

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

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Томск – 2019

Работа выполнена на кафедре органической химии и технологии органических веществ Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный университет науки и технологий имени академика М.Ф. Решетнева» (г. Красноярск).

Научный руководитель: доктор химических наук, профессор **Товбис Михаил Семенович**

Официальные оппоненты: **Клюев Михаил Васильевич**, доктор химических наук, профессор, профессор кафедры органической и физической химии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ивановский государственный университет» (г. Иваново)

Василевский Сергей Францевич, доктор химических наук, профессор, руководитель группы спин-меченых и ацетиленовых соединений Института химической кинетики и горения им. В.В. Воеводского СО РАН (г. Новосибирск).

Защита состоится 21.06.2019 г. в __ часов на заседании диссертационного совета ДС.ТПУ.09 при федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Национальный исследовательский Томский политехнический университет» по адресу: 634050, г. Томск, пр. Ленина, 43а, 2-й корпус ТПУ, Малая химическая аудитория.

С диссертацией можно ознакомиться в Научно-технической библиотеке ФГАОУ ВО НИ ТПУ по адресу: 634050, г. Томск, ул. Белинского, 55 и на сайте dis.tpu.ru.

Автореферат разослан « » 2019 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета ДС.ТПУ.09



Кузнецова А.С.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы. 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, в сельском хозяйстве производные пиразола зарекомендовали себя в качестве хороших гербицидов и пестицидов. В состав некоторых красителей, применяемых в пищевой промышленности, также входит фрагмент пиразола. Имеются и сведения об использовании производных пиразола в качестве присадок к моторным топливам.

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-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.

Научная новизна. Впервые получен ряд нитрозопиразолов, содержащих одновременно алкоксиметильные и фенильные либо нафтильные заместители. При восстановлении синтезированных 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 нитрозопиразолы 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.

Личный вклад автора заключается в планировании и проведении синтеза ранее неизвестных соединений, изучении их реакционной способности, анализе и интерпретации спектральных данных, подтверждающих структуру соединений, оформлении по теме исследования статей и материалов конференций и патентование результатов.

Апробация работы. Результаты работы доложены на следующих конференциях и конкурсах: Всероссийский конкурс научно-исследовательских работ студентов, аспирантов и молодых ученых «Шаг в науку» (г. Томск, 2017 г.), Всероссийская научно-практическая конференция «Лесной и химический комплексы – проблемы и решения». (г. Красноярск, 2015 г., 2016 г., 2017 г.), Всероссийская конференция с международным участием «Молодые ученые в решении актуальных проблем науки» (г. Красноярск 2015 г., 2016 г., 2017 г., 2018 г.), Международная научно-практическая конференция, посвященная памяти генерального конструктора ракетно-космических систем, академика М.Ф. Решетнева «Решетневские чтения» (г. Красноярск, 2016 г., 2017 г.), выигран конкурс на Госпремию Красноярского края в области образования и науки среди аспирантов (г. Красноярск 2017 г.), XI Межрегиональная научно-

практическая конференция, посвященная памяти 150-летия Российского химического общества им. Д.М. Менделеева «Химическая наука и образование Красноярья» (г. Красноярск, 2018 г.), XIX Международная научно-практическая конференция имени профессора Л.П. Кулёва студентов и молодых ученых «Химия и химическая технология в XXI веке» (г. Томск, 2018 г.).

Публикации. По результатам исследования опубликовано 25 статей в журналах различного уровня, в том числе 6 статей в журналах, входящих в перечень ВАК (из них 3 в базы цитирования Web of Science и Scopus), получен 1 патент РФ.

Структура диссертации. Диссертация состоит из введения, литературного обзора по теме исследования, трех глав обсуждения результатов, главы описания эксперимента, выводов и списка цитируемой литературы. Материалы диссертации изложены на 133 страницах и включают в себя 12 таблиц, 68 рисунка и 28 схем. Список литературы содержит 126 наименований.

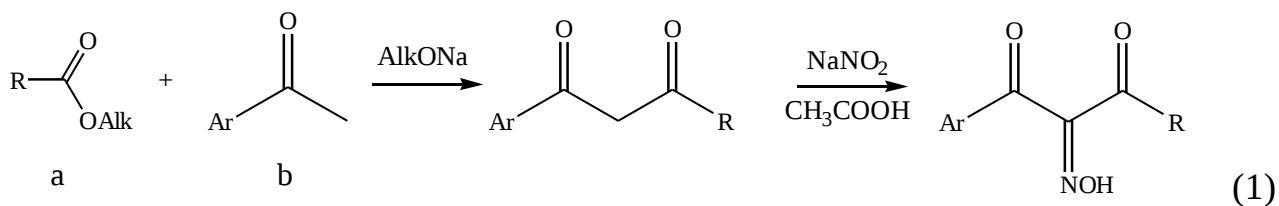
ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

В главе 1 - литературном обзоре – рассмотрены существующие методы получения, строение и химические свойства известных замещенных нитрозо- и аминопиразолов.

Глава 2 обсуждения результатов посвящена получению дикетонов, описано их нитрозирование и циклизация впервые полученных изонитрозодикетонов с гидразингидратом с образованием арилзамещенных 4-нитрозопиразолов.

В результате сложноэфирной конденсации Кляйзена между алкиловыми эфирами алкоксиуксусных кислот (а) и ацетиларенами (b), проводимой над алкоголями натрия в абсолютном диэтиловом эфире, были получены дикетоны различного строения, некоторые из них синтезированы впервые.

Полученные дикетоны подвергали воздействию нитрита натрия в ледяной уксусной кислоте. При этом был получен ряд ранее неизвестных изонитрозодикетонов. Синтез изонитрозодикетонов представлен на схеме 1.



$\text{R} = \text{CH}_2\text{OCH}_3$

Ia $\text{Ar} = \text{C}_6\text{H}_5$ ($\eta = 46\%$);

Ib $\text{Ar} = (\beta)\text{-C}_{10}\text{H}_7$ ($\eta = 88\%$);

Iв $\text{Ar} = (\alpha)\text{-C}_{10}\text{H}_7$ ($\eta = 86\%$);

Iг $\text{Ar} = n\text{-BrC}_6\text{H}_4$ ($\eta = 70\%$);

Iд $\text{Ar} = n\text{-ClC}_6\text{H}_4$ ($\eta = 68\%$).

На схеме 1 и далее в таблицах жирным шрифтом выделены впервые синтезированные соединения.

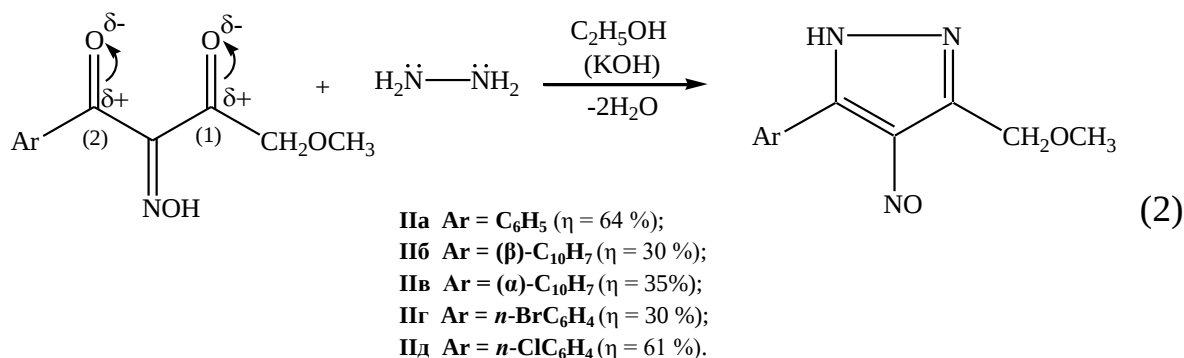
Строение впервые полученных изонитрозосоединений было доказано на основании данных спектрального анализа. В ЯМР ^1H спектрах присутствуют синглеты метильной (3.34 м.д.) и метиленовой (4.8 м.д.) групп, мультиплет в области от 7-8 м.д., соответствующий протонам арильных заместителей. Сигнал с химическим сдвигом в области 13.3 – протон оксимной группы. В инфракрасных спектрах отчетливо видны полосы поглощения в области 1600 см^{-1} , принадлежащие карбонильным группам. Физико-химические характеристики синтезированных изонитрозодикетонов представлены в таблице 1.

Таблица 1

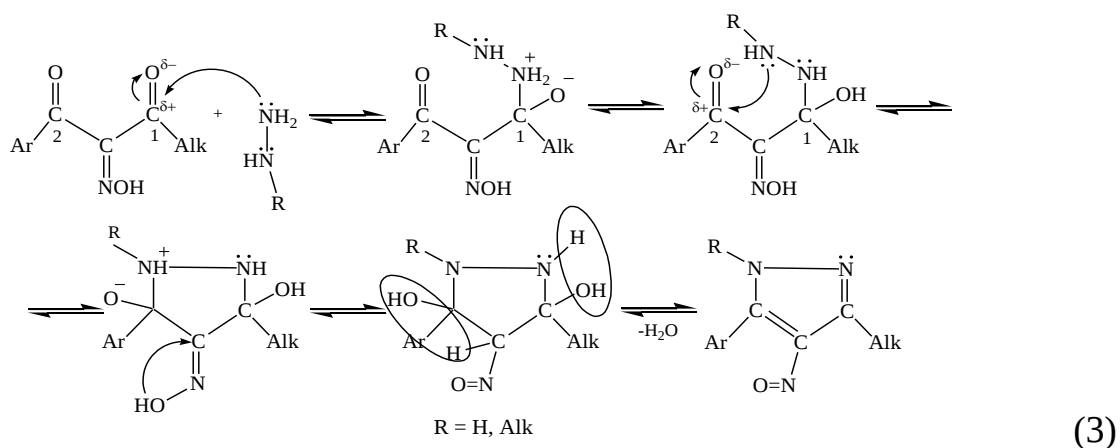
Физико-химические характеристики изонитрозодикетонов

№	$T_{\text{пл.}}, ^\circ\text{C}$	η , %	ЯМР ^1H , δ , м.д.	Масс-спектр, m/z (Иотн, %) (элементный анализ, %)	ИК ν , см^{-1}
Ia	129-130	46	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: C 59.35; H 4.78; N 6.25. $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{NO}_4$.) Вычислено: C 59.73; H 5.01; N 6.33).	1668 (C=O), 1703 (C=O), 1117 (COC).
Iб	168-170	88	3.36 с (3H, CH_3), 4.8 с (2H, CH_2O), 7.64-8.43 м (7H _{аром.}), 13.29 с (1H, NOH).	271 (13) $[\text{M}]^+$, 239 (12), 155 (100), 127 (75).	1672 ($\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$), 1695 (Ar-C=O).
Iв	152-153	86	3.33 с (3H, CH_3), 4.72 с (2H, CH_2), 7.63–9.07 м (7H _{аром.}).	271 (5) $[\text{M}]^+$, 254 (25), 155 (100), 127 (95), 45 (97).	1709 (C=O), 1649 (C=N), 1539 (N=O).
Iг	159-160	70	3.50 с (3H, CH_3), 4.65 с (2H, CH_2), 7.67–8.16 м (4H _{аром.}).	300 (15), 284 (100), 272 (41), 219 (92).	1675 ($\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$), 1703 (Ar-C=O).
Id	135-136	68	3.24 с (3H, CH_3), 4.72 с (2H, CH_2), 7.66–7.85 м (4H _{аром.}), 13.19 с (1H, NOH).	257 (23), 229 (82), 115 (100), 49 (15).	1671($\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$), 836 (C-Cl).

Ключевой стадией синтеза является реакция циклоконденсации изонитрозодикетонов с гидразингидратом с образованием ранее неизвестных нитрозопиразолов. Реакцию проводили в водно-щелочном растворе, однако лучшие выходы были достигнуты при использовании этанола в качестве растворителя. После выделения получали замещенные 4-нитрозопиразолы в виде зеленых кристаллов с четкими температурами плавления (схема 2).



Механизм реакции, очевидно, представляет собой последовательную нуклеофильную атаку неподделенными электронными парами атомов азота молекулы гидразингидрата либо алкилгидразина поочередно по двум карбонильным атомам углерода изонитрозодикетона с последующей ароматизацией системы благодаря отщеплению молекул воды (схема 3). В первую очередь, вероятно, происходит преимущественная атака по карбонильной группе (1), что можно объяснить меньшей реакционной способностью карбонильной группы, связанной с ароматическим ядром.



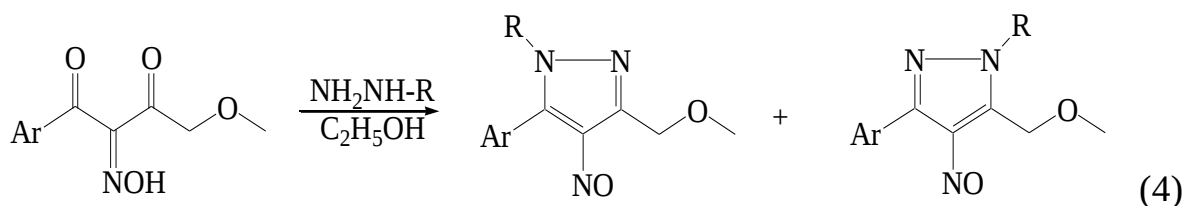
Строение ранее неизвестных нитрозопиразолов подтверждено ЯМР ¹H спектрами, в которых присутствуют сигналы 3.4 м.д. и 4.4 м.д. принадлежащие протонам метильной и метиленовой групп соответственно. Кроме того, в области слабого поля всегда присутствует сигнал атома водорода, связанного с атомом азота пиразольного цикла. В электронных спектрах в области 680 нм присутствует максимум поглощения, обусловленный переходом электронов неподделенной пары атома азота с несвязывающей на π-разрыхляющую орбиталь (n→π* переход). ИК спектры соединений подтверждают полноту протекания реакции отсутствием полос поглощения в области 1600 см⁻¹, характерных для карбонильных групп. Характеристики нитрозопиразолов приведены в таблице 2.

Таблица 2

Физико-химические характеристики нитропиразолов

№	T _{пл.} , °C	η, %	ЯМР ¹ H, δ, м.д.	Масс-спектр, m/z (Iотн, %) (элементный анализ, %)	УФ, λ _{макс.} , нм (ε)
Па	128–130	64	3.34 с (3H, CH ₃), 4.38 с (2H, CH ₂), 7.6–8.24 м (5H _{аром.}), 14.26 с (1H, NH).	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).	685 (55).
Пб	125–127	30	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).	267 (95.10) [M] ⁺ , 153 (100), 127 (52.85), 45 (28.53).	686 (63).
Пв	масло	35	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).	267 (98.24) [M] ⁺ , 153 (100), 127 (60.87), 45 (25.43).	685 (25).
Пг	140–141	30	3.55 с (3H, CH ₃), 4.49 с (2H, CH ₂), 7.69–8.35 м (4H _{аром.}), 10.53 с (1H, NH).	297 (100), 295 (97.90), 183(36.24), 126 (16.22).	686 (63).
Пд	145–146	61	3.37 с (3H, CH ₃), 4.41 с (2H, CH ₂), 7.67–8.29 м (4H _{аром.}), 14.29 с (1H, NH).	251 (100), 253 (34.23), 137 (30.03), 45 (9.81).	685 (55).

В случае конденсации изонитрозодикетонов, содержащих фенильные заместители (**Пе,ж,и**) с алкилгидразинами теоретически могла образовываться смесь двух изомеров, в которых алкильная группа может располагаться при разных атомах азота пиразольного кольца (схема 4).



Пе Ar = C₆H₅ R = n-C₃H₇ (η = 25%);

Пж Ar = C₆H₅ R = CH₃ (η = 30%);

Пз Ar = (α)-C₁₀H₇, R = CH₃ (η = 27 %).

Пи Ar = (α)-C₁₀H₇, R = C₂H₅ (η = 25 %).

Пк Ar = C₆H₅, R = i-C₃H₇ (η = 45%);

Пл Ar = (α)-C₁₀H₇, R = i-C₃H₇ (η = 77 %)

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 нитрозогруппы, имеющей поглощение в области 680 нм в электронных спектрах.

Замена фенильного заместителя на 1-нафтильный (**Пз**, **Пк**) также приводила к образованию лишь одного продукта с N-алкильной группой,

расположенной ближе к нафталиновому заместителю, что подтверждается данными ЯМР ^1H спектров. Такое направление циклизации соответствует схеме (3), по которой карбонильная группа, удаленная от арильного заместителя, первая подвергается нуклеофильной атаке.

Физико-химические характеристики некоторых N-алкилзамещенных нитрозометоксиметилпиразолов с 1-нафтильным либо фенильным заместителями представлены в таблице 3.

Таблица 3

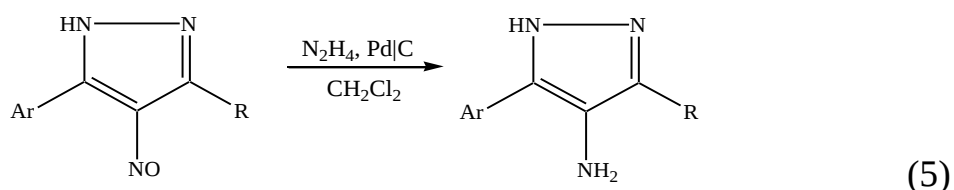
Физико-химические характеристики 1-алкилнитрозопиразолов

№	ЯМР ^1H , δ , м.д.	ИК, ν , см^{-1}	УФ, $\lambda_{\text{макс.}}$, нм (ϵ)
Жидкое агрегатное состояние			
Пе	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.}).	768 (C_6H_5), 1100 (CH_2OCH_3), 1386 (NO).	678 (43).
Пж	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.}).	770 (C_6H_5), 1112 (CH_2OCH_3), 1380 (NO).	678 (60).
Пз	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.}).	798 (C_{10}H_7), 1096 (CH_2OCH_3), 1345 (CH_3).	683 (54).
Пи	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).
Твердое агрегатное состояние			
Пк	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.}).	766 (C_6H_5), 1100 (CH_2OCH_3), 1377 (NO).	678 (44).
Пл	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.}).	798 (C_{10}H_7), 1113 (CH_2OCH_3), 1386 (NO).	682 (58).

В главе 3 обсуждения результатов представлены данные по восстановлению нитрозопиразолов в амины. Рассмотрена способность аминов вступать в реакции с ацилирующими агентами. На основании квантово-химического расчета подтверждено строение полученных ацилированных арилзамещенных аминопиразолов.

Одним из перспективных направлений данной работы является стадия превращения нитрозопиразолов в амины. Наличие аминокруппы в соединениях открывает широчайшие возможности для дальнейших синтетических превращений и позволяет легко провести модификацию молекулы различными способами.

Реакцию восстановления осуществляли в среде хлористого метилена. В качестве восстановителя применяли гидразингидрат и каталитическое количество палладия на угле (0,7 %), схема 5. Визуально реакция прекращается после полного исчезновения зеленой окраски. В результате мягкого восстановления получают соответствующие амины с выходами, близкими к количественным. Характеристики 4-аминопиразолов представлены в таблице 4.



IIIa Ar = C₆H₅, R = CH₂OCH₃ (η = 87 %);
 IIIб Ar = (β)-C₁₀H₇, R = CH₂OCH₃ (η = 79 %);
 IIIв Ar = C₆H₅, R = CH₂OC₂H₅ (η = 73 %);
 IIIг Ar = (β)-C₁₀H₇, R = CH₂OC₂H₅ (η = 87 %);
 IIIд Ar = (β)-C₁₀H₇, R = CH₃ (η = 90 %);

Таблица 4

Физико-химические характеристики аминопиразолов

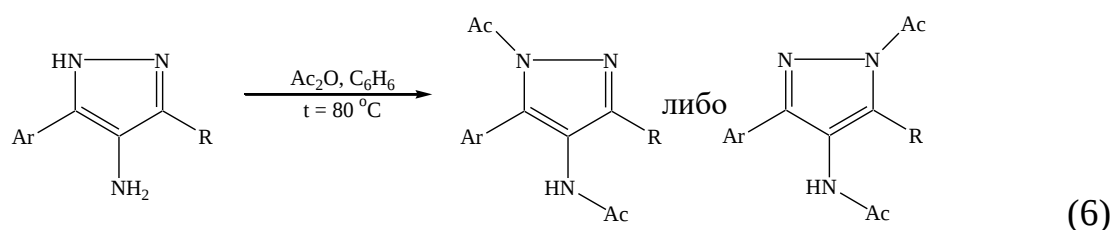
№	T _{пл.} , °C	η, %	ЯМР ¹ H δ, м.д.	Масс-спектр, m/z (I _{отн.} , %) (элементный анализ)	УФ, λ _{макс.} , нм (ε)
IIIa	89–90	87	3.26 с (3H, CH ₃), 3.93 с (2H, CH ₂), 7.24–7.8 м (5H _{аром.}), 4.39 с (2H, NH ₂), 12.4 с (1H, NH).	(Найдено: С 64,16; Н 6,32; N 20,29. С ₁₁ H ₁₃ N ₃ O. Вычислено: С 65,01; Н 6,45; N 20,68).	204 (4340), 279 (3920).
IIIб	117-120	79	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).	253 (100) [M] ⁺ , 222 (18.52), 192 (74.07), 154 (36.54), 127 (29.13) 45 (16.92).	303 (8680).
IIIв	89-90	73	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), 7.26–7.8 м (5H _{аром.}), 12.46 с (1H, NH).	(Найдено: С 66,43; Н 6,72; N 19,27. С ₁₂ H ₁₅ N ₃ O. Вычислено: С 66,34; Н 6,96; N 19,34).	204 (4340), 279 (3920).
IIIг	112-113	87	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.}), 12.57 с (1H, NH).	(Найдено: С 71,09; Н 6,21; N 15,19. С ₁₆ H ₁₇ N ₃ O. Вычислено: С 71,89; Н 6,41; N 15,72).	231 (4510), 303 (4030).
IIIд	95-96	90	2.16 с (3H, CH ₃), 3.9 с (2H, NH ₂), 7.46-7.24 м (7H _{аром.}), 12.21 с (1H, NH).	223 (96) [M] ⁺ , 155 (56), 154 (100), 127 (78), 112 (21), 77 (22), 70 (37).	230 (4440), 280 (3920).

В спектрах ЯМР ¹H присутствуют характерные сигналы протона пиразольного кольца в области 12 м.д. (синглет), мультиплеты арильных

заместителей в области от 7 до 8 м.д., синглеты аминогруппы и атомов водорода в составе метоксиметильной группировки.

В системе аминопиразола содержится два нуклеофильных центра, благодаря которым молекула может вступать в реакции с электрофильными агентами. В рамках данной работы были исследованы реакции ацилирования аминопиразолов уксусным ангидридом и хлорацетилхлоридом. В качестве малополярных апротонных растворителей применяли бензол либо толуол.

В результате ацетилирования (схема 6) получали белые кристаллы бис(ацетил)аминопиразолов с метильным или алкоксиметильными заместителями в положении 3 и арильными заместителями в положении 5, характеристики которых приведены в таблице 5.



IVa Ar = C₆H₅, R = CH₂OCH₃ (η = 38 %);
IVб Ar = (β)C₁₀H₇, R = CH₂OCH₃ (η = 35 %);
IVв Ar = C₆H₅, R = CH₂OC₂H₅ (η = 63 %);
IVг Ar = (β)C₁₀H₇, R = CH₂OC₂H₅ (η = 63 %);
IVд Ar = (β)C₁₀H₇, R = CH₃ (η = 85 %).

Таблица 5

Физико-химические характеристики ацетилированных аминопиразолов

№	T _{пл.} , °C	η, %	ЯМР ¹ H, δ, м.д.	ИК, ν, см ⁻¹
IVa	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).
IVб	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).	1654, 1740 (C=O).
IVв	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).
IVг	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).
IVд	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).

ЯМР ^1H спектр N-[1-ацетил-5-(метоксиметил)-3-фенил-1Н-пиразол-4-ил]ацетамида приведен на рисунке 3.

В области сильного поля ЯМР ^1H спектра присутствуют следующие синглеты: сигнал с хим.сдвигом δ 2.04 м.д. соответствует трем протонам ацетильного заместителя, связанного с аминогруппой, сигнал с хим.сдвигом δ 2.70 м.д. относится к атомам водорода ацетогруппы при пиразольном кольце, δ 3.24 м.д. – протоны метильной группы в составе метоксиметильного заместителя. В области δ 4.56 м.д. сигнал двух протонов метиленовой группы. Область δ 7.45 м.д. – 7.77 м.д. – протоны фенильного заместителя. В области слабого поля присутствует синглет (δ 9.64), который принадлежит протону аминогруппы.

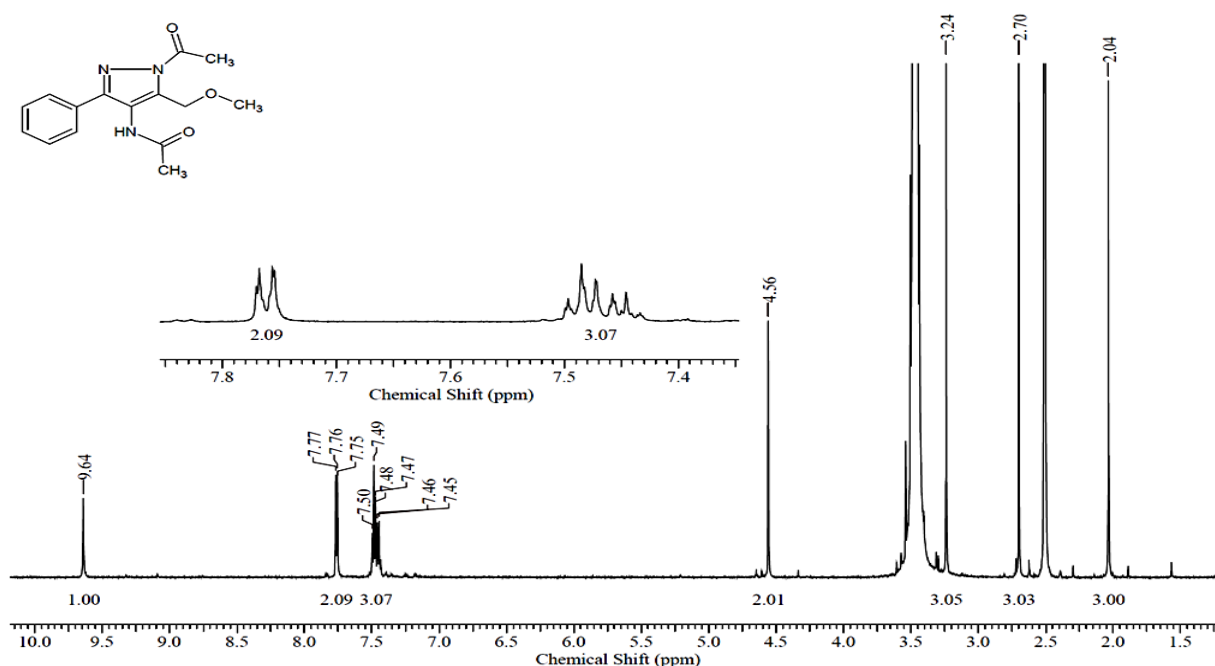


Рисунок 3 – ЯМР ^1H спектр N-[1-ацетил-5-(метоксиметил)-3-фенил-1Н-пиразол-4-ил]ацетамида

Особый препаративный интерес представляет реакция введения хлорацетильного фрагмента в молекулу аминопиразола, так как это дает возможность замещения хлора на различные нуклеофильные частицы (схема 7).

В ходе исследований было установлено, что при проведении синтеза при эквимольном соотношении реагентов хлорацетильная группа замещает атом водорода в более реакционноспособной аминогруппе с образованием ранее неизвестных хлорацетилпроизводных 4-амино-1Н-пиразолов. Подобное поведение можно объяснить большей активностью неподеленной электронной пары азота аминогруппы в реакциях нуклеофильного присоединения-отщепления. Однако при проведении реакции с избытком ацилирующего агента и в присутствии пиридина впервые были выделены бис(хлорацетил)-3-метоксиметил-5-арил-1Н-аминопиразолы. Пиридин в этой реакции выполняет

роль основного агента, образуя с выделяющимся хлороводородом пиридиний хлорид. В таблице 6 представлены физико-химические характеристики хлорацетилованных аминопиразолов.

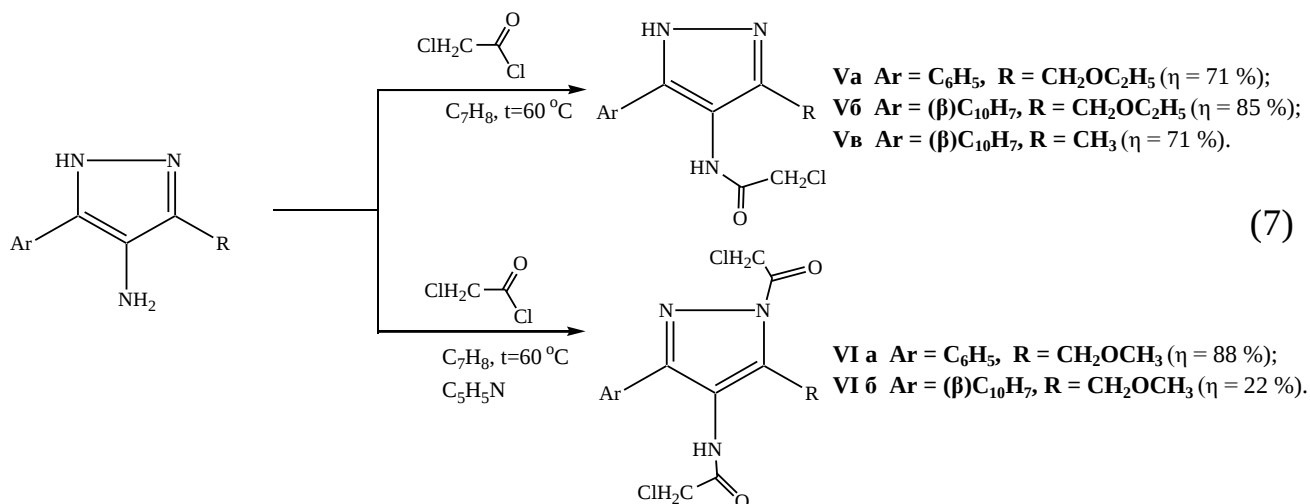


Таблица 6
Физико-химические характеристики хлорацетилованных аминопиразолов

№	T _{пл.} , °C	η, %	ЯМР ¹ H, δ, м.д.	ИК, ν, см ⁻¹
Va	169-170	71	1.12 т (3H, CH ₂ CH ₃), 3.45 к (2H, CH ₂ CH ₃), 4.25 с (2H, CH ₂ O), 4.31 с (2H, CH ₂ Cl), 7.31–7.70 м (5H _{аром.}), 9.70 с (1H, NHCO), 13.09 с (1H, NHN).	3220 (NHC), 3180 (NHN), 1665 (C=O), 1087 (COC), 741 (Cl)
Vб	190-191	85	1.13 т (3H, CH ₂ CH ₃), 3.47 к (2H, CH ₂ CH ₃), 4.29 с (2H, CH ₂ O), 4.37 с (2H, CH ₂ Cl), 7.53–8.20 м (7H _{аром.}), 9.84 с (1H, NHCO), 13.24 с (1H, NHN).	3220 (NHC), 3180 (NHN), 1665 (C=O), 1100 (COC), 752 (Cl)
Vв	173-174	71	2.12 т (3H, CH ₃), 4.3 с (2H, CH ₂ Cl), 4.31 с (2H, CH ₂ Cl), 7.5–8.19 м (7H _{аром.}), 9.76 с (1H, NHCO), 13.00 с (1H, NHN).	3220 (NHC), 3190 (NH-N), 1684 (C=O), 764 (Cl)
VIa	144-145	88	3.27 с (3H, CH ₃), 4.32 с (2H, CH ₂ O), 4.61 с (2H, NHCOCH ₂ Cl), 5.30 с (2H, NCOCH ₂ Cl), 7.48–7.80 м (5H _{аром.}), 10.12 с (1H, NH).	1670.83, 1748.47 (C=O)
VIб	176-178	22	3.29 с (3H, CH ₃), 4.36 с (2H, CH ₂ O), 4.65 с (2H, NHCOCH ₂ Cl), 5.36 с (2H, NCOCH ₂ Cl), 7.59–8.35 м (7H _{аром.}), 10.23 с (1H, NH).	1679, 1756.64 (C=O)

ЯМР ^1H спектр N-[5-(метоксиметил)-3-фенил-1-(хлорацетил)-1Н-пиразол-4-ил]-2-хлорацетамида представлен на рисунке 4.

В спектре ЯМР ^1H сигналы с химсдвигом δ 3.27 м.д. и δ 4.32 м.д. в виде синглетов принадлежат протонам метильной и метиленовой группам в составе метоксиметильного заместителя. Синглет с химсдвигом δ 4.61 м.д. соответствует протонам метиленовой группы хлорацетильного заместителя при аминогруппе, а синглет с химсдвигом δ 5.30 м.д. – метиленовая группа хлорацетильного заместителя при пиразольном кольце. Сигналы в области δ 7.48 м.д. – 7.80 м.д. в виде мультиплета характерны для протонов фенильного кольца. Синглет с химсдвигом δ 10.12 м.д. протон аминогруппы.

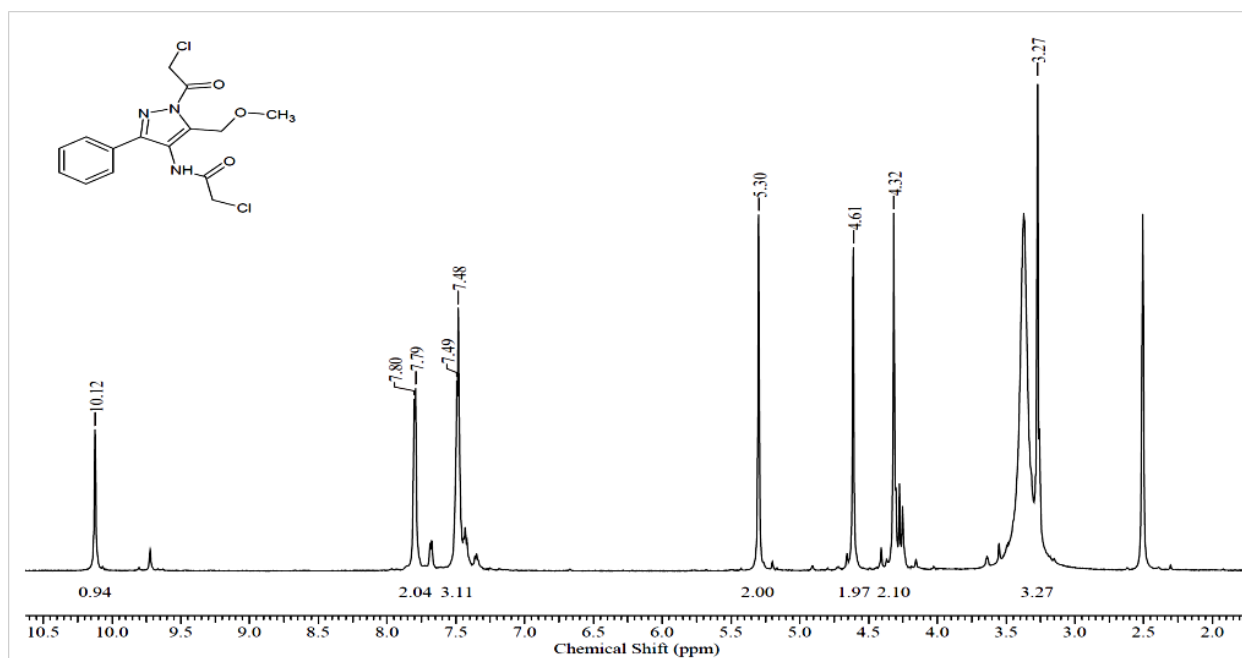


Рисунок 4 – ЯМР ^1H спектр N-[5-(метоксиметил)-3-фенил-1-(хлорацетил)-1Н-пиразол-4-ил]-2-хлорацетамида

Известно, что атом водорода пиразольного кольца склонен к переходу между двумя атомами азота с образованием двух равновесных таутомерных форм (рисунок 5). Это подтверждается появлением двух сигналов протонов атома азота в области слабого поля (12.5 и 12.6 м.д.) в ЯМР ^1H спектрах для всех 4-амино-3(5)-метоксиметил-5(3)-арил-1Н-пиразолов.

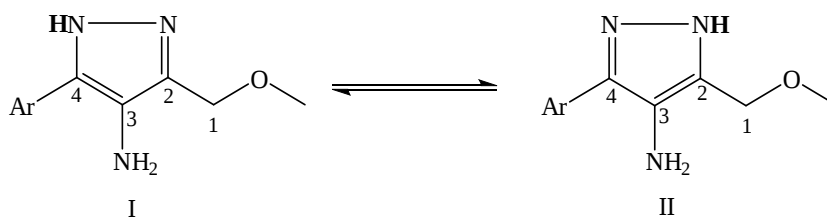


Рисунок 5 – Таутомерное равновесие в замещенных аминопиразолах **IIIa** и **IIIб**

Квантово-химические расчеты показали, что исходные аминопиразолы имеют неплоское строение. Ароматический заместитель значительно повернут относительно пиразольного кольца, алкоксиметильный заместитель также выходит из плоскости пиразольного ядра. Значение торсионных углов для нитропиразолов с фенильным и 2-нафтильным заместителями представлены в таблице 7.

Таблица 7

Значения некоторых торсионных углов в структурах соединений **IIIa** и **IIIб**

Соединение	IIIa		IIIб	
Таутомер	1	2	1	2
ОС ₁ С ₂ С ₃ , градусы	-45,0	-47,7	-44,3	-47,4
С ₃ С ₄ С _{5(ар.)} С _{6(ар.)} , градусы	-26,6	-23,9	-26,8	-24,7

При этом ацилирование может протекать как по атому азота таутомера I, так и по атому азота таутомера II. Для установления структурных особенностей продуктов реакции ацилирования также проводили квантово-химические расчеты методом DFT B3LYP-D3/6-311G(d,p).

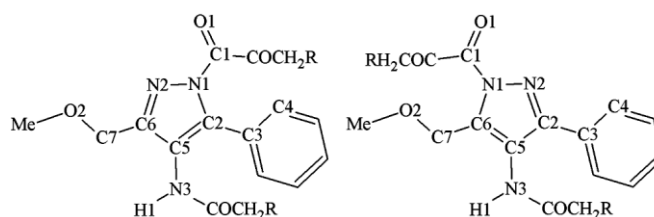


Рисунок 6 – Структурные формулы изомеров соединения **IVa** (R = H) и **VIa** (R = Cl)

Расчет показал, что ацетилирование 4-амино-5-арил-3-метоксиметил-1H-пиразолов приводит к продуктам, в которых ацетильный заместитель при пиразольном кольце располагается у атома азота, удаленного от арильного заместителя. Данные корреляционных ЯМР спектров также подтвердили вывод о расположении ацильной группы у атома азота, удаленного от арильного заместителя.

В главе 4 для поиска областей применения аминопиразолов проведены исследования их биологической активности. Для этого изучили действие аминопиразолов и их ацетилированных производных *in vitro* и *in vivo*.

При поддержке Красноярского государственного медицинского университета им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого было изучено влияние полученных нами аминопиразолов *in vitro* на некоторые **бактериальные культуры**. При исследовании использовали метод серийных разведений на тест культурах. Учет результатов производили по наличию и характеру роста культур на питательной среде.

Установлено, что при концентрации 10-40 мг\мл все исследуемые 4-аминопиразолы (**IIIa-IIIд**) 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.

При изучении влияния соединений (**IIIa-IIIд**) на тест-культуры *Pseudomonas spp* можно говорить лишь о бактериостатическом действии. Влияния 4-аминопиразолов с арильными и алкоксиметильными заместителями (**IIIa-IIIд**) на рост бактериальных культур *S. aureus* MSSA и *S. aureus* MRSA обнаружено не было.

Результаты исследования влияния новых производных 4-аминопиразолов на рост бактерий представлены в таблице 8.

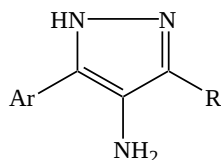


Таблица 8

Влияние 4-аминопиразолов на рост бактерий

Соединение			Концент рация, мг/мл	E. coli	S. aureus MSSA	S. aureus MRSA	Pseudomonas spp
№	Ar	R					
IIIa	-C ₆ H ₅	-CH ₂ OCH ₃	40	+	-	-	
			20	+	-	-	
			10	+	-	-	
IIIб	-(β)C ₁₀ H ₇	-CH ₂ OCH ₃	40	+	-	-	
			20	+	-	-	
			10	+	-	-	
IIIг	-(β)C ₁₀ H ₇	-CH ₂ OC ₂ H ₅	40	+	-	-	+/-
			20	+	-	-	+/-
			10	+	-	-	+/-
			0.5				+/-

Оценку биологической активности *in vitro* 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. Результаты эксперимента на антифунгальную активность соединений (**IIIб**, **IIIд**) показали, что грибы рода *Trichoderma asperellum* резистентны к данным

соединениям, поскольку зоны подавления роста гриба в чашках отсутствовали. В свою очередь, все впервые синтезированные 4-аминопиразолы в различных концентрациях оказали ярко выраженное ингибирующее действие на рост грибов рода *Mucor hiemalis*. Данные по исследованию антифунгальной активности синтезированных аминопиразолов представлены в таблице 9.

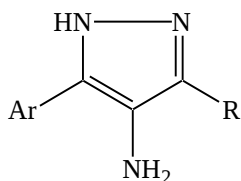


Таблица 9

Влияние 4-аминопиразолов на рост *Mucor hiemalis*

Соединение			Концент рация, мг/мл	Диаметр зоны подавления, мм	Площадь зоны подавления роста, %
№	Ar	R			
IIIб	-(β)C ₁₀ H ₇	-CH ₂ OCH ₃	40	35	85
			20	27	66
			10	25	60
IIIа	-C ₆ H ₅	-CH ₂ OCH ₃	80	26	65
			40	20	50
			20	17	42
IIIд	-(β)C ₁₀ H ₇	-CH ₃	250	21	51
			125	14	34
			62	13	32
			30	9	23

Из полученных данных видно, что при наличии в молекуле аминопиразола 2-нафтильного заместителя (**IIIб**), соединение обладает большим ингибирующим влиянием на рост грибов рода *Mucor hiemalis*, чем аминопиразол с фенильным заместителем (**IIIа**), а соединение с простой эфирной группировкой (**IIIб**) более активна по сравнению с метильной (**IIIд**).

Совместно с лабораторией фармакологических исследований НИОХ СО РАН было проведено компьютерное прогнозирование биологической активности с использованием программы PASS, после чего были осуществлены экспериментальные исследования биологической активности **in vivo** новых полученных нами соединений на основе пиразола. Изучение производили на крысах с помощью внутривенного введения агентов в различных дозах.

Было установлено, что соединение **IVb** проявило активность на модели адреналовой аритмии при введении в дозе 0,05 мг/кг, что выражалось в 90 % выживания крыс. Это говорит о влиянии агента на повышение стрессоустойчивости лабораторных животных. Таким образом, можно констатировать, что ранее неизвестный N-(1-ацетил-3-(этоксиметил)-5-фенил-1H-пиразол-4-ил)ацетамид – перспективен для дальнейших исследований в качестве средства, влияющего на сердечно-сосудистую систему теплокровных организмов.

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-1H-пиразолов до соответствующих аминов, впервые получен ряд аминопиразолов с арильными и алкоксиметильными заместителями.
4. При изучении реакций ацетилирования и хлорацетилирования 4-амино-1H-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 пиразольного кольца, удаленного от арильного заместителя. Строение диацетилированных аминопиразолов подтверждено данными корреляционной ЯМР спектроскопии.
7. Установлено, что аминопиразолы, 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-1H-пиразол-4-ил)ацетамид проявил высокую антиаритмическую активность на модели адреналовой аритмии.

Основные результаты диссертации опубликованы в следующих работах

1. 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. Lyubyashkin, G.A. Suboch, M.S. Tovbis // Journal of Molecular Structure. - 2018. - P. 370-375. (Web of Science, Scopus, BAK)
2. 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 / Любяшкин А.В., Товбис М.С., Субоч Г.А., Ефимов В.В.; заявитель и патентообладатель ФГБОУ ВО «Сибирский государственный университет науки и технологий имени академика М.Ф. Решетнева» опубл. БИ, 2018, N 3.
3. 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. (Web of Science, Scopus, BAK)
4. 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. (Web of Science, BAK)
5. 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. (BAK)
6. 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. (BAK)
7. 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. (BAK)
8. 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.
9. 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.
10. 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.

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

12. Матросов, Я.А. Синтез 1-адамантил-5-метокси-4-нитрозо-3-фенил-1Н-пиразола / Я.А. Матросов, В.П. Майорова, Т.А. Фроленко, А.В. Любашкин, В.В. Ефимов // Сборник статей по материалам Всероссийской научно-практической конференции "Лесной и химический комплексы - проблемы и решения". - 2016. - Том 2. - С. 53-54.

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

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

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

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

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

18. Неупокоева, Е.В. Доказательство строения 4-метокси-1-(α -нафтил)-1,2,3-бутантрион-2-оксима с помощью ЯМР-спектроскопии / Е.В. Неупокоева, В.В. Ефимов, А.В. Любашкин, М.С. Товбис // Сборник статей по материалам Всероссийской научно-практической конференции "Лесной и химический комплексы - проблемы и решения". - 2017. - Т 1. - С. 456-458.

19. 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. Любашкин, М.С. Товбис // Сборник статей по

материалам Всероссийской научно-практической конференции "Лесной и химический комплексы - проблемы и решения". - 2017. - Т1. - С. 467-469.

20. Ефимов, В. В. Оценка скорости накопления нитрозопиразола в реакции изонитрозодикетона с гидразингидратом / В.В. Ефимов, Е.В. Неупокоева, А.В. Любяшкин, М.С. Товбис // Материалы XXI Международной научно-практической конференции, посвященной памяти генерального конструктора ракетно-космических систем академика М.Ф. Решетнева "Решетневские чтения", Сиб. гос. аэрокосмич. ун-т. – Красноярск, 2017. - Ч. 2. - С. 40-41.

21. Неупокоева, Е.В. Подтверждение строения 3-метоксиметил-5-(нафталин-1-ил)-4-нитрозо-1Н-пиразола на основании ЯМР спектроскопии / Е.В. Неупокоева, В.В. Ефимов, А.В. Любяшкин, М.С. Товбис // Материалы XI межрегиональной научно-практической конференции, посвященной 150-летию Российского химического общества им. Д. И. Менделеева «Химическая наука и образование Красноярья». - 2018. - С. 98-100.

22. 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.

23. 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.

24. 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.

25. 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.

Автор выражает искреннюю благодарность за помощь в исследовании биологической активности д.б.н., профессору Толстиковой Т.Г. (НИОХ им. Н.Н. Ворожцова СО РАН), за помощь в квантово-химических расчетах к.ф.-м.н., доценту Краснову П.О. (СибГУ им. академика М.Ф. Решетнева), за помощь в изучении антибактериальной активности к.б.н., доценту Перьяновой О.В. (КрасГМУ им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого).