные для диацелированных 4-аминопипразолов с фенильным, α -нафтильным и метоксиметильным заместителями позволили установить, что энергетически выгоднее продукты ацилирования по атому азота пипразольного кольца, удаленного от арильного заместителя. Строение диацелированных аминопипразолов подтверждено данными корреляционной ЯМР спектроскопии.
7. Установлено, что аминопипразолы, содержащие в своем составе нафтильный заместитель, обладают большим ингибирующим действием *in vitro* на рост грибов *Mucor Hiemalis*, чем подобные с фенильным заместителем, а соединения, в которых присутствует эфирная группа, более активные по сравнению с алкильным заместителем. Исследования *in vivo* показали, что N-(1-ацетил-3-(этоксиметил)-5-фенил-1Н-пиразол-4-ил)ацетамид проявил высокую антиаритмическую активность на модели адреналовой аритмии.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

Ac	ацетильный заместитель
DMFDMA	диметилацеталь диметилформаид
Et	этильный заместитель
i-Pr	изопропильный заместитель
Me	метильный заместитель
Naph	нафтильный заместитель
n-Pr	нормальный пропильный заместитель
Ph	фенильный заместитель
Ts	тозильный заместитель
ИК	инфракрасная спектроскопия
МХУК	моноклоруксусная кислота
ТСХ	тонкослойная хроматография
ТГФ	тетрагидрофуран
УФ	ультрафиолетовая спектроскопия
ЯМР $^1\text{H}/^{13}\text{C}$	спектроскопия ядерного магнитного резонанса

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Данилов, Е.А. Введение в химию и технологию химико-фармацевтических препаратов / Е.А. Данилов, под ред. Г.П. Шапошникова. – Иваново: 2002.
- 2 Андреева, Е. И. Биологическая активность и механизм действия системных фунгицидов / Е. И. Андреева, В. А. Зинченко // М.: МСХА. – 1995. – 60 с.
- 3 Ассортимент средств защиты растений, включающий новое поколение биопестицидов, БАВ, экологически безопасные пестициды и аналоги природных соединений. Часть 1. Инсектициды, акарициды, фунгициды // С-Пб: ВИЗР. – 2001. – 76с.
- 4 Ассортимент средств защиты растений, включающий новое поколение биопестицидов, БАВ, экологически безопасные пестициды и аналоги природных соединений. Часть 2.. Гербициды // С-Пб: ВИЗР. – 2001. – 100 с.
- 5 Белан, С.Р. Новые пестициды: справочник / С. Р. Белан, А.Ф. Грапов // Москва: ИД Грааль. – 2001. – 196 с.
- 6 Rizk, H.F. Synthesis of some novel heterocyclic dyes derived from pyrazole derivatives / H.F. Rizk, M.A. El-Badawi, S.A. Ibrahim, M.A. El-Borai. // Arab. J. Chem. – 2011. – V. 4. – P 37-44.
- 7 Kost, A.N. Progress in Pyrazole Chemistry / A.N. Kost, I.I. Grandberg. Adv. // Het.Chem. – 1966. – V. 6. – P 347-429
- 8 Kosuge, T. Syntheses and Antimicrobial Properties of the Related Compounds of Decanoylactaldehyde / T. Kosuge, H. Okeda, M Aburatani, H. Ito, S. Kosaka // V. J. Pharm. SOC. Japan. – 1954. – V. 74. – N. 10. – P. 1086-1089.
- 9 Michaelis, A. Über die Nitrosoverbindungen der Pseudopyrine und über 2-Alkylanilopyrine / A. Michaelis, G. Mielecke // Chem. Ber. – 1907. – B. 40. – S 4482-4488.
- 10 Michaelis, A. Über 5-Aminopyrazole und über Iminopyrine. III. Über die 5-p-Carbonsäuren des Anilopyrins und deren Ester / A. Michaelis, W. Titius // Ann. – 1913. – B. 397. – S. 159-180.

- 11 Wolff, L. Über Azine von β -Ketonsäureestern / L. Wolff // Chem. Ber. 1904. – B. 37. – S. 2827-2836.
- 12 Wolff, Chem. Ber., 37, 2827 (1904).
- 13 McNew, G.L. The fungicidal activity of substituted pyrazoles and related compounds / G.L. McNew, N.K. Sundholm // Phytopathology. – 1949. – V. 39. – P. 721-751.
- 14 Wittig, G. Über die Isomerisierung eines Isoxazols zu einem Triazol-Abkömmling / G. Wittig, F. Bangert, H. Kleiner // Chem. Ber. – 1928. – B 61. – S. 1140-1143.
- 15 Freeman and Slack, U.S. Pat. 2, 751,395 (1956); C A . 51,2054
- 16 Hüttel, R. Über Nitro-, Nitroso- und Azopyrazole / R. Hüttel, F. Buchele, P. Jochum // Chem. Ber. 1955. – B 88. – S. 1577-1585.
- 17 Takei, H. A new Synthetic method for some Pyrazolo[4,3-d]pyrimidines / H. Takei, Y Nobuyoshi, H. Takagaki // Bulletin of the Chem. Soc. of Japan. – 1979. – V. 52. – N. 1. – P. 208-211.
- 18 Lanovaya, G.A. Synthesis of 4-nitrosopyrazole from N-substituted N-nitrosohydrazines / G.A. Lanovaya, V.P. Mikheeva, S.V. Orlova // Chem. Het. Comp. – 1989. – V. 25. – 3. – P. 279-281.
- 19 Majid, T. Convenient synthesis of 4-amino-3,disubstituted pyrazoles in one-step from the corresponding diketo oximes / T. Majid,; C.R. Hopkins, B. Pedgrift, N.Collar, // Tetrahedron Lett. – 2004. – V. 45. – P. 2137-2139.
- 20 Zabierek, A.A. A Practical, Two-Step Synthesis of 1-Alkyl-4-aminopyrazoles / A.A. Zabierek, K.M. Konrad, A.M. Haidle // Tetrahedron Lett. – 2008. – V 49. – P 2996.
- 21 Pace, A. Sensitized Photoreduction of Nitrosoazoles on Titanium Dioxide / A. Pace, S. Buscemi, N. Vivona, T. Caronna // Heterocycles. – 2000. – N.53. – P. 183-190.
- 22 Dorn, H. 3(5)-Aminopyrazole / H. Dorn, A. Zubek // Org. Synth. – 1968. – V. 48. – P. 8-11.

23 El-Agamey, A.G.A. Activated nitriles in heterocyclic synthesis: studies on the chemistry of antipyrin-4-ylacetonitrile / A.G.A. El-Agamey, I. El-Sakka, Z. El-Shahat, M. H. Elnagdi // Arch. Pharm. – 1984. – V. 317. – P. 289-293.

24 Salman, H. M. A.; Mohamed, A. A.; Ibrahim, S. A.; Ahmed, A. A. Bull. Fac. Sci., Assiut Univ. B 2000, 29, 25.

25 Abunada, N.M. Synthesis and antimicrobial activity of some new pyrazole, fused pyrazolo[3,4-d]-pyrimidine and pyrazolo[4,3-e][1, 2, 4]-triazolo[1,5-c]pyrimidine derivatives / N.M. Abunada, H.M. Hassaneen, N.G. Kandile, O.A. Miqdad // Molecules. – 2008. – V. 13. – P. 1501-1517.

26 Ryckmans, T. 5-Aminopyrazoles from enolisable ketones and 1-cyano-1-alkylhydrazines / T.Ryckmans, H.-G. Viehe, J. Feneau-Dupont, B. Tinant, J.-P. Declercq // Tetrahedron. – 1997. – V. 53. – P. 1729-1734.

27 Goncalves, M.S.T. Synthesis of Novel Derivatives of 4-Amino-3,5-dicyanopyrazole / M.S.T. Goncalves, A.M.F. Oliveira-Campos, L.M. Rodrigues, M.F.R.P. Proenca, J. Griffiths, H.L.S. Maia, M. Kaja, R. Hrdina // J. Chem. Res. – 2004. – P. 115.

28 Abdel-Motaleb, R.M. Studies with 3-functionally substituted 2-arylhydrazononitriles: A new route to 3-substituted-2-arylhydrazononitriles, 4-amino-pyrazole-5-carbonitriles, azadienes and cinnolines / R.M. Abdel-Motaleb, A.M. Abdel-Moneim, H.M. Ibrahim, M.H. Elnagdi // J. Heterocycl. Chem. – 2006. – V.43. – P. 931-934.

29 Abdel-Motaleb, R.M. Studies with Azoles and Benzoazoles: A Novel Simple Approach for Synthesis of 3-Functionally Substituted 3-Acylindoles / R.M. Abdel-Motaleb, A.-M. Abdel-Salam Makhloof, H.M. Ibrahim, M.H. Elnagdi // J. Heterocycl. Chem. – 2007. – V. 44. – P. 109.

30 Tarzia, G. Synthesis and pharmacological evaluation of a series of analgesic and antiinflammatory 4-aminopyrroles / G. Tarzia, G. Panzone, M. Leali, M. Burdisso, P. Schiatti, D. Selva // Farmaco, Ed. Sci. – 1984. – V. 39. – N. 6. – P. 538-558.

31 Fagan, P.J. Cycloadditions and other chemistry of 4-oxygenated pyrazoles / P.J. Fagan, E.E. Neidert, M. J. Nye, M. J. O'Hare, W.-P. Tang // *Can. J. Chem.* – 1979. – V. 57. – P. 904.

32 Boulton, A.J. Oxidative rearrangement of N-aminopyrazoles to 1,2,3-triazines. / A.J. Boulton, R. Fruttero, J.D.K. Saka, M.T.J. Williams // *Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* – 1986. – P. 1249.

33 Sliskovic, D. R. The Synthesis of Pyrazolo[1,5-b][1,2,4]triazines, A New Heterocyclic Ring System / D. R. Sliskovic, M. Siegel, Y. I. Lin // *Synthesis.* – 1986. – P. 71.

34 Ohsawa, A. Oxidation of 1-aminopyrazoles and synthesis of 1,2,3-triazines. / A. Ohsawa, H. Arai, H. Ohnishi, T. Itoh, T. Kaihoh, M. Okada, H. Igeta // *J. Org. Chem.* – 1985. – V. 50. – P. 5520-5523.

35 Al-Mousawi, S. M. Microwave-assisted organic synthesis: the Gabriel approach as a route to new pyrazolylhydrazonoazoles / S. M. Al-Mousawi, M. A. El-Asfary, N. H. Al-Kanderi // *ARKIVOC.* – 2008. – (xvi). – 268

36 Fustero, S. From 2000 to Mid-2010: A fruitful decade for the synthesis of pyrazoles / S. Fustero, M. Sánchez-Roselló, P. Barrio, A. Simón-Fuentes // *Chem. Rev.* – 2011. – V. 111. – P. 6984-7034.

37 Ansari, A. Biologically active pyrazole derivatives / A. Ansari, A. Ali, M. Asif // *New J. Chem.* – 2017. – V. 41. – P. 16-41.

38 Chandrakantha, B. Synthesis, characterization and antimicrobial activity of novel ethyl 1-(N-substituted)-5-phenyl-1H-pyrazole-4-carboxylate derivatives. / B. Chandrakantha, A. Isloor, P. Shetty, S. Isloor, S. Malladi, H. Fun // *Med. Chem. Res.* – 2012. – V. 21. – P. 2702–2708.

39 B'Bhatt, H. Synthesis and antimicrobial activity of pyrazole nucleus containing 2-thioxothiazolidin-4-one derivatives / H. B'Bhatt, S. Sharma // *Arab. J. Chem.* – 2017. – V. 10. – P. 1590-1596.

40 Karrouchi, K. Synthesis, anti-inflammatory and antioxidant activities of some new pyrazole derivatives / K. Karrouchi, L. Chemlal, L. Doudach, J. Taoufik, Y.

Cherrah, S. Radi, M.A. Fouzi, M. Ansar // J. Pharm. Res. – 2014. – V. 8. – P. 1171-1177.

41 Hussain, S. Noval 1-substituted-3,5-dimethyl-4-[(substituted phenyl)diazenyl]pyrazole derivatives: Synthesis and pharmacological activity / S. Hussain, D. Kaushik // J. Saudi Chem. Soc. – 2015. – V. 19. – P. 274–281.

42 Habeeb, A.G. Design and synthesis of celecoxib and rofecoxib analogues as selective cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitors: Replacement of sulfonamide and methylsulfonyl pharmacophores by an azido bioisostere / A.G. Habeeb, R.P. Praveen, E.E. Knaus // J. Med. Chem. – 2001. – V. 44. – P. 3039-3042.

43 Uddin, M.J. Design and synthesis of novel celecoxib analogues as selective cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitors: Replacement of the sulfonamide pharmacophore by a sulfonylazide bioisostere / M.J. Uddin, P.P. Rao, E.E. Knaus // Bioorg. Med. Chem. – 2003. – V. 11. – P. 5273-5280.

44 Rai, U.S. Synthesis and in vitro biological evaluation of new pyrazole chalcones and heterocyclic diamides as potential anticancer agents / U.S. Rai, A.M. Isloor, P. Shetty, K. Pai, H.-K. Fun // Arab. J. Chem. – 2015. – V. 8. – P. 317–321.

45 Zhu, S.-L. Design and stereoselective synthesis of novel isosteviol-fused pyrazolines and pyrazoles as potential anticancer agents / S.-L. Zhu, Y. Wu, C.-J. Liu, C.-Y. Wei, J.-C. Tao, H.-M. Liu // Eur. J. Med. Chem. – 2013. – V. 65. – P. 70-82,

46 Manfredini, S. Pyrazole-related nucleosides. Synthesis and antiviral/antitumor activity of some substituted pyrazole and pyrazolo[4,3-d]-1,2,3-triazin-4-one nucleosides / S. Manfredini, R. Bazzanini, P.G. Baraldi, M. Guarneri, D. Simoni, M.E. Marongiu, A. Pani, P. La Colla, E. Tramontano // J. Med. Chem. – 1992. – V. 35. – P. 917-924.

47 Genin, M.J. Novel 1,5-Diphenylpyrazole Nonnucleoside HIV-1 Reverse Transcriptase Inhibitors with Enhanced Activity versus the Delavirdine-Resistant P236L Mutant: Lead Identification and SAR of 3- and 4-Substituted Derivatives / M.J. Genin, C. Biles, B.J. Keiser, S.M. Poppe, S.M. Swaney, W.G. Tarpley, Y. Yagi, D.L. Romero // J. Med. Chem. – 2000. – V. 43. – P. 1034–1040.

48 Rostom, S.A.F. Polysubstituted pyrazoles, part 5. Synthesis of new 1-(4-chlorophenyl)-4-hydroxy-1H-pyrazole-3-carboxylic acid hydrazide analogs and some derived ring systems. A novel class of potential antitumor and anti-HCV agents / S.A.F. Rostom, M.A. Shalaby, M.A. El-Demellawy // *Eur. J. Med. Chem.* – 2003. – V. 38. – P. 959-974.

49 Zeng, L.-F. Efficient synthesis and utilization of phenyl-substituted heteroaromatic carboxylic acids as aryl diketo acid isosteres in the design of novel HIV-1 integrase inhibitors / L.-F. Zeng, H.-S. Zhang, Y.-H. Wang, T. Sanchez, Y.-T. Zheng, N. Neamati, Y.-Q. Long // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2008. – V. 18. – P. 4521–4524.

50 Maurya, H.K. Studies on substituted benzo[h]quinazolines, benzo[g]indazoles, pyrazoles, 2,6-diarylpyridines as anti-tubercular agents / H.K. Maurya, R. Verma, S. Alam, S. Pandey, V. Pathak, S. Sharma, K.K. Srivastava, A.S. Negi, A. Gupta // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2013. – V. 23. – P. 5844-5849.

51 North, E.J. Design, synthesis and anti-tuberculosis activity of 1-adamantyl- 3-heteroaryl ureas with improved in vitro pharmacokinetic properties / E.J. North, M.S. Scherman, D.F. Bruhn, J.S. Scarborough, M.M. Maddox, V. Jones, A. Grzegorzewicz, L. Yang, T. Hess, C. Morisseau // *Bioorg. Med. Chem.* – 2013. – V. 21. – P. 2587–2599.

52 Domínguez, J.N. Synthesis and antimalarial activity of substituted pyrazole derivatives / J.N. Domínguez, J.E. Charris, M. Caparelli, F. Riggione // *Arzneimittel-Forschung.* – 2002. – V. 52. – P. 482–488.

53 Cottineau, B. Synthesis and hypoglycemic evaluation of substituted pyrazole-4-carboxylic acids / B. Cottineau, P. Toto, C. Marot, A. Pipaud, J. Chenault // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2002. – V. 12. – P. 2105–2108.

54 Niswender, C.M. Positive allosteric modulators of the metabotropic glutamate receptor subtype 4 (mGluR4): Part I. Discovery of pyrazolo[3,4-d]pyrimidines as novel mGluR4 positive allosteric modulators / C.M. Niswender, E.P. Lebois, Q. Luo, K. Kim, H. Muchalski, H. Yin, P.J. Conn, C.W. Lindsley // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2008. – V. 18. – P. 5626-5630.

55 Han, Y.T. Pyrazole-5-carboxamides, novel inhibitors of receptor for advanced glycation end products (RAGE) / Y.T. Han, K. Kim, G.-I. Choi, H. An, D. Son, H. Kim, H.-J. Ha, J.-H. Son, S.-J. Chung, H.-J. Park // *Eur. J. Med. Chem.* – 2014. – V. 79. – P. 128–142.

56 Мельников, Н. Н. Пестициды и регуляторы роста растений: справочник / Н. Н. Мельников, К. В. Новожилов, С. Р. Белан. – М. : Химия, 1995. – 575 с. : ил.

57. Попов, С.Я. Основы химической защиты растений. / С.Я. Попов Л.А. Дорожкина, В.А Калинин. под общ. ред. профессора С.Я Попова. - М.: Арт-Лион, 2003. - 208 с.

58. Рославцева С.А. Инсектицидная активность фенилпиразолов / С.А. Рославцева // *Журнал Агрохимия.* –№3. –2000.

59. Справочник по пестицидам (токсиколого-гигиеническая характеристика). Выпуск 1. под редакцией академика РАН В.Н.Ракитского. – М.: Изд-во Агрорус, 2011.

60 Zawadiak, J. Synthesis and properties of aromatic 1,3-diketones and bis-(1,3-diketones) obtained from acetophenone and phtalic acids esters / J. Zawadiak, // *European J. of Chem.* – 2011. – V. 2. –P. 289–294.

61 Комар, Н.А. Получение аминопроизводных перзамещенных ариламидов изофталевой кислоты и продуктов их хлорацетилирования / Н.А. Комар, И.В. Петерсон, Г.А. Субоч, М.С. Товбис // *ЖОрХ.* – 2014. – Т. 50. – №.8. – С. 1218-1219.

62 Panda, N. Fe-Catalyzed One-Pot Synthesis of 1,3-Di- and 1,3,5-Trisubstituted Pyrazoles from Hydrazones and Vicinal Diols. / N. Panda, A. K. Jena. // *J. Org. Chem.* – 2012. – V. 77. – P. 9401-9406.

63 Schmitt, D.C. Synthesis of Pyrazoles from 1,3-Diols via Hydrogen Transfer Catalysis / D.C. Schmitt, A.P. Taylor, A.C. Flick, R.E. Kyne, Jr. // *Org. Lett.* – 2015. – V. 17. – P. 1405-1408.

64 Wu, L.-L. An Efficient One-Pot Synthesis of 3,5-Disubstituted 1H-Pyrazoles / L.-L. Wu, Y.-C. Ge, T. He, L. Zhang, X.-L. Fu, H.-Y. Fu, H. Chen, R.-X. Li. // *Synthesis.* – 2012. – V. 44. – P. 1577-1583.

65 Kamal, A. One-Pot, Three-Component Approach to the Synthesis of 3,4,5-Trisubstituted Pyrazoles. J. / A. Kamal, K.N.V. Sastry, D. Chandrasekhar, G.S. Mani, P.R. Adiyala, J.B. Nanubolu, K.J. Singarapu, R.A. Maurya. // *Org. Chem.* – 2015. – V. 80. – P. 4325-4335.

66 Nakamichi, N. Activated Carbon-Promoted Oxidative Aromatization of Hantzsch 1,4-Dihydropyridines and 1,3,5-Trisubstituted Pyrazolines Using Molecular Oxygen / N. Nakamichi, Y. Kawashita, M. Hayashi // *Synthesis.* – 2004. – P. 1015-1020.

67 Ma, C. Copper(I)-Catalyzed Synthesis of Pyrazoles from Phenylhydrazones and Dialkyl Ethylenedicarboxylates in the Presence of Bases / C. Ma, Y. Li, P. Wen, R. Yan, Z. Ren, G. Huang. // *Synlett.* – 2011. – P. 1321-1323.

68 Hari, Y. An Efficient Synthesis of 2-Diazo-2-(trimethylsilyl)ethanols and Their Application to Pyrazole Synthesis / Y. Hari, S. Tsuchida, R. Sone, T. Aoyama // *Synthesis.* – 2007. – P. 3371-3375.

69 Jiang, J.-A. "One-Pot" Synthesis of 4-Substituted 1,5-Diaryl-1H-pyrazole-3-carboxylic Acids via a MeONa/LiCl-Mediated Sterically Hindered Claisen Condensation-Knorr Reaction-Hydrolysis Sequence / J.-A. Jiang, C.-Y. Du, C.-H. Gu, Y.-F. Ji. // *Synlett.* – 2012. – V. 23. – P. 2965-2968.

70 Jackowski, O. Direct Synthesis of Polysubstituted Aluminoisoxazoles and Pyrazoles by a Metalative Cyclization / O. Jackowski, T. Lecourt, L. Micouin // *Org. Lett.* – 2011. – V. 13. – P. 5664-5667.

71 Gerstenberger, B.S. One-Pot Synthesis of N-Arylpyrazoles from Arylhalides / B.S. Gerstenberger, M.R. Rauckhorst, J.T. Starr. // *Org. Lett.* – 2009. – V. 11. – P. 2097-2100.

72 Reddy, C. R. Facile One-Pot Synthesis of 3,5-Disubstituted 1H-Pyrazoles from Propargylic Alcohols via Propargyl Hydrazides / C. R. Reddy, J. Vijaykumar, R. Grée. // *Synthesis.* – 2013. – V. 45. – P. 830-836.

73 Kallman, N. J. Synthesis of Aminopyrazoles from Isoxazoles: Comparison of Preparative Methods by in situ NMR Analysis / N. J. Kallman, K. P. Cole, T. M.

Koenig, J. Y. Buser, A. D. McFarland, L. M. McNulty, D. Mitchell. // *Synthesis*. – 2016. – V. 48. – P. 537-3543

74 Zhang, Q. Org. $n\text{Bu}_3\text{P}$ -Catalyzed Desulfonylative [3 + 2] Cycloadditions of Allylic Carbonates with Arylazosulfones to Pyrazole Derivatives / Q. Zhang, L.-G. Meng, K. Wang, L. Wang // *Lett.* – 2015. – V. 17. – P. 872-875.

75 Knorr, L. Ein wirkung von acetessigester auf phenylhydrazin / L. Knorr // *Ber.* – 1883. – Vol. 16. – P. 2597-2599.

76 Knorr, L. Ueber die constitution der chinizin derivate / L. Knorr // *Ber.* – 1884. – Vol. 17. – P. 2032-2049.

77 Scott, L. Studies in the Pyrazole Series. I. Halogenation of the 1-Guanylpyrazoles / L. Scott, J. Reilly // *J. Am. Soc.* – 1952. – 74 (18). – P. 4562-4566.

78 Bowden, K. Researches on acetylenic compounds. Part IX. Heterocyclic compounds derived from ethynyl ketones / K. Bowden, E. A. Jones // *J. Chem. Soc.* – 1946. – P. 953-954.

79 Buchner, E. Ueber das Pyrazol / E. Buchner // *Justus Liebigs annalen der chemie*. – 1893. – Bd. 273. – S. 214-266.

80 Finar, I. L. The preparation and properties of some dipyrazolyis / I. L. Finar // *J. Chem. Soc.* – 1955. – P. 1205-1208.

81 Liu, H.-L. One-pot three- component synthesis of pyrazoles through a tandem coupling-cyclocondensation sequence / H.-L. Liu, H.-F. Jiang, M. Zhang, W.-J. Yao, Q.-H. Zhu, Z. Tang // *Tetrahedron Lett.* – 2008. – V. 49. – P. 3805-3809.

82 Alinezhad, H. One-Pot Regioselective synthesis of 4-bromopyrazole derivatives under solvent free conditions. / H. Alinezhad, M. Tajbakhsh, M. Zare // *J Mex Chem Soc.* – 2011. – V. 55. – N. 4. – P. 238-241.

83 Hu, J. Synthesis of tri- and tetrasubstituted pyrazoles via Ru(II) catalysis: Intramolecular aerobic oxidative C-N coupling / J. Hu, S. Chen, Y. Sun, J. Yang, R. Yu // *Org Lett.* – 2012. – V. 14. – N. 19. – P. 5030-5033.

84 Aggarwal, V.K. A novel one-pot method for the preparation of pyrazoles by 1,3- dipolar cycloadditions of diazo compounds generated in situ / V.K. Aggarwal, de V. Javier, R.V. Bonner // *J Org Chem.* – 2003. – V. 68. – P. 5381-5383.

85 Jin, W Regioselective synthesis of multisubstituted pyrazoles via cyclo condensation of β - thioalkyl- α,β -unsaturated ketones with hydrazines / W. Jin, H. Yu, Z. Yu // Tetrahedron Lett. – 2011. – V. 52. – P. 5884-5887.

86 Catalan J. The Tautomerism of 1,2,3-Triazole, 3(5)-Methylpyrazole and Their Cations / J. Catalan, M. Sanchez-Cabezudo, J. Luis G. de Paz. // J. Comp. Chem. – 1989. – V.10. – N. 3. – P. 426-433.

87 Солдатенков, А.Т. Основы органической химии лекарственных веществ / А.Т. Солдатенков // М.: Мир. – 2003.

88 Любяшкин, А.В. Синтез нового 3-метоксиметил-4-нитрозо-5-фенил-1Н-пиразола и его восстановление / А.В. Любяшкин, В.В. Ефимов, Г.А. Субоч, М.С. Товбис // Успехи современного естествознания. – 2015. – № 12. – С. 42-46.

89 Любяшкин, А.В. Синтез новых алкоксиметилзамещенных 4-амино-1Н-пиразолов и их ацилирование / А.В. Любяшкин, В.В. Ефимов, Г.А. Субоч, М.С. Товбис. // Журнал органической химии. – 2016. – Т. 56. – С. 52-54.

90 Пат. № 2642060 Российская Федерация, МПК С 07D 231/38; А 61К 31/415; А 61Р 31/04. 4-Амино-3-метоксиметил-5-фенил-1Н-пиразол / А.В. Любяшкин, М.С. Товбис, Г.А. Субоч, В.В. Ефимов заявитель и патентообладатель ФГБОУ ВО «Сибирский государственный университет науки и технологий имени академика М.Ф. Решетнева» опубли. БИ, 2018, N 3.

91 Любяшкин, А.В. Получение 4-амино-3-метил-5-(2-нафтил)-1Н-пиразола и его ацильных производных / А.В. Любяшкин, В.В. Ефимов, П.С. Бобров, И.В. Петерсон, Г.А. Субоч, М.С. Товбис, // Вестник технологического университета, Казань, 2016. – Т 19. – № 15. – С.15-16.

92 Efimov, V. V. Experimental and theoretical study of the acylation reaction of aminopyrazoles with aryl and methoxymethyl substituents / V. V. Efimov, P. O. Krasnov, A. V. Lyubyaskin, G. A. Suboch, M.S. Tovbis // Journal of Molecular Structure. – 2018. – P. 370-375.

93 Becke, A.D. Density-functional exchange-energy approximation with correct asymptotic behavior / A.D. Becke // Phys. Rev. 38. – 1988. – P. 3098-3100.

94 Perdew, J.P. Density-functional approximation for the correlation energy of the inhomogeneous electron gas / J.P. Perdew // Phys. Rev. 33. – 1986. – P. 8822-8824.

95 Schäfer, A. Fully optimized contracted gaussian basis sets for atoms Li to Kr. / A. Schäfer, H. Horn, R. Ahlrichs // J. Chem. Phys. 97. – 1992. – P. 2571-2577.

96 Schäfer, A. Fully optimized contracted Gaussian basis sets of triple zeta valence quality for atoms Li to Kr. / A. Schäfer, C. Huber, R. Ahlrichs // J. Chem. Phys. 100. – 1994. – P. 5829-5835.

97 Grimme, S. Effect of the damping function in dispersion corrected density functional theory / S. Grimme, S. Ehrlich, L. Goerigk // J. Comp. Chem. 32. – 2011. – P. 1456-1465.

98 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. // J. Chem. Phys. 132. – 2010.

99 Neese, F. The ORCA program system. Wiley interdiscip / F. Neese // Rev. Comp. Mol. Sci. 2. – 2012. – P. 73-78.

100 Baerends, E.J. Self-consistent molecular Hartree—Fock—Slater calculations I. The computational procedure / E.J. Baerends, D.E. Ellis, P. Ros. // Chem. Phys. 2. – 1973. – P. 41-51.

101 Dunlap, B.I. Some approximations in applications of $X\alpha$ theory. / B.I. Dunlap, J.W.D. Connolly, J.R. Sabin. // J. Chem. Phys. – 1979. – V. 71. – P. 3396-3402.

102 Alsenoy, C. Van Ab initio-calculations on large molecules: The multiplicative integral approximation / C. Van Alsenoy // J. Comp. Chem. – 1988. – V. 9. – P. 620-626.

103 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. Früchtl. // Theor. Chem. Acc. – 1997. – V. 97. – P. 158-163.

104 Eichkorn, K. Auxiliary basis-sets to approximate Coulomb potentials / K. Eichkorn, O. Treutler, H. Öhm. // Chem. Phys. Lett. – 1995. – V. 240. – P. 283-290.

105 Eichkorn, K. Auxiliary Basis Sets for Main Row Atoms and Transition Metals and their Use to Approximate Coulomb Potentials / K. Eichkorn, F. Weigend, O. Treutler. // Theor. Chem. Acc. – 1997. – V. 97. – P. 119-124.

106 Whitten, J.L. Coulombic potential energy integrals and approximations / Whitten J.L. // J. Chem. Phys. – 1973. – V. 58. – P. 4496-4501.

107 Даиров, А. К. К вопросу применения компьютерной программы PASS ONLINE в прогнозировании спектра биологической активности органических соединений / А. К. Даиров, И. С. Шорин // Знание. – 2016. – Т. 38. – № 9. – С. 5-8.

108 Любяшкин, А.В. Изучение влияния 4-аминопиразолов на рост микроорганизмов / А.В. Любяшкин, В.В. Ефимов, П.Н. Бондарь, Е.В. Алаудинова, Г.А. Субоч, М.С. Товбис // Успехи современного естествознания. – 2017. – № 12. – С. 12-16.

109 Гордон А., Форд Р. Спутник химика / А. Гордон - М.: Мир, 1976. – 541 с.

110 Вайсберг А., Поскауэр Э. Риддик, Дж., Э Тупс. Органические растворители / А. Вайсберг - М.: Издательство, 1958. – 519 с.

111 Занавескин, Л.Н. Монохлоруксусная кислота: химия, технология, перспективы / Л. Н. Занавескин, В. А. Аверьянов, Д. Г. Куницын, В.Н. Буланов // Chem. Ind. – 2001. – № 5. – С. 28-42.

112 Ефимов, В.В. Синтез новых производных пиразола / В.В. Ефимов, А.В. Андреева, А.В. Любяшкин, М.С. Товбис // Материалы XX Юбилейной международной научно-практической конференции, посвященной памяти генерального конструктора ракетно-космических систем академика М. Ф. Решетнева "Решетневские чтения". - 2016. - Том 2. - С. 334-336.

113 Ефимов, В.В. Синтез ранее неизвестных производных ряда пиразола с алкоксиметильными и арильными заместителями / В.В. Ефимов, Е.В. Неупокоева, Е.Е. Демченко, М.С. Товбис // Материалы XIX Международной научно-практической конференции имени профессора Л. П. Кулёва студентов и молодых ученых «Химия и химическая технология в XXI веке». - 2018. - С. 191-192.

114 Ефимов, В.В. Синтез метоксиметилнитрозопиразола / В.В. Ефимов, П.С. Бобров, А.В. Любяшкин, М.С. Товбис // Сборник статей студентов и молодых ученых "Молодые ученые в решении актуальных проблем науки". - 2015. - Том 2. - С. 3-4.

115 Персидская, Д.И. Синтез ранее неизвестного 1-(*n*-хлорфенил)-4-метокси-1,2,3-бутантриона-2-оксима и нитрозопиразола на его основе / Д.И. Персидская, В.В. Ефимов, А.В. Любяшкин, М.С. Товбис // Сборник статей по материалам Всероссийской научно-практической конференции "Лесной и химический комплексы - проблемы и решения". - 2017. - Т1. - С. 467-469.

116 Персидская, Д.И. Синтез 5-(*n*-бромфенил)-3-метоксиметил-4-нитрозо-1Н-пиразола / Д.И. Персидская, В.В. Ефимов, А.В. Любяшкин, М.С. Товбис // Сборник статей студентов и молодых ученых "Молодые ученые в решении актуальных проблем науки". Красноярск. - 2018. - С. 305-307.

117 Демченко, Е.Е. Разделение изомерных нитрозопиразолов с применением колоночной хроматографии / Е.Е. Демченко, Е.В. Неупокоева, В.В. Ефимов, П.С. Бобров, А.В. Любяшкин // Сборник статей по материалам Всероссийской научно-практической конференции "Лесной и химический комплексы - проблемы и решения". - 2017. - Т1. - С. 438-441.

118 Демченко, Е.Е. Синтез N-алкилзамещенных нитрозопиразолов с фенильным и метоксиметильным заместителями / Е.Е. Демченко, В.В. Ефимов, А.В. Любяшкин, М.С. Товбис // Сборник статей студентов и молодых ученых "Молодые ученые в решении актуальных проблем науки". Красноярск. - 2018. С. 269-271.

119 Неупокоева, Е.В. Синтез 1-алкилзамещенных нитрозопиразолов с 1-нафтильным и метоксиметильным заместителями / Е.В. Неупокоева, В.В. Ефимов, А.В. Любяшкин, М.С. Товбис // Сборник статей студентов и молодых ученых "Молодые ученые в решении актуальных проблем науки". Красноярск. - 2018. - С. 302-304.

120 Персидская Д.И. Синтез 4-амино-3-метоксиметил-5-(4-хлорфенил)-1Н-пиразола и его сульфонилирование / Д.И. Персидская, И.Г. Поваров, В.В. Ефимов,

А.В. Любяшкин, Г.А. Субоч, М.С. Товбис // Журнал СФУ. Химия. Красноярск - 2018. - Т. 11. - С. 369-376.

121 Ефимов, В.В. Синтез алкоксиметилнитрозопиразолов и их восстановление до аминов/ В.В. Ефимов, П.С. Бобров, А.В. Любяшкин, М.С. Товбис // Сборник статей по материалам Всероссийской научно-практической конференции "Лесной и химический комплексы - проблемы и решения". - 2015. - Т2. - С. 22-25.

122 Ефимов, В.В. Синтез 4-амино-3-метоксиметил-5-(2-нафтил)-1Н-пиразола / В.В. Ефимов, А.В. Андреева, А.В. Любяшкин, М.С. Товбис // Сборник статей студентов и молодых ученых "Молодые ученые в решении актуальных проблем науки". - 2016. - Том 2. - С. 94-96.

123 Неупокоева, Е.В. Синтез 4-амино-3-метоксиметил-5-(α -нафтил)-1Н-пиразола / Е.В. Неупокоева, В.В. Ефимов, А.В. Любяшкин, Г.А. Субоч, М.С. Товбис // Сборник статей студентов и молодых ученых "Молодые ученые в решении актуальных проблем науки". - 2017. - С. 398-400.

124 Ефимов, В.В. Ацетилирование и хлорацетилирование аминопиразола с арильными и алкоксиметильным заместителями / В.В. Ефимов, Е.В. Неупокоева, О.В. Осипенко, А.В. Любяшкин, М.С. Товбис // Сборник статей по материалам Всероссийской научно-практической конференции "Лесной и химический комплексы - проблемы и решения". - 2016. - Том 2. - С. 5-6.

125 Ефимов, В.В. Двойное хлорацетилирование 4-амино-3-метоксиметил-1Н-пиразолов с арильными заместителями / В.В. Ефимов, А.В. Любяшкин, М.С. Товбис, Г.А. Субоч // Сборник статей студентов и молодых ученых "Молодые ученые в решении актуальных проблем науки". - 2017. - С. 379-381.

126 Ефимов, В.В. Биологическая активность производных аминопиразола/ В.В. Ефимов, А.В. Андреева, П.С. Бобров, А.В. Любяшкин, М.С. Товбис // Сборник статей по материалам Всероссийской научно-практической конференции "Лесной и химический комплексы - проблемы и решения". - 2016. - Т2. - С.7-10.