

**ТОМСКИЙ
ПОЛИТЕХНИЧЕСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ**



На правах рукописи

Бобров Павел Сергеевич

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

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

1.4.3 – Органическая химия

Томск – 2023

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

Научный руководитель:

Субоч Георгий Анатольевич

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

Официальные оппоненты:

Потапов Андрей Сергеевич

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

Ильясов Сергей Гаврилович

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

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

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



Автореферат разослан _____ 2023 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
ДС.ТПУ.09

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

М.Л. Белянин

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

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

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

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

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

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

Для достижения поставленных целей необходимо решить следующие задачи:

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

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

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

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

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

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

Положения, выносимые на защиту.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

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

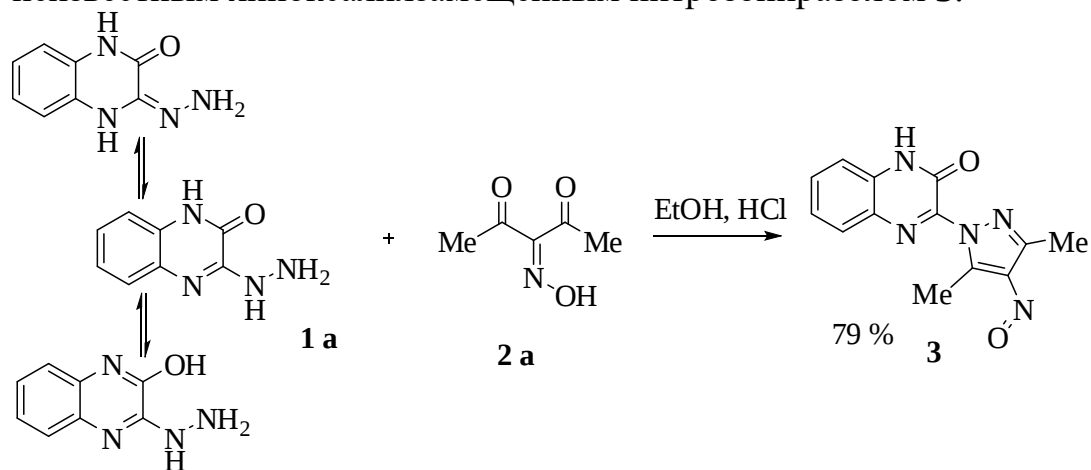
В главе 2 обсуждаются результаты диссертационной работы, в частности изучение взаимодействия гидразинилхиноксалинов с 2-гидроксиимино-1,3-дикарбонильными соединениями, циклоконденсация гидразинилбензотиазола с 2-гидроксиимино-1,3-дикетонами, исследование некоторых химических свойств впервые полученных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

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

2.1 Синтез *N*-хиноксалилзамещённых 4-нитрозопиразолов

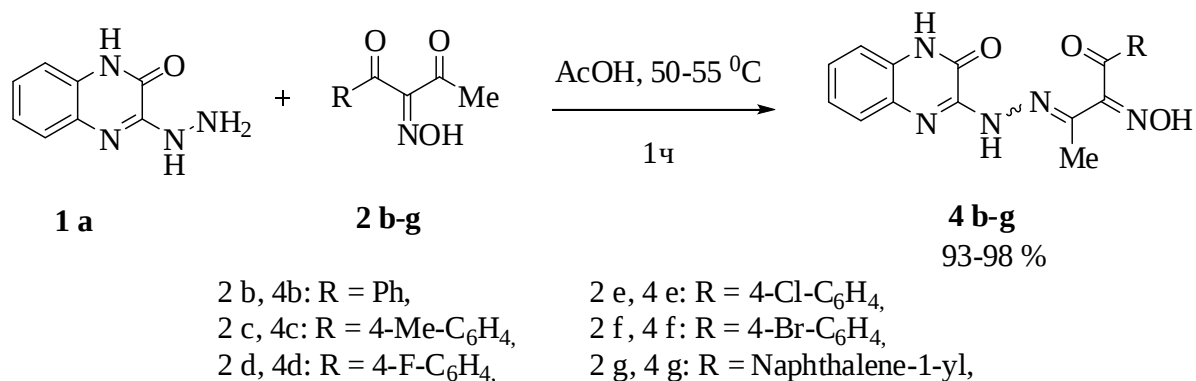
Данный раздел посвящён изучению взаимодействия гидразинилхиноксалинов с 2-гидроксиимино-1,3-дикарбонильными соединениями. Наличие нескольких возможных таутомерных форм гидразинилхиноксалина **1a** не позволяет однозначно предопределить направление и продукты реакции.

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



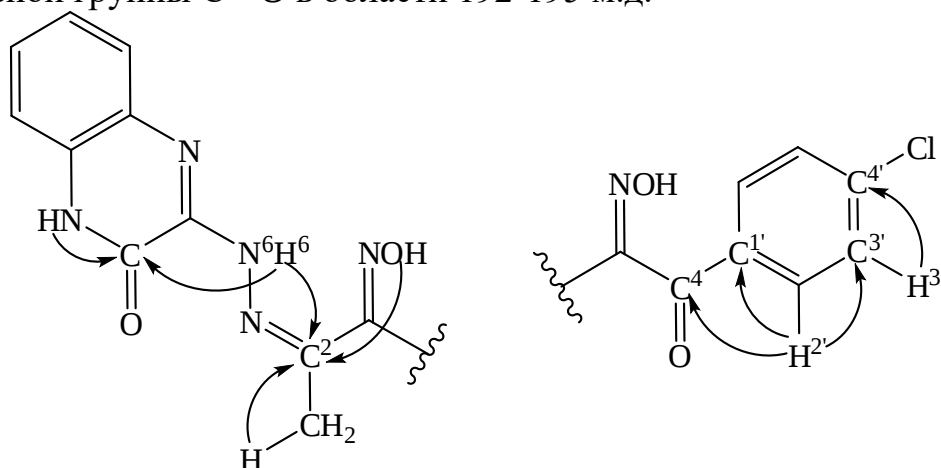
Проведение этой реакции с арилзамещёнными 2-гидроксиимино-1,3-дикетонами в данных условиях не привело к продукту циклоконденсации.

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

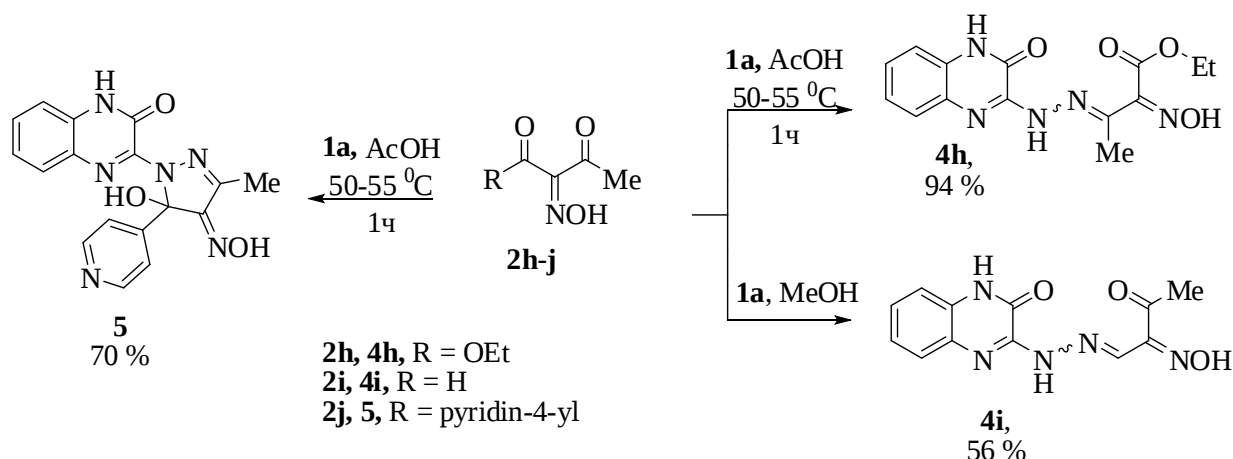


Гидразоны в процессе реакции выпадали в виде ярко-жёлтого осадка и легко отделялись фильтрованием. В ИК-спектрах впервые полученных гидразонов **4b-g** присутствуют полосы поглощения, характерные для гидроксимино- и карбонильных групп. Масс-спектры содержат пики молекулярных ионов высокой интенсивности. Анализ спектров ЯМР ¹H, ¹³C и двумерных спектров ¹H-¹H COSY, ¹H-¹³C HSQC, ¹H-¹⁵N HMBC, ¹H-¹³C HMBC в ДМСО-d₆ показал наличие двух наборов сигналов, обусловленных образованием E и Z изомеров гидразонов **4b-g** в соотношении 68:32 – 75:25.

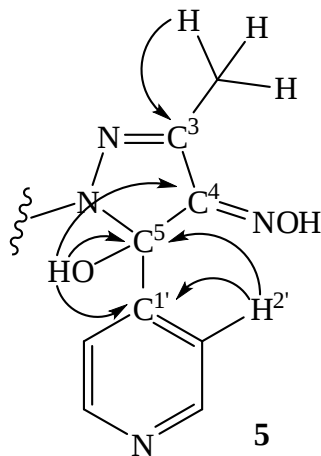
Реакция протекает по карбонильному атому углерода ацетильной группы соединений **2b-g**, что подтверждается наличием корреляций в спектре ¹H-¹³C HMBC соединений **4b-g** между сигналом углерода C²=N в области 150-160 м.д. и сигналами протонов метильной группы. Кроме того, в спектре ¹H-¹³C HMBC соединений **4b-g** сигнал протонов Н^{2'}, Н^{6'} арильного заместителя в формах основного и минорного изомера имеет корреляцию с сигналом углерода карбонильной группы C⁴=O в области 192-195 м.д.



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



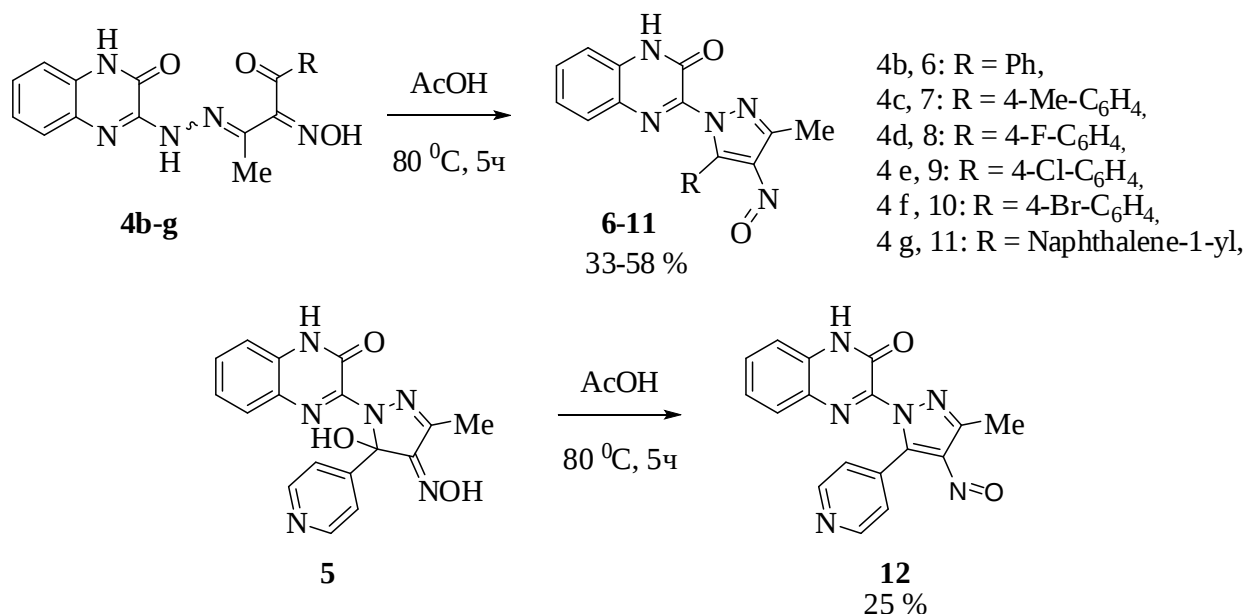
Применение более реакционноспособного 2-гидроксимино-1-(пиридин-4-ил)-1,3-бутандиона **2j** даёт 5-гидроксипиразолин **5**, о чем свидетельствует наличие в спектре ЯМР ^{13}C характерного сигнала sp^3 -гибридизованного атома углерода C^5 на 89.74 м.д., связанного с кислородом. Сигнал протона гидроксильной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



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

диметилсульфоксиде появились следовые количества нитрозопиразола. Добавление каталитических количеств хлороводородной, трифторуксусной или *p*-толуолсульфокислоты, а также доноров галогенных связей CBr_4 , J_2 в этаноле увеличило образование продукта циклоконденсации до 9-28 %, а наилучших результатов удалось добиться при синтезе в уксусной кислоте при 80°C в течение 5 ч. В этих условиях нам удалось впервые осуществить циклоконденсацию интермедиатов **4b-g**, **5** и получить ранее неизвестные *N*-хиноксалил-4-нитрозопиразолы **6-12**.

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



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

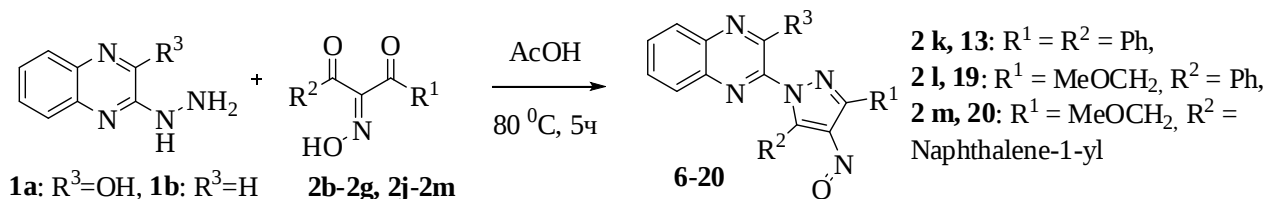


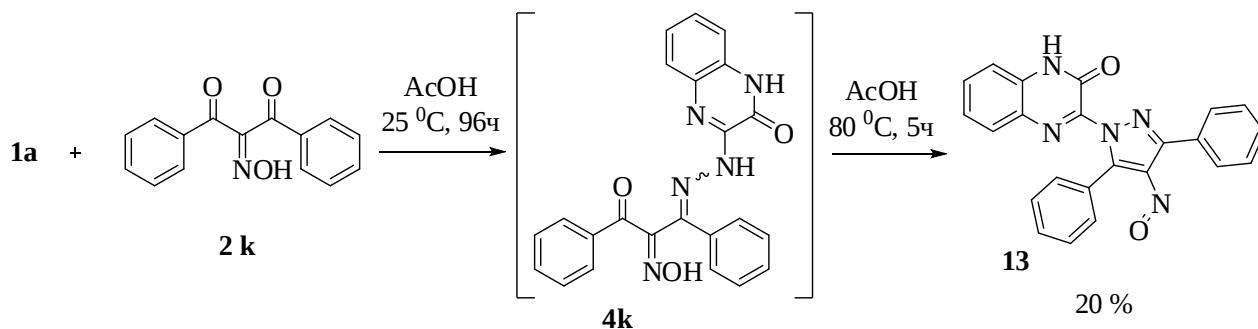
Таблица 1 – *N*-хиноксалил-4-нитрозопиразолы

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

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

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

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



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

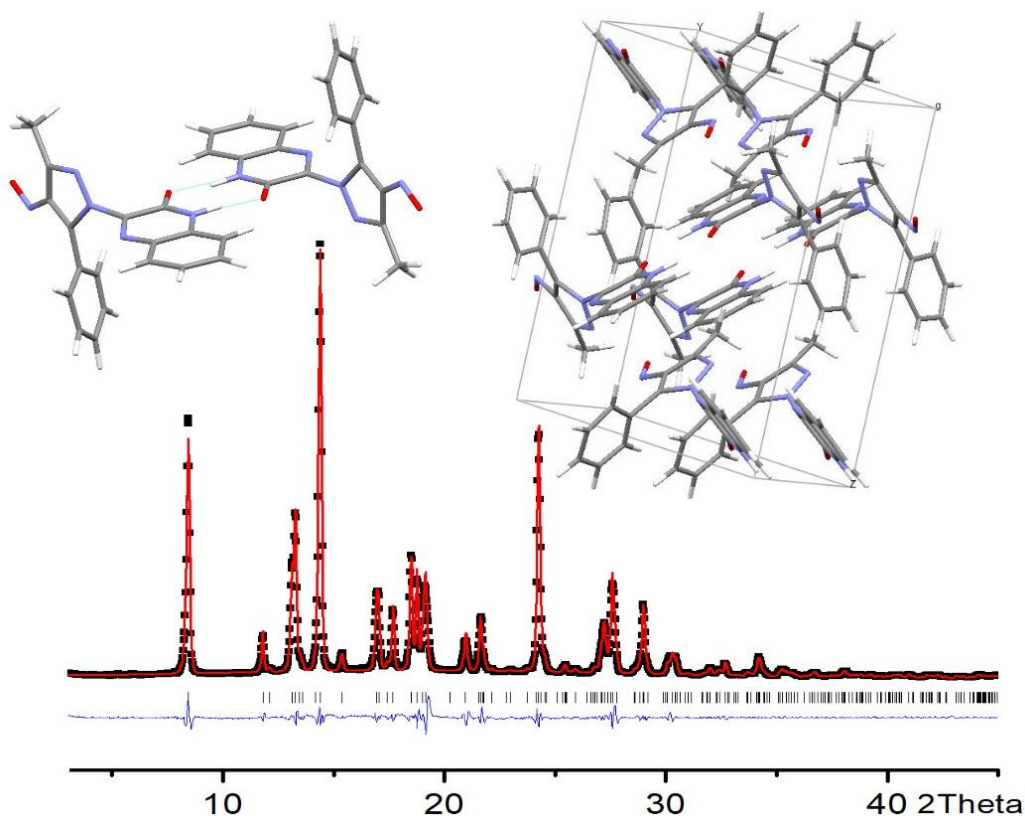
На электронных спектрах 5-арил-3-метилзамещённых нитропиразолов **6-11** в этаноле присутствуют максимумы поглощения в области 696-703 нм ($\epsilon = 47-58$), обусловленные $n \rightarrow \pi^*$ переходом неподелённой электронной пары нитрогруппы. Введение электронодефицитного пиридинового цикла в 5-е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

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

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

Химические сдвиги фтора в спектрах ЯМР ^{19}F нитропиразолов **8** (-109.30 м.д., DMCO-d_6) и **16** (-108.98 м.д., CDCl_3) имеют близкие значения и подтверждают структуру ранее неизвестных соединений.

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

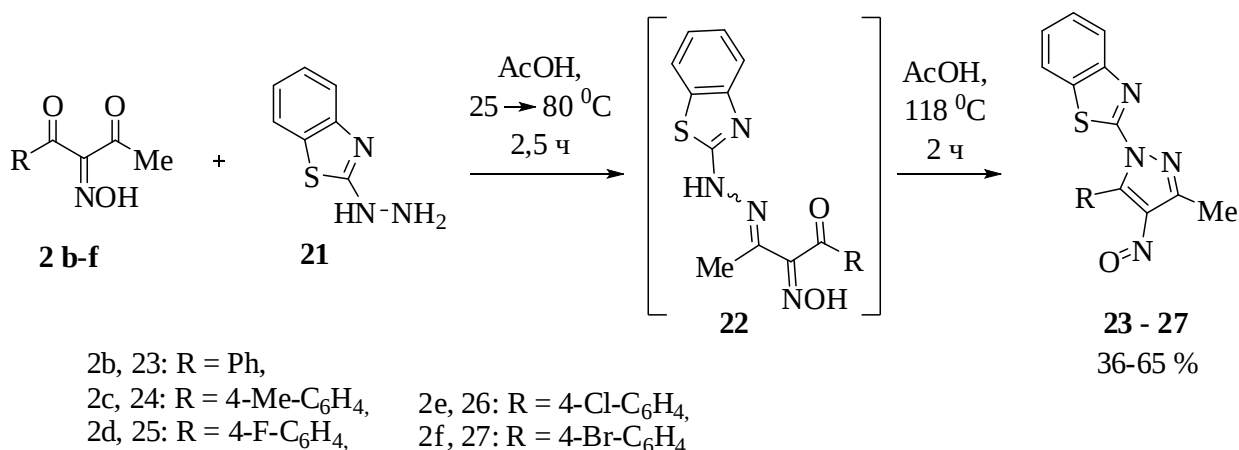


Таким образом, мы впервые исследовали взаимодействие гетарилгидразинов на примере гидразинилхиноксалинов с 2-гидроксимино-1,3-дикетонами. Получен ряд ранее неизвестных *N*-хиноксалил-4-нитрозопиразолов, которые содержат алкильные, метоксиметильные, различные карбо- и гетероарильные заместители. Установлено,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

2.2 Синтез *N*-бензотиазолилзамещённых 4-нитрозопиразолов.

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

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



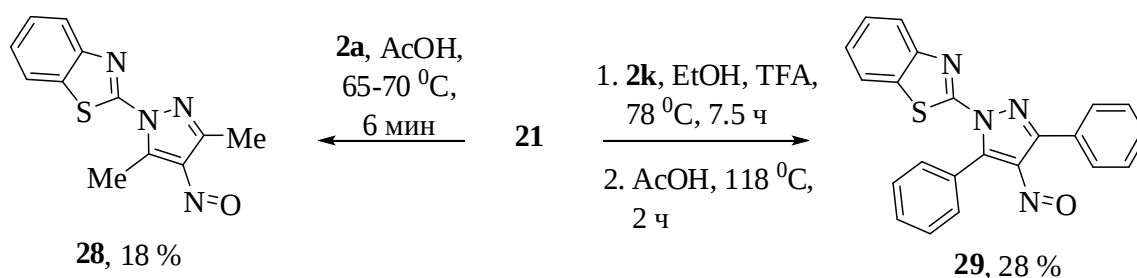
Важно отметить, что попытки синтезировать *N*-бензотиазолил-4-нитропиразолы **23 - 27** в кипящей АсОН в одну стадию, минуя выделение интермедиата **22**, приводили только к следовым количествам желаемых продуктов.

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

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

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

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



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

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

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

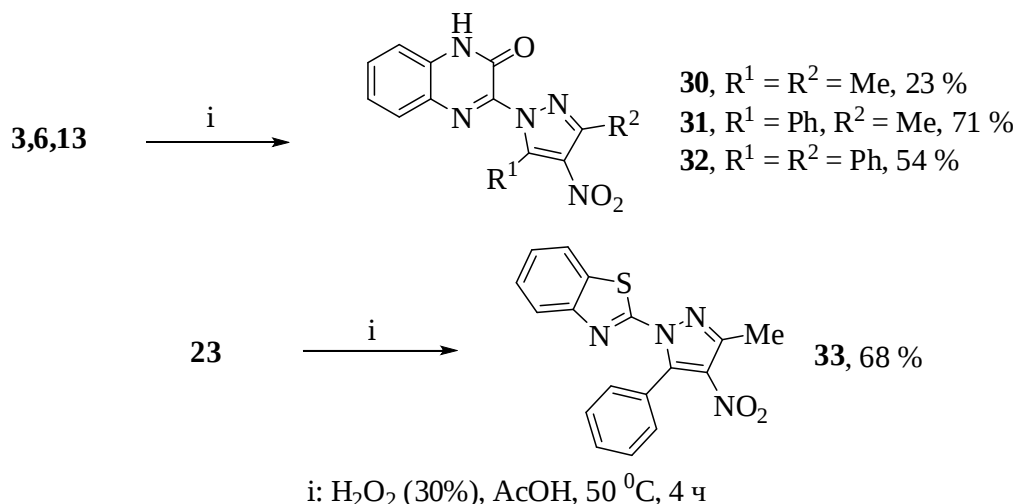
Таким образом, была впервые исследована циклоконденсация 2-гидразинилбензотиазола с 2-гидроксимино-1,3-дикетонами и получен ряд ранее неизвестных *N*-бензотиазолилзамещённых 4-нитропиразолов с различными заместителями в пиразольном ядре. Все синтезированные соединения представляют особый интерес в связи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

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

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

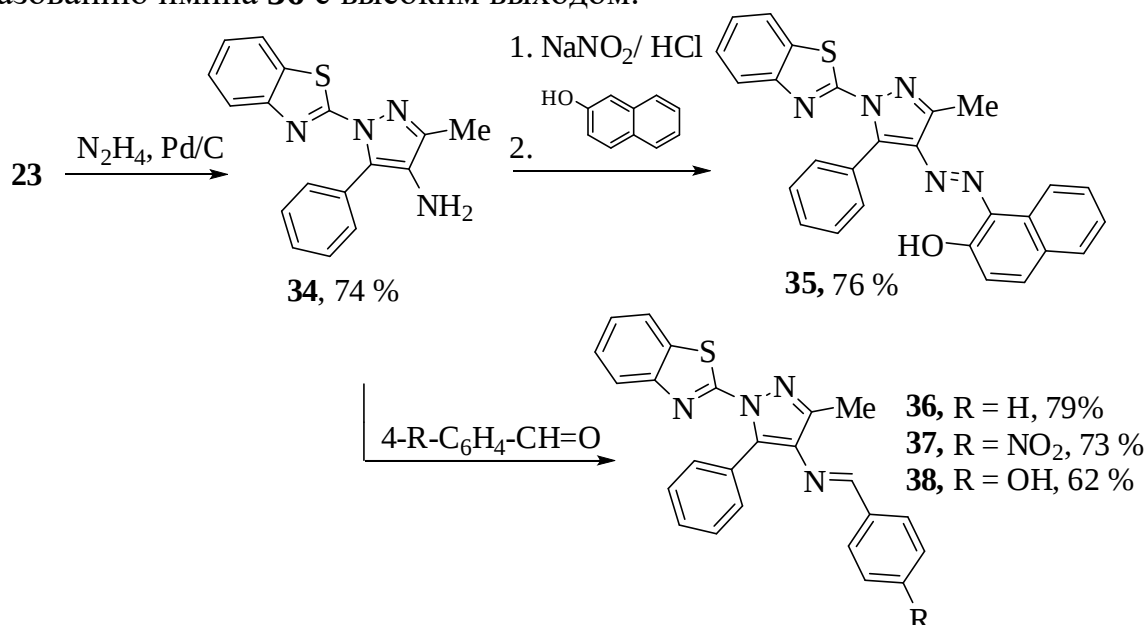
Синтез нитропроизводных в условиях окисления нитрозофенолов, а именно пероксидом водорода в присутствии NaWO₄ щелочного раствора *N*-хиноксалил-4-нитропиразола **6**, даёт сложную смесь соединений.

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



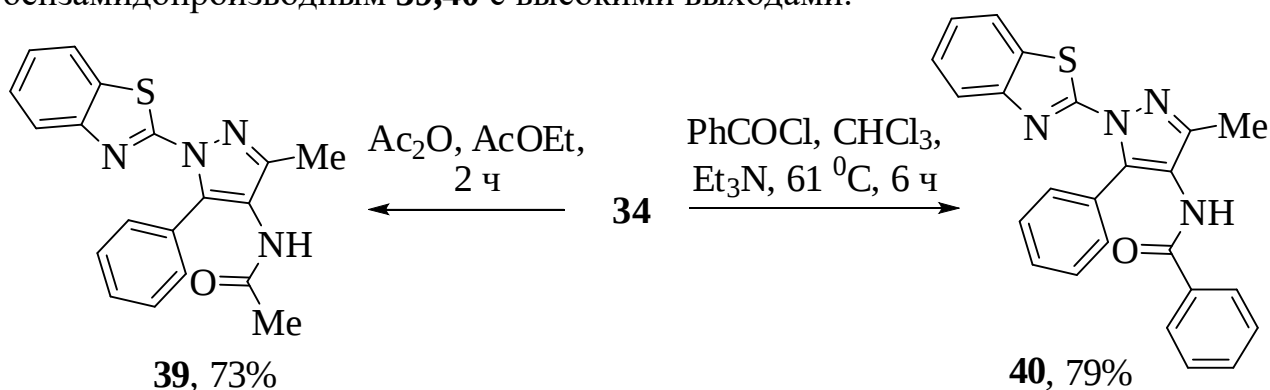
Восстановление 1-(бензотиазол-2-ил)-3-метил-4-нитрозо-5-фенилпиразола **23** удалось осуществить гидразингидратом в присутствии катализатора Pd/C до соответствующего аминопиразола **34** с высоким выходом. Полученный 1-гетарил-4-аминопипразол **34** успешно диазотируется нитритом натрия в соляной кислоте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

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



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

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



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

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

2.4 *N*-гетарилнитрозопиразолы – модификаторы полимерных материалов

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

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

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

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

Таблица 3 – Свойства адгезионных композиций на основе нитрозопиразола 3.

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

^[a]Пример 1: содержит 3.0 мас. % пиразола 3. Пример 2: содержит 5.0 мас. % пиразола 3. Пример 3: содержит 7.0 мас. % пиразола 3.

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

2.5 Антиоксидантная активность производных N-бензотиазолилпиразолов

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

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

Таблица 4 - Антиоксидантная активность новых бензотиазолилпиразолов^[a].

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

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

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

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

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

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

ВЫВОДЫ

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

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

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

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

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

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

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

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

Основные результаты диссертации опубликованы в следующих работах

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

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

3. Бобров, П.С. Новые производные N-бензотиазолилпиразола с выраженной антиоксидантной активностью / П.С. Бобров, Д.С. Аненко, И.П. Кодониди, И.Л. Абисалова, Е.О. Сергеева, Л.А. Саджая, И.В. Петерсон, Г.А. Субоч // Журн. Сиб. федер. ун-та. Химия. – 2022. – Т. 15, №4. – С. 496–506.
4. Пат. 2781891C1 RU, МПК C09J 123/08. Адгезионная композиция / Г.А. Субоч, С.И. Левченко, В.Р. Пен, П.С. Бобров; Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Сибирский государственный университет науки и технологий имени академика М.Ф. Решетнева" (СибГУ им. М.Ф. Решетнева). – № 2021138388; заявл. 21.12.2021; опубл. 19.10.2022. – 12 с.
5. Пат. 2784341C1 RU, МПК C08K 3/013. Клеевая композиция / Г.А. Субоч, С.И. Левченко, В.Р. Пен, П.С. Бобров; Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Сибирский государственный университет науки и технологий имени академика М.Ф. Решетнева" (СибГУ им. М.Ф. Решетнева). – № 2022111404; заявл. 26.04.2022; опубл. 23.11.2022. – 8 с.
6. Bobrov P.S. Cyclocondensation of 2-Hydroxyimino-1-(naphthalen-1-yl)butane-1,3-dione with Alkyl Hydrazines Leading to Substituted 4-Nitrosopyrazoles / P.S. Bobrov, S.D. Kirik, P.O. Krasnov, A.V. Lyubyashkin, G.A. Suboch, M.S. Tovbis // ChemistrySelect. – 2020. – V. 5. – P. 8289–8294.
7. Bobrov P.S. Facile synthesis and sulfonylation of 4-aminopyrazoles / Bobrova A.V., Krasnov P.O., Povarov I. G., Bobrov P.S., Lyubyashkin A. V., Suboch G. A., Tovbis M. S. // J. Mol. Struct. – 2021. – V. 1230. – Art. № 129912.
8. Бобров П.С. Синтез и свойства бензотиазолилзамещенных нитрозопиразолов / П.С. Бобров, Я.И. Агеев, Д.К. Нижибовская, Г.А. Субоч // Материалы XXIII Международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых «Химия и химическая технология в XXI веке» имени выдающихся химиков Л.П. Кулёва и Н.М. Кижнера. – Томск, 2022. – Т. 1. С. 207-208.
9. Бобров П.С. Прогноз противовоспалительной активности и целенаправленный синтез производных бензотиазолилпиразола / П.С. Бобров, Д.С. Аненко, А.П. Кодониди, Г.А. Субоч // Фармацевтическое дело и технология лекарств. – 2022. – № 1. – С. 9-16.
10. Бобров П.С. Циклоконденсация изонитрозоацетилацетона с 3-гидразиноксалин-2-олом / П.С. Бобров, А.В. Андреева, А.В. Любяшкин, Г.А. Субоч // Молодые ученые в решении актуальных проблем науки [Электронный ресурс] : сб. материалов Всерос. науч.-практ. конф. студентов, аспирантов и молодых ученых с междунар. участием – Электрон. текстовые дан. СибГУ им. М. Ф. Решетнева. – Красноярск, 2018. – С. 260-262.
11. Бобров П.С. Изучение взаимодействия 3-гидразинилхиноксалин-2(1H)-она с 2-гидроксиимино-1-(4-хлорфенил)-бутан-1,3-дионом / П.С. Бобров,

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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