

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ
ИНСТИТУТ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ им. Н.Д. ЗЕЛИНСКОГО
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК**

На правах рукописи



Кокуев Александр Олегович

**РЕАКЦИИ НЕСТАБИЛИЗИРОВАННЫХ АЗОАЛКЕНОВ С
С-, N- И P-НУКЛЕОФИЛАМИ**

(1.4.3 – Органическая химия)

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Научный руководитель:
Проф., д.х.н. Сухоруков А.Ю.

Москва – 2026

Оглавление.

Список сокращений.....	4
1. Введение.....	6
2. Литературный обзор.....	11
2.1. Общие сведения.....	11
2.2. Стабильность и физико-химические свойства азоалкенов.....	12
2.3. Реакции с C-нуклеофилами.....	14
2.3.1. Реакции 1,4-нуклеофильного присоединения.....	14
2.3.2. Реакции [4+1]-аннелирования.....	21
2.3.3. Реакции [4+2]-аннелирования.....	27
2.3.4. Реакции [4+3]-аннелирования.....	42
2.4. Реакции с гетероатомными нуклеофилами.....	46
2.4.1. N-нуклеофилы.....	47
2.4.2. O-нуклеофилы.....	56
2.4.3. S,P-нуклеофилы.....	59
3. Обсуждение результатов.....	64
3.1. Основные направления работы.....	64
3.2. Синтез исходных галогенгидразонов.....	65
3.3. Присоединение аминов к азоалкенам.....	66
3.3.1. Реакция α -галогенгидразонов с бензиламином.....	67
3.3.2. Вариация аминов в реакции с хлорацетонгидразоном.....	68
3.3.3. Реакция α -галогензамещенных гидразонов с аммиаком.....	70
3.3.4. Циклизация трис-гидразонов.....	71
3.4. Присоединение фосфиноксидов к азоалкенам.....	72
3.4.1. Оптимизация условий реакции.....	72
3.4.2. Исследование субстратной специфичности.....	74
3.4.3. Стереохимия продуктов и механизм реакции.....	78
3.4.4. Посттрансформации гидразона 18i.....	80
3.5. Присоединение малоновых эфиров к азоалкенам.....	81
3.5.1. Оптимизация условий.....	82
3.5.2. Изучение субстратной специфичности реакции.....	85
3.5.3. Ключевые трансформации полученных продуктов.....	87
3.6. Медь-катализируемое присоединение алкинов к азоалкенам.....	89
3.6.1. Оптимизация условий реакции.....	89

3.6.2.	Изучение субстратной специфичности реакции.	91
3.6.3.	Механистические исследования.	93
3.7.	Присоединение цианид-аниона к азоалкенам.	96
3.7.1.	Оптимизация условий реакции.	96
3.7.2.	Изучение субстратной специфичности реакции.	99
3.7.3.	Постмодификации полученных продуктов.	101
4.	Экспериментальная часть.	105
4.1.	Синтез исходных α -галогенгидразонов.	105
4.2.	Реакция α -галогенгидразонов с аминами.	114
4.2.1.	Общая методика реакции α -галогенгидразонов с аминами.	114
4.2.2.	Методика реакции α -галогенгидразонов с аммиаком.	120
4.2.3.	Постмодификации полигидразонов.	123
4.3.	Реакция галогенгидразонов с фосфиноксидами.	124
4.3.1.	Общая методика синтеза β -гидразонофосфиноксидов 18.	124
4.3.2.	Масштабирование синтеза β -гидразонофосфиноксида 18i.	125
4.3.3.	Изучение влияния добавок на эффективность реакции (методика).	125
4.3.4.	Постмодификации продукта 18i.	133
4.4.	Реакция галогенгидразонов с малоновыми эфирами.	135
4.4.1.	Общая методика оптимизации присоединения малонового эфира.	135
4.4.2.	Общая методика для реакции α -галогенгидразонов с малоновыми эфирами.	136
4.4.3.	Постпревращения продуктов 25.	145
4.5.	Реакция галогенгидразонов с алкинами.	147
4.5.1.	Общая методика оптимизации присоединения фенилацетилена.	147
4.5.2.	Общая методика реакции α -галогенгидразонов 1 с алкинами.	148
4.5.3.	Масштабирование синтеза пиразола 45i.	149
4.6.	Реакция галогенгидразонов с цианидом.	158
4.6.1.	Общая методика для реакции α -галогенгидразонов 1 с цианидом.	158
4.6.2.	Граммовый синтез аминопиразола 57i.	159
4.6.3.	Методика УФ-мониторинга реакции.	164
4.6.4.	Тест чувствительности реакции к изменению условий.	164
4.6.5.	Постмодификации аминопиразольного фрагмента.	166
5.	Выводы.	169
6.	Список публикаций.	170
7.	Список литературы.	171

Список сокращений.

ACP - ацетофенон

AZA - азоалкен

BIM - бис(индолил)метан

Boc - трет-бутоксикарбонил

BOX - бисоксазолин

BPM - бис(пиразол-1-ил)метан

Cbz - бензилоксикарбонил

Cr - циклопентадиенил

DBU - 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен

DCM - дихлорметан

DFT - теория функционала плотности

DHBER - дигидроберберин

DIPEA - N,N-диизопропилэтиламин

DMF - N,N-диметилформамид

DMS - диметилсульфид

DMSO - диметилсульфоксид

DNP – 1,3-динитрофенил

EWG - электроноакцепторная группа

IEDDA - реакция Дильса–Альдера с обратными электронными требованиями

LG - уходящая группа

LiHMDS - литий гексаметилдисилазид

MBH - реагент Морица-Бериса-Хиллмана

mCPBA - мета-хлорпербензойная кислота

Ms - метансульфонил

MTBE - метил-трет-бутиловый эфир

NADES - природные глубокие эвтектические растворители

NBS - N-бромсукцинимид

NCS - N-хлорсукцинимид

NHC - N-гетероциклический карбен
TBHP - трет-бутилгидропероксид
TEMPO - 2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-оксил
TEMPOH - восстановленная форма TEMPO
TFA - трифторуксусная кислота
TFISY - CF₃-имидоилсульфоксониевый илид
THF - тетрагидрофуран
Ts - пара-толуолсульфонил
асас - ацетилацетонат

1. Введение.

Актуальность работы. Сопряжённые азоалкены представляют собой перспективный класс реакционноспособных интермедиатов, широко применяемых в синтезе различных азотсодержащих ациклических и гетероциклических соединений. Гетеродиеновая система $C=C-N=N$ сопряжённых азоалкенов обладает реакционной способностью, во многом аналогичной реакционной способности других сопряжённых ненасыщенных систем, и по электронному строению наиболее близка к нитрозоалкенам. Ключевые особенности реакционной способности азоалкенов обусловлены активирующим влиянием азогруппы на сопряжённую двойную связь $C=C$. Вследствие этого существенно облегчается нуклеофильная атака по четвертому атому гетеродиеновой системы, что позволяет рассматривать азоалкены как эффективные акцепторы Михаэля. Данное свойство лежит в основе широкого спектра реакций сопряжённого присоединения с участием нуклеофилов различной природы. Кроме того, азоалкены способны выступать в качестве диенов в реакциях гетеро-Дильса-Альдера, что существенно расширяет возможности их применения в органическом синтезе.

Стабильность сопряжённых азоалкенов существенно зависит от их молекулярного строения и значительно повышается при введении в четвертое положение гетеродиеновой системы электроноакцепторных заместителей. В отсутствие таких заместителей азоалкены, как правило, являются нестабильными соединениями, выделение и хранение которых затруднены. Высокая реакционная способность нестабилизированных азоалкенов, в частности их выраженная склонность к гомодимеризации, обуславливает необходимость тщательного подбора условий их генерирования. Это существенно ограничивает возможности их препаративного использования и одновременно определяет актуальность разработки новых методов их применения в органических реакциях.

В то время как стабилизированные азоалкены на протяжении нескольких десятилетий являются объектом интенсивного изучения, химия их нестабилизированных аналогов остаётся значительно менее исследованной. Таким образом, разработка новых

методологий, обеспечивающих эффективное и хемоселективное вовлечение нестабильных азоалкенов в синтетические превращения, представляется **актуальной задачей**.

Научная новизна и практическая значимость работы. Особый интерес представляет стратегия использования азоалкенов в качестве синтетических эквивалентов катиона енолония. Благодаря электронному строению и возможности получения из доступных карбонильных соединений азоалкены позволяют реализовать альтернативный подход к функционализации их α -положения. В отличие от традиционных методов, основанных на образовании енолятов и последующем взаимодействии с электрофилами, данный подход открывает возможности для осуществления превращений, которые могут быть затруднены или недоступны при использовании классической полярности реакционного центра. В частности, традиционные методы α -функционализации енолятов сталкиваются с существенными ограничениями при необходимости введения sp - и стерически затруднённых sp^3 - и sp^2 -углеродных фрагментов, а также гетероатомных заместителей. Даже в случае соединений, содержащих активированную метиленовую группу, использование традиционных электрофильных реагентов нередко требует применения специализированных реагентов и жёстких условий реакции. Поскольку α -функционализация карбонильных соединений с введением углеродных и гетероатомных заместителей относится к числу фундаментальных методов формирования молекулярных каркасов, разработка ортогональных синтетических подходов на основе **обращения полярности (umpolung)** с использованием азоалкенов представляет значительный интерес. В данном случае нуклеофильный в форме енолята реакционный центр может быть преобразован в электрофильный центр азоалкена, что позволяет ему взаимодействовать с широким кругом нуклеофилов и получать продукты, труднодоступные посредством классических методов α -функционализации.

Таким образом, благодаря высокой электрофильности и возможности взаимодействия с нуклеофилами различной природы азоалкены представляют собой удобные синтетические платформы для формирования новых связей C–C и C–гетероатом. При этом возможность варьирования природы нуклеофила обеспечивает широкий спектр потенциальных

превращений и в теории позволяет получать полифункционализированные соединения, представляющие синтетический интерес в качестве предшественников фармакологически значимых N-гетероциклов.

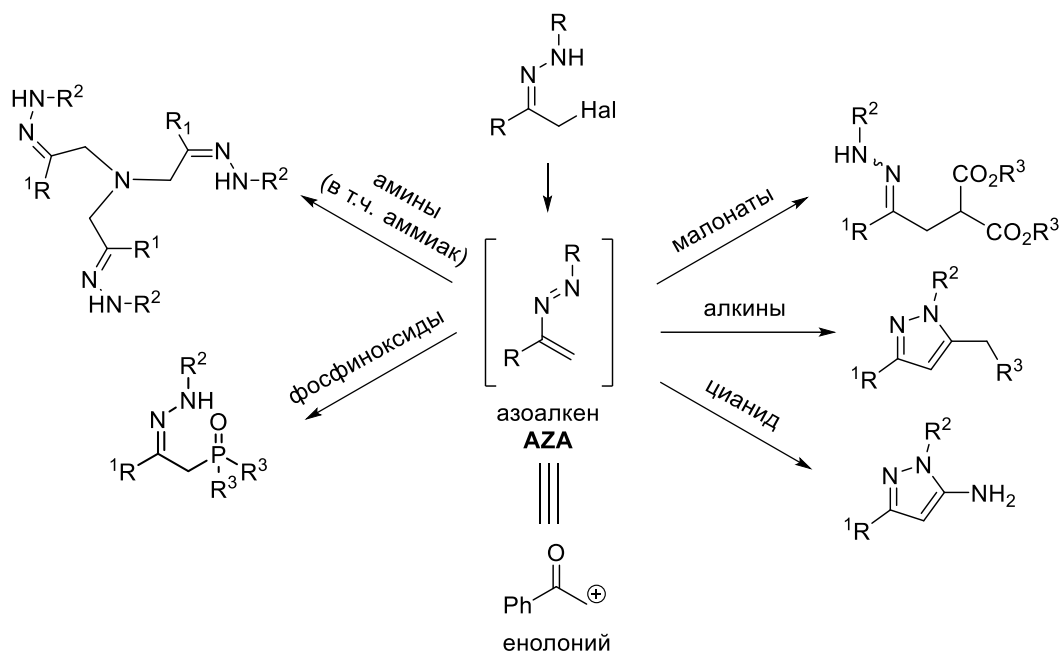


Схема 1. Основные направления исследований.

В настоящей работе проведено исследование реакционной способности нестабилизированных сопряжённых азоалкенов в реакциях с N-, P- и C-нуклеофилами, в частности аминами, фосфиноксидами, малонатами, терминальными алкинами и цианидом. Разработанные синтетические методы основаны на использовании доступных исходных соединений и характеризуются мягкими условиями проведения реакций и высокой эффективностью. Полученные полифункционализированные гидразоны и гетероциклические соединения представляют интерес в качестве строительных блоков для синтеза фармацевтических субстанций (предшественников обратных агонистов каннабиноидных рецепторов CB2Rs, ингибиторов киназы RIP1, аллостерических модуляторов метаботропного глутаматного рецептора mGluR5, ингибиторов убиквитин-активирующих ферментов, а также новых положительных аллостерических модуляторов рецепторов GABA_B) и лигандов для гомогенного катализа. Предложенные синтетические

протоколы обладают препаративным потенциалом и могут быть масштабированы для проведения реакций в увеличенном масштабе. Совокупность полученных результатов определяет высокую степень **научной новизны** работы и подтверждает ее **практическую значимость**, а также свидетельствует о перспективности разработанных подходов для дальнейшего развития химии сопряжённых азоалкенов.

Целью настоящей работы является разработка новых синтетических методов на основе реакций нестабильных сопряжённых азоалкенов с N-, P- и C-нуклеофилами для формирования связей C–C и C–гетероатом.

Для достижения поставленной цели были сформулированы следующие **задачи**:

1. Синтез предшественников нестабилизированных азоалкенов - α -галогенгидразонов.
2. Исследование реакции α -галогенгидразонов с первичными аминами, полиаминами и аммиаком, а также изучение дальнейших трансформаций образующихся продуктов.
3. Исследование реакции α -галогенгидразонов с фосфиноксидами и постпревращений полученных продуктов в потенциальные хелатирующие лиганды. Изучение толерантности метода к различным функциональным группам.
4. Исследование реакции α -галогенгидразонов с малонатами и синтетического потенциала получаемых продуктов.
5. Исследование медь-катализируемой реакции сочетания α -галогенгидразонов с алкинами. Разработка эффективного подхода к синтезу пиразолов на основе стратегии обращения полярности.
6. Исследование реакции сочетания α -бромгидразонов с цианид-ионом. Разработка эффективного метода синтеза Вос-защищенных 5-аминопиразолов из α -бромгидразонов и ацетонциангидрина.

Положения, выносимые на защиту:

1. Реакция α -галогенгидразонов с первичными аминами, полиаминами и аммиаком протекает через образование промежуточного азоалкена и приводит к

функционализированным полигидразонам с потенциалом использования в качестве перспективных бис-, трис- и тетрагидразоновых лигандов.

2. Реакция сочетания α -галогенгидразонов с фосфиноксидами приводит к стереоселективному получению Z-изомеров β -гидразонофосфиноксидов.
3. Использование сильных оснований, таких как NaN, позволяет осуществлять хемоселективное присоединение малоновых эфиров к азоалкенам, генерируемым *in situ* из α -бром- или α -хлоргидразонов.
4. Реакция ароматических α -галогенгидразонов с алкинами, катализируемая медью(I), приводит к Михаэлевскому присоединению алкина к образующимся *in situ* азоалкенам с последующей циклизацией в пиразолы.
5. При взаимодействии азоалкенов, образующихся *in situ* из α -галогенгидразонов, с цианид-анионом промежуточный аддукт Михаэля претерпевает циклизацию с образованием 5-аминопиразолов.

Публикации. По результатам проведенных исследований было опубликовано 5 статей в рецензируемых международных журналах и 3 тезиса докладов на всероссийских и международных научных конференциях.

Личный вклад автора состоял в поиске, анализе и обобщении научной информации по теме исследования, выполнении описанных в диссертации химических экспериментов, выделении, очистке образующихся соединений, а также доказательстве их строения с помощью физико-химических и спектральных методов анализа. Соискатель принимал непосредственное участие в подготовке к публикации научных статей по выполненным исследованиям.

Структура и объем работы. Диссертационное исследование включает в себя введение, литературный обзор на тему «Реакции нестабилизированных сопряженных азоалкенов», обсуждение результатов, экспериментальную часть, выводы, список публикаций и список литературы. Библиографический список включает 138 источников. Работа изложена на 178 страницах, включая 84 схемы.

2.2. Стабильность и физико-химические свойства азоалкенов.

Сопряженные азоалкены представляют собой весьма нестабильные соединения, имеющие интенсивную окраску (обычно желтого, оранжевого или красного цвета). Благодаря своей высокореакционной природе, нестабилизированные азоалкены часто подвергаются [4+2] гомо-циклоприсоединению. Стабильность сопряженных азоалкенов сильно зависит от химической структуры и сильно возрастает при введении электроноакцепторных заместителей в положение С-4 (Схема 2). В зависимости от природы заместителей 1,3,4-замещенные продукты могут быть достаточно устойчивыми для выделения. В качестве примера можно привести соединение, описанное в статье Сансаверино [10], полученное в виде двух кристаллических изомеров с температурами плавления 50-51°C для *транс*- и 96-97°C для *цис*-.

Обычно, по причине своей нестабильности, часто проявляющейся в виде [4+2]-гомо-циклоприсоединения (Схема 3), сопряженные азоалкены генерируют *in situ* из исходных производных гидразонов путем 1,4-элиминирования хорошей уходящей группы, в основном галогена, на α-атоме углерода по отношению к C=N группе. Это превращение осуществляется путем обработки соответствующих производных гидразона основанием.

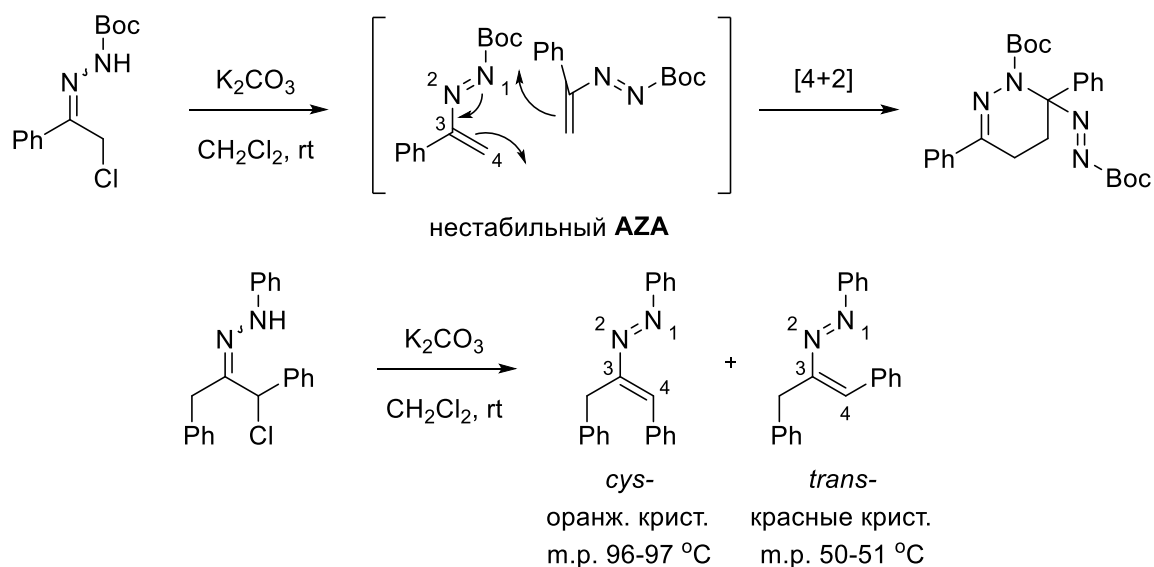


Схема 2. Стабильность азоалкенов.

Помимо этого, на Схеме 3 приведены другие, более редкие методы генерирования азоалкенов, практически не используемые в синтезе [11–21].

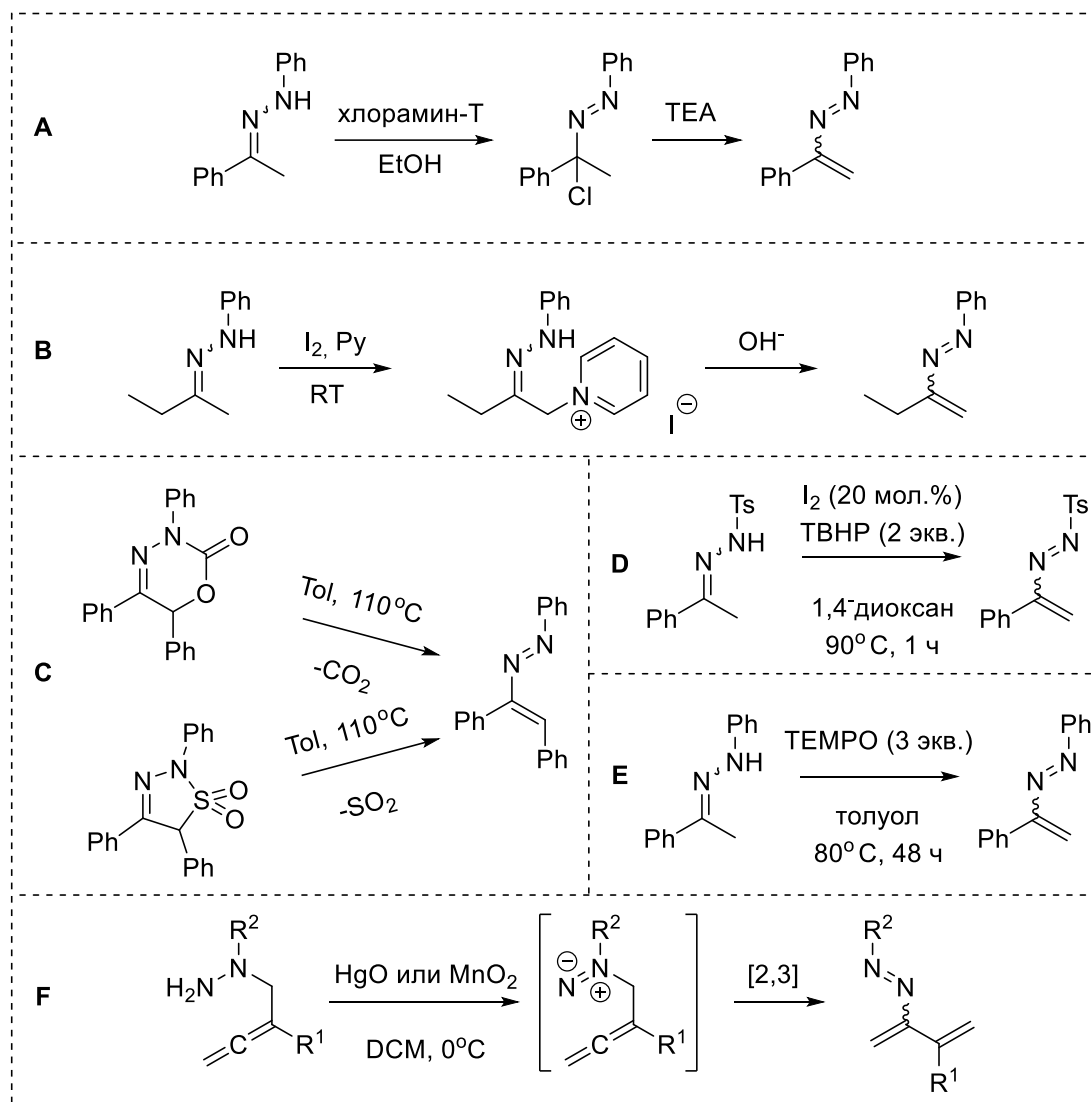


Схема 3. Альтернативные методы генерирования азоалкенов.

Превращение гидразонов в сопряженные азоалкены может быть зафиксировано с помощью ИК-спектроскопии [22–24]. Пик в области 3200-3400 см^{-1} , относящийся к NH-группе гидразонов, отсутствует в азоалкенах, в то время как полоса 1600-1690 см^{-1} , относящаяся к C=N-группе гидразонов, смещается в более низкочастотную область 1520-1640 см^{-1} , для сопряженной азо-еновой системы азоалкенов. Кроме того, для азоалкенов появляется дополнительный пик около 1450 см^{-1} , обусловленный связью N=N. Эти данные

очень полезны при механистических исследованиях для идентификации образующихся *in situ* нестабильных азоалкенов.

2.3. Реакции с С-нуклеофилами.

2.3.1. Реакции 1,4-нуклеофильного присоединения.

Одним из важных применений нестабилизированных азоалкенов является алкилирование кетонов и альдегидов с обращением полярности. Классические реакции енолятов часто имеют множество ограничений, связанных со структурой электрофила: алкилирование обычно неселективно, арилирование труднодостижимо, затруднены реакции с субстратами, содержащими объемные заместители. Присоединение же металлоорганических реагентов к электрофильным азоалкенам, напротив позволяет включать широкий спектр заместителей, включая алкильные, арильные, винильные и алкинильные [4,25].

Хэтчер и Колтарт впервые осуществили катализируемое медью (I) присоединение реагентов Гриньяра к генерируемым *in situ* *N*-сульфонил-азоалкенам [4]. В предложенном ими методе α -галоген-*N*-сульфонилгидразон реагирует с двумя эквивалентами реагента Гриньяра и каталитическим количеством CuCl. Первый эквивалент реагента Гриньяра действует как основание Брэнстеда, связывая HNaI и генерируя промежуточный азоалкен. Второй эквивалент подвергается трансметаллированию с медным катализатором с образованием органокупрата, который далее вступает в реакцию сопряженного присоединения с азоалкеном. Этот метод уникален тем, что позволяет получать продукты с высокой степенью стерической нагруженности, включая соединения с тремя смежными четвертичными центрами. Например, с использованием этой методологии, путем прямого «соединения» соседних четвертичных центров за один этап была построена основная структура природного продукта триходиена.

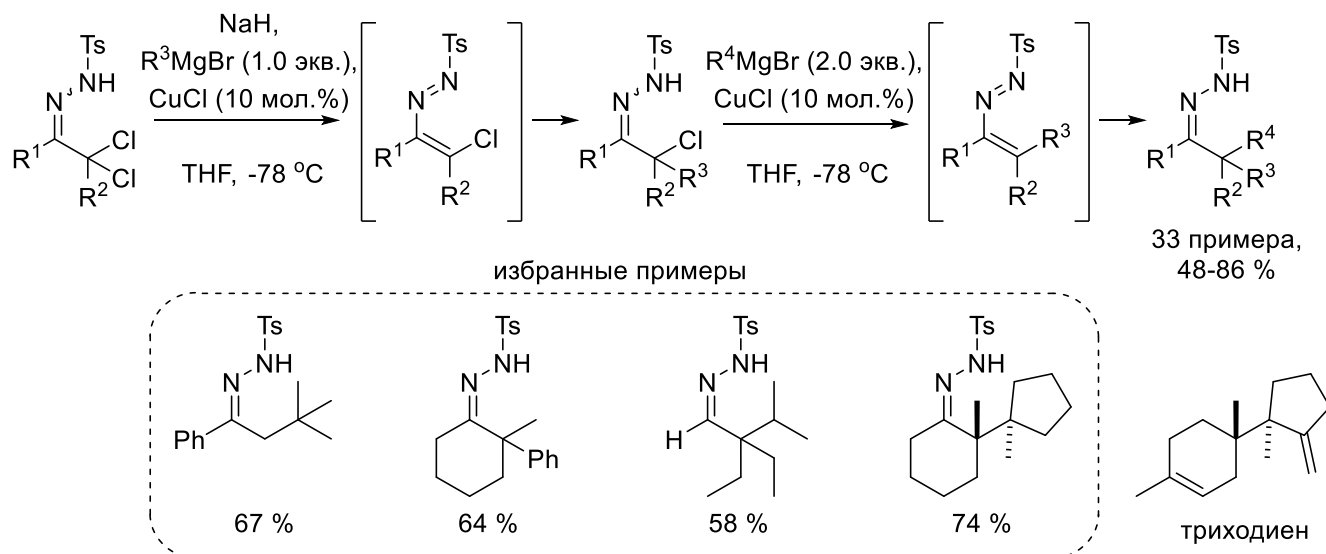


Схема 4. Присоединение реагентов Гриньяра к генерируемым *in situ* азоалкенам.

Группа Колтарта продолжила исследования реакций с металлорганическими реагентами, сообщив, что присоединение реактивов Гриньяра к α -эпокси-*N*-сульфонилгидразонам приводит к *син*-селективному образованию α -алкил- β -гидрокси-*N*-сульфонилгидразонов [25]. В этом механизме реактив Гриньяра индуцирует прототируемое основанием раскрытие эпоксидного цикла, выступающего в роли хорошей уходящей группы, приводя к генерированию *in situ* 1-азо-3-алкоксипропенового интермедиата. Образующийся алкоксид координируется на атоме магния реагента Гриньяра, направляя его к той же стороне азоалкена в реакции 1,4-присоединения. Этот контролируемый субстратом подход обеспечивает превосходную диастереоселективность (соотношение *син*:*анти* до >25:1) и позволяет получать продукты со сложными α -четвертичными центрами.

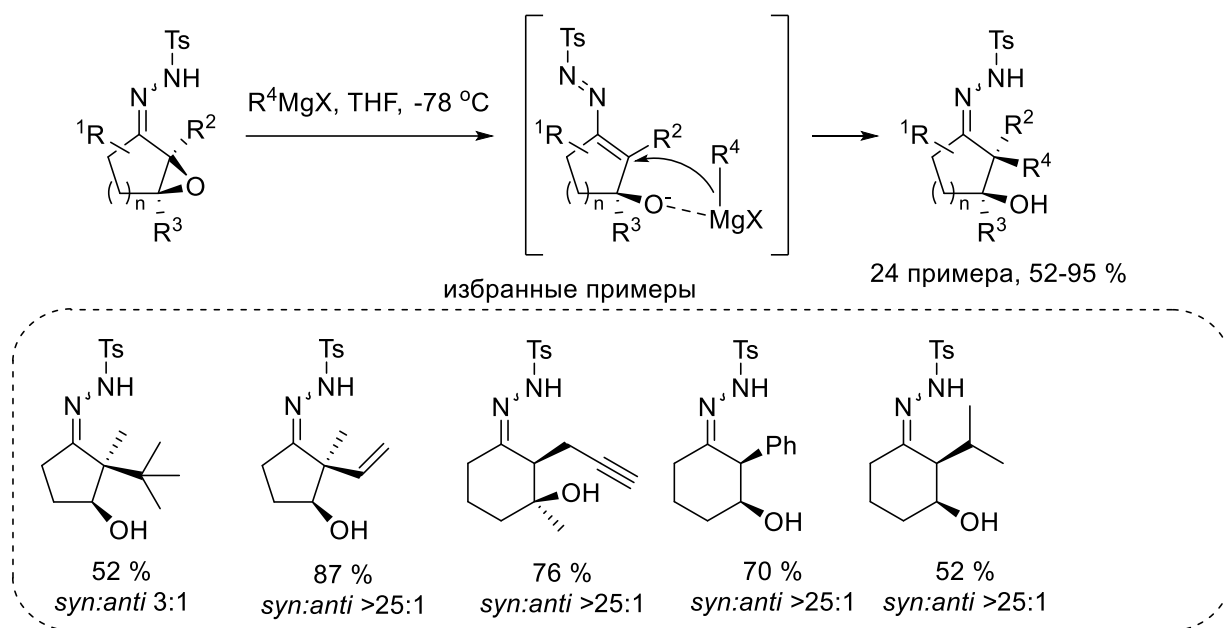


Схема 5. Присоединение реактивов Гриньяра к α -эпокси-*N*-сульфонилгидразонам.

Также хорошими нуклеофилами для реакции с азоалкенами показали себя соединения с активированной метиленовой группой. Мильяра и соавт. еще в 1979 году продемонстрировали синтез производных пиразоло-триазина путем реакции семикарбазона хлорацетона с *C*-нуклеофилами с активированной метиленовой группой [26]. Используя натриевые алкоксиды в качестве основания, авторам удалось добиться присоединения анионов оксалоацетатов к образующимся *in situ* азоалкенам. Последующие циклизации полученного аддукта Михаэля привели к бициклическим пирроло[2,1-*f*]-1,2,4-триазинам. Эта ранняя работа подчеркнула полезность азоалкенов в построении сложных азот-содержащих полициклов.

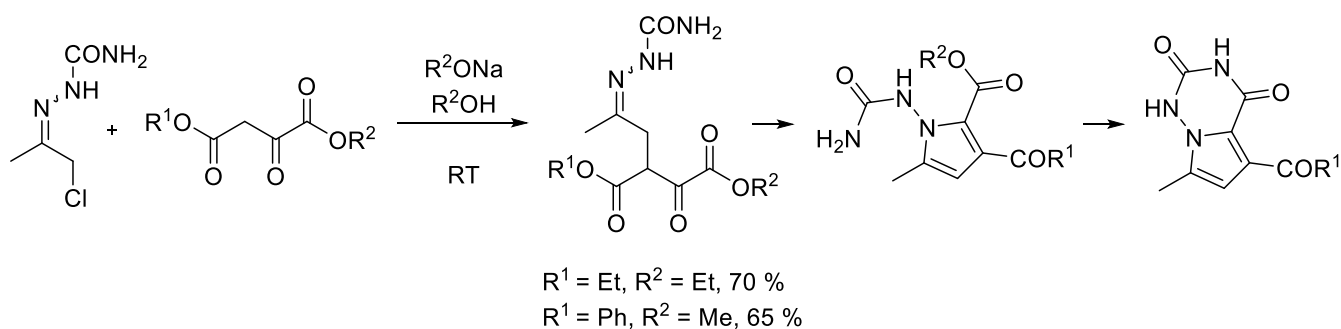


Схема 6. Реакция хлоргидразонов с метилен-активированными соединениями.

Юноки и Танигути продолжили изучение реакций с метилен-активированными нуклеофилами и установили, что α -фторгидразоны являются удобными прекурсорами для реакции Михаэля с их участием [27]. Реакции с хлор- и бром-гидразонами в исследуемых условиях протекали со значительно меньшими выходами - этот факт авторы объясняют их большей активностью в реакции 1,4-дегидрогалогенирования, так как бромид и хлорид являются более хорошими уходящими группами. Таким образом, плюсом использования фторгидразонов является меньшая в сравнении с хлор- и бром-гидразонами скорость генерирования промежуточного нестабильного азоалкена, что позволяет поддерживать его малую стационарную концентрацию даже при более высоких температурах и, таким образом, облегчить контроль реакции и улучшить хемоселективность. Авторам удалось провести реакции с диметилмалонатом и этил 2-оксоциклогексан-1-карбоксилатом с выходами до 82% при комнатной температуре. Однако, в сравнении со другими гало-аналогами, синтез фторгидразонов представляет собой менее тривиальную задачу и требует использования дорогих фторирующих реагентов [28,29].

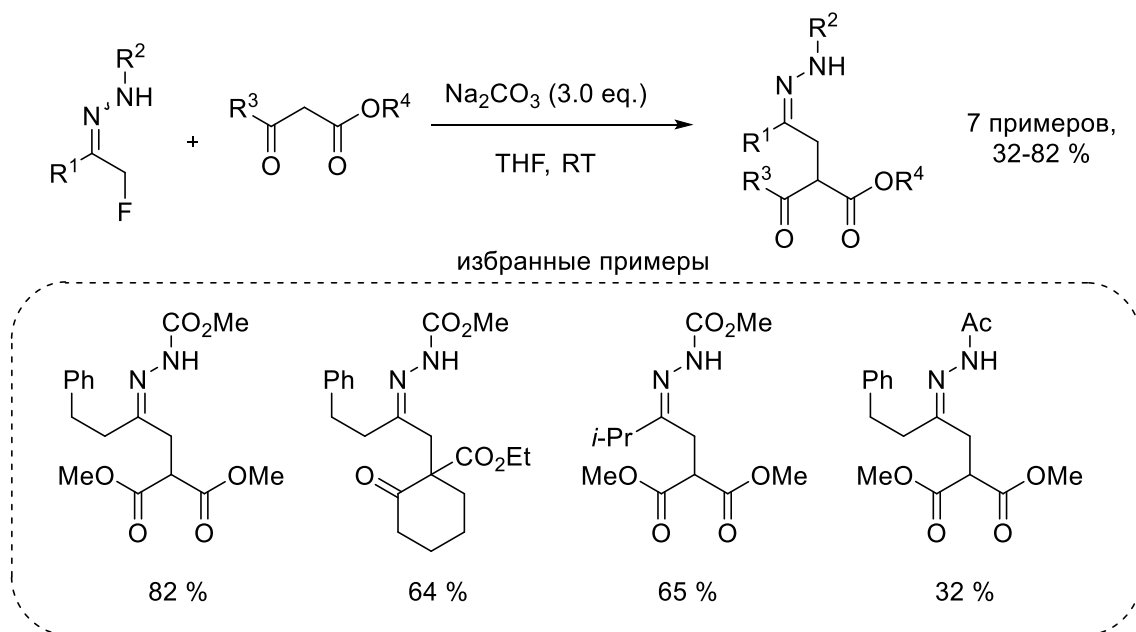


Схема 7. Реакция фторгидразонов с метилен-активированными соединениями.

Лемос и соавт. провели функционализацию алкалоида дигидроберберина (DHBER), используя α -бромгидразоны для создания новых гидразоно-производных берберина [30].

В реакции в качестве нуклеофила для перехвата азоалкена выступает енаминный центр DHBER. В процессе оптимизации было показано, что реакция очень чувствительна к растворителю, добиться приемлемой региоселективности и выделения целевого продукта удалось исключительно с использованием дихлорметана, в остальных случаях авторы получали сложноразделяемую смесь продуктов. Стоит отметить, что в данном случае, благодаря достаточно высокой основности DHBER, не требовалось использования дополнительного основания для генерирования азоалкена.

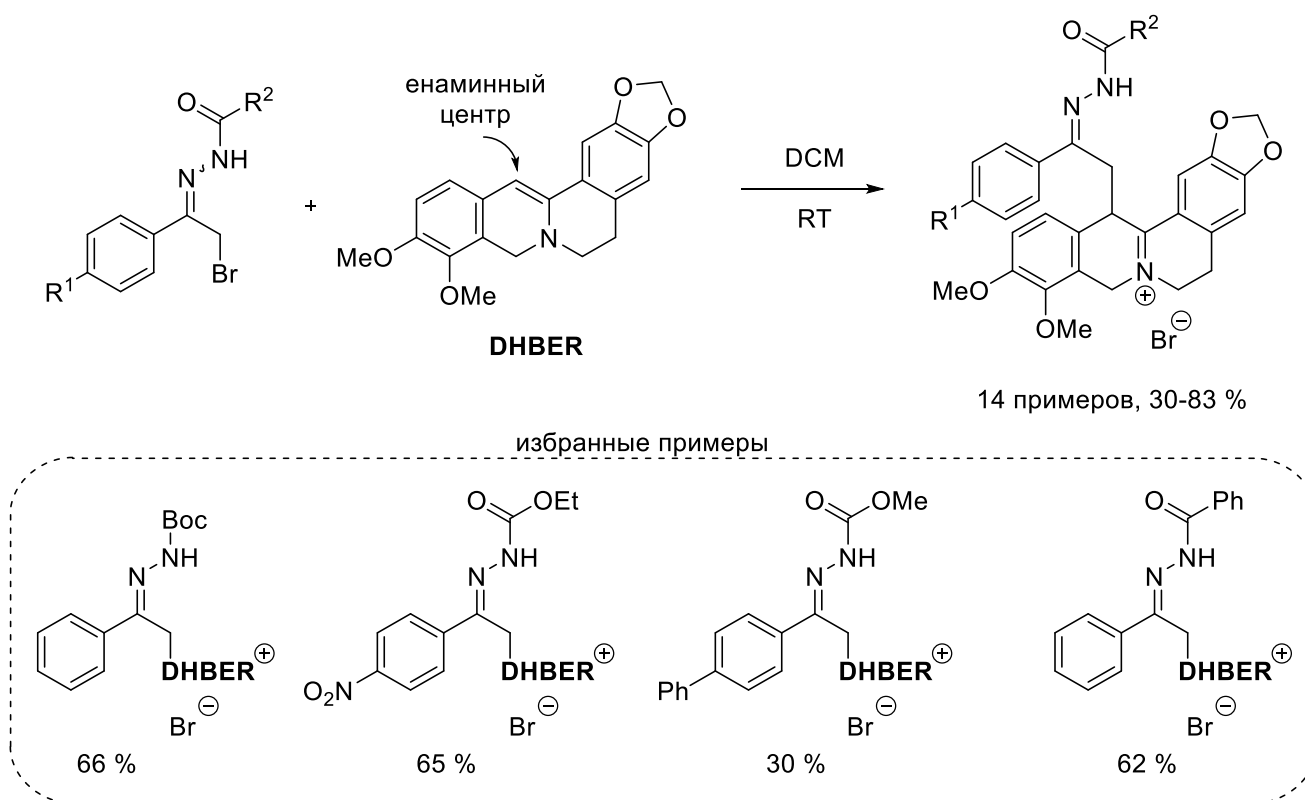


Схема 8. Реакция бромгидразонов с дигидроберберинном.

Реакция изонитрилов с азоалкенами протекает как формальное [4+1]-аннелирование, приводящее к образованию функционализированных 5-аминопиразолов через последовательное формирование связей C–C и C–N [31]. В системе, предложенной авторами статьи, азоалкены генерировались *in situ* из *N*-сульфонилгидразонов под действием каталитических количеств иода и окислителя ТВНР. Процесс шел через образование α -иодгидразона, который после элиминирования HI превращался в активный

интермедиат. Реакция характеризуется высокой эффективностью для *N*-тозилгидразонов с ароматическими заместителями, однако полностью подавляется при использовании алифатических гидразонов, а также при попытке замены сульфонильной группы R² на Вос или бензоильную защиту. Среди изонитрилов наиболее активны третичные и бензильные производные (выходы до 88%), тогда как более стерически нагруженные орто-замещенные арильные изонитрилы демонстрируют снижение выхода.

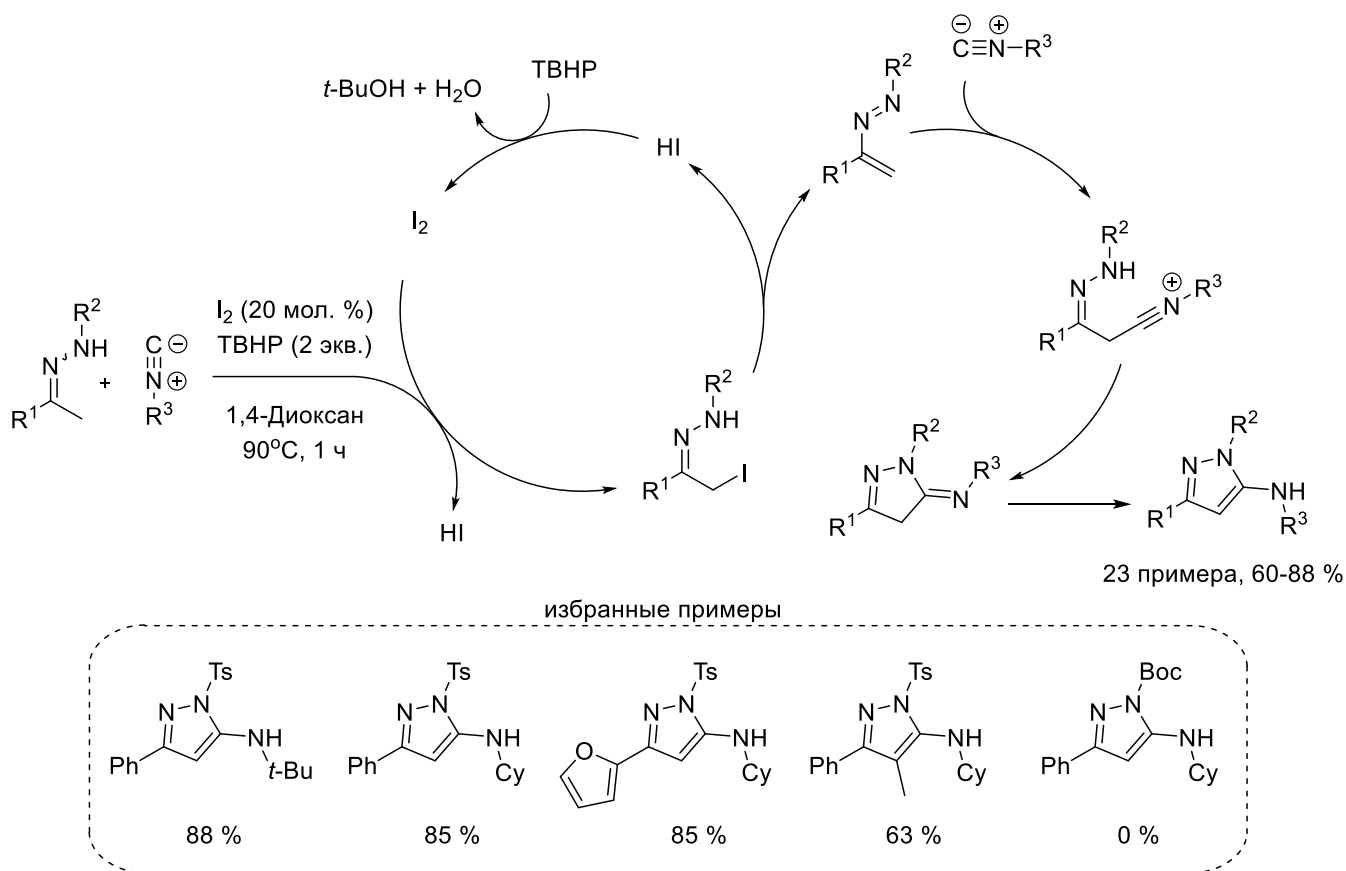


Схема 9. Реакция изонитрилов с азоалкенами.

Лю и соавт. разработали одностадийный метод формального [3+3] циклоприсоединения изоцианоацетатов к генерируемым *in situ* азоалкенам для синтеза производных 1,4-дигидропиримидина [32]. Протокол основан на первоначальном Михаэлевском присоединении α-углеродного атома изоцианоацетата к азоалкену с последующей внутримолекулярной циклизацией, катализируемой AgOAc. Авторы использовали

карбонат цезия в качестве основания в ТГФ, достигнув высоких выходов целевых продуктов (до 91%). Однако реакция имеет ограничения: она требует стабилизации изоцианоацетатного аниона сопряжением с ароматическим кольцом (R^3) и крайне чувствительна к субстратам со стерически нагруженными заместителями (например, орто-толильный заместитель полностью ингибирует процесс).

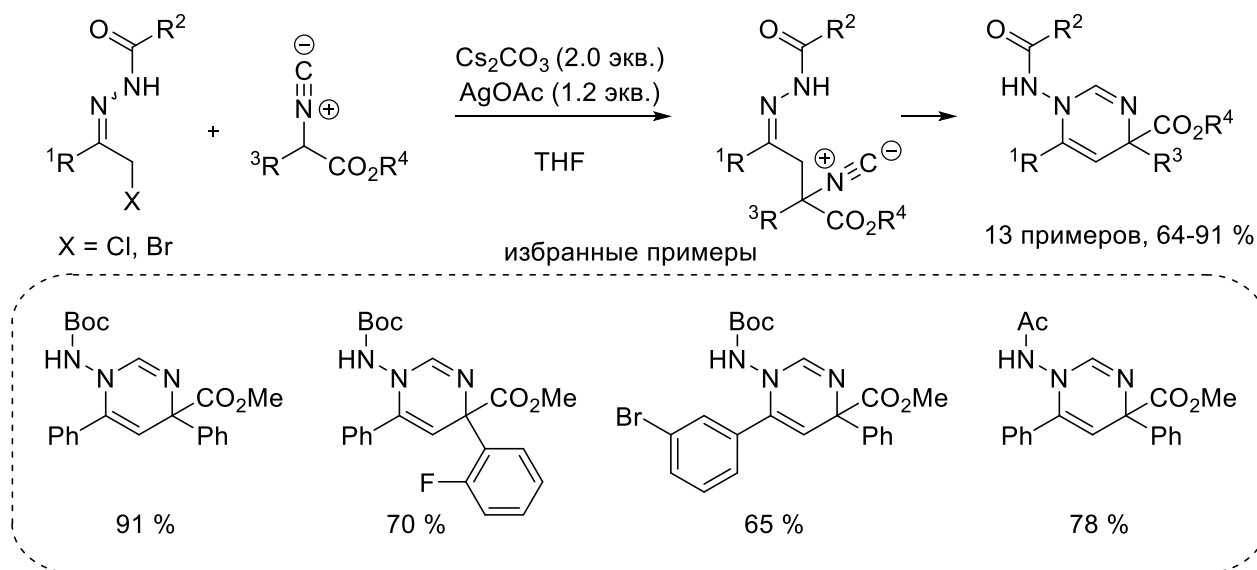


Схема 10. Реакция изоцианоацетатов с галогенгидразонами.

На удивление реакция такого простого нуклеофила как цианид-анион с нестабилизированными азоалкенами практически не упоминается в литературе, имеется лишь один пример данного превращения, описанный Ушаковым и соавт. в 2019 году [33]. В реакции в качестве источника цианид-аниона используется генерируемый *in situ* цианид магния, также выполняющий функцию основания для генерирования высокореакционного азоалкена. α -Цианогидразон не был выделен, однако с умеренным выходом (47 %) был получен продукт его циклизации – аминопиразол.

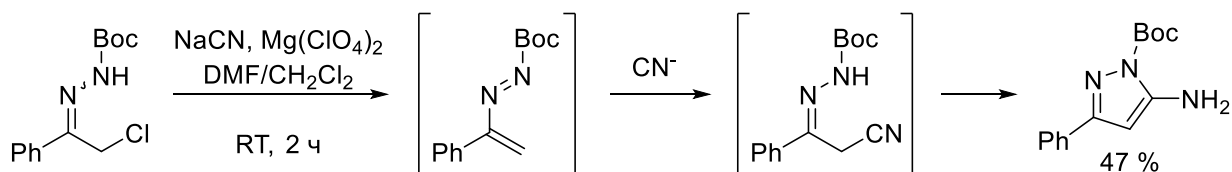
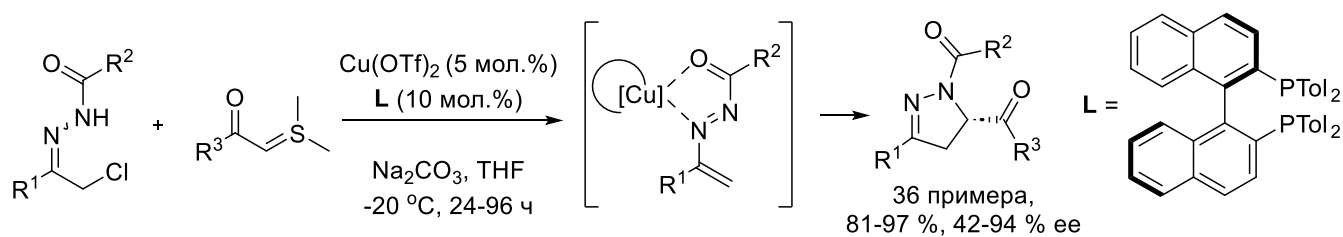


Схема 11. Реакция цианида магния с хлоргидразоном.

2.3.2. Реакции [4+1]-аннелирования.

Серные илиды - это универсальные 1,1-диполярные синтоны, широко используемые при построении карбо- и гетероциклов [34–38]. В 2012 году группа Больма сообщила о первой каталитической асимметрической реакции [4+1]-циклоприсоединения между полученными *in situ* азоалкенами и серными илидами [39]. Используя хиральный комплекс меди (II), они добились синтеза энантио-обогащенных 4,5-дигидропиразолов с селективностью до 94% *ee*. В реакции был использован достаточно широкий круг галогенгидразонов, однако не была продемонстрирована возможность использования α -замещенных субстратов. Было установлено, что защитная группа на атоме азота гидразона имеет решающее значение для стереоконтроля, при этом 2-метоксибензоильная группа обеспечивает лучшие результаты по сравнению с более простыми арильными или алкилацильными группами. При масштабировании реакции удалось снизить загрузку катализатора без потери селективности.



избранные примеры

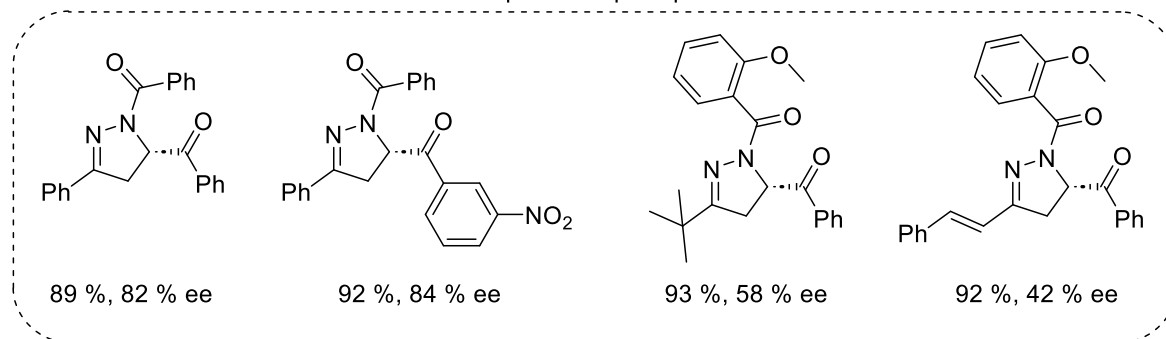


Схема 12. Реакция хлоргидразонов с серными илидами.

В последнее время более популярными стали реакции с сульфоксониевыми илидами, которые обладают большей стабильностью и простотой в обращении. В 2022 году Сунь и

его коллеги исследовали некаталитическую реакцию [4+1]-аннелирования с использованием CF_3 -имидаилсульфоксониевых илидов (TFISY) [40]. Эта реакция протекает через формальное [4+1]-циклоприсоединение с последующей каскадной изомеризацией двойных связей, приводящей к образованию производных пиразола с трифторметильным заместителем. Этот метод примечателен мягкими условиями проведения реакции и биологической значимостью получаемых трифторметилзамещенных пиразолов как потенциальных кандидатов в разработке лекарственных препаратов. Важно отметить, что большое влияние на протекание реакции имеет заместитель R^1 , в реакции были эффективно использованы различные производные ацетофенонов, как акцепторных, так и донорных, однако метод плохо применим к алифатическим галогенгидразонам $\text{R}^1=\text{Alk}$. Также заметное снижение выхода отмечалось при использовании Вос-замещенного ($\text{R}^2=\text{Вос}$) субстрата.

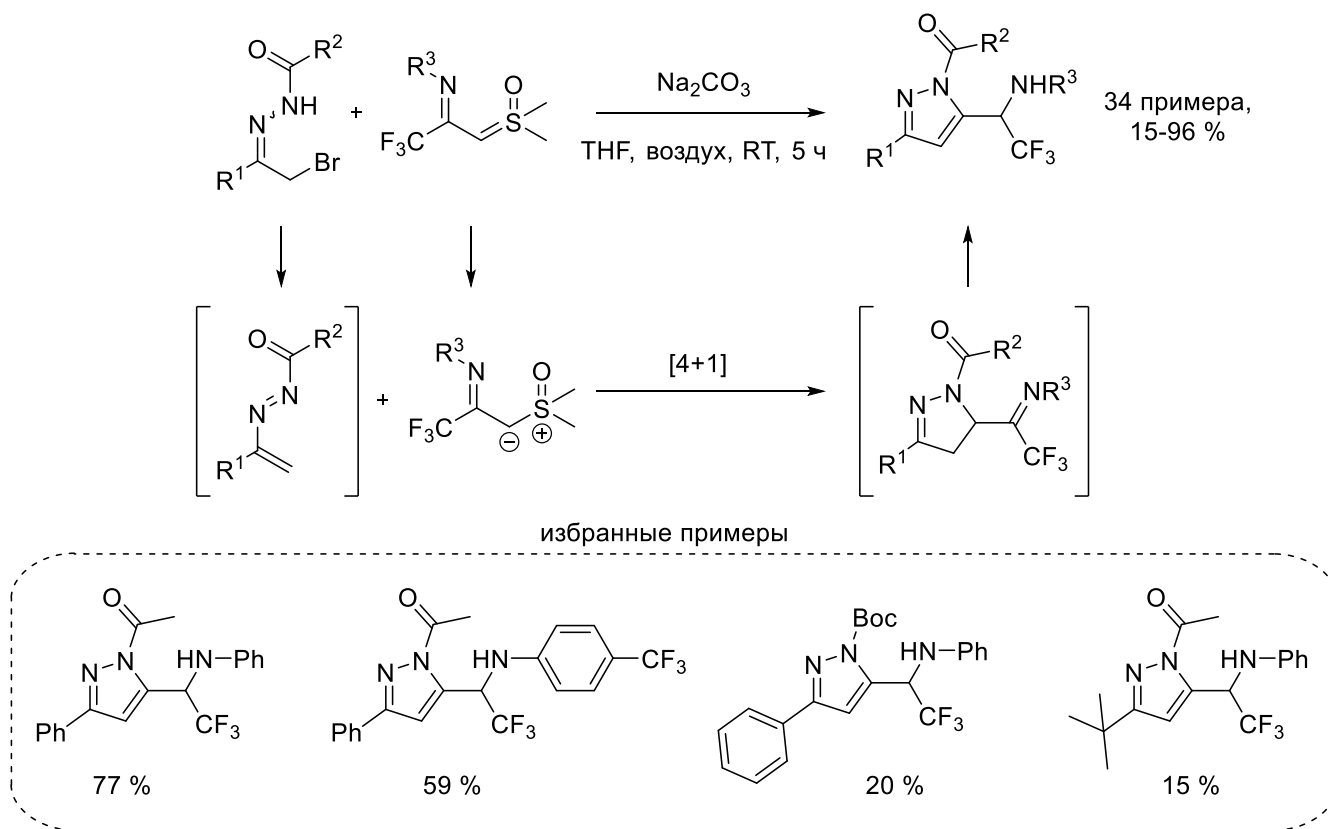


Схема 13. Реакция бромгидразонов с сульфоксониевыми илидами.

Дiazосоединения являются известными C1-синтонами, которые могут выступать в качестве карбеноидных или 1,1-диполярных соединений. В 2014 году Аттанази, Фави и их коллеги сообщили о реакции циклоприсоединения между *in situ* генерируемыми азоалкенами и диазоэфирами [41]. Ключевой стадией процесса является нуклеофильное присоединение diaзосоединения к диазадиеновой системе с последующей циклизацией и элиминированием азота. Реакция протекает в мягких условиях, характеризуется хорошими выходами и низкой субстратной специфичностью. Показано, что электронная природа заместителей существенно влияет на эффективность реакции аннелирования, но не нарушает её региоселективность. Важным пунктом в рамках этой работы стало использование катализатора CuCl₂, который успешно подавлял димеризацию азоалкена. Авторы полагают, что ион меди (II) координируется с *N*-ацилазоеновым интермедиатом, способствуя более быстрому перехвату диазоэфиров. Этот метод позволил в мягких условиях синтезировать труднодоступные 4,5-дигидропиразолы, включая аннелированные, без необходимости использования инертной атмосферы и безводных растворителей.

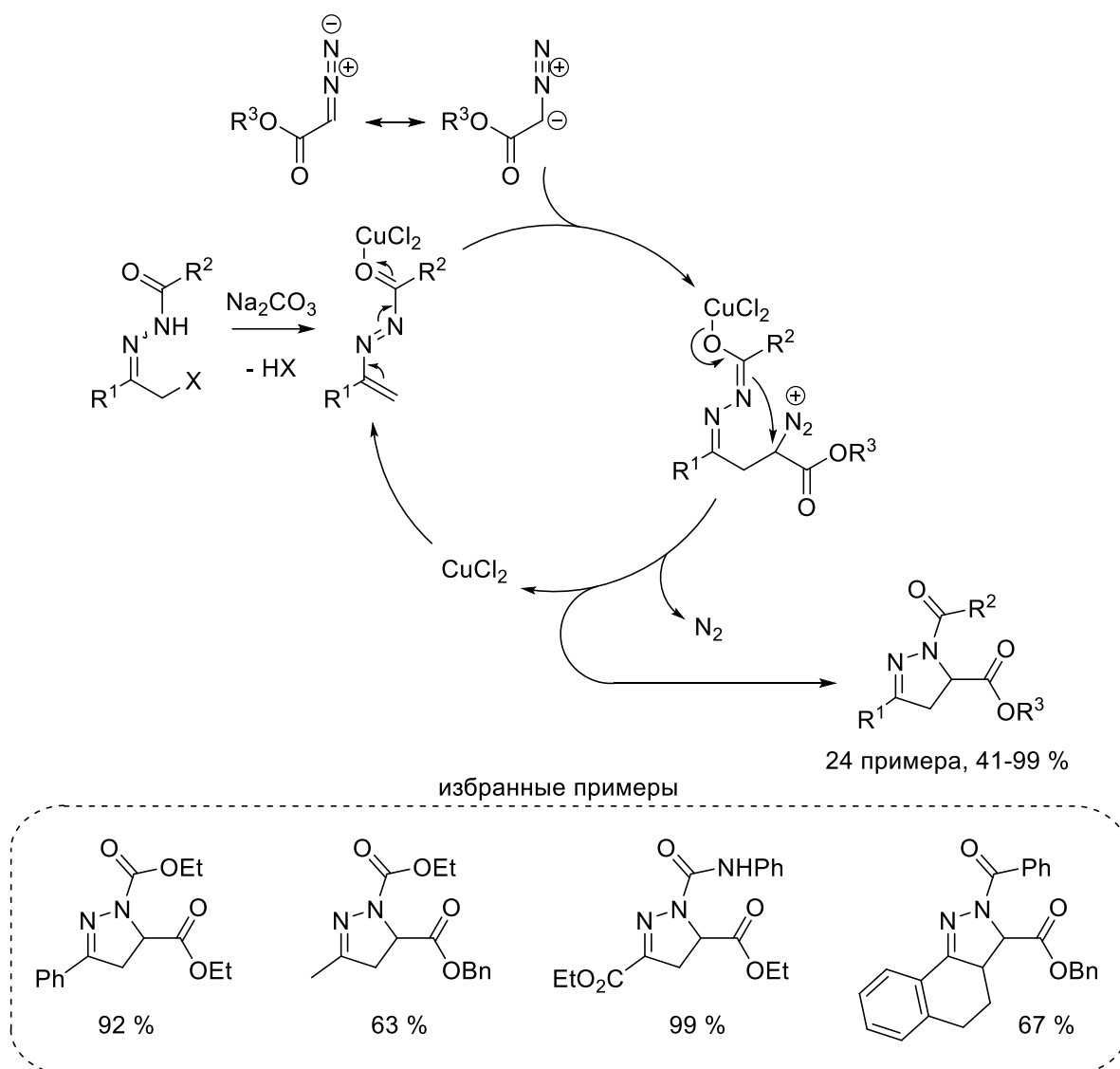
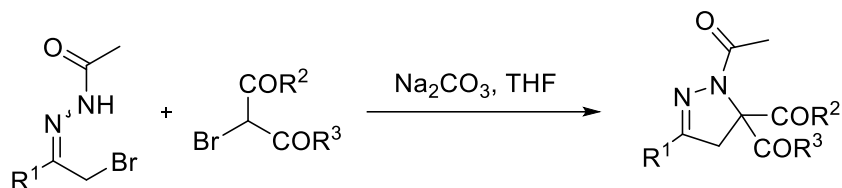


Схема 14. Реакция галогенгидразонов с диазоэфирами.

α -Галогенкарбонильные соединения также могут использоваться в реакциях [4+1]-циклоприсоединения с азоалкенами в качестве карбеноидов, однако эти реакции часто сопровождаются множеством побочных процессов. В 2022 году Чжан и Ван исследовали некаталитическую реакцию [4+1]-аннелирования между α -галогенгидразонами и α -бромкарбонильными соединениями [42]. Используя K_2CO_3 в ТГФ при комнатной температуре, они смогли получить труднодоступные аза-гетероциклы, содержащие функционализированные четвертичные углеродные центры, с выходом до 89%. В реакцию успешно вступали как ароматические, так и алифатические галогенгидразоны ($R^1=Ar, Alk$).



избранные примеры

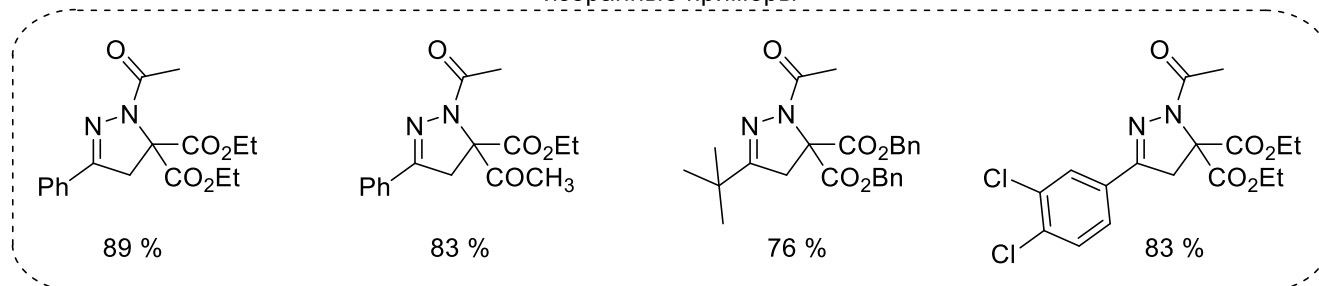
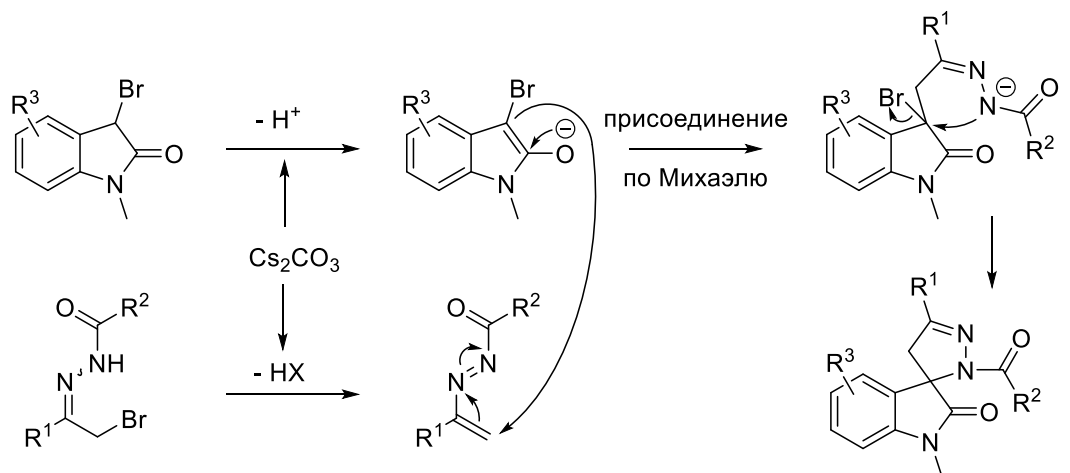


Схема 15. Реакция бромгидразонов с α -бромкарбонильными соединениями.

Еще одно применение вышеупомянутой стратегии включает реакцию 3-бромоксииндолов с азоалкенами. Чен, Сяо и их коллеги разработали методику с использованием Cs_2CO_3 в качестве основания для получения потенциальных биоактивных спиропиразолиновых оксиндолов [43]. Механизм реакции включает стадию сопряженного присоединения по Михаэлю енолята 3-бромоксииндола к образующемуся *in situ* азоалкену, за которой следует внутримолекулярное нуклеофильное SN^2 -замещение. В реакции успешно использовали широкий ряд замещенных оксиндолов с донорными и акцепторными заместителями, было отмечено, что вариации заместителей практически не влияли на выход. Однако круг используемых галогенгидразонов ограничивался гидразонами эфиров пировиноградной кислоты, также не были использованы альфа-замещенные субстраты. Авторами был продемонстрирован одностадийный трехкомпонентный вариант с использованием кетонов, гидразинов и 3-бромоксииндолов, что продемонстрировало удобство и синтетическую ценность метода.



17 примеров, 36-96 %

избранные примеры

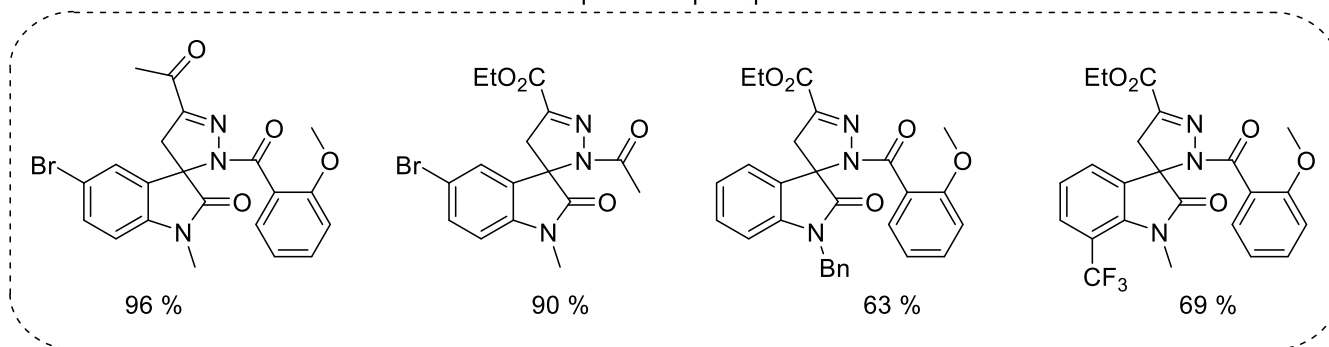


Схема 16. Реакция бромгидразонов с 3-бромоксииндолами.

Малеимиды при активации фосфинами обычно используются в реакциях циклоприсоединения в качестве C2-синтонов. Однако группа Ванга продемонстрировала их использование в качестве C1-компонента в катализируемой PPh_3 реакции [4+1]-аннелирования с азоалкенами [44]. Хемоселективность реакции сильно зависит от используемого растворителя: в менее полярных растворителях, таких как 1,2-дихлорэтан, предпочтительным является путь [4+2]-циклоприсоединения, приводящий к образованию конденсированных тетрагидропиридазинов, в полярном же растворителе, например ацетоне, стехиометрическое количество PPh_3 способствует ацетон-прототируемому переносу протона с образованием стабильного фосфорного илида. Затем этот илид вступает в реакцию [4+1]-циклоприсоединения, приводя к спиро-дигидропиразольным/пирролидиндионовым производным с высокими выходами.

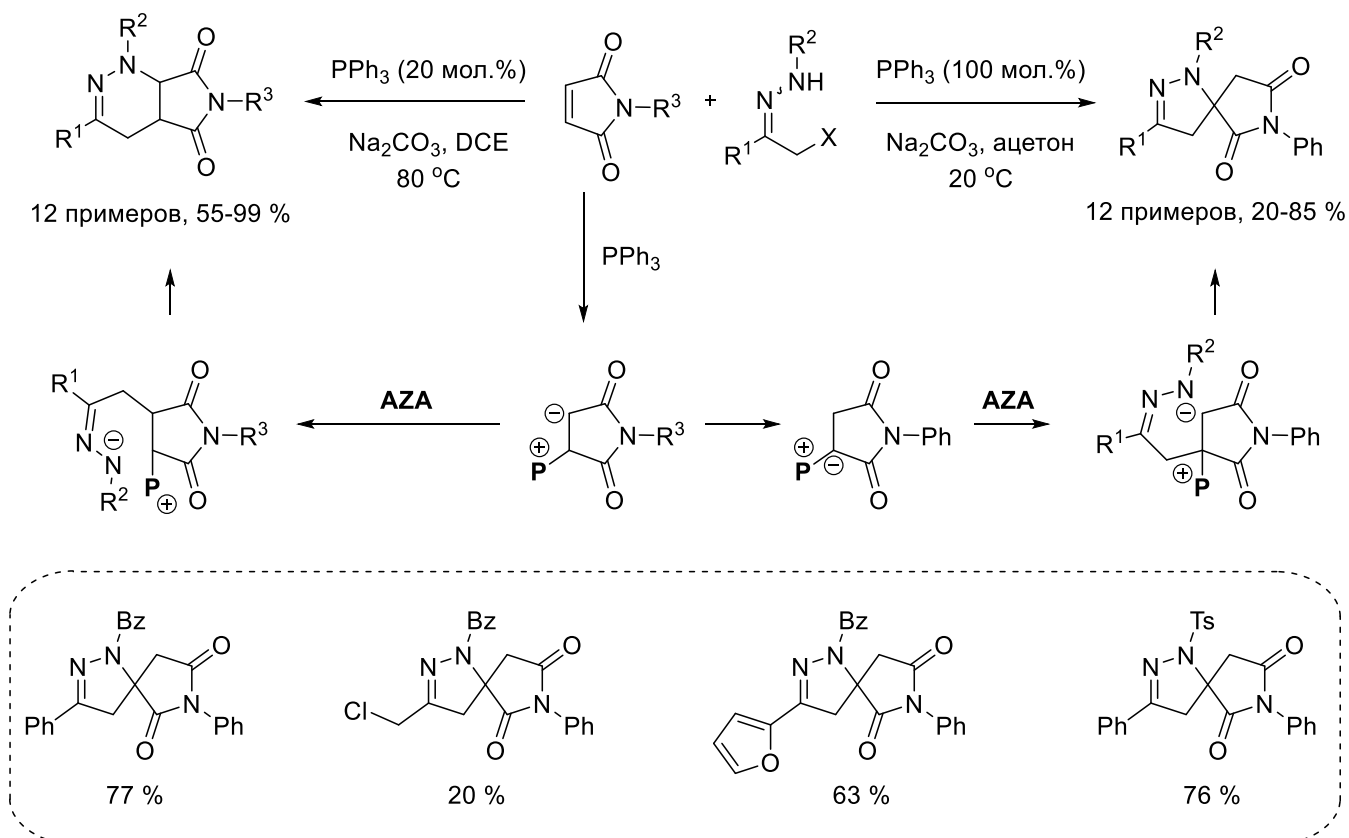


Схема 17. Реакция галогенгидразонов с малеимидами.

2.3.3. Реакции [4+2]-аннелирования

Достаточно подробно за последние годы были изучены различные варианты реакций [4+2]-аннелирования с азоалкенами, выступающими в качестве 4π компоненты. Механизм этих реакций может быть либо согласованным (перициклическим), либо ступенчатым (присоединение Михаэля/циклизация), но во многих случаях сложно отнести реакцию к конкретному типу. Большинство органокаталитических реакций протекают через нуклеофильную атаку с образованием цвиттерионного интермедиата, за которой следует внутримолекулярная циклизация [44]. Реакции гетеро-Дильса-Альдера с обращенной полярностью, катализируемые переходными металлами и реакции с неактивированными алкенами часто демонстрируют признаки согласованного механизма [45]. Также координация металла, например Cu(II), с азотом и карбонильным кислородом азоалкена

может создавать хиральную среду, заставляя диенофил приближаться с определенной стороны [46].

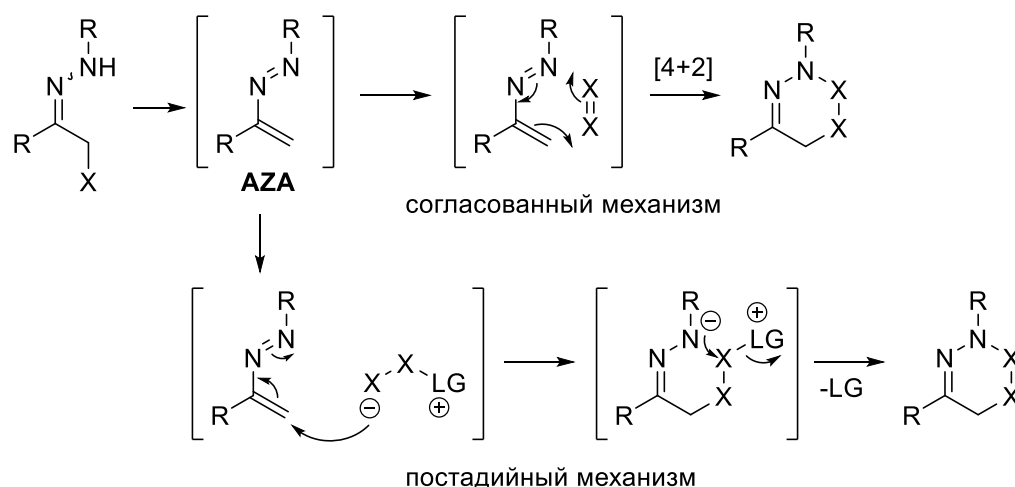


Схема 18. Механизм реакций [4+2]-аннелирования с азоалкенами.

В отсутствие подходящего нуклеофила или при слишком быстрой скорости генерирования, благодаря своей высокореакционной природе, нестабилизированные азоалкены часто подвергаются [4+2] гомо-циклоприсоединению, что может затруднять асимметрическую индукцию. Например, в реакции азоалкенов с диазосоединениями использование большинства кислот Льюиса ($ZnCl_2$, $Bi(OTf)_3$) приводит в основном к образованию димера в качестве основного продукта. Только соли меди ($CuCl_2$), показали способность полностью подавлять эту самоконденсацию в пользу желаемого кросс-продукта [5].

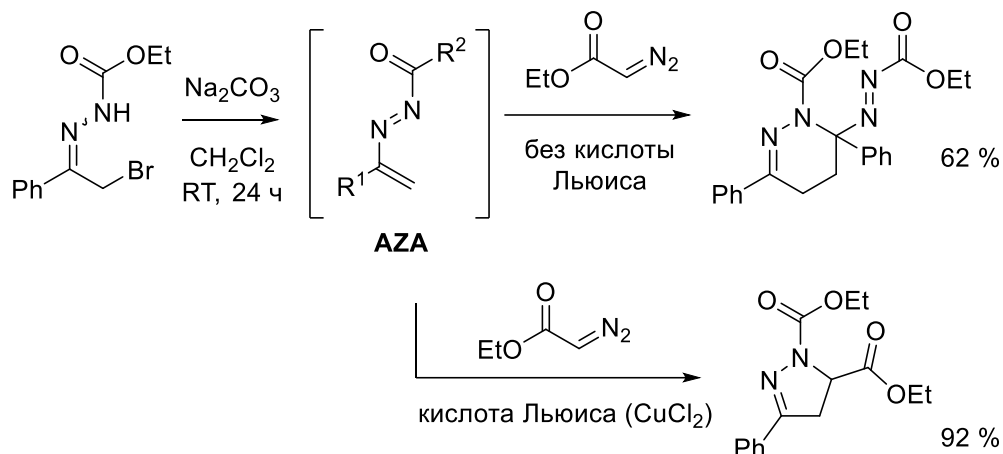


Схема 19. Реакция [4+2] гомо-циклоприсоединения азоалкенов.

Некоторые исследователи использовали тенденцию к димеризации для синтеза сложных производных пиридазина. Лу и Чжоу описали некаталитическую реакцию гомо-циклоприсоединения для получения 6-дiazенилзамещенных тетрагидропиридазинов [47]. Этот метод высокоэффективен для ароматических гидразонов и обеспечивает прямой путь к богатым азотом структурам, которые трудно получить другими способами. Кроме того, Сурьяванши сообщил о реакции, в котором за первоначальной циклодимеризацией следует неожиданное расщепление связи C-N [48]. Из α -галогенгидразона под действием фторид аниона удалось получить высокофункционализированные 1,4,5,6-тетрагидропиридазины. Показана возможность как гомо-, так и кросс-цикло-димеризации азоалкенов, а также возможность масштабирования метода до граммовых количеств. Механистические исследования подтверждают участие азоалкенов как ключевых интермедиатов и подчёркивают уникальную роль фторид-аниона в направленном разрушении C-N связи.

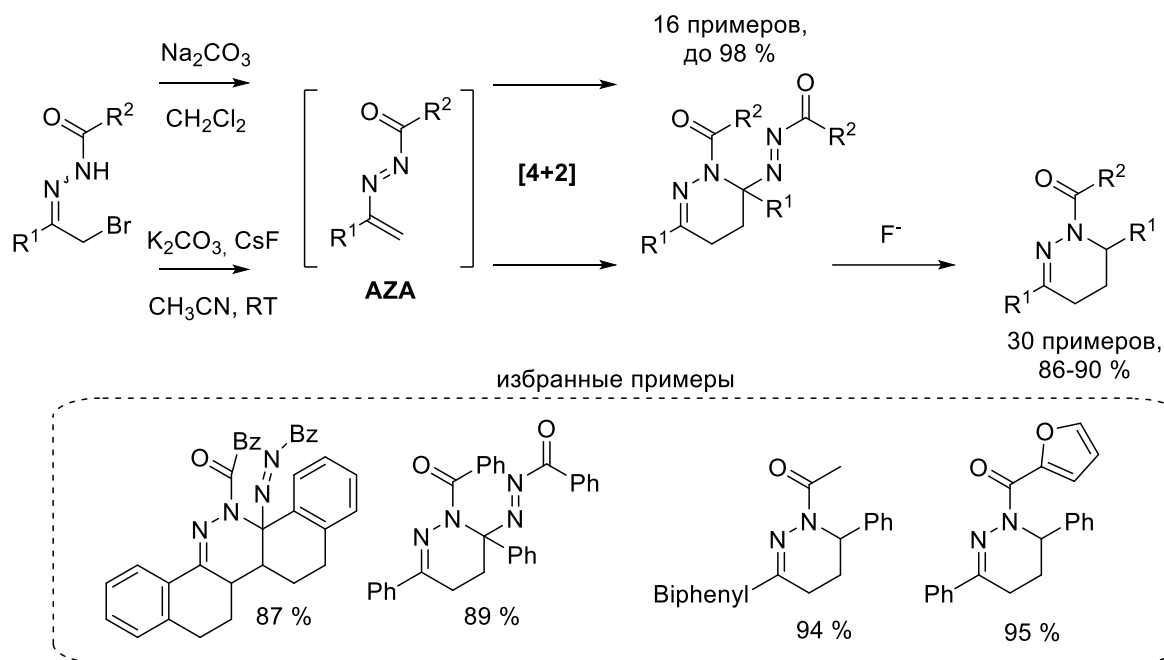


Схема 20. Получение тетрагидропиридазинов реакцией димеризации азоалкенов.

Высокая реакционная способность нестабилизированных азоалкенов позволяет им реагировать с диенофилами, которые обычно инертны в классических реакциях Дильса-Альдера. В 2015 году Ло и коллеги сообщили о некаталитической реакции [4+2] циклоприсоединения азоалкенов к простым олефинам [49]. Обработывая α -хлоргидразоны неорганическим основанием (K_2CO_3) в дихлорметане, удалось успешно перехватывать образующиеся азоалкены различными алкенами, такими как стирол и норборнен, а также газообразными слабо реакционноспособными этиленом и пропиленом. Заметное влияние на протекание реакции оказывала защитная группа R^2 на атоме азота. Большинство реакций проводили с использованием субстратов, содержащих бензильную группу при атоме азота, для которых наблюдались стабильно высокие выходы целевых продуктов. Введение же заместителей (хлор, бром) в *para*-положение бензильной группы, а также ее замена на тозилльную и 2-тиофенильную приводили к значительному снижению выхода реакции. Разработанный метод позволяет обойтись без использования дорогостоящих катализаторов на основе переходных металлов и обеспечивает прямой одностадийный путь к тетрагидропиридазинам.

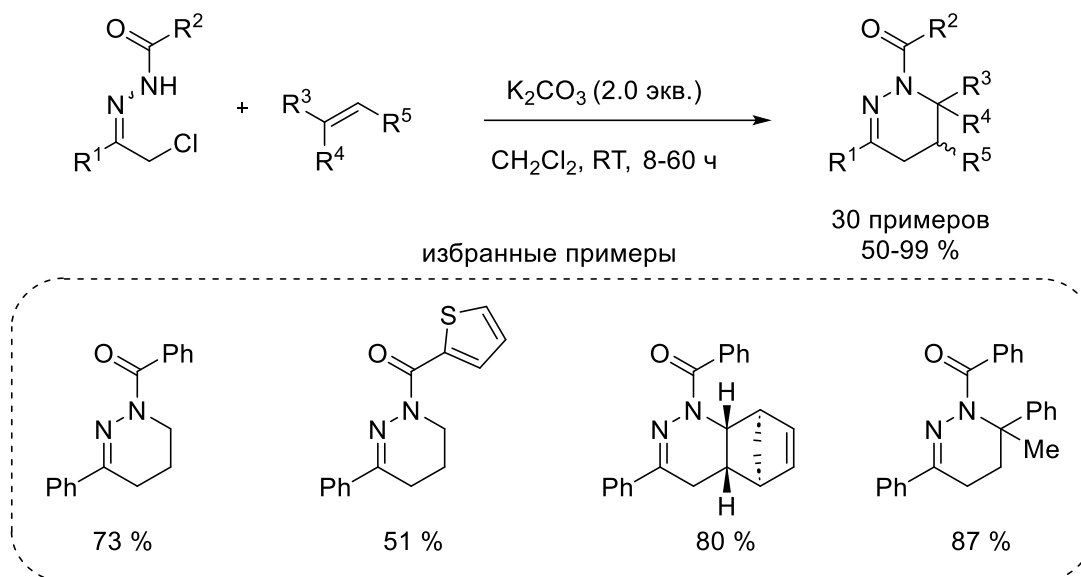


Схема 21. Реакция хлоргидразонов с простыми олефинами.

Янг и соавт. чуть позже предложили еще один способ использования олефинов в качестве диенофилов в реакции с азоалкенами. В их статье 2016 года был рассмотрен альтернативный метод генерирования азоалкенов, основанный на прямом окислительном дегидрировании кетогидразонов под действием TEMPO [50]. Реакция инициируется отрывом атома водорода от связи N–H с образованием гидразонильного радикала, который перехватывается молекулой TEMPO и далее элиминирует TEMPOH. Субстратная область ограничена природой гидразона: наиболее эффективны *N*-фенилзамещенные производные ацетофенона (выходы до 85%), в то время как *N*-метил- и *N*-бензоилгидразоны практически не вступают в реакцию из-за низкой стабильности радикалов или высокой прочности связи N–H. Также инертным оказался гидразон пропиофенона. В отношении алкенов реакция демонстрирует признаки механизма «нормальных» электронных требований: более высокие выходы достигаются с акрилатами и стиролами, тогда как алифатические алкены (например, окт-1-ен) и 1,2-дизамещенные олефины приводят лишь к следовым количествам продуктов.

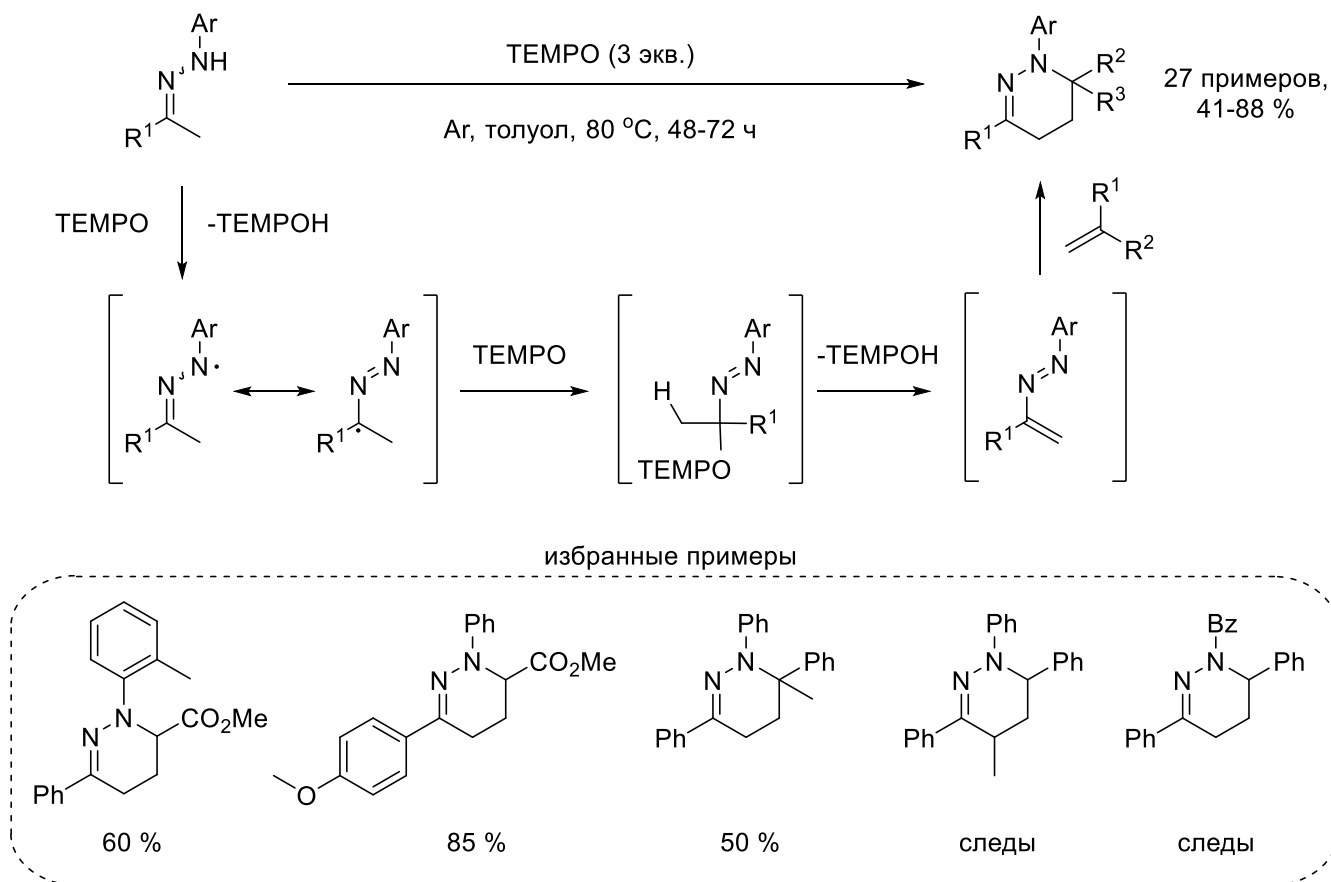


Схема 22. Реакция окисляемых TEMPO гидразонов с олефинами.

В качестве метода асимметрического синтеза с использованием нейтральных олефинов группа Ванга предложила стратегию десимметризации с использованием 5-силилциклопентадиенов [51]. Реакция, катализируемая комплексом Cu(I)/*t*Bu-BOX, привела к образованию бициклических тетрагидропиридазинов, содержащих хиральный α -силановый мотив. Квантовые расчеты (DFT) исключили классический путь [4+2] циклоприсоединения с нормальной полярностью, подтвердив, что сопряжение цикlopентадиена имеет важное значение для снижения энергетического барьера переходного состояния в реакции Дильса-Альдера с обратными электронными требованиями (IEDDA).

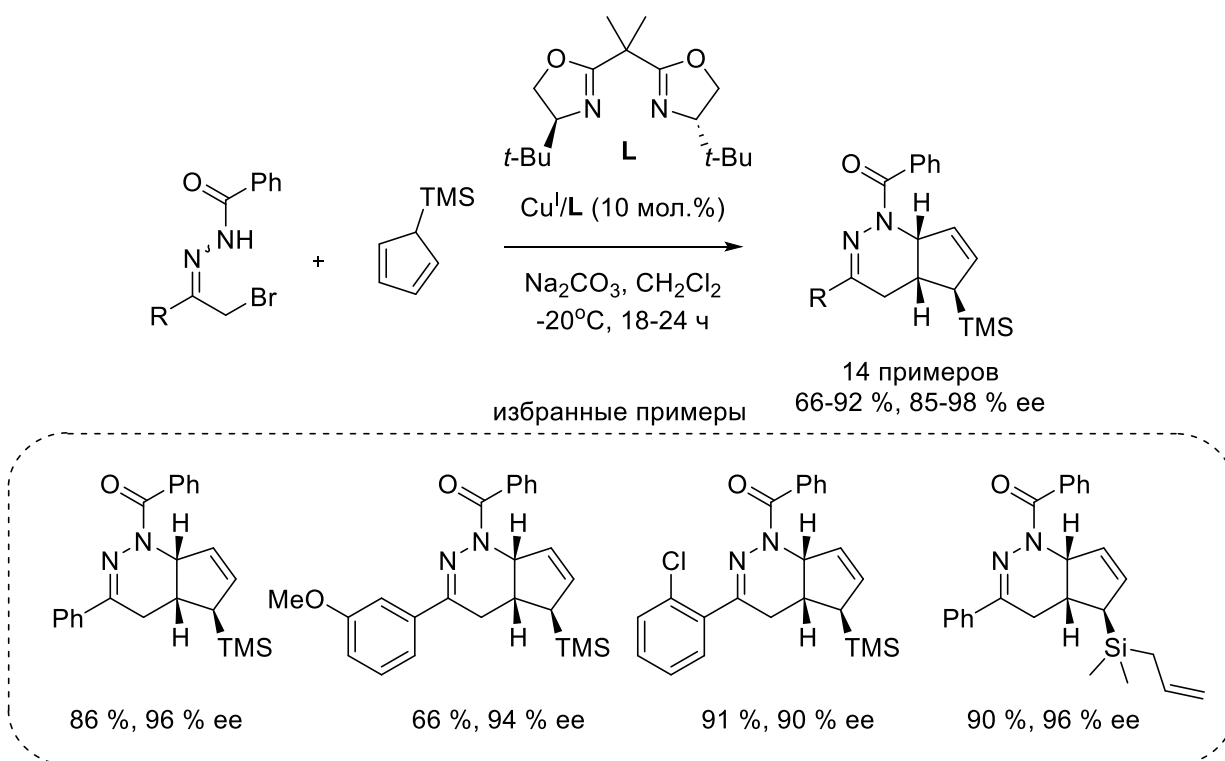


Схема 23. Реакция бромгидразонов с 5-силлилциклопентадиенами.

Кроме того, в реакции удалось использовать фульвены. В отличие от простых диенов, фульвены могут выступать в качестве 2π, 4π или 6π компонентов. Группа Ванга добилась превосходной хемо- и региоселективности в реакции [4+2]-аннелирования азоалкенов с фульвенами, получив целевые продукты с энантиоселективностью до 99% ee [52]. Метод позволяет эффективно формировать бициклические тетрагидропиридиновые структуры с созданием нескольких стереоцентров за одну стадию. Круг используемых авторами галогенгидразонов ограничивался ароматическими субстратами (в основном производными ацетофенона), в реакцию не вводились алифатические галогенгидразоны с R¹=Alk, также не варьировался заместитель на азоте гидразона. Однако благодаря высоким выходам реакций и значениям ee работа демонстрирует высокий потенциал металлокатализируемых асимметрических IEDDA-реакций азоалкенов для построения хиральных азотсодержащих гетероциклов сложной структуры.

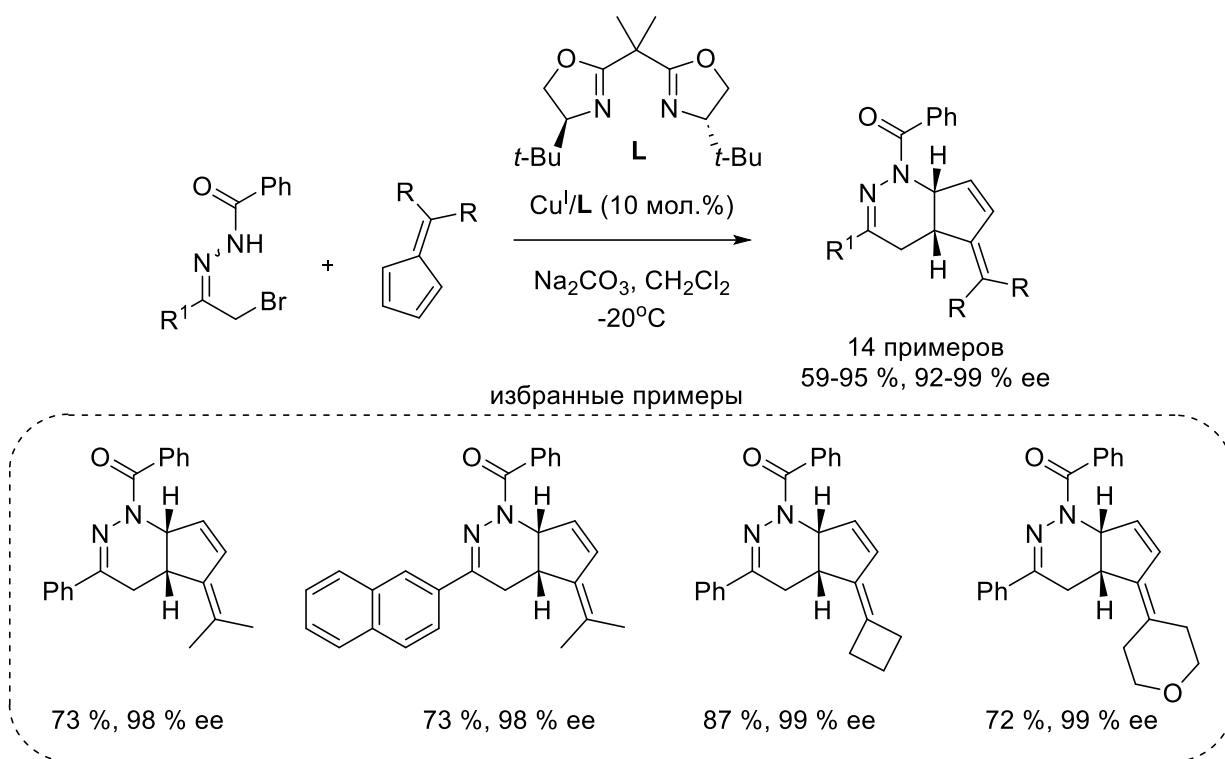
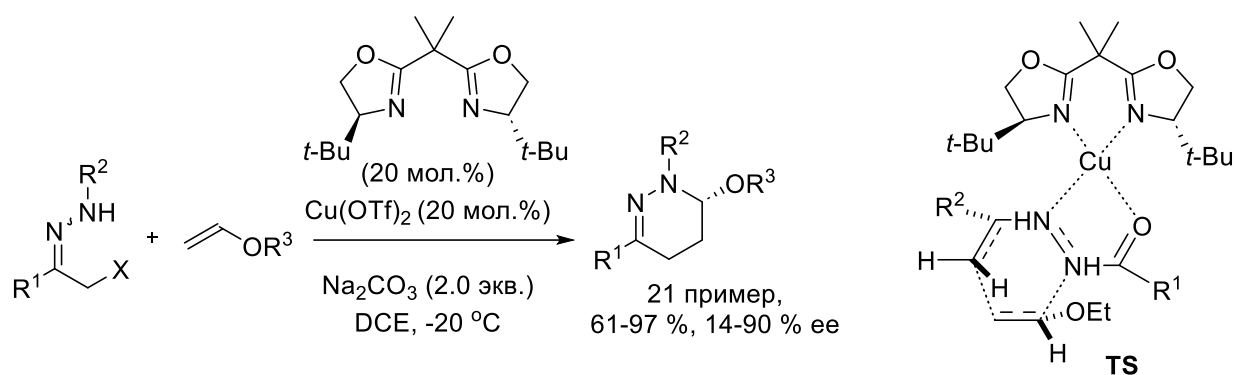


Схема 24. Реакция бромгидразонов с фульвенами.

В 2013 году Го и соавт. сообщили о первой медь-катализируемой энантиоселективной реакции гетеро-Дильс–Альдера с обратными электронными требованиями между *in situ* генерируемыми азоалкенами и еноловыми эфирами [53]. Азоалкены генерировались из α -гало-*N*-ацилгидразонов в присутствии мягкого основания и координировались хиральным комплексом $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ /бисоксазолин. Было установлено, что процесс сопровождается побочной некаталитической реакцией [4+2]-циклоприсоединения, однако оптимизация условий позволяет эффективно подавить ее влияние. Широкая область применения реакции была продемонстрирована вариацией как галогенгидразонов (производных ацетофенонов и этилацетоацетата), так и диенофилов, включая ациклические и циклические еноловые эфиры, а также стиролы и енамины. Разработанный метод позволяет формировать стереохимически сложные N,O-ацетальные центры, включая четвертичные. Реакция протекала с высокими выходами, обеспечивая доступ к оптически активным, высокофункционализированным пиридазинам, однако в большом количестве примеров энантиомерный избыток был лишь умеренным.



избранные примеры

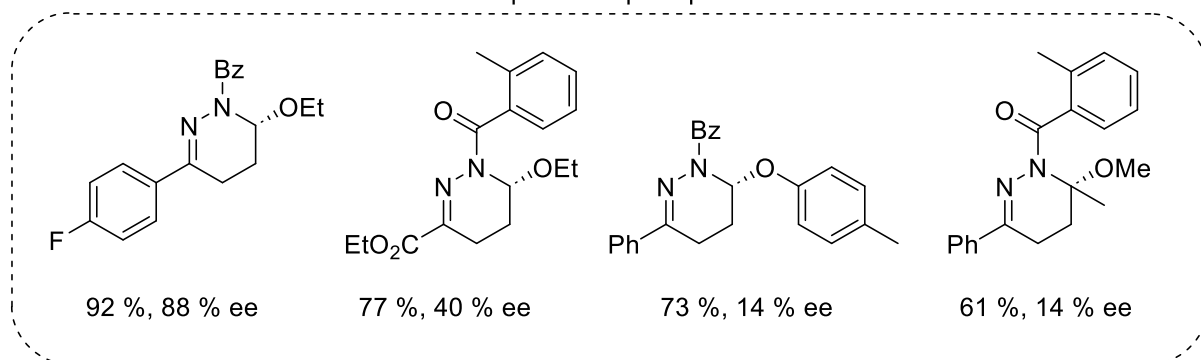


Схема 25. Реакция галогенгидразонов с еноловыми эфирами.

Ванг и соавт. предложили использовать в этой реакции хиральный комплекс Cu(I)/*t*Bu-фосферрокс, применение которого позволило снизить загрузку катализатора в два раза [46]. Авторам удалось добиться лучшей стереоселективности, однако круг используемых гидразонов был несколько уже, использовались исключительно ароматические галогенгидразоны без вариации заместителей на атоме азота.

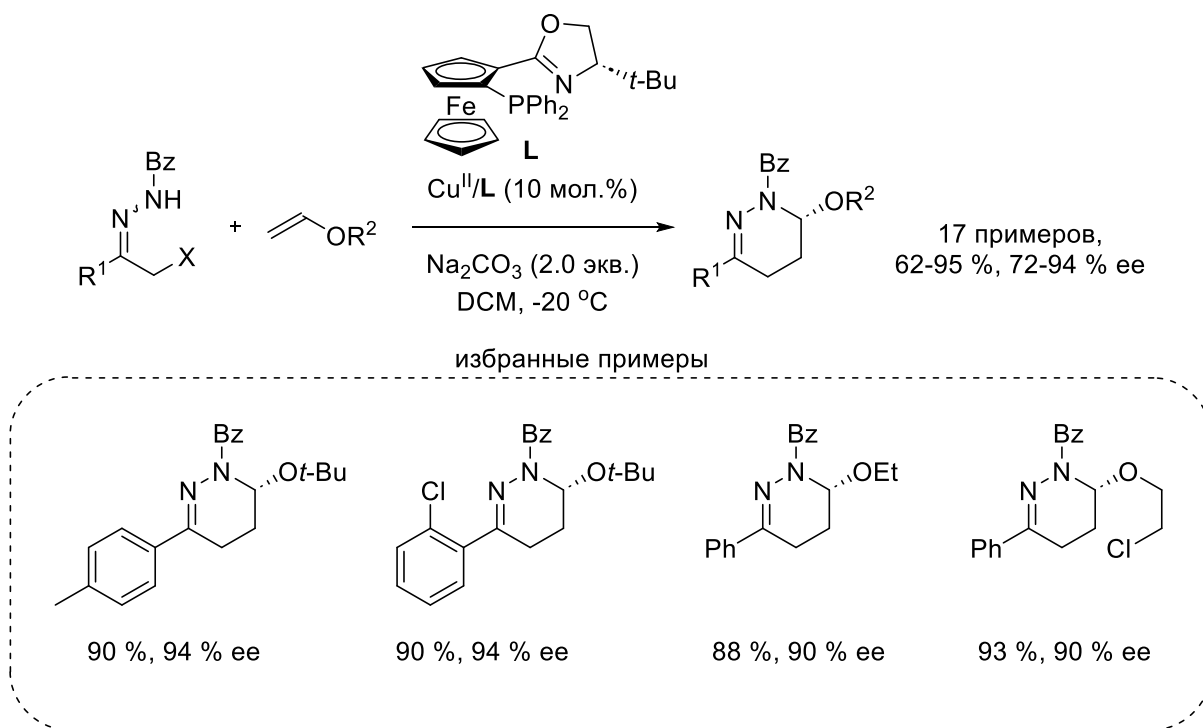


Схема 26. Реакция галогенгидразонов с еноловыми эфирами.

В последующей работе Ванг и соавт. продолжили изучение реакций формального [4+2]-циклоприсоединения к азоалкенам и использовали в качестве диенофилов индолы [54]. С использованием хирального комплекса меди (I), индолы были превращены в конденсированные индолиновые гетероциклы со смежными четвертичными и третичными стереоцентрами. Этот процесс примечателен своей исключительной региоселективностью и высокой диастереоселективностью (>20:1 d.r.), даже при использовании сложных С3-замещенных индолов, а также возможностью масштабирования до граммового количества без потери оптической чистоты. В данной работе авторы расширили круг исследованных галогенгидразонов, успешно введя в реакцию алифатический субстрат - производное хлорацетона, кроме того, совместимым с условиями реакции оказался Вос-замещенный галогенгидразон. Помимо этого, авторам удалось снизить загрузку хирального катализатора до 5 % с сохранением высокой энантиоселективности.

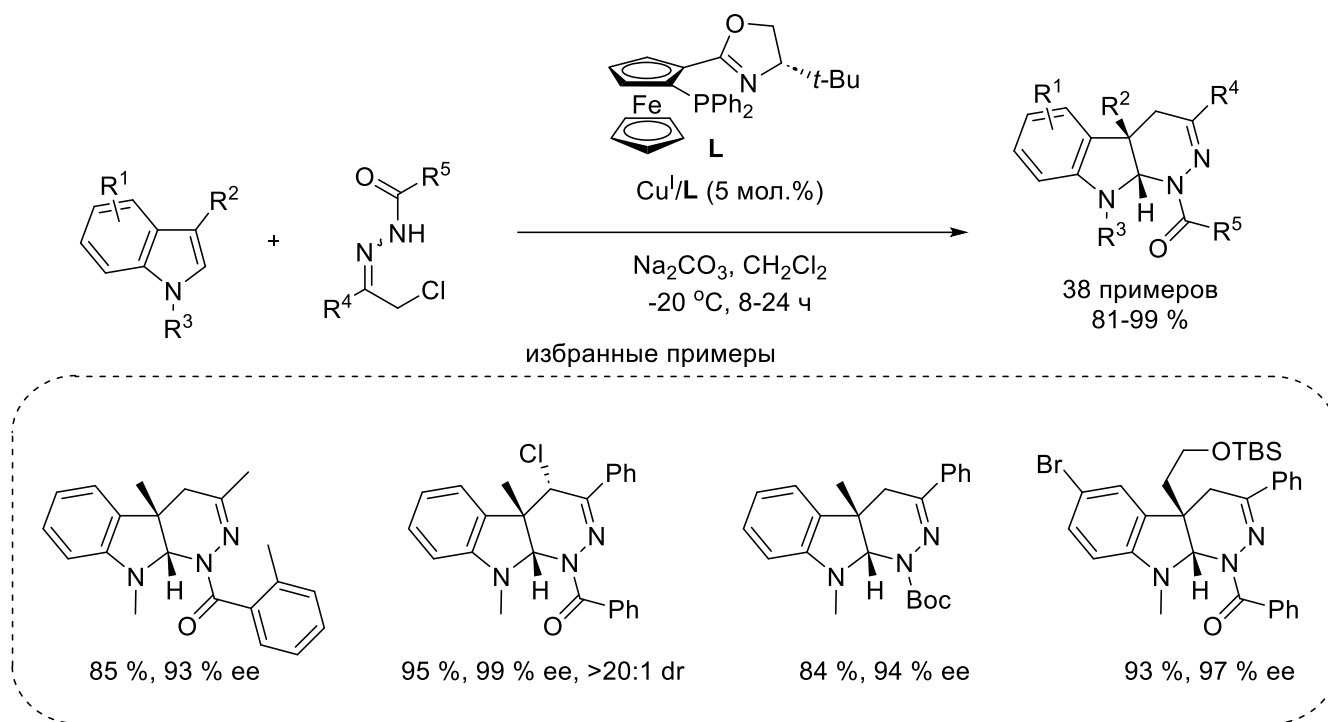


Схема 27. Реакция хлоргидразонов с индолами.

Гроссо и соавт. в 2019 году исследовали реакцию дигалогенгидразонов с индолами. Авторам удалось добиться двойного присоединения индолов к дигалогенгидразонам через образование промежуточных азоалкенов [55]. Они предложили использовать природные глубокие эвтектические растворители (NADES), в частности систему холинхлорид:глицерин, в качестве экологически безопасной среды для конструирования бис(индолил)метанов (BIM) через азоалкеновые интермедиаты. В реакцию были введены дигалогенгидразоны производные 1,1-дихлорацетона и дихлорацетофенона. В работе авторы подробно рассматривают механизм превращения: наличие двух изомеров гидразона в целевых продуктах указывает на конкуренцию процессов присоединения по Михаэлю и гетеро-реакции Дильса-Альдера с реароматизацией на стадии присоединения второго эквивалента индола.

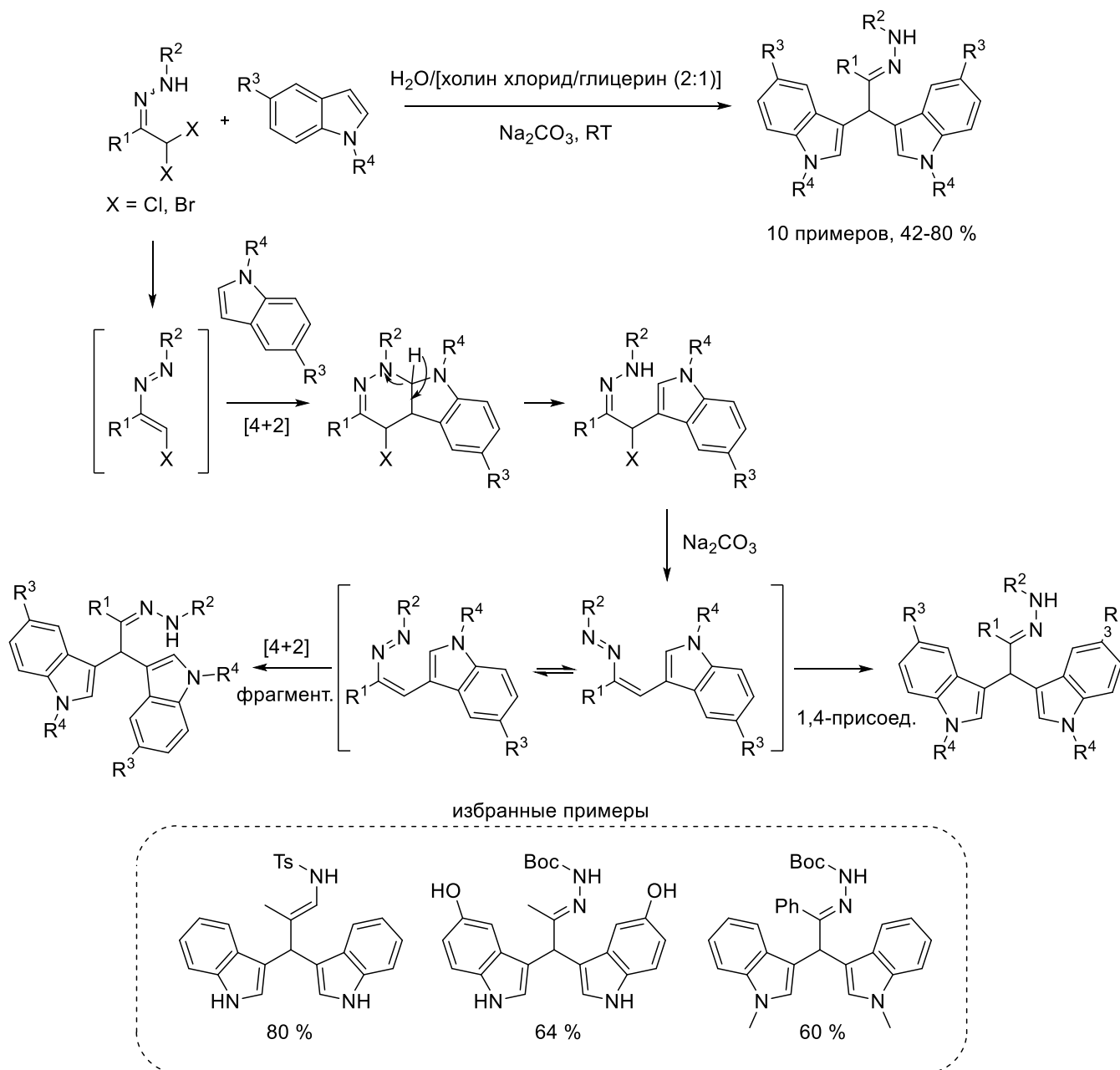


Схема 28. Реакция диалогенгидразонов с индолами.

Несмотря на то, что реакции индолов с азоалкенами были изучены достаточно подробно, фураны стали исследоваться в качестве нуклеофилов в подобных превращениях лишь недавно. Группа Ванга продемонстрировала, что 2-силилоксифураны могут участвовать в формальном [4+2] циклоприсоединении посредством каскадного сопряженного присоединения Мукайямы/1,6-реакции Михаэля [56]. Азоалкены, образующиеся из α -

галоген-*N*-ацилированных гидразонов, активируются хиральным комплексом Cu(II)/бисоксазолин. Реакция протекает ступенчато и приводит к образованию конденсированных бутиролактонов, содержащих тетрагидропиридазиновый фрагмент, с исключительно высокой диастереоселективностью (>20:1 dr) и отличной энантиоселективностью (до 99% ee). Метод позволил получить продукт с тремя смежными стереоцентрами.

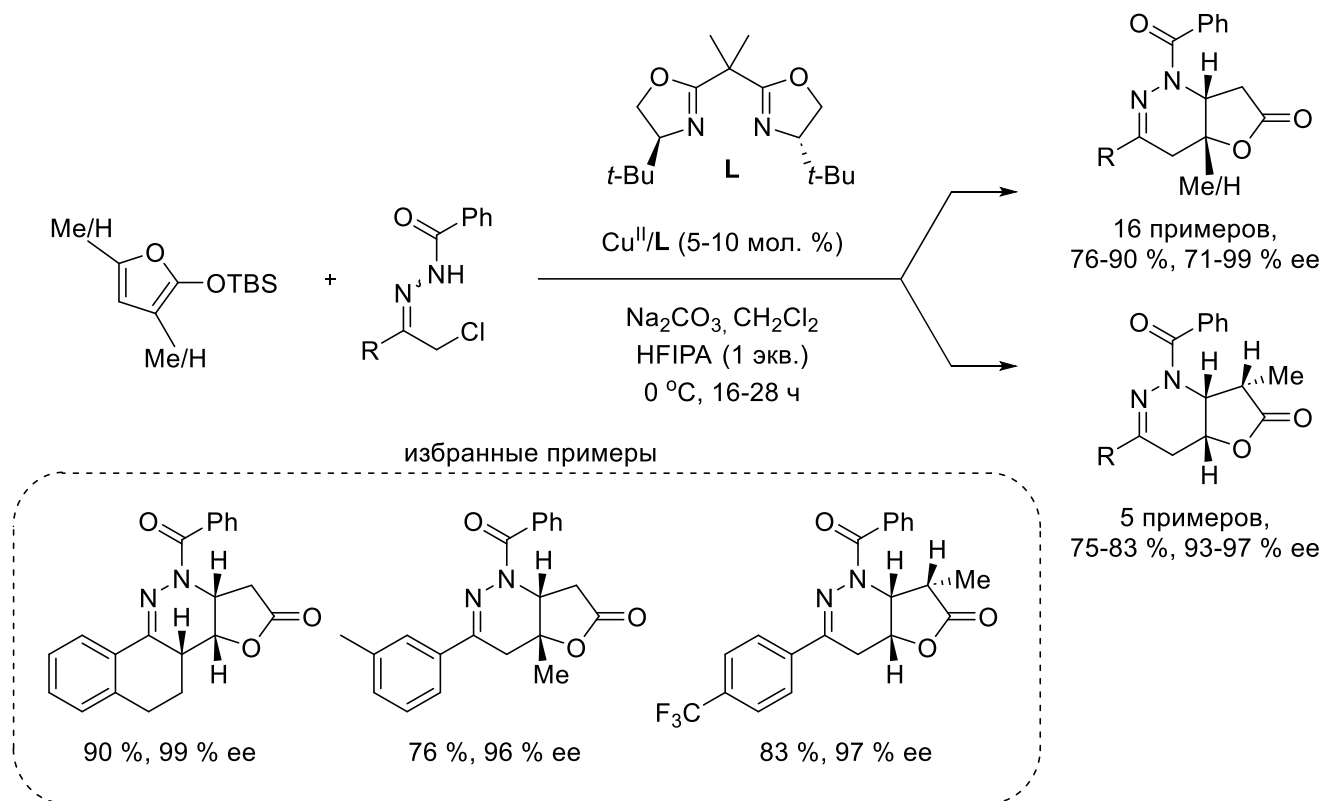


Схема 29. Реакция хлоргидразонов с фуранами.

В результате случайного открытия та же группа обнаружила, что 2-метоксифураны вступают в многокомпонентную каскадную реакцию с участием азоалкенов и воды, претерпевая раскрытие цикла [57]. Данный метод позволяет получить широкий ряд тетрагидропиридазинов, содержащих стабильный γ -гидроксиэфирный фрагмент, с отличной региоселективностью и высокой диастерео- и энантиоселективностью (до 98% ee). Реакция протекает в присутствии хирального комплекса Cu(I)/(*S,S*)-*t*Bu-BOX и демонстрирует хорошую толерантность к различным заместителям в гидразонах и

фуранах. В ходе превращения происходит [4+2] циклоприсоединение, за которым следует нуклеофильная атака воды и раскрытие тетрагидрофуранового кольца, что подтверждается механистическими исследованиями.

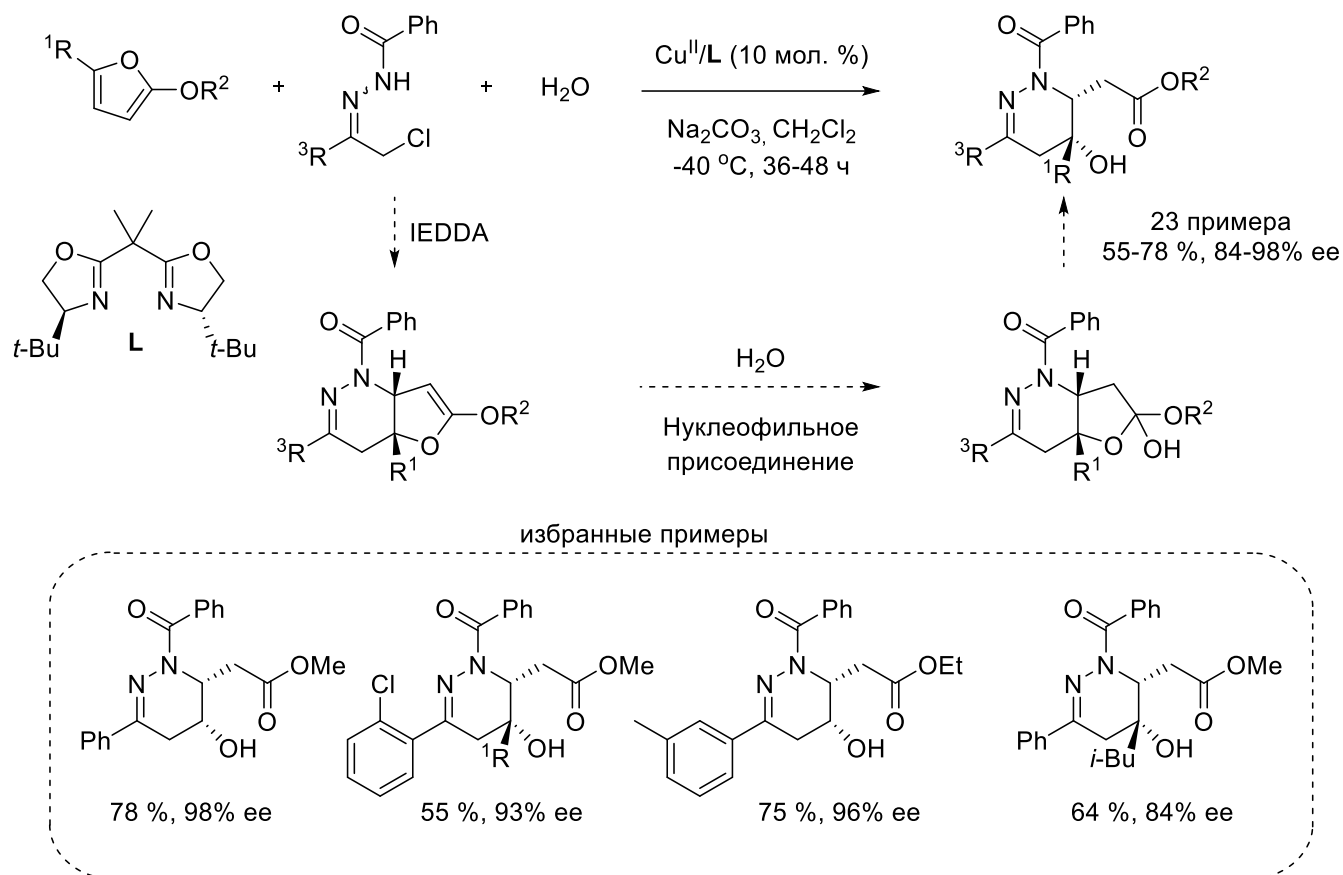


Схема 30. Реакция хлоргидразонов с метоксифуранами.

Органокатализ предлагает альтернативу традиционным реакциям без использования металлокатализаторов. В 2015 году Яо и соавт. сообщили о реакции формального [4+2] циклоприсоединения азоалкенов с арилацетиловыми кислотами, катализируемой изотиомочевинной [58]. Метод обеспечивает простой доступ к 4,5-дигидропиридазин-3(2H)-онам - важным биологически активным азагетероциклам. Реакция протекает в мягких условиях, демонстрирует хорошую хемоселективность и широкую функциональную совместимость, обеспечивая выходы целевых продуктов до 95%. Показано, что азоалкены образуются *in situ* из α -хлоргидразонов и вступают в реакцию сопряженного присоединения с енолятом изотиомочевины, за которой следует

внутримолекулярная лактамизация. Хотя первоначальные варианты реакции были преимущественно рацемическими, использование хирального катализатора позволило реализовать асимметрический вариант с 92% ее.

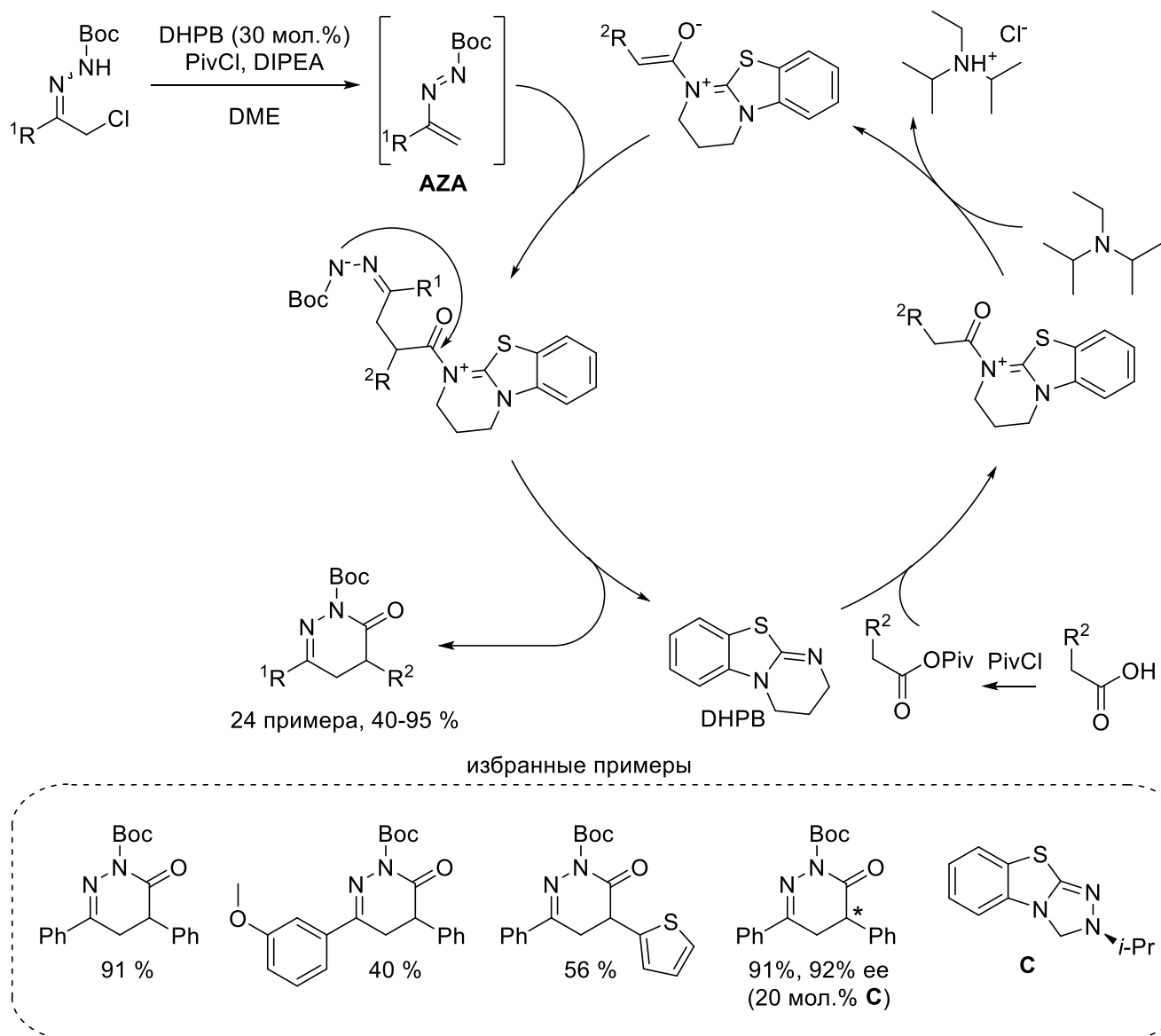


Схема 31. Реакция хлоргидразонов с арилацетиловыми кислотами.

NHC хорошо известны своими применениями в реакциях [4+3] аннелирования с еналями, однако их использование в [4+2] реакциях остается недостаточно изученным. Чжоу и соавт. разработали энантиоселективную NHC-катализируемую реакцию между α -хлоралифатическими альдегидами и α -хлоргидразонами [59]. Механизм включает

образование связанного с NHC енолята, который вступает в реакцию 1,4-сопряженного присоединения к генерируемым *in situ* азоалкенам. Этот метод особенно примечателен своей совместимостью с алкилзамещенными субстратами ($R^1 = \text{Alk}$), которые часто проявляют низкую активность в других реакциях. Расчеты методом DFT показали, что стереоселективность в этих реакциях определяется образованием сети слабых взаимодействий, включая связи CH-O и CH- π в переходном состоянии, ведущему к доминирующему энантиомеру [60].

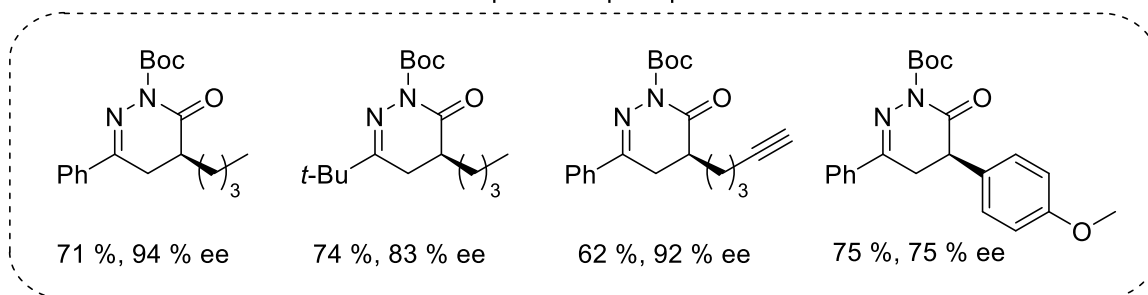
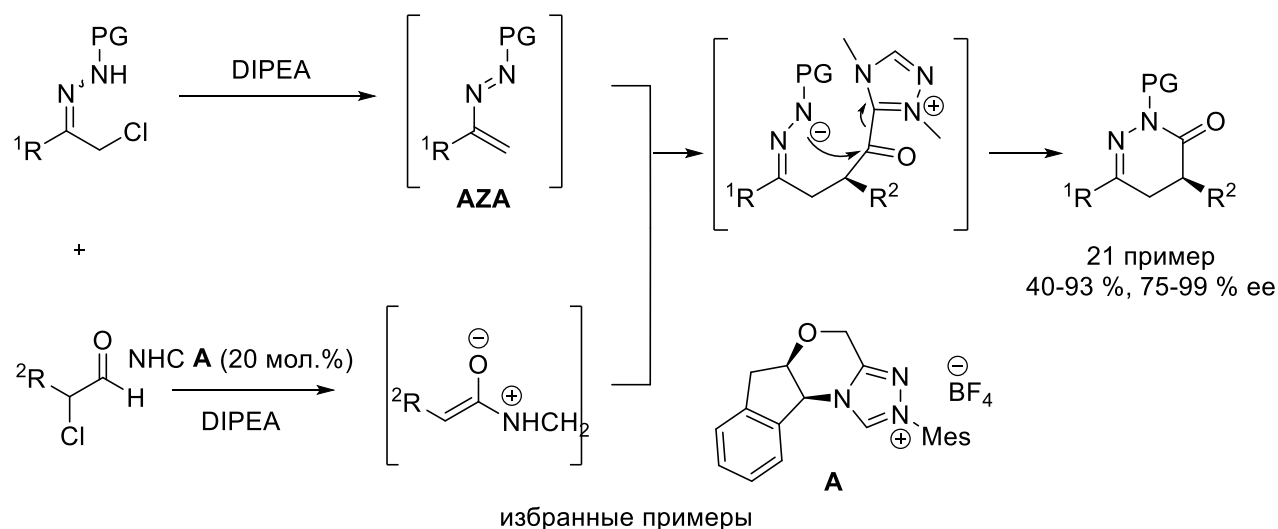


Схема 32. Реакция хлоргидразонов с α -хлоралифатическими альдегидами.

2.3.4. Реакции [4+3]-аннелирования.

Использование нестабилизированных азоалкенов в качестве четырехатомных компонентов открывает новые возможности для синтеза семичленных *N*-гетероциклов. Благодаря реакциям [4+3]-циклоприсоединения разработаны эффективные методы получения труднодоступных диазепинов и триазепинов.

Ян и Го продемонстрировали возможность региоселективного [4+3]-циклоприсоединения C–N–C азометиновых илидов к нестабилизированным азоалкенам, контролируемого основанием, где выбор основания определял структуру конечного продукта [61]. При использовании Na_2CO_3 в DCM с выходом до 96% образовывался формальный [4+3]-циклоаддукт. Переход к Cs_2CO_3 в THF способствовал элиминированию молекулы HCN, что приводило к образованию другого класса производных триазепина с выходом до 99%. Такой зависимый от основания способ контроля реакции значительно расширяет разнообразие доступных для получения триазепиновых структур.

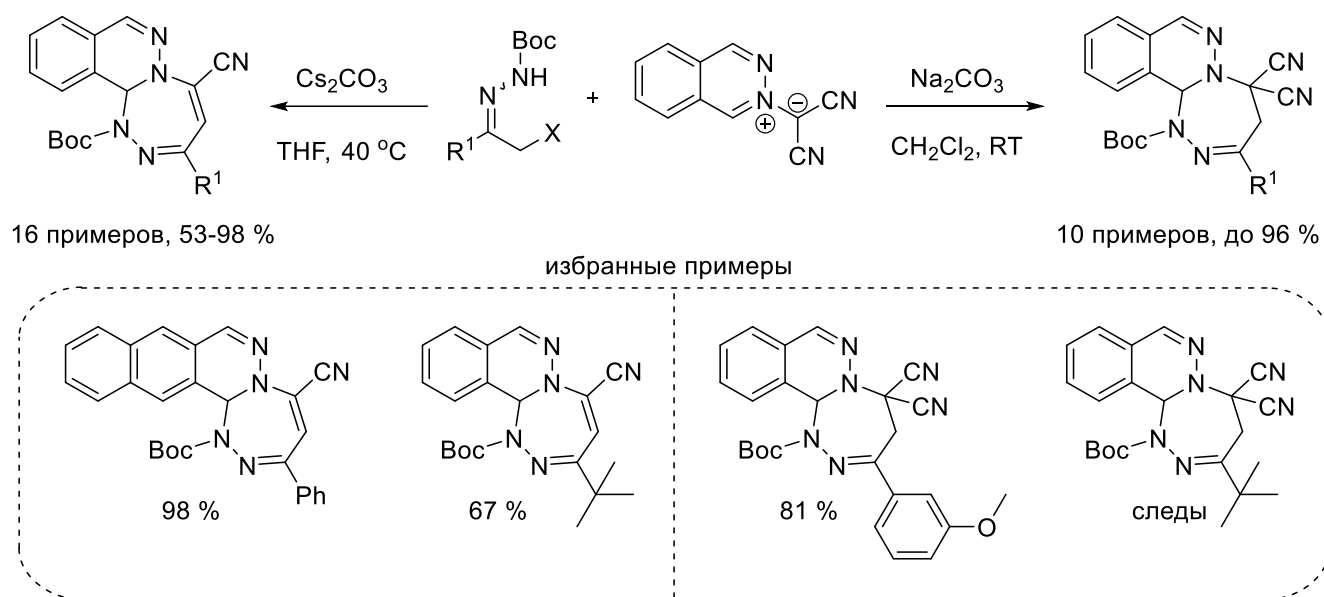
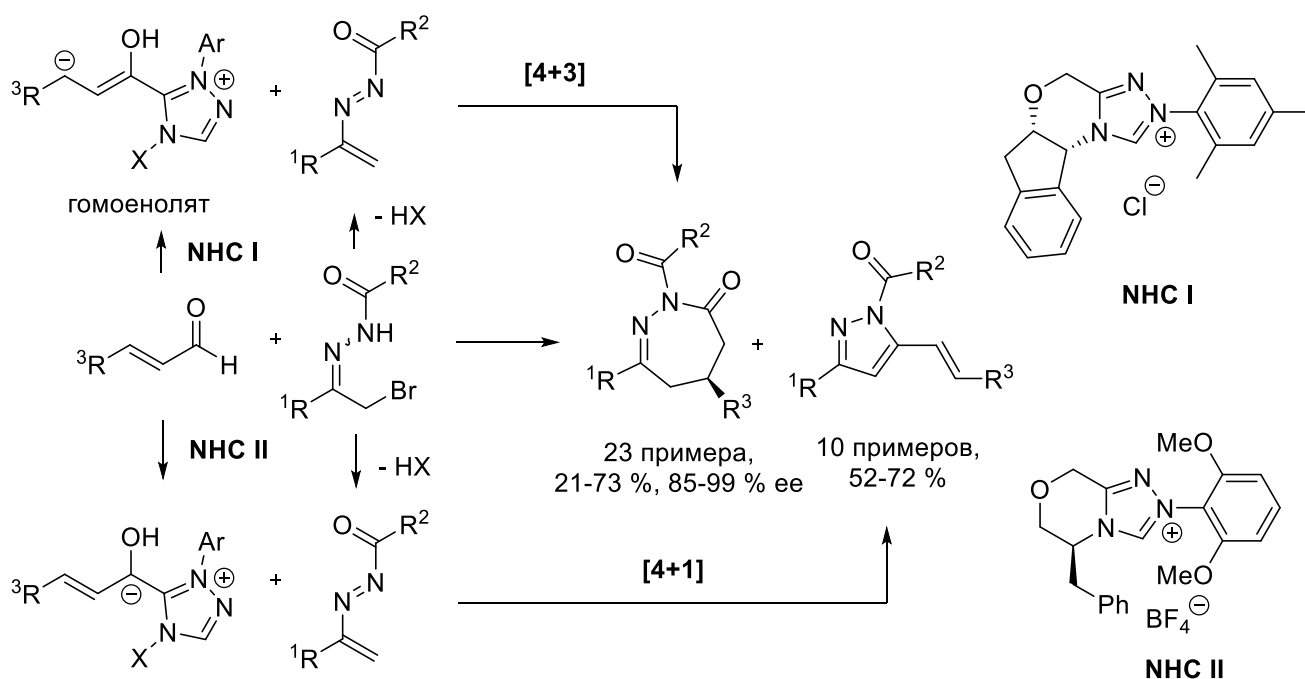


Схема 33. Реакция галогенгидразонов с азометиновыми илидами.

Катализ с использованием NHC ввел в химию азоалкенов дивергентный подход, позволяющий получать различные гетероциклические продукты в зависимости от используемого катализатора, используя одни и те же субстраты. В 2014 году группа Глориуса разработала NHC-катализируемую дивергентную реакцию между еналями и азоалкенами [16]. Модифицируя электронные и стерические свойства триазиолиевого прекализатора, они смогли добиться изменения направления реакции либо в сторону [4+3], либо [4+1]-аннелирования. В частности, использование более электронодефицитных катализаторов способствовало повышению реакционной способности ацил-аниона (реакция Штеттера), что приводило к образованию функционализированных пиразолов.

Путь [4+3]-аннелирования же предпочтителен для электрононасыщенных ННС, которые способствуют гомеонолятной реакционной способности еналя (например, ННС, содержащий *N*-Mes), что приводит к высоким выходам и энантиоселективности, часто достигающей 99% ee. Такое «переключение» селективности позволило в мягких условиях получать различные архитектуры продуктов из идентичных исходных соединений.



избранные примеры

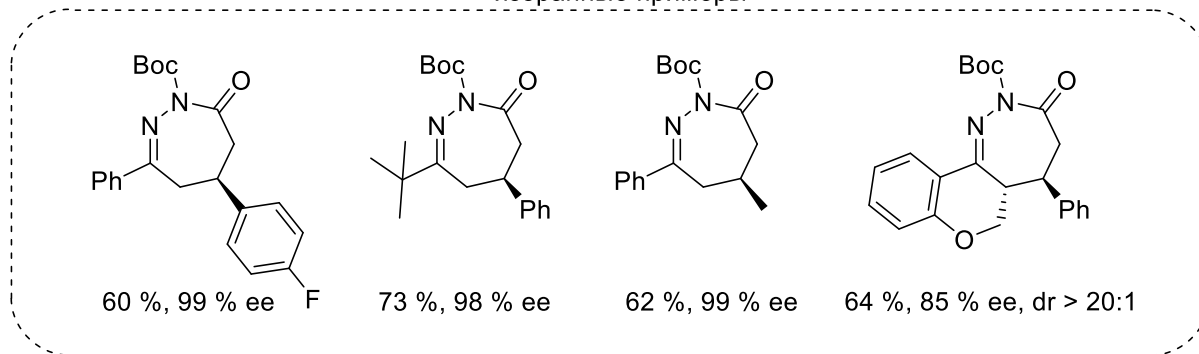


Схема 34. Реакция бромгидразонов с еналями.

Эндерс и Ванг разработали стратегию асимметрического синтеза спиро-1,2-дiazепинонов [62]. В этой реакции в качестве 3C-компонента используются енали, полученные из изатина, а в качестве 4-атомного компонента - азоалкены. [3+4]-Аннелирование приводит

к образованию семичленных спироциклических соединений, содержащих оксиндольный фрагмент, с высокими выходами и энантиоселективностью. Эта методология особенно примечательна как способ получения углеродных спиро-стереоцентров, часто встречающихся в биологически активных молекулах.

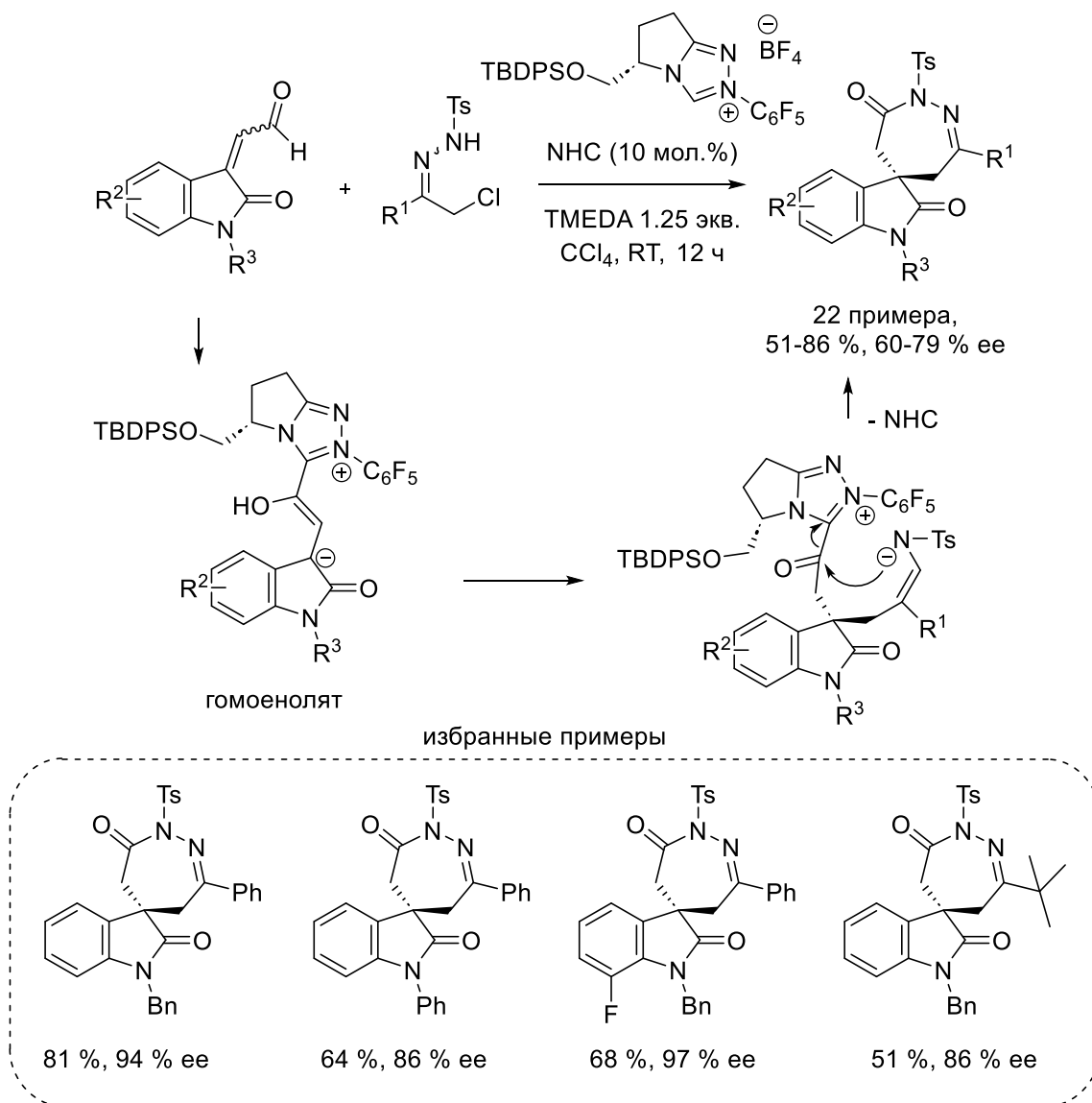


Схема 35. Реакция хлоргидразонов с еналями, полученными из изатина.

Последние исследования продолжили пополнять список известных [4+3] реакций с участием азоалкенов. В 2023 году Лю и Ян сообщили о синтезе спироиндолинов, содержащих диазепиновый фрагмент, реакцией аннелирования α -галогенированных *N*-ацилгидразонов с полученными из изатина карбонатов Морита-Бейлиса-Хиллмана [63].

Используя Et₃N в качестве основания в DCM, они достигли высоких выходов реакции с получением сложных полициклических структур.

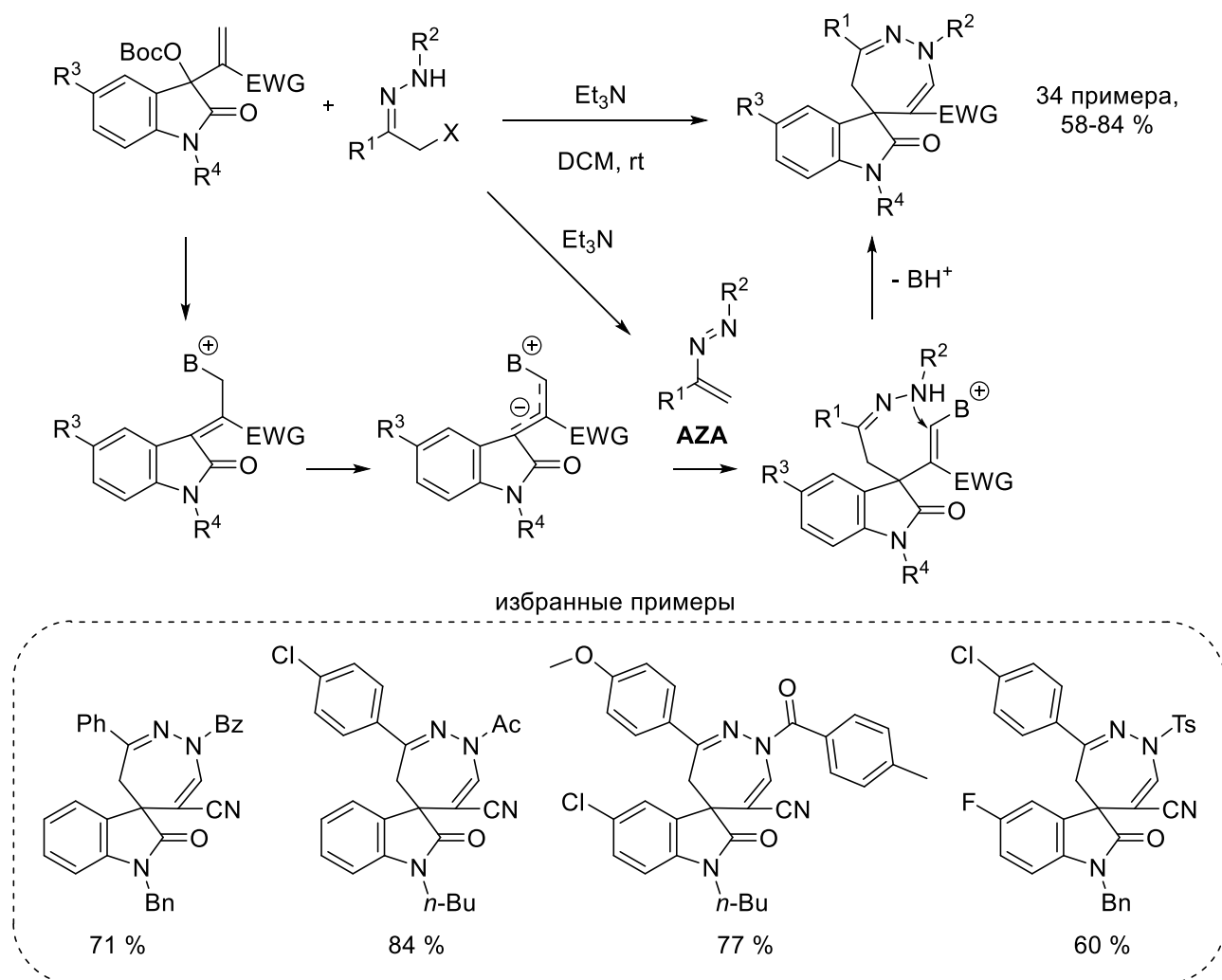


Схема 36. Реакция галогенгидразонов с карбонатами Морита-Бейлиса-Хиллмана.

2.4. Реакции с гетероатомными нуклеофилами.

Использование гетероатомных нуклеофилов (N, O, S, P) в реакциях с азоалкенами позволило расширить область их применения и открыть путь к синтезу разнообразных семейств гетероциклических соединений и α -функционализированных гидразонов.

2.4.1. N-нуклеофилы.

Гроссо и соавт. в 2014 году использовали пиразолы в качестве N-нуклеофилов в реакциях с сопряженными азоалкенами, генерируемыми *in situ* из α -дигалогенгидразонов под действием карбоната натрия, для получения функционализированных бис(пиразол-1-ил)метанов (BPM) [64]. Механизм реакции включает 1,4-сопряженное присоединение пиразола к генерируемому *in situ* азоалкену, за которым следует стадия дегидрогалогенирования образовавшегося аддукта и повторная нуклеофильная атака второй молекулы пиразола. Реакция гидразона дихлорацетофенона приводила к значительно более высокому выходу (77%) по сравнению с гидразоном дихлорацетона (57%). Данный метод выгодно отличается от традиционных подходов к синтезу биспиразолилметанов, требующих использования сильных оснований и сверхнизких температур, позволяя получать BPM с гидразонными фрагментами в мягких условиях, однако в публикации описано лишь два примера реакции гидразоновых субстратов.

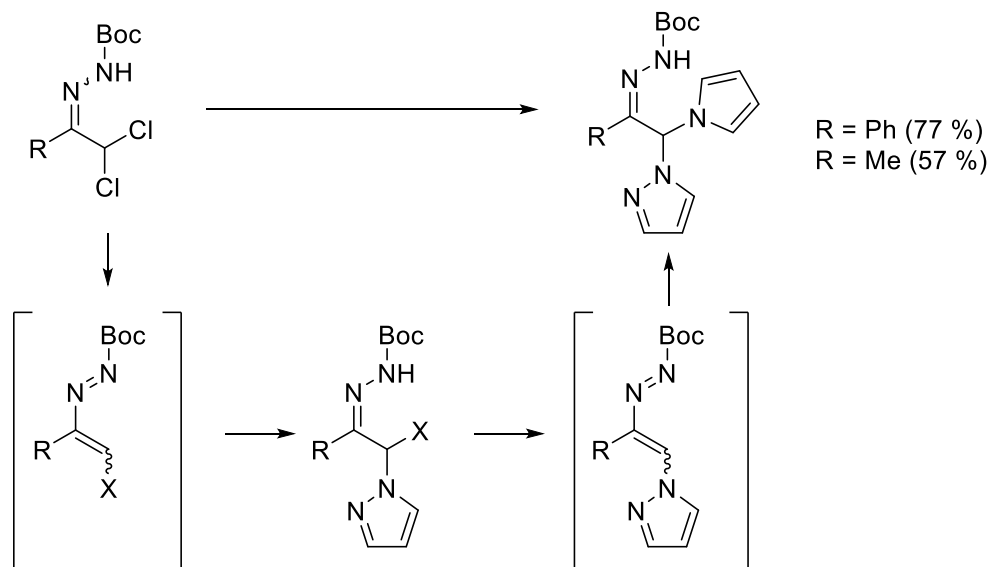


Схема 37. Реакция дихлоргидразонов с пиразолами.

Вторичные амины, такие как диметиламин и морфолин, показали высокую эффективность в реакциях с азоалкенами, генерируемыми из α -фторгидразонов [27]. Реакции протекали при комнатной температуре, обеспечивая высокие выходы. Также авторы статьи показали возможность использования в качестве нуклеофила азид-аниона, продемонстрировав

эффективный метод получения α -азидогидразонов. Эффективность данной реакции сильно зависит от природы реагентов: использование азид натрия в сочетании с карбонатом калия приводит лишь к умеренному выходу целевого продукта (46%). Однако применение системы триметилсилилазида и сильного органического основания DBU позволяет значительно повысить выход продукта азидирования до 89%.

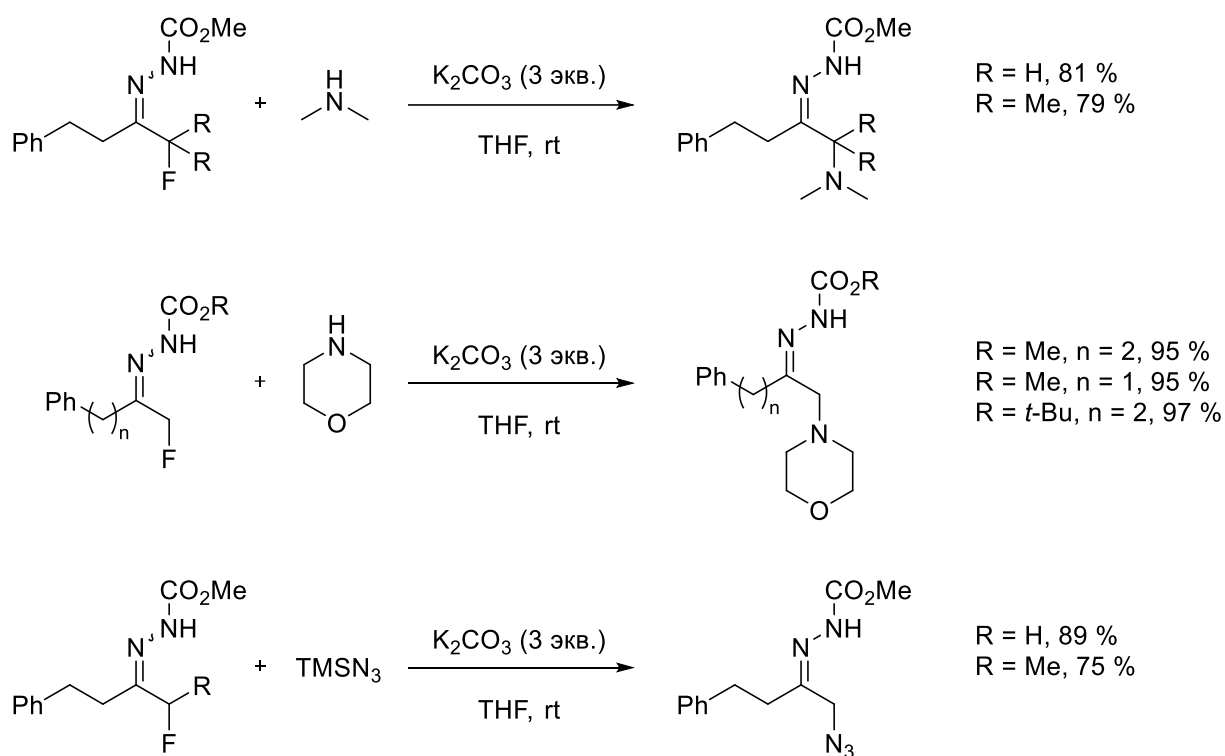


Схема 38. Реакция фторгидразонов с вторичными аминами.

В то же время нужно отметить, что работа с азидом сопряжена с рисками из-за их высокой токсичности и чувствительности к механическим воздействиям, что делает разработку альтернативных «безазидных» методов приоритетным направлением для синтеза 1,2,3-триазолов. В качестве примера такого безазидного метода можно привести работу 2021 года, в которой в качестве нуклеофилов для реакции с азоалкенами использовались производных гидразина [65]. Азоалкен, генерируемый из α -галоген-*N*-ацетилгидразона, подвергается атаке депротонированного нуклеофила с последующей внутримолекулярной циклизацией за счет формирования связи N-N. Метод достаточно толерантен к

заместителям в третьем положении азоалкена (R^1), в реакции были успешно использованы как ароматические, так и алифатические субстраты.

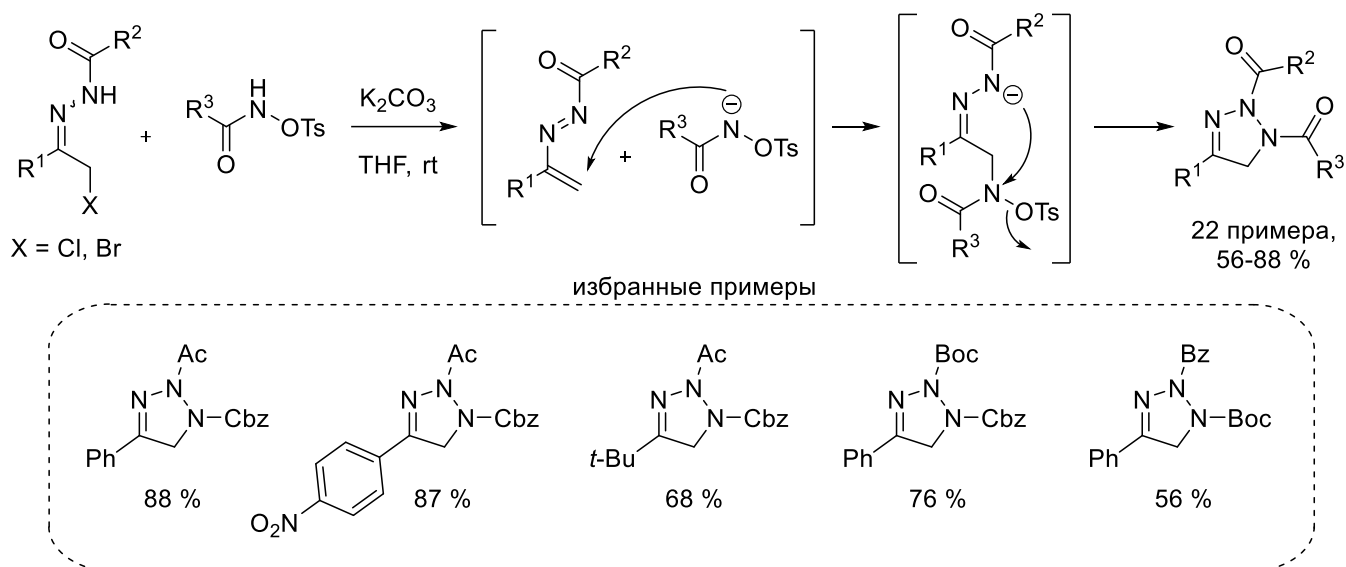


Схема 39. Реакция галогенгидразонов с производными гидразина.

Группой Чжао впервые была осуществлена реакция [4+2] циклоприсоединения азоалкенов к иминам, приводящая к получению 2,3,4,5-тетрагидро-1,2,4-триазинов [66]. Было установлено, что в данном превращении оптимальным основанием является карбонат калия, а региоселективность реакции объясняется стерическим отталкиванием в переходном состоянии, благоприятствующим подходу реагентов со стороны с минимальным взаимодействием между гидразоновыми и иминными заместителями.

Аналогичным образом, в качестве $N=N$ -диенофилов, в реакцию ранее были введены азодикарбоксилаты с получением 1,2,3,6-тетрагидро-1,2,3,4-тетразинов - класса полиазотистых гетероциклических соединений с потенциалом применения в качестве противоопухолевых и антимикробных препаратов [67]. Авторы исследовали широкий ряд гидразонов, преимущественно ароматических, а также производное хлорпинаколона ($R^1=tBu$). Для большинства субстратов были получены высокие выходы целевых продуктов, при этом природа заместителей оказывала лишь незначительное влияние на эффективность реакции. В качестве диенофила использовали три производных азадикарбоновых кислот с различными заместителями R^3 (OiPr, OEt и N -пиперидинил).

При использовании производного с *N*-пиперидинильной группой наблюдалось снижение выходов целевых продуктов. Метод отличается простотой в исполнении и хорошей масштабируемостью, что делает его удобным для препаративного синтеза.

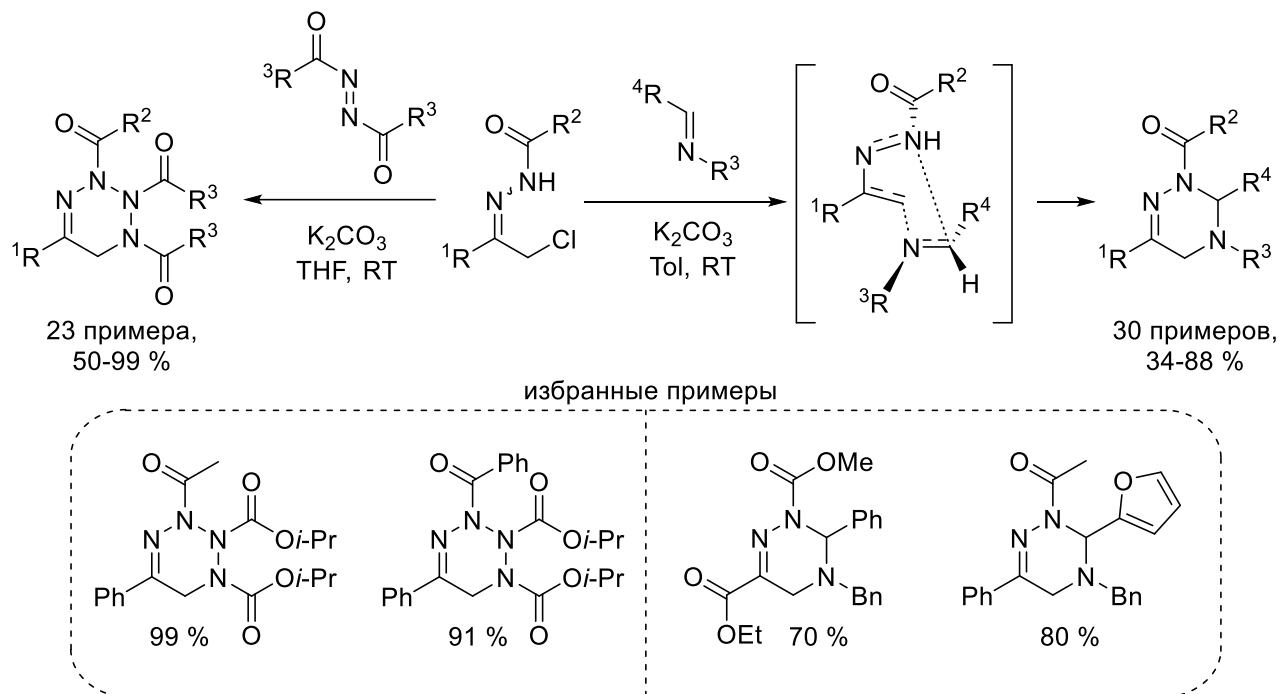


Схема 40. Реакции хлоргидразонов с имидами и азодикарбоксилатами.

Еще одним примером использования $N=N$ -диенофилов в реакции [4+2]-циклоприсоединения с азоалкенами стала работа Бокмана [68]. В работе использовался альтернативный подход к генерированию азоалкенов, позволяющий избежать использования оснований или галогенированных субстратов. Авторами был описан метод термического генерирования азоалкенов, основанный на разложении специфических гетероциклических предшественников (3,6-дигидро-1-окса-3,4-дiazин-2-онов 2 и 2,5-дигидро-1,2,3-тиадиазол-1,1-диоксидов), которые затем вступали в реакцию аза-Дильса-Альдера с *N*-фенилдиазамалеимидом. Субстратная область этого метода сильно ограничена, в том числе сложностью синтеза самих труднодоступных гетероциклических предшественников, кроме того, процесс требует жестких условий проведения реакции, что является существенным недостатком. Основным преимуществом подхода является

возможность генерирования высокоактивных интермедиатов в отсутствие внешних добавок, однако из-за сложности реализации он не нашел широкого применения в синтезе.

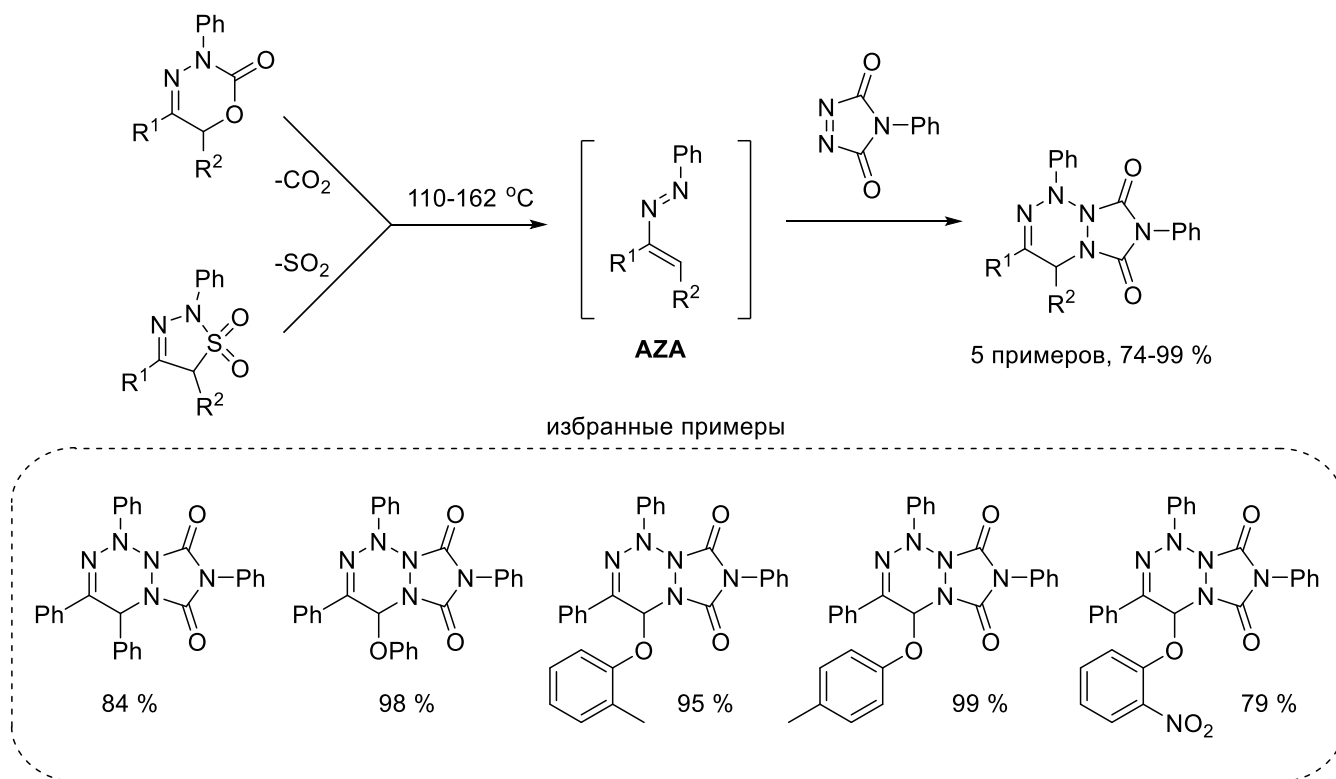
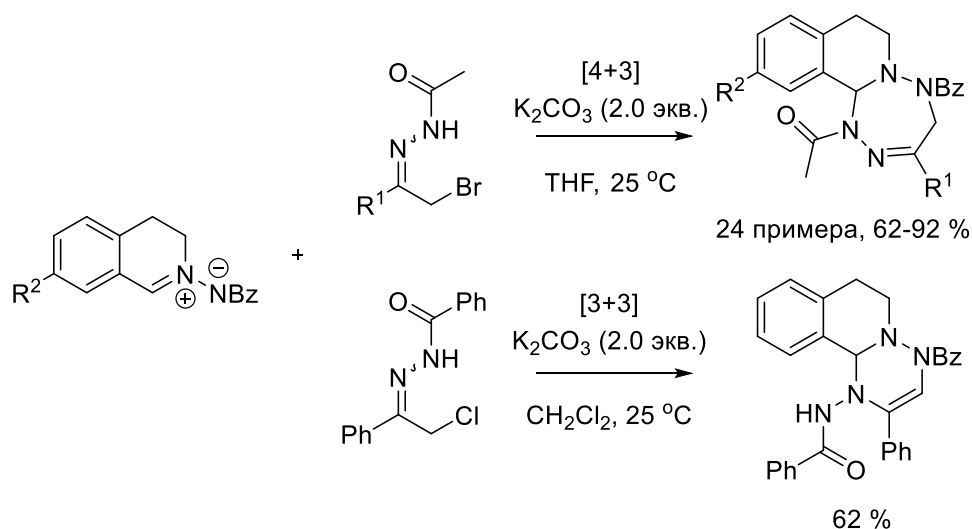


Схема 41. Реакция термически генерируемых азоалкенов с N-фенилдиазамалеимидом.

Одним из значимых применений азоалкенов является синтез производных 1,2,4,5-тетразепина. Эти соединения представляют большой интерес благодаря своим уникальным структурным свойствам и потенциальной биологической активностью [69,70]. В 2013 году Ху, Сяо и их коллеги исследовали некаталитическую реакцию [4+3]-циклоприсоединения между генерируемыми *in situ* азоалкенами и C,N-циклическими азометинимидами [71]. Реакция проводилась в мягких условиях, разработанный метод обеспечил простой доступ к высокофункционализированным тетразепинам с выходами от 76% до 92%. Исследователи обнаружили, что выбор основания и растворителя имеет решающее значение. В то время как использование неорганических оснований, таких как K_2CO_3 и Na_2CO_3 в тетрагидрофуране (ТГФ), приводило к отличным результатам, органические основания, такие как Et_3N , значительно снижали эффективность реакции. Одной из существенных проблем в этой реакции была потенциальная возможность конкурирующего

[3+3]-циклоприсоединения или димеризации азоалкенов, однако данные побочные реакции были успешно подавлены в оптимизированных условиях. Было показано, что природа защитной группы на атоме азота азоалкена определяет итоговый путь реакции - замена защитной группы на атоме азота галогенгидразона приводила к продукту формального [3+3]-циклоприсоединения.



избранные примеры

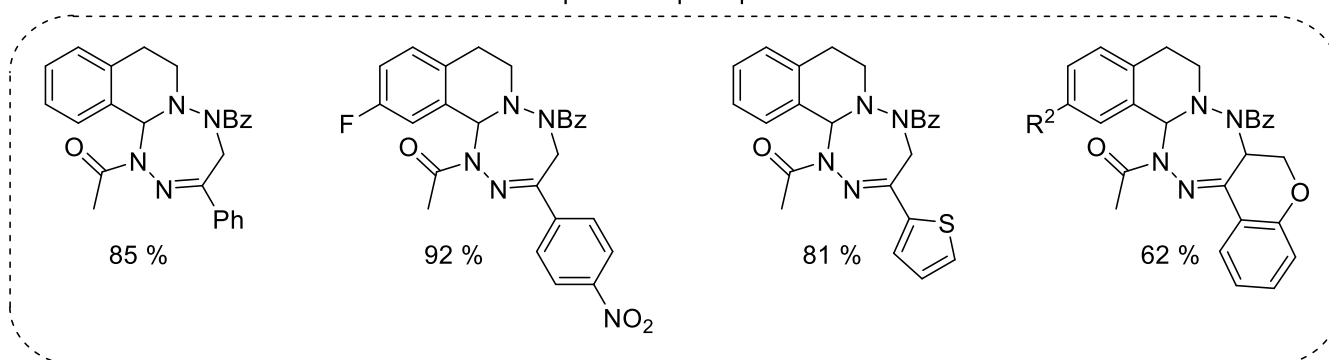
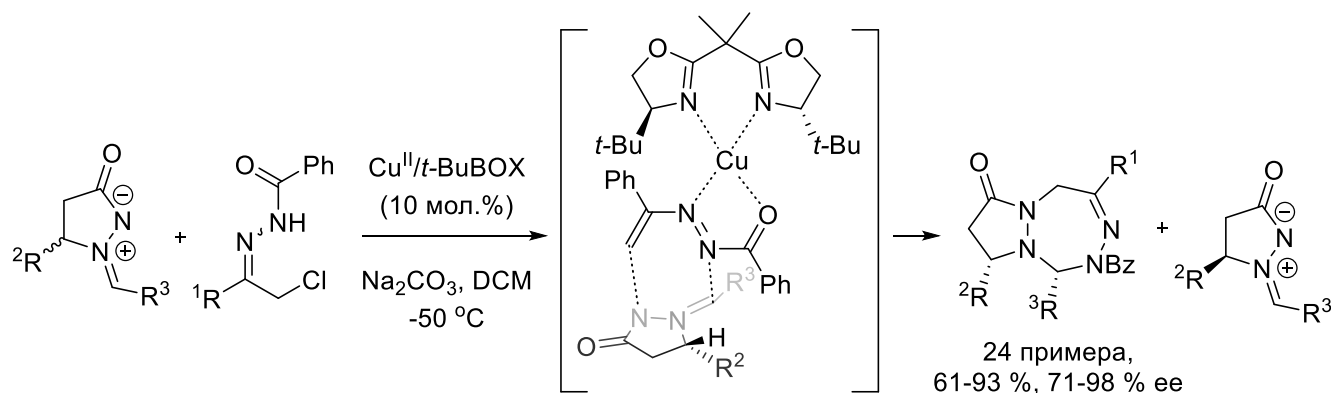


Схема 42. Реакция галогенгидразонов с C,N-циклическими азометинимидами.

Чун-Цзян Ван и соавт. исследовали асимметрический вариант реакции [3+4]-циклоприсоединения азометинимидов к азоалкенам [72]. Используя ряд ароматических (R¹=Ar) галогенгидразонов и каталитическую систему Cu(II)/*t*Bu-BOX, они достигли высокой стереоселективности и исключительной региоселективности. Считается, что стереохимия этой реакции обусловлена образованием промежуточного медного комплекса с искаженно-квадратной геометрией. Объемные *трет*-бутильные группы катализатора

играют важную роль, экранируя переднюю сторону азоалкена и заставляя диполь подходить с задней стороны. Кроме того, данный метод был успешно применен для кинетического разделения рацемических азометиниминов, обеспечив высокую селективность.



избранные примеры

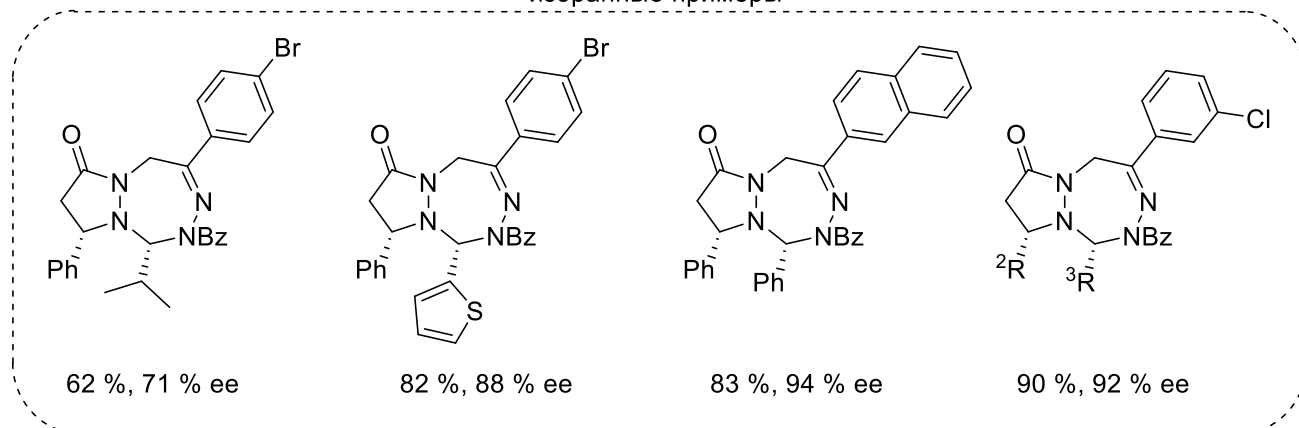


Схема 43. Асимметрическая реакция галогенгидразонов с азометиниминами.

Юй и Цай в 2018 году разработали метод фотокаталитической окислительной циклизации α -галогенгидразонов с тетрагидроизохинолином [73]. Авторы скомбинировали условия для генерирования азоалкена с условиями для фотокаталитического окисления тетрагидрахинолинов, что позволило в одну стадию получить ряд изохино-триазинов. Процесс включает последовательные реакцию Михаэля вторичного амина с азоалкеном и фотокаталитическую циклизацию получающегося α -аминогидразона. К сожалению, авторам не удалось добиться реакции с пиперидином и пирролидином.

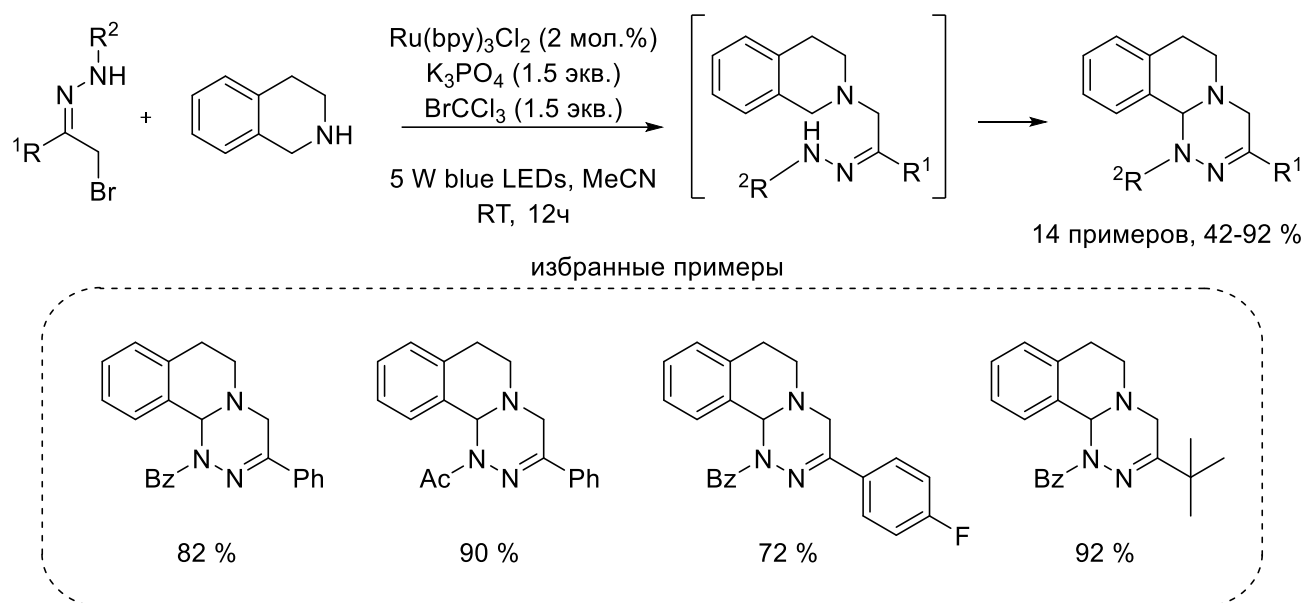


Схема 44. Фотокаталитическая реакция галогенгидразонов с тетрагидроизохинолином.

Цзоу и Ли предложили синтез 1,3,4-оксадиазолов из трифторметилгидразонов используя гидразиды в качестве нуклеофилов [74]. В этой реакции трифторметильная группа выступает как C1-блок. Преимуществом протокола является достаточно широкий спектр возможных используемых субстратов, однако при использовании более акцепторных (R^1 или R^2) N-замещенных трифторгидразонов реакционная способность соответствующих дифторазоалкенов сильно снижается, что приводит к отсутствию ожидаемой реакции.

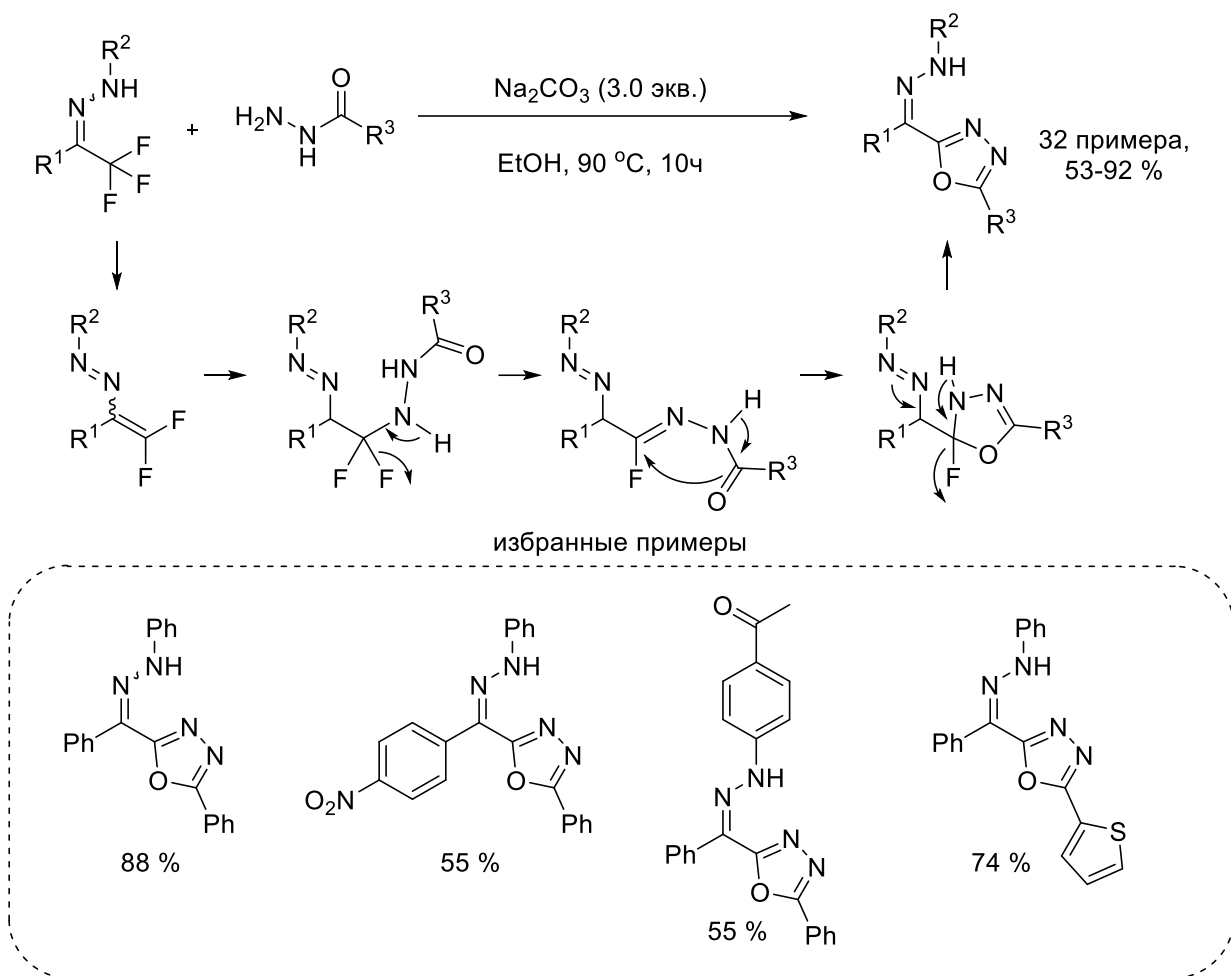


Схема 45. Реакция трифторгидразонов с гидразидами.

Та же группа позже исследовала дифторазоалкены для сборки различных N-гетероциклов с использованием орто-фенилдиамина и его оксо- и тио- аналогов [75]. Перехватывая образующийся *in situ* дифторазоалкен амбидентными нуклеофилами, они синтезировали структуры бензимидазольного типа. Разработанный метод хорошо масштабируется и особенно эффективен для субстратов с электрононасыщенными арильными заместителями (R^1 или R^2).

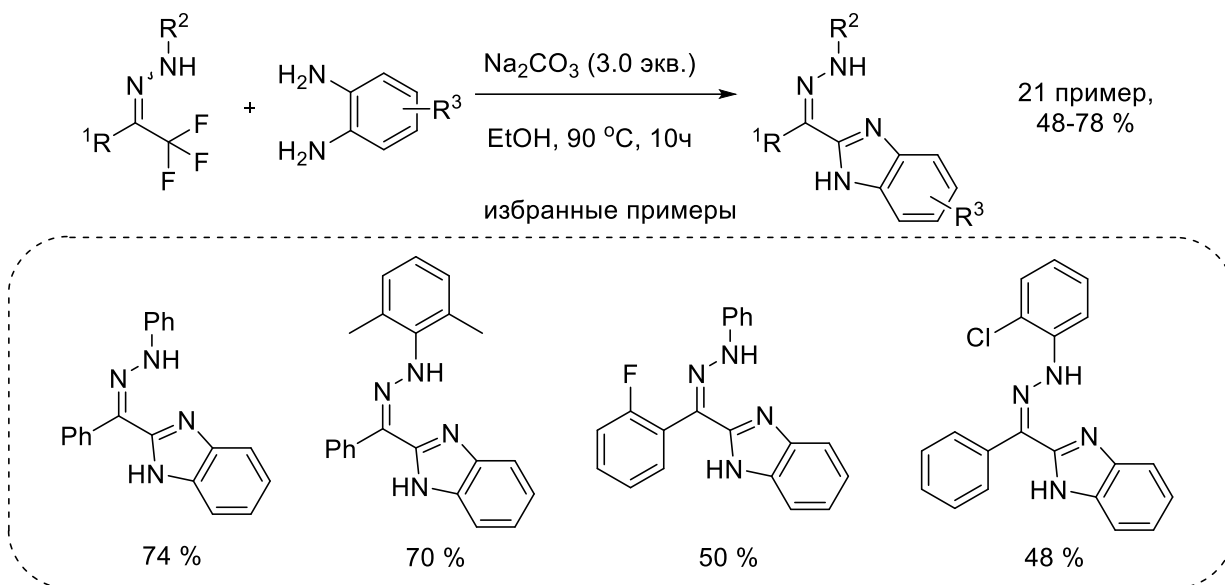


Схема 46. Реакция дифторгидразонов с бидентатными нуклеофилами.

2.4.2. О-нуклеофилы.

Одним из первых упоминаний реакций азоалкенов с О-нуклеофилами стала публикация Рамиреса и Кирби 1953 года [13]. Они обнаружили, что кипячение дифенилгидразонов различных α -бромкетонов в метаноле и уксусной кислоте приводит к замене галогена на метокси- или ацетатную группу через образование азоалкенового интермедиата. Также авторы отметили появление яркой красной окраски раствора целевых продуктов в метаноле при добавлении гидроксида натрия, что свидетельствует о генерировании азоалкенов.

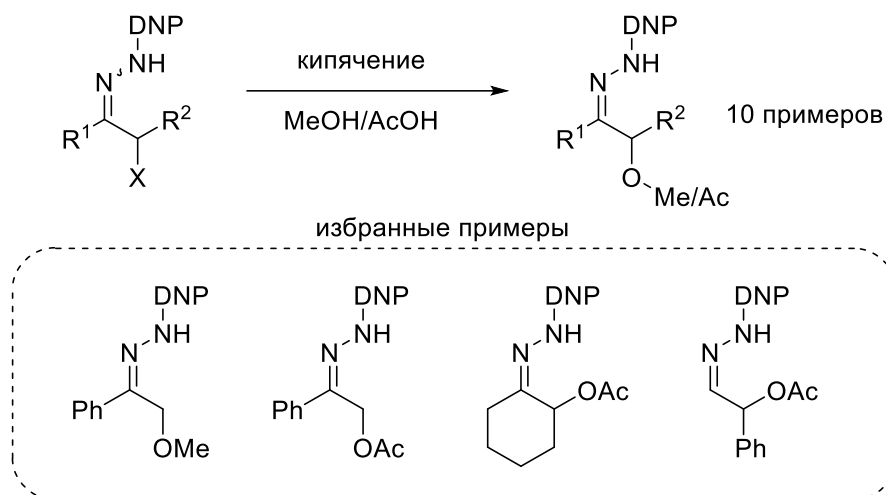


Схема 47. Реакция галогенгидразонов с метанолом и уксусной кислотой.

Юноки и Танигути в статье 2013 года также исследовали метанолиз и ацетилирование α -галогенгидразонов [27]. Используя усовершенствованную методику с использованием карбоната калия в качестве основания, удалось снизить температуру проведения реакции до комнатной. Помимо этого, авторам удалось провести реакцию с дифтор- и трифтор-гидразонами, получив соответствующие диметокси- и триметоксигидразоны, а также реакцию трифторэтоксилирования с выходом до 91%. Также преимуществом метода является значительно меньшее время реакции по сравнению с более старым протоколом (Схема 48).

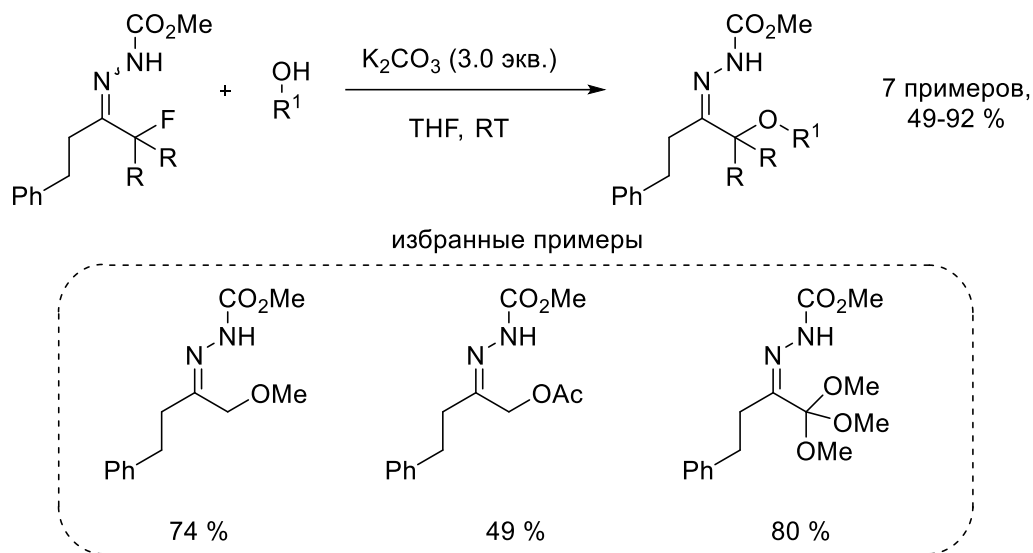


Схема 48. Реакция метанолиза и ацетилирования фторгидразонов.

Чжао и др. сообщили, что реакция [4+3]-циклоприсоединения между α -галогеногидразонами и нитронами легко протекает в присутствии Na_2CO_3 в 1,2-дихлорэтано (ДХЭ) [76]. Предполагается, что механизм реакции включает переходное состояние, где стерическое отталкивание между заместителями диполя и защитными группами азоалкена сведено к минимуму. Процесс отличается высокой региоселективностью и формированием функционально насыщенных N,O-содержащих гетероциклов, труднодоступных для получения традиционными методами. Нужно отметить, что большое влияние на выход реакции оказывает защитная группа на атоме азота гидразона, при замене ацетильной группы на Вос или тозильную целевые продукты не были получены.

Одновременно группа Ванга разработала Cu(I)-катализируемую асимметрическую версию этой реакции [77]. Используя медный комплекс с хиральным лигандом в качестве катализатора, они достигли превосходной энантиоселективности (до 99% ee) и выходов (до 92%) с использованием ацетил-защищенных галогенгидразонов. Эта реакция допускала использование различных ароматических нитронов с электронасыщенными или электронодефицитными заместителями, хотя алкилзамещенные ($\text{R}^3=\text{Alk}$) нитроны приводили исключительно к рацемическим продуктам. Данный метод обеспечивает

простой доступ к оксатриазепанам, которые являются потенциальными кандидатами против ВИЧ [69,70].

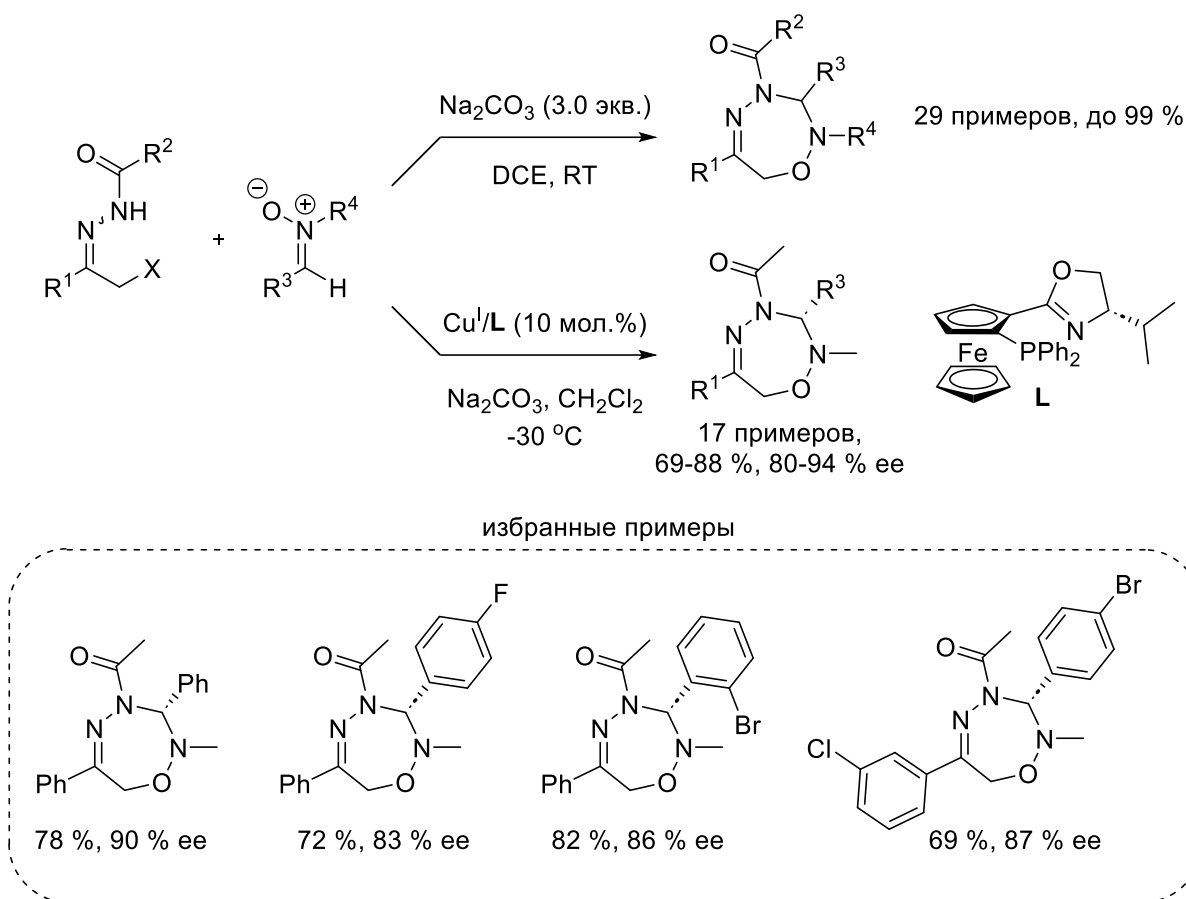


Схема 49. Реакция галогенгидразонов с нитронами.

2.4.3. S,P-нуклеофилы.

Использование соединений S и P нуклеофильными центрами в реакциях с азоалкенами остается относительно редким. Шен и Юань исследовали реакцию ароматических галогенгидразонов ($R^1=Ar$) с α,β -ненасыщенными тиоэфирами [67]. Реакция протекала в мягких условиях, с использованием фосфата калия в качестве основания для генерирования азоалкена, с высокой региоселективностью и выходами до 99%. Авторы предполагают синхронный механизм циклоприсоединения через реакцию аза-Дильса-Альдера. Показано, что полученные 3,6-дигидро-2H-1,3,4-тиадиазины, могут быть

одностадийно восстановлены в 5,6-дигидро-1,3,4-тиадиазины – соединения с уникальной биологической активностью [78,79].

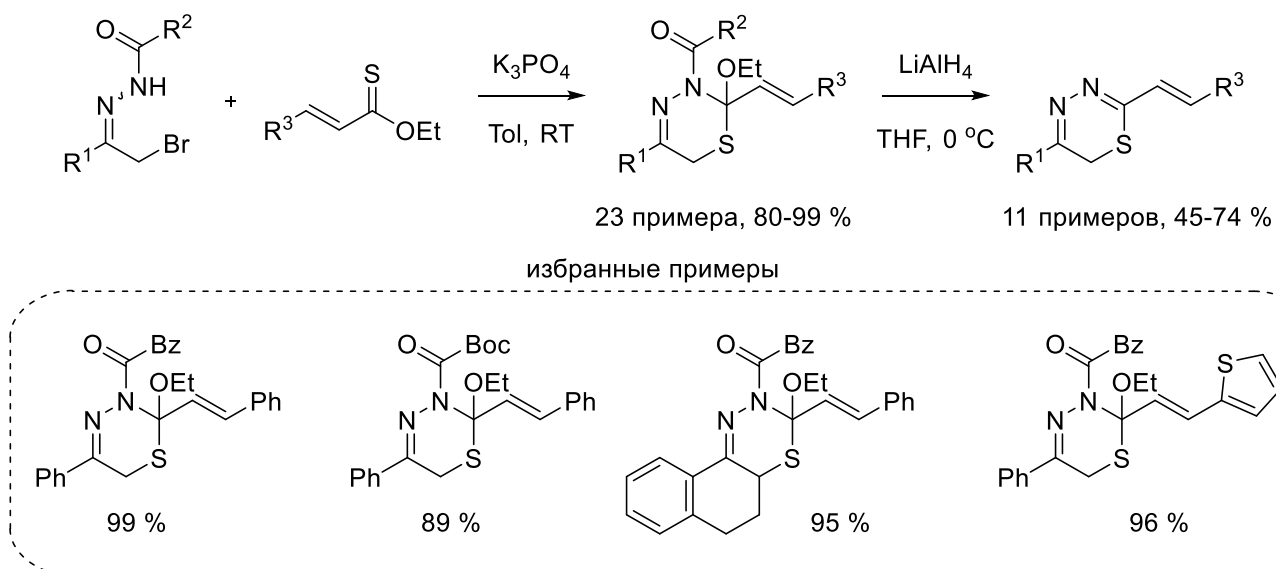


Схема 50. Реакция галогенгидразонов с α,β -ненасыщенными тиоэфирами.

Группа Сингха дополнительно расширила сферу применения данного метода используя β -кетодитиоэфиры, разработав одностадийный синтез тризамещенных 1,3,4-тиадиазин [80]. Благодаря подробным механистическим исследованиям было установлено, что реакция протекает постадийно, через образование промежуточного продукта присоединения по Михаэлю, зафиксированного в реакционной смеси с помощью HRMS.

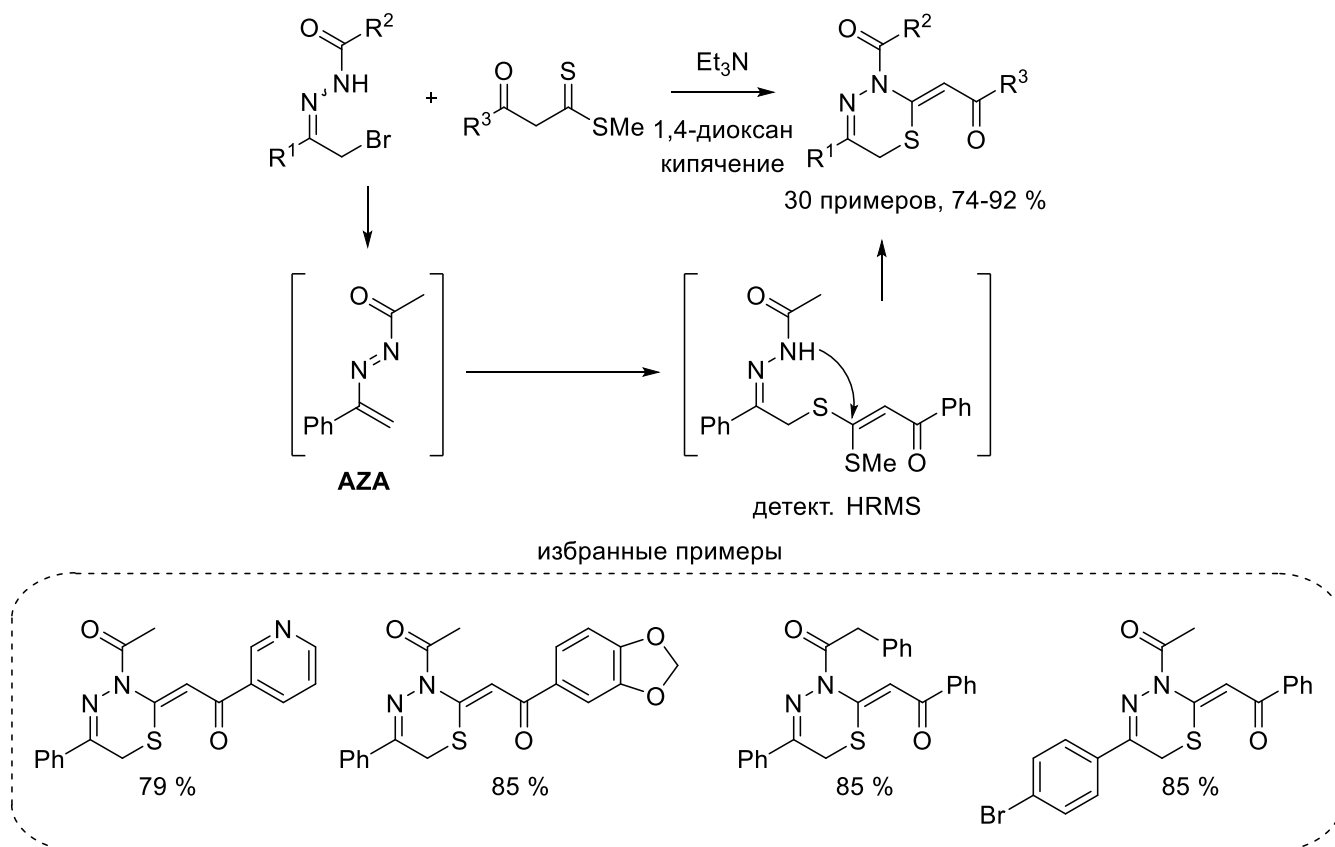


Схема 51. Реакция галогенгидразонов с β -кетодитиоэфирами.

В статье Деларю-Кохина и соавт. 2007 года упоминается реакция галогенгидразонов с фосфитами[81]. Описаны два примера присоединения к гидразону α -хлорбутанона дифенилфосфита и дибензилфосфита. Реакция проводилась с использованием LiHMDS в качестве основания при пониженной температуре (-78°C), продукты Михаэлевского присоединения были получены с выходами 49 % и 73 % соответственно.

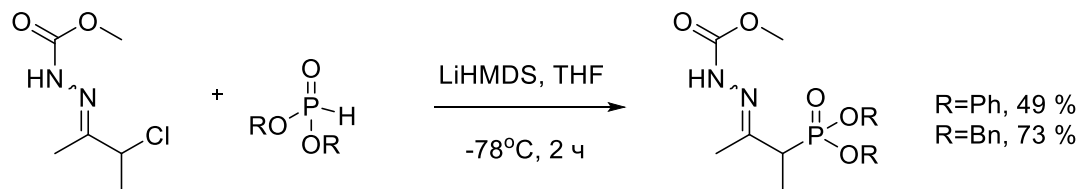
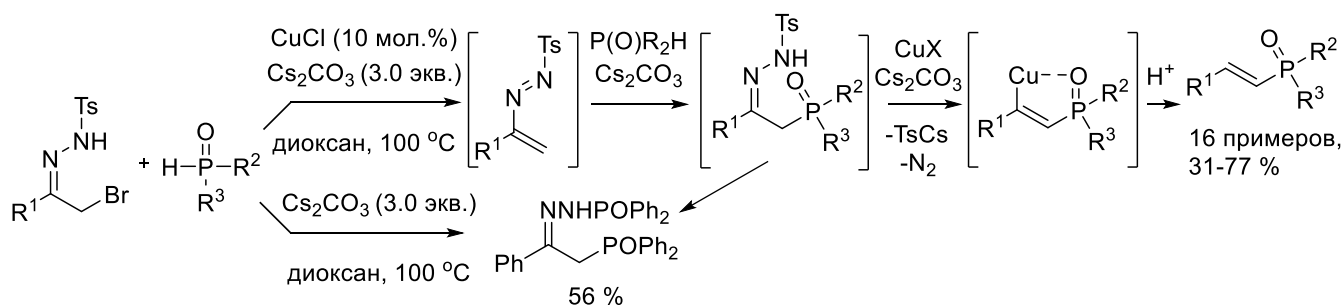


Схема 52. Реакция хлоргидразонов с фосфитами.

Шен и соавт. в 2023 году² исследовали катализируемое медью кросс-сочетание α -галоген-*N*-тозилгидразонов с фосфиноксидами [82]. Эксперименты показали, что в реакции галогенгидразона с избытком дифенилфосфиноксида, катализируемой медью, образовывался исключительно алкенилфосфорильный продукт. Авторы предложили механизм, основанный на присоединении фосфиноксида к промежуточному тозил-защищенному азоалкену с последующим разрывом связи N-S и образованием фосфорилгидразонового интермедиата. Следует отметить, что в отсутствие медного катализатора возможно прямое, хотя и менее эффективное, превращение фосфорилгидразонового интермедиата в целевой продукт. В присутствии избытка фосфиноксида нуклеофильное присоединение протекает преимущественно с образованием бисфосфорилированного продукта.



избранные примеры

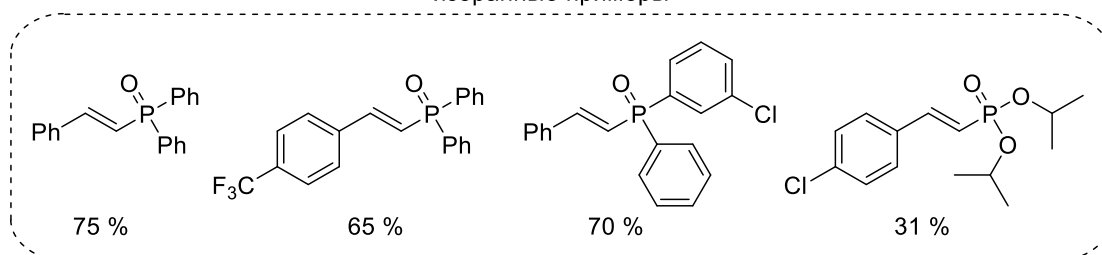


Схема 53. Реакция бромгидразонов с фосфиноксидами.

² Опубликовано позже приведенного в основной части исследования реакции галогенгидразонов с фосфиноксидами.

Из анализа рассмотренных литературных данных следует, что использование азоалкенов представляет собой эффективный подход к формированию связей С–С и С–гетероатом при синтезе ациклических и гетероциклических азотсодержащих соединений. При этом подавляющее большинство описанных методов основано на генерировании азоалкенов из соответствующих галогенгидразонов, тогда как альтернативные способы их получения встречаются значительно реже и зачастую характеризуются использованием более жёстких условий. Эффективное протекание реакций с участием нестабилизированных азоалкенов требует тщательного подбора условий их генерирования, включая температуру, природу основания и растворителя. Оптимизация этих параметров необходима для поддержания низкой стационарной концентрации высокореакционного азоалкена и, таким образом, минимизации побочных превращений, в частности самодимеризации. Существенное влияние на эффективность реакций также может оказывать строение исходных субстратов.

Анализ литературных данных выявляет ряд недостаточно изученных направлений. В частности, реакции нестабилизированных азоалкенов с аминами представлены ограниченным числом примеров, тогда как их взаимодействие с Р-нуклеофилами практически не исследовано. Реакции с С-нуклеофилами изучены значительно более подробно, однако и в этой области остаются малоисследованные классы реагентов, включая малонаты, цианиды и алкины. Таким образом, дальнейшее изучение реакционной способности нестабилизированных азоалкенов с нуклеофилами различной природы представляется перспективным направлением. В настоящей работе предпринята попытка восполнить выявленные пробелы и расширить область применения нестабилизированных азоалкенов в органическом синтезе.

3. Обсуждение результатов.

3.1. Основные направления работы.

Концептуально данная диссертационная работа состоит в разработке методов сочетания нестабилизированных азоалкенов с различными гетеро- и С-нуклеофилами путем сопряженного Михаэлевского присоединения, а также превращении полученных продуктов в ценные строительные блоки, основные направления исследования приведены на Схеме 1. Нестабилизированные азоалкены являются довольно лабильными соединениями, и работа с ними в индивидуальном виде затруднена, поэтому в роли удобных предшественников нестабильных азоалкенов использовались α -галогенгидразоны, синтез серии данных соединений описан в первой части обсуждения. В последующих частях описаны их реакции с гетеро-нуклеофилами (аминами и фосфиноксидами) и С-нуклеофилами (малонатами, алкинами и цианид-анионом).

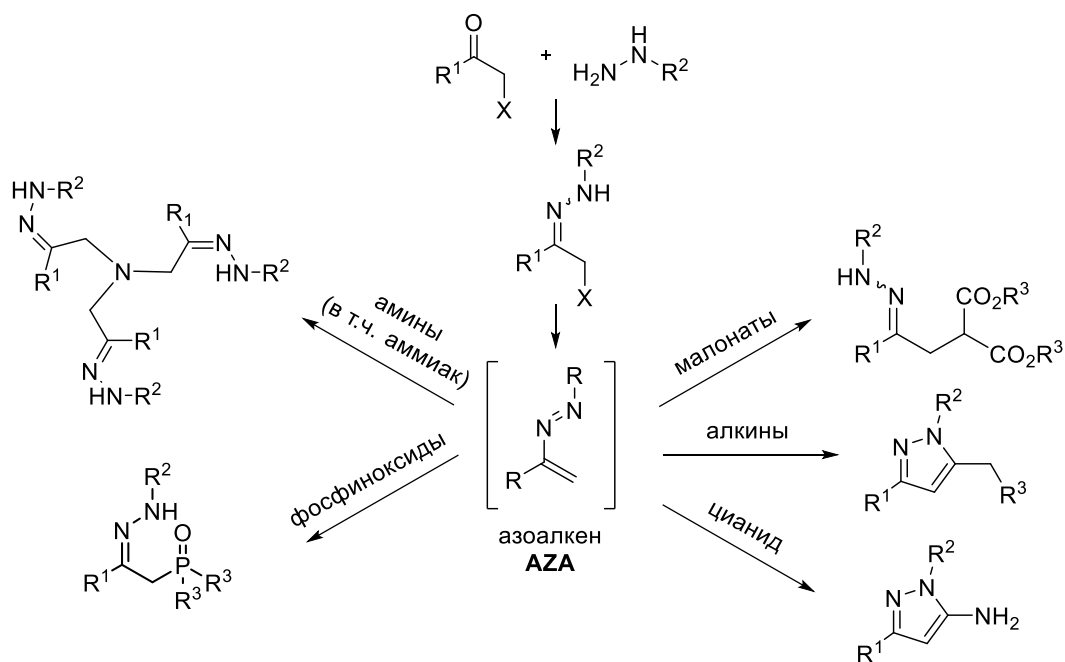
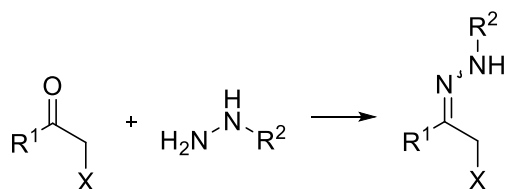
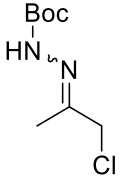
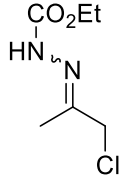
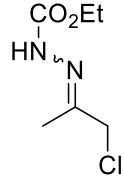
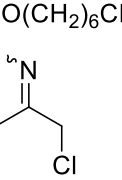
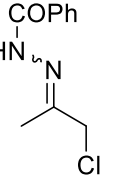
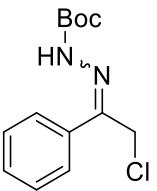
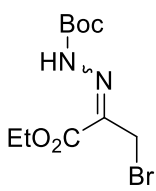
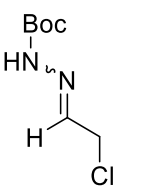
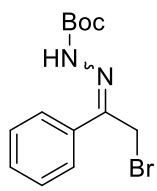
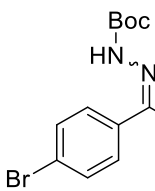
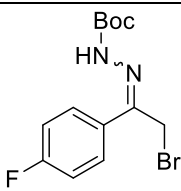
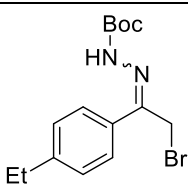
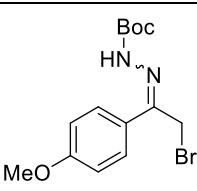
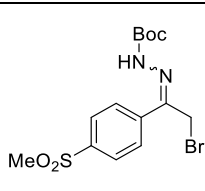
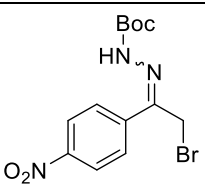


Схема 1. Основные направления исследований.

3.2. Синтез исходных галогенгидразонов.

На предварительном этапе диссертационной работы для изучения реакции с различными нуклеофилами из соответствующих карбонильных соединений и ацилгидразинов или карбазатов были получены исходные α -галогензамещенные гидразоны **1**. Ниже приведена сводная таблица используемых исходных соединений (Схема 2). Галогенгидразоны, полученные впервые и отмеченные в таблице звездой (*), были охарактеризованы, методики синтеза и данные характеристики приведены в экспериментальной части. Остальные соединения были синтезированы по литературным методикам [11–21].



				
1a , 98%	1b , 92%	1c , 45%*	1d , 77%*	1e , 55%
				
1f , 89%	1g , 65%	1h	1i , 67%	1j , 75%
				
1k , 84%	1l , 31%*	1m , 40%*	1n , 23%*	1o , 70%*

1p , 84%*	1q , 47%*	1r , 84%	1s , 54%*	1t , 62%*
1u , 70%*	1v , 51%	1w , 41%*	1x , 57%	1y , 97%*
1z , 40%*	1aa , 88%*	1ab , 89%	1ac , 46%*	1ad , 84%
1ae , 87%	1af , 87%	1ag , 51%*	1ah , 82%	1ai , 90%*

Схема 2. Используемые галогенгидразоны.

3.3. Присоединение аминов к азоалкенам.

Хотя химический и синтетический потенциал азоалкенов в последние годы растет, их реакционная способность с аминами малоизучена. Было продемонстрировано, что амины реагируют со стабилизированными азоалкенами, образуя α -аминогидразоны [83,84], однако присоединение нескольких молекул азоалкена к аминам не было изучено до нашей работы. В данной части работы разработан общий подход к получению третичных аминов

и полиаминов, имеющих несколько гидразонометильных групп у атома азота. Для достижения этой цели предложена простая методология, основанная на многократном присоединении азоалкенов по Михаэлю к аминам или аммиаку.

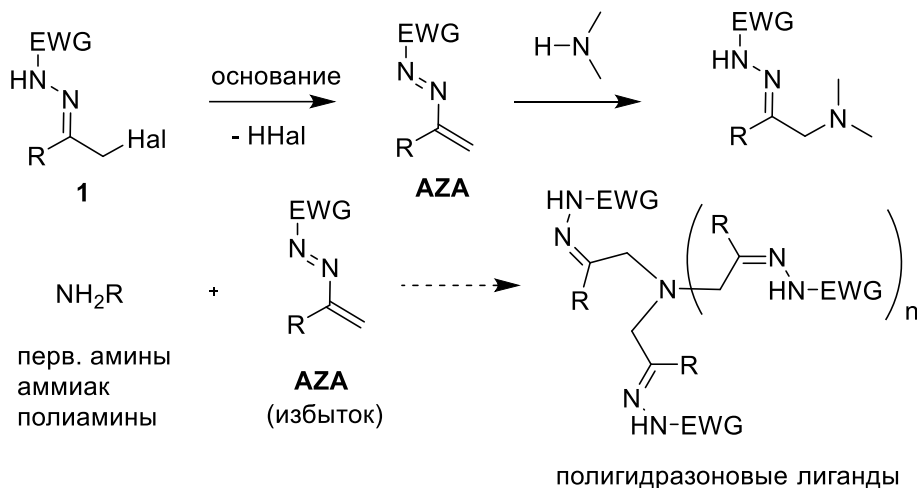


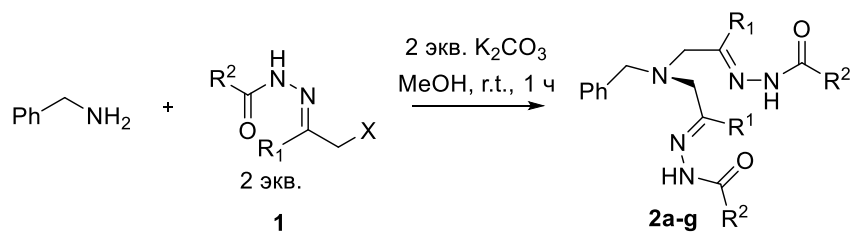
Схема 3. Реакция азоалкенов с аминами.

3.3.1. Реакция α-галогенгидразонов с бензиламином.

В качестве модельного амина в реакциях с α-галогензамещенными гидразонами **1** был выбран бензиламин. В результате оптимизации условий (растворитель, основание и соотношение реагентов) было обнаружено, что алкилирование бензиламина 2 экв. Вос-гидразона **1a** в присутствии 2 экв. карбоната калия в качестве основания в MeOH приводит к получению бис-гидразона **2a** с наибольшим выходом. В процессе реакции появлялся ярко-желтый цвет, указывающий на образование промежуточного азоалкена. В этих условиях другие α-галогенгидразоны **1b-d,f,g** были превращены в соответствующие бис-гидразоны **2b-d,f,g** с высокими выходами. В случае соединения **1e**, содержащего бензоильную группу, наблюдалось образование сложной смеси побочных продуктов, и целевой продукт **2e** не был выделен.

Полученные гидразоны в зависимости от строения субстрата образовывались в виде смеси *E/Z*-изомеров с разным соотношением. Соотношение изомеров определяли по данным спектроскопии ^1H ЯМР на основании различий химических сдвигов сигналов, соответствующих фрагментам, находящимся в различном пространственном окружении.

Подробные данные для конкретных продуктов приведены в Экспериментальной части (Раздел 4.2).



№	1	2	R ¹	R ²	Выход, % ^a
1	a	a	CH ₃	O ^t Bu	92
2	b	b	CH ₃	OEt	87
3	c	c	CH ₃	CH ₃	84
4	d	d	CH ₃	(CH ₂) ₆ CH ₃	76
5	e	e	CH ₃	Ph	– ^b
6	f	f	Ph	O ^t Bu	82
7	g	g	CO ₂ Et	O ^t Bu	66

^a Выход на выделение. ^b Сложная смесь продуктов.

Схема 4. Присоединение бензиламина, вариация галогенгидразонов.

3.3.2. Вариация аминов в реакции с хлорацетонгидразоном.

Предложенные условия реакции были успешно распространены на ряд первичных и вторичных аминов.

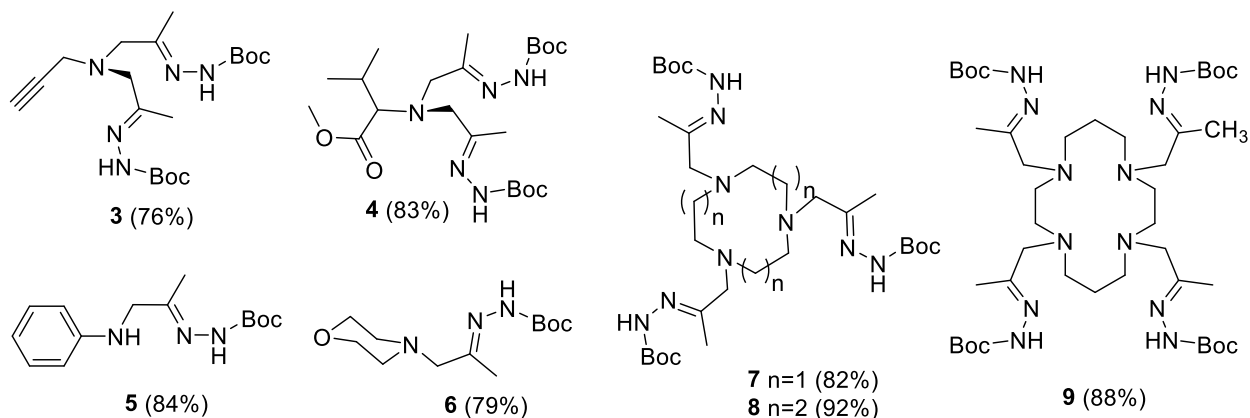


Схема 5. Вариация аминов.

Пропаргиламин и метиловый эфир валина в реакции с двумя эквивалентами гидразона хлорацетона **1a** приводили к соответствующим функционализированным бис-гидразонам **3** и **4** с хорошими выходами. С другой стороны, использование ароматического амина (анилина) в вышеупомянутых условиях приводило к образованию моногидразона **5** в качестве основного продукта. Даже использование трехкратного избытка **1a** приводило к смеси моно- и бис-аддуктов. Это может быть связано со сниженной нуклеофильностью вторичной аминогруппы в первично образованном аддукте **5**. Реакция анилина с одним эквивалентом хлоргидразона **1a** приводила к соединению **5** с выходом 84%. Аналогично, реакция со вторичным амином (морфолином) с применением данной методики давала аддукт моноалкилирования **6** с хорошим выходом.

Важно отметить, что полиамины могут быть исчерпывающе алкилированы хлорацетонгидразоном **1a**, что демонстрирует эффективность нашего подхода к синтезу полигидразонов. Обработка макроциклических полиаминов tacn, tacd и циклама **1a** привела к соответствующим трис- и тетрагидразонам **7**, **8** и **9**, соответственно, с высокими выходами. Подобные макроциклы с несколькими гидразоновыми заместителями могут представлять интерес для разработки сенсоров и контрастных веществ [85].

Бис-гидразоны, содержащие «клик» группы, могут быть дополнительно модифицированы для получения новых триподальных лигандов или иммобилизованы на полимерной подложке, что и было продемонстрировано на примере синтеза смешанного триазол-гидразонового лиганда **10** реакцией CuAAC **3** с фенилазидом.

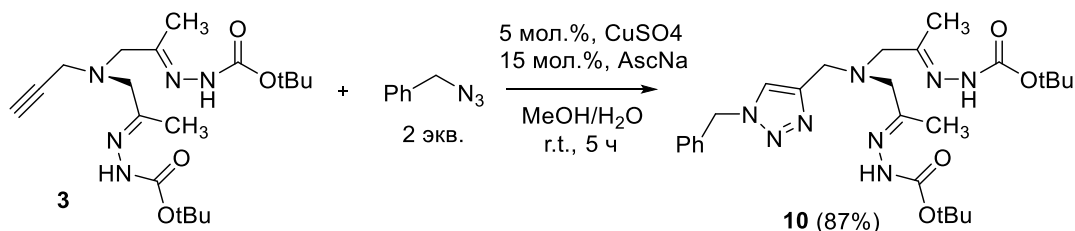
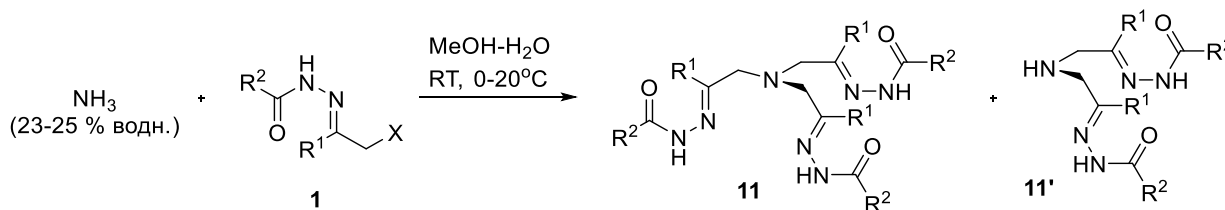


Схема 6. Модификация «клик» групп.

3.3.3. Реакция α-галогензамещенных гидразонов с аммиаком.

Реакция α-галогенгидразонов **1** с аммиаком имеет особое значение, поскольку трисгидразоны **11** являются аналогами трис(иминометил)аминов [86–89], широко используемыми как лиганды в катализе азид-алкинового циклоприсоединения [90,91]. Кроме того, внутримолекулярная циклотримеризация связей C=N в трис-гидразонах может привести к производным 1,4,6,10-тетраазаадамантана, по аналогии с соответствующими трисоксимами [92,93].

Обработка модельного гидразона **1a** в MeOH избытком насыщенного водного раствора аммиака привела к желаемому трис-гидразону **11a** без образования соответствующих первичных и вторичных аминов или четвертичных аммониевых солей. Данная реакция не требует использования карбоната калия, в качестве основания выступает сам аммиак.



№	1	11	R ¹	R ²	Выход 11, %	Выход 11', %
1	a	a	CH ₃	O ^t Bu	83	-
2	b	b	CH ₃	OE ^t	46	-
3	d	d	CH ₃	(CH ₂) ₆ CH ₃	73	-
4	f	f	Ph	O ^t Bu	65	24
5	h	h	H	O ^t Bu	66 ^a	-

^a Выход двух стадий исходя из ВосNHNH₂.

Схема 7. Синтез трисгидразонов.

Другие гидразоны α-галогенкетонов **1b**, **d**, **f** и гидразон хлорацетальдегида **1h** также вступали в реакцию с аммиаком, приводя к соответствующим трис-гидразонам **11b,d,f,h** с выходами от умеренных до хороших. В случае фенилзамещенного гидразона **1f** в дополнение к трис-гидразону **11f** был получен бис-аддукт **11f'**.

3.3.4. Циклизация трис-гидразонов.

При обработке уксусной кислотой трис-гидразон **11b** претерпевает превращение, приводящее к перестройке пространственной организации трис-гидразона и образованию компактного 1,4,6,10-тетраазадамантанового каркаса **13b**, посредством внутримолекулярной циклотримеризации связей C=N. Циклотримеризация иминных фрагментов для подобных систем позже была исследована более подробно [93].

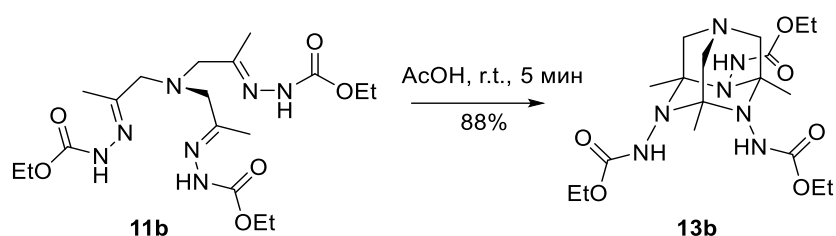


Схема 8. Циклизация трис-гидразонов.

Образование 1,4,6,10-тетраазадамантанового каркаса было однозначно подтверждено рентгеноструктурным анализом кристаллического сольвата **13b** с водой и метанолом, а также спектрами ЯМР ^1H и ^{13}C .

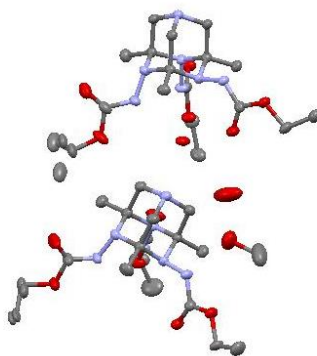


Схема 9. РСА кристаллического сольвата **13b**.

В результате исследования нами был разработан метод синтеза ранее неизвестных поли(гидразонометил)аминов из α -галогенкетонов, гидразидов и простых аминов (в том

числе аммиака). С использованием этого комбинаторного подхода был получен ряд новых перспективных бис-, трис- и тетрагидразоновых лигандов. Показано, что трисгидразон **11b** претерпевает внутримолекулярную циклотримеризацию по связям C=N, приводящую к образованию соответствующего производного N-аминозамещенного 1,4,6,10-тетраазаадамантиана.

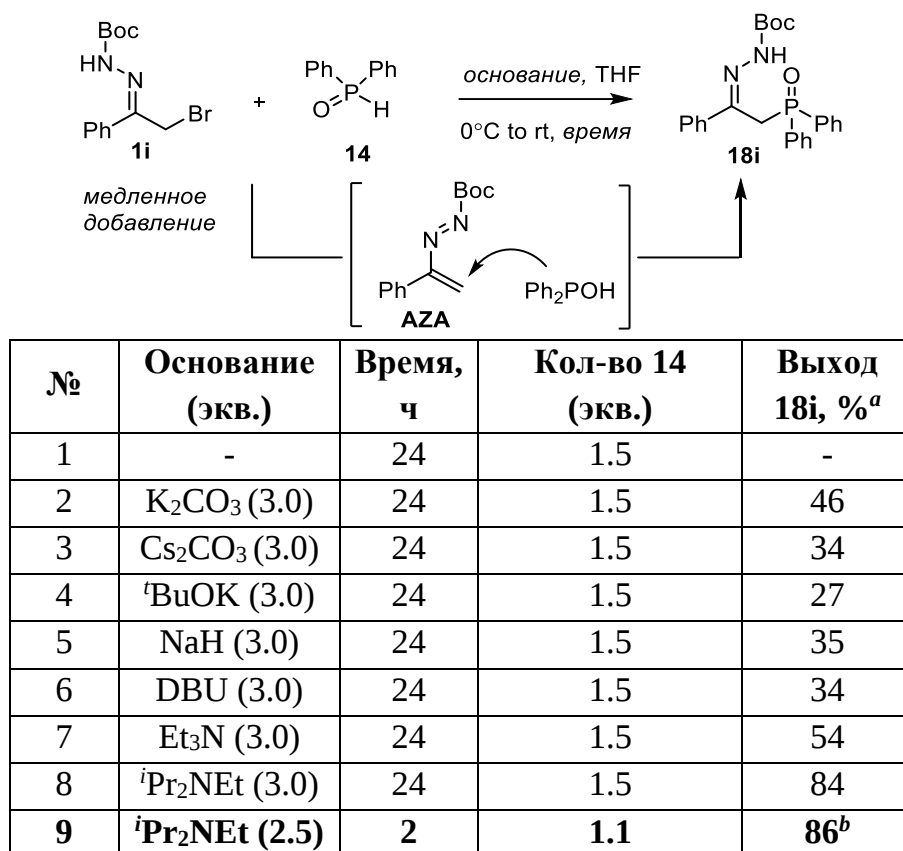
3.4. Присоединение фосфиноксидов к азоалкенам.

Несмотря на значительный прогресс, достигнутый в последнее время в образовании углерод-фосфорных связей с помощью катализа переходными металлами и фоторедокс-катализаторов [94,95], разработка практических методов синтеза азотсодержащих органофосфорных соединений по-прежнему крайне востребована. Основываясь на наших исследованиях реакции с аминами (см. Обсуждение результатов, раздел 3.3), мы предположили, что химию азоалкенов можно эффективно использовать для получения гидразонов типа **18**. Удивительно, но присоединение Р-нуклеофилов к азоалкенам остается малоизученным [96–98], насколько нам известно, не было описано ни одного примера присоединения дизамещенных фосфиноксидов $R_2P(O)H$. Таким образом, в данной главе диссертации речь пойдет о наших исследованиях реакции фосфиноксидов $R_2P(O)H$ с азоалкенами, которые привели к разработке общего и практического метода синтеза β -гидразонофосфиноксидов **18**.

3.4.1. Оптимизация условий реакции.

Мы предположили, что природа основания и медленное добавление к реакции галогенгидразона имеют решающее значение, поскольку определяют скорость генерирования и стационарную концентрацию промежуточного азоалкена и нуклеофила (в тех случаях, когда нуклеофил используется в Н-форме). В связи с этим на начальном этапе была изучена реакция модельного гидразона **1i** (производного ацетофенона) с дифенилфосфиноксидом **14** в присутствии различных оснований (Схема 10). В ходе этих экспериментов к смеси дифенилфосфиноксида **14** и основания в ТГФ с помощью

шприцевого насоса медленно добавляли раствор гидразона **1i** в ТГФ. Сразу было отмечено, что в отсутствие основания целевой продукт **18i** не образовывался (Схема 10, строка 1). Опираясь на полученные нами в предыдущем исследовании результаты (см. предыдущий раздел Обсуждения результатов) и литературные данные [99], мы проверили в исследуемой реакции карбонаты щелочных металлов в качестве оснований для получения азоалкенов. Реакции с использованием карбонатов калия и цезия позволили получить целевой фосфорилированный гидразон **18i**, однако привели к выходу лишь в 46 % (Схема 10, строки 2, 3). Использование более сильных оснований, таких как *t*-BuOK и NaN, не привело к повышению выхода продукта (Схема 10, строки 4, 5).



^a Выход определяли методом ЯМР ¹H с использованием внутреннего стандарта после экстракции. ^b Выход на выделение **18i**.

Схема 10. Оптимизация условий реакции с дифенилфосфиноксидом **14**.

Затем мы перешли к использованию азотистых оснований, применяемых для генерирования азоалкенов довольно редко. DBU продемонстрировал низкую эффективность (Схема 10, строка 6), триэтиламин же позволил получить целевой продукт

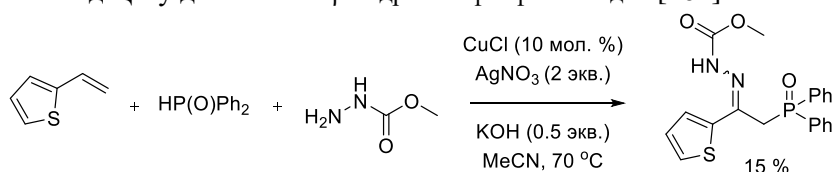
с выходом 54% (Схема 10, строка 7). Мы предположили, что данные амины могут вступать в конкурирующую реакцию присоединения по Михаэлю к образующемуся *in situ* азоалкену, что приводит к образованию побочных продуктов [100]. Использование более стерически затрудненного основания Хюнига ($i\text{Pr}_2\text{NEt}$) позволило достичь максимального выхода гидразона **18i**, составившего 84% (Схема 10, строка 8). При этом удалось сократить количество используемого дифенилфосфиноксида **14** и основания, а также уменьшить время реакции, сохранив при этом эффективность (Схема 10, строка 9).

3.4.2. Исследование субстратной специфичности.

В оптимизированных условиях была изучена субстратная специфичность реакции (Схема 11). α -Бромгидразоны **1**, полученные из замещенных ацетофенонов (электронодонорных и электроноакцепторных), при взаимодействии с дифенилфосфиноксидом **14** давали целевые продукты **18** с высокими выходами. Стоит отметить, что труднодоступный тиофенилзамещенный продукт **18z** был синтезирован с выходом 38%, что превышает результат, полученный с использованием литературного метода Цзоу.³

Продукт **18ac**, полученный из тетралона, был синтезирован с выходом 70%, что демонстрирует способность β -замещенных азоалкенов эффективно вступать в реакцию присоединения по Михаэлю с дифенилфосфиноксидом **14**. Разработанный метод оказался применимым и к алифатическим субстратам, о чем свидетельствует успешный синтез продуктов **18g** и **18aa**. Помимо Вос-гидразонов, было показано, что в реакцию вступают и соответствующие Cbz-производные (продукт **18ad**).

³ Метод Цзоу для синтеза β -гидразонофосфиноксидов [101]



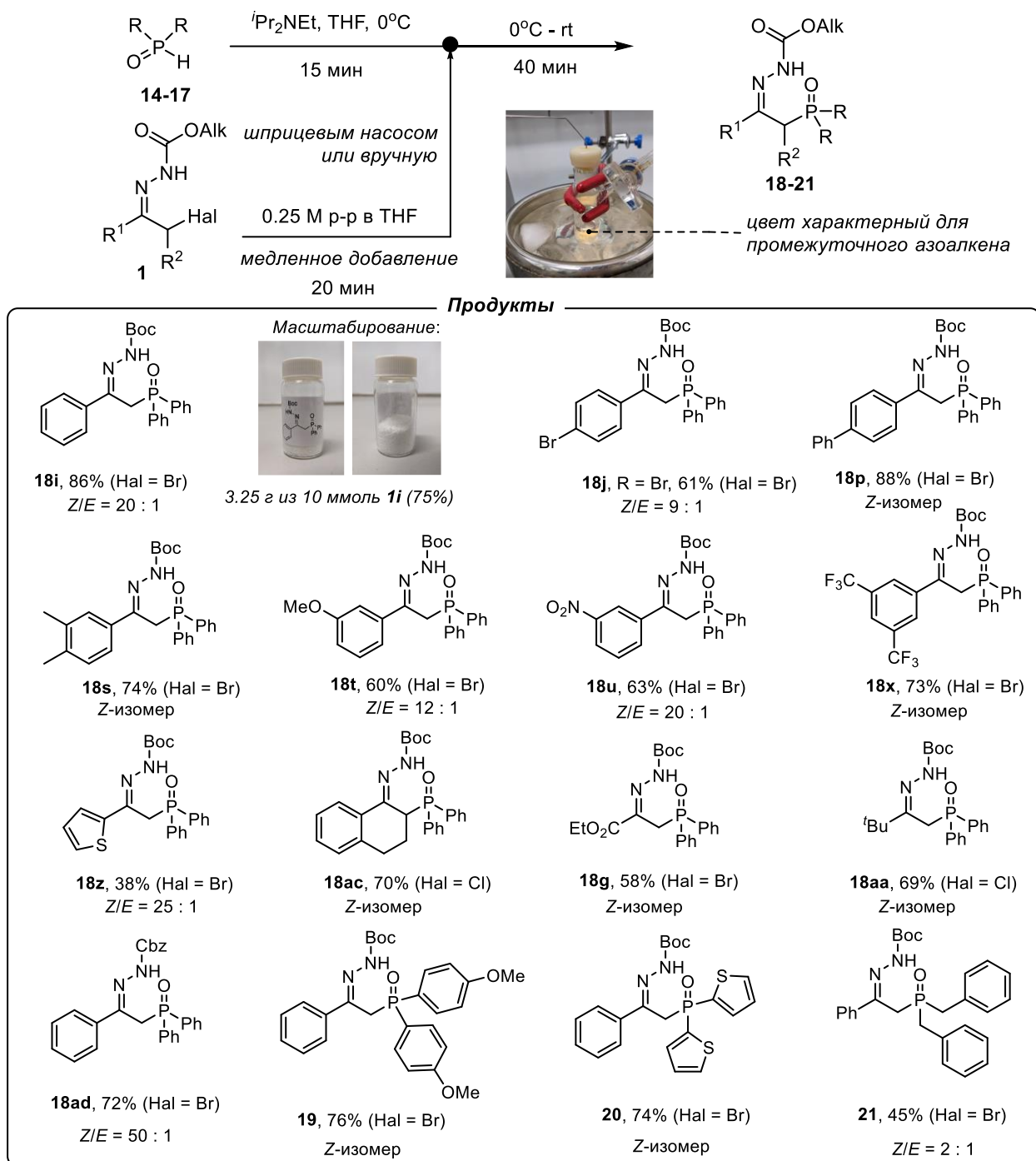


Схема 11. Изучение области применения реакции.

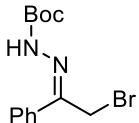
Также была изучена применимость в реакции различных фосфиноксидов. Помимо дифенилфосфиноксида **14** были использованы ди(4-метоксифенил)фосфиноксид **15**, ди(2-тиенил)фосфиноксид **16** и дибензилфосфиноксид **17** (Схема 11), соответствующие R-

замещенные гидразоны **19-21** были получены с выходами от умеренных до высоких. Следует отметить, что ди(2-тиенил)фосфиноксид **16** при использовании описанного выше метода Цзоу не вступал в реакцию, поэтому получение продуктов типа **20** данным методом было невозможно [101].

Разработанный метод хорошо масштабируется, о чем свидетельствует синтез 3,25 г продукта **18i** без существенного снижения выхода. Важно отметить, что требуемое медленное добавление раствора гидразона **1i** может осуществляться вручную, без необходимости использования шприцевого насоса.

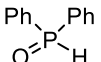
Вышеописанные исследования субстратной применимости демонстрируют, что разработанный подход к синтезу β -гидразонофосфиноксидов является более универсальным по сравнению с методом Цзоу [101]. Для более детального изучения применимости и ограничений нашего метода был использован аддитивный подход Глориуса [102]. В рамках этого подхода толерантность к функциональным группам оценивается путем проведения модельной реакции в присутствии простых и коммерчески доступных добавок, содержащих распространенные функциональные фрагменты. Для данного исследования был отобран набор из семнадцати добавок, включающий соединения, содержащие алкеновые, алкиновые, гидроксильные (спирты, фенолы), тиольные, аминные (первичные, вторичные, третичные, гетероциклические), нитрильные, альдегидные, кетонные фрагменты, а также электронобогатые ароматические системы и третичные фосфины (Схема 12).

Реакция модельного бромгидразона **1i** с дифенилфосфиноксидом **14** была проведена в присутствии каждой из этих добавок. Были определены выходы продукта присоединения по Михаэлю **18i** и расход самой добавки; эти показатели служили индикаторами влияния функциональной группы на эффективность реакции, а также ее толерантности к условиям проведения процесса (результаты обобщены на Схеме 12).



1i

+



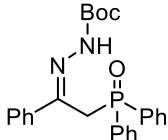
14
(1.1 экв.)

**добавка
(1.1 экв.)**

$i\text{Pr}_2\text{NEt}$, THF, 0°C

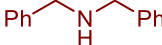
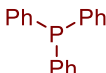
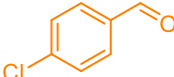
медленное добавление **1i**

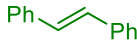
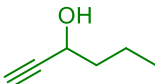
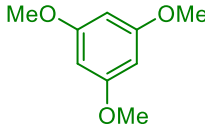
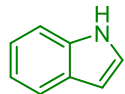
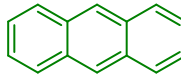
0°C - rt, 30 мин



18i

	H ₂ O	C ₁₂ H ₂₅ -OH	Ph-OH	Ph-SH	Ph-NH ₂	C ₁₆ H ₃₃ -NH ₂
Выход 18i	78%	87%	76%	0%	42%	19%
Возврат добавки	-	94%	-	0%	-	26%

						Ph-CN
Выход 18i	7%	31%	3%	89%	43%	78%
Возврат добавки	0%	-	5%	99%	70%	-

					
Выход 18i	84%	84%	89%	83%	80%
Возврат добавки	99%	84%	99%	94%	99%

Выходы определены методом ЯМР ¹H с использованием внутреннего стандарта (трихлорэтилена) в реакционных смесях. Используется следующая цветовая кодировка: зеленый - добавки, которые хорошо переносятся; красный - добавки, в значительной степени ингибирующие реакцию; желтый - добавки, оказывающие умеренное влияние на выход продукта.

Схема 12. Изучение влияния добавок на протекание реакции.

В результате исследования реакция продемонстрировала хорошую толерантность к наличию воды, алифатических спиртов и фенолов. Тиофенол, напротив, полностью подавлял образование целевого продукта. Амины, включая анилин и имидазол, и трифенилфосфин также достаточно сильно подавляли целевую реакцию. Во всех случаях эти добавки расходовались в условиях реакции. Полученные результаты объясняются высокой нуклеофильностью используемых добавок, приводящей к быстрому конкурентному процессу нуклеофильного присоединения (см. Обсуждение результатов, раздел 3.3) [100]. Ароматические кетоны и нитрилы не препятствовали протеканию реакции, тогда как добавка *n*-хлорбензальдегида приводила к существенному снижению выхода продукта **18i**. В последнем случае нуклеофильное присоединение Ph₂P(O)H к

альдегиду, по-видимому, конкурирует с присоединением по Михаэлю к промежуточному азоалкену [103].

Поскольку азоалкены могут выступать в роли гетеродиенов в реакции Дильса – Альдера [99], были также изучены добавки, содержащие активированные π -связи. Мы обнаружили, что наличие алкенов, алкинов, электрононасыщенных ароматических соединений и индола полностью совместимо с условиями реакции. Во всех этих экспериментах наблюдались высокие выходы продукта **18i** и практически полное отсутствие конверсии введенных добавок. Данный факт свидетельствует о том, что присоединение $\text{Ph}_2\text{P}=\text{O}$ к промежуточному азоалкену протекает быстрее, чем реакция Дильса - Альдера и присоединение по Михаэлю с участием π -нуклеофилов.

3.4.3. Стереохимия продуктов и механизм реакции.

Для всех полученных β -гидразонофосфиноксидов **18** селективно образовывался *Z*-изомер (определение конфигурации связи $\text{C}=\text{N}$ проводилось на основе данных 2D NOESY, а также характерных химических сдвигов в спектрах ЯМР на ядрах ^{13}C и ^{31}P [104–106]).⁴ Мы полагаем, что *Z*-изомер термодинамически более стабилен, чем *E*-изомер, вследствие наличия внутримолекулярной водородной связи между фрагментами $\text{C}(\text{O})\text{N}-\text{H}$ и фосфиноксидной группой (при длительном нагревании соединения (*Z*)-**18i** при 60 °C изомеризации обнаружено не было). Существование данной водородной связи подтверждается сильным сдвигом сигнала протона NH в соединении (*Z*)-**18i** в слабое поле в спектрах ЯМР (10–11 м.д. в CDCl_3 ; для (*E*)-**18i** этот сдвиг составляет 8–9 м.д.), а также появлением в ИК-спектрах (FT-IR) широкой полосы валентных колебаний $\nu\text{N}-\text{H}$ при

4

Продукты	Хим. сдвиг CH_2-P в спектре ЯМР ^{13}C , м.д.		Хим. сдвиг CH_2-P в спектре ЯМР ^{31}P , м.д.	
	(<i>Z</i>)-изомер	(<i>E</i>)-изомер	(<i>Z</i>)-изомер	(<i>E</i>)-изомер
18l,j,p,s-u,x,z,ad	33.2–33.9	-	33.1–33.9	26.4–29.1
18g, 18aa	31.2, 31.6	-	34.2, 32.8	-
22	31.9	33.7	32.6	27.4

частоте ок. 3200 см^{-1} . Согласно расчетам методом теории функционала плотности (DFT) на уровне wB97M-D4/def2-TZVP (CPCM: CH_2Cl_2), более стабильный изомер (Z)-**18** отделен от изомера (E)-**18** энергетическим барьером в 3,5 ккал/моль (величина ΔG°).⁵ Результаты DFT-моделирования также подтверждают образование внутримолекулярной водородной связи (расстояние d N(H)...O составляет 2,90 Å).

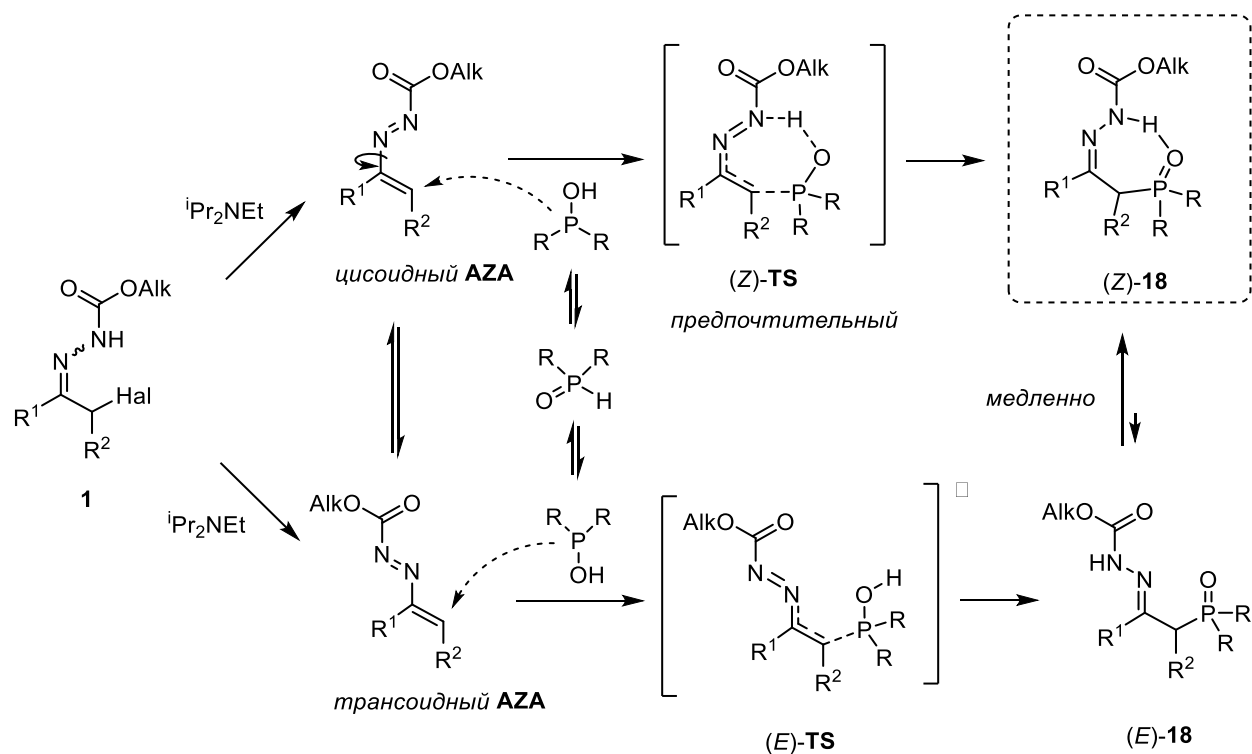


Схема 13. Предполагаемый механизм реакции.

Еще одна возможная причина преимущественного образования Z-изомеров носит кинетический характер. Известно, что как трансоидные, так и цисоидные конформации азоалкенов (AZA) могут участвовать в реакциях циклоприсоединения и реакциях присоединения по Михаэлю [107,108]. Однако наблюдаемые Z-изомеры продуктов **18** образуются в результате присоединения таутомера дифенилфосфиноксида (Ph_2POH) именно к цисоидной конформации азоалкена (AZA). Мы полагаем, что соответствующее переходное состояние (Z)-TS дополнительно стабилизируется за счет образования

⁵ Расчеты проведены аспирантом Лаборатории органических и металл-органических азот-кислородных систем №9 Института органической химии им. Н.Д. Зелинского Малыхиным Р.С

внутримолекулярной водородной связи, как показано на Схеме 13. Анализ методом ЯМР неочищенных реакционных смесей, полученных при синтезе гидразона **18i** (до хроматографического разделения), выявил лишь следовые количества (*E*)-изомера, что подтверждает статус (*Z*)-изомера как кинетического продукта (*E/Z*-изомеризация в ряду ацилгидразонов протекает сравнительно медленно) [109].

3.4.4. Посттрансформации гидразона **18i**.

Реакционная способность β-гидразонфосфиноксидов достаточно подробно описана в литературе [101,110,111]. Однако, поскольку Вос-защищенные производные **18**, получаемые разработанным нами методом, ранее описаны не были, поэтому на примере модельного субстрата **18i** нами был продемонстрирован ряд полезных посттрансформаций (Схема 14).

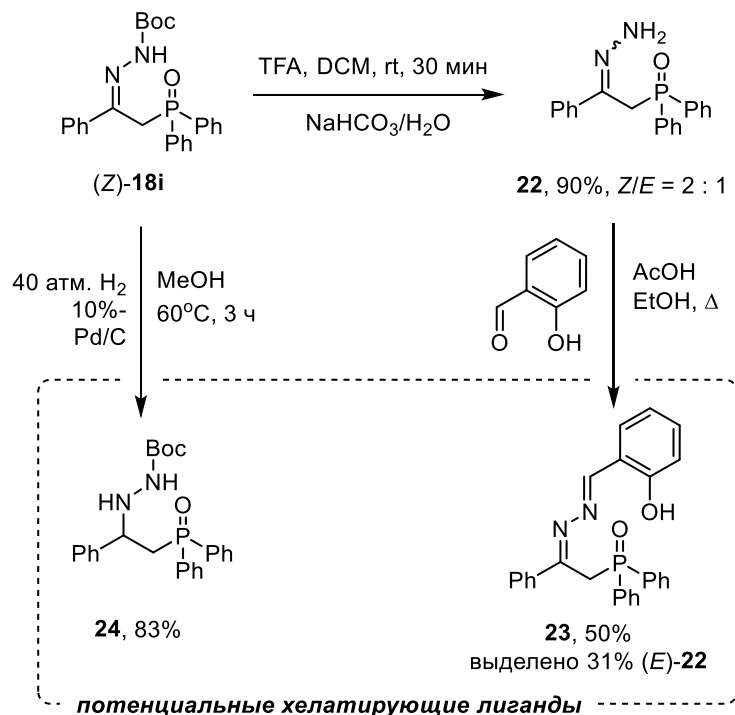


Схема 14. Посттрансформации β-гидразонфосфиноксида **18i** и синтез потенциальных хелатирующих лигандов.

Снятие защиты с (*Z*)-**18i** с использованием трифторуксусной кислоты позволило получить свободный гидразон **22** с выходом 90% в виде смеси *Z/E*-изомеров в соотношении 2:1.

Полученная смесь была затем введена в реакцию с салициловым альдегидом, в результате чего был получен азин **23** - структурный аналог известных хелатирующих фосфиноксидных лигандов [112]. Примечательно, что конденсацию с салициловым альдегидом претерпел исключительно *Z*-изомер гидразона **18i**, тогда как (*E*)-**18i** остался непрореагировавшим и был выделен в исходном виде. Еще один потенциальный лиганд гидразидного типа был получен путем гидрирования связи C=N в продукте **18i** на катализаторе Pd/C.

Таким образом, нами был разработан удобный метод синтеза полезных β -гидразонофосфиноксидов из доступных α -галогенгидразонов. Данный метод характеризуется широким кругом применимых субстратов, мягкими условиями проведения реакции, возможностью масштабирования и стереоселективностью (образуются *Z*-изомеры). Реакция совместима с многочисленными функциональными группами (алкеновыми и алкиновыми фрагментами, электронообогащенными ароматическими кольцами, индольным ядром, алифатическими и ароматическими гидроксильными группами, а также кетонными и нитрильными группами), что было продемонстрировано с использованием подхода Глориуса [102]. Возможность превращения полученных β -гидразонофосфиноксидов в потенциальные хелатирующие лиганды была продемонстрирована на примере хемоселективного восстановления связи C=N, а также путем снятия защитных групп и образования азинов.

3.5. Присоединение малоновых эфиров к азоалкенам.

Хотя реакции β -дикарбонильных соединений с AZA исследованы достаточно хорошо (см. Литературный обзор, глава 2.3), сопряженное присоединение малоновых эфиров остается мало изученным. В 2013 году Танигучи и соавторы [27] сообщили о реакции диметилмалоната (ДММ) с рядом α -фторгидразонов в присутствии K₂CO₃, приводящей к соответствующим β -гидразоноалкилмалонатам (см. литературный обзор, Схема 8). Авторы отметили, что использование фторированных гидразонов в качестве предшественников

AZA имеет большое значение для успешного протекания реакции. С соответствующими α -хлор- и α -бромпроизводными наблюдался очень низкий выход целевого продукта. α -Фторгидразоны, которые получают из соответствующих α -фторкетонов, менее доступны по сравнению с другими α -галогенгидразонами. В отличие от α -бром- и α -хлоркетонов, синтез фторированных кетонов является значительно более сложным, поскольку для прямого фторирования кетонов требуются дорогостоящие реагенты Accufluor или Selectfluor [28,29]. Для решения этой проблемы нами было решено разработать методику, применимую для α -бром и α -хлоргидразонов.

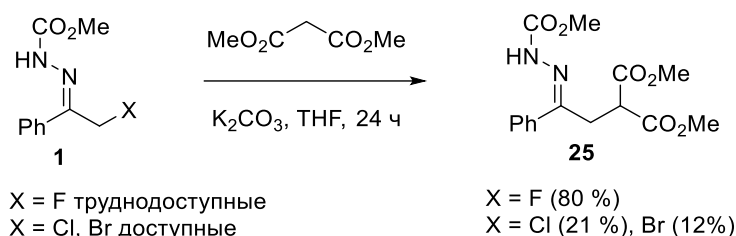
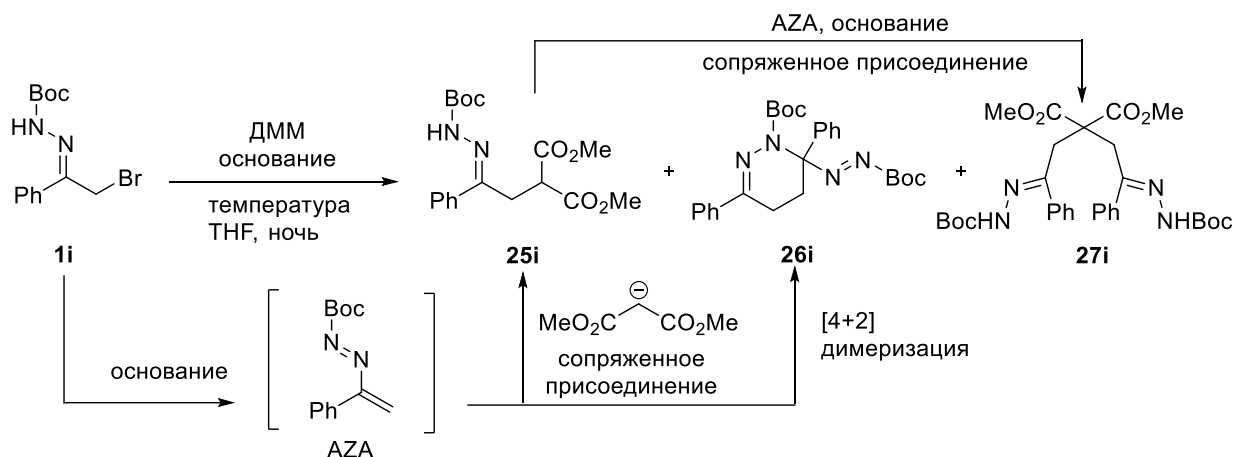


Схема 15. Использование фторгидразонов в реакции с малонатами.

3.5.1. Оптимизация условий.

Реакция модельного α -бромгидразона **1i** с диметилмалонатом была протестирована в условиях, описанных Танигучи для α -фторгидразонов (K_2CO_3 , THF, rt) [27]. Желаемый продукт **25i** в этом эксперименте был получен с выходом лишь в 11 %, что соответствует литературным данным (см. Литературный обзор, Схема 8). Анализ остальных продуктов реакции показал, что большая часть α -бромгидразона **1i** была превращена в тетрагидропиридазин **26i**. Образование продукта **26i** указывает на то, что в этих условиях димеризация AZA происходит быстрее, чем присоединение по Михаэлю. Причинами этого могут быть: (1) слишком быстрое генерирование азоалкена, приводящее к высокой стационарной концентрации этого реакционноспособного промежуточного продукта, (2) низкая концентрация нуклеофила (аниона диметилмалоната), поскольку карбонат калия не обладает достаточной основностью для депротонирования диметилмалоната в достаточной степени. В случае первого варианта требуется более слабое основание для снижения скорости генерирования AZA, в то время как во втором требуется более сильное

основание. В любом случае очевидно, что, как и в случае с присоединением фосфиноксидов, природа основания имеет важное значение для достижения успешного присоединения бромиды **1i** к диметилмалонату. Исходя из этого был проведен скрининг оснований, а также других условий реакции.



№	Основание (экв.)	ДММ (экв.)	Температура	Время, ч	Выход 25i , % ^a	Выход 26i , % ^a	Выход 27i , % ^a
1	K ₂ CO ₃ (3.0) ^b	1.5	rt	24	11	77	<5
2	Cs ₂ CO ₃ (3.0) ^b	1.5	rt	24	7	71	<5
3	Et ₃ N (3.0) ^b	1.5	rt	24	31	<5	<5
4	DBU (3.0) ^b	1.5	rt	24	25	<5	<5
5	^t BuOK (3.0) ^b	1.5	rt	24	18	<5	13
6	NaN (3.0) ^b	1.5	rt	24	45	<5	15
7	NaN (5.0) ^b	2.5	rt	24	61	<5	5
8	NaN (5.0)^c	2.5	0 °C - rt	24	75	<5	<5

^a Выходы определены ¹H ЯМР со стандартом (дибромметан). ^b Основание добавлялось к раствору α-бромгидразона **1i** и диметилмалоната в THF. ^c Раствор α-бромгидразона **1i** в THF медленно прикапывали к депротонированному диметлмалонату.

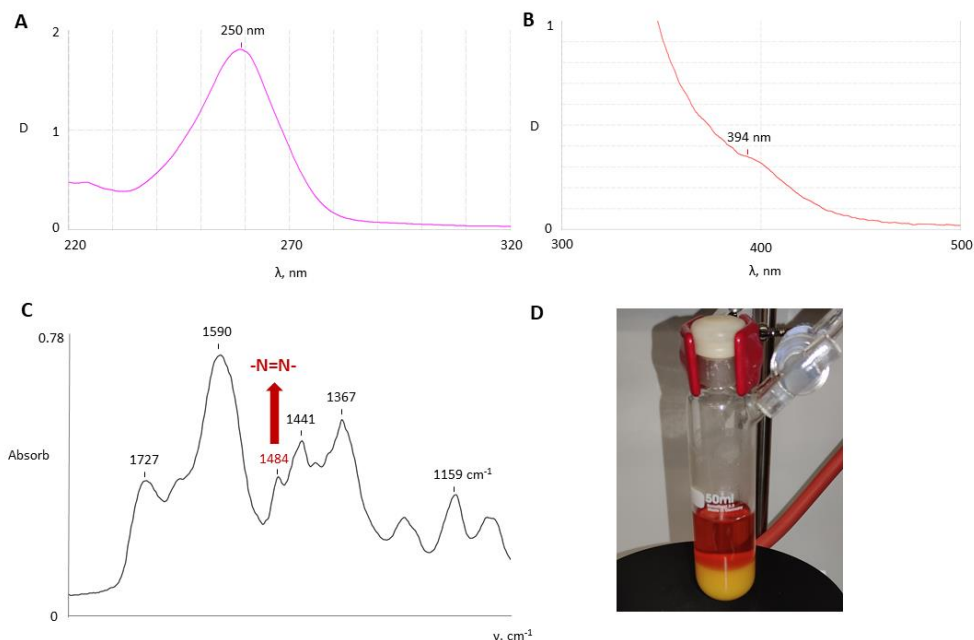
Схема 16. Оптимизация условий реакции на модельном гидразоне.

Реакции с карбонатом цезия и калия привели к аналогичному результату. В обеих реакциях в реакционных смесях было обнаружено большое количество непрореагировавшего диметилмалоната (Схема 16, строки 1, 2). С триэтиламином и DBU наблюдалось заметное увеличение выхода продукта **25i** (31 % и 25 % соответственно; Схема 16, строки 3, 4). Интересно, что в этих реакциях не был обнаружен димер азоалкена **26i**. В следующей серии экспериментов были протестированы более сильные основания (Схема 16, строки 5, 6). В

реакции с *трет*-бутоксидом калия выход целевого продукта **25i** составил 18%, в то время как с гидридом натрия наблюдался самый высокий выход (45 %). В обеих реакциях димер азоалкена **26i** не образовывался, однако был идентифицирован другой побочный продукт, представляющий собой аддукт двойного присоединения азоалкена (бис-гидразона **27i**). Для подавления образования бис-аддукта **27i** количество диметилмалоната и NaH увеличили в два раза (2.5 экв. малоната и 5 экв. NaH). В этих условиях выход моно-аддукта **25i** составил 61 %, было обнаружено лишь следовое количество бис-аддукта **27i**. Выход моноаддукта **25i** удалось дополнительно увеличить, изменив порядок добавления реагентов. Медленное добавление раствора α -бромгидразона **1i** к предварительно полученной натриевой соли диметилмалоната при 0 °C дало желаемый продукт **25i** с выходом 75 %.

О генерировании промежуточного продукта AZA в этих экспериментах свидетельствовало появление оранжевого цвета, характерного для азосоединений. Кроме того, присутствие азоалкена в реакционной смеси (**1i**, диметилмалонат, NaH в THF, 0 °C) было подтверждено спектральными методами. В УФ-видимом спектре наблюдалась сильная полоса поглощения с λ_{max} при 250 нм и плечом около 390 нм (Схема 17, рисунки А, В). Для регистрации интенсивной полосы в области 250 нм и слабого длинноволнового поглощения около 390 нм спектры регистрировали при разных степенях разбавления реакционной смеси (5000-кратное и 50-кратное разбавление соответственно). ИК-спектр показал полосу при 1484 см⁻¹, которая отсутствовала в продукте **25i** (Схема 17, рисунок С). Все эти спектральные особенности характерны для сопряженных азоалкенов [22–24].

Таким образом, было выявлено, что для успешного присоединения диметилмалоната к α -бромгидразонам решающее значение имеет: (1) необходимость использования сильного основания для полного депротонирования диметилмалоната; (2) использование избытка основания и диметилмалоната для подавления образования бис-аддуктов **27**; (3) медленное добавление α -бромгидразона, во избежание димеризации азоалкена.



(A) спектр УФ (5000-кратное разбавление реакционной смеси); (B) спектр УФ (50-кратное разбавление реакционной смеси); (C) ИК-спектры концентрированной реакционной смеси; (D) Фотография реакционной смеси.

Схема 17. Обнаружение азоалкена в реакции гидразона **1i** с диметилмалонатом.

3.5.2. Изучение субстратной специфичности реакции.

Общий характер данной реакции был продемонстрирован на серии α -галогенгидразонов **1**. В оптимизированных условиях N-Вос-гидразоны **1**, полученные из замещенных α -бромацетофенонов, были успешно вовлечены в реакцию с диметилмалонатом. В реакциях с гидразонами **1r,u,x**, содержащими электроноакцепторные заместители в фенильном кольце, соответствующие малонаты были получены с несколько меньшими выходами. Более того, с нитрозамещенным субстратом **1u** наблюдалось осмоление реакционной смеси, скорее всего, из-за быстрой олигомеризации промежуточного азоалкена. Путем снижения температуры реакции до $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ этот процесс удалось подавить, что привело к существенному увеличению выходов продуктов **25r,u,x**.

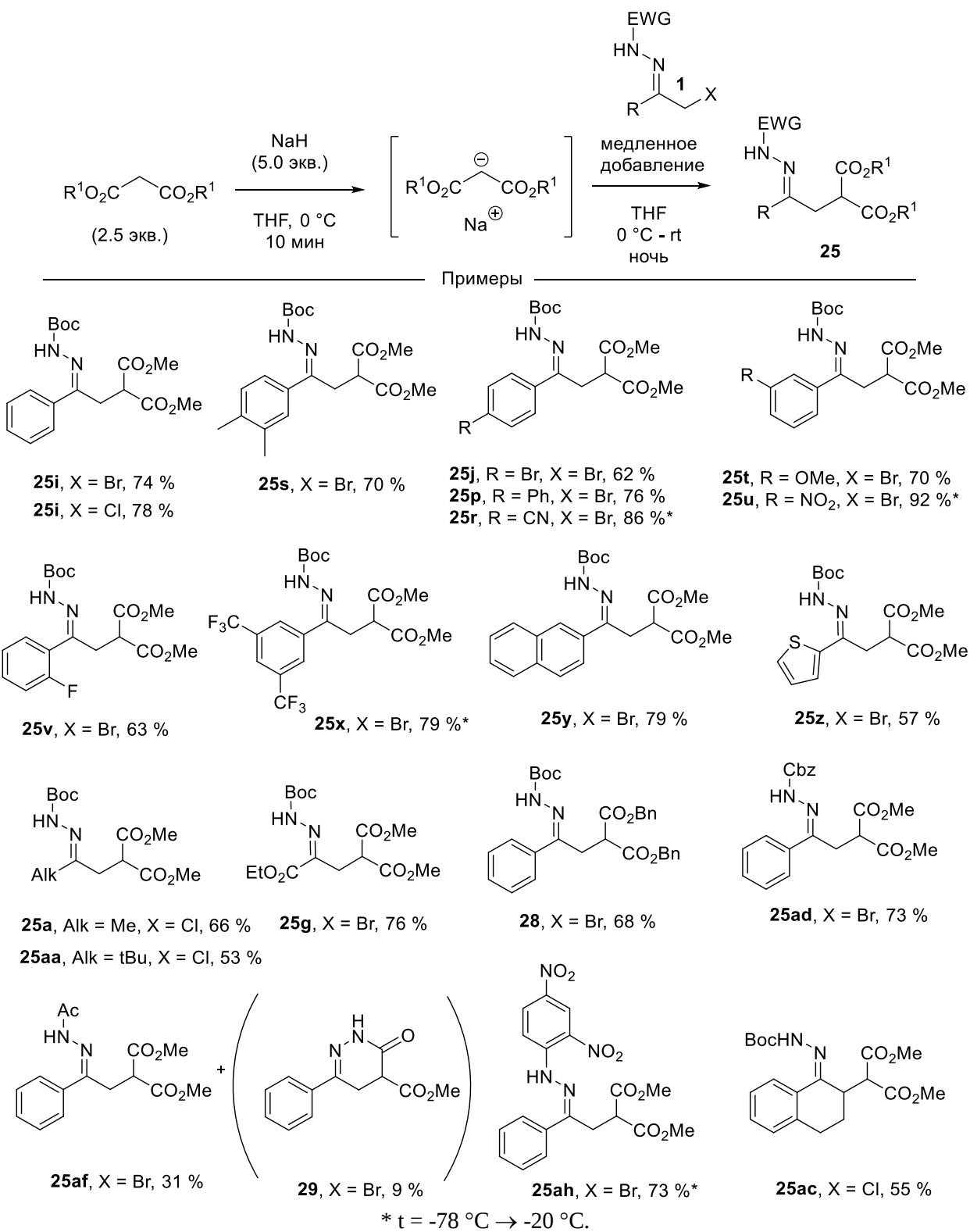


Схема 18. Вариация галогенгидразонов.

α -Бромгидразоны с нафтильной и тиофенильной группами давали соответствующие малонаты **25y** и **25z** с высокими выходами. Алифатические N-Вос-гидразоны **1a,aa,g**, полученные из хлорацетона, 1-хлорпинаколина и этилбромпирувата, также вступали в реакцию с диметилмалонатом, однако продукты **25a,aa** с R = Alk образовывались с несколько более низкими выходами. Реакция дибензилмалоната с бромгидразоном **1i** дала соответствующий аддукт **25y** с выходом 68 %. На примере синтеза продукта **25i** была показана возможность использования в данной методике как α -хлор-, так и α -бромгидразонов **1**. Кроме того, было продемонстрировано, что вторичные галогенгидразоны, например производное тетралона **1ac**, также могут быть использованы в данной реакции (продукт **25ac**).

Другие N-ацилгидразоны с EWG = Cbz, Ac и 2,4-динитрофенильной группами также могут быть вовлечены в реакцию с диметилмалонатом, что было показано синтезом продуктов **25ad,df,ah**. Однако с N-ацетилгидразоном бромацетофенона реакция осложнялась циклизацией продукта **25af** в дигидропиридазинон **29** с элиминированием ацетильной группы в условиях реакции. Эксперимент с N-бензилзамещенным гидразоном (R = Ph, EWG = Bn) не дал никаких продуктов присоединения диметилмалоната.

3.5.3. Ключевые трансформации полученных продуктов.

На следующем этапе была продемонстрирована применимость полученных β -гидразоноалкилмалонатов **25** в синтезе. Гидролиз гидразоновой группы системой $\text{BF}_3\text{-Et}_2\text{O}$ /ацетон позволил получить кетон **30** с высоким выходом. Удаление защиты с соединения **25i** при обработке TFA давало дигидропиридазинон **29** с количественным выходом за счет циклизации промежуточного свободного гидразона. Известно, что соединения типа **29** являются прямыми предшественниками обратных агонистов каннабиноидных рецепторов типа 2 (CB2Rs) на основе пиридазинон-4-карбоксамидов [113].

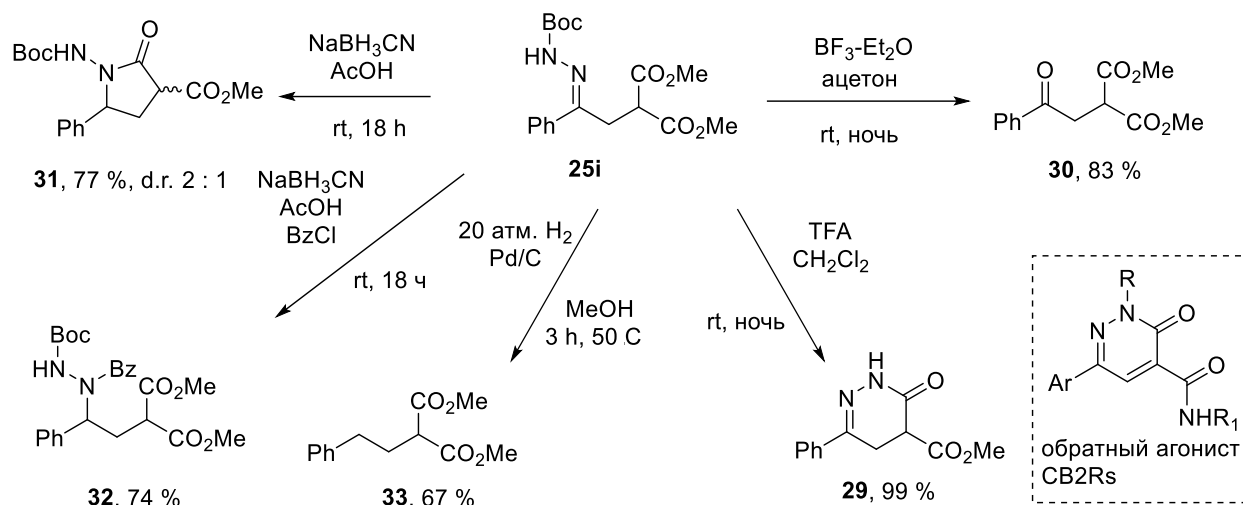


Схема 19. Примеры трансформаций малонатов **25**.

В следующей серии экспериментов были исследованы восстановительные превращения гидразона **25i**. Восстановление C=N-двойной связи в соединении **25i** системой NaBH₃CN/AcOH сопровождалось лактамизацией и получением N-аминопирролидинона **31** в виде смеси стереоизомеров. N-аминопирролидиноны типа **31** являются предшественниками ингибиторов киназы RIP1. Восстановление гидразона **25i** NaBH₃CN в присутствии бензоилхлорида привело к нециклизованному карбазату **32**. Наконец, каталитическое гидрирование малоната **25i** на катализаторе Pd/C привело к полному расщеплению гидразоновой группы до метиленового звена с получением продукта **33**. Данное превращение позволяет осуществлять двухстадийное арилэтилирование малоновых эфиров путем присоединения по Михаэлю азоалкенов с последующим гидрогенолизом полученных гидразонов.

Таким образом, нами было показано, что использование сильных оснований, таких как NaNH₂, позволяет осуществлять хемоселективное присоединение малоновых эфиров к азоалкенам, генерируемым *in situ* из α-бром- или α-хлоргидразонов. Разработанный метод применим к α-галогенгидразонам, полученным как из алифатических, так и из ароматических кетонов. Установлено, что образующиеся β-гидразоноалкилмалонаты

являются удобными предшественниками пяти- и шестичленных N-гетероциклов, функционализированных гидразидов, 2-(2-оксо-2-арилэтил)малонатов и 2-арилэтилмалонатов.

3.6. Медь-катализируемое присоединение алкинов к азоалкенам.

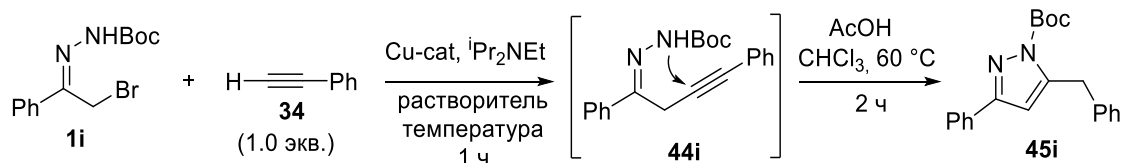
В соответствии с описанной во Введении концепцией обращения полярности азоалкены позволяют рассматривать α -положение исходного карбонильного соединения как электрофильный реакционный центр, что открывает возможность его функционализации с использованием металлоорганических реагентов. Такой подход представляется более выгодным с точки зрения диапазона возможных заместителей [114–116], однако в литературе отсутствуют примеры применения алкинов в качестве нуклеофилов. Поэтому нами была предпринята попытка использования такого подхода с использованием реакции азоалкенов с терминальными алкинами. Также стоит отметить, что циклизация образующихся продуктов присоединения по Михаэлю может привести к ценным полизамещенным пиразолам типа **45**.

3.6.1. Оптимизация условий реакции.

В результате наших исследований реакции с фосфиноксидами (см. Обсуждение результатов, глава 3.4) мы показали, что медленное добавление α -галогенгидразонов к раствору стерически затрудненного основания Хюнига ($i\text{Pr}_2\text{NEt}$) в ТГФ представляет собой мягкий способ генерирования азоалкенов с поддержанием низкой стационарной концентрации, что обеспечивает их эффективное сочетание с нуклеофилами. Для успешного присоединения алкины использовались в виде мягкого нуклеофила в форме купратов.

В ходе начального эксперимента модельный гидразон α -бромацетофенона **1i** медленно добавляли к раствору, содержащему фенилацетилен **34** (1,5 экв.), $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (3,0 экв.) и CuI (1,0 экв.) в ТГФ при 0 °C (Схема 20). Анализ неочищенного продукта после стандартной обработки показал наличие алкинилзамещенного гидразона **44i** (выход 78%). Нагревание

неочищенного продукта с уксусной кислотой приводило к быстрому превращению соединения **44i** в пиразол **45i**, который был получен с выходом 72% в расчете на исходный бромогидразон **1i** (Схема 20, строка 1). Более растворимый комплекс CuI×3/4DMS продемонстрировал несколько более хорошие результаты (Схема 20, строка 2). Количество CuI×3/4DMS удалось снизить до 10 мол. % без заметного уменьшения эффективности реакции (Схема 20, строка 3). Проведение реакции при –20 °С привело к заметному повышению выхода продукта **45i** до 87%, тогда как при –78 °С целевой продукт обнаружен не был (Схема 20, строки 4 и 5). Замена ТГФ другими растворителями привела к снижению выхода пиразола **45i**, что было особенно заметно в случае использования ДМФА (Схема 20, строки 5-8). Количества алкина и *i*Pr₂NEt удалось сократить до 1,0 и 2,0 экв. соответственно, сохранив при этом эффективность реакции (Схема 20, строка 9). В отсутствие же медного катализатора пиразол **45i** не образовывался (Схема 20, строка 10).



№	34, экв.	<i>i</i> Pr ₂ NEt, экв.	Cu-кат. (экв.)	Растворитель	T, °C	Выход 45i, % ^a
1	1.5	3.0	CuI (1.0)	THF	0	72 ^b
2	1.5	3.0	CuI×3/4DMS (1.0)	THF	0	75
3	1.5	3.0	CuI×3/4DMS (0.1)	THF	0	73
4	1.5	3.0	CuI×3/4DMS (0.1)	THF	–78	следы
5	1.5	3.0	CuI×3/4DMS (0.1)	THF	–20	87
6	1.5	3.0	CuI×3/4DMS (0.1)	DCM	–20	75
7	1.5	3.0	CuI×3/4DMS (0.1)	DMF	–20	22
8	1.5	3.0	CuI×3/4DMS (0.1)	MeCN	–20	77
9	1.0	2.0	CuI×3/4DMS (0.1)	THF	–20	87
10	1.0	2.0	-	THF	–20	0

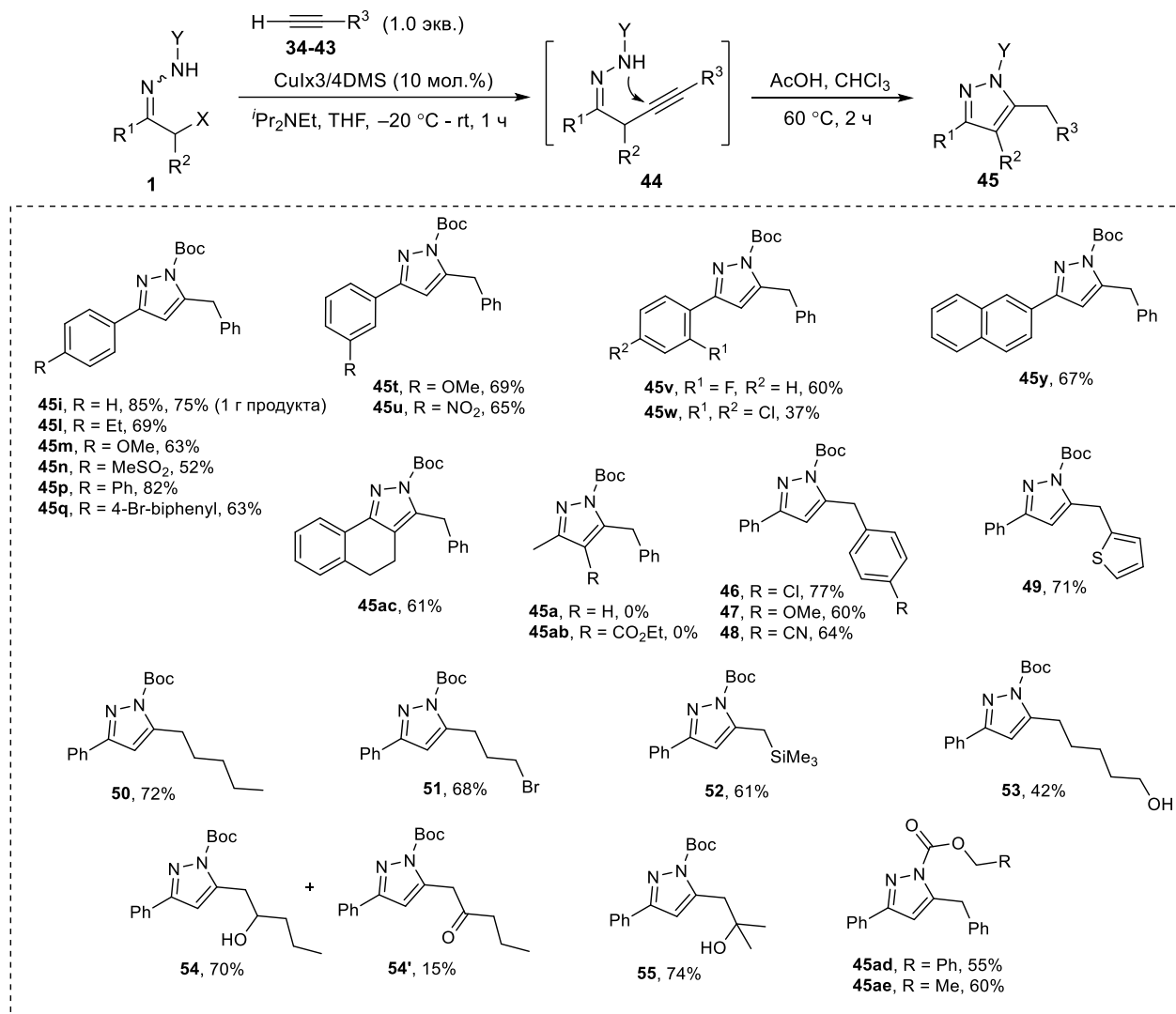
^a Выходы определены методом ¹H ЯМР с внутренним стандартом (1,1,2,2-тетрахлорэтан). ^b Анализ реакционной смеси до обработки AcOH показал наличие алкина **44i** в качестве основного продукта (выход – 78%). DMS – диметилсульфид.

Схема 20. Оптимизация условий реакции.

3.6.2. Изучение субстратной специфичности реакции.

Оптимизированные условия были распространены на реакцию ряда различных ароматических α -галогенгидразонов **1** с фенилацетиленом **34** (Схема 21). Во всех случаях промежуточные алкинилгидразоны **44** не выделялись, продукты, полученные на стадии алкинирования, сразу обрабатывались уксусной кислотой (AcOH). Бромгидразоны с различными *орто*-, *мета*- и *пара*-замещенными арильными группами позволили получить целевые N-Вос-пиразолы **45** с выходом на выделение 37–85%. Нитро- и сульфонильные функциональные группы, а также ароматические связи C–Hal, оказались совместимыми с условиями реакции. Как правило, α -бромгидразоны, содержащие электроноакцепторные группы в арильном заместителе, приводили к целевым продуктам с более низким выходом (**45n,w**). В реакцию был успешно вовлечен более сложный α -бромгидразон - производное тетралона - позволивший получить конденсированный пиразол **45ac**. К сожалению, алифатические α -галогенгидразоны оказались несовместимыми с условиями реакции (продукты **45a,ab** не были получены).

Далее была изучена область применимости различных алкинов на примере α -бромацетофенонгидразона **1i** в качестве модельного субстрата. Арилацетилены, содержащие как электронодонорные, так и электроноакцепторные группы, а также 2-этинилтиофен были успешно вовлечены в реакцию, приведя к пиразолам **46-49**. Алифатические алкины также хорошо показали себя в условиях реакции, приводя к соответствующим 5-алкилзамещенным пиразолам **50-55** с выходами 42–74%. Гидроксильные, триметилсилильные и активные первичные бром-алкильные группы в данной реакции сохранялись без изменений. Однако при синтезе продукта **54** было выделено небольшое количество (15%) кетона **54'**, образовавшегося в результате окисления фрагмента вторичного спирта.



Условия реакции: 1) стадия алкинирования: α-галогенгидразон (0.2 ммоль) в THF (0.5 мл) медленно добавляли в течение часа к суспензии CuI×0.75DMS (5 мг, 0.02 ммоль), алкина (0.2 ммоль) и iPr₂NEt (70 мкл, 0.4 ммоль) в THF (1.5 мл) при –20 °С, затем отогревали до комнатной температуры; 2) стадия циклизации: AcOH (50 мкл), CHCl₃ (0.5 мл), 60 °С, 2 h. Выходы приведены на выделение.

Схема 21. Изучение субстратной применимости метода.

Пиразолы **45ad** и **45ae**, содержащие Cbz и этилоксикарбонил защитные группы на атоме азота, были успешно получены из соответствующих N-защищенных гидразонов **1**. Незащищенный пиразол **45i'** не удалось получить прямым методом из-за недоступности соответствующего гидразона, в котором Y = H [117]. Также мы заметили, что соединение **45i'** можно получить из Вос-гидразона **1i**, нагреванием неочищенного алкинилзамещенного гидразона **44** в этаноле в присутствии K₂CO₃ (Схема 22).

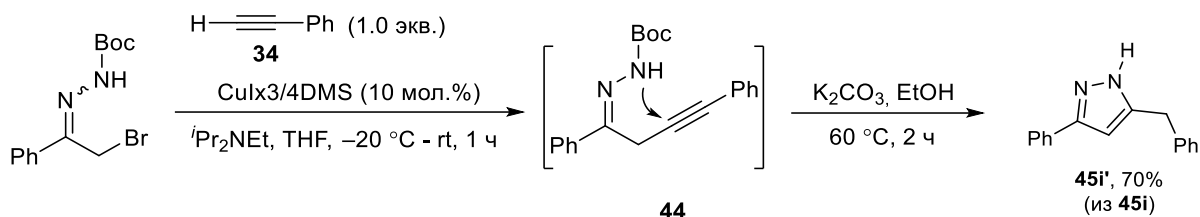


Схема 22. Получение пиразола **45i**.

Далее нами были предприняты попытки вовлечь в разрабатываемую реакцию ацетилен. Эксперимент с газообразным ацетиленом оказался неудачным: выход целевого 5-метилзамещенного пиразола **56** составил всего 11%. Поэтому в качестве эквивалента ацетилена был использован коммерчески доступный этинилмагнийбромид [118]. Мы обнаружили, что его реакция с α -бромгидразоном **1i** в присутствии $\text{CuI} \times 3/4\text{DMS}$ в ТГФ позволяет получить желаемый пиразол **56** с выходом 62% (Схема 23). В данном случае добавление $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ не требовалось, поскольку избыток этинилмагнийбромида (3 экв.) выполнял функции как нуклеофила, так и основания. Ввиду высокой основности реагента процесс проводили при пониженных температурах (от -78 до -20 °C) для замедления образования высокореакционного промежуточного азоалкена.

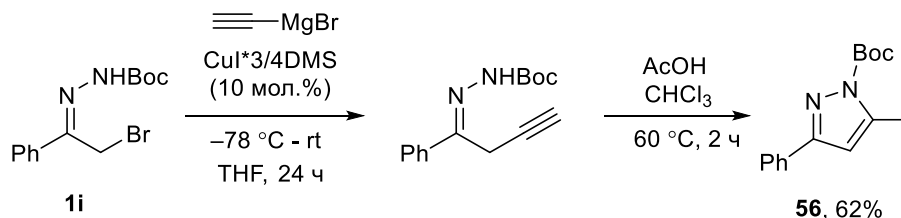


Схема 23. Синтез 5-метил замещенного пиразола **4ab** с использованием этинилмагнийбромида.

3.6.3. Механистические исследования.

Предлагаемый механизм медь-катализируемого алкинилирования α -галогенгидразонов **1** представлен на Схеме 24. В результате 1,4-дегидрогалогенирования галогенгидразонов **1** под действием основания (например, $i\text{Pr}_2\text{NEt}$) образуются азоалкены (**AZA**). Известно, что последние способны образовывать N,O-хелаты с солями меди, что приводит к некоторой стабилизации лабильных промежуточных продуктов **AZA** [39,119–121]. Для хелата Cu-AZA возможны две конформации (трансоидная и цисоидная) относительно фрагмента

азадиена. Присоединение по Михаэлю к этим конформациям приводило бы к формированию различных конфигураций двойной C,N-связи гидразонного фрагмента. Интересно, что аддукт **44** образуется в виде единственного изомера, характеризующегося *цис*-расположением группы NH₂ и замещенной пропаргильной группы; это указывает на то, что данный изомер должен возникать из цисоидной конформации хелата Cu-AZA. Такая конфигурация благоприятствует последующей циклизации в пиразол **45**, устраняя необходимость в *E,Z*-изомеризации гидразонного фрагмента. Основываясь на этом наблюдении, мы предполагаем, что присоединение ацетилида меди к комплексу Cu-AZA протекает через циклическое переходное состояние **TS1**, стабилизированное координацией атома меди с атомом N-1 азадиеновой системы. В литературе описаны кристаллографически охарактеризованные примеры хелатов меди (I) с гидразонами, структурно близких к образующемуся промежуточному комплексу **B** [122–124]. Протолиз связи Cu–N и декомплексование в хелате **B** приводят к высвобождению гидразона **44**.

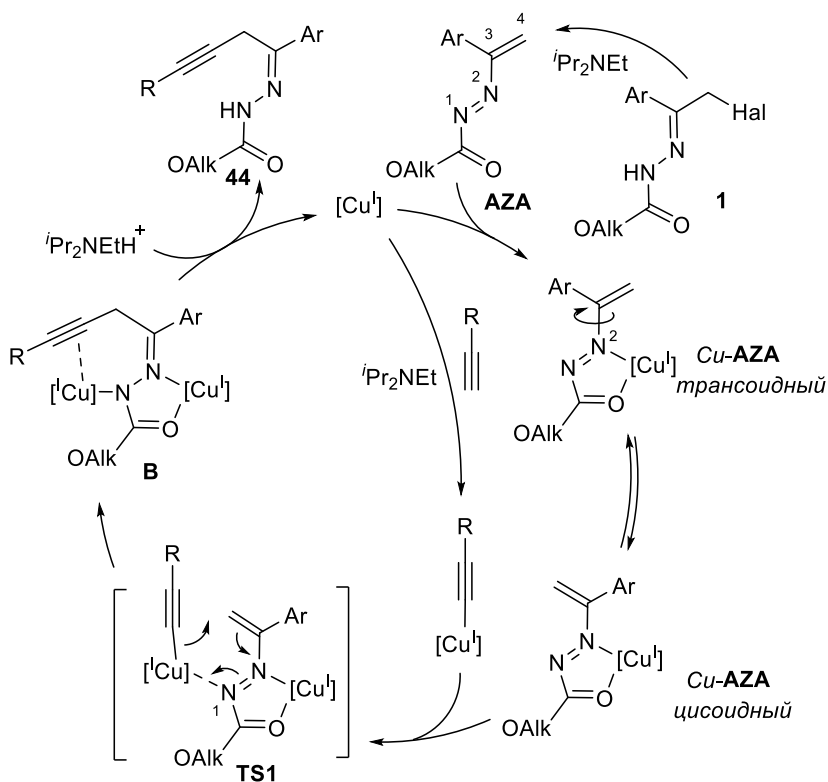


Схема 24. Предполагаемый механизм медь-катализируемого алкилирования α -галогенгидразонов **1**.

С целью детального изучения механизма циклизации алкинилгидразонов **44** в пиразолы **45** был проведен эксперимент по изотопному обмену с использованием AcOD (Схема 25). Полученный продукт **45i** оказался частично дейтерированным по положению C-4, а также по бензильной группе. Этот результат можно объяснить протекающей на начальном этапе кислотно-катализируемой имин-енаминной таутомеризацией соединения **44i** с последующей изомеризацией D-**44i** в алленовый интермедиат **C**. Последний претерпевает циклизацию посредством атаки атома азота по sp-гибридизованному атому углерода [125].

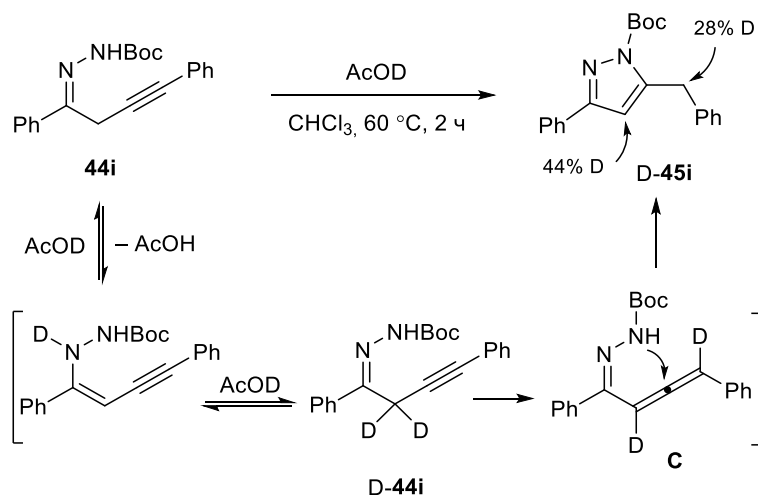


Схема 25. Предполагаемый механизм циклизации алкинилгидразона **44i** в пиразол **45i**.

В результате исследования нами был разработан подход к синтезу пиразолов на основе стратегии обращения полярности, использующий доступные ароматические α -галогенгидразоны и терминальные алкины. Метод представляет собой катализируемое медью(I) сопряженное присоединение алкина к азоалкенам, генерируемым *in situ* из α -галогенгидразонов, с последующей циклизацией образующихся α -алкинилзамещенных гидразонов. Метод допускает масштабирование и совместим с различными функциональными группами. Помимо замещенных алкинов, в процесс может быть вовлечен ацетилен в форме этилмагнийбромида.

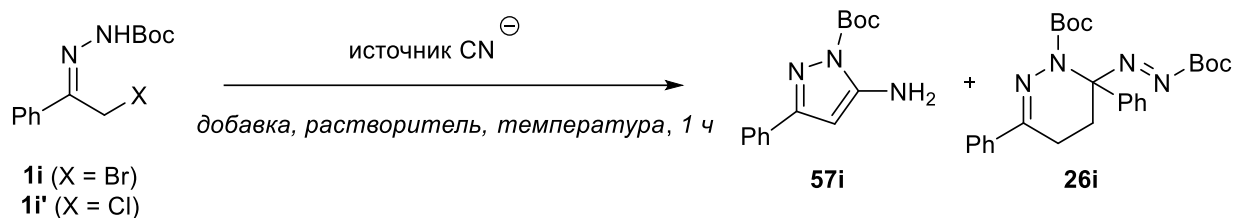
3.7. Присоединение цианид-аниона к азоалкенам.

После успешной разработки подхода к синтезу пиразолов на основе использования терминальных алкинов в качестве С-нуклеофилов мы предприняли попытки вовлечения в реакцию их изоэлектронного аналога – цианид-иона. Удивительно, но реакция такого простого нуклеофила с азоалкенами до сих пор не рассматривалась в качестве потенциального пути синтеза ценных 5-аминопиразолов. Единственный пример такого превращения описан в недавней работе нашей лаборатории, посвященной взаимодействию системы $\text{NaCN}/\text{Mg}(\text{ClO}_4)_2$ с различными электрофилами [33]. Было показано, что использование α -хлоргидразона **1f** приводит к образованию Вос-защищенного 5-аминопиразола **57i** с выходом 47% (Схема 26, строка 1). Учитывая высокий практический интерес к продуктам типа **57**, были проведены дальнейшие исследования с целью оптимизации данного процесса и изучения границ его применимости.

3.7.1. Оптимизация условий реакции.

Прежде всего было установлено, что замена α -хлоргидразона на соответствующий α -бромгидразон **1i** обеспечивает несколько более высокий выход продукта **57i** (Схема 26, строка 2); в связи с этим именно он использовался в последующих экспериментах по оптимизации. Использование цианидов переходных металлов (CuCN , $\text{Zn}(\text{CN})_2$) вместо системы $\text{NaCN}/\text{Mg}(\text{ClO}_4)_2$ оказалось неэффективным (Схема 26, строки 3, 4). Отсутствие кислоты Льюиса ($\text{Mg}(\text{ClO}_4)_2$) приводило к существенному снижению выхода продукта **57i** при проведении реакции в ДМФА, ТГФ, EtOH и MeCN (Схема 26, строки 5–8), кроме случая использования ДМСО (Схема 26, строка 9). При использовании же смеси ДМСО и CHCl_3 в качестве растворителя был достигнут хороший результат даже в отсутствие $\text{Mg}(\text{ClO}_4)_2$ (Схема 26, строка 10). Использование воды в качестве соразтворителя к ДМСО оказало еще более положительное влияние на эффективность реакции, позволив получить 5-аминопиразол **57i** с выходом 82% (Схема 26, строка 11). Для решения проблемы токсичности и чувствительности к влаге NaCN было решено разработать практическую методику с использованием более удобных в обращении реагентов, в частности

ацетонцианогидрина (ACH) [126]. Система ацетонцианогидрин/NaOH в качестве эквивалента цианида позволила получить целевой продукт **57i** с выходом 55% (Схема 26, строка 12). Этот результат был существенно улучшен с использованием K₂CO₃ (Схема 26, строка 13). Более того, количество ацетонцианогидрина удалось сократить до 1.5 экв. без снижения эффективности реакции (Схема 26, строка 14). Использование 1.0 экв. привело к незначительному снижению выхода продукта (Схема 26, строка 15).



№	X	Источник CN [⊖] (экв.)	Добавка (экв.)	Растворитель	T, °C	Выход 57i, % ^a
1	Cl	NaCN (2.0)	Mg(ClO ₄) ₂ (1.0)	DMF/CH ₂ Cl ₂	rt	47 ^b
2	Br	NaCN (2.0)	Mg(ClO ₄) ₂ (1.0)	DMF/CH ₂ Cl ₂	rt	53
3	Br	CuCN (2.0)	—	DMF/CH ₂ Cl ₂	rt	18
4	Br	Zn(CN) ₂ (1.0)	—	DMF/CH ₂ Cl ₂	rt	—
5	Br	NaCN (2.0)	—	DMF	25	27 ^c
6	Br	NaCN (2.0)	—	THF	25	— ^{c,d}
7	Br	NaCN (2.0)	—	EtOH	25	23 ^{c,e}
8	Br	NaCN (2.0)	—	MeCN	25	10 ^{c,f}
9	Br	NaCN (2.0)	—	DMSO	25	38 ^c
10	Br	NaCN (2.0)	—	DMSO/CHCl ₃	0	67 ^c
11	Br	NaCN (2.0)	—	DMSO/H ₂ O ^g	0	82 ^c
12	Br	ACH (2.0)	NaOH (2.0)	DMSO/H ₂ O ^g	0	55 ^c
13	Br	ACH (2.0)	K ₂ CO ₃ (2.0)	DMSO/H ₂ O ^g	0	77 ^c
14	Br	ACH (1.5)	K ₂ CO ₃ (1.5)	DMSO/H ₂ O ^g	0	79 ^c
15	Br	ACH (1.0)	K ₂ CO ₃ (1.0)	DMSO/H ₂ O ^g	0	70 ^c

^a Выходы определены методом ¹H ЯМР с внутренним стандартом (1,1,2,2-тетрахлорэтан). ^b Литературные данные [33]. ^c Раствор **1i** in DMSO добавляли по каплям в течение часа при интенсивном перемешивании. ^d обнаружено 35% тетрагидропиридазина **26i**. ^e 18% тетрагидропиридазина **26i**. ^f 34% тетрагидропиридазина **26i**. ^g 1.5 мл DMSO, 0.4 мл H₂O на 0.2 ммоль **1i**. ACH – ацетонцианогидрин.

Схема 26. Оптимизация условий реакции.

Для более глубокого понимания разработанного процесса была проведена оценка его чувствительности к условиям проведения реакции согласно подходу, предложенному

Глориусом и соавт [102]. Были определены отклонения от оптимизированного выхода продукта **57i** при использовании концентрированных (2х) и разбавленных (0.5х) растворов, при повышении или понижении температуры реакции (± 20 °C), при увеличении количества реагентов, а также при добавлении потенциальных примесей, присутствующих в бромгидразоне **1i** (AcOH, Вос-гидразид, Вос-гидразон ацетофенона - реагенты, используемые при синтезе **1i**) и в растворителе (диметилсульфид). Как видно из лепестковой диаграммы на Схеме 27 данный процесс демонстрирует низкую чувствительность к изменениям концентрации, избытку цианида, а также к присутствию диметилсульфида и Вос-гидразона ацетофенона (АСР). Реакция может быть масштабирована до граммовых количеств с сохранением той же эффективности (получено 1.28 г продукта **57i** с выходом 70%). Температура (как пониженная, так и повышенная) оказывает существенное влияние на эффективность реакции, что подчеркивает важность точного контроля температурного режима в процессе ее проведения. Как и ожидалось, добавление уксусной кислоты снижает выход соединения **57i** вследствие нейтрализации основания (K_2CO_3). Так как амины являются хорошими нуклеофилами для реакции с азоалкенами (см. Обсуждение результатов, глава 3.3), присутствие Вос-гидразида также приводило к снижению выхода **57i**, в результате конкурентного процесса.

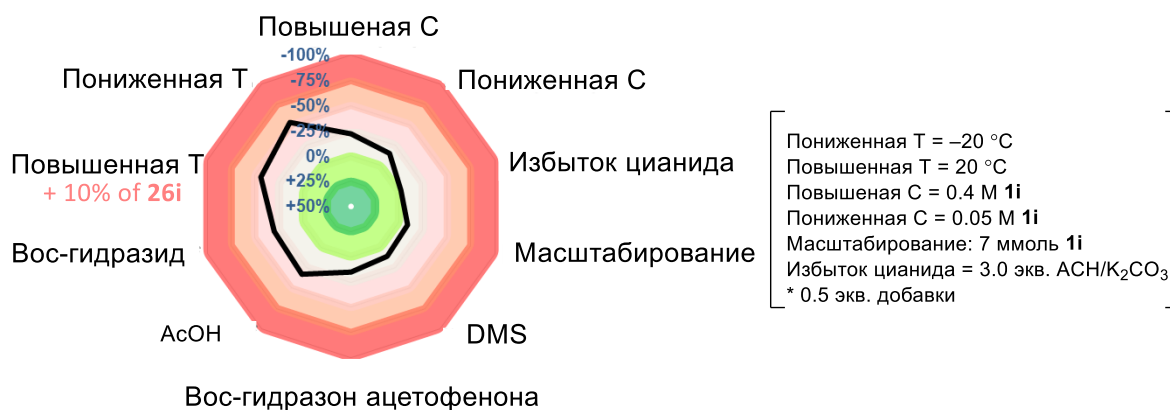


Схема 27. Тест чувствительности реакции к изменению условий на примере синтеза **57i**.

В ходе исследований по оптимизации процесса были сделаны наблюдения, подтверждающие механизм элиминирования-присоединения для реакции соединения **1i** с

цианид-анионом. Появление оранжевой окраски, характерной для азосоединений, свидетельствует об образовании промежуточного азоалкена (Схема 28). Методом УФ/видимой спектроскопии проводилось наблюдение за образованием и расходом азоалкена при добавлении порции раствора галогенгидразона (мониторинг при λ_{max} 394 нм [22]; Схема 28). Более того, в некоторых экспериментах по оптимизации в качестве побочного продукта был обнаружен устойчивый димер **26i**, образующийся в результате самопроизвольного [4+2]-циклоприсоединения азоалкена (Схема 26, строки 6–8). С целью контроля образования азоалкена и поддержания его низкой стационарной концентрации раствор α -галогенгидразона **1** медленно вводили в реакционную смесь (покапельно в течение одного часа). Примечательно, что, хотя амины способны реагировать с азоалкенами с образованием аддуктов Михаэля (см. Обсуждение результатов, раздел 3.3) [127], мы не наблюдали продуктов, возникающих в результате присоединения по аминогруппе 5-аминопиразола **57i**.

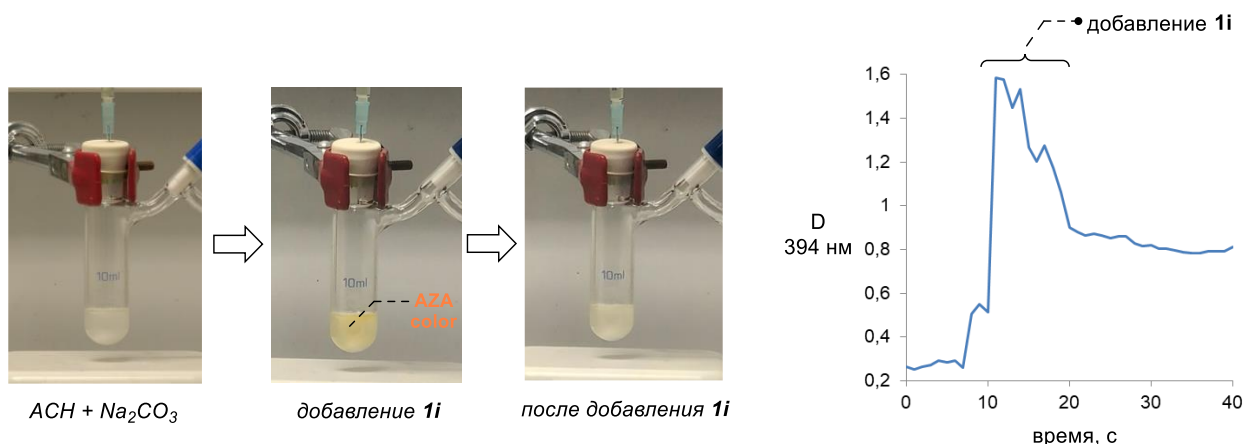


Схема 28. Фото реакционной смеси и спектроскопический мониторинг реакции.

3.7.2. Изучение субстратной специфичности реакции.

Разработанные условия были применены к ряду α -галогенгидразонов **1** (Схема 29). В первую очередь были испытаны гидразоны, полученные из α -бромацетофенонов **1**, с заместителями в *орто*-, *мета*- и *пара*-положениях. В большинстве случаев были успешно получены целевые Вос-защищенные аминопиразолы **57**, однако субстраты с электроноакцепторными группами, как правило, приводили к более низким выходам, что

согласуется с ранее сделанными наблюдениями (см. Обсуждение результатов, раздел 3.6, Схема 21). Несмотря на то, что алифатические азоалкены не образовали продукты присоединения по Михаэлю с алкинами (см. Обсуждение результатов, раздел 3.6, Схема 21), α -галогенгидразон **1aa**, полученный из алифатического кетона (1-хлорпинаколona), позволил получить целевой *трет*-бутилзамещенный аминопиразол **57aa** с высоким выходом (83%). Аминопиразол **57aa** служит ключевым строительным блоком в синтезе активных ингибиторов серин/треонинкиназ²⁵ (мишеней для терапии неалкогольной жировой болезни печени), недавно разработанных Ханессианом и соавторами [128].

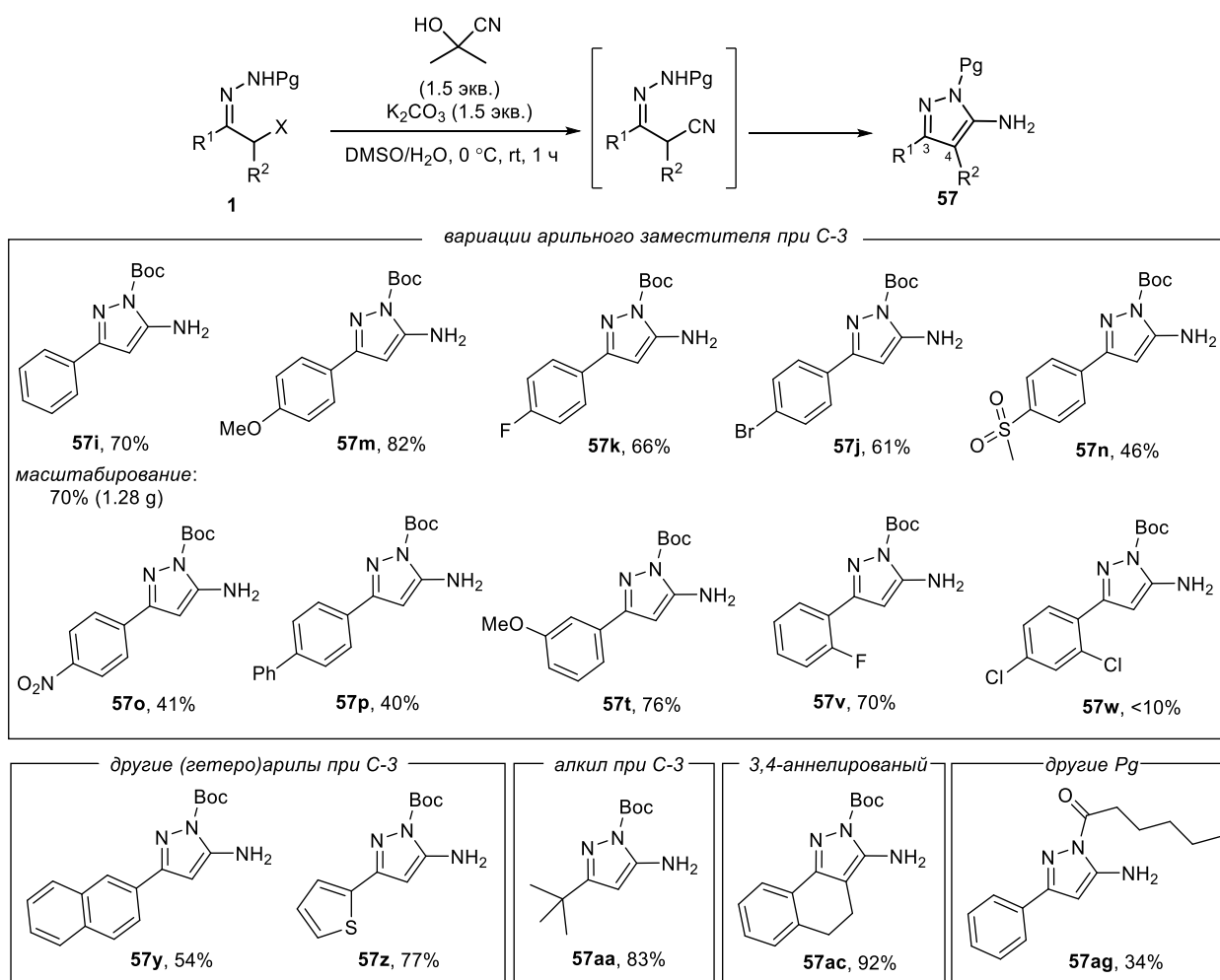


Схема 29. Изучение субстратной применимости метода.

Помимо первичных галогенидов, в разработанном процессе могут быть использованы и вторичные галогениды. Так, конденсированный аминопиразол **57ac** был успешно получен

из бромгидразона **1ac**, производного тетралона. Также с использованием нашего метода была протестирована возможность синтеза *N*-ацилированных аминопиразолов - был получен, хотя и с относительно низким выходом (34%), целевой продукт **57ag**, несущий гексаноильную группу при атоме N-1.

3.7.3. Постмодификации полученных продуктов.

Разработанный синтетический метод допускает возможность дальнейших *in situ* модификаций аминопиразольного фрагмента (Схема 30). Так, синтез аминопиразолов **57** может быть совмещен с реакцией бромирования, приводящей к образованию 5-амино-4-бромпиразолов - соединений, обладающих разнообразной фармакологической активностью (в базе данных Reaxys содержится более 800 таких биологически активных веществ) [129]. Результат был достигнут путем добавления NBS к реакционной смеси (после полного расходования исходного соединения **1i**), что привело к образованию 4-бромированного продукта **58** с выходом 63% (Схема 30). Незащищенный продукт **58** является мощным ингибитором инозин-5'-монофосфатдегидрогеназы (мишени для противотуберкулезных препаратов) [130] и использовался в качестве ключевого строительного блока при синтезе ингибиторов киназ²⁴, а также гибридных гетероциклов, проявляющих антибактериальную и антибиопленочную активность [131]. 4-Цианозамещенный пиразол **59** был получен в результате реакции гидразона α,α' -дихлорацетофенона с АСН, хотя и с низким выходом (Схема 30). Нам не удалось получить данный продукт путем прямого замещения атома брома в пиразоле **57**. Исходя из этого факта, весьма вероятно, что введение циано-группы происходит до циклизации – через генерирование промежуточного CN-AZA посредством последовательности реакций присоединения-отщепления по Михаэлю [132].

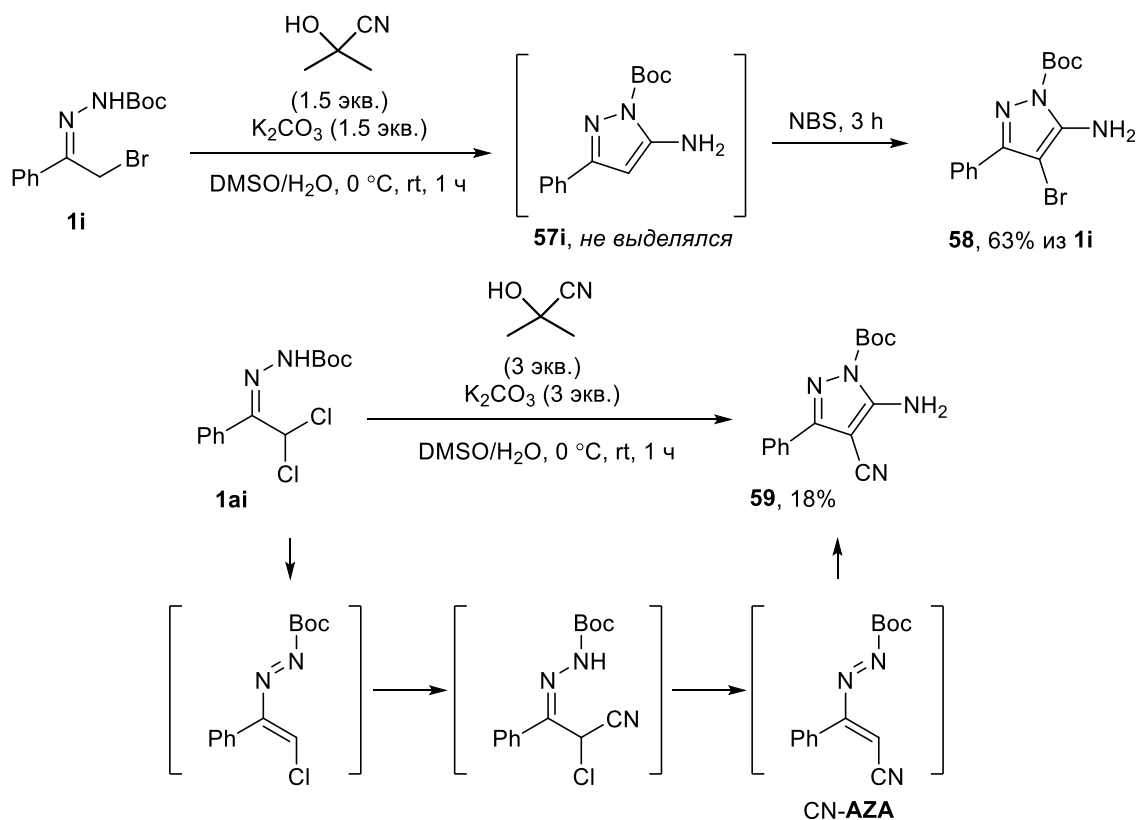


Схема 30. *In situ* модификация аминопиразольного фрагмента.

Чтобы продемонстрировать возможность получения ортогонально защищенных 5-аминопиразолов, было выполнено бензоилирование первичной аминогруппы в продукте **57i** с использованием $BzCl/Et_3N$, в результате чего было получено N-Boc,NH-Bz-производное **60** (Схема 31). Среди бензоилированных 5-аминопиразолов, структурно родственных соединению **60**, ранее были выявлены мощные аллостерические модуляторы метаболитного глутаматного рецептора mGluR5, такие как VU-20 [133].

Кроме того, мы осуществили синтез пиразолопиримидинона **61** путем нагревания пиразола **57i** с этилацетоацетатом в уксусной кислоте в ходе каскадной реакции, включающей снятие Boc-защиты и конденсацию (Схема 31). Пиразолопиримидинон **61** - известное биологически активное соединение [134,135] - в последнее время вызывает особый интерес в качестве строительного блока для синтеза ингибиторов убиквитин-активирующих ферментов, а также новых положительных аллостерических модуляторов рецепторов $GABA_B$ [136].

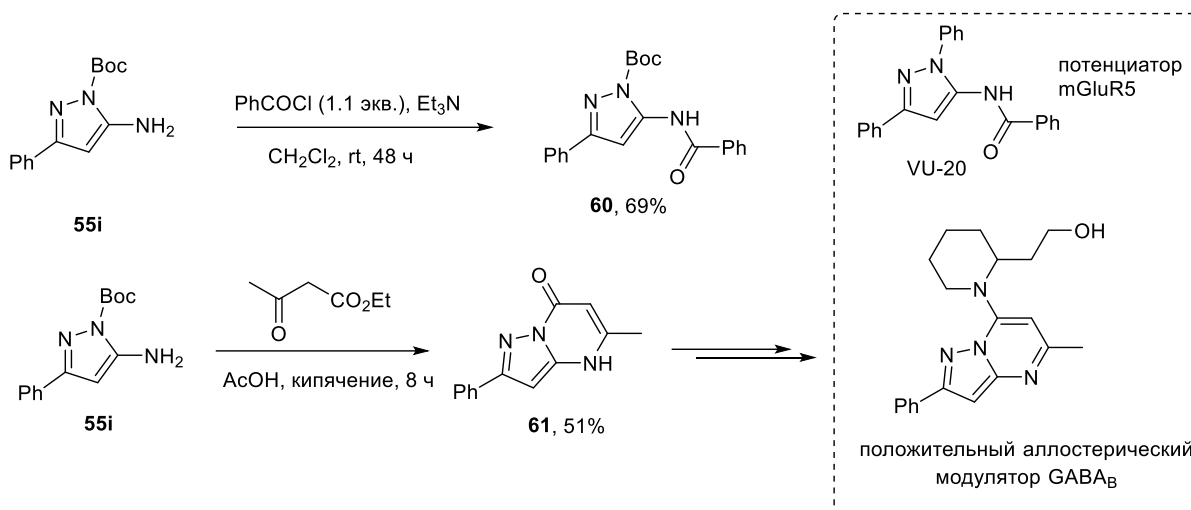


Схема 31. Постпревращения полученных аминопиразолов.

В результате нами был разработан удобный и практичный метод синтеза Boc-защищенных 5-аминопиразолов из α -галогенгидразонов и ацетонциангидрина. Данный метод применим к гидразонам, полученным как из ароматических, так и из алифатических бромкетонов. Разработанная методика позволяет проводить последующую модификацию 5-аминопиразолов в условиях «*one pot*» посредством реакций бромирования по кольцу и электрофильного присоединения.

Таким образом, проведённое диссертационное исследование позволило существенно расширить представления о реакционной способности нестабилизированных сопряжённых азоалкенов и значительно увеличить разнообразие нуклеофилов, способных эффективно вступать с ними в реакции сопряжённого присоединения. На основе предложенного подхода разработан ряд синтетических методик, позволяющих получать функционализированные соединения, представляющие интерес в качестве ценных строительных блоков для последующего органического синтеза, в том числе соединений, потенциально применимых в медицинской химии.

Важным результатом работы стало установление общих принципов практического использования нестабильных азоалкенов. Показано, что высокая реакционная способность этих интермедиатов, с одной стороны, открывает широкие возможности для их вовлечения в синтетические превращения, а с другой - требует тщательного контроля условий реакции. Ключевое значение имеет подбор природы основания, температуры и режима добавления реагентов, позволяющих контролировать скорость образования азоалкена и самого нуклеофила при его генерировании из Н-формы, а также поддерживать низкую стационарную концентрацию азоалкена. Такой подход обеспечивает преимущественное взаимодействие азоалкена с целевым нуклеофилом и позволяет повысить эффективность и препаративную ценность разработанных методов.

Полученные результаты демонстрируют перспективность использования нестабилизированных сопряжённых азоалкенов в качестве универсальных синтетических интермедиатов и создают основу для дальнейшего развития методологии их реакций с нуклеофилами различной природы.

4. Экспериментальная часть.

Все реакции проводились в стеклянной посуде, высушенной в сушильном шкафу при 150 °С. ЯМР спектры были зарегистрированы при 298 К (если не указано иное) с остаточными сигналами растворителя в качестве внутреннего стандарта. Мультиплетность указана посредством s (синглет), d (дублет), t (триплет), dd (дублет дублетов), q (квартет), m (мультиплетность), br (уширенный). HRMS были зарегистрированы на инструменте с ионизацией посредством электро-спрея (ESI) с время-пролетным (TOF) детектором, данные приведены для основных изотопов. УФ-видимые спектры фиксировались на спектрофотометре СФ-2000. Колоночная хроматография была выполнена с использованием силикагеля марки Kieselgel 60A с размером частиц 40-60 μm . В качестве элюента использовалась смесь этилацетата и петролейного эфира. Тонкослойная хроматография была выполнена с использованием пластинок с нанесенным силикагелем с флуоресцентным индикатором F254. Визуализация проводилась при помощи раствора смеси анисового альдегида и серной кислоты в этаноле. Температуры плавления продуктов была измерена на столике Коффлера. CH_2Cl_2 и Et_3N были перегнаны над гидридом кальция, DMF был перегнан над гидридом кальция при пониженном давлении. THF был перегнан над алюмогидридом лития. Петролейный эфир, этилацетат, пентан, диэтиловый эфир, толуол, этанол, метанол были перегнаны без осушающих реагентов. Все реагенты были получены из коммерческих источников.

4.1. Синтез исходных α -галогенгидразонов.

Общая методика синтеза α -галогенгидразонов А.

К раствору ацилгидразина (10 ммоль) в MeOH (20 мл) добавляли уксусную кислоту (15 ммоль). Раствор охлаждали на ледяной бане и добавляли α -галогенкетон (15 ммоль) хлорацетона по каплям; 10 ммоль фенацилхлорида одной порцией; или 30 ммоль хлорацетальдегида (50% по массе в воде) одной порцией. Реакционную смесь выдерживали при той же температуре в течение 0,5-2 ч (контроль по ТСХ), дальнейшее выделение продукта проводили следующим образом:

Для продуктов **1c,d,e**: Осадок фильтровали, промывали охлажденным (приблизительно - 20°C) MeOH (5 мл) и высушивали на фильтре.

Для продуктов **1a,g**: Реакционную смесь заливали холодной водой (100 мл), осадок фильтровали, промывали водой и сушили на фильтре.

Для продукта **1b**: Реакционную смесь выпаривали, остаток промывали Et₂O (15 мл) и сушили в вакууме (0,1 Торр).

Для продукта **1h**: Реакционную смесь заливали холодной водой (100 мл) и экстрагировали Et₂O (100 мл). После промывки насыщенным раствором NaCl (50 мл) и сушки Na₂SO₄ экстракт упаривали (25°C) и далее использовали **1h** без дополнительной очистки.

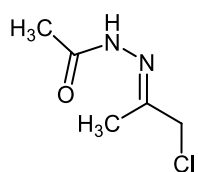
Общая методика синтеза α-галогенгидразонов В.

К раствору бромкетона (6,0 ммоль) в Et₂O (10 мл; для **1n** использовали MeOH) при перемешивании добавляли *трет*-бутилкарбазат (6,0 ммоль, 792 мг). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов, затем выдерживали в морозильной камере (-20 °C) в течение ночи (1 неделю для **1ac**). Образовавшийся продукт отфильтровывали, промывали Et₂O, сушили на вакуумном насосе и использовали без дополнительной очистки.

Общая методика синтеза α-бромгидразонов С.

К раствору соответствующего α-бромкетона (2,0 ммоль) в Et₂O (5 мл) добавляли *трет*-бутилкарбазат (264 мг, 2,0 ммоль) и перемешивали в течение 6 ч при комнатной температуре. Полученный осадок гидразона **1** фильтровали и сушили до постоянной массы.

N'-(1-хлорпропан-2-илиден)ацетогидразид (**1c**)

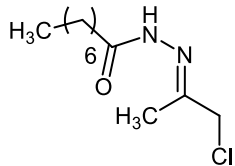


Получен по общей методике **A**. Выход: 45 %. Бесцветные крист., т.пл. 109-113 °C, смесь *E*- и *Z*-**1c** в соотношении 12:1. ¹H ЯМР (200 МГц, CDCl₃): *E*-**1c**, δ = 1.98 (s, 3H, CH₃), 2.21 (s, 3H, CH₃CO), 4.09 (s, 2H, CH₂), 9.63 (s, 1H, NH); избранные сигналы *Z*-**1c**, δ = 2.07 (s), 4.17 (s), 8.93 (s). ¹³C {¹H} ЯМР (50

МГц, CDCl₃): *E*-**1c**, δ = 13.5 (CH₃), 20.5 (CH₃CO), 49.0 (CH₂), 146.7 (C=N), 174.6 (C=O).

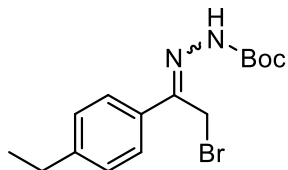
HRMS: Рассчитано для C₅H₉ClN₂ONa [M⁺H] m/z: 171.0296. Найдено: 171.0310.

***N'*-(1-хлорпропан-2-илиден)октангидразид (1d)**



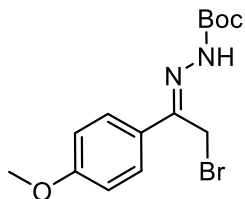
Получен по общей методике **A**. Выход: 77 %. Бесцветные крист., т.пл. 42–44 °С, смесь *E*- и *Z*-**1d** в соотношении 8:1. ^1H ЯМР (200 МГц, CDCl_3): основной изомер, δ = 0.87 (m, 3H, CH_3CH_2), 1.29 (m, 8H, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4$), 1.62 (m, 2H, $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_4$), 1.99 (s, 3H, CH_3), 2.61 (t, J = 7.4, 2H, $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_5$), 4.12 (s, 2H, CH_2), 9.34 (s, 1H, NH); избранные сигналы минорного изомера, δ = 2.09 (s), 2.30 (m), 4.21 (s), 8.47 (s). ^{13}C { ^1H } ЯМР (50 МГц, CDCl_3): основной изомер, δ = 13.3 и 14.1 (CH_3 и CH_3CH_2), 22.7, 24.6, 29.1, 29.4, 31.8 и 32.6 ($(\text{CH}_2)_6$), 49.0 (CH_2), 146.0 ($\text{C}=\text{N}$), 176.9 ($\text{C}=\text{O}$). HRMS: Рассчитано для $\text{C}_{11}\text{H}_{21}\text{ClN}_2\text{O}_2\text{Na}$ [MNa^+] m/z : 255.1235. Найдено: 255.1259.

***трет*-Бутил-2-(2-бром-1-(4-этилфенил)этилиден)гидразинкарбоксилат (1l)**



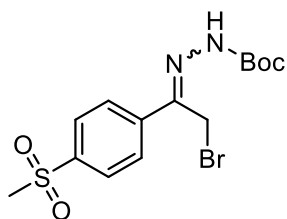
Получен по общей методике **B** из 1362 мг 2-бром-1-(4-этилфенил)этан-1-она (6 ммоль). Выход: 630 мг (31 %). Белые кристаллы. Т.пл. 141–144 °С (разл., MeOH). Смесь *Z/E*-изомеров = 3/1. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) *Z*-изомер: δ 8.11 (br s, 1H), 7.73 (d, J = 8.3 Гц, 2H), 7.24 (d, J = 8.3 Гц, 2H), 4.24 (s, 2H), 2.77–2.59 (m, 2H), 1.59 (s, 9H), 1.33–1.19 (m, 3H); *E*-изомер: δ 7.81 (br s, 1H), 7.38 (d, J = 8.1 Гц, 2H), 7.27 (d, J = 6.2 Гц, 2H), 4.36 (s, 2H), 2.77–2.59 (m, 2H), 1.49 (s, 9H), 1.33–1.19 (m, 3H). ^{13}C ЯМР (76 МГц, DEPT, CDCl_3) *Z*-изомер: δ 152.5 (C), 146.1 (C), 132.8 (C), 128.2 (2 CH), 126.1 (2 CH), 82.0 (C), 28.7 (CH_2), 28.3 (3 CH_3), 18.9 (CH_2), 15.4 (CH_3) (сигнал $\text{N}-\text{C}=\text{O}$ не наблюдался вследствие уширения); *E*-изомер, характеристические сигналы: δ 146.5 (C), 129.2 (2 CH), 127.6 (2 CH), 35.5 (CH_2), 28.8 (CH_2), 28.2 (3 CH_3), 15.2 (CH_3). HRMS Рассчитано для $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{BrN}_2\text{O}_2$): 341.0859; найдено: 341.0848.

***трет*-Бутил 2-(2-бром-1-(4-метоксифенил)этилиден)гидразин-1-карбоксилат (1m)**



2-бром-1-(4-метоксифенил)этан-1-он (1135 мг, 5 ммоль) и *трет*-бутилкарбазат (660 мг, 5 ммоль) перемешивали в эфире (15 мл) при комнатной температуре в течение 24 ч. По истечении этого времени продукт выпал в осадок в виде белого твёрдого вещества, который отфильтровывали и сушили, получая 700 мг (40 %) гидразона в виде белого порошка.

***трет*-Бутил-2-(2-бром-1-(4-(метилсульфонил)фенил)этилиден)гидразинкарбоксилат (1n)**



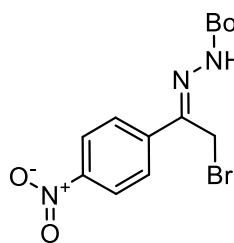
Получен по общей методике **В** из 1662 мг 2-бром-1-(4-(метилсульфонил)фенил)этанона (6.0 ммоль). Выход: 532 мг (23 %).

Серые кристаллы. Т.пл. 179–181 °С (разл., MeOH). Смесь Z/E-изомеров = 3/1. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) Z-изомер: δ 8.36 (br s, 1H),

8.04–7.92 (m, 4H), 4.28 (s, 2H), 3.08 (s, 3H), 1.59 (s, 9H); E-изомер, характеристические сигналы: δ 8.17–8.09 (m, 2H), 7.57 (d, J = 8.5 Гц, 2H), 4.37 (s, 2H), 3.15 (s, 3H), 1.49 (s, 9H).

¹³C ЯМР (76 МГц, DEPT, CDCl₃) Z-изомер: δ 155.3 (C), 152.1 (C), 142.3 (C), 140.9 (C), 127.9 (2 CH), 127.0 (2 CH), 82.8 (C), 44.6 (CH₃), 28.3 (3 CH₃), 18.2 (CH₂); E-изомер, характеристические сигналы: δ 142.1 (C), 140.6 (C), 129.1 (2 CH), 128.8 (2 CH), 82.5 (C), 44.3 (CH₃), 34.6 (CH₂), 28.2 (3 CH₃). HRMS: Рассчитано для [M+H]⁺ (C₁₄H₂₀BrN₂O₄S⁺) 391.0322, найдено 391.0309.

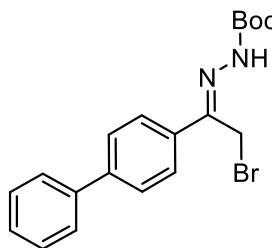
***трет*-Бутил 2-(2-бром-1-(4-нитрофенил)этилиден)гидразин-1-карбоксилат (1o)**



2-бром-1-(4-нитрофенил)этан-1-он (610 мг, 2.5 ммоль) и *трет*-бутилкарбазат (330 мг, 2.5 ммоль) перемешивали в Et₂O (6 мл) при комнатной температуре в течение 5 ч. По истечении этого времени продукт выпал в осадок в виде белого твёрдого вещества, который отфильтровывали и сушили, получая 630 мг (70 %) гидразона в виде

белого порошка.

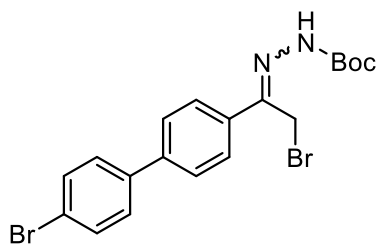
***трет*-Бутил 2-(1-([1,1'-бифенил]-4-ил)-2-бромэтилиден)гидразин-1-карбоксилат (1p)**



1-([1,1'-бифенил]-4-ил)-2-бромэтан-1-он (1.1 г, 4 ммоль) и *трет*-бутилкарбазат (528 мг, 4 ммоль) перемешивали в эфире (10 мл) при комнатной температуре в течение 3 суток. По истечении этого времени продукт выпал в осадок в виде белого твёрдого вещества, который отфильтровывали и сушили, получая 1300 мг (84 %) гидразона в виде белого порошка.

трет-Бутил

2-(2-бром-1-(4'-бром-[1,1'-бифенил]-4-ил)этилиден)гидразинкарбоксилат (1q)



Получен по общей методике **В** из 2.106 г 2-бром-1-(4'-бром-[1,1'-бифенил]-4-ил)этанона (6.0 ммоль). Выход: 1.33 г (47 %).

Желтоватые кристаллы. Т.пл. 180–183 °С (разл., MeOH). Смесь

Z/E-изомеров = 1/1. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) оба изомера: δ

8.12 и 7.80 (2 br s, 1H), 7.89 и 7.73 (d, J = 8.5 Гц и d, J = 8.3 Гц,

2H), 7.65–7.47 и 7.43 (m и d, J = 8.3 Гц, 6H), 4.41 и 4.27 (2 s, 2H), 1.61 и 1.51 (2 s, 9H). ¹³C

ЯМР (76 МГц, DEPT, CDCl₃) оба изомера: δ 152.4, 141.9, 141.2, 139.3, 138.9 и 134.7 (5 C),

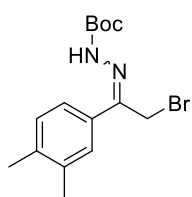
132.3 и 132.1 (2 CH), 128.84 и 128.76 (2 CH), 128.4 и 128.3 (2 CH), 127.2 и 126.7 (2 CH), 82.4

(C), 35.4 (CH₂, E-изомер), 28.4 и 28.3 (3 CH₃), 18.7 (CH₂, Z-изомер) (сигнал N–C=O не

наблюдался вследствие уширения). HRMS: Рассчитано для [M+H]⁺ (C₁₉H₂₁Br₂N₂O₂⁺)

466.9964, найдено 466.9973.

трет-Бутил 2-(2-бром-1-(3,4-диметилфенил)этилиден)гидразин-1-карбоксилат (1s)



Получен по общей методике **С**. Выход: 54 %. Бесцветное твердое вещество.

Т.пл. 143 – 145 °С (с разложением). Смесь изомеров, соотношение Z/E = 2 :

1. Z-изомер: ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8.10 (br s, 1H, NH), 7.62 (d, J = 2.0

Гц, 1H, CH_{Ar}), 7.49 (dd, J = 7.9, 2.1 Гц, 1H, CH_{Ar}), 7.16 (d, J = 7.9 Гц, 1H, CH_{Ar}),

4.23 (s, 2H, CH₂), 2.30 (s, 3H, Me), 2.29 (s, 3H, Me), 1.59 (s, 9H, ^tBu). ¹³C {¹H} ЯМР (76 МГц,

DEPT135, CDCl₃) δ 152.5 и 148.3 (C=N и N–C=O), 138.7 (C_{Ar}), 137.1 (C_{Ar}), 132.9 (C_{Ar}), 129.9

(CH_{Ar}), 127.2 (CH_{Ar}), 123.6 (CH_{Ar}), 82.1 (CMe₃), 28.4 (CMe₃), 19.9 (Me), 19.8 (Me), 19.1 (CH₂).

E-изомер: ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7.82 (br s, 1H, NH), 7.30 (d, J = 7.2 Гц, 1H, CH_{Ar}), 7.07

(s, 1H, CH_{Ar}), 7.06 (d, J = 7.2 Гц, 1H, CH_{Ar}), 4.35 (s, 2H, CH₂), 2.34 (s, 6H, 2 Me), 1.49 (s, 9H,

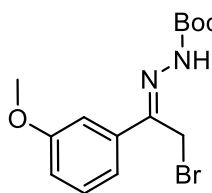
^tBu). ¹³C {¹H} ЯМР (76 МГц, DEPT135, CDCl₃) δ 148.1 и 145.2 (C=N и N–C=O), 139.1 (C_{Ar}),

138.4 (C_{Ar}), 132.9 (CH_{Ar}), 130.9 (CH_{Ar}), 128.4 (C_{Ar}), 128.4 (CH_{Ar}), 81.9 (CMe₃), 35.7 (CH₂), 28.3

(CMe₃), 20.0 (Me), 19.9 (Me). HRMS: Рассчитано для [M+H]⁺ (C₁₅H₂₂BrN₂O₂⁺) 341.0859 и

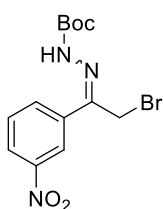
343.0839, найдено 341.0855 и 343.0836.

трет-Бутил 2-(2-бром-1-(3-метоксифенил)этилиден)гидразин-1-карбоксилат (1t)



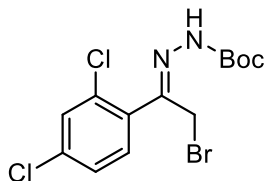
2-бром-1-(3-метоксифенил)этан-1-он (458 мг, 2 ммоль), *трет*-бутилкарбазат (264 мг, 2 ммоль) и АсОН (171 мкл, 3 ммоль) перемешивали в МеОН (5 мл) при 0 °С в течение 1 суток. После этого реакционную смесь выливали в 100 мл холодной воды, продукт выпадал в осадок в виде белого твёрдого вещества, который отфильтровывали и сушили, получая 425 мг (62 %) гидразона в виде белого порошка.

трет-Бутил 2-(2-бром-1-(3-нитрофенил)этилиден)гидразин-1-карбоксилат (1u)



Получен по общей методике С. Выход: 70 %. Бесцветное твердое вещество. Т.пл. 140 – 141 °С (с разложением). Смесь изомеров, соотношение Z/E = 6 : 1. Z-изомер: ¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8.55 (s, 1H, CH_{Ar}), 8.52 – 8.40 (br s, 1H, NH), 8.24 – 8.14 (m, 2H, 2CH_{Ar}), 7.57 (t, J = 8.0 Гц, 1H, CH_{Ar}), 4.29 (s, 2H, CH₂), 1.58 (s, 9H, ^tBu). ¹³С{¹Н} ЯМР (76 МГц, CDCl₃) δ 152.3, 148.7, 137.3 (C=N и 2C_{Ar}), 132.0 (CH_{Ar}), 129.8 (CH_{Ar}), 124.2 (CH_{Ar}), 120.9 (CH_{Ar}), 82.9 (CMe₃), 28.3 (CMe₃), 18.1 (CH₂) (N-C=O не наблюдается). E-изомер: ¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8.55 (s, 1H, CH_{Ar}), 8.52 – 8.40 (br s, 1H, NH), 8.36 (ddd, J = 7.9, 2.3, 1.2 Гц, 1H, CH_{Ar}), 7.76 (t, J = 7.9 Гц, 1H, CH_{Ar}), 7.67 (dt, J = 7.9, 1.4 Гц, 1H, CH_{Ar}), 4.36 (s, 2H, CH₂), 1.46 (s, 9H, ^tBu). ¹³С{¹Н} ЯМР (76 МГц, CDCl₃, характерные сигналы) δ 134.2 (CH_{Ar}), 131.1 (CH_{Ar}), 125.2 (CH_{Ar}), 123.1 (CH_{Ar}), 34.8 (CH₂), 28.2 (CMe₃). Элементный анализ. Для C₁₃H₁₆BrN₃O₄: С, 43.59; Н, 4.50; N, 11.73. Найдено: С, 43.62; Н, 4.49; N, 11.70.

трет-Бутил (Z)-2-(2-бром-1-(2,4-дихлорфенил)этилиден)гидразинкарбоксилат (1w)

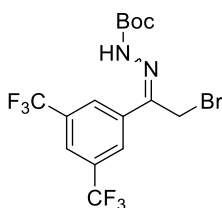


Получен по общей методике В из 1608 мг 2-бром-1-(2,4-дихлорфенил)этанона (6.0 ммоль). Выход: 930 мг (41 %). Белые кристаллы. Т.пл. 180–183 °С (разл., МеОН). Единственный изомер с Z-конфигурацией. ¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8.31 (br s, 1H), 7.46–7.26 (m, 3H), 4.24 (s, 2H), 1.58 (s, 9H). ¹³С ЯМР (76 МГц, DEPT, CDCl₃) δ 151.9 (C), 136.1 (C), 134.9 (C), 133.2 (C), 133.0 (CH), 129.7 (CH), 127.6 (CH), 82.6 (C), 28.3 (3 CH₃), 22.2 (CH₂) (сигнал N-C=O не наблюдался вследствие уширения). HRMS: Рассчитано для [M+H]⁺ (C₁₃H₁₆BrCl₂N₂O₂⁺) 380.9767, найдено 380.9773.

трет-Бутил

2-(1-(3,5-бис(трифторметил)фенил)-2-бромэтилиден)гидразин-1-

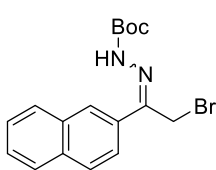
карбоксилат (1x)



К раствору 1-(3,5-бис(трифторметил)фенил)-2-бромэтан-1-она (670 мг, 2,0 ммоль) в MeOH (2,5 мл) добавили *трет*-бутилкарбазат (264 мг, 2,0 ммоль) и ледяную уксусную кислоту (0,17 мл, 3,0 ммоль), смесь выдерживали в течение 24 ч при 0°C с периодическим перемешиванием.

Полученную смесь разбавляли водой с последующей экстракцией этилацетатом. Объединенные органические фазы сушили над Na2SO4 и упаривали в вакууме. Вещество кристаллизовали из циклогексана с получением 515 мг (57 %) гидразона **1x**. Бесцветное твердое вещество. Т.пл. 156 – 157 °C (с разложением). Смесь изомеров, соотношение Z/E = 4 : 1. Z-изомер: ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 10.80 (br s, 1H, NH), 8.42 – 8.23 (m, 2H, 2CH_{Ar}), 8.07 (s, 1H, CH_{Ar}), 4.89 (s, 2H, CH₂), 1.50 (s, 9H, ^tBu). ¹³C {¹H} ЯМР (75 МГц, DMSO-d₆) δ 152.5 (C=N), 138.3 (C_{Ar}), 130.7 (q, J = 32.8 Гц, 2 F₃C-C_{Ar}), 126.3 (2CH_{Ar}), 123.3 (q, J = 273 Гц, 2CF₃), 122.1 (m, CH_{Ar}), 80.9 (CMe₃), 28.0 (CMe₃), 20.59 (CH₂) (N-C=O не наблюдается). E-изомер: ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 10.86 (br s, 1H), 8.42 – 8.23 (m, 2H, 2CH_{Ar}), 8.07 (s, 1H, CH_{Ar}), 5.01 (s, 2H, CH₂), 1.50 (s, 9H, ^tBu). HRMS: Рассчитано для [M+Na]⁺ (C₁₅H₁₅BrF₆N₂O₂Na⁺) 471.0113 и 473.0093, найдено 471.0100 и 473.0086.

трет-Бутил 2-(2-бром-1-(нафталин-2-ил)этилиден)гидразин-1-карбоксилат (1y)

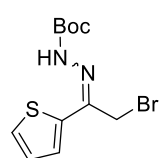


К раствору 2-бром-1-(нафталин-2-ил)этан-1-она (498 мг, 2,0 ммоль) в MeOH (2 мл) добавили *трет*-бутилкарбазат (317 мг, 2,4 ммоль) с последующим добавлением концентрированной соляной кислоты (0,1 мл).

Смесь выдерживали в течение трех дней при 0°C с периодическим перемешиванием. Полученную смесь разбавили водой. Осадок отфильтровывали, промыли Et₂O и сушили до постоянной массы с получением 707 мг (97 %) гидразона **1y**. Бесцветное твердое вещество. Т.пл. 153 – 154 °C (с разложением). В CDCl₃ существует в виде двух изомеров с соотношением E/Z = 1.4 : 1. E-изомер: ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃, характерные сигналы) δ 8.14 – 8.11 (br s, 1H, NH), 4.47 (s, 2H, CH₂), 1.62 (s, 9H, ^tBu). ¹³C {¹H} ЯМР (76 МГц, DEPT135, CDCl₃, характерные сигналы) δ 152.1 (C=N), 82.3 (CMe₃), 35.5 (CH₂), 28.2 (CMe₃). Z-изомер: ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃, характерные сигналы) δ 8.32 – 8.23 (br s, 1H, NH), 4.37

(s, 2H, CH₂), 1.48 (s, 9H, ^tBu). ¹³C{¹H} ЯМР (76 МГц, DEPT135, CDCl₃, характерные сигналы) δ 152.5 (C=N), 82.0 (CMe₃), 28.3 (CMe₃), 18.7 (CH₂). Оба изомера: ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8.02, 7.98 – 7.80, 7.67 – 7.47, 7.39 (d, J = 8.4 Гц; 2 m; dd, J = 8.4, 1.7 Гц; 7H, CH_{Ar}). ¹³C{¹H} ЯМР (76 МГц, DEPT135, CDCl₃) δ 133.9, 133.7, 133.2, 133.1, 132.8, 128.4 (C_{Ar}), 129.9, 128.7, 128.54, 128.5, 128.49, 128.1, 127.8, 127.7, 127.3, 127.01, 126.6, 125.7, 124.4, 123.6 (CH_{Ar}) (N-C=O не наблюдается). В DMSO-d₆ существует в виде одного изомера. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 10.50 (br s, 1H), 8.26 (d, J = 1.8 Гц, 1H, CH_{Ar}), 8.07 – 7.83 (m, 4H, 4 CH_{Ar}), 7.61 – 7.48 (m, 2H, 2CH_{Ar}), 4.87 (s, 2H, CH₂), 1.53 (s, 9H, ^tBu). HRMS: Рассчитано для [M+Na]⁺ (C₁₇H₁₉BrN₂O₂Na⁺) 385.0522 и 387.0502, найдено 385.0524 и 387.0505.

***трет*-Бутил 2-(2-бром-1-(тиофен-2-ил)этилиден)гидразин-1-карбоксилат (1z)**

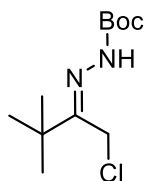


Получен по общей методике С. Выход: 40 %. Бесцветное твердое вещество.

Т.пл. 147 – 148 °С (с разложением). Смесь изомеров, соотношение Z/E = 1.5 :

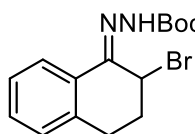
1. Z-изомер: ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8.30 (br s, 1H, NH), 7.37 (dd, J = 5.0, 1.1 Гц, 1H, CH_{Thio}), 7.30 (dd, J = 3.7, 1.1 Гц, 1H, CH_{Thio}), 7.05 (dd, J = 5.1, 3.7 Гц, 1H, CH_{Thio}), 4.23 (s, 2H, CH₂), 1.58 (s, 9H, ^tBu). E-изомер: ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8.25 (br s, 1H, NH), 7.59 (dd, J = 5.1, 1.1 Гц, 1H, CH_{Thio}), 7.38 (d, J = 3.6, 1.1 Гц, 1H, CH_{Thio}), 7.24 (dd, J = 5.1, 3.6 Гц, 1H, CH_{Thio}), 4.41 (s, 2H, CH₂), 1.53 (s, 9H, ^tBu). Оба изомера: ¹³C{¹H} ЯМР (76 МГц, DEPT135, CDCl₃) δ 152.2 (C), 140.6 (C), 130.3 (C), 129.3, 128.8, 128.4, 128.0, 127.4 и 126.1 (CH_{thio}), 82.2 (CMe₃), 28.3 (CMe₃), 35.8 (CH₂Br, E-изомер), 18.8 (CH₂Br, Z-изомер). HRMS: Рассчитано для [M+Na]⁺ (C₁₁H₁₅BrN₂O₂SNa⁺) 340.9930 и 342.9909, найдено 340.9934 и 340.9934.

***трет*-Бутил 2-(1-хлор-3,3-диметилбутан-2-илиден)гидразин-1-карбоксилат (1aa)**



1-хлор-3,3-диметилбутан-2-он (654 мкл, 5 ммоль) и *трет*-бутилкарбазат (660 мг, 5 ммоль) перемешивали в Et₂O (12 мл) при комнатной температуре в течение 1 суток, затем выдерживали при 0 °С в течение 3 суток. После образования осадка его отфильтровывали и сушили, получая 700 мг (88 %) гидразона в виде белого порошка.

трет-Бутил 2-(2-бром-3,4-дигидронафталин-1(2H)-илиден)гидразинкарбоксилат (1ac)

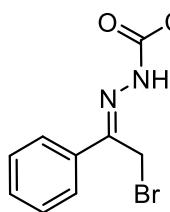


Получен по общей методике **В** из 1350 мг 2-бром-3,4-дигидронафталин-1(2H)-она (6.0 ммоль). Выход: 940 мг (46 %). Белые кристаллы. Т.пл. 158–160 °С (разл., MeOH). Единственный изомер с неизвестной конфигурацией.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8.30–8.22 (m, 1H), 8.18 (br s, 1H), 7.33–7.13 (m, 3H), 5.12 (t, $J = 3.2$ Гц, 1H), 3.29 (ddd, $J = 16.5, 12.2, 4.4$ Гц, 1H), 2.77 (dt, $J = 16.4, 3.3$ Гц, 1H), 2.46–2.23 (m, 2H), 1.59 (s, 9H).

^{13}C ЯМР (76 МГц, DEPT, CDCl_3) δ 152.6 (C), 137.4 (C), 129.61 (C), 129.57 (CH), 128.5 (CH), 126.9 (CH), 125.6 (CH), 82.1 (C), 40.0 (CH), 31.6 (CH_2), 28.4 (3 CH_3), 25.3 (CH_2) (сигнал $\text{N}=\text{C}=\text{O}$ не наблюдался вследствие уширения). HRMS: Рассчитано для $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{BrN}_2\text{O}_2^+$) 339.0703, найдено 339.0698.

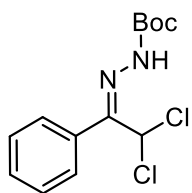
***N'*-(2-бром-1-фенилэтилиден)гексангидразид (1ag)**



2-бром-1-фенилэтан-1-он (1.75 г, 8.8 ммоль) и гексангидразид (1.15 г, 8.8 ммоль) перемешивали в MeOH (12 мл) при комнатной температуре в течение 1 суток, затем выдерживали при 0 °С в течение 1 суток. После образования осадка его отфильтровывали и сушили, получая 1.4 г (51 %)

гидразона в виде белого порошка (Z/E-изомеры - 1.86:1). ^1H NMR (300 МГц, CDCl_3) δ 9.79 (s, br, 1H, NH, Z-изомер), 8.42 (s, br, 1H, NH, E-изомер), 7.84–7.74 (m, 2H, 2 CHPh , Z-изомер), 7.62–7.39 (m, 3H, 3 CHPh), 7.35–7.26 (m, 2H, 2 CHPh , E-изомер), 4.40 (s, 2H, CH_2Br , Z-изомер), 4.32 (s, 2H, CH_2Br , E-изомер), 2.83 (t, $J = 7.6$ Гц, 2H, $\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$, Z-изомер), 2.73 (t, $J = 7.6$ Гц, 2H, $\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$, E-изомер), 1.85–1.58 (m, 2H, CH_2), 1.52–1.31 (m, 4H, 2 CH_2), 1.00–0.83 (m, 3H, CH_3). ^{13}C NMR (76 МГц, DEPT, CDCl_3) δ 177.2 ($\text{C}=\text{O}$, E-изомер), 175.7 ($\text{C}=\text{O}$, Z-изомер), 147.3 ($\text{C}=\text{N}$, E-изомер), 143.7 ($\text{C}=\text{N}$, Z-изомер), 135.6 (CPh , Z-изомер), 130.9 (CHPh , E-изомер), 130.8 (CPh , E-изомер), 130.4 (2 CHPh , E-изомер), 128.8 (2 CHPh , Z-изомер), 127.8 (CHPh , Z-изомер), 127.3 (2 CHPh , E-изомер), 126.1 (2 CHPh , Z-изомер), 35.2 (CH_2Br , Z-изомер), 32.8 (CH_2 , Z-изомер), 32.7 (CH_2 , E-изомер), 31.7 (CH_2 , Z-изомер), 31.6 (CH_2 , E-изомер), 24.3 (CH_2 , Z-изомер), 24.3 (CH_2 , E-изомер), 22.6 (CH_2 , Z-изомер), 22.5 (CH_2 , E-изомер), 18.6 (CH_2Br , E-изомер), 14.1 (CH_3).

***трет*-Бутил 2-(2,2-дихлор-1-фенилэтилиден)гидразин-1-карбоксилат (1ai)**



трет-Бутил 2-(1-фенилэтилиден)гидразин-1-карбоксилат (362 мг, 1.55 ммоль, 1 экв.), NCS (496 мг, 3.72 ммоль, 2.4 экв.) и BzO_2 (1 мг) кипятили с обратным холодильником в CCl_4 (7 мл) в течение 5 ч. Затем реакционную смесь экстрагировали EtOAc (50 мл)/ H_2O (50 мл), промывали насыщенным водным раствором NaCl, сушили над Na_2CO_3 и упаривали, получая 420 мг (90 %). Продукт использовали без дополнительной очистки.

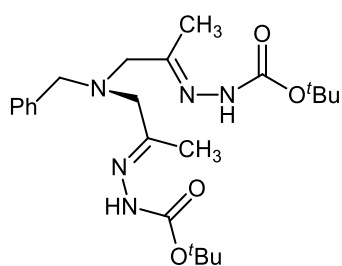
4.2. Реакция α -галогенгидразонов с аминами.

4.2.1. Общая методика реакции α -галогенгидразонов с аминами.

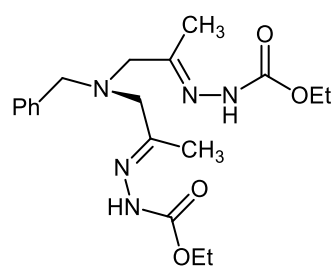
К раствору амина или его гидрохлорида (1,0 ммоль) в MeOH (7 мл) добавляли K_2CO_3 (1,0 ммоль для морфолина и анилина, 2,0 ммоль для бензиламина и пропаргиламина, 3,0 ммоль для гидрохлорида метилового эфира валина и tacd , 4,0 ммоль для циклама, 6,0 ммоль для тригидрохлорида tacn) и перемешивали в течение 30 мин. Затем α -галогенгидразон (1,0 ммоль для морфолина и анилина, 2,0 ммоль для бензиламина, пропаргиламина и гидрохлорида метилового эфира валина, 3,1 ммоль для tacn и tacd или 4,2 ммоль для циклама) добавляли одной порцией при интенсивном перемешивании. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа и упаривали в вакууме. К остатку приливали воду (50 мл) и проводили дальнейшую очистку следующим образом:

Для продуктов **2a-d**, **3-9**: Осадок отфильтровывали и промывали соответствующим растворителем (вода для **2a-c**, MeOH для **7-9**, Et_2O для **3-6**, ацетон для **2d**) и высушивали воздухом на фильтре шотта.

Для продуктов **2f,g**: добавляли EtOAc (50 мл), отделяли органическую фазу, промывали насыщенным раствором NaCl (50 мл), сушили Na_2SO_4 и упаривали. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (гексан-EtOAc (5:1) $\rightarrow$ EtOAc) с получением продуктов **2f** и **2g**.

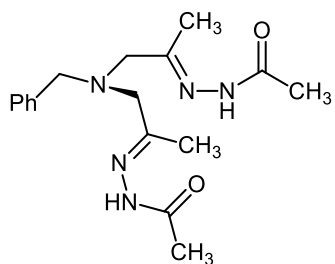
Ди-трет-бутил**2,2'-((бензилазандиил)бис(пропан-1-ил-2-****илиден))бис(гидразинкарбоксилат) (2a)**

Выход: 92%. Бесцветное твердое вещество, т.пл. 204-206 °С, смесь изомеров с соотношением E- и Z- фрагментов >20:1. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6): основной изомер (E,E), δ = 1.45 (s, 18H, 6CH₃ (^tBu)), 1.83 (s, 6H, 2CH₃), 2.97 (s, 4H, 2CH₂), 3.46 (s, 2H, CH₂Ph), 7.2-7.4 (m, 5H, Ph), 9.45 (s, 2H, 2NH); избранные сигналы минорного изомера, δ = 1.77 и 1.87 (2 s), 3.21 (s), 3.50 (s). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, CDCl₃): основной изомер, δ = 14.4 (2CH₃), 28.1 (6CH₃ (^tBu)), 56.9 (CH₂), 59.9 (2CH₂), 79.0 (2C (^tBu)), 126.9, 128.1, 129.0 и 138.2 (Ph), 151.6 и 153.1 (2C=N и 2C=O); избранные сигналы минорного изомера, δ = 23.5, 55.7, 58.3, 60.7. Элементный анализ. Для C₂₃H₃₇N₅O₄ рассчитано: C, 61.72%; H, 8.33%; N, 15.65%. Найдено: C, 61.38%; H, 8.21%; N, 15.11%.

Диэтил 2,2'-((бензилазандиил)бис(пропан-1-ил-2-илиден))бис(гидразинкарбоксилат) (2b)

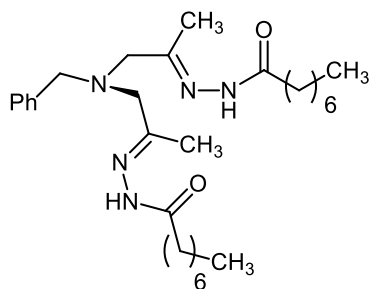
Выход: 87 %. Бесцветное твердое вещество, т.пл. 154-158 °С, смесь изомеров с соотношением E- и Z- фрагментов 6:1. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6): E,E-**2b**, δ = 1.22 (t, J = 7.1, 6H, 2CH₃CH₂), 1.84 (s, 6H, 2CH₃), 3.00 (s, 4H, 2CH₂), 3.47 (s, 2H, CH₂Ph), 4.11 (q, J = 7.1, 4H, 2CH₃CH₂), 7.2-7.4 (m, 5H, Ph), 9.74 (s, 2H, 2NH); избранные сигналы минорного изомера, δ = 1.79 и 1.89 (2 s), 3.04 и 3.22 (2 s), 3.51 (s), 9.81 и 11.03 (2 s). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, CDCl₃): E,E-**2b**, δ = 14.4 и 14.5 (2CH₃ и 2CH₃CH₂), 57.0 (CH₂Ph), 59.9 и 60.2 (2CH₂ и 2CH₃CH₂), 126.9, 128.0, 129.0 и 138.2 (Ph), 152.1 и 154.0 (2C=N и 2C=O); избранные сигналы минорного изомера, δ = 14.4, 14.7, 23.2, 55.2, 58.3, 60.3, 60.5, 127.4, 128.3, 129.1, 137.2. HRMS: Рассчитано для C₁₉H₃₀N₅O₄ [MH⁺] m/z: 392.2292. Найдено: 392.2292.

((Бензилазандиил)бис(пропан-1-ил-2-илиден))ди(ацетогидразид) (2c)



Выход: 84%. Бесцветное твердое вещество, т.пл. 171-173 °С, смесь изомеров с соотношением E- и Z- фрагментов 1.4:1. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6): E,E-**2c**, δ = 1.84 (s, 6H, 2CH₃), 2.10 (s, 6H, 2CH₃CO), 3.06 (s, 4H, 2CH₂), 3.52 (s, 2H, CH₂Ph), 7.2-7.4 (m, 5H, Ph), 10.05 (s, 2H, 2NH); избранные сигналы остальных изомеров, δ = 1.88 (s), 1.94 (s), 3.03 (s), 3.55 (s). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, CDCl₃): E,E-**2c**, δ = 14.3 (2CH₃), 20.5 (2CH₃CO), 57.5 (CH₂Ph), 60.3 (2CH₂), 126.9, 128.0, 128.9 и 138.2 (Ph), 150.0 (2C=N), 172.2 (2C=O); избранные сигналы остальных изомеров, δ = 14.6, 21.4, 60.2, 128.3, 129.1, 154.1, 165.7. HRMS: Рассчитано для C₁₇H₂₆N₅O₂ [M⁺] m/z: 332.2081. Найдено: 332.2079.

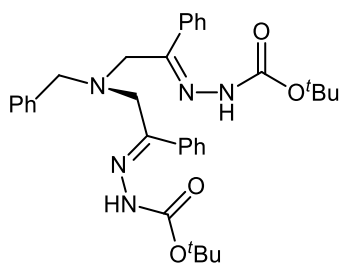
((Бензилазандиил)бис(пропан-1-ил-2-илиден))ди(октангидразид) (2d)



Выход: 76 %. Бесцветное твердое вещество, т.пл. 120-124 °С, смесь изомеров с соотношением E- и Z- фрагментов 2:1. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6): δ = 0.86 (s, 6H, 2CH₃ (Hept)), 1.26 (s, 16H, 2 (CH₂)₄), 1.54 (s, 4H, 2CH₂(CH₂)₄) 1.86, 1.88 и 1.84 (3 s, 6H, 2CH₃), 2.10, 2.22 и 2.48 (3 s, 4H, CH₂CO), 3.08 и 3.24 (2 s, 4H, 2CH₂), 3.52 и 3.54 (2 s, 2H, CH₂Ph), 7.1-7.4 (m, 5H, Ph), 10.00 (s, 2H, 2NH). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, CDCl₃): δ = 13.8 и 14.2 (2CH₃ и 2CH₃ (Hept)), 21.9, 24.0, 24.2, 25.0, 28.3, 28.6, 31.1, 32.1 и 33.8 (2 (CH₂)₆), 57.3 и 60.2 (2CH₂ и CH₂), 126.9, 128.0, 128.3, 128.9, 129.1 и 138.2 (Ph), 149.8 (2C=N), 174.6 (2C=O). HRMS: Рассчитано для C₂₉H₅₀N₅O₂ [M⁺] m/z: 500.3959. Найдено: 500.3964.

Ди-трет-бутил

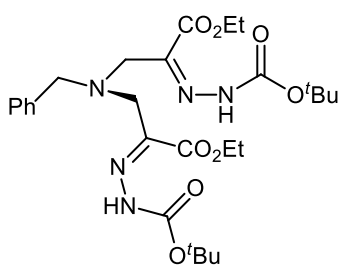
2,2'-((бензилазандиил)бис(1-фенилэтан-2-ил-1-илиден))бис(гидразинкарбоксилат) (2f)



Выход: 82 %. Светло-желтое твердое вещество, размягчается при 67 °С, плавится при 95 °С, смесь изомеров. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6): δ = 1.41, 1.43 и 1.47 (3 s, 18H, 6CH₃ (tBu)), 3.42, 3.51, 3.60, 3.66 и 3.76 (5 s, 6H, 2CH₂ и CH₂), 6.8-7.8 (m, 15H, 2 Ph и Ph), 8.47, 8.72 и 10.56 (3 s, 2H, 2NH). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, DMSO- d_6): δ = 27.8 и 27.9 (6CH₃ (tBu)), 56.4, 57.5 и 59.1 (2CH₂ и CH₂), 79.1 и 79.6 (2C (tBu)), 126.2,

126.6, 127.0, 127.3, 127.4, 127.6, 128.1, 128.2, 128.5, 128.6, 128.7, 128.9, 129.0, 129.4, 132.0, 132.7, 137.2, 137.5 и 137.7 (2 Ph и Ph), 150.1, 151.1, 151.7 и 152.1 (2C=N и 2C=O). HRMS: Рассчитано для $C_{33}H_{42}N_5O_4$ $[MH^+]$ m/z: 572.3231. Найдено: 572.3226.

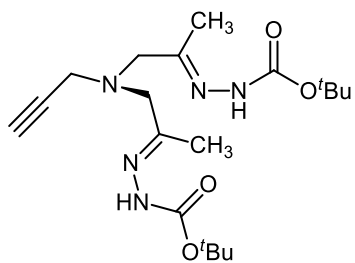
Ди-*трет*-бутил 2,2'-((бензилазандиил)бис(1-этокси-1-оксопропан-3-ил-2-илиден))бис(гидразинкарбоксилат) (2g)



Выход: 66 %. Светло-желтая пена, размягчается при 79 °С, плавится при 98 °С, смесь изомеров с соотношением E- и Z-фрагментов 1:7). 1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6): основной изомер (Z,Z), δ = 1.23 (t, J = 7.1, 6H, 2CH₃CH₂), 1.49 (s, 18H, 6CH₃ (tBu)), 3.49 (s, 2H, CH₂), 3.55 (s, 4H, 2CH₂), 4.17 (q, 4H, 2CH₂CH₃), 7.2-7.4

(m, 5H, Ph), 10.79 (s, 2H, 2NH); избранные сигналы минорного изомера, δ = 1.47 (s), 3.70 (s). ^{13}C { 1H } ЯМР (75 МГц, DMSO- d_6): δ = 13.9 (2CH₃CH₂), 27.8 (6CH₃ (tBu)), 49.6, 58.8 и 60.8 (2CH₂, 2CH₂CH₃, CH₂), 80.7 (2C (tBu)), 127.6, 128.3, 128.8 и 136.8 (Ph), 138.6, 151.5 и 163.7 (2C=N и 4C=O). HRMS: Рассчитано для $C_{27}H_{41}N_5O_8Na$ $[MNa^+]$ m/z: 586.2847. Найдено: 586.2839.

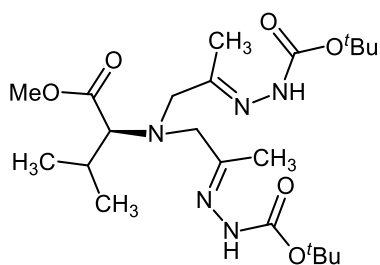
Ди-*трет*-бутил 2,2'-((проп-2-ин-1-илазандиил)бис(пропан-1-ил-2-илиден))бис(гидразинкарбоксилат) (3)



Выход: 76 %. Бесцветное твердое вещество, т.пл. 169-174 °С (с разложением), E,E- 3. 1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6): δ = 1.45 (s, 18H, 6CH₃ (tBu)), 1.83 (s, 6H, 2CH₃), 3.08 (s, 4H, 2CH₂), 3.14 (s, 1H, CCH), 3.25 (s, 2H, CH₂CC), 9.43 (s, 2H, 2NH). ^{13}C { 1H } ЯМР (75 МГц, DMSO- d_6): δ = 14.3 (2CH₃), 28.0 (6CH₃ (tBu)), 41.8 (CH₂CC),

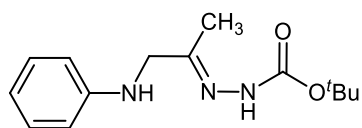
59.3 (2CH₂), 75.7 (CCH), 78.8 (CCH), 79.0 (2C (tBu)), 151.3 и 153.0 (2C=N и 2C=O). HRMS: Рассчитано для $C_{19}H_{34}N_5O_4$ $[MH^+]$ m/z: 396.2605. Найдено: 396.2600.

Ди-трет-бутил 2,2'-((((S)-1-метокси-3-метил-1-оксобутан-2-ил)азандиил)бис(пропан-1-ил-2-илиден))бис(гидразинкарбоксилат) (4)



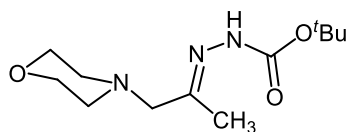
Выход: 83 %. Бесцветное твердое вещество, т.пл. 164-166 °С. (s)-E,E-4. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6): δ = 0.80 и 0.96 (2 s, 6H, 2CH₃ (^iPr)), 1.45 (s, 18H, 6CH₃ (^tBu)), 1.81 (s, 6H, 2CH₃), 2.01 (s br, 1 H, CH (^iPr)), 2.76 (m, 1 H, CH), 3.11 (dd, J_1 = 9.9, J_2 = 1.32, 4H, 2CH₂), 3.66 (s, 3H, CH₃O), 9.40 (s, 2H, 2NH). ^{13}C { ^1H } ЯМР (75 МГц, DMSO- d_6): δ = 14.5 (2CH₃), 19.5 и 19.7 (2CH₃ (^iPr)), 26.9 (CH (^iPr)), 28.1 (6CH₃ (^tBu)), 50.7 (CH), 57.3 (2CH₂), 68.9 (CH₃O), 79.0 (2C (^tBu)), 151.4 и 153.0 (2C=N и 2C=O), 171.4 (C=O). HRMS: Рассчитано для C₂₂H₄₂N₅O₆ [MH^+] m/z: 472.3130. Найдено: 472.3122.

Трет-бутил 2-(1-(фениламино)пропан-2-илиден)гидразинкарбоксилат (5)



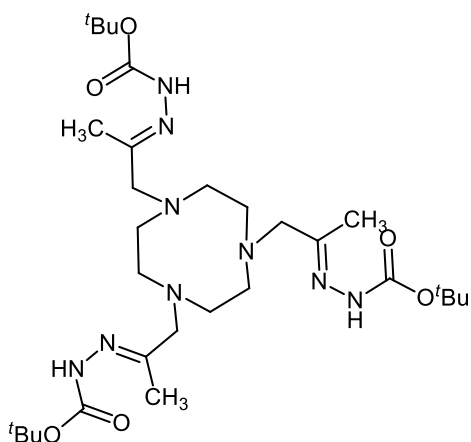
Выход: 84 %. Бесцветное твердое вещество, т.пл. 150-156 °С, смесь E- и Z-5 в соотношении 1:1. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6): δ = 1.45 и 1.47 (2 s, 9H, 3CH₃ (^tBu)), 1.75 и 1.81 (2 s, 3H, CH₃), 3.73 и 4.05 (s и d, J = 5.9, 2H, CH₂), 5.89, 6.56, 6.77 и 7.10 (4 m, 5H, Ph), 9.52 (s, 1 H, NH). ^{13}C { ^1H } ЯМР (75 МГц, DMSO- d_6): δ = 13.7 и 1.9 (CH₃), 28.1 (CH₃ (^tBu)), 49.6 и 57.4 (CH₂), 78.9 (C (^tBu)), 112.1, 112.7, 115.9, 116.4, 128.8 и 128.9 (Ph), 148.5, 148.6 и 153.0 (Ph (C-N), C=N и C=O). HRMS: Рассчитано для C₁₄H₂₂N₃O₂ [MH^+] m/z: 264.1707. Найдено: 264.1712.

Трет-бутил 2-(1-морфолинопропан-2-илиден)гидразинкарбоксилат (6)



Выход: 79 %. Бесцветное твердое вещество, т.пл. 186-189 °С, E-6. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6): δ = 1.45 (s, 9H, 3CH₃ (^tBu)), 1.84 (s, 3H, CH₃), 2.30 (s, 4H, (CH₂)₂N), 2.96 (s, 2H, CH₂), 3.98 (s, 4H, (CH₂)₂O), 9.48 (s, 1 H, NH). ^{13}C { ^1H } ЯМР (75 МГц, DMSO- d_6): δ = 14.3 (CH₃), 28.0 (3CH₃ (^tBu)), 53.1 ((CH₂)₂N), 64.9 (CH₂), 66.1 ((CH₂)₂O), 78.9 (C, (^tBu)), 151.0 и 153.0 (C=O и C=O). HRMS: Рассчитано для C₁₂H₂₄N₃O₃ [MH^+] m/z: 258.1812. Найдено: 258.1829.

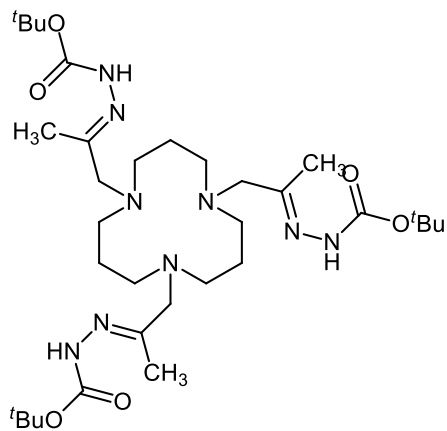
Три-*трет*-бутил-2,2',2''-((1,4,7-триазонан-1,4,7-триил)трис(пропан-1-ил-2-илиден))трис(гидразинкарбоксилат) (7)



Выход: 82 %. Бесцветное твердое вещество, размягчается при 225 °С, разлагается при 240-255 °С, Е,Е,Е-7. ¹Н ЯМР (200 МГц, CDCl₃): δ = 1.50 (s, 27H, 9 CH₃ (^tBu)), 1.86 (s, 9H, 3CH₃), 2.70 (s, 12H, 3CH₂CH₂), 3.20 (s, 6H, 3CH₂), 7.49 (s, 3H, 3NH). ¹³C{¹H} ЯМР (50 МГц, CDCl₃): δ = 13.6 (3CH₃), 28.4 (9 CH₃ (^tBu)), 55.7 (3CH₂CH₂), 65.5 (3CH₂), 81.1 (3C (^tBu)), 151.6 и 152.8 (3C=N и 3C=O). HRMS: Рассчитано для C₃₀H₅₈N₉O₆ [MH⁺] m/z: 640.4505.

Найдено: 640.4510.

Три-*трет*-бутил-2,2',2''-((1,5,9-триазациклододекан-1,5,9-триил)трис(пропан-1-ил-2-илиден))трис(гидразинкарбоксилат) (8)

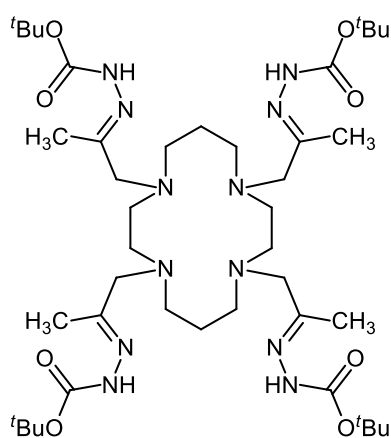


Выход: 92 %. Бесцветное твердое вещество, размягчается при 180 °С, разлагается при 240-250 °С, Е,Е,Е-8 ¹Н ЯМР (200 МГц, CDCl₃): δ = 1.50 (s, 27H, 9 CH₃ (^tBu)), 1.77 (m, 6H, 3CH₂CH₂CH₂), 1.84 (s, 9H, 3CH₃), 2.43 (m, 12H, 3CH₂CH₂CH₂), 3.08 (s, 6H, 3CH₂), 7.50 (s, 3H, 3NH). ¹³C{¹H} ЯМР (50 МГц, CDCl₃): δ = 13.6 (3CH₃), 21.3 (3CH₂CH₂CH₂), 28.4 (9 CH₃ (^tBu)), 49.4 (3CH₂CH₂CH₂), 61.6 (3CH₂), 81.2 (3C (^tBu)), 151.5 и 152.8 (3C=N и 3C=O). HRMS:

Рассчитано для C₃₃H₆₄N₉O₆ [MH⁺] m/z: 682.4974. Найдено: 682.4983

Тетра-*трет*-бутил

2,2',2'',2'''-((1,4,8,11-тетраазациклотетрадекан-1,4,8,11-тетраил)тетракис(пропан-1-ил-2-илиден))тетракис(гидразинкарбоксилат) (9)



Выход: 88 %. Бесцветное твердое вещество, размягчается при 239 °С, разлагается при 245-250 °С, Е.Е.Е.Е-7. ^1H ЯМР (200 МГц, CDCl_3): δ = 1.50 (s, 36H, 12CH₃ (^tBu)), 1.82 (s, 12H, 4CH₃), 1.86 (m, 4H, 2CH₂CH₂CH₂), 2.42 и 2.51 (2 m, 16H, 2CH₂CH₂ и 2CH₂CH₂CH₂), 3.07 (s, 8H, 4CH₂), 7.54 (s, 4H, 4 NH). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (50 МГц, CDCl_3): δ = 13.3 (4CH₃), 22.7 (2CH₂CH₂CH₂), 28.4 (12CH₃ (^tBu)), 50.4 и 51.5 (2CH₂CH₂ и 2CH₂CH₂CH₂), 61.7 (4CH₂), 81.1 (4C (^tBu)), 151.4 и 152.8 (4C=N и 4C=O). HRMS:

Рассчитано для $\text{C}_{42}\text{H}_{81}\text{N}_{12}\text{O}_8$ [MH^+] m/z: 881.6295. Найдено: 881.6302.

4.2.2. Методика реакции α -галогенгидразонов с аммиаком.

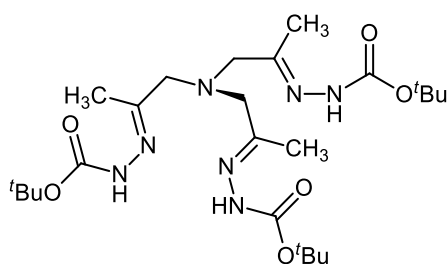
Трис-гидразоны **11a,b,h**. К раствору **1** (5 ммоль) в MeOH (10 мл) при перемешивании добавляли водный аммиак (25-28%, 5 мл). Через 15 мин добавляли воду (50 мл) и осадок фильтровали, тщательно промывали водой (**11a,h**) или водой, MeOH и ацетоном (**11b**) и высушивали на фильтре.

Трис-гидразоны **11d,f**: К раствору **1** (2 ммоль) в MeOH при перемешивании добавляли по каплям с охлаждением на ледяной бане (5 мл) водного аммиака (25-28%, 1 мл). Через 15 мин добавляли воду (15 мл), осадок отфильтровывали и проводили дальнейшую очистку следующим образом:

Для продукта **11d**: Осадок быстро промывали охлажденным (0°C) ацетоном и сушили в вакууме (0,1 Торр, 20°C).

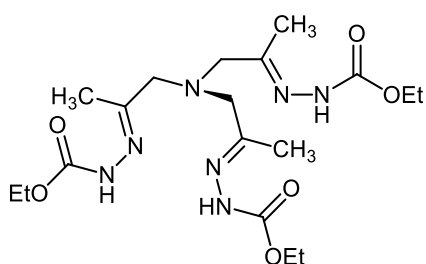
Для продуктов **11f** и **11f'**: Осадок очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (гексан-EtOAc (5:1) $\rightarrow$ EtOAc) с получением **11f** и **11f'**.

Три-трет-бутил-2,2',2''-(нитрилотрис(пропан-1-ил-2-илиден))трис(гидразинкарбоксилат) (11a)



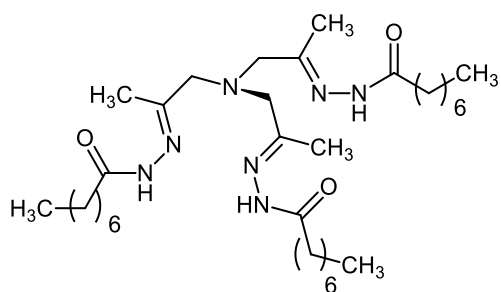
Выход: 83 %. Бесцветное твердое вещество, т.пл. 184-187 °С, смесь изомеров с соотношением E- и Z-фрагментов >20:1. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): основной изомер (E,E,E-**11a**), δ = 1.45 (s, 27H, 9 CH₃ (tBu)), 1.82 (s, 9H, 3CH₃), 2.94 (s, 6H, 3CH₂), 9.47 (3NH); избранные сигналы минорного изомера, δ = 1.41 (s), 1.86 (s), 3.02 (s), 3.20 (s), 9.55 (s). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, DMSO-d₆): основной изомер (E,E,E-**11a**), δ = 14.5 (3CH₃), 28.1 (9 CH₃ (tBu)), 60.0 (3CH₂), 79.0 (3C (tBu)), 151.4 и 153.0 (3C=N и 3C=O); избранные сигналы минорного изомера, δ = 14.8, 23.5, 27.9, 61.3. HRMS: Рассчитано для C₂₄H₄₆N₇O₆ [MH⁺] m/z: 528.3504. Найдено: 528.3489.

Триэтил-2,2',2''-(нитрилотрис(пропан-1-ил-2-илиден))трис(гидразинкарбоксилат) (11b)



Выход: 46 %. Бесцветное твердое вещество, т.пл. 181-185 °С, смесь изомеров с соотношением E- и Z-фрагментов 9:1. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): основной изомер (E,E,E-**11b**), δ = 1.23 (t, J = 7.0, 9H, 3CH₂CH₃), 1.84 (s, 9H, 3CH₃), 3.00 (s, 6H, 3CH₂), 4.12 (q, J = 7.0, 6H, 3CH₂CH₃), 9.5-9.8 (s br, 3H, 3NH); избранные сигналы минорного изомера, δ = 1.88 (s), 3.07 (s), 3.20 (s). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, DMSO-d₆): основной изомер (E,E,E-**11b**), δ = 14.5 (3CH₃ и 3CH₂CH₃), 60.0 и 60.2 (3CH₂ и 3CH₂CH₃), 151.8 и 154.1 (3C=N и 3C=O); избранные сигналы минорного изомера, δ = 14.8, 23.3, 55.3, 61.1, 150.7. Элементный анализ. Для C₁₈H₃₃N₇O₆ рассчитано: C, 48.75%; H, 7.50%; N, 22.11%. Найдено: C, 48.85%; H, 7.63%; N, 21.89%.

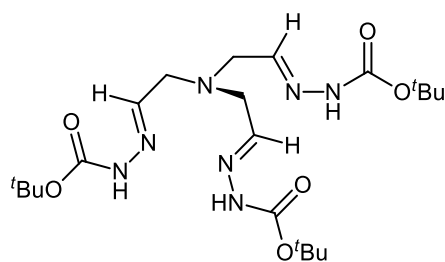
(Нитрилотрис(пропан-1-ил-2-илиден))три(октангидразид) (11d)



Выход: 73 %. Бесцветное твердое вещество, т.пл. 118-124 °С, смесь изомеров с соотношением E- и Z-фрагментов 1:1.2. ^1H ЯМР (200 МГц, DMSO- d_6): δ = 0.85 (m, 9H, 3CH₃ (Hept)), 1.25 (s, 24H, 3 (CH₂)₄), 1.51 (m, 6H, 3CH₂(CH₂)₄), 1.83 и 1.85 (2 s, 9H, 3CH₃), 2.21 и 2.44 (2 m, 6H, 3CH₂CO), 3.05 и 3.09 (2 s, 6H, 3CH₂), 10.0

(s, 3H, 2NH). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (50 МГц, DMSO- d_6): δ = 13.9 и 14.4 (3CH₃ и 3CH₃ (Hept)), 22.1, 24.3, 25.1, 28.5, 28.7, 31.2 и 32.2 (3 (CH₂)₆), 60.7 (3CH₂), 149.6 (3C=N), 174.8 (3C=N). HRMS: Рассчитано для C₃₃H₆₄N₇O₃ [MH⁺] m/z: 606.5065. Найдено: 606.5073.

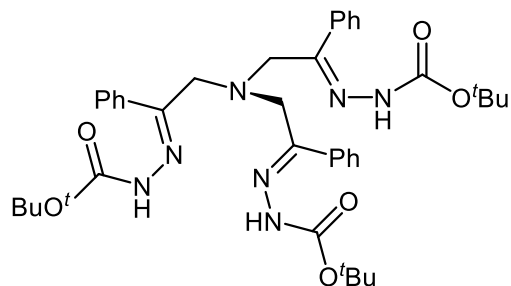
Три-*трет*-бутил-2,2',2''-(нитрилотрис(этан-2-ил-1-илиден))трис(гидразинкарбоксилат) (11h)



Выход: 66 %. Бесцветное твердое вещество, т.пл. 169-172 °С (с разложением), E,E,E-**11h**. ^1H ЯМР (200 МГц, DMSO- d_6): δ = 1.42 (s, 27H, 9 CH₃ (^tBu)), 3.13 (d, J = 4.4, 6H, 3CH₂), 7.27 (m, 3H, 3CH), 10.54 (s, 3H, 3NH). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (50 МГц, DMSO- d_6): δ = 28.1 (9 CH₃ (^tBu)), 54.7 (3CH₂), 79.2 (3C

(^tBu)), 144.1 (3C=N), 152.4 (3C=O). HRMS: Рассчитано для C₂₁H₄₀N₇O₆ [MH⁺] m/z: 486.3035. Найдено: 486.3035.

Три-*трет*-бутил-2,2',2''-(нитрилотрис(1-фенилэтан-2-ил-1-илиден))трис(гидразинкарбоксилат) (11f)



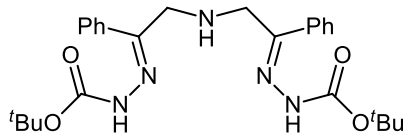
Выход: 65 %. Светло-желтая пена, размягчается при 77 °С, плавится при 103 °С, смесь изомеров. ^1H ЯМР (200 МГц, DMSO- d_6): δ = 1.39, 1.44 и 1.48 (3 s, 27H, 9 CH₃ (^tBu)), 3.61, 3.88 и 3.89 (3 s, 6H, 3CH₂), 7.1-7.8 (m, 15H, 3 Ph), 8.68, 8.90, 10.0 и 10.1 (4 s, 3H, 3NH). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$

ЯМР (50 МГц, DMSO- d_6): δ = 28.0 (9 CH₃ (^tBu)), 58.9 (3CH₂), 79.2 и 79.8 (3C (^tBu)), 126.3, 127.2, 128.0, 128.2, 128.5, 128.9, 129.2, 132.3 и 137.5 (3 Ph), 145.6, 150.6, 152.1 и 152.3 (3C=N и 3C=O). HRMS: Рассчитано для C₃₉H₅₂N₇O₆ [MH⁺] m/z: 714.3974. Найдено: 714.3955.

Ди-*tert*-бутил

2,2'-(азандиилбис(1-фенилэтан-2-ил-1-

илиден))бис(гидразинкарбоксилат) (**11f'**)



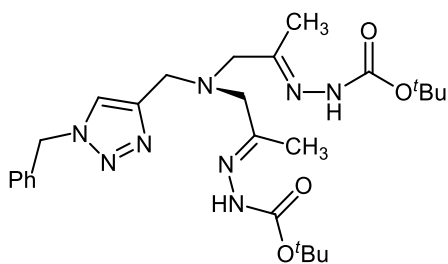
Выход: 24 %. Бесцветная пена, размягчается при 99 °С, плавится при 110 °С, *E,E*-**11f'**. ¹H ЯМР (200 МГц, DMSO-d₆):

δ = 1.39 (s, 18H, 6CH₃ (^tBu)), 3.49 (s, 4H, 2CH₂), 6.67, 7.19 и 7.34 (3 m, 10 H, 2 Ph), 8.28 (s, 2H, 2NH), ¹³C {¹H} ЯМР (50 МГц, DMSO-d₆): δ = 27.9 (6CH₃ (^tBu)), 59.3 (2CH₂), 79.7 (2C (^tBu)), 127.3, 128.6 и 132.7 (2 Ph), 150.7 и 152.1 (2C=N и 2C=O).

HRMS: Рассчитано для C₂₆H₃₅N₅O₄ [MNa⁺] m/z: 504.2581. Найдено: 504.2569.

4.2.3. Постмодификации полигидразонов.

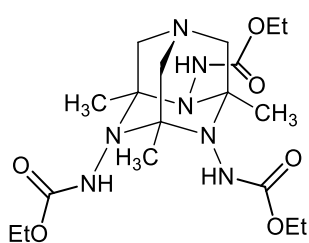
Ди-*tert*-бутил 2,2'-((((1-бензил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)азандиил)бис(пропан-1-ил-2-илиден))бис (гидразинкарбоксилат) (**10**)



К раствору **3** (99 мг, 0,25 ммоль) в MeOH (5 мл) при перемешивании добавляли BnN₃ (67 мг, 0,5 ммоль), затем растворы CuSO₄*5H₂O (3,1 мг, 0,0125 ммоль) в воде (0,5 мл) и L-аскорбата натрия (7,4 мг, 0,0375 ммоль) в воде (1 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 5 ч,

упаривали и к остатку добавляли воду (25 мл). Полученный осадок фильтровали, промывали 0,1 М раствором ЭДТА и водой, а затем высушивали на фильтре с получением 115 мг **10** (87%). Выход: 87 %. Бесцветное твердое вещество, т.пл. 140-144 °С, смесь изомеров с соотношением *E*- и *Z*-фрагментов 4.8:1. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): основной изомер, δ = 1.44 (s, 18H, 6CH₃ (^tBu)), 1.80 (s, 6H, 2CH₃), 2.99 (s, 4H, 2CH₂), 3.59 (s, 2H, CH₂), 5.60 (s, 2H, CH₂Ph), 7.2-7.4 (m, 5H, Ph), 8.13 (s, 1 H, Tz), 9.47 (s, 2H, 2NH); избранные сигналы минорного изомера, δ = 1.89 (s), 3.05 и 3.17 (2 s), 9.59 и 10.91 (2 s). ¹³C {¹H} ЯМР (75 МГц, DMSO-d₆): основной изомер, δ = 14.4 (2CH₃), 28.1 (6CH₃ (^tBu)), 47.6 и 52.8 (CH₂ и CH₂Ph), 59.7 (2CH₂), 79.0 (2C (^tBu)), 124.3 и 143.3 (Triaz), 127.7, 128.0, 128.7 и 136.2 (Ph), 151.6 и 153.1 (2C=N и 2C=O); избранные сигналы минорного изомера, δ = 14.6 и 23.4, 47.2, 60.2, 79.1, 124.5, 127.6, 136.0. HRMS: Рассчитано для C₂₆H₄₁N₈O₄ [MH⁺] m/z: 529.3245. Найдено: 529.3238.

Триэтил((3s,5s,7s)-3,5,7-триметил-1,4,6,10-тетраазаадамантан-4,6,10-триил)трикарбамат (13b)



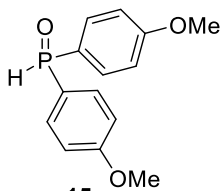
К **11b** (443 мг, 1 ммоль) добавляли АсОН (1,5 мл). Примерно через 5 мин исходное соединение растворялось, образуя прозрачный раствор. Смесь разбавляли водой (30 мл) и добавляли K_2CO_3 небольшими порциями до нейтрального pH. Раствор экстрагировали EtOAc (50 мл), органический слой промывали насыщенным раствором NaCl (20 мл) и сушили Na_2SO_4 . Раствор упаривали в вакууме, а остаток кристаллизовали из пентана-EtOAc, фильтровали, промывали пентаном и сушили на фильтре, с получением 390 мг **13b** (88%). Для рентгеноструктурного анализа **13b** перекристаллизовали из MeOH/MTBE с получением сольвата **13b**·H₂O·MeOH (т.пл. 130-138 °С) (CCDC 1501437). Выход: 88 %. Бесцветное твердое вещество, т.пл. 135-138 °С. Смесь конформеров. ¹H ЯМР (200 МГц, DMSO-d₆): δ = 0.82 и 0.99 (2 s, 9H, 3CH₃), 1.17 (m, 9H, 3CH₂CH₃), 2.67, 2.96 и 3.30 (3 m, 6H, 3CH₂), 4.04 (m, 6H, 3CH₂CH₃), 7.34, 7.55, 8.21, 8.44 и 8.69 (5 br, 3H, 3NH). ¹³C {¹H} ЯМР (50 МГц, DMSO-d₆): δ = 14.6, 18.3 и 19.5 (6CH₃), 46.2, 53.0, 54.6, 59.9 и 62.2 (6CH₂), 72.9, 73.1 и 73.7 (3C), 157.0 и 157.7 (3C=O). HRMS: Рассчитано для C₁₈H₃₄N₇O₆ [MН⁺] m/z: 444.2565. Найдено: 444.2556.

4.3. Реакция галогенгидразонов с фосфиноксидами.

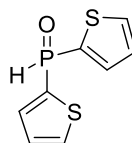
Исходные фосфиноксиды **14-17** были получены в соответствии с литературными методиками.[137]



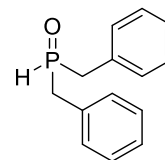
14



15



16



17

4.3.1. Общая методика синтеза β-гидразонофосфиноксидов 18.

К раствору фосфиноксида **14-17** (0.275 ммоль) в ТГФ (1 мл) при 0 °С в атмосфере аргона добавляли iPr_2NEt (0.625 ммоль, 108 мкл). Реакционную смесь перемешивали при той же температуре в течение 15 мин. Затем раствор α-галогенгидразона **1** (0.25 ммоль) в ТГФ (1 мл) медленно добавляли небольшими порциями в течение 20 мин (вручную или с помощью

шприцевого насоса, рис. S3). Смесь перемешивали при 0 °С ещё 10 мин, после чего охлаждающую баню убирали. После дополнительного перемешивания в течение 30 мин реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, получая соответствующий β-гидразонофосфиноксид **18**.

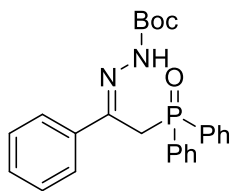
4.3.2. Масштабирование синтеза β-гидразонофосфиноксида **18i**.

К раствору дифенилфосфиноксида **14** (10.9 ммоль, 2.2 г) в ТГФ (40 мл) при 0 °С добавляли $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (25 ммоль, 4.32 мл). Реакционную смесь перемешивали при той же температуре в течение 15 мин. Затем раствор α-бромгидразона **1i** (10 ммоль, 3.13 г) в ТГФ (40 мл) медленно добавляли небольшими порциями в течение 20 мин. Смесь перемешивали при 0 °С ещё 10 мин, после чего охлаждающую баню убирали. После дополнительного перемешивания в течение 30 мин реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в этилацетате (500 мл) и экстрагировали водой. Органическую фазу концентрировали в вакууме, а полученный остаток растирали с метил-*трет*-бутиловым эфиром, получая 2.92 г продукта **18i**. Остаток маточного раствора очищали колоночной хроматографией на силикагеле, получая дополнительно 330 мг продукта **18i**. Общий выход: 3.25 г (75 %).

4.3.3. Изучение влияния добавок на эффективность реакции (методика).

К раствору дифенилфосфиноксида **14** (56 мг, 0.275 ммоль) и соответствующей добавки (0.275 ммоль) в ТГФ (1 мл) при 0 °С в атмосфере аргона добавляли $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (0.625 ммоль, 108 мкл). Реакционную смесь перемешивали при той же температуре в течение 15 мин. Затем раствор α-галогенгидразона **1i** (0.25 ммоль) в ТГФ (1 мл) медленно добавляли небольшими порциями в течение 20 мин. Смесь перемешивали при 0 °С ещё 10 мин, после чего охлаждающую баню убирали. Реакционную смесь дополнительно перемешивали в течение 30 мин, затем концентрировали в вакууме. Выход продукта **18i** и количество оставшейся добавки определяли методом ^1H ЯМР с использованием внутреннего стандарта (трихлорэтилена).

***трет*-Бутил 2-(2-(дифенилфосфорил)-1-фенилэтилиден)гидразинкарбоксилат (**18i**)**



Получено согласно общей методике из 78 мг бромгидразона **1j** (0.25 ммоль). Выход: 93 мг (86 %). Белые кристаллы. Т.пл. 188–190 °С (EtOAc).

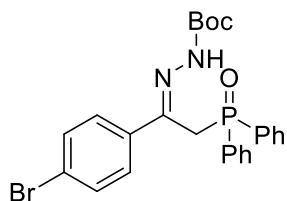
Смесь Z/E-изомеров (соотношение 20 : 1). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃, Z-изомер) δ 10.93 (s, 1H, NH), 7.68 (dd, J = 12.0, 8.3 Гц, 4H, o-CH_{Ph}-P), 7.57–

7.03 (m, 11H, Ph), 3.81 (d, J = 14.7 Гц, 2H, CH₂), 1.56 (s, 9H, t-Bu). ¹³C{¹H} ЯМР (76 МГц, DEPT, HMBC, CDCl₃, Z-изомер) δ 154.6 (C=O), 141.4 (C=N), 137.9 (d, J = 3.0 Гц, C_{Ph}), 132.7 (d, J = 2.8 Гц, 2 CH_{Ph}-P), 131.1 (d, J = 10.0 Гц, 4 CH_{Ph}-P), 130.5 (d, J = 106 Гц, 2 C-P), 128.9 (CH_{Ph}), 128.8 (d, J = 12.2 Гц, 4 CH_{Ph}-P), 128.0 (2 CH_{Ph}), 126.5 (2 CH_{Ph}), 80.8 (CMe₃), 33.4 (d, J = 63.7 Гц, CH₂), 28.3 (3 CH₃). ³¹P ЯМР (122 МГц, HMBC, CDCl₃, Z-изомер) δ 33.50. Характеристические корреляции 2D NOESY (Z-изомер): NH/CH₂-P, NH/o-CH_{Ph}-P. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃, E-изомер, характеристические сигналы) δ 8.86 (br s, 1H, NH), 4.14 (d, J = 15.2 Гц, 2H, CH₂). ³¹P ЯМР (122 МГц, CDCl₃, E-изомер) δ 29.07. HRMS: Рассчитано для [M+H]⁺ (C₂₅H₂₈N₂O₃P): 435.1832, найдено: 435.1825. Элементный анализ. Рассчитано для C₂₅H₂₇N₂O₃P: C, 69.11 %; H, 6.26 %; N, 6.45 %. Найдено: C, 68.84 %; H, 6.47 %; N, 6.18 %.

трет-Бутил

2-(1-(4-бромфенил)-2-

(дифенилфосфорил)этилиден)гидразинкарбоксилат (**18j**)



Получено согласно общей методике из 98 мг бромгидразона **1j** (0.25 ммоль). Выход: 78 мг (61 %). Белые кристаллы. Т.пл. 195–198 °С

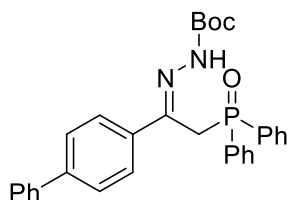
(толуол–MeOH). Смесь Z/E-изомеров (соотношение 9 : 1). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃, Z-изомер) δ 10.94 (s, 1H, NH), 7.77–7.64 (m, 4H, Ar),

7.61–7.37 (m, 6H, Ar), 7.30–7.11 (m, 4H, Ar), 3.79 (d, J = 14.6 Гц, 2H, CH₂), 1.57 (s, 9H, t-Bu). ¹³C{¹H} ЯМР (76 МГц, DEPT, CDCl₃, Z-изомер) δ 154.6 (C=O), 143.66 (d, J = 9.7 Гц, C=N), 136.8 (d, J = 3.1 Гц, C_{Ar}), 132.9 (d, J = 2.9 Гц, 2 CH_{Ph}), 131.1 (2 CH_{Ar}), 131.1 (d, J = 10.2 Гц, 4 CH_{Ph}), 130.4 (d, J = 101.4 Гц, 2 C-P), 129.0 (d, J = 12.2 Гц, 4 CH_{Ph}), 128.0 (2 CH_{Ar}), 123.3 (C_{Ar}-Br), 81.2 (CMe₃), 33.2 (d, J = 63.6 Гц, CH₂), 28.4 (3 CH₃). ³¹P ЯМР (122 МГц, CDCl₃, Z-изомер) δ 33.33. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃, E-изомер, характеристические сигналы) δ 4.11 (d, J = 15.1 Гц, 2H, CH₂). ³¹P ЯМР (121.49 МГц, CDCl₃, E-изомер) δ 26.71. HRMS: Рассчитано для [M+H]⁺ (C₂₅H₂₇BrN₂O₃P): 513.0937, найдено: 513.0937.

трет-Бутил

2-(1-([1,1'-бифенил]-4-ил)-2-

(дифенилфосфорил)этилиден)гидразинкарбоксилат (18p)

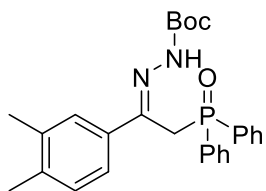


Получено согласно общей методике из 97 мг бромгидразона **1p** (0.25 ммоль). Выход: 112 мг (88 %). Белые кристаллы. Т.пл. 169–171 °С (EtOAc). Z-изомер. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 10.97 (s, 1H, NH), 7.73 (dd, J = 12.0, 6.9 Гц, 4H, Ar), 7.60–7.31 (m, 15H, Ar), 3.85 (d, J = 14.6 Гц, 2H, CH₂), 1.59 (s, 9H, t-Bu). ¹³C {¹H} ЯМР (76 МГц, DEPT, CDCl₃) δ 154.6 (C=O), 144.5 (d, J = 9.3 Гц, C=N), 141.4 и 140.2 (2 C_{Ar}), 136.8 (d, J = 3.0 Гц, C_{Ar}), 132.7 (d, J = 2.9 Гц, 2 CH_{Ph}), 131.1 (d, J = 9.9 Гц, 4 CH_{Ph}), 130.5 (d, J = 101.2 Гц, 2 C–P), 128.8 (d, J = 12.2 Гц, 4 CH_{Ph}), 128.7 (2 CH_{Ar}), 127.6 (CH_{Ar}), 126.9 (4 CH_{Ar}), 126.5 (2 CH_{Ar}), 80.9 (CMe₃), 33.2 (d, J = 63.5 Гц, CH₂), 28.4 (3 CH₃). ³¹P ЯМР (122 МГц, CDCl₃) δ 33.52. HRMS: Рассчитано для [M+H]⁺ (C₃₁H₃₂N₂O₃P): 511.2145, найдено: 511.2152.

трет-Бутил

2-(1-(3,4-диметилфенил)-2-

(дифенилфосфорил)этилиден)гидразинкарбоксилат (18s)

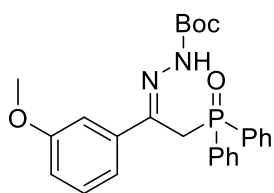


Получено согласно общей методике из 85 мг бромгидразона **1s** (0.25 ммоль). Выход: 85 мг (74 %). Белые кристаллы. Т.пл. 195–196 °С (EtOAc). Z-изомер. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 10.89 (s, 1H, NH), 7.76–7.62 (m, 4H, Ar), 7.44 (m, 6H, Ar), 7.13–6.77 (m, 3H, Ar), 3.77 (d, J = 14.6 Гц, 2H, CH₂), 2.13 (s, 3H, CH₃), 2.05 (s, 3H, CH₃), 1.56 (s, 9H, t-Bu). ¹³C {¹H} ЯМР (76 МГц, DEPT, CDCl₃) δ 154.8 (C=O), 145.1 (d, J = 9.9 Гц, C=N), 137.7 (C_{Ar}), 136.2 (C_{Ar}), 135.5 (d, J = 3.0 Гц, C_{Ar}), 132.7 (d, J = 2.8 Гц, 2 CH_{Ph}), 131.2 (d, J = 9.8 Гц, 4 CH_{Ph}), 130.8 (d, J = 101.2 Гц, 2 C–P), 129.2 (CH_{Ar}), 128.9 (d, J = 12.2 Гц, 4 CH_{Ph}), 127.9 (CH_{Ar}), 123.9 (CH_{Ar}), 33.5 (d, J = 63.9 Гц, CH₂), 80.9 (CMe₃), 28.5 (3 CH₃), 19.7 (CH₃), 19.6 (CH₃). ³¹P ЯМР (122 МГц, CDCl₃) δ 33.51. HRMS: Рассчитано для [M+H]⁺ (C₂₇H₃₂N₂O₃P): 463.2145, найдено: 463.2139. Элементный анализ. Рассчитано для C₂₇H₃₁N₂O₃P: C, 70.11 %; H, 6.76 %; N, 6.06 %. Найдено: C, 70.17 %; H, 6.25 %; N, 5.87 %.

трет-Бутил

2-(2-(дифенилфосфорил)-1-(3-

метоксифенил)этилиден)гидразинкарбоксилат (18t)



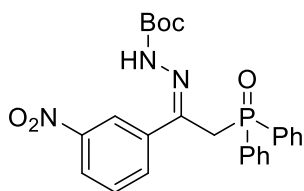
Получено согласно общей методике из 86 мг бромгидразона **1t** (0.25 ммоль). Выход: 53 мг (60 %). Белые кристаллы. Т.пл. 206–208 °С (EtOAc). Смесь Z/E-изомеров (соотношение 12 : 1). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃, Z-изомер) δ 10.97 (s, 1H, NH), 7.76–7.66 (m, 4H, Ar), 7.59–7.34

(m, 6H, Ar), 7.12–6.68 (m, 4H, Ar), 3.82 (d, J = 14.7 Гц, 2H, CH₂), 3.70 (s, 3H, OCH₃), 1.58 (s, 9H, t-Bu). ¹³C{¹H} ЯМР (76 МГц, DEPT, CDCl₃, Z-изомер) δ 159.4 (=C–O), 154.6 (C=O), 144.7 (d, J = 9.9 Гц, C=N), 139.6 (d, J = 3.1 Гц, C_{Ar}), 132.7 (d, J = 2.8 Гц, 2 CH_{Ph}), 131.1 (d, J = 9.8 Гц, 4 CH_{Ph}), 130.6 (d, J = 101.3 Гц, 2 C–P), 128.9 (CH_{Ar}), 128.9 (d, J = 12.2 Гц, 4 CH_{Ph}), 119.0 (CH_{Ar}), 115.3 (CH_{Ar}), 111.7 (CH_{Ar}), 80.9 (CMe₃), 55.4 (OCH₃), 33.8 (d, J = 63.5 Гц, CH₂–P), 28.5 (3 CH₃). ³¹P ЯМР (122 МГц, CDCl₃, Z-изомер) δ 33.49. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃, E-изомер, характеристические сигналы) δ 4.15 (d, J = 15.3 Гц, 2H, CH₂). ³¹P ЯМР (121.49 МГц, CDCl₃, E-изомер) δ 26.96. HRMS: Рассчитано для [M+H]⁺ (C₂₆H₃₀N₂O₄P): 465.1938, найдено: 465.1943.

трет-Бутил

2-(2-(дифенилфосфорил)-1-(3-

нитрофенил)этилиден)гидразинкарбоксилат (18u)



Получено согласно общей методике из 90 мг бромгидразона **1u** (0.25 ммоль). Выход: 91 мг (63 %). Белые кристаллы. Т.пл. 204–206 °С (EtOAc). Смесь Z/E-изомеров (соотношение 20 : 1). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃, Z-изомер) δ 11.01 (s, 1H, NH), 8.10–7.20 (m, 14H, Ar),

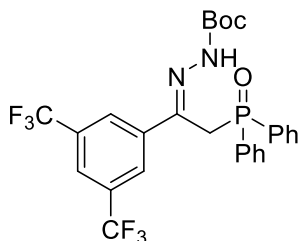
3.87 (d, J = 14.4 Гц, 2H, CH₂), 1.59 (s, 9H, t-Bu). ¹³C{¹H} ЯМР (76 МГц, DEPT, CDCl₃, Z-изомер) δ 154.4 (C=O), 147.9 (C–NO₂), 142.1 (C=N), 139.5 (d, J = 2.9 Гц, C_{Ar}), 133.1 (d, J = 2.8 Гц, 2 CH_{Ph}), 132.8 (CH_{Ar}), 131.1 (d, J = 9.9 Гц, 4 CH_{Ph}), 130.1 (d, J = 101.6 Гц, 2 C–P), 129.2 (CH_{Ar}), 129.2 (d, J = 12.3 Гц, 4 CH_{Ph}), 123.6 (CH_{Ar}), 120.8 (CH_{Ar}), 81.6 (CMe₃), 33.2 (d, J = 63.5 Гц, CH₂), 28.4 (3 CH₃). ³¹P ЯМР (122 МГц, CDCl₃, Z-изомер) δ 33.15. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃, E-изомер, характеристические сигналы) δ 8.86 (br s, 1H, NH), 4.20 (d, J = 15.2 Гц, 2H, CH₂). ³¹P ЯМР (121.49 МГц, CDCl₃, E-изомер) δ 26.44. HRMS: Рассчитано для [M+H]⁺ (C₂₅H₂₇N₃O₅P): 480.1682, найдено: 480.1670. ИК (тонкая пленка, характеристические

полосы): ν 3195 (s, br, NH), 2979 (m, CH), 2927 (m, CH), 1730 (s, C=O), 1530 (s, NO₂), 1350 (s, sh), 1248 (m, sh, P–O), 1152 (s, sh, P–O) см⁻¹.

трет-Бутил

2-(1-(3,5-бис(трифторметил)фенил)-2-

(дифенилфосфорил)этилиден)гидразинкарбоксилат (18x)



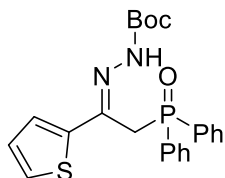
Получено согласно общей методике из 112 мг бромгидразона **1x** (0,25 ммоль). Выход: 104 мг (73 %). Белые кристаллы. Т.пл. 159–162 °C (EtOAc). Z-изомер. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 11.04 (s, 1H, NH), 7.77–7.39 (m, 13H, Ar), 3.85 (d, J = 14.3 Гц, 2H, CH₂), 1.59 (s, 9H, t-Bu). ¹³C ЯМР (76 МГц, DEPT, CDCl₃) δ 154.3 (C=O), 141.8 (d, J = 8.3

Гц, C=N), 140.0 (d, J = 3.0 Гц, C_{Ar}), 133.2 (d, J = 2.9 Гц, 2 CH_{Ph}), 131.4 (q, J = 33.4 Гц, 2 C–CF₃), 131.0 (d, J = 9.9 Гц, 4 CH_{Ph}), 130.0 (d, J = 101.7 Гц, 2 C–P), 129.1 (d, J = 12.2 Гц, 4 CH_{Ph}), 126.4 (m, 2 CH_{Ar}), 123.0 (q, J = 272.9 Гц, 2 CF₃), 122.2 (m, CH_{Ar}), 81.6 (CMe₃), 33.4 (d, J = 63.2 Гц, CH₂), 28.4 (3 CH₃). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃) δ –62.85. ³¹P ЯМР (122 МГц, CDCl₃) δ 33.10. HRMS: Рассчитано для [M+H]⁺ (C₂₇H₂₆F₆N₂O₃P⁺): 571.1579; найдено: 571.1575.

трет-Бутил

2-(2-(дифенилфосфорил)-1-(тиофен-2-

ил)этилиден)гидразинкарбоксилат (18z)



Получено согласно общей методике из 78 мг бромгидразона **1z** (0,25 ммоль). Выход: 42 мг (38 %). Белые кристаллы. Т.пл. 185–187 °C (EtOAc).

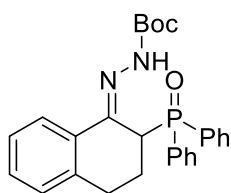
Смесь Z/E-изомеров (соотношение 25:1). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃, Z-изомер) δ 10.84 (s, 1H, NH), 7.83–7.69 (m, 4H, Ph), 7.58–7.38 (m, 6H, Ph),

7.14 (dd, J = 4.7, 1.5 Гц, 1H, тиенил), 6.77–6.65 (m, 2H, тиенил), 3.80 (d, J = 14.1 Гц, 2H, CH₂), 1.57 (s, 9H, t-Bu). ¹³C ЯМР (76 МГц, DEPT, CDCl₃, Z-изомер) δ 154.3 (C=O), 143.3 (d, J = 3.5 Гц, C_{Ar}), 140.6 (d, J = 10.0 Гц, C=N), 132.9 (d, J = 2.9 Гц, 2 CH_{Ph}), 131.1 (d, J = 9.8 Гц, 4 CH_{Ph}), 130.3 (d, J = 101.8 Гц, 2 C_{Ph}), 128.9 (d, J = 12.3 Гц, 4 CH_{Ph}), 127.9 (CH_{Ar}), 126.7 (CH_{Ar}), 125.7 (CH_{Ar}), 81.0 (CMe₃), 33.9 (d, J = 63.9 Гц, CH₂), 28.5 (3 CH₃). ³¹P ЯМР (122 МГц, CDCl₃, Z-изомер) δ 33.26. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃, E-изомер, характеристичные сигналы) δ 8.89 (br s, 1H, NH), 4.07 (d, J = 15.3 Гц, 2H, CH₂). ³¹P ЯМР (122 МГц, CDCl₃, E-изомер) δ 26.84. HRMS: Рассчитано для [M+H]⁺ (C₂₃H₂₆N₂O₃PS⁺): 441.1396; найдено: 441.1409.

трет-Бутил

2-(2-(дифенилфосфорил)-3,4-дигидронафтален-1(2Н)-

илиден)гидразинкарбоксилат (18ac)



Получено согласно общей методике из 74 мг хлоргидразона **1ac** (0,25 ммоль). Выход: 81 мг (70 %). Белые кристаллы. Т.пл. 186–187 °С (EtOAc).

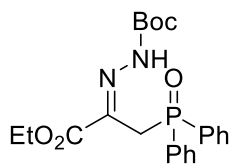
Z-изомер. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 11.05 (s, 1H, NH), 7.85–7.74 (m, 2H), 7.66–7.39 (m, 6H), 7.32–7.21 (m, 2H), 7.18–7.03 (m, 3H), 6.90 (d, J =

7.5 Гц, 1H) (2 Ph и Ar), 4.10 (ddd, J = 21.1, 8.7, 7.3 Гц, 1H, CH–P), 2.70–2.41 (m, 2H, CH₂), 2.15–1.80 (m, 2H, CH₂), 1.55 (s, 9H, t-Bu). ¹³C ЯМР (76 МГц, CDCl₃) δ 154.5 (C=O), 145.3 (d, J = 6.1 Гц, C=N), 138.0 (d, J = 1.6 Гц, C_{Ar}), 134.5 (d, J = 2.0 Гц, C_{Ar}), 132.7 (d, J = 2.8 Гц, CH_{Ph}), 132.6 (d, J = 2.8 Гц, CH_{Ph}), 131.9 (d, J = 9.5 Гц, 2 CH_{Ph}), 131.8 (d, J = 9.5 Гц, 2 CH_{Ph}), 130.2 (d, J = 97.4 Гц, C–P), 129.0 (CH_{Ar}), 128.9 (d, J = 11.9 Гц, 2 CH_{Ph}), 128.3 (d, J = 99.6 Гц, C–P), 128.50 (d, J = 11.7 Гц, 2 CH_{Ph}), 129.0, 126.9 и 126.7 (3 CH_{Ar}), 80.6 (CMe₃), 41.1 (d, J = 63.2 Гц, CH–P), 28.4 (3 CH₃), 27.6 (d, J = 8.9 Гц, CH₂), 25.5 (CH₂). ³¹P ЯМР (122 МГц, CDCl₃) δ 38.76. HRMS: Рассчитано для [M+H]⁺ (C₂₇H₃₀N₂O₃P⁺): 461.1989; найдено: 461.1975.

трет-Бутил

2-(3-(дифенилфосфорил)-1-этокси-1-оксопропан-2-

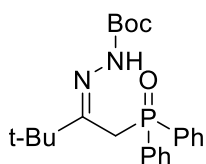
илиден)гидразинкарбоксилат (18g)



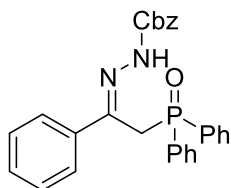
Получено согласно общей методике из 77 мг бромгидразона **1g** (0,25 ммоль). Выход: 62 мг (58 %). Белые кристаллы. Т.пл. 158–161 °С (EtOAc).

Z-изомер. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 11.40 (s, 1H, NH), 7.82–7.72 (m, 4H,

Ph), 7.59–7.42 (m, 6H, Ph), 4.11 (q, J = 7.1 Гц, 2H, O–CH₂), 3.82 (d, J = 14.7 Гц, 2H, CH₂–P), 1.54 (s, 9H, t-Bu), 1.16 (t, J = 7.1 Гц, 3H, CH₃). ¹³C ЯМР (76 МГц, DEPT, CDCl₃) δ 164.5 (d, J = 4.0 Гц, C=O), 152.9 (N–C=O), 134.9 (d, J = 8.8 Гц, C=N), 132.7 (d, J = 2.9 Гц, 2 CH_{Ph}), 130.9 (d, J = 10.0 Гц, 4 CH_{Ph}), 130.4 (d, J = 102.0 Гц, 2 C–P), 128.9 (d, J = 12.3 Гц, 4 CH_{Ph}), 82.1 (CMe₃), 62.2 (CH₂), 31.2 (d, J = 65.4 Гц, CH₂–P), 28.2 (3 CH₃), 14.0 (CH₃). ³¹P ЯМР (122 МГц, CDCl₃) δ 34.17. HRMS: Рассчитано для [M+H]⁺ (C₂₂H₂₈N₂O₅P⁺): 431.1737; найдено: 431.1730. ИК (тонкая плёнка, характеристичные полосы): ν 3160 (s, br, NH), 2981 (m, sh, CH), 1747 (s, C=O), 1710 (s, C=O), 1591 (w), 1535 (m, sh), 1243 (s, sh), 1153 (s, sh, P–O), 751 (s, sh).

трет-Бутил**2-(1-(дифенилфосфорил)-3,3-диметилбутан-2-****илиден)гидразинкарбоксилат (18aa)**

Получено согласно общей методике из 62 мг хлоргидразона **1aa** (0,25 ммоль). Выход: 71 мг (69 %). Белые кристаллы. Т.пл. 192–194 °С (EtOAc). Z-изомер. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 11.14 (s, 1H, NH), 7.72 (ddd, J = 11.8, 8.2, 1.5 Гц, 4H, Ph), 7.62–7.40 (m, 6H, Ph), 3.36 (d, J = 15.4 Гц, 2H, CH₂), 1.53 (s, 9H, t-Bu), 0.79 (s, 9H, t-Bu). ¹³C ЯМР (76 МГц, DEPT, CDCl₃) δ 154.8 (C=O), 151.6 (d, J = 9.5 Гц, C=N), 132.8 (d, J = 2.9 Гц, 2 CH_{Ph}), 131.3 (d, J = 9.6 Гц, 4 CH_{Ph}), 130.9 (d, J = 101.3 Гц, 2 C–P), 128.9 (d, J = 12.1 Гц, 4 CH_{Ph}), 80.3 (CMe₃), 39.0 (d, J = 2.8 Гц, CMe₃), 31.6 (d, J = 64.4 Гц, CH₂P), 28.5 (3 CH₃), 28.0 (3 CH₃). ³¹P ЯМР (122 МГц, CDCl₃) δ 32.76. HRMS: Рассчитано для [M+H]⁺ (C₂₃H₃₂N₂O₃P⁺): 415.2137; найдено: 415.2145.

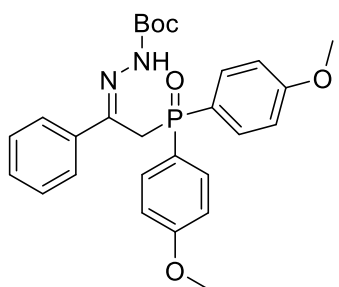
Бензил 2-(2-(дифенилфосфорил)-1-фенилэтилиден)гидразинкарбоксилат (18ad)

Получено согласно общей методике из 87 мг бромгидразона **1ad** (0,25 ммоль). Выход: 84 мг (72 %). Белые кристаллы. Т.пл. 170–173 °С (EtOAc). Смесь Z/E-изомеров (соотношение 50:1). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃, Z-изомер) δ 11.35 (s, 1H, NH), 7.69 (ddd, J = 12.1, 8.3, 1.4 Гц, 4H, Ph), 7.55–7.07 (m, 16H, Ph), 5.32 (s, 2H, CH₂–Ph), 3.84 (d, J = 14.8 Гц, 2H, CH₂P). ¹³C ЯМР (76 МГц, DEPT, CDCl₃, Z-изомер) δ 155.5 (C=O), 146.4 (d, J = 9.5 Гц, C=N), 137.8 (d, J = 2.9 Гц, C_{Ph}), 136.4 (C_{Ph}), 132.7 (d, J = 2.9 Гц, 2 CH_{Ph}), 131.0 (d, J = 9.9 Гц, 4 CH_{Ph}), 130.2 (d, J = 101.6 Гц, 2 C–P), 128.8 (d, J = 12.2 Гц, 4 CH_{Ph}), 129.1, 128.5, 128.4, 128.1 и 126.6 (10 CH_{Ph}), 67.2 (CH₂–Ph), 33.7 (d, J = 62.9 Гц, CH₂–P). ³¹P ЯМР (122 МГц, CDCl₃, Z-изомер) δ 33.82. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃, E-изомер, характеристичные сигналы) δ 8.41 (br s, 1H, NH), 4.15 (d, J = 15.4 Гц, 2H, CH₂–P). ³¹P ЯМР (122 МГц, CDCl₃, E-изомер) δ 28.32. HRMS: Рассчитано для [M+H]⁺ (C₂₈H₂₆N₂O₃P⁺): 469.1665; найдено: 469.1676.

трет-Бутил

2-(2-(бис(4-метоксифенил)фосфорил)-1-

фенилэтилиден)гидразинкарбоксилат (19)

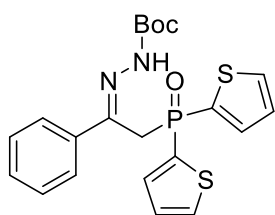


Получено согласно общей методике из бромгидразона **1i** (78 мг, 0.25 ммоль). Выход: 94 мг (76%). Белые кристаллы. Т. пл. 178–180 °С (EtOAc). Z-изомер. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 11.00 (s, 1H, NH), 7.56 (dd, $J = 11.5, 8.5$ Гц, 4H, Ar), 7.30 (d, $J = 7.9$ Гц, 2H, Ar), 7.20–7.03 (m, 3H, Ar), 6.85 (dd, $J = 8.5, 1.9$ Гц, 4H, Ar), 3.75 (s, 6H, 2 OMe), 3.73 (d, $J = 15.1$ Гц, 2H, CH_2), 1.54 (s, 9H, t-Bu). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (76 МГц, CDCl_3) δ 162.9 (d, $J = 2.9$ Гц, 2 $=\text{C}-\text{O}$), 154.6 ($\text{C}=\text{O}$), 145.3 (d, $J = 9.6$ Гц, $\text{C}=\text{N}$), 138.0 (d, $J = 2.9$ Гц, C_{Ph}), 132.9 (d, $J = 11.2$ Гц, 4 CH_{Ar}), 128.7 (CH_{Ph}), 127.9 (2 CH_{Ph}), 126.5 (2 CH_{Ph}), 121.9 (d, $J = 108.1$ Гц, 2 $\text{C}-\text{P}$), 114.3 (d, $J = 13.1$ Гц, 4 CH_{Ar}), 80.6 (CMe_3), 55.4 (2 OMe), 33.9 (d, $J = 64.3$ Гц, CH_2P), 28.3 (3 Me). $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (122 МГц, CDCl_3) δ 33.34. HRMS: Рассчитано для $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_5\text{P}$: 495.2043; найдено: 495.2035. ИК (тонкий слой): ν 3173 (s, br), 2978 (w, sh), 1731 (m), 1597 (s), 1570 (w), 1504 (m), 1367 (w), 1296 (m, sh), 1257 (s), 1168 (s, sh), 1122 (s), 1065 (w), 1027 (w), 886 (w), 830 (w), 806 (m), 755 (s), 694 (w), 667 (w), 610 (m, sh).

трет-Бутил

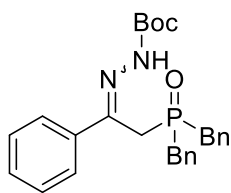
2-(2-(ди(тиофен-2-ил)фосфорил)-1-фенилэтилиден)гидразин-1-

карбоксилат (20)



Получено согласно общей методике из бромгидразона **1i** (78 мг, 0.25 ммоль). Выход: 83 мг (74%). Белые кристаллы. Т. пл. 177–180 °С (EtOAc). Z-изомер. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 10.64 (s, 1H, NH), 7.71 (td, $J = 4.7, 1.1$ Гц, 2H, Ar), 7.62 (ddd, $J = 7.5, 3.6, 1.1$ Гц, 2H, Ar), 7.47–7.36 (m, 2H, Ar), 7.25–7.07 (m, 5H, Ar), 3.85 (d, $J = 15.7$ Гц, 2H, CH_2), 1.56 (s, 9H, t-Bu). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (76 МГц, DEPT, CDCl_3) δ 154.4 ($\text{C}=\text{O}$), 144.0 (d, $J = 10.3$ Гц, $\text{C}=\text{N}$), 137.6 (d, $J = 3.2$ Гц, C_{Ph}), 136.7 (d, $J = 10.4$ Гц, 2 CH_{Ar}), 134.6 (d, $J = 5.3$ Гц, 2 CH_{Ar}), 131.2 (d, $J = 117.4$ Гц, 2 $\text{C}-\text{P}$), 129.0 (CH_{Ph}), 128.7 (d, $J = 14.6$ Гц, 2 CH_{Ar}), 128.0 (2 CH_{Ph}), 126.4 (2 CH_{Ph}), 80.9 (CMe_3), 36.5 (d, $J = 73.1$ Гц, CH_2), 28.4 (3 Me). $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (122 МГц, CDCl_3) δ 20.51. HRMS: Рассчитано для $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3\text{PS}_2$: 447.0960; найдено: 447.0950.

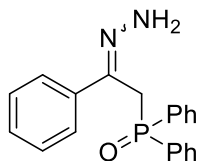
трет-Бутил 2-(2-(дибензилфосфорил)-1-фенилэтилиден)гидразин-1-карбоксилат (21)



Получено согласно общей методике из бромгидразона **1i** (78 мг, 0.25 ммоль). Выход: 52 мг (45%). Белая пена. Смесь Z/E-изомеров (соотношение 2 : 1). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3 , Z-изомер) δ 10.43 (s, 1H, NH), 7.67–7.56 (m, 4H), 7.48–7.17 (m, 11H), 3.21 (d, $J = 13.7$ Гц, 2H, $\text{CH}_2\text{-P}$), 3.09 (m, 4H, 2 CH_2Ph), 1.55 (s, 9H, t-Bu). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (76 МГц, DEPT, CDCl_3 , Z-изомер) δ 154.4 (C=O), 144.3 (C=N), 137.6 (d, $J = 2.9$ Гц, C_{Ph}), 130.5 (d, $J = 7.5$ Гц, 2 C_{Bn}), 129.9 (d, $J = 5.4$ Гц, 4 CH_{Bn}), 129.6 (CH_{Ph}), 129.1 (d, $J = 2.5$ Гц, 4 CH_{Bn}), 128.6 (2 CH_{Ph}), 127.5 (d, $J = 3.0$ Гц, 2 CH_{Bn}), 126.5 (2 CH_{Ph}), 80.8 (CMe_3), 36.2 (d, $J = 60.9$ Гц, 2 CH_2Ph), 29.9 (d, $J = 57.8$ Гц, $\text{CH}_2\text{-P}$), 28.4 (3 Me). $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (122 МГц, CDCl_3 , Z-изомер) δ 45.90. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3 , E-изомер) δ 7.82 (br, 1H, NH), 7.67–7.56, 7.49–7.14 и 7.07–7.01 (3 m, 15H), 3.61–3.32 (m, 4H, 2 CH_2Ph), 2.81 (d, $J = 14.3$ Гц, 2H, $\text{CH}_2\text{-P}$), 1.55 (s, 9H, t-Bu). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (76 МГц, DEPT, CDCl_3 , E-изомер, характерные сигналы) δ 154.4 (C=O), 132.2 (d, $J = 7.8$ Гц, 2 C_{Bn}), 130.0 (d, $J = 5.2$ Гц, CH_{Bn}), 129.8 (CH_{Ph}), 128.8 (d, $J = 2.2$ Гц, 2 CH_{Bn}), 127.0 (d, $J = 2.4$ Гц, 2 CH_{Bn}), 126.6 (2 CH_{Ph}), 36.4 (d, $J = 61.0$ Гц, 2 CH_2Ph), 28.4 (3 Me). $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (122 МГц, CDCl_3 , E-изомер) δ 44.90. HRMS: Рассчитано для $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_3\text{P}$: 463.2145; найдено: 463.2142.

4.3.4. Постмодификации продукта 18i.

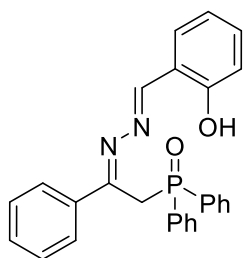
(2-Гидразино-2-фенилэтил)дифенилфосфиноксид (22)



К раствору Вос-гидразона **18i** (0.25 ммоль, 109 мг) в DCM (0.5 мл) добавили TFA (2.5 ммоль, 191 мкл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, затем разбавляли DCM (10 мл) и подвергали стандартной водной обработке с использованием DCM/насыщенного водного раствора NaHCO_3 (10 мл). Органический слой концентрировали в вакууме, получая 75 мг (90%) незащищённого гидразона **22** в виде желтоватой пены. Смесь Z/E-изомеров (соотношение 2 : 1). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3 , Z-изомер) δ 7.78–7.63 и 7.53–7.05 (2 m, 15H, 3 Ph), 6.72 (s, 2H, NH_2), 3.89 (d, $J = 14.5$ Гц, 2H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (76 МГц, DEPT, CDCl_3 , Z-изомер) δ 142.7 (d, $J = 10.1$ Гц, C=N), 138.9 (d, $J = 2.7$ Гц, C_{Ph}), 132.3 (d, $J = 2.8$ Гц, 2 $\text{CH}_{\text{Ph-P}}$), 131.4 (d, $J = 99.8$ Гц, 2 C–P), 131.0 (d, $J = 9.7$ Гц, 4 $\text{CH}_{\text{Ph-P}}$), 128.7 (d, $J = 12.0$ Гц, 4 $\text{CH}_{\text{Ph-P}}$).

P), 128.3 (CH_{Ph}), 128.0 (2 CH_{Ph}), 125.7 (2 CH_{Ph}), 31.9 (d, J = 65.5 Гц, CH₂). ³¹P{¹H} ЯМР (122 МГц, CDCl₃, Z-изомер) δ 32.55. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃, E-изомер) δ 7.90 (d, J = 8.2 Гц, 2H, Ph), 7.78–7.63 и 7.53–7.05 (2 m, 13H, Ph), 6.72 (s, 2H, NH₂), 4.01 (d, J = 15.8 Гц, 2H). ¹³C{¹H} ЯМР (76 МГц, DEPT, CDCl₃, E-изомер) δ 142.7 (d, J = 10.1 Гц, C=N), 136.9 (C_{Ph}), 132.7 (d, J = 101.0 Гц, 2 C–P), 131.8 (d, J = 2.7 Гц, 2 CH_{Ph}-P), 131.1 (d, J = 10.5 Гц, 4 CH_{Ph}-P), 130.5 (CH_{Ph}), 128.3 (d, J = 12.2 Гц, 4 CH_{Ph}-P), 128.0 (2 CH_{Ph}), 127.9 (2 CH_{Ph}), 33.7 (d, J = 61.4 Гц, CH₂). ³¹P{¹H} ЯМР (122 МГц, CDCl₃, E-изомер) δ 27.37. HRMS: Рассчитано для [M+H]⁺ C₂₀H₂₀N₂OP: 335.1308; найдено: 335.1318.

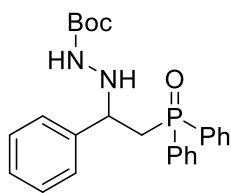
((Z)-2-(((E)-2-Гидроксипбензилиден)гидразоно)-2-фенилэтил)дифенилфосфиноксид (23)



К раствору гидразона **18i** (0.5 ммоль, 167 мг, Z/E = 2 : 1) в EtOH (3 мл) при перемешивании добавили салициловый альдегид (0.6 ммоль, 63 мкл) и AcOH (0.5 ммоль, 29 мкл). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 2 ч, после чего растворитель упаривали в вакууме. Остаток растворяли в EtOAc (50 мл) и промывали насыщенным

водным раствором NaHCO₃ (50 мл). После стандартной водной обработки объединённую органическую фазу сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, получая две фракции: первая содержала 110 мг (50%) продукта **23**, вторая - 51 мг (31%) непрореагировавшего (E)-**18i**. Т. пл. 197–199 °C (CHCl₃). R_f = 0.65 (EtOAc). Один изомер. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃, HMBC, NOESY) δ 11.26 (s, 1H, OH), 8.12 (s, 1H, HC=N), 8.09 (m, 2H, 2 CH_{Ph}), 7.80–7.69 (m, 4H, 4 CH_{Ph}-P), 7.53–7.26 (m, 10H, 6 CH_{Ph}-P, 3 CH_{Ph} и CH_{Ar}), 7.12 (d, J = 7.7 Гц, 1H, CH_{Ar}), 7.03 (d, J = 8.3 Гц, 1H, CH_{Ar}), 6.93 (dd, J = 7.7, 7.5 Гц, 1H, CH_{Ar}), 4.21 (d, J = 15.3 Гц, 2H). ¹³C{¹H} ЯМР (76 МГц, CDCl₃, HMBC) δ 162.9 (d, J = 1.9 Гц, HC=N), 160.4 (d, J = 8.6 Гц, C=N), 159.4 (=C–OH), 136.9 (C_{Ph}), 133.0 (CH_{Ar}), 132.4 (CH_{Ar}), 132.07 (d, J = 2.9 Гц, 2 CH_{Ph}-P), 131.8 (d, J = 100 Гц, 2 C–P), 131.2 (d, J = 9.6 Гц, 4 CH_{Ph}-P), 130.9 (CH_{Ph}), 128.54 (d, J = 12.1 Гц, 4 CH_{Ph}-P), 128.5 (2 CH_{Ph}), 128.3 (2 CH_{Ph}), 119.5 (CH_{Ar}), 118.1 (C_{Ar}), 116.9 (CH_{Ar}), 34.21 (d, J = 60.5 Гц, CH₂). ³¹P{¹H} ЯМР (122 МГц, CDCl₃) δ 26.90. Характерные корреляции NOESY: OH/CH₂P. HRMS: Рассчитано для [M+H]⁺ C₂₇H₂₄N₂O₂P: 439.1570; найдено: 439.1567.

трет-Бутил 2-(2-(дифенилфосфорил)-1-фенилэтил)гидразин-1-карбоксилат (24)



В реакционный сосуд, оснащённый магнитной мешалкой, помещали раствор гидразона **18i** (0.25 ммоль, 109 мг) в MeOH (1 мл) и 10%-Pd/C (54 мг). Сосуд помещали в стальной автоклав, который затем продували водородом и заполняли H₂ до давления 40 бар. После перемешивания реакционной смеси в течение 3 часов при 60 °С автоклав охлаждали до комнатной температуры и медленно сбрасывали давление. Раствор центрифугировали и концентрировали в вакууме, получая 91 мг (83 %) гидразида **24** в виде белой пены. ¹H ЯМР (300 МГц, 333 К, DMSO-d₆) δ 7.89–7.67, 7.61–7.36 и 7.32–7.08 (3 m, 4H, 6H и 5H, 3 Ph), 4.36 (ddd, J = 6.7, 6.7, 6.6 Гц, 1H, CH–N), 3.24 (br s, 1H, NH), 2.89–2.69 (m, 2H, CH₂), 1.31 (s, 9H, 3 Me). ¹³C{¹H} ЯМР (76 МГц, 333 К, DMSO-d₆) δ 155.8 (d, J = 3.2 Гц, C=O), 141.4 (d, J = 8.3 Гц, C_{Ph}–C), 134.3 (d, J = 98.0 Гц, C_{Ph}–P), 132.8 (d, J = 97.4 Гц, C_{Ph}–P), 131.3 (d, J = 2.6 Гц, CH_{Ph}–P), 131.0 (d, J = 2.7 Гц, CH_{Ph}–P), 130.4 (d, J = 9.3 Гц, 2 CH_{Ph}–P), 130.0 (d, J = 9.3 Гц, 2 CH_{Ph}–P), 128.3 (d, J = 11.5 Гц, 2 CH_{Ph}–P), 128.1 (d, J = 11.6 Гц, 2 CH_{Ph}–P), 127.7 (2 CH_{Ph}–C), 127.5 (2 CH_{Ph}–C), 126.9 (CH_{Ph}–C), 78.2 (CMe₃), 58.5 (CH), 35.2 (d, J = 69.3 Гц, CH₂–P), 27.9 (3 Me). ³¹P{¹H} ЯМР (122 МГц, 333 К, DMSO-d₆) δ 28.75. HRMS: Рассчитано для [M+H]⁺ (C₂₅H₃₀N₂O₃P⁺) 437.1989, найдено 437.1982

4.4. Реакция галогенгидразонов с малоновыми эфирами.

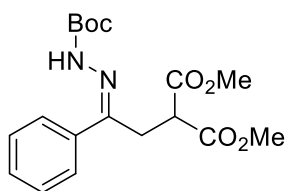
4.4.1. Общая методика оптимизации присоединения малонового эфира.

К раствору трет-бутил-2-(2-бром-1-фенилэтилиден)гидразинкарбоксилата **1i** (62 мг, 0,2 ммоль) в ТГФ (1 мл) при перемешивании добавили диметилмалонат (0,029 мл, 0,25 ммоль), далее добавили основание (0,5 ммоль), в атмосфере аргона. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, а затем перенесли в смесь EtOAc (10 мл) и воды (10 мл). Водный промыли EtOAc (10 мл). Объединенные органические слои промыли насыщенным раствором NaCl (20 мл), сушили (Na₂SO₄) и упаривали в вакууме. Выход продукта **25i** и побочных продуктов определяли методом ¹H ЯМР с внутренним стандартом (дибромметан).

4.4.2. Общая методика для реакции α -галогенгидразонов с малоновыми эфирами.

К суспензии гидрида натрия (100 мг, 2,5 ммоль, 60 % в минеральном масле) в ТГФ (2,5 мл), охлажденном до 0°C, при перемешивании добавляли малоновый эфир (1,25 ммоль) в атмосфере аргона. Смесь выдерживали в течение 10 мин, затем добавляли раствор α -галогенгидразона **1** (0,5 ммоль) в ТГФ (1,5 мл) по каплям в течение 5-10 минут. Смесь перемешивали в течение 1 часа при 0°C, затем давали нагреться до комнатной температуры и выдерживали в течение ночи, периодически встряхивая. Полученную смесь переносили в делительную воронку, содержащую EtOAc (50 мл) и воду (50 мл). Водный слой экстрагировали EtOAc (50 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором NaCl (100 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и упаривали при пониженном давлении. Продукт выделяли путем кристаллизации или колоночной хроматографии на силикагеле (EtOAc/гексан).

Диметил 2-(2-(2-(*tert*-бутоксикарбонил)гидразоно)-2-фенилэтил)малонат (**25i**)

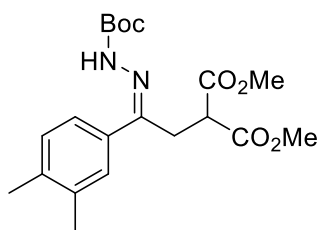


Выход: 78 % (из хлорида), 74 % (из бромида). R_f = 0.28 (гексан/EtOAc = 3 : 1). Бесцветное твердое вещество. Т.пл. 63 – 64 °C. Один изомер с Z-конфигурацией. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7.64 – 7.58 (br s, 1H, NH), 7.55 – 7.42 (m, 3H, m, p-Ph), 7.28 (dd, J = 8.0, 1.6 Гц, 2H, o-Ph),

4.09 (t, J = 7.5 Гц, 1H, CH), 3.76 (s, 6H, 2 OMe), 3.15 (d, J = 7.5 Гц, 2H, CH₂), 1.47 (s, 9H, ^tBu). ¹³C {¹H} ЯМР (75 МГц, DEPT135, CDCl₃) δ 169.7 (2CO₂Me), 152.4 и 149.1 (2 br, C=N и N-C=O), 133.3 (i-Ph), 129.84, 129.75 и 127.1 (o,m,p-Ph), 81.1 (CMe₃), 52.8 (2 OMe), 48.5 (CH), 36.8 (CH₂), 28.4 (CMe₃). ИК (пленка): ν 3209 (m, br, NH), 2979 (m, CH), 2955 (m, CH), 1741 (s, sh, C=O), 1534 (s), 1494 (m), 1457 (m), 1437 (m), 1368 (m), 1272 (s), 1250 (s), 1237 (m), 1158 (s), 1088 (m), 1027 (m), 908 (w), 870 (m), 817 (w), 770 (m), 741 (m), 697 (w), 610 (s) cm⁻¹. HRMS: Рассчитано для [M+H]⁺ (C₁₈H₂₅N₂O₆⁺) 365.1707, найдено 365.1708.

Диметил

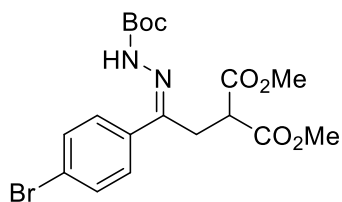
(Z)-2-(2-(2-(*трет*-бутоксикарбонил)гидразоно)-2-(3,4-диметилфенил)этил)малонат (25s)



Выход: 70 %. $R_f = 0.33$ (гексан/EtOAc = 3 : 1). Масло. Один изомер с Z-конфигурацией. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7.71 – 7.52 (br s, 1H, NH), 7.20 (d, $J = 7.6$ Гц, 1H, CH_{Ar}), 6.98 (s, 1H, CH_{Ar}), 6.95 (d, $J = 7.6$ Гц, 1H, CH_{Ar}), 4.02 (t, $J = 7.5$ Гц, 1H, CH), 3.71 (s, 6H, $2\text{CO}_2\text{Me}$), 3.07 (d, $J = 7.5$ Гц, 2H, CH_2), 2.26 (s, 6H, 2 Me), 1.42 (s, 9H, ^tBu). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (76 МГц, DEPT135, CDCl_3) δ 169.6 ($2\text{CO}_2\text{Me}$), 152.3 и 149.4 (2 br, C=N и N-C=O), 138.5 (C_{Ar}), 138.2 (C_{Ar}), 130.7 (CH_{Ar}), 130.6 (C_{Ar}), 127.8 (CH_{Ar}), 124.3 (CH_{Ar}), 80.8 (CMe_3), 52.6 ($2\text{CO}_2\text{Me}$), 48.4 (CH), 36.8 (CH_2), 28.3 (CMe_3), 19.8 (Me), 19.7 (Me). HRMS: Рассчитано для $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_6^+$) 393.2020, найдено 393.2020.

Диметил

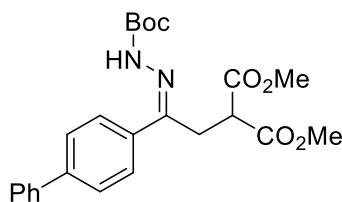
(Z)-2-(2-(2-(4-бромфенил)-2-(2-(*трет*-бутоксикарбонил)гидразоно)этил)малонат (25j)



Выход: 62 %. $R_f = 0.25$ (гексан/EtOAc = 3 : 1). Бесцветное масло. Один изомер с Z-конфигурацией. ^1H ЯМР (300 МГц, HMBC, CDCl_3) δ 7.63 (d, $J = 8.4$ Гц, 2H, 2CH_{Ar}), 7.57 – 7.48 (br s, 1H, NH), 7.16 (d, $J = 8.4$ Гц, 2H, 2CH_{Ar}), 4.06 (t, $J = 7.5$ Гц, 1H, CH), 3.74 (s, 6H, $2\text{CO}_2\text{Me}$), 3.09 (d, $J = 7.5$ Гц, 2H, CH_2), 1.45 (s, 9H, ^tBu). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (76 МГц, HMBC, DEPT135, CDCl_3) δ 169.6 ($2\text{CO}_2\text{Me}$), 152.2 (br, N-C=O), 147.9 (br, C=N), 133.1 (2CH_{Ar}), 132.0 (C_{Ar}), 128.8 (2CH_{Ar}), 124.2 (C_{Ar}), 81.4 (CMe_3), 52.8 ($2\text{CO}_2\text{Me}$), 48.4 (CH), 36.6 (CH_2), 28.3 (CMe_3). HRMS: Рассчитано для $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{BrN}_2\text{O}_6^+$) 445.0793, найдено 445.0806.

Диметил

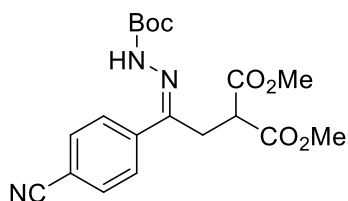
2-(2-([1,1'-бифенил]-4-ил)-2-(2-(*трет*-бутоксикарбонил)гидразоно)этил)малонат (25p)



Выход: 76 %. Бесцветное твердое вещество. Т.пл. 119 – 121 °С. Один изомер с Z-конфигурацией. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7.74 – 7.67 (br s, 1H, NH), 7.73 (d, $J = 8.2$ Гц, 2H, 2CH_{Ar}), 7.66 – 7.60 (m, 2H, 2CH_{Ar}) и 7.54 – 7.35 (m, 5H, 5 CH_{Ar}), 4.12 (t, $J = 7.5$ Гц, 1H, CH), 3.78 (s, 6H, $2\text{CO}_2\text{Me}$), 3.20 (d, $J = 7.5$ Гц, 2H, CH_2), 1.49 (s, 9H, ^tBu). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, DEPTQ, CDCl_3) δ 169.7 ($2\text{CO}_2\text{Me}$), 152.5 и 148.9 (2 br, C=N и N-C=O), 142.7 (C_{Ar}), 140.0

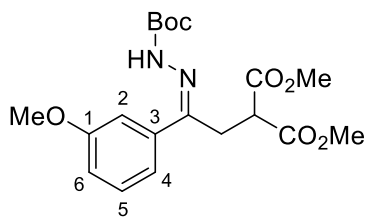
(C_{Ar}), 131.9 (C_{Ar}), 128.4, 128.1, 127.6 и 127.2 (9 CH_{Ar}), 81.2 (CMe₃), 52.8 (2CO₂Me), 48.6 (CH), 36.8 (CH₂), 28.4 (CMe₃). HRMS: Рассчитано для [M+H]⁺ (C₂₄H₂₉N₂O₆⁺) 441.2020, найдено 441.2017.

Диметил 2-(2-(2-(*трет*-бутоксикарбонил)гидразоно)-2-(4-цианофенил)этил)малонат (25r)



Выход: 86 %. Бесцветное твердое вещество. Т.пл. 99 – 100 °С. R_f = 0.59 (гексан/EtOAc = 1 : 1). Z-изомер: ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7.78 (d, J = 8.3 Гц, 2H, 2CH_{Ar}), 7.42 (br s, 1H, NH), 7.41 (d, J = 8.3 Гц, 2H, 2CH_{Ar}), 4.06 (t, J = 7.5 Гц, 1H, CH), 3.72 (s, 6H, 2CO₂Me), 3.07 (d, J = 7.5 Гц, 2H, CH₂), 1.41 (s, 9H, ^tBu). ¹³C {¹H} ЯМР (76 МГц, DEPT135, CDCl₃) δ 169.4 (2CO₂Me), 152.0 (br, N-C=O), 146.7 (br, C=N), 137.8 (C_{Ar}), 133.5 (2CH_{Ar}), 128.1 (2CH_{Ar}), 117.9 и 113.8 (C_{Ar} и C≡N), 81.6 (CMe₃), 52.8 (2CO₂Me), 48.3 (CH), 36.2 (CH₂), 28.2 (CMe₃). E-изомер: ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 9.12 (br s, 1H, NH), 7.87 (d, J = 8.5 Гц, 2H, 2CH_{Ar}), 7.64 (d, J = 8.5 Гц, 2H, 2CH_{Ar}), 3.74 (s, 6H, 2CO₂Me), 3.58 (t, J = 7.1 Гц, 1H, CH), 3.23 (d, J = 7.1 Гц, 2H, CH₂), 1.54 (s, 9H, ^tBu). ИК (KBr): ν 3338 (m, NH), 2980 (m, CH), 2956 (m, CH), 2230 (m, CN), 1743 (s, sh, C=O), 1490 (s), 1436 (m), 1368 (m), 1340 (m), 1290 (m), 1235 (s), 1152 (s), 1106 (w), 1043 (m), 871 (m), 855 (m), 771 (w), 601 (w) cm⁻¹. HRMS: Рассчитано для [M+H]⁺ (C₁₉H₂₄N₃O₆⁺) 390.1660, найдено 390.1664.

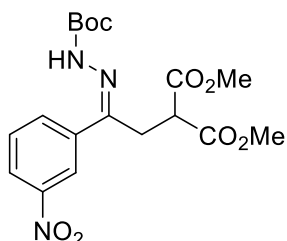
Диметил (Z)-2-(2-(2-(*трет*-бутоксикарбонил)гидразоно)-2-(3-метоксифенил)этил)малонат (25t)



Выход: 70 %. R_f = 0.32 (гексан/EtOAc = 1 : 1). Бесцветное твердое вещество. Т.пл. 83 °С. Один изомер с Z-конфигурацией. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7.67 – 7.60 (br s, 1H, NH), 7.41 (t, J = 7.9 Гц, 1H, 5-H), 6.97 и 6.83 (ddd, J = 7.9, 2.6, 1.0 Гц, 1H и dt, J = 7.9, 1.5 Гц, 1H, 4-H и 6-H), 6.78 (dd, J = 2.6, 1.5 Гц, 1H, 2-H), 4.08 (t, J = 7.5 Гц, 1H, CH), 3.84 (s, 3H, OMe), 3.76 (s, 6H, 2CO₂Me), 3.13 (d, J = 7.5 Гц, 2H, CH₂), 1.47 (s, 9H, ^tBu). ¹³C {¹H} ЯМР (75 МГц, HMBC, DEPT135, CDCl₃) δ 169.7 (2CO₂Me), 160.6 (1-C), 155.1 (br, N-C=O), 149.9 (br, C=N), 134.5 (3-C), 131.0, 119.0, 115.5 и 112.3 (2-C, 4-C, 5-C и 6-C), 81.1 (CMe₃), 55.5 (OMe),

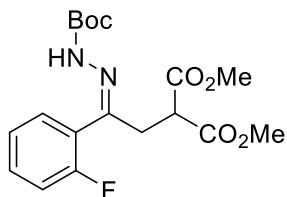
52.8 (2CO₂Me), 48.5 (CH), 36.7 (CH₂), 28.4 (CMe₃). HRMS: Рассчитано для [M+H]⁺ (C₁₉H₂₇N₂O₇⁺) 395.1819, найдено 395.1813.

Диметил (Z)-2-(2-(2-(*трет*-бутоксикарбонил)гидразоно)-2-(3-нитрофенил)этил)малонат (25u)



Выход: 92 %. Бесцветное масло. R_f = 0.35 (гексан/EtOAc = 3 : 1). Один изомер с Z-конфигурацией. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8.30 (ddd, J = 8.1, 2.1, 1.3 Гц, 1H, CH_{Ar}), 8.15 (dd, J = 2.1, 1.6 Гц, 1H, CH_{Ar}), 7.72 (dd, J = 8.1, 7.9 Гц, 1H, CH_{Ar}), 7.63 (ddd, J = 7.9, 1.6, 1.3 Гц, 1H, CH_{Ar}), 7.43 – 7.38 (br s, 1H, NH), 4.10 (t, J = 7.4 Гц, 1H, CH), 3.74 (s, 6H, 2CO₂Me), 3.12 (d, J = 7.5 Гц, 2H, CH₂), 1.43 (s, 9H, ^tBu). ¹³C {¹H} ЯМР (76 МГц, DEPT135, CDCl₃) δ 169.4 (2CO₂Me), 152.1 и 149.1 (2 br, C=N и N-C=O), 138.7 (C_{Ar}), 135.0 (C_{Ar}), 133.3 (CH_{Ar}), 131.1 (CH_{Ar}), 124.7 (CH_{Ar}), 122.4 (CH_{Ar}), 81.7 (CMe₃), 52.9 (2CO₂Me), 48.4 (CH), 36.5 (CH₂), 28.3 (CMe₃). ИК (пленка): ν 3313 (br, NH), 2980 (m, CH), 2955 (m, CH), 1743 (s, C=O), 1532 (s, NO₂), 1490 (s), 1367 (m, sh), 1351 (s, NO₂), 1237 (s), 1155 (s), 1117 (m), 1022 (m), 912 (m), 863 (w), 811 (w), 736 (m), 610 (m) cm⁻¹. HRMS: Рассчитано для [M+H]⁺ (C₁₈H₂₄N₃O⁺) 410.1558, найдено 410.1566.

Диметил (Z)-2-(2-(2-(*трет*-бутоксикарбонил)гидразоно)-2-(2-фторфенил)этил)малонат (25v)

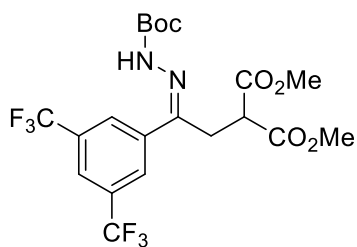


Выход: 63 %. Бесцветное масло. R_f = 0.27 (гексан/EtOAc = 3 : 1). Один изомер с Z-конфигурацией. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7.50 – 7.41 (m, 2H, NH и CH_{Ar}), 7.31 – 7.15 (m, 3H, 3 CH_{Ar}), 4.06 (t, J = 7.5 Гц, 1H, CH), 3.73 (s, 6H, 2CO₂Me), 3.14 (d, J = 7.5 Гц, 2H, CH₂), 1.45 (s, 9H, ^tBu). ¹³C {¹H} ЯМР (75 МГц, DEPT135, CDCl₃) δ 169.4 (2CO₂Me), 158.7 (d, J = 249.8 Гц, C-F), 152.1 (br, N-C=O), 143.8 (d, J = 7.5 Гц, C=N), 132.0 (d, J = 7.9 Гц, CH_{Ar}), 129.2 (d, J = 3.7 Гц, CH_{Ar}), 125.4 (d, J = 3.5 Гц, CH_{Ar}), 120.5 (d, J = 17.8 Гц, C_{Ar}), 116.9 (d, J = 21.0 Гц, CH_{Ar}), 81.3 (CMe₃), 52.7 (2CO₂Me), 48.5 (CH), 36.2 (CH₂), 28.3 (CMe₃). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃) δ -112.4. HRMS: Рассчитано для [M+H]⁺ (C₁₈H₂₄FN₂O₆⁺) 383.1613, найдено 383.1612.

Диметил

2-(2-(3,5-бис(трифторметил)фенил)-2-(2-(*трет*-

бутоксикарбонил)гидразоно)этил)малонат (25х)



Выход: 79 %. $R_f = 0.35$ (гексан/ЕtОAc = 3 : 1). Бесцветное масло.

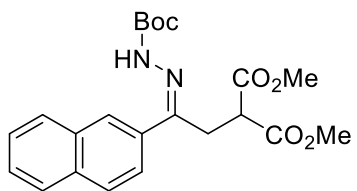
Один изомер с Z-конфигурацией, изомеризуется при комнатной температуре. Z-изомер: ^1H ЯМР (300 МГц, HMBC, CDCl_3) δ 7.96 (s, 1H, CH_{Ar}), 7.74 (s, 2H, 2CH_{Ar}), 7.34 (br s, 1H, NH), 4.12 (t, $J = 7.5$ Гц, 1H, CH), 3.75 (s, 6H, $2\text{CO}_2\text{Me}$), 3.11 (d, $J = 7.5$ Гц, 2H, CH_2),

1.45 (s, 9H, ^tBu). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (76 МГц, HMBC, DEPTQ, CDCl_3) δ 169.4 ($2\text{CO}_2\text{Me}$), 152.1 (br, N-C=O), 145.4 (br, C=N), 135.8 (C_{Ar}), 133.4 (q, $J = 34.0$ Гц, 2 $\text{F}_3\text{C}-\text{C}_{\text{Ar}}$), 127.7 (2CH_{Ar}), 123.9 (m, CH_{Ar}), 122.8 (q, $J = 273$ Гц, 2CF_3), 81.9 (CMe_3), 52.9 ($2\text{CO}_2\text{Me}$), 48.3 (CH), 36.6 (CH_2), 28.3 (CMe_3). ^{19}F ЯМР (282 МГц, CDCl_3) δ -62.9. E-изомер: ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 9.18 (s, 1H, NH), 8.26 – 8.17 (m, 2H, 2CH_{Ar}), 7.91 – 7.78 (m, 1H, CH_{Ar}), 3.77 (s, 6H, $2\text{CO}_2\text{Me}$), 3.57 (t, $J = 6.8$ Гц, 1H, CH), 3.29 (d, $J = 6.8$ Гц, 2H, CH_2), 1.56 (s, 9H, ^tBu). HRMS: Рассчитано для $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_6^+$) 501.1455, найдено 501.1450.

Диметил

(Z)-2-(2-(2-(*трет*-бутоксикарбонил)гидразоно)-2-(нафталин-2-

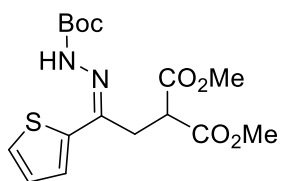
ил)этил)малонат (25у)



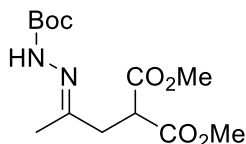
Выход: 79 %. $R_f = 0.14$ (гексан/ЕtОAc = 5 : 1). Бесцветное масло.

Один изомер с Z-конфигурацией. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7.99 (d, $J = 8.4$ Гц, 1H), 7.94 – 7.86 (m, 2H), 7.82 – 7.76 (m, 1H), 7.64 – 7.55 (m, 2H) и 7.37 (dd, $J = 8.4, 1.7$ Гц, 1H) (7 CH_{Ar}), 7.69 (br s, 1H, NH), 4.15 (t, $J = 7.5$ Гц, 1H, CH), 3.77 (s, 6H, $2\text{CO}_2\text{Me}$), 3.25 (d, $J = 7.5$ Гц, 2H, CH_2),

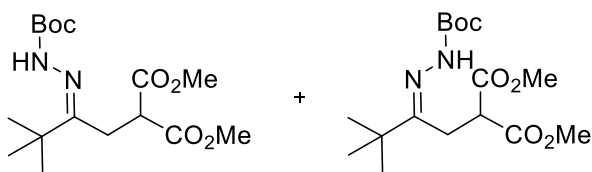
1.46 (s, 9H, ^tBu). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, DEPT135, CDCl_3) δ 169.7 ($2\text{CO}_2\text{Me}$), 152.4 и 149.2 (2 br, C=N и N-C=O), 133.5, 133.3 и 130.6 (3 C_{Ar}), 129.8, 128.4, 128.0, 127.5, 127.2, 126.8 и 124.0 (9 CH_{Ar}), 81.1 (CMe_3), 52.8 ($2\text{CO}_2\text{Me}$), 48.6 (CH), 36.9 (CH_2), 28.3 (CMe_3). HRMS: Рассчитано для $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_6^+$) 415.1864, найдено 415.1868.

Диметил**(Z)-2-(2-(2-(*трет*-бутоксикарбонил)гидразоно)-2-(тиофен-2-****ил)этил)малонат (25z)**

Выход: 57 %. $R_f = 0.25$ (гексан/EtOAc = 3 : 1). Бесцветное твердое вещество. Т.пл. 72 – 74 °С. Один изомер с Z-конфигурацией. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8.19 – 8.08 (m, 1H, NH), 7.52 (d, $J = 5.0$ Гц, 1H, CH_{Thio}), 7.28 (d, $J = 4.0$ Гц, 1H, CH_{Thio}), 7.16 (dd, $J = 5.0, 4.0$ Гц, 1H, CH_{Thio}), 4.07 (t, $J = 7.5$ Гц, 1H, CH), 3.76 (s, 6H, $2\text{CO}_2\text{Me}$), 3.22 (d, $J = 7.5$ Гц, 2H, CH_2), 1.48 (s, 9H, ^tBu). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (76 МГц, DEPT135, CDCl_3) δ 169.6 ($2\text{CO}_2\text{Me}$), 152.5 и 141.2 ($\text{C}=\text{N}$ и $\text{N}-\text{C}=\text{O}$), 132.7 (C_{Thio}), 128.3 (CH_{Thio}), 128.2 (CH_{Thio}), 127.9 (CH_{Thio}), 81.3 (CMe_3), 52.8 ($2\text{CO}_2\text{Me}$), 48.7 (CH), 37.2 (CH_2), 28.3 (CMe_3). HRMS: Рассчитано для $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}^+$) 371.1271, найдено 371.1264.

Диметил (Z)-2-(2-(2-(*трет*-бутоксикарбонил)гидразоно)пропил)малонат (25a)

Выход: 66 %. $R_f = 0.2$ (гексан/EtOAc = 3 : 1). Бесцветное твердое вещество. Т.пл. 118 – 121 °С. Один изомер с Z-конфигурацией. ^1H ЯМР (300 МГц, HMBC, CDCl_3) δ 7.46 (br s, 1H, NH), 3.98 (t, $J = 7.5$ Гц, 1H, CH), 3.73 (s, 6H, $2\text{CO}_2\text{Me}$), 2.87 (d, $J = 7.5$ Гц, 2H, CH_2), 1.80 (s, 3H, Me), 1.47 (s, 9H, ^tBu). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, HMBC, DEPT135, CDCl_3) δ 169.8 ($2\text{CO}_2\text{Me}$), 152.7 (br, $\text{N}-\text{C}=\text{O}$), 147.8 (br, $\text{C}=\text{N}$), 80.9 (CMe_3), 52.7 ($2\text{CO}_2\text{Me}$), 48.3 (CH), 37.0 (CH_2), 28.4 (CMe_3), 15.7 (Me). HRMS: Рассчитано для $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_6^+$) 303.1551, найдено 303.1560.

Диметил-2-(2-(2-(*трет*-бутоксикарбонил)гидразоно)-3,3-диметилбутил)малонат (25aa)

Выход: 53 %. Бесцветное твердое вещество. Т.пл.

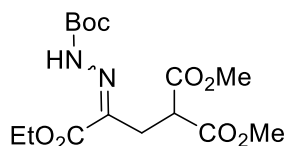
124 – 126 °С. Смесь изомеров, соотношение Z/E

= 5 : 1. Z-изомер: ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8.01

– 7.82 (m, 1H, NH), 3.95 (t, $J = 7.4$ Гц, 1H, CH), 3.70 (s, 6H, $2\text{CO}_2\text{Me}$), 2.85 (d, $J = 7.4$ Гц, 2H, CH_2), 1.45 (s, 9H, ^tBu), 1.24 (s, 9H, ^tBu). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (76 МГц, DEPT135, CDCl_3) δ 170.3 ($2\text{CO}_2\text{Me}$), 153.3 и 152.2 (2 br, $\text{C}=\text{N}$ и $\text{N}-\text{C}=\text{O}$), 80.8 ($\text{O}-\text{CMe}_3$), 52.5 ($2\text{CO}_2\text{Me}$), 48.7 (CH), 36.4 (CMe_3), 33.9 (CH_2), 28.3 (CMe_3), 27.9 (CMe_3). E-изомер: ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3 , характерные сигналы) δ 8.55 – 8.43 (m, 1H, NH), 3.75 (s, 6H, $2\text{CO}_2\text{Me}$), 3.48 (t, $J = 6.4$ Гц,

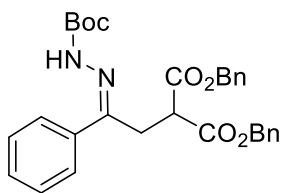
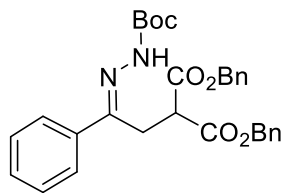
1H, CH), 1.47 (s, 9H, ^tBu), 1.11 (s, 9H, ^tBu). ¹³C{¹H} ЯМР (76 МГц, DEPT135, CDCl₃, характерные сигналы) δ 169.9 (2CO₂Me), 80.6 (O-CMe₃), 53.4 (2CO₂Me), 49.2 (CH), 39.1 (CMe₃), 28.4 (CMe₃), 28.2 (CMe₃), 24.7 (CH₂). HRMS: Рассчитано для [M+H]⁺ (C₁₆H₂₉N₂O₆⁺) 345.2020, найдено 345.2025.

3-Этил 1,1-диметил 3-(2-(*трет*-бутоксикарбонил)гидразоно)пропан-1,1,3-трикарбоксилат (25g)



Выход: 76 %. R_f = 0.31 (гексан/EtOAc = 1 : 1). Бесцветное масло. Смесь двух изомеров 1 : 1. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 9.30 и 9.28 (2 br s, 1H, NH), 4.27 и 4.20 (2 q, J = 7.1 Гц и J = 7.0 Гц, 2H, OCH₂CH₃), 3.86 и 3.81 (2 t, J = 7.3 Гц и J = 7.3 Гц, 1H, CH), 3.81 и 3.75 (2 s, 6H, 2CO₂Me), 3.00 (d, J = 7.3 Гц, 2H, CH₂), 1.53 (s, 9H, ^tBu), 1.36 (2 t, J = 7.1 Гц и J = 7.0 Гц, 3H, OCH₂CH₃). ¹³C{¹H} ЯМР (76 МГц, DEPT135, CDCl₃) δ 169.5 и 169.0 (C=O), 164.9 и 164.4 (C=O), 152.0 (N-C=O), 139.0 и 138.8 (C=N), 82.4 (CMe₃), 62.6 и 62.1 (OCH₂CH₃), 53.4, 53.3 и 52.8 (2CO₂Me), 49.2 и 49.0 (CH), 28.13 и 28.11 (CMe₃), 25.3 (CH₂), 14.2 и 14.0 (OCH₂CH₃). HRMS: Рассчитано для [M+H]⁺ (C₁₅H₂₅N₂O₈⁺) 361.1605, найдено 361.1607.

Дибензил-2-(2-(2-(*трет*-бутоксикарбонил)гидразоно)-2-фенилэтил)малонат (28)

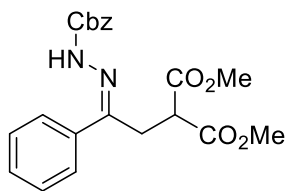


Выход: 68 %. R_f = 0.36 (гексан/EtOAc = 3 : 1). Масло. Смесь изомеров, соотношение Z/E = ca. 6 : 1. Z-изомер: ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7.72 – 7.58 (br s, 1H, NH), 7.54 –

7.17 (m, 15H, o,m,p-Ph), 5.21 (d, J = 12.4 Гц, 2H, OCH₂), 5.15 (d, J = 12.4 Гц, 2H, OCH₂), 4.22 (t, J = 7.5 Гц, 1H, CH), 3.20 (d, J = 7.5 Гц, 2H, CH₂), 1.49 (s, 9H, ^tBu). ¹³C{¹H} ЯМР (76 МГц, DEPT135, CDCl₃) δ 168.9 (2C=O), 152.4 и 149.1 (2 br, C=N и N-C=O), 135.5 и 133.2 (3 i-Ph), 129.8, 129.7, 128.6, 128.3, 128.2 и 127.0 (3 o,m,p-Ph), 81.1 (CMe₃), 67.3 (2 OCH₂), 48.9 (CH), 36.6 (CH₂), 28.3 (CMe₃). E-изомер: ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7.80 – 7.74 (m, 1H, NH), 7.54 – 7.17 (m, 15H, o,m,p-Ph), 4.71 (s, 4H, 2 OCH₂), 3.75 (t, J = 7.1 Гц, 1H, CH), 3.30 (d, J = 7.1 Гц, 2H, CH₂), 1.60 (s, 9H, ^tBu). ¹³C{¹H} ЯМР (76 МГц, DEPT135, CDCl₃, характерные сигналы) δ 168.8 (2C=O), 135.8 и 134.7 (3 i-Ph), 128.7, 128.6, 128.4, 127.7, 127.0 и 126.4 (3

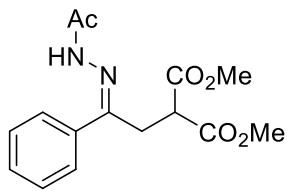
o,m,p-Ph), 81.1 (CMe₃), 68.2 и 65.4 (2 OCH₂), 49.3 (CH), 28.4 (CMe₃), 25.2 (CH₂). HRMS: Рассчитано для [M+H]⁺ (C₃₀H₃₃N₂O₆⁺) 517.2333, найдено 517.2330.

Диметил (Z)-2-(2-(2-((бензилокси)карбонил)гидразоно)-2-фенилэтил)малонат (25ad)



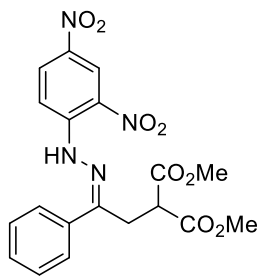
Выход: 73 %. R_f = 0.57 (гексан/EtOAc = 1 : 1). Бесцветное твердое вещество. Т.пл. 82 – 83 °С. Один изомер с Z-конфигурацией. ¹H ЯМР (300 МГц, HMBC, CDCl₃) δ 7.92 – 7.73 (br s, 1H, NH), 7.54 – 7.43 (m, 3H, m,p-Ph), 7.41 – 7.30 (m, 5H, o,m,p-Ph), 7.26 (dd, J = 7.9, 1.8 Гц, 2H, o-Ph), 5.19 (s, 2H, CH₂, OCH₂), 4.07 (t, J = 7.5 Гц, 1H, CH), 3.73 (s, 6H, 2CO₂Me), 3.17 (d, J = 7.5 Гц, 2H, CH₂). ¹³C{¹H} ЯМР (76 МГц, HMBC, DEPT135, CDCl₃) δ 169.5 (2CO₂Me), 153.2 (br, N-C=O), 150.6 (br, C=N), 135.8 (i-Ph), 132.9 (i-Ph), 130.0, 129.8, 128.6, 128.5 и 126.9 (o,m,p-Ph), 67.4 (OCH₂), 52.7 (2CO₂Me), 48.4 (CH), 36.7 (CH₂). Элементный анализ. Для C₂₁H₂₂N₂O₆: C, 63.31; H, 5.57; N, 7.03. Найдено: C, 63.34; H, 5.61; N, 7.08.

Диметил (Z)-2-(2-(2-ацетилгидразоно)-2-фенилэтил)малонат (25af)



Выход: 31 %. R_f = 0.63 (гексан/EtOAc = 3 : 1). Бесцветное твердое вещество. Т.пл. 103 – 104 °С. Один изомер с Z-конфигурацией. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8.33 – 8.27 (br s, 1H, NH), 7.53 – 7.41 (m, 3H, m,p-Ph), 7.20 (dd, J = 7.8, 1.7 Гц, 2H, o-Ph), 4.03 (t, J = 7.4 Гц, 1H, CH), 3.75 (s, 6H, 2CO₂Me), 3.14 (d, J = 7.5 Гц, 2H, CH₂), 2.21 (s, 3H, MeCO). ¹³C{¹H} ЯМР (76 МГц, CDCl₃) δ 172.6 и 169.3 (2CO₂Me и MeCO), 149.6 (C=N), 132.8 (i-Ph), 130.1, 129.8 и 126.8 (o,m,p-Ph), 52.8 (2CO₂Me), 48.3 (CH), 36.5 (CH₂), 20.3 (MeCO). HRMS: Рассчитано для [M+H]⁺ (C₁₅H₁₉N₂O₅⁺) 307.1288, найдено 307.1288.

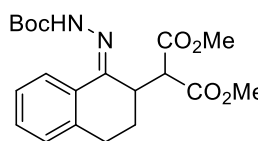
Диметил 2-(2-(2-(2,4-динитрофенил)гидразоно)-2-фенилэтил)малонат (25ah)



Выход: 73 %. Оранжевое твердое вещество. Т.пл. 123 – 125 °С. Смесь изомеров, соотношение Z/E = 3 : 1. Z-изомер: ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 11.23 (br s, 1H, NH), 9.04 (d, J = 2.7 Гц, 1H, CH_{Ar}), 8.32 (dd, J = 9.6, 2.7 Гц, 1H, CH_{Ar}), 7.94 (d, J = 9.6 Гц, 1H, CH_{Ar}), 7.65 – 7.34 (m, 5H, o,m,p-Ph), 4.16 (t, J = 7.4 Гц, 1H, CH), 3.80 (s, 6H, 2CO₂Me), 3.35 (d, J = 7.4 Гц, 2H, CH₂). ¹³C{¹H} ЯМР (76 МГц, DEPT135, CDCl₃) δ 169.3 (2C=O), 155.2 (C=N), 145.0 (C_{Ar}), 138.1 (C_{Ar}), 132.8 (i-Ph), 129.1 (C_{Ar}), 130.9, 130.1, 126.7, 123.5 и 116.2 (3 CH_{Ar} и o,m,p-Ph),

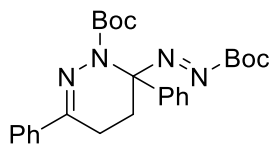
53.0 (2CO₂Me), 48.6 (CH), 37.0 (CH₂). Е-изомер: ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃, избранные сигналы) δ 11.89 (br s, 1H, NH), 9.16 (d, J = 2.6 Гц, 1H, CH_{Ar}), 8.32 (dd, J = 9.6, 2.6 Гц, 1H, CH_{Ar}), 8.06 (d, J = 9.6 Гц, 1H, CH_{Ar}), 7.82 – 7.76 и 7.51 – 7.44 (2 m, 5H, o,m,p-Ph), 3.47 (d, J = 7.5 Гц, 2H). ¹³C{¹H} ЯМР (76 МГц, DEPT135, CDCl₃, избранные сигналы) δ 168.6 (2C=O), 145.4, 138.5, 135.3 (2C_{Ar} и i-Ph), 130.6, 130.0, 129.1, 126.9, 117.0 (CH_{Ar} и o,m,p-Ph), 48.9 (CH), 26.2 (CH₂). HRMS: Рассчитано для [M+Na]⁺ (C₁₉H₁₈N₄O₈Na⁺) 453.1017, найдено 453.1006.

Диметил 2-(1-(2-(*трет*-бутоксикарбонил)гидразоно)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)малонат (25ac)



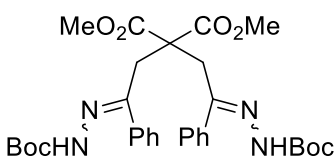
Выход: 55 %. Желтое твердое вещество. Т.пл. 134 – 137 °С. Один изомер. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 9.17 (br s, 1H, NH), 8.00 (dd, J = 7.6, 1.5 Гц, 1H, CH_{Ar}), 7.26 (dd, J = 7.6, 1.5 Гц, 1H, CH_{Ar}), 7.18 (td, J = 7.6, 1.5 Гц, 1H, CH_{Ar}), 7.10 (dd, J = 7.6, 1.5 Гц, 1H, CH_{Ar}), 3.82 (s, 3H, CO₂Me), 3.77 (m, 1H, CH), 3.66 (d, J = 11.1 Гц, 1H, CHCO₂Me), 3.65 (s, 3H, CO₂Me), 3.06 и 2.78 (2 m, 1H и 1H, CH₂), 2.13 – 1.87 (m, 2H, CH₂), 1.57 (s, 9H, ^tBu). ¹³C{¹H} ЯМР (76 МГц, DEPT135, CDCl₃) δ 169.4 и 168.1 (2C=O), 153.8 (C=N), 148.9 (br, N-C=O), 136.5 (C_{Ar}), 131.6 (C_{Ar}), 129.5 (CH_{Ar}), 128.6 (CH_{Ar}), 127.0 (CH_{Ar}), 126.5 (CH_{Ar}), 81.0 (CMe₃), 53.3 (CO₂Me), 53.2 (CO₂Me), 51.7 (CH), 32.6 (CH), 28.4 (CMe₃), 25.7 и 23.9 (2CH₂). HRMS: Рассчитано для [M+Na]⁺ (C₂₀H₂₆N₂O₆Na⁺) 413.1683, найдено 413.1678.

***трет*-Бутил-6-((*трет*-бутоксикарбонил)дiazенил)-3,6-дифенил-5,6-дигидропиридазин-1(4H)-карбоксилат (26)**



Желтое твердое вещество. Т.пл. 143 – 144 °С. R_f = 0.63 (гексан/EtOAc = 3 : 1). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7.88 – 7.76, 7.75 – 7.64 и 7.45 – 7.27 (3 m, 2H, 2H и 6H), 2.69 – 2.58 (m, 2H, CH₂), 2.29 – 2.02 (m, 2H, CH₂), 1.60 (s, 9H, ^tBu), 1.08 (s, 9H, ^tBu). ¹³C{¹H} ЯМР (76 МГц, DEPT135, CDCl₃) δ 161.4 (C=N), 151.5, 146.8, 144.5 и 137.1 (2 N-C=O и 2 i-Ph), 129.2, 128.6, 128.4, 127.4, 125.7 и 124.9 (o,m,p-Ph), 86.4, 85.7 и 81.9 (2CMe₃ и N-C-N), 32.7 (CH₂), 28.0 и 27.6 (2CMe₃), 17.9 (CH₂). HRMS: Рассчитано для [M+H]⁺ (C₂₆H₃₃N₄O₄) 465.2496, найдено 465.2492.

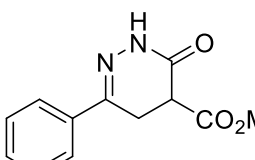
Диметил 2-((E)-2-(2-(*трет*-бутоксикарбонил)гидразоно)-2-фенилэтил)-2-((Z)-2-(2-(*трет*-бутоксикарбонил)гидразоно)-2-фенилэтил) малонат (27)



Желтоватое масло. $R_f = 0.18$ (гексан/EtOAc = 3 : 1). Смесь изомеров, соотношение E,Z/E,E = 3 : 1. E,Z-изомер: ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 9.48 – 9.18 (br s, 2H, 2 NH), 7.67 – 7.59, 7.53 – 7.40, 7.36 – 7.24, 7.21 – 7.15 (4 m, 10H, 2 Ph), 3.93 (s, 2H, CH_2), 3.44 (s, 6H, 2 OMe), 3.11 (s, 2H, CH_2), 1.56 (s, 9H, ^tBu), 1.51 (s, 9H, ^tBu). ^{13}C { ^1H } ЯМР (76 МГц, CDCl_3 , характерные сигналы) δ 170.3 (2C=O), 153.0 (2C=N), 81.0 (2CMe₃), 56.0 (C), 52.8 (2CO₂Me), 39.4 (CH_2), 30.2 (CH_2), 28.5 (2CMe₃). E,E-изомер: ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3 , характерные сигналы) δ 3.54 (s, 6H, 2 OMe), 3.53 – 3.48 (br s, 4H, 2CH₂), 1.47 (s, 18H, 2 ^tBu). ^{13}C { ^1H } ЯМР (76 МГц, CDCl_3) δ 170.6 (2C=O), 154.2 (2C=N), 81.8 (2CMe₃), 55.3 (C), 52.8 (2CO₂Me), 29.8 (2CH₂), 28.4 (2CMe₃). Оба изомера: ^{13}C { ^1H } ЯМР (76 МГц, CDCl_3) δ 149.7 и 147.6 (2 br, 2 N-C=O), 138.2, 133.5, 132.9 (2 i-Ph), 130.2, 129.7, 129.5, 129.5, 129.0, 128.2, 127.6, 127.3 и 126.8 (2 o,m,p-Ph). HRMS: Рассчитано для $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ($\text{C}_{31}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_8\text{Na}^+$) 619.2738, найдено 619.2759.

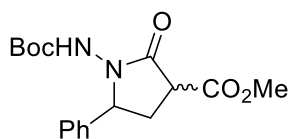
4.4.3. Постпревращения продуктов 25.

Метил 3-оксо-6-фенил-2,3,4,5-тетрагидропиридазин-4-карбоксилат (29)



К раствору гидразона **1i** (100 мг, 0,27 ммоль) в CH_2Cl_2 (0,55 мл) добавили трифторуксусную кислоту (0,21 мл, 2,8 ммоль). Смесь перемешивали при rt в течение ночи. Летучие вещества упарили, полученное твердое вещество высушивали до постоянной массы. Выход: 99 %. Бесцветное твердое вещество. Т.пл. 168 – 170 °С (лит.² 173 °С). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8.94 – 8.80 (br s, 1H, NH), 7.80 – 7.66 и 7.53 – 7.34 (2 m, 2H и 3H, o,m,p-Ph), 3.80 (s, 3H, CO₂Me), 3.64 (dd, $J = 8.5, 7.0$ Гц, 1H, CH), 3.45 (dd, $J = 16.9, 8.5$ Гц, 1H, CH₂), 3.12 (dd, $J = 16.9, 7.0$ Гц, 1H, CH₂). ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 7.81 – 7.67 и 7.46 – 7.38 (2 m, 2H и 3H, o,m,p-Ph), 3.71 (dd, $J = 8.8, 7.4$ Гц, 1H, CH), 3.65 (s, 3H, CO₂Me), 3.29 – 3.12 (m, 2H, CH₂) (NH не наблюдается). ^{13}C { ^1H } ЯМР (76 МГц, DEPT135, DMSO- d_6) δ 169.5 и 163.1 (2C=O), 150.0 (C=N), 135.7 (i-Ph), 129.9, 128.9 и 126.1 (o,m,p-Ph), 52.8 (CO₂Me), 43.0 (CH), 25.4 (CH₂). HRMS: Рассчитано для $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_3^+$) 233.0921, найдено 233.0928.

Метил-1-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-2-оксо-5-фенилпирролидин-3-карбоксилат (31)

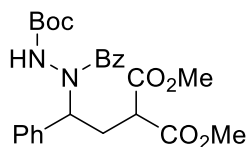


К раствору гидразона **1i** (150 мг, 0,41 ммоль) в ледяной уксусной кислоте (2,0 мл) при перемешивании добавляли NaBH_3CN (26 мг, 0,42 ммоль) при комнатной температуре. После перемешивания в течение 1,5 ч добавляли еще одну порцию NaBH_3CN (52 мг, 0,84 ммоль), смесь выдерживали в течение ночи, периодически встряхивая. Затем смесь выливали в разделительную воронку, содержащую EtOAc (10 мл) и насыщенный раствор Na_2CO_3 (10 мл). Водный слой экстрагировали EtOAc (2×10 мл), объединенные органические слои промывали насыщенным раствором Na_2CO_3 (2×10 мл), вода (20 мл) и насыщенным раствором NaCl (20 мл), сушили над Na_2SO_4 и упаривали. Остаток разделяли колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/EtOAc = 5/1 $\rightarrow$ 3/1 $\rightarrow$ 1/1) с получением 106 мг (77 %) пирролидинона **31** в виде смеси двух стереоизомеров (соотношение 2: 1). Бесцветная пена. R_f = 0.72 (гексан/EtOAc = 1 : 1). Основной изомер: ^1H ЯМР (300 МГц, COSY, HSQC, CDCl_3) δ 7.45 – 7.23 (m, 5H, Ph), 6.64 – 6.44 (br m, 1H, NH), 4.94 – 4.79 (br m, 1H, CH-Ph), 3.80 (s, 3H, OMe), 3.65 (dd, J = 9.4, 4.6 Гц, 1H, CH), 2.71 (ddd, J = 13.3, 9.4, 7.3 Гц, 1H, CH_2), 2.48 – 2.28 (m, 1H, CH_2), 1.40 (s, 9H, ^tBu). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (76 МГц, DEPT, HSQC, CDCl_3) δ 169.8, 169.7 и 153.9 (3 C=O), 139.0 (i-Ph), 129.0, 128.7 и 127.4 (o,m,p-Ph), 82.1 (CMe_3), 61.3 (CH-Ph), 52.9 (OMe), 46.1 (CH), 30.8 (CH_2), 28.1 (^tBu). Минорный изомер: ^1H ЯМР (300 МГц, COSY, HSQC, CDCl_3) δ 7.45 – 7.23 (m, 5H, Ph), 6.64 – 6.44 (br m, 1H, NH), 5.15 – 4.95 (br m, 1H, CH-Ph), 3.81 (s, 3H, OMe), 3.65 (dd, J = 9.4, 4.6 Гц, 1H, CH), 2.90 (ddd, J = 12.9, 7.8, 4.7 Гц, 1H, CH_2), 2.19 (ddd, J = 13.3, 9.4, 6.7 Гц, 1H, CH_2), 1.40 (s, 9H, ^tBu). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (76 МГц, DEPT, HSQC, CDCl_3) δ 169.7, 169.4 и 153.93 (3 C=O), 139.2 (i-Ph), 129.1, 128.6 и 126.9 (o,m,p-Ph), 81.9 (CMe_3), 62.0 (CH-Ph), 53.0 (OMe), 45.6 (CH), 30.9 (CH_2), 28.1 (^tBu). HRMS: Рассчитано для $[\text{M}+\text{K}]^+$ ($\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_5\text{K}^+$) 373.1160, найдено 373.1156.

Диметил

2-(2-(1-бензоил-2-(*трет*-бутоксикарбонил)гидразинил)-2-

фенилэтил)малонат (32)



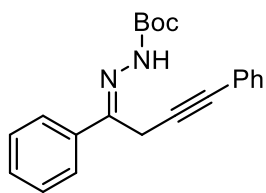
Бесцветная пена. $R_f = 0.22$ (гексан/EtOAc = 3 : 1). Смесь четырех ротамеров в DMSO- d_6 , с соотношением 5.0 : 3.8 : 3.2 : 1.0. ^1H ЯМР (300 МГц, HSQC, 289 К, DMSO- d_6) δ 9.60, 9.45, 9.26 и 9.04 (4 br s, 1H, NH), 7.61 – 7.21 (m, 10H, 2 Ph), 5.67 и 5.60 – 5.48 (dd, $J = 10.4, 5.4$ Гц и m, 1H, CH-N), 3.84 и 3.43 (2 br m, 1H, CH) 3.70, 3.64 и 3.60 (3 s, 6H, 3 OMe), 2.68, 2.47 – 2.38 и 2.27 (ddd, $J = 15.1, 10.4, 4.8$ Гц, m, и ddd, $J = 15.1, 10.1, 5.4$ Гц, 2H, CH_2), 1.14, 0.96, 0.66 (3 s, 9H, ^tBu). ^{13}C { ^1H } ЯМР (76 МГц, DEPT135, HSQC, 330 К, DMSO- d_6) δ 171.80, 170.82, 168.8 и 168.7 (4 br, 2CO₂Me и C(O)Ph), 152.8 (br, C(O)O ^tBu), 137.35, 135.43 и 134.9 (3 br, 2 i-Ph), 129.7, 129.0, 128.6, 128.2, 128.1, 128.0, 127.6, 127.4, 127.2, 126.9 (2 o,m,p-Ph), 79.1 (CMe₃), 56.7 – 55.9 (br, CH-N), 52.1 (2 OMe), 48.3 (CH), 29.9 и 29.5 (2 br, CH_2), 27.4 и 26.6 (^tBu). HRMS: Рассчитано для $[\text{M}+\text{H}]^+$ (C₂₅H₃₁N₂O₇⁺) 471.2126, найдено 471.2119.

4.5. Реакция галогенгидразонов с алкинами.

4.5.1. Общая методика оптимизации присоединения фенилацетилена.

Фенилацетилен и DIPEA добавляли в колбу Шленка, содержащую катализатор Cu(I) и THF (1.5 мл), затем охлаждали до указанной температуры (Т) в атмосфере аргона. Раствор гидразона **1i** (0.2 ммоль, 63 мг) в THF (0.5 мл) добавляли по каплям в течение одного часа при интенсивном перемешивании. Реакционную смесь переносили в делительную воронку с EtOAc (25 мл) и водным раствором аммиака (около 5%, 25 мл), затем экстрагировали. Органический слой промывали насыщенным раствором NaCl, сушили над Na₂SO₄, затем упаривали на роторном испарителе. Сконцентрированный продукт растворяли в CHCl₃ (0.5 мл), затем добавляли AcOH (50 мкл), после чего реакционную смесь нагревали до 60 °C (на водяной бане) в течение двух часов. Продукт концентрировали на вакуумном насосе, затем растворяли в CDCl₃. Выходы определяли по данным ^1H ЯМР с использованием внутреннего стандарта (трихлорэтилен).

трет-Бутил-(Е)-2-(1,4-дифенилбут-3-ин-1-илиден)гидразинкарбоксилат **44i**



Фенилацетилен **2a** (0.2 ммоль, 23 мкл) и DIPEA (70 мкл, 0.4 ммоль) добавляли в колбу Шленка, содержащую CuI×0.75DMS (5 мг, 0.02 ммоль) и THF (1.5 мл), затем охлаждали до -20 °С (Brine/N₂) в атмосфере аргона. Раствор гидразона **1i** (0.2 ммоль, 63 мг) в THF (0.5 мл) добавляли по каплям в течение одного часа при интенсивном перемешивании. Охлаждающую баню удаляли и через 10 минут смесь переносили в делительную воронку с EtOAc (25 мл) и водным раствором аммиака (около 5%, 25 мл), затем экстрагировали. Органический слой промывали насыщенным раствором NaCl, сушили над Na₂SO₄, затем упаривали на роторном испарителе. Остаток содержал соединение **44i** в качестве единственного продукта, который использовали для характеристики. Выход по данным ЯМР - 88 %. ¹H ЯМР (300 МГц, NOESY, CDCl₃) δ 8.59 (s, 1H, NH), 7.90–7.81 (m, 2H, CH_{Ph}), 7.45–7.26 (m, 8H, CH_{Ph}), 3.77 (s, 2H, CH₂), 1.59 (s, 9H, CMe₃). ¹³C ЯМР (76 МГц, DEPT, CDCl₃) δ 152.9 (C=O), 144.7 (C=N), 136.9 (C_{Ph}), 131.7 (2 CH_{Ph}), 129.4 (CH_{Ph}), 128.6 (CH_{Ph}), 128.5 (2 CH_{Ph}), 128.4 (2 CH_{Ph}), 126.5 (2 CH_{Ph}), 122.5 (C_{Ph}), 84.4 (CMe₃), 81.6 (C≡C), 81.3 (C≡C), 28.4 (3 CH₃), 18.7 (CH₂). Характеристические корреляции 2D NOESY: NH/CH₂.

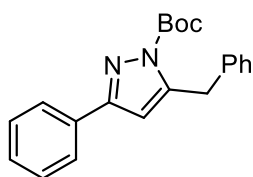
4.5.2. Общая методика реакции α-галогенгидразонов **1 с алкинами.**

Алкин (0.2 ммоль) и iPr₂NEt (70 мкл, 0.4 ммоль) добавляли в колбу Шленка, содержащую CuI×0.75DMS (5 мг, 0.02 ммоль) и THF (1.5 мл), затем охлаждали до -20 °С (насыщенный водный раствор NaCl/N₂) в атмосфере аргона. Раствор гидразона **1** (0.2 ммоль) в THF (0.5 мл) добавляли по каплям в течение одного часа при интенсивном перемешивании. Охлаждающую баню удаляли и примерно через 10 минут смесь переносили в делительную воронку с EtOAc (25 мл) и водным раствором аммиака (около 5%, 25 мл), затем экстрагировали. Органический слой промывали насыщенным водным раствором NaCl, сушили над Na₂SO₄, затем упаривали на роторном испарителе. Сконцентрированный продукт растворяли в CHCl₃ (0.5 мл), затем добавляли AcOH (50 мкл), после чего реакционную смесь нагревали до 60 °С (на водяной бане) в течение двух часов. Продукт концентрировали на вакуумном насосе и очищали колоночной хроматографией (EtOAc/Hex).

4.5.3. Масштабирование синтеза пиразола 45i.

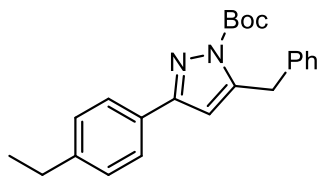
Фенилацетилен (439 мкл, 4.0 ммоль) и DIPEA (1.4 мл, 8.0 ммоль) добавляли в колбу Шленка, содержащую CuI×0.75DMS (95 мг, 0.4 ммоль) и THF (30 мл), и охлаждали до -20 °С (насыщенный водный раствор NaCl/N₂) в атмосфере аргона. Раствор гидразона **1i** (1.252 г, 4.0 ммоль) в THF (10 мл) добавляли по каплям в течение одного часа при интенсивном перемешивании. Охлаждающую баню удаляли, примерно через 10 минут смесь переносили в делительную воронку с EtOAc (250 мл) и водным раствором аммиака (около 5%, 250 мл), затем экстрагировали. Органический слой промывали насыщенным водным раствором NaCl, сушили над Na₂SO₄, затем упаривали на роторном испарителе. Сконцентрированный продукт растворяли в CHCl₃ (10 мл), затем добавляли AcOH (1 мл), после чего реакционную смесь нагревали до 60 °С (на водяной бане) в течение двух часов. Раствор концентрировали на вакуумном насосе и очищали колоночной хроматографией (EtOAc/Hex), получая 1.0 г (75%) пиразола **45i** в виде белого твёрдого вещества.

трет-Бутил 5-бензил-3-фенил-1H-пиразол-1-карбоксилат (**45i**)



Получено согласно общей методике из 63 мг бромгидразона **1i** (0.2 ммоль). Выход: 54 мг (85 %). Белые кристаллы. Т. пл. 98–101 °С (EtOAc). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7.89–7.81 (m, 2H), 7.44–7.21 (m, 8H), 6.26 (s, 1H), 4.35 (s, 2H), 1.63 (s, 9H). ¹³C {¹H} ЯМР (76 МГц, DEPT, CDCl₃) δ 153.5 (C), 148.9 (C), 147.9 (C), 138.0 (C), 132.1 (C), 129.0 (2 CH), 128.9 (CH), 128.7 (2 CH), 128.6 (2 CH), 126.8 (CH), 126.5 (2 CH), 108.2 (CH), 85.4 (C), 34.7 (CH₂), 28.0 (3 CH₃). HRMS: Рассчитано для [M+H]⁺ (C₂₁H₂₃N₂O₂⁺) 335.1754, найдено 335.1756.

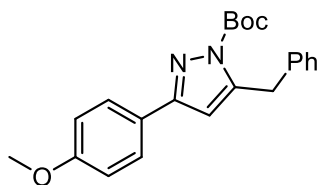
трет-Бутил 5-бензил-3-(4-этилфенил)-1H-пиразол-1-карбоксилат (**45l**)



Получено согласно общей методике из 69 мг бромгидразона **1l** (0.2 ммоль). Выход: 46 мг (63 %). Белые кристаллы. Т. пл. 88–91 °С (EtOAc). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7.78 (d, J = 8.9 Гц, 2H), 7.41–7.20 (m, 5H), 6.92 (d, J = 8.9 Гц, 2H), 6.19 (s, 1H), 4.34 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 1.62 (s, 9H). ¹³C {¹H} ЯМР (76 МГц, DEPT, CDCl₃) δ 160.3 (C), 153.3 (C), 148.9 (C), 147.8 (C), 138.1 (C), 129.0 (2 CH), 128.7 (2 CH), 127.8 (2 CH), 126.8 (CH), 124.8 (C), 114.0 (2 CH),

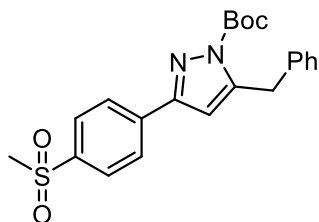
108.0 (CH), 85.2 (C), 55.4 (CH₃), 34.7 (CH₂), 28.0 (3 CH₃). HRMS: Рассчитано для [M+H]⁺ (C₂₂H₂₅N₂O₃⁺) 365.1860, найдено 365.1860.

трет-Бутил 5-бензил-3-(4-метоксифенил)-1Н-пиразол-1-карбоксилат (45m)



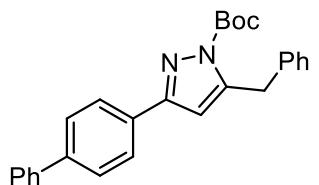
Получено согласно общей методике из 69 мг бромгидразона **1m** (0.2 ммоль). Выход: 46 мг (63 %). Белые кристаллы. Т. пл. 88–91 °С (EtOAc). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7.78 (d, J = 8.9 Гц, 2H), 7.41–7.20 (m, 5H), 6.92 (d, J = 8.9 Гц, 2H), 6.19 (s, 1H), 4.34 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 1.62 (s, 9H). ¹³C {¹H} ЯМР (76 МГц, DEPT, CDCl₃) δ 160.3 (C), 153.3 (C), 148.9 (C), 147.8 (C), 138.1 (C), 129.0 (2 CH), 128.7 (2 CH), 127.8 (2 CH), 126.8 (CH), 124.8 (C), 114.0 (2 CH), 108.0 (CH), 85.2 (C), 55.4 (CH₃), 34.7 (CH₂), 28.0 (3 CH₃). HRMS: Рассчитано для [M+H]⁺ (C₂₂H₂₅N₂O₃⁺) 365.1860, найдено 365.1860.

трет-Бутил 5-бензил-3-(4-(метилсульфонил)фенил)-1Н-пиразол-1-карбоксилат (45n)



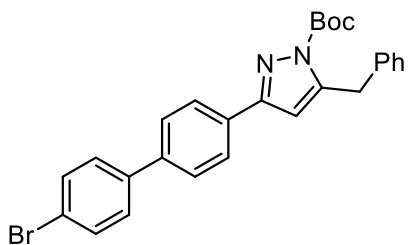
Получено согласно общей методике из 76 мг бромгидразона **1n** (0.2 ммоль). Выход: 43 мг (52 %). Бесцветное масло. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8.09–7.85 (m, 4H), 7.44–7.27 (m, 3H), 7.32–7.19 (m, 2H), 6.29 (s, 1H), 4.35 (s, 2H), 3.08 (s, 3H), 1.64 (s, 9H). ¹³C {¹H} ЯМР (76 МГц, DEPT, CDCl₃) δ 151.4 (C), 148.7 (C), 148.58 (C), 140.4 (C), 137.6 (C), 137.5 (C), 129.0 (2 CH), 128.9 (2 CH), 127.8 (2 CH), 127.2 (2 CH), 127.0 (CH), 108.3 (CH), 86.0 (C), 44.7 (CH₃), 34.7 (CH₂), 28.0 (3 CH₃). HRMS: Рассчитано для [M+H]⁺ (C₂₂H₂₅N₂O₄S⁺) 413.1530, найдено 413.1526.

трет-Бутил 3-([1,1'-бифенил]-4-ил)-5-бензил-1Н-пиразол-1-карбоксилат (45p)



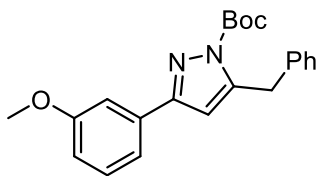
Получено согласно общей методике из 78 мг бромгидразона **1p** (0.2 ммоль). Выход: 64 мг (82 %). Белые кристаллы. Т.пл. 124–127 °С (EtOAc). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8.0–7.9 (m, 2H), 7.7–7.6 (m, 4H), 7.5–7.2 (m, 8H), 6.3 (s, 1H), 4.4 (s, 2H), 1.7 (d, J = 0.9 Гц, 9H). ¹³C {¹H} ЯМР (76 МГц, DEPT, CDCl₃) δ 153.1 (C), 148.8 (C), 147.9 (C), 141.6 (C), 140.7 (C), 138.0 (C), 131.0 (C), 129.0 (2 CH), 128.9 (2 CH), 128.7 (2 CH), 127.5 (CH), 127.3 (2 CH), 127.1 (2 CH), 126.8 (2 CH), 126.8 (CH), 108.2 (CH), 85.3 (C), 34.7 (CH₂), 28.0 (3 CH₃). HRMS: Рассчитано для [M+H]⁺ (C₂₇H₂₇N₂O₂⁺) 411.2067, найдено 411.2065.

трет-Бутил 5-бензил-3-(4'-бromo-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1H-пиразол-1-карбоксилат (45q)



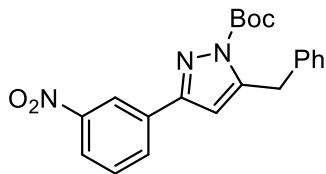
Получено согласно общей методике из 94 мг бромогидразона **1q** (0.2 ммоль). Выход: 62 мг (63 %). Белые кристаллы. Т.пл. 139–142 °C (EtOAc). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7.98–7.86 (m, 2H), 7.65–7.21 (m, 11H), 6.29 (s, 1H), 4.37 (s, 2H), 1.64 (s, 9H). ¹³C{¹H} ЯМР (76 МГц, DEPT, CDCl₃) δ 152.9 (C), 148.8 (C), 148.0 (C), 140.3 (C), 139.6 (C), 138.0 (C), 132.0 (2 CH), 131.4 (C), 129.0 (2 CH), 128.7 (2 CH), 127.7 (2 CH), 127.1 (2 CH), 127.0 (2 CH), 126.9 (CH), 121.8 (Br–C), 108.2 (CH), 85.5 (C), 34.7 (CH₂), 28.0 (3 CH₃). HRMS: Рассчитано для [M+H]⁺ (C₂₇H₂₆BrN₂O₂⁺) 489.1172, найдено 489.1175.

трет-Бутил 5-бензил-3-(3-метоксифенил)-1H-пиразол-1-карбоксилат (45t)



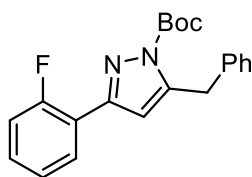
Получено согласно общей методике из 60 мг бромогидразона **1t** (0.2 ммоль). Выход: 50 мг (69 %). Желтоватое масло. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7.46–7.19 (m, 8H), 6.95–6.87 (m, 1H), 6.24 (s, 1H), 4.35 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 1.62 (s, 9H). ¹³C{¹H} ЯМР (76 МГц, DEPT, CDCl₃) δ 159.9 (C), 153.4 (C), 148.8 (C), 147.8 (C), 138.0 (C), 133.4 (C), 129.6 (CH), 129.0 (2 CH), 128.7 (2 CH), 126.8 (CH), 119.1 (CH), 115.1 (CH), 111.4 (CH), 108.4 (CH), 85.4 (C), 55.5 (CH₃), 34.7 (CH₂), 28.0 (3 CH₃). HRMS: Рассчитано для [M+H]⁺ (C₂₂H₂₅N₂O₃⁺) 365.1860, найдено 365.1856.

трет-Бутил 5-бензил-3-(3-нитрофенил)-1H-пиразол-1-карбоксилат (45u)



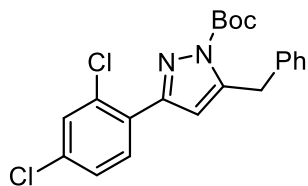
Получено согласно общей методике из 72 мг бромогидразона **1u** (0.2 ммоль). Выход: 49 мг (65 %). Желтое масло. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8.62 (s, 1H), 8.26–8.18 (m, 2H), 7.57 (t, J = 8.0 Гц, 1H), 7.42–7.21 (m, 5H), 6.30 (s, 1H), 4.36 (s, 2H), 1.65 (s, 9H). ¹³C{¹H} ЯМР (76 МГц, DEPT, CDCl₃) δ 151.1 (C), 148.9 (C), 148.7 (C), 148.6 (C), 137.6 (C), 134.0 (C), 132.3 (CH), 129.7 (CH), 129.0 (2 CH), 128.9 (2 CH), 127.1 (CH), 123.5 (CH), 121.3 (CH), 108.0 (CH), 86.0 (C), 34.7 (CH₂), 28.0 (3 CH₃). HRMS: Рассчитано для [M+H]⁺ (C₂₁H₂₂N₃O₄⁺) 380.1605, найдено 380.1605.

трет-Бутил 5-бензил-3-(2-фторфенил)-1Н-пиразол-1-карбоксилат (45v)



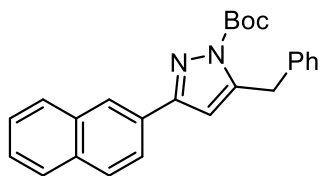
Получено согласно общей методике из 66 мг бромгидразона **1v** (0.2 ммоль). Выход: 41 мг (60 %). Белые кристаллы. Т.пл. 109–111 °С (EtOAc). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8.14 (td, J = 7.7, 1.9 Гц, 1H), 7.41–7.16 (m, 7H), 7.10 (ddd, J = 11.3, 8.2, 1.2 Гц, 1H), 6.47 (dt, J = 4.0, 0.9 Гц, 1H), 4.37 (s, 2H), 1.61 (s, 9H). ¹³C {¹H} ЯМР (76 МГц, DEPT, CDCl₃) δ 160.7 (d, J = 250.5 Гц), 148.7 (C), 148.7 (d, J = 3.7 Гц), 147.1 (d, J = 2.2 Гц), 138.0 (C), 130.4 (d, J = 8.5 Гц), 129.2 (d, J = 3.4 Гц), 128.8 (2 CH), 128.7 (2 CH), 126.8 (CH), 124.3 (d, J = 3.5 Гц), 120.1 (d, J = 11.7 Гц), 116.1 (d, J = 22.2 Гц), 111.4 (d, J = 10.0 Гц), 85.5 (C), 34.4 (CH₂), 27.9 (3 CH₃). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃) δ –115.4 (m). HRMS: Рассчитано для [M+H]⁺ (C₂₁H₂₂FN₂O₂⁺) 353.1660, найдено 353.1656.

трет-Бутил 5-бензил-3-(2,4-дихлорфенил)-1Н-пиразол-1-карбоксилат (45w)



Получено согласно общей методике из 76 мг бромгидразона **1w** (0.2 ммоль). Выход: 39 мг (37 %). Белые кристаллы. Тпл 98–101 °С (EtOAc). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7.83 (d, J = 8.4 Гц, 1H, CH_{Ph}), 7.46–7.21 (m, 7H, CH_{Ph}), 6.47 (s, 1H, CH_{Py}), 4.36 (s, 2H, CH₂), 1.61 (s, 9H, CMe₃). ¹³C {¹H} ЯМР (76 МГц, DEPT, CDCl₃) δ 150.7 (C), 148.6 (C), 146.8 (C), 137.9 (C), 135.0 (C), 133.5 (C), 132.0 (CH), 130.1 (C), 130.0 (CH), 128.9 (2 CH), 128.7 (2 CH), 127.4 (CH), 126.9 (CH), 111.7 (CH), 85.7 (C), 34.5 (CH₂), 28.0 (3 CH₃). HRMS: Рассчитано для [M+H]⁺ (C₂₁H₂₁Cl₂N₂O₂⁺) 403.0975, найдено 403.0972.

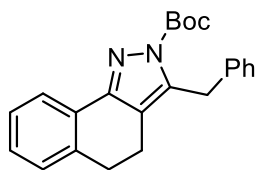
трет-Бутил-5-бензил-3-(нафталин-2-ил)-1Н-пиразол-1-карбоксилат (45y)



Получено согласно общей методике из 73 мг бромгидразона **1y** (0.2 ммоль). Выход: 51 мг (67 %). Белые кристаллы. Тпл 97–99 °С (EtOAc). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8.29 (s, 1H), 8.08 (dd, J = 8.6, 1.7 Гц, 1H), 7.93–7.81 (m, 3H), 7.55–7.46 (m, 2H), 7.44–7.27 (m, 5H), 6.41 (s, 1H), 4.40 (s, 2H), 1.67 (s, 9H). ¹³C {¹H} ЯМР (75 МГц, DEPT, CDCl₃) δ 153.4 (C), 148.9 (C), 148.0 (C), 138.0 (C), 133.7 (C), 133.4 (C), 129.5 (C), 129.0 (2 CH), 128.7 (2 CH), 128.4 (CH), 128.3 (CH), 127.8 (CH), 126.8 (CH), 126.4 (CH), 126.3 (CH), 125.6 (CH), 124.2 (CH),

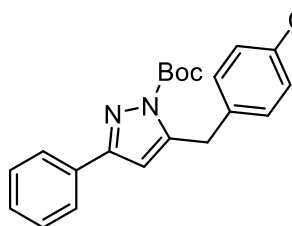
108.3 (CH), 85.4 (C), 34.7 (CH₂), 28.0 (3 CH₃). HRMS: Рассчитано для [M+H]⁺ (C₂₅H₂₅N₂O₂⁺) 385.1911, найдено 385.1910.

трет-Бутил-3-бензил-4,5-дигидро-2H-бензоиндазол-2-карбоксилат (45ac)



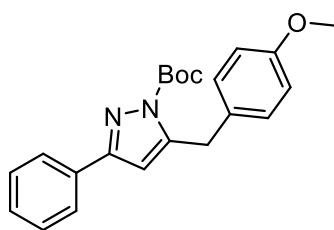
Получено согласно общей методике из 68 мг бромгидразона **1ac** (0.2 ммоль). Выход: 44 мг (61 %). Бесцветное масло. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8.12 (d, J = 6.9 Гц, 1H), 7.39–7.06 (m, 8H), 4.39 (s, 2H), 2.96 (t, J = 7.1 Гц, 2H), 2.65 (t, J = 7.1 Гц, 2H), 1.52 (s, 9H). ¹³C{¹H} ЯМР (76 МГц, DEPT, CDCl₃) δ 151.0 (C), 148.9 (C), 139.4 (C), 138.4 (C), 137.9 (C), 129.0 (CH), 128.6 (C), 128.5 (2 CH), 128.4 (CH), 128.0 (2 CH), 127.0 (CH), 126.4 (CH), 123.9 (CH), 120.0 (C), 85.0 (C), 31.9 (CH₂), 29.3 (CH₂), 27.8 (3 CH₃), 19.0 (CH₂). HRMS: Рассчитано для [M+H]⁺ (C₂₃H₂₅N₂O₂⁺) 361.1911, найдено 361.1905.

трет-Бутил 5-(4-хлорбензил)-3-фенил-1H-пиразол-1-карбоксилат (46)



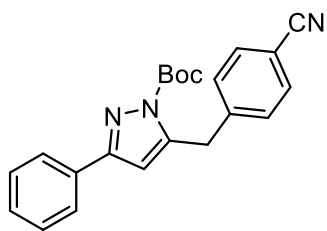
Получено согласно общей методике из 63 мг бромгидразона **1i** (0.2 ммоль). Выход: 57 мг (77 %). Бесцветное масло. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7.83 (dd, J = 8.0, 1.6 Гц, 2H), 7.42–7.28 (m, 5H), 7.19–7.13 (m, 2H), 6.23 (s, 1H), 4.30 (s, 2H), 1.62 (s, 9H). ¹³C{¹H} ЯМР (76 МГц, DEPT, CDCl₃) δ 153.5 (C), 148.8 (C), 147.4 (C), 136.5 (C), 132.7 (C), 131.9 (C), 130.4 (2 CH), 129.0 (CH), 128.8 (2 CH), 128.7 (2 CH), 126.4 (2 CH), 108.2 (CH), 85.4 (C), 34.0 (CH₂), 28.0 (3 CH₃). HRMS: Рассчитано для [M+H]⁺ (C₂₁H₂₂ClN₂O₂⁺) 369.1364, найдено 369.1361.

трет-Бутил 5-(4-метоксибензил)-3-фенил-1H-пиразол-1-карбоксилат (47)



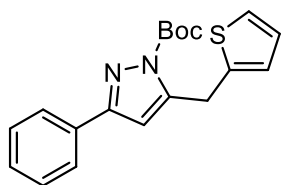
Получено согласно общей методике из 63 мг бромгидразона **1i** (0.2 ммоль). Выход: 44 мг (60 %). Бесцветное масло. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7.85–7.77 (m, 2H), 7.44–7.27 (m, 3H), 7.15 (d, J = 8.7 Гц, 2H), 6.88 (d, J = 8.7 Гц, 2H), 6.19 (d, J = 1.1 Гц, 1H), 4.25 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 1.63 (s, 9H). ¹³C{¹H} ЯМР (76 МГц, DEPT, CDCl₃) δ 158.5 (C), 153.4 (C), 149.0 (C), 148.7 (C), 132.1 (C), 130.1 (2 CH), 128.9 (CH), 128.6 (2 CH), 126.5 (2 CH), 114.1 (2 CH), 108.0 (CH), 85.3 (C), 55.4 (CH₃), 34.0 (CH₂), 28.1 (3 CH₃). HRMS: Рассчитано для [M+H]⁺ (C₂₂H₂₅N₂O₃⁺) 365.1860, найдено 365.1856.

трет-Бутил 5-(4-цианобензил)-3-фенил-1H-пиразол-1-карбоксилат (48)



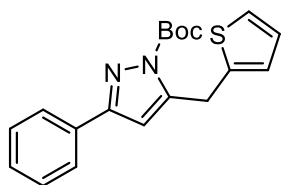
Получено согласно общей методике из 63 мг бромгидразона **1i** (0.2 ммоль). Выход: 46 мг (64 %). Бесцветное масло. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7.87–7.79 (m, 2H), 7.68–7.59 (m, 2H), 7.46–7.29 (m, 5H), 6.33 (s, 1H), 4.43 (s, 2H), 1.61 (s, 9H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (76 МГц, DEPT, CDCl_3) δ 153.5 (C), 148.7 (C), 145.8 (C), 143.6 (C), 132.5 (2 CH), 131.7 (C), 129.6 (2 CH), 129.1 (CH), 128.7 (2 CH), 126.4 (2 CH), 118.9 (C), 110.8 (C), 108.4 (CH), 85.6 (C), 34.5 (CH_2), 28.0 (3 CH_3). HRMS: Рассчитано для $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_2^+$) 360.1707, найдено 360.1715.

трет-Бутил 3-фенил-5-(тиофен-2-илметил)-1H-пиразол-1-карбоксилат (49)



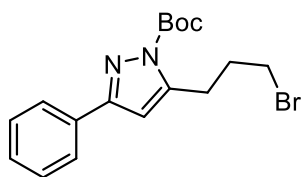
Получено согласно общей методике из 63 мг бромгидразона **1i** (0.2 ммоль). Выход: 48 мг (71 %). Бесцветное масло. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7.92–7.83 (m, 2H, CH_{Ar}), 7.47–7.29 (m, 4H, CH_{Ar}), 7.08–6.99 (m, 2H, CH_{Ar}), 6.35 (s, 1H, CH_{Py}), 4.36 (s, 2H, CH_2), 1.64 (s, 9H, CMe_3). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, DEPT, CDCl_3) δ 153.4 (C), 148.8 (C), 147.4 (C), 138.2 (C), 132.0 (C), 128.9 (CH), 128.6 (2 CH), 128.4 (CH), 126.4 (2 CH), 125.9 (CH), 122.1 (CH), 107.8 (CH), 85.3 (C), 29.5 (CH_2), 28.0 (3 CH_3). HRMS: Рассчитано для $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}^+$) 341.1318, найдено 341.1314.

трет-Бутил 5-пентил-3-фенил-1H-пиразол-1-карбоксилат (50)



Получено согласно общей методике из 63 мг бромгидразона **1i** (0.2 ммоль). Выход: 45 мг (72 %). Бесцветное масло. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7.92–7.83 (m, 2H), 7.45–7.30 (m, 3H), 6.48 (s, 1H), 3.00–2.89 (m, 2H), 1.67 (s, 9H), 1.75–1.50 (m, 2H), 1.46–1.32 (m, 4H), 0.97–0.88 (m, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (76 МГц, DEPT, CDCl_3) δ 153.4 (C), 149.6 (C), 148.9 (C), 132.2 (C), 128.8 (CH), 128.6 (2 CH), 126.4 (2 CH), 106.3 (CH), 84.9 (C), 31.6 (CH_2), 28.4 (CH_2), 28.3 (CH_2), 28.0 (3 CH_3), 22.6 (CH_2), 14.1 (CH_3). HRMS: Рассчитано для $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_2^+$) 315.2067, найдено 315.2065.

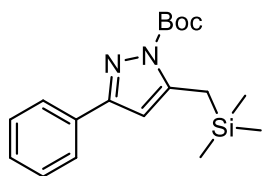
трет-Бутил 5-(3-бромпропил)-3-фенил-1Н-пиразол-1-карбоксилат (51)



Получено согласно общей методике из 63 мг бромгидразона **1i** (0.2 ммоль). Выход: 50 мг (68 %). Бесцветное масло. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7.89 (dd, $J = 8.1, 1.6$ Гц, 2H), 7.48–7.36 (m, 3H), 6.53 (s, 1H), 3.47 (t, $J = 6.5$ Гц, 2H), 3.17 (t, $J = 7.3$ Гц, 2H), 2.26 (p, $J = 7.0$ Гц, 2H),

1.68 (s, 9H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (76 МГц, DEPT, CDCl_3) δ 153.5 (C), 148.9 (C), 147.3 (C), 132.0 (C), 129.0 (CH), 128.7 (2 CH), 126.4 (2 CH), 107.0 (CH), 85.3 (C), 32.8 (CH_2), 31.3 (CH_2), 28.1 (3 CH_3), 26.8 (CH_2). HRMS: Рассчитано для $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{BrN}_2\text{O}_2^+$) 365.0859, найдено 365.0856.

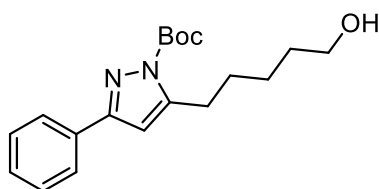
трет-Бутил 3-фенил-5-((триметилсилил)метил)-1Н-пиразол-1-карбоксилат (52)



Получено согласно общей методике из 63 мг бромгидразона **1i** (0.2 ммоль). Выход: 40 мг (61 %). Бесцветное масло. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7.87 (dd, $J = 8.2, 1.4$ Гц, 2H), 7.45–7.30 (m, 3H), 6.29 (s, 1H), 2.67 (s, 2H), 1.68 (s, 9H), 0.05 (s, 9H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (76 МГц, DEPT, CDCl_3) δ

153.4 (C), 149.5 (C), 148.0 (C), 132.4 (C), 128.8 (CH), 128.6 (2 CH), 126.4 (2 CH), 105.1 (CH), 84.7 (C), 28.1 (3 CH_3), 18.8 (CH_2), -1.5 (3 CH_3). $^{29}\text{Si}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (60 МГц, CDCl_3) δ 2.81. HRMS: Рассчитано для $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_2\text{Si}^+$) 331.1836, найдено 331.1830.

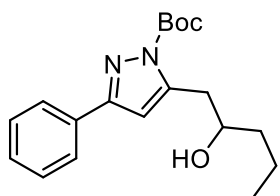
трет-Бутил 5-(5-гидроксипентил)-3-фенил-1Н-пиразол-1-карбоксилат (53)



Получено согласно общей методике из 63 мг бромгидразона **1i** (0.2 ммоль). Выход: 28 мг (42 %). Бесцветное масло. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7.92–7.82 (m, 2H), 7.46–7.32 (m, 3H), 6.50 (s, 1H), 3.67 (t, $J = 6.4$ Гц, 2H), 2.99 (t, $J = 7.5$ Гц, 2H), 1.95 (s, br, 1H), 1.69 (s, 9H), 1.83–1.41 (m, 6H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, DEPT, CDCl_3) δ 153.5 (C), 149.3 (C), 149.0 (C), 132.2 (C), 128.9 (CH), 128.6 (2 CH), 126.4 (2 CH), 106.4 (CH), 85.1 (C), 62.8 (CH_2), 32.6 (CH_2), 28.4 (2 CH_2), 28.1 (3 CH_3), 25.6 (CH_2). HRMS: Рассчитано для $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_3^+$) 331.2016, найдено 331.2010.

трет-Бутил 5-(2-гидроксипентил)-3-фенил-1Н-пиразол-1-карбоксилат (54)

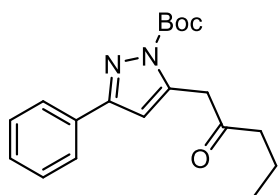


Получено согласно общей методике из 63 мг бромгидразона **1i** (0.2 ммоль). Выход: 46 мг (70 %). Белые кристаллы. Тпл 85–88 °C (EtOAc).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7.86 (dd, $J = 8.1, 1.5$ Гц, 2H), 7.44–7.30 (m, 3H), 6.59 (s, 1H), 4.01–3.91 (m, 1H), 3.24 (dd, $J = 14.9, 3.8$ Гц, 1H), 3.06

(dd, $J = 14.9, 8.2$ Гц, 1H), 2.26 (br s, 1H), 1.67 (s, 9H), 1.59–1.39 (m, 4H), 0.95 (t, $J = 6.7$ Гц, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (76 МГц, DEPT, CDCl_3) δ 153.6 (C), 149.3 (C), 146.0 (C), 132.0 (C), 129.0 (CH), 128.7 (2 CH), 126.5 (2 CH), 108.2 (CH), 85.4 (C), 70.4 (CH), 39.5 (CH_2), 36.1 (CH_2), 28.1 (3 CH_3), 18.9 (CH_2), 14.1 (CH_3). HRMS: Рассчитано для $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_3^+$) 331.2016, найдено 331.2012.

трет-Бутил 5-(2-оксопентил)-3-фенил-1Н-пиразол-1-карбоксилат (54')

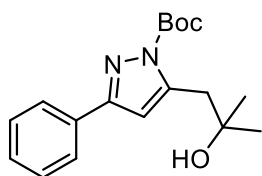


Выделено методом колоночной хроматографии как побочный продукт при синтезе **54**. Выход: 10 мг (15 %). Желтоватое масло. ^1H ЯМР (300

МГц, CDCl_3) δ 7.86 (dd, $J = 8.1, 1.5$ Гц, 2H), 7.45–7.32 (m, 3H), 6.58 (s, 1H), 4.08 (s, 2H), 2.51 (t, $J = 7.3$ Гц, 2H), 1.73–1.57 (m, 2H), 1.63 (s, 9H),

0.94 (t, $J = 7.4$ Гц, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (76 МГц, DEPT, CDCl_3) δ 205.2 (C), 153.6 (C), 149.1 (C), 141.4 (C), 132.1 (C), 129.0 (CH), 128.7 (2 CH), 126.5 (2 CH), 109.1 (CH), 85.5 (C), 44.4 (CH_2), 42.0 (CH_2), 28.0 (3 CH_3), 17.2 (CH_2), 13.8 (CH_3). HRMS: Рассчитано для $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_3^+$) 329.1860, найдено 329.1857.

трет-Бутил 5-(2-гидрокси-2-метилпропил)-3-фенил-1Н-пиразол-1-карбоксилат (55)

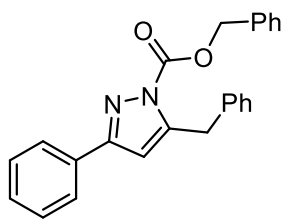


Получено согласно общей методике из 63 мг бромгидразона **1i** (0.2 ммоль). Выход: 47 мг (74 %). Бесцветное масло. ^1H ЯМР (300 МГц,

CDCl_3) δ 7.87 (d, $J = 7.3$ Гц, 2H), 7.48–7.28 (m, 3H), 6.57 (s, 1H), 3.30 (s, 2H), 2.72 (br s, 1H), 1.67 (s, 9H), 1.30 (s, 6H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (76 МГц,

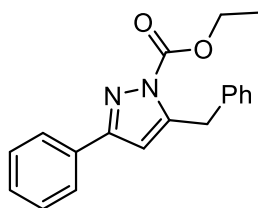
DEPT, CDCl_3) δ 153.4 (C), 150.2 (C), 145.3 (C), 132.1 (C), 129.0 (CH), 128.7 (2 CH), 126.5 (2 CH), 109.2 (CH), 85.6 (C), 70.7 (C), 40.0 (CH_2), 29.5 (2 CH_3), 28.0 (3 CH_3). HRMS: Рассчитано для $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ($\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3\text{Na}^+$) 339.1679, найдено 339.1674.

Бензил 5-бензил-3-фенил-1H-пиразол-1-карбоксилат (45ad)



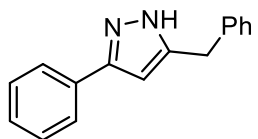
Получено согласно общей методике из 69 мг бромгидразона **1ad** (0.2 ммоль). Выход: 40 мг (55 %). Бесцветное масло. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7.88–7.79 (m, 2H), 7.56–7.20 (m, 13H), 6.30 (s, 1H), 5.50 (s, 2H), 4.38 (s, 2H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (76 МГц, DEPT, CDCl_3) δ 154.2 (C), 150.5 (C), 149.0 (C), 137.6 (C), 134.9 (C), 131.8 (C), 129.1 (CH), 129.1 (2 CH), 128.8 (CH), 128.8 (4 CH), 128.7 (2 CH), 128.7 (2 CH), 126.9 (CH), 126.6 (2 CH), 108.6 (CH), 69.5 (CH_2), 34.5 (CH_2). HRMS: Рассчитано для $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_2^+$) 369.1598, найдено 369.1587.

Этил 5-бензил-3-фенил-1H-пиразол-1-карбоксилат (45ae)



Получено согласно общей методике из 57 мг бромгидразона **1ae** (0.2 ммоль). Выход: 37 мг (60 %). Белые кристаллы. Тпл 82–83 °C (EtOAc). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7.90–7.79 (m, 2H), 7.47–7.24 (m, 8H), 6.30 (s, 1H), 4.53 (q, $J = 7.1$ Гц, 2H), 4.40 (s, 2H), 1.47 (t, $J = 7.1$ Гц, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (76 МГц, DEPT, CDCl_3) δ 154.1 (C), 150.6 (C), 148.9 (C), 137.7 (C), 131.8 (C), 129.1 (CH), 129.1 (2 CH), 128.7 (2 CH), 128.7 (2 CH), 126.9 (CH), 126.6 (2 CH), 108.5 (CH), 64.4 (CH_2), 34.5 (CH_2), 14.4 (CH_3). HRMS: Рассчитано для $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_2^+$) 307.1441, найдено 307.1444.

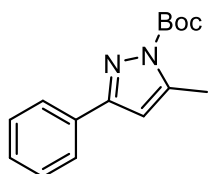
5(3)-Бензил-3(5)-фенил-1H-пиразол (45i')



Фенилацетилен (22 мкл, 0.2 ммоль) и DIPEA (70 мкл, 0.4 ммоль) добавляли в колбу Шленка, содержащую $\text{CuI} \times 0.75\text{DMS}$ (5 мг, 0.02 ммоль) и THF (1.5 мл), затем охлаждали до -20 °C (насыщенный водный раствор NaCl/N_2) в атмосфере аргона. Раствор гидразона **1i** (63 мг, 0.2 ммоль) в THF (0.5 мл) добавляли по каплям в течение одного часа при интенсивном перемешивании. Охлаждающую баню убирали, и через 10 минут реакционную смесь переносили в делительную воронку с EtOAc (25 мл) и водным раствором аммиака (около 5 %, 25 мл), затем экстрагировали. Органический слой промывали насыщенным водным раствором NaCl , сушили над Na_2SO_4 , затем упаривали на роторном испарителе. Концентрированный продукт растворяли в EtOH (1.5 мл), затем добавляли K_2CO_3 (50 мг), и реакционную смесь нагревали до 60 °C (водяная баня) в течение двух часов при интенсивном перемешивании.

Раствор фильтровали, концентрировали в вакууме, затем очищали колоночной хроматографией (EtOAc/Hex), получая 33 мг (70 %) соединения **45i'** в виде желтоватого масла. ¹H ЯМР полученного продукта соответствует литературным данным.[138]

трет-Бутил 5-метил-3-фенил-1H-пиразол-1-карбоксилат (56)



CuI×0.75DMS (5 мг, 0.02 ммоль) помещали в колбу Шленка, содержащую THF (0.8 мл), в атмосфере аргона. После охлаждения до $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ (ацетон/ CO_2) добавляли 1.2 мл раствора этилмагний бромид (0.5 М в THF). Смесь перемешивали 15 минут, затем раствор гидразона **1i** в THF (1 мл) добавляли по каплям. Смесь перемешивали при $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 3 часов, затем оставляли в морозильной камере при $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ на ночь. После этого реакционную смесь нагревали до комнатной температуры, переносили в делительную воронку с МТВЕ (25 мл) и раствором NaHSO_4 (1 М, 25 мл), затем экстрагировали. Органический слой промывали насыщенным водным раствором NaCl , сушили над Na_2SO_4 , затем упаривали на ротаторном испарителе. Концентрированный продукт растворяли в CHCl_3 (0.5 мл), затем добавляли AcOH (50 мкл), и реакционную смесь нагревали до $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ (водяная баня) в течение двух часов. Продукт концентрировали в вакууме и очищали колоночной хроматографией (EtOAc/Hex), получая 32 мг (62 %) пиразола **56** в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7.90–7.82 (m, 2H, CH_{Ph}), 7.43–7.33 (m, 3H, CH_{Ph}), 6.46 (s, 1H, 4-CH), 2.56 (s, 3H, CH_3), 1.67 (s, 9H, CMe_3). ¹³C{¹H} ЯМР (76 МГц, HMBC, CDCl_3) δ 153.5 (3-C), 149.3 (N–C=O), 144.7 (5-C), 132.2 (C_{Ph}), 128.9 (CH_{Ph}), 128.7 (2 CH_{Ph}), 126.5 (2 CH_{Ph}), 107.6 (4-CH), 85.1 (C–O), 28.2 (3 CH_3), 15.0 (CH_3). HRMS: Рассчитано для $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_2^+$) 259.1441, найдено 259.1438.

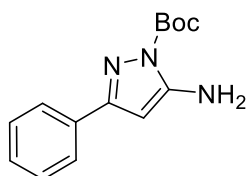
4.6. Реакция галогенгидразонов с цианидом.

4.6.1. Общая методика для реакции α -галогенгидразонов **1 с цианидом.**

Циангидрин ацетона (54 мкл, 0.6 ммоль, 1.5 экв.) добавляли к раствору K_2CO_3 (82 мг, 0.6 ммоль, 1.5 экв.) в воде (0.8 мл) в колбе Шленка с мешалкой, в атмосфере аргона. После перемешивания в течение 5 минут раствор охлаждали до $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ (вода/ледяная баня), затем добавляли DMSO (2 мл). Раствор гидразона **1** (0.4 ммоль) в DMSO (1 мл) добавляли по каплям в течение одного часа при интенсивном перемешивании. Охлаждающую баню

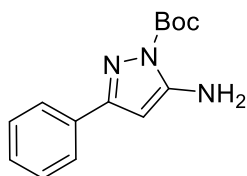
убирали, и примерно через 10 минут смесь переносили в делительную воронку с EtOAc (25 мл) и водой (25 мл), затем экстрагировали. Органический слой промывали насыщенным водным раствором NaCl и сушили над Na₂SO₄. Продукт концентрировали в вакууме и очищали методом колоночной хроматографии (EtOAc/Hex).

***трет*-Бутил 5-амино-3-фенил-1H-пиразол-1-карбоксилат (57i)**



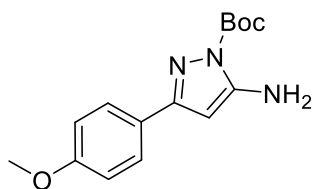
Получено согласно общей методике из 125 мг бромгидразона **1i** (0.4 ммоль). Выход: 73 мг (70 %). Белые кристаллы. Тпл 132–135 °С (EtOAc). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7.87–7.77 (m, 2H, Ph), 7.46–7.29 (m, 3H, Ph), 5.76 (s, 1H, CH_{pyr}), 5.41 (s, 2H, NH₂), 1.70 (s, 9H, 3 CH₃). ¹³C ЯМР (76 МГц, DEPT, CDCl₃) δ 154.1 (C=O), 151.1 (C–NH₂), 150.8 (C=N), 132.5 (C_{Ph}), 128.8 (CH_{Ph}), 128.4 (2 CH_{Ph}), 126.3 (2 CH_{Ph}), 86.5 (CH_{pyr}), 85.3 (CMe₃), 28.1 (3 CH₃). HRMS: Рассчитано для [M+H]⁺ (C₁₄H₁₈N₃O₂⁺) 260.1394, найдено 260.1387.

4.6.2. Граммовый синтез аминопиразола 57i



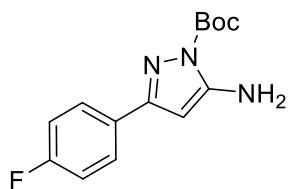
Циангидрин ацетона (961 мкл, 10.5 ммоль, 1.5 экв.) добавляли к раствору K₂CO₃ (1.45 г, 10.5 ммоль, 1.5 экв.) в воде (14 мл) в колбе Шленка, снабжённой мешалкой, в атмосфере аргона. После перемешивания в течение 5 минут раствор охлаждали до 0 °С (вода/ледяная баня), затем добавляли DMSO (35 мл). Раствор *трет*-бутил (2-бром-1-фенилэтилиден)карбамата (7 ммоль) в DMSO (17.5 мл) добавляли по каплям в течение одного часа при интенсивном перемешивании. Охлаждающую баню убирали, и примерно через 10 минут смесь переносили в делительную воронку с EtOAc (250 мл) и водой (250 мл), затем экстрагировали. Органический слой промывали насыщенным водным раствором NaCl и сушили над Na₂SO₄. Растворитель упаривали, затем полученное твёрдое вещество промывали примерно 5 мл Et₂O, охлаждённого до –20 °С, получая 1.09 г *трет*-бутил 5-амино-3-фенил-1H-пиразол-1-карбоксилата. Маточный раствор концентрировали в вакууме и очищали колоночной хроматографией (EtOAc/Hex), получая дополнительно 185 мг продукта. Суммарный выход реакции составил 1.275 г (70 %).

трет-Бутил 5-амино-3-(4-метоксифенил)-1Н-пиразол-1-карбоксилат (57m)



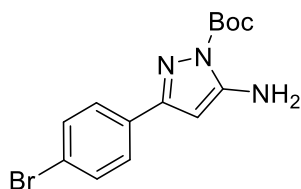
Получено согласно общей методике из 137 мг бромгидразона **1m** (0.4 ммоль). Выход: 93 мг (82 %). Белые кристаллы. Тпл 132–135 °С (EtOAc). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7.83–7.68 (m, 2H, Ph), 6.99–6.85 (m, 2H, Ph), 5.70 (s, 1H, CH_{pyr}), 5.39 (s, 2H, NH₂), 3.84 (s, 3H, O–CH₃), 1.69 (s, 9H, 3 CH₃). ¹³C ЯМР (76 МГц, DEPT, CDCl₃) δ 160.2 (C_{Ph}–O), 153.9 (C=O), 151.0 (C–NH₂), 150.8 (C=N), 127.7 (2 CH_{Ph}), 125.1 (C_{Ph}), 113.8 (2 CH_{Ph}), 86.2 (CH_{pyr}), 85.1 (CMe₃), 55.3 (O–CH₃), 28.1 (3 CH₃). HRMS: Рассчитано для [M+H]⁺ (C₁₅H₂₀N₃O₃⁺) 290.1499, найдено 290.1501.

трет-Бутил 5-амино-3-(4-фторфенил)-1Н-пиразол-1-карбоксилат (57k)



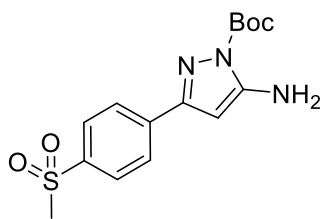
Получено согласно общей методике из 132 мг бромгидразона **1k** (0.4 ммоль). Выход: 73 мг (66 %). Белые кристаллы. Тпл 150–153 °С (EtOAc). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7.85–7.73 (m, 2H, Ph), 7.14–7.02 (m, 2H, Ph), 5.69 (s, 1H, CH), 5.42 (s, 2H, NH₂), 1.69 (s, 9H, 3 CH₃). ¹³C ЯМР (76 МГц, DEPT, CDCl₃) δ 163.2 (d, J = 247.7 Гц, C–F), 153.2 (C=O), 151.2 (C–NH₂), 150.7 (C=N), 128.7 (d, J = 3.3 Гц, C_{Ph}), 128.1 (d, J = 8.3 Гц, 2 CH_{Ph}), 115.4 (d, J = 21.7 Гц, 2 CH_{Ph}), 86.3 (CH_{pyr}), 85.4 (CMe₃), 28.0 (3 CH₃). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃) δ –112.8. HRMS: Рассчитано для [M+H]⁺ (C₁₄H₁₇FN₃O₂⁺) 278.1299, найдено 278.1305.

трет-Бутил 5-амино-3-(4-бромфенил)-1Н-пиразол-1-карбоксилат (57j)



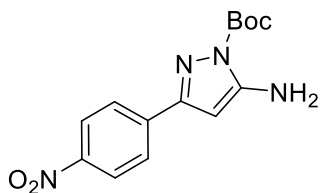
Получено согласно общей методике из 157 мг бромгидразона **1j** (0.4 ммоль). Выход: 82 мг (61 %). Белые кристаллы. Тпл 157–160 °С (EtOAc). ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 7.72 (d, J = 8.5 Гц, 2H, Ph), 7.61 (d, J = 8.6 Гц, 2H, Ph), 6.45 (s, 2H, NH₂), 5.79 (s, 1H, CH_{pyr}), 1.59 (s, 9H, 3 CH₃). ¹³C ЯМР (76 МГц, DMSO-d₆) δ 152.7 (C=O), 152.1 (C=NH₂), 150.4 (C=N), 132.1 (2 CH_{Ph}), 132.0 (C_{Ph}), 128.3 (2 CH_{Ph}), 122.3 (C–Br), 85.0 (CH_{pyr}), 84.7 (CMe₃), 28.1 (3 CH₃). HRMS: Рассчитано для [M+H]⁺ (C₁₄H₁₆BrN₃O₂⁺) 360.0318, найдено 360.0321.

трет-Бутил 5-амино-3-(4-(метилсульфонил)фенил)-1Н-пиразол-1-карбоксилат (57п)



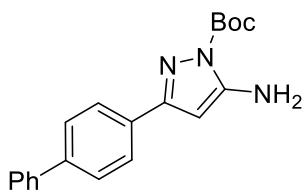
Получено согласно общей методике из 156 мг бромгидразона **1п** (0.4 ммоль). Выход: 62 мг (46 %). Белые кристаллы. Тпл 145–148 °С (EtOAc). ¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8.05–7.87 (m, 4H, Ph), 5.80 (s, 1H, CH_{pyr}), 5.47 (s, 2H, NH₂), 3.07 (s, 3H, S–CH₃), 1.70 (s, 9H, 3 CH₃). ¹³С ЯМР (76 МГц, CDCl₃) δ 151.9 (C=O), 151.4 (C–NH₂), 150.5 (C=N), 140.1 (C_{Ph}–S), 137.9 (C_{Ph}), 127.6 (2 CH_{Ph}), 127.0 (2 CH_{Ph}), 86.6 (CH_{pyr}), 85.8 (CMe₃), 44.6 (S–CH₃), 28.0 (3 CH₃). HRMS: Рассчитано для [M+H]⁺ (C₁₅H₂₀N₃O₄S⁺) 338.1169, найдено 338.1177.

трет-Бутил 5-амино-3-(4-нитрофенил)-1Н-пиразол-1-карбоксилат (57о)



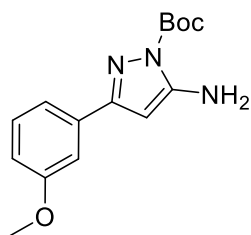
Получено согласно общей методике из 143 мг бромгидразона **1о** (0.4 ммоль). Выход: 50 мг (41 %). Желтоватые кристаллы. Тпл 143–147 °С (EtOAc). ¹Н ЯМР (300 МГц, DEPT, DMSO-d₆) δ 8.31–8.23 (m, 2H, Ph), 8.07–8.00 (m, 2H, Ph), 6.53 (s, 2H, NH₂), 5.92 (s, 1H, CH_{pyr}), 1.61 (s, 9H, 3 CH₃). ¹³С ЯМР (76 МГц, DEPT, DMSO-d₆) δ 153.0 (C=O), 151.1 (C–NH₂), 150.3 (C=N), 147.7 (C–NO₂), 139.2 (C_{Ph}), 127.2 (2 CH_{Ph}), 124.4 (2 CH_{Ph}), 85.6 (CH_{pyr}), 85.2 (CMe₃), 28.1 (3 CH₃). HRMS: Рассчитано для [M+H]⁺ (C₁₄H₁₇N₄O₄⁺) 305.1244, найдено 305.1250.

трет-Бутил 3-([1,1'-бифенил]-4-ил)-5-амино-1Н-пиразол-1-карбоксилат (57р)



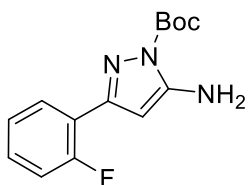
Получено согласно общей методике из 156 мг бромгидразона **1р** (0.4 ммоль). Выход: 54 мг (40 %). Белые кристаллы. Тпл 167–170 °С (EtOAc). ¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7.95–7.86 (m, 2H, Ph), 7.73–7.60 (m, 4H, Ph), 7.50–7.43 (m, 2H, Ph), 7.41–7.34 (m, 1H, Ph), 5.80 (s, 1H, CH_{pyr}), 5.42 (s, 2H, NH₂), 1.72 (s, 9H, 3 CH₃). ¹³С ЯМР (76 МГц, DEPT, CDCl₃) δ 153.7 (C=O), 151.1 (C–NH₂), 150.8 (C=N), 141.5 (C_{Ph}), 140.7 (C_{Ph}), 131.4 (C_{Ph}), 128.8 (2 CH_{Ph}), 127.4 (CH_{Ph}), 127.1 (2 CH_{Ph}), 127.0 (2 CH_{Ph}), 126.7 (2 CH_{Ph}), 86.5 (CH_{pyr}), 85.3 (CMe₃), 28.1 (3 CH₃). HRMS: Рассчитано для [M+H]⁺ (C₂₀H₂₂N₃O₂⁺) 336.1699, найдено 336.1707.

трет-Бутил 5-амино-3-(3-метоксифенил)-1Н-пиразол-1-карбоксилат (57t)



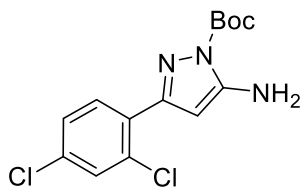
Получено согласно общей методике из 137 мг бромгидразона **1t** (0.4 ммоль). Выход: 88 мг (76 %). Белые кристаллы. Тпл 120–124 °С (EtOAc). ¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7.45–7.24 (m, 3H, Ph), 6.91 (ddd, J = 8.0, 2.6, 1.2 Гц, 1H, Ph), 5.72 (s, 1H, CH_{pyr}), 5.44 (s, 2H, NH₂), 3.86 (s, 3H, O–CH₃), 1.69 (s, 9H, 3 CH₃). ¹³С ЯМР (76 МГц, DEPT, CDCl₃) δ 159.7 (C_{Ph}–O), 154.0 (C=O), 151.1 (C–NH₂), 150.7 (C=N), 133.9 (C_{Ph}), 129.5 (CH=), 119.0 (CH_{Ph}), 114.9 (CH_{Ph}), 111.3 (CH_{Ph}), 86.6 (CH_{pyr}), 85.3 (CMe₃), 55.3 (O–CH₃), 28.0 (3 CH₃). HRMS: Рассчитано для [M+H]⁺ (C₁₅H₂₀N₃O₃⁺) 290.1499, найдено 290.1504.

трет-Бутил 5-амино-3-(2-фторфенил)-1Н-пиразол-1-карбоксилат (57v)



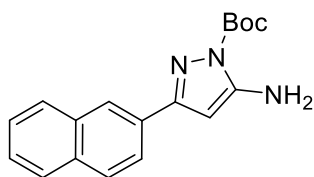
Получено согласно общей методике из 132 мг бромгидразона **1v** (0.4 ммоль). Выход: 78 мг (70 %). Белые кристаллы. Тпл 132–136 °С (EtOAc). ¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8.07 (td, J = 7.7, 1.9 Гц, 1H, Ph), 7.39–7.25 (m, 1H, Ph), 7.25–7.03 (m, 2H, Ph), 5.91 (d, J = 4.0 Гц, 1H, CH_{pyr}), 5.39 (s, 2H, NH₂), 1.69 (s, 9H, 3 CH₃). ¹³С ЯМР (76 МГц, DEPT, CDCl₃) δ 160.8 (d, J = 250.7 Гц, C–F), 150.7 (d, J = 2.3 Гц, C–NH₂), 150.6 (C=O), 149.2 (d, J = 1.5 Гц, C=N), 130.2 (d, J = 8.5 Гц, CH_{Ph}), 129.0 (d, J = 3.5 Гц, CH_{Ph}), 124.1 (d, J = 3.4 Гц, CH_{Ph}), 120.4 (d, J = 11.5 Гц, C_{Ph}), 116.0 (d, J = 22.3 Гц, CH_{Ph}), 89.8 (d, J = 10.2 Гц, CH_{pyr}), 85.4 (CMe₃), 28.0 (3 CH₃). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃) δ –115.4. HRMS: Рассчитано для [M+H]⁺ (C₁₄H₁₇FN₃O₂⁺) 278.1299, найдено 278.1296.

трет-Бутил 5-амино-3-(2,4-дихлорфенил)-1Н-пиразол-1-карбоксилат (57w)



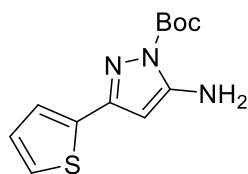
Получено согласно общей методике из 153 мг бромгидразона **1w** (0.4 ммоль). Выход: 13 мг (10 %). Желтоватое масло. ¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7.81 (d, J = 8.4 Гц, 1H, CH_{Ph}), 7.48–7.13 (m, 2H, CH_{Ph}), 5.94 (s, 1H, CH_{pyr}), 5.35 (s, 2H, NH₂), 1.69 (s, 9H, 3 CH₃). HRMS: Рассчитано для [M+H]⁺ (C₁₄H₁₆Cl₂N₃O₂⁺) 328.0614, найдено 328.0616.

трет-Бутил 5-амино-3-(нафталин-2-ил)-1Н-пиразол-1-карбоксилат (57y)



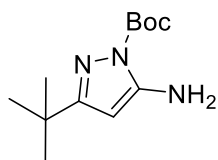
Получено согласно общей методике из 145 мг бромгидразона **1y** (0.4 ммоль). Выход: 67 мг (54 %). Белые кристаллы. Т пл. 147–149 °C (EtOAc). ¹H ЯМР (300 МГц, DEPT, DMSO-d₆) δ 8.33–8.27 (m, 1H, CH_{Nap}), 8.06–7.86 (m, 4H, 4 CH_{Nap}), 7.59–7.47 (m, 2H, 2 CH=), 6.49 (s, 2H, NH₂), 5.95 (s, 1H, CH_{PyT}), 1.62 (s, 9H, 3 CH₃). ¹³C ЯМР (76 МГц, DEPT, DMSO-d₆) δ 153.2 (C=O), 152.7 (C–NH₂), 150.5 (C=N), 133.5 (C_{Nap}), 133.4 (C_{Nap}), 130.4 (C_{Nap}), 128.7 (CH_{Nap}), 128.5 (CH_{Nap}), 128.1 (CH_{Nap}), 126.9 (CH_{Nap}), 126.8 (CH_{Nap}), 125.4 (CH_{Nap}), 124.1 (CH_{Nap}), 85.3 (CH_{PyT}), 84.7 (CMe₃), 28.2 (3 CH₃). HRMS: Рассчитано для [M+H]⁺ (C₁₈H₂₀N₃O₂⁺) 310.1550, найдено 310.1544.

трет-Бутил 5-амино-3-(тиофен-2-ил)-1Н-пиразол-1-карбоксилат (57z)



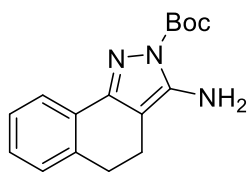
Получено согласно общей методике из 128 мг бромгидразона **1z** (0.4 ммоль). Выход: 82 мг (77 %). Желтоватые кристаллы. Тпл 115–120 °C (EtOAc). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7.41–7.21 (m, 3H, CH_{Ar}), 7.09–7.02 (m, 1H, CH_{Ar}), 5.65 (s, 1H, CH_{PyT}), 5.47 (s, 2H, NH₂), 1.68 (s, 9H, 3 CH₃). ¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃) δ 151.1 (C=O), 150.6 (C–NH₂), 149.5 (C=N), 135.7 (C–S), 127.3 (CH_{Ar}), 125.9 (CH_{Ar}), 125.7 (CH_{Ar}), 86.6 (CH_{PyT}), 85.4 (CMe₃), 28.0 (3 CH₃). HRMS: Рассчитано для [M+H]⁺ (C₁₂H₁₆N₃O₂S⁺) 266.0958, найдено 266.0964.

трет-Бутил 5-амино-3-(трет-бутил)-1Н-пиразол-1-карбоксилат (57aa)



Получено согласно общей методике из 117 мг хлоргидразона **1aa** (0.4 ммоль). Выход: 79 мг (83 %). Белые кристаллы. Тпл 144–147 °C (EtOAc). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 5.31 (s, 1H, CH_{PyT}), 5.19 (s, 2H, NH₂), 1.64 (s, 9H, 3 CH₃), 1.27 (s, 9H, 3 CH₃). ¹³C ЯМР (76 МГц, DEPT, CDCl₃) δ 165.2 (C=O), 150.5 (C–NH₂), 150.1 (C=N), 86.5 (CH_{PyT}), 84.7 (CMe₃), 32.5 (CMe₃), 29.6 (3 CH₃), 28.1 (3 CH₃). HRMS: Рассчитано для [M+H]⁺ (C₁₂H₂₂N₃O₂⁺) 240.1707, найдено 240.1710.

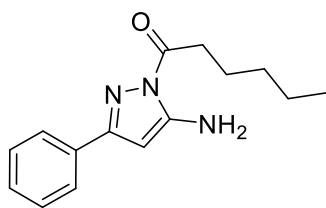
трет-Бутил 3-амино-4,5-дигидро-2H-бензо[g]индазол-2-карбоксилат (57ac)



Получено согласно общей методике из 136 мг бромгидразона **1ac** (0.4 ммоль). Выход: 105 мг (92 %). Белые кристаллы. Тпл 59–63 °С (EtOAc).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8.05–7.94 (m, 1H, CH_{Ar}), 7.35–7.18 (m, 3H, CH_{Ar}), 5.16 (s, 2H, NH₂), 2.95 (t, J = 7.1 Гц, 2H, CH₂), 2.57 (t, J = 7.1 Гц, 2H, CH₂), 1.70 (s, 9H, 3 CH₃). ¹³C ЯМР (76 МГц, DEPT, CDCl₃) δ 151.2 (C=O), 150.9 (C–NH₂), 145.1 (C=N), 138.0 (C_{Ar}), 128.8 (CH_{Ar}), 128.7 (C_{Ar}), 128.3 (CH_{Ar}), 126.6 (CH_{Ar}), 123.7 (CH_{Ar}), 97.9 (C–CH₂), 85.0 (CMe₃), 29.2 (CH₂), 28.1 (3 CH₃), 17.6 (CH₂). HRMS: Рассчитано для [M+H]⁺ (C₁₆H₂₀N₃O₂⁺) 286.1550, найдено 286.1544.

1-(5-Амино-3-фенил-1H-пиразол-1-ил)гексан-1-он (57ag)



Получено согласно общей методике из 124 мг бромгидразона **1ag** (0.4 ммоль). Выход: 35 мг (34 %). Белые кристаллы. Тпл 55–57 °С (EtOAc). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7.89–7.77 (m, 2H, Ph), 7.50–7.32 (m, 3H, Ph), 5.75 (s, 1H, CH_{pyr}), 5.62 (s, 2H, NH₂), 3.18 (t, J = 7.5

Гц, 2H, CH₂–C=O), 1.90–1.74 (m, 2H, CH₂), 1.55–1.33 (m, 4H, 2 CH₂), 1.02–0.90 (m, 3H, CH₃). ¹³C ЯМР (76 МГц, DEPT, CDCl₃) δ 177.0 (C=O), 154.1 (C–NH₂), 150.9 (C=N), 132.5 (C_{Ph}), 129.0 (CH_{Ph}), 128.6 (2 CH_{Ph}), 126.2 (2 CH_{Ph}), 86.4 (CH_{pyr}), 35.1 (CH₂), 31.4 (CH₂), 24.0 (CH₂), 22.5 (CH₂), 14.0 (CH₃). HRMS: Рассчитано для [M+H]⁺ (C₁₅H₂₀N₃O⁺) 258.1601, найдено 258.1596.

4.6.3. Методика УФ-мониторинга реакции.

К раствору K₂CO₃ (82 мг, 0.6 ммоль, 1.5 экв.) в воде (0.8 мл) добавляли ацетонциангидрин (54 мкл, 0.6 ммоль, 1.5 экв.) и DMSO (2 мл). Смесь перемешивали приблизительно 10 минут, затем декантировали. Полученный раствор (500 мкл) переносили в кварцевую кювету (l = 5 мм) и разбавляли DMSO (400 мкл) и водой (160 мкл). К перемешиваемой смеси быстро добавляли раствор бромгидразона **1i** (16 мг, 0.05 ммоль) в DMSO (200 мкл). Мониторинг проводили при длине волны 394 нм каждую секунду в течение 40 секунд.

4.6.4. Тест чувствительности реакции к изменению условий.

Вариации температуры. Ацетонциангидрин (27 мкл, 0.3 ммоль, 1.5 экв.) добавляли к раствору K₂CO₃ (41 мг, 0.3 ммоль, 1.5 экв.) в воде (0.4 мл) в колбе Шленка, оснащённой

магнитной мешалкой, в атмосфере аргона. После перемешивания в течение 5 минут раствор охлаждали до $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ / оставляли при комнатной температуре, затем добавляли DMSO (1 мл). Раствор гидразона **1i** (62 мг, 0.2 ммоль) в DMSO (0.5 мл) добавляли по каплям в течение одного часа при интенсивном перемешивании. Реакционную смесь переносили в делительную воронку с EtOAc (10 мл) и водой (10 мл), затем экстрагировали. Органическую фазу промывали насыщенным водным раствором NaCl, сушили над Na_2SO_4 . Продукт концентрировали в вакууме, выход определяли методом ^1H ЯМР с внутренним стандартом (тетрахлорэтан).

Вариации концентрации. Ацетонциангидрин (27 мкл, 0.3 ммоль, 1.5 экв.) добавляли к раствору K_2CO_3 (41 мг, 0.3 ммоль, 1.5 экв.) в воде (0.2 мл / 0.8 мл) в колбе Шленка, оснащённой магнитной мешалкой, в атмосфере аргона. После перемешивания в течение 5 минут раствор охлаждали до $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ и добавляли DMSO (0.5 мл / 2 мл). Раствор гидразона **1i** (62 мг, 0.2 ммоль) в DMSO (0.25 мл / 1 мл) добавляли по каплям в течение одного часа при интенсивном перемешивании. Реакционную смесь переносили в делительную воронку с EtOAc (10 мл) и водой (10 мл), затем экстрагировали. Органическую фазу промывали насыщенным водным раствором NaCl, сушили над Na_2SO_4 . Продукт концентрировали в вакууме, выход определяли методом ^1H ЯМР с внутренним стандартом (тетрахлорэтан).

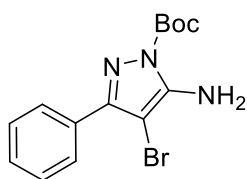
Избыток цианида. Ацетонциангидрин (54 мкл, 0.6 ммоль, 3 экв.) добавляли к раствору K_2CO_3 (82 мг, 0.6 ммоль, 3 экв.) в воде (0.4 мл) в колбе Шленка, оснащённой магнитной мешалкой, в атмосфере аргона. После перемешивания в течение 5 минут раствор охлаждали до $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ и добавляли DMSO (1 мл). Раствор гидразона **1i** (62 мг, 0.2 ммоль) в DMSO (0.5 мл) добавляли по каплям в течение одного часа при интенсивном перемешивании. Реакционную смесь переносили в делительную воронку с EtOAc (10 мл) и водой (10 мл), затем экстрагировали. Органическую фазу промывали насыщенным водным раствором NaCl, сушили над Na_2SO_4 . Продукт концентрировали в вакууме, выход определяли методом ^1H ЯМР с внутренним стандартом (тетрахлорэтан).

Добавки. Ацетонциангидрин (27 мкл, 0.3 ммоль, 1.5 экв.) добавляли к раствору K_2CO_3 (41 мг, 0.3 ммоль, 1.5 экв.) в воде (0.4 мл) в колбе Шленка, оснащённой магнитной мешалкой, в атмосфере аргона. После перемешивания в течение 5 минут раствор охлаждали до $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ и

добавляли DMSO (1 мл) и добавку (0.1 ммоль, 0.5 экв.). Раствор гидразона **1i** (62 мг, 0.2 ммоль) в DMSO (0.5 мл) добавляли по каплям в течение одного часа при интенсивном перемешивании. Реакционную смесь переносили в делительную воронку с EtOAc (10 мл) и водой (10 мл), затем экстрагировали. Органическую фазу промывали насыщенным водным раствором NaCl, сушили над Na₂SO₄. Продукт концентрировали в вакууме, выход определяли методом ¹H ЯМР с внутренним стандартом (тетрахлорэтан).

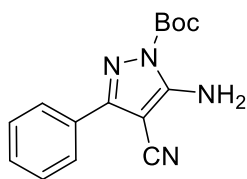
4.6.5. Постмодификации аминопиразольного фрагмента.

трет-Бутил 5-амино-4-бром-3-фенил-1H-пиразол-1-карбоксилат (**58**)



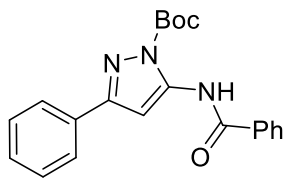
Ацетонциангидрин (54 мкл, 0.6 ммоль, 1.5 экв.) добавляли к раствору K₂CO₃ (82 мг, 0.6 ммоль, 1.5 экв.) в воде (0.8 мл) в колбе Шленка, оснащённой магнитной мешалкой, в атмосфере аргона. После перемешивания в течение 5 минут раствор охлаждали до 0 °С (баня вода/лёд), затем добавляли DMSO (2 мл). Раствор гидразона **1i** (0.4 ммоль) в DMSO (1 мл) добавляли по каплям в течение одного часа при интенсивном перемешивании. Охлаждающую баню убирали и добавляли NBS (118 мг, 0.66 ммоль, 1.65 экв.). После перемешивания в течение 3 часов при комнатной температуре смесь переносили в делительную воронку с EtOAc (25 мл) и водой (25 мл), экстрагировали, органическую фазу промывали насыщенным водным раствором NaCl и сушили над Na₂SO₄. Продукт концентрировали в вакууме и очищали колоночной хроматографией (EtOAc/Hex), получая 85 мг (63 %) *трет*-бутил 5-амино-4-бром-3-фенил-1H-пиразол-1-карбоксилата в виде белого твёрдого вещества. Т пл. 129–133 °С (EtOAc). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8.01–7.89 (m, 2H, Ph), 7.51–7.38 (m, 3H, Ph), 5.51 (s, 2H, NH₂), 1.69 (s, 9H, 3 CH₃). ¹³C ЯМР (76 МГц, DEPT, CDCl₃) δ 150.8 (C=O), 149.9 (C=NH₂), 147.9 (C=N), 131.4 (C_{Ph}), 129.1 (CH_{Ph}), 128.3 (2 CH_{Ph}), 128.0 (2 CH_{Ph}), 86.0 (CMe₃), 75.1 (C–Br), 28.0 (3 CH₃). HRMS m/z: Рассчитано для [M+H]⁺ (C₁₄H₁₇BrN₃O₂⁺) 338.0499, найдено 338.0493.

***трет*-Бутил 5-амино-4-циано-3-фенил-1Н-пиразол-1-карбоксилат (59)**



Ацетонциангидрин (108 мкл, 1.2 ммоль, 3 экв.) добавляли к раствору K_2CO_3 (164 мг, 1.2 ммоль, 3 экв.) в воде (0.8 мл) в колбе Шленка, оснащённой магнитной мешалкой, в атмосфере аргона. После перемешивания в течение 5 минут раствор охлаждали до 0 °С (баня вода/лёд), затем добавляли DMSO (2 мл). Раствор *трет*-бутил 2-(2,2-дихлор-1-фенилэтилиден)гидразин-1-карбоксилата **1ai** (0.4 ммоль) в DMSO (1 мл) добавляли по каплям в течение одного часа. Охлаждающую баню убирали, и примерно через 10 минут реакционную смесь переносили в делительную воронку с EtOAc (25 мл) и водой (25 мл), затем экстрагировали. Органическую фазу промывали насыщенным водным раствором NaCl и сушили над Na_2SO_4 . Растворитель удаляли, продукт очищали колоночной хроматографией (EtOAc/Hex), получая 20 мг (18 %) соединения **5** в виде желтоватой смолы. 1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 8.04–7.92 (m, 2H, Ph), 7.53–7.39 (m, 3H, Ph), 6.36 (s, 2H, NH_2), 1.69 (s, 9H, 3 CH_3). ^{13}C ЯМР (76 МГц, DEPT, $CDCl_3$) δ 156.6 (C=O), 152.4 (C– NH_2), 149.9 (C=N), 130.2 (C_{Ph}), 130.0 (CH_{Ph}), 128.7 (2 CH_{Ph}), 127.0 (2 CH_{Ph}), 114.5 (–CN), 87.1 (CMe_3), 73.0 (C_{Pyr}), 27.9 (3 CH_3). HRMS m/z : Рассчитано для $[M+H]^+$ ($C_{15}H_{17}N_4O_2^+$) 285.1346, найдено 285.1358.

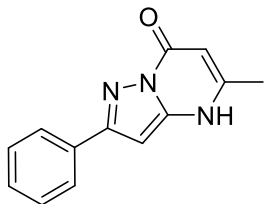
***трет*-Бутил 5-бензамидо-3-фенил-1Н-пиразол-1-карбоксилат (60)**



Аминопиразол **55i** (52 мг, 0.2 ммоль, 1 экв.) растворяли в DCM (2 мл) в колбе, оснащённой магнитной мешалкой. Добавляли NEt_3 (31 мкл, 0.22 ммоль, 1.1 экв.) и $BzCl$ (26 мкл, 0.22 ммоль, 1.1 экв.), после чего реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 суток. Растворитель удаляли, продукт очищали колоночной хроматографией (EtOAc/Hex), получая 50 мг (69 %) соединения **60** в виде бесцветного твёрдого вещества. Т пл. 140–143 °С (EtOAc). 1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 11.21 (s, 1H, NH), 8.03–7.89 (m, 4H, CH_{Ph}), 7.66–7.33 (m, 6H, CH_{Ph}), 7.41 (s, 1H, CH_{Pyr}), 1.74 (s, 9H, 3 CH_3). ^{13}C ЯМР (75 МГц, $CDCl_3$, DEPT) δ 163.4 (NH–C=O), 154.7 (O–C=O), 151.7 (C–NH), 142.4 (C=N), 133.3 (C_{Ph}), 132.7 (CH_{Ph}), 132.0 (C_{Ph}), 129.3 (CH_{Ph}), 129.1 (2 CH_{Ph}), 128.7 (2 CH_{Ph}), 127.5 (2 CH_{Ph}), 126.7

(2 CH_{Ph}), 95.4 (CH_{pyr}), 86.9 (CMe₃), 28.2 (3 CH₃). HRMS m/z: Рассчитано для [M+H]⁺ (C₂₁H₂₂N₃O₃⁺) 364.1656, найдено 364.1662.

7-Метил-2-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-5(4H)-он (61)



Этил ацетоацетат (126 мкл, 1 ммоль, 2 экв.) добавляли к раствору аминопиразола **55i** (130 мг, 0.5 ммоль, 1 экв.) в AcOH (1.5 мл) в колбе, оснащённой магнитной мешалкой и обратным холодильником.

Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 8 часов, затем охлаждали до 0 °С и фильтровали. Осадок собирали и сушили в вакууме, получая 57 мг (51 %) 7-метил-2-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-5(4H)-она в виде белого твёрдого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 12.38 (s, 1H, NH), 7.97 (m, 2H, Ph), 7.45 (m, 3H, Ph), 6.57 (s, 1H, CH), 5.60 (s, 1H, CH_{pyr}), 2.30 (s, 3H, CH₃). ¹³C ЯМР (76 МГц, DEPT, DMSO-d₆) δ 156.6 (C=O), 153.3 (C–NH), 150.7 (C=N), 143.2 (C–N), 133.0 (C_{Ph}), 129.3 (CH_{Ph}), 129.2 (2 CH_{Ph}), 126.6 (2 CH_{Ph}), 95.8 (CH–CO), 85.9 (CH_{pyr}), 19.1 (CH₃). HRMS m/z: Рассчитано для [M+H]⁺ (C₁₃H₁₂N₃O⁺) 226.0975, найдено 226.0976.

5. Выводы.

1. Существенно расширен круг нуклеофилов, способных вступать в реакции сопряженного присоединения с нестабилизированными азоалкенами. Показано, что эффективность процесса определяется тщательным подбором условий реакции, обеспечивающих поддержание низкой стационарной концентрации промежуточного азоалкена.
2. На основе реакции α -галогенгидразонов с первичными аминами, полиаминами и аммиаком разработан метод синтеза поли(гидразонометил)аминов. С использованием этого подхода получен ряд новых перспективных бис-, трис- и тетрагидразоновых лигандов.
3. Исследована реакция α -галогенгидразонов с фосфиноксидами. Разработан удобный стереоселективный метод синтеза *Z*-изомеров β -гидразонофосфиноксидов. Реакция совместима с многочисленными функциональными группами, что было продемонстрировано с использованием подхода Глориуса.
4. Показано, что использование сильных оснований, таких как NaN, позволяет осуществлять хемоселективное присоединение малоновых эфиров к азоалкенам, генерируемым *in situ* из α -бром- или α -хлоргидразонов. Установлено, что образующиеся β -гидразоноалкилмалонаты являются удобными предшественниками пяти- и шестичленных N-гетероциклов, функционализированных гидразидов, 2-(2-оксо-2-арилэтил)малонатов и 2-арилэтилмалонатов.
5. Разработан подход к синтезу пиразолов на основе стратегии обращения полярности, использующий катализируемое медью (I) сопряженное присоединение терминальных алкинов к азоалкенам, с последующей циклизацией образующихся α -алкинилзамещенных гидразонов.
6. Исследована реакция сочетания α -бромгидразонов с цианид-ионом, разработан практичный метод синтеза 5-аминопиразолов. С применением разработанного метода получены соединения, представляющие интерес в качестве аналогов аллостерических модуляторов метаботропного глутаматного рецептора mGluR5, рецепторов GABA_B, а также ингибиторов убиквитин-активирующих ферментов.

6. Список публикаций.

1. Kokuev A.O. Azoalkene chemistry provides practical access to 5-aminopyrazoles selectively protected at the N-1 position / A.O. Kokuev, A.Yu. Sukhorukov // Tetrahedron Letters. – 2026 – Т. 178 – С. 155987.
2. Kokuev A.O. Copper-Catalyzed Alkynylation of *In situ* -Generated Azoalkenes: An Umpolung Approach to Pyrazoles / A.O. Kokuev, A.Yu. Sukhorukov // Org. Lett. – 2024 – Т. 26, № 33 – С. 6999–7003.
3. Kokuev A.O. Michael addition of P-nucleophiles to azoalkenes provides simple access to phosphine oxides bearing an alkylhydrazone moiety / A.O. Kokuev, A.Yu. Sukhorukov // Front. Chem. – 2023 – Т. 11 – С. 1177680.
4. Kokuev A.O. Addition of malonic esters to azoalkenes generated *in situ* from α -bromo- and α -chlorohydrazones / A.O. Kokuev, S.L. Ioffe, A.Yu. Sukhorukov // Tetrahedron Letters. – 2021 – Т. 83 – С. 153414.
5. Kokuev A.O. Construction of bis-, tris- and tetrahydrazones by addition of azoalkenes to amines and ammonia / A.N. Semakin, A.O. Kokuev, Y.V. Nelyubina, A.Y. Sukhorukov, P.A. Zhmurov, S.L. Ioffe, V.A. Tartakovsky // Beilstein J. Org. Chem. – 2016 – Т. 12 – С. 2471–2477.
6. Реакция сопряженного присоединения С-Н кислот к генерируемым *in situ* нестабильным азоалкенам / Кокуев А.О., Сухоруков А.Ю. // *Международная научная конференция студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов-2020»* – Москва – 10-20 ноября 2020 – постерный доклад.
7. Присоединение малонового эфира к *in situ* генерируемым азоалкенам / Кокуев А.О., Сухоруков А.Ю. // *IX Молодёжная конференция ИОХ РАН* – Москва – 11-12 ноября 2021 – С. 170 – постерный доклад.
8. Медь-катализируемое алкинилирование генерируемых *in situ* азоалкенов / Кокуев А.О., Сухоруков А.Ю. // *Новые горизонты катализа и органической химии* – Москва – 28-30 апреля 2025 – С. 87 – постерный доклад.

7. Список литературы.

1. Meyer K. H. Über Kupplung von Diazoverbindungen mit Kohlenwasserstoffen // Ber. dtsch. Chem. Ges. A/B. 1919. T. 52, № 8. С. 1468–1476.
2. Bodforss S. Über die Einwirkung von Hydrazinen auf α -Chlor-ketone und die Konstitution des sog. Tetraphenyltetracarbazons // Ber. dtsch. Chem. Ges. A/B. 1919. T. 52, № 8. С. 1762–1775.
3. Sacks C. E., Fuchs P. L. .alpha.-Arylation of carbonyl groups. Utilization of the p-toluenesulfonylazo olefin functional group as an enolonium synthon // J. Am. Chem. Soc. 1975. T. 97, № 25. С. 7372–7374.
4. Hatcher J. M., Coltart D. M. Copper(I)-Catalyzed Addition of Grignard Reagents to in Situ-Derived *N*-Sulfonyl Azoalkenes: An Umpolung Alkylation Procedure Applicable to the Formation of Up to Three Contiguous Quaternary Centers // J. Am. Chem. Soc. 2010. T. 132, № 13. С. 4546–4547.
5. Attanasi O. A. и др. Interceptive [4 + 1] Annulation of in Situ Generated 1,2-Diaza-1,3-dienes with Diazo Esters: Direct Access to Substituted Mono-, Bi-, and Tricyclic 4,5-Dihydropyrazoles // J. Org. Chem. 2014. T. 79, № 17. С. 8331–8338.
6. Attanasi O. A. и др. Copper(II)/Copper(I)-Catalyzed Aza-Michael Addition/Click Reaction of in Situ Generated α -Azidohydrazones: Synthesis of Novel Pyrazolone–Triazole Framework // Org. Lett. 2010. T. 12, № 3. С. 468–471.
7. Gilchrist T. L., Lemos A. Reaction of pyrroles with ethyl 2-nitroso- and 2-azo-propenoates, and with ethyl cyanoformate N-oxide: a comparison of the reaction pathways // J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1. 1993. № 13. С. 1391.
8. Grosso C. и др. Hetero-Diels-Alder approach to Bis(indolyl)methanes // Bioorganic & Medicinal Chemistry. 2017. T. 25, № 3. С. 1122–1131.
9. Shastin A. V. и др. Synthesis of a New Family of 1,1-Diazidoethenes: One-Pot Construction of 4-Azido-1,2,3-triazoles via Nitrene Cyclization // Org. Lett. 2018. T. 20, № 24. С. 7803–7806.
10. Serantoni E. F., di Sanseverino L. R., Rosini G. X-ray structural analysis of two isomeric modifications of 1, 3-diphenyl-2-(phenylazo) propene // Journal of the Chemical Society B: Physical Organic. Royal Society of Chemistry, 1971. С. 2372–2374.
11. Gillis B. T., Kadunce R. E. Acylated hydrazine mustards // J. Org. Chem. 1967. T. 32, № 1. С. 91–94.
12. Wang D.-C. и др. Dearomative [4 + 2] Annulation of Electron-Poor N-Heteroarenes with Azoalkenes for Access to Polycyclic Tetrahydro-1,2,4-triazines // Org. Lett. 2023. T. 25, № 19. С. 3543–3547.
13. Ramirez F., Kirby A. F. Dinitrophenylhydrazones of α -Halo Ketones. II // J. Am. Chem. Soc. 1953. T. 75, № 23. С. 6026–6030.
14. Chen J.-R. и др. Enantioselective Synthesis of Dihydropyrazoles by Formal [4+1] Cycloaddition of in Situ-Derived Azoalkenes and Sulfur Ylides // J. Am. Chem. Soc. 2012. T. 134, № 16. С. 6924–6927.
15. Sun Y. и др. Formal [4+1] Annulation of Azoalkenes with CF₃-Imidoyl Sulfoxonium Ylides and Dual Double Bond Isomerization Cascade: Synthesis of Trifluoromethyl-Containing Pyrazole Derivatives // Org. Lett. 2022. T. 24, № 37. С. 6822–6827.
16. Guo C. и др. N-Heterocyclic Carbene Catalyzed Switchable Reactions of Enals with Azoalkenes: Formal [4 + 3] and [4 + 1] Annulations for the Synthesis of 1,2-Diazepines and Pyrazoles // J. Am. Chem. Soc. 2014. T. 136, № 50. С. 17402–17405.

17. Li X. и др. Organocatalyzed Formal [4+2] Cycloaddition of *in situ* Generated Azoalkenes with Arylacetic Acids: An Efficient Approach to the Synthesis of 4,5-Dihydropyridazin-3(2*H*)-ones // *Adv Synth Catal*. 2015. T. 357, № 16–17. C. 3479–3484.
18. Clarke S. J. и др. Reactions of azoalkenes derived from hydrazones of ethyl bromopyruvate with electron rich alkenes and heterocycles // *Tetrahedron*. 1991. T. 47, № 29. C. 5615–5624.
19. Li Z. и др. Silver(I)- and Base-Mediated formal [4+3] Cycloaddition of *in Situ* generated 1,2-Diaza-1,3-dienes with *C,N*-Cyclic Azomethine Imines: An Efficient Protocol for the Synthesis of Tetrazepine Derivatives // *Adv Synth Catal*. 2020. T. 362, № 13. C. 2626–2631.
20. South M. S. и др. Synthesis and Reactions of Haloazodienes. A New and General Synthesis of Substituted Pyridazines // *J. Org. Chem*. 1996. T. 61, № 25. C. 8921–8934.
21. A. Attanasi O. и др. Synthesis of 3-Unsubstituted-1-aminopyrroles // *HETEROCYCLES*. 1996. T. 43, № 7. C. 1447.
22. Mlostoń G. и др. Hetero-Diels-Alder Reactions of In Situ-Generated Azoalkenes with Thioketones; Experimental and Theoretical Studies // *Molecules*. 2021. T. 26, № 9. C. 2544.
23. Gillis B. T., Hagarty J. D. The Synthesis and Spectra of α,β -Unsaturated Aliphatic Azo Compounds^{1,2} // *J. Am. Chem. Soc.* 1965. T. 87, № 20. C. 4576–4579.
24. Schantl J. 2-Phenylazo-1-alkene // *Monatshefte fur Chemie*. 1972. T. 103, № 6. C. 1705–1717.
25. Uteuliyev M. M., Nguyen T. T., Coltart D. M. Diastereoselective addition of Grignard reagents to α -epoxy *N*-sulfonyl hydrazones // *Nature Chem*. 2015. T. 7, № 12. C. 1024–1027.
26. Migliara O., Petruso S., Sprio V. Synthesis of a new bridgehead nitrogen heterocyclic system. Pyrrolo [2,1-*f*]-1,2,4-triazine derivatives // *Journal of Heterocyclic Chem*. 1979. T. 16, № 5. C. 833–834.
27. Yunoki R. и др. α -Fluorohydrazones as useful precursors in nucleophilic substitutions // *Tetrahedron Letters*. 2013. T. 54, № 31. C. 4102–4105.
28. Stavber S., Zupan M. High yield direct fluorofunctionalisation of ketones using AccufluorTM-NFTh fluorinating reagent // *Tetrahedron Letters*. 1996. T. 37, № 20. C. 3591–3594.
29. Stavber G., Zupan M., Stavber S. Micellar-System-Mediated Direct Fluorination of Ketones in Water // *Synlett*. 2009. T. 2009, № 04. C. 589–594.
30. Mari G. и др. Synthesis of new dihydroberberine and tetrahydroberberine analogues and evaluation of their antiproliferative activity on NCI-H1975 cells // *Beilstein J. Org. Chem*. 2020. T. 16. C. 1606–1616.
31. Senadi G. C. и др. I₂ –TBHP-Catalyzed Oxidative Cross-Coupling of *N*-Sulfonyl Hydrazones and Isocyanides to 5-Aminopyrazoles // *Org. Lett*. 2015. T. 17, № 6. C. 1521–1524.
32. Liu Q. и др. One-pot formal [3+3] cycloaddition of isocyanoacetates with *in situ*-derived azoalkenes for the synthesis of 1,4-dihydropyrimidine derivatives // *Tetrahedron*. 2021. T. 88. C. 132122.
33. Ushakov P. Yu. и др. In Situ Generated Magnesium Cyanide as an Efficient Reagent for Nucleophilic Cyanation of Nitrosoalkenes and Parent Nitronates // *Eur J Org Chem*. 2019. T. 2019, № 9. C. 1888–1892.
34. Aggarwal V. K., Winn C. L. Catalytic, Asymmetric Sulfur Ylide-Mediated Epoxidation of Carbonyl Compounds: Scope, Selectivity, and Applications in Synthesis // *Acc. Chem. Res*. 2004. T. 37, № 8. C. 611–620.
35. McGarrigle E. M. и др. Chalcogenides as Organocatalysts // *Chem. Rev*. 2007. T. 107, № 12. C. 5841–5883.
36. Sun X.-L., Tang Y. Ylide-Initiated Michael Addition–Cyclization Reactions beyond Cyclopropanes // *Acc. Chem. Res*. 2008. T. 41, № 8. C. 937–948.

37. Zhu C.-Y. и др. Highly enantioselective synthesis of isoxazoline N-oxides // *Chem. Commun.* 2008. № 6. С. 738–740.
38. Lu L. и др. Construction of Fused Heterocyclic Architectures by Formal [4+1]/[3+2] Cycloaddition Cascade of Sulfur Ylides and Nitroolefins // *Angew Chem Int Ed.* 2009. Т. 48, № 50. С. 9542–9545.
39. Chen J.-R. и др. Enantioselective Synthesis of Dihydropyrazoles by Formal [4+1] Cycloaddition of in Situ-Derived Azoalkenes and Sulfur Ylides // *J. Am. Chem. Soc.* 2012. Т. 134, № 16. С. 6924–6927.
40. Sun Y. и др. Formal [4+1] Annulation of Azoalkenes with CF₃-Imidoyl Sulfoxonium Ylides and Dual Double Bond Isomerization Cascade: Synthesis of Trifluoromethyl-Containing Pyrazole Derivatives // *Org. Lett.* 2022. Т. 24, № 37. С. 6822–6827.
41. Attanasi O. и др. Regioselective Formation of 5-Methylene-6-methoxy-1,4,5,6-tetrahydropyridazines from the [4+2]-Cycloaddition Reaction of In Situ Generated 1,2-Diaza-1,3-dienes with Methoxyallene // *Synlett.* 2014. Т. 26, № 02. С. 193–196.
42. Zhang X. и др. Chemodivergent Synthesis of Aza-Heterocycles with a Quarternary Carbon Center via [4 + 1] Annulation between Azoalkenes and α -Bromo Carbonyl Compounds // *ACS Omega.* 2022. Т. 7, № 45. С. 40963–40972.
43. Chen D.-Z., Xiao W.-J., Chen J.-R. Synthesis of spiropyrazoline oxindoles by a formal [4 + 1] annulation reaction between 3-bromooxindoles and in situ-derived 1,2-diaza-1,3-dienes // *Org. Chem. Front.* 2017. Т. 4, № 7. С. 1289–1293.
44. Huang R., Tao H.-Y., Wang C.-J. PPh₃-Mediated [4 + 2]- and [4 + 1]-Annulations of Maleimides with Azoalkenes: Access to Fused Tetrahydropyridazine/Pyrrolidinedione and Spiro-dihydropyrazole/Pyrrolidinedione Derivatives // *Org. Lett.* 2017. Т. 19, № 5. С. 1176–1179.
45. Lopes S. M. M. и др. [4+2] Cycloadditions of 3-Tetrazolyl-1,2-diaza-1,3-butadienes: Synthesis of 3-Tetrazolyl-1,4,5,6-tetrahydropyridazines // *Eur J Org Chem.* 2012. Т. 2012, № 11. С. 2152–2160.
46. Wei L., Wang C.-J. The catalytic asymmetric synthesis of tetrahydropyridazines via inverse electron-demand aza-Diels–Alder reaction of enol ethers with azoalkenes // *Chem. Commun.* 2015. Т. 51, № 84. С. 15374–15377.
47. Zhang Z. и др. Synthesis of functionalized tetrahydropyridazines via catalyst-free self [4 + 2] cycloaddition of in situ generated 1,2-diaza-1,3-dienes // *RSC Adv.* 2016. Т. 6, № 66. С. 61680–61685.
48. Shelke A. M., Suryavanshi G. Fluoride-Assisted Synthesis of 1,4,5,6-Tetrahydropyridazines via [4 + 2] Cyclodimerization of in Situ-Generated Azoalkenes Followed by a C–N Bond Cleavage // *Org. Lett.* 2016. Т. 18, № 16. С. 3968–3971.
49. Zhong X., Lv J., Luo S. [4 + 2] Cycloaddition of in Situ Generated 1,2-Diaza-1,3-dienes with Simple Olefins: Facile Approaches to Tetrahydropyridazines // *Org. Lett.* 2015. Т. 17, № 6. С. 1561–1564.
50. Yang X.-L. и др. TEMPO-Mediated Aza-Diels–Alder Reaction: Synthesis of Tetrahydropyridazines Using Ketohydrazones and Olefins // *Org. Lett.* 2016. Т. 18, № 9. С. 2070–2073.
51. Wei L. и др. Copper(I)-Catalyzed Asymmetric Desymmetrization through Inverse-Electron-Demand aza-Diels–Alder Reaction: Efficient Access to Tetrahydropyridazines Bearing a Unique α -Chiral Silane Moiety // *Chemistry A European J.* 2017. Т. 23, № 21. С. 4995–4999.
52. Wei L. и др. Catalytic asymmetric inverse electron demand Diels–Alder reaction of fulvenes with azoalkenes // *Chem. Commun.* 2018. Т. 54, № 20. С. 2506–2509.

53. Gao S. и др. Copper-Catalyzed Enantioselective Inverse Electron-Demand Hetero-Diels–Alder Reactions of Diazadienes with Enol Ethers: Efficient Synthesis of Chiral Pyridazines // *Adv Synth Catal.* 2013. Т. 355, № 18. С. 3539–3544.
54. Tong M. и др. Catalytic Asymmetric Synthesis of [2,3]-Fused Indoline Heterocycles through Inverse-Electron-Demand Aza-Diels–Alder Reaction of Indoles with Azoalkenes // *Angew Chem Int Ed.* 2014. Т. 53, № 18. С. 4680–4684.
55. Grosso C. и др. Natural deep eutectic solvents in the hetero-Diels–Alder approach to bis(indolyl)methanes // *Monatsh Chem.* 2019. Т. 150, № 7. С. 1275–1288.
56. Li J. и др. Catalytic Asymmetric Cascade Vinylogous Mukaiyama 1,6-Michael/Michael Addition of 2-Silyloxyfurans with Azoalkenes: Direct Approach to Fused Butyrolactones // *J. Am. Chem. Soc.* 2015. Т. 137, № 32. С. 10124–10127.
57. Huang R. и др. Cu(I)-Catalyzed Asymmetric Multicomponent Cascade Inverse Electron-Demand Aza-Diels–Alder/Nucleophilic Addition/Ring-Opening Reaction Involving 2-Methoxyfurans as Efficient Dienophiles // *J. Am. Chem. Soc.* 2016. Т. 138, № 12. С. 3998–4001.
58. Li X. и др. Organocatalyzed Formal [4+2] Cycloaddition of *in situ* Generated Azoalkenes with Arylacetic Acids: An Efficient Approach to the Synthesis of 4,5-Dihydropyridazin-3(2*H*)-ones // *Adv Synth Catal.* 2015. Т. 357, № 16–17. С. 3479–3484.
59. Zhou Y., Zhou H., Xu J. N-Heterocyclic Carbene-Promoted [4+2] Annulation of α -Chloro Hydrazones with α -Chloro Aliphatic Aldehydes to Access Enantioenriched Dihydropyridazinones // *J. Org. Chem.* 2022. Т. 87, № 5. С. 3677–3685.
60. Li Y. и др. Mechanism, Chemoselectivity, and Stereoselectivity of an NHC-Catalyzed Reaction of Aldehydes and Hydrazones: A DFT Study // *J. Phys. Chem. A.* 2024. Т. 128, № 22. С. 4483–4492.
61. Yang W. и др. [4 + 3] Cycloaddition of Phthalazinium Dicyanomethanides with Azoalkenes Formed in Situ: Synthesis of Triazepine Derivatives // *J. Org. Chem.* 2016. Т. 81, № 17. С. 7597–7603.
62. Wang L. и др. Asymmetric Synthesis of Spirobenzazepinones with Atroposelectivity and Spiro-1,2-Diazepinones by NHC-Catalyzed [3+4] Annulation Reactions // *Angew Chem Int Ed.* 2016. Т. 55, № 37. С. 11110–11114.
63. Liu X. и др. Construction of diazepine-containing spiroindolines via annulation reaction of α -halogenated *N*-acylhydrazones and isatin-derived MBH carbonates // *Beilstein J. Org. Chem.* 2023. Т. 19. С. 1923–1932.
64. Grosso C., Lemos A., Pinho E Melo T. Conjugate Addition of Pyrazoles to Halogenated Nitroso- and Azoalkenes: A New Entry to Novel Bis(pyrazol-1-yl)methanes // *Synlett.* 2014. Т. 25, № 20. С. 2868–2872.
65. Zhang X. и др. Strategy to Construct 1,2,3-Triazoles by K₂CO₃-Mediated [4+1] Annulation Reactions of *N*-Acetyl Hydrazones with Bifunctional Amino Reagents // *Adv Synth Catal.* 2021. Т. 363, № 2. С. 459–463.
66. Zhao H.-W. и др. Construction of 2,3,4,5-tetrahydro-1,2,4-triazines via [4 + 2] cycloaddition of α -halogeno hydrazones to imines // *RSC Adv.* 2017. Т. 7, № 15. С. 9264–9271.
67. Zhao H.-W. и др. Direct access to non-aromatic 1,2,3,6-tetrahydro-1,2,3,4-tetrazines via [4 + 2] cycloaddition of α -halogeno hydrazones with azodicarboxylic acid derivatives // *RSC Adv.* 2016. Т. 6, № 30. С. 25562–25567.
68. Boeckman, R. K., Ge P., Reed J. E. New Heterocyclic Precursors for Thermal Generation of Reactive, Electron-Rich 1,2-Diaza-1,3-butadienes // *Org. Lett.* 2001. Т. 3, № 23. С. 3647–3650.
69. Ghorab M. M., Heiba H. I., El-gawish M. A. REACTIONS WITH ETHYL-4,5,6,7-TETRAHYDRO-2-ISOTHIOCYANATO-1-BENZOTHIOPHENE-3-CARBOXYLATE.

SYNTHESIS OF SOME NOVEL HETEROCYCLIC COMPOUNDS WITH POTENTIAL
HYPNOTIC ACTIVITY // Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements. 1995. T.
106, № 1–4. C. 85–90.

70. Gupta C. M., Bhaduri A. P., Khanna N. M. Drugs acting on the central nervous system. Syntheses of substituted quinazolinones and quinazolines and triazepino- and triazocinoquinazolinones // J. Med. Chem. 1968. T. 11, № 2. C. 392–395.
71. Hu X.-Q. и др. [4+3] Cycloaddition of in situ generated azoalkenes with C,N-cyclic azomethine imines: efficient synthesis of tetrazepine derivatives // Chem. Commun. 2013. T. 49, № 72. C. 7905.
72. Wei L. и др. Copper(II)-Catalyzed Asymmetric 1,3-Dipolar [3+4] Cycloaddition and Kinetic Resolution of Azomethine Imines with Azoalkenes // Adv Synth Catal. 2016. T. 358, № 24. C. 3955–3959.
73. Yu J., Cai C. Photocatalytic oxidative cyclization of α -halo hydrazones with tetrahydroisoquinoline for construction of isoquino[3,4-a][1,2,4]-triazines // Catalysis Communications. 2018. T. 109. C. 60–64.
74. Zou Q. и др. Anion-Driven C–F Bond Activation of Trifluoromethyl N -Aryl Hydrazones: Application to the Synthesis of 1,3,4-Oxadiazoles // J. Org. Chem. 2023. T. 88, № 21. C. 15507–15515.
75. Zou Q. и др. Anion-driven C F bond cleavage of trifluoromethyl N-aryl hydrazones toward the assembly of N-heterocycles // Tetrahedron Letters. 2024. T. 151. C. 155328.
76. Zhao H. и др. Construction of 2,3,4,7-Tetrahydro-1,2,4,5-oxatriazepines via [4+3] Cycloadditions of α -Halogeno Hydrazones with Nitrones // Adv Synth Catal. 2016. T. 358, № 11. C. 1826–1832.
77. Wei L. и др. Copper(I)-Catalyzed Asymmetric 1,3-Dipolar [3+4] Cycloaddition of Nitrones with Azoalkenes // Adv Synth Catal. 2016. T. 358, № 23. C. 3748–3752.
78. Schröder J. и др. Structure-Based Design and Synthesis of Potent Matrix Metalloproteinase Inhibitors Derived from a 6 H -1,3,4-Thiadiazine Scaffold // J. Med. Chem. 2001. T. 44, № 20. C. 3231–3243.
79. Sagar S. R. и др. Thiazolyl-thiadiazines as Beta Site Amyloid Precursor Protein Cleaving Enzyme-1 (BACE-1) Inhibitors and Anti-inflammatory Agents: Multitarget-Directed Ligands for the Efficient Management of Alzheimer's Disease // ACS Chem. Neurosci. 2018. T. 9, № 7. C. 1663–1679.
80. Singh M. и др. Metal- and Additive-Free One-Pot Synthesis of 2,3,5-Trisubstituted 1,3,4-Thiadiazines Using β -Ketodithioesters and 2-Bromohydrazones through a Cross-Coupling/Cyclization Cascade // Eur J Org Chem. 2024. T. 27, № 46. C. e202400866.
81. Delarue-Cochin S. и др. Asymmetric Michael reaction: novel efficient access to chiral β -ketophosphonates // Tetrahedron: Asymmetry. 2007. T. 18, № 5. C. 685–691.
82. Shen R., Yin K., Fan Y. Copper-Catalyzed Cross-Coupling Reaction of α -Halo-N-Tosylhydrazones with H-Phosphoryl Compounds to Afford Alkenylphosphoryl Compounds // Asian J Org Chem. 2023. T. 12, № 2. C. e202200665.
83. Miles D. H., Guasch J., Toste F. D. A Nucleophilic Strategy for Enantioselective Intermolecular α -Amination: Access to Enantioenriched α -Arylamino Ketones // J. Am. Chem. Soc. 2015. T. 137, № 24. C. 7632–7635.
84. Attanasi O. и др. Effect of Metal Ions in Organic Synthesis; Part XXIII. Easy and High-Yield Direct Synthesis of 3-Aminocarbonyl-1-ureidopyrroles by the Copper(II) Chloride-Catalyzed Reaction of Aminocarbonylazoalkenes with 3-Oxoalkanamides // Synthesis. 1984. T. 1984, № 08. C. 671–672.

85. Caravan P. и др. Gadolinium(III) Chelates as MRI Contrast Agents: Structure, Dynamics, and Applications // *Chem. Rev.* 1999. Т. 99, № 9. С. 2293–2352.
86. Semakin A. и др. A Convenient Method for the Synthesis of Poly(β -hydroxyiminoalkyl)amines from Aliphatic Nitro Compounds // *Synthesis*. 2007. Т. 2007, № 18. С. 2862–2866.
87. Semakin A. и др. A General Procedure for the Synthesis of Unsymmetrically Substituted Tris(β -oximinoalkyl)amines // *Synthesis*. 2011. Т. 2011, № 09. С. 1403–1412.
88. Shalamova E. A. и др. Synthesis of tris(β,β,γ -oximinoalkyl)amines from aliphatic nitro compounds and methyl vinyl ketone // *Tetrahedron Letters*. 2014. Т. 55, № 6. С. 1222–1225.
89. Dorokhov V. S. и др. Synthesis of Tris(γ -oximinoalkyl)amines, New Tripodal N4 Ligands // *Synthetic Communications*. 2015. Т. 45, № 11. С. 1362–1366.
90. Presolski S. I. и др. Tailored Ligand Acceleration of the Cu-Catalyzed Azide–Alkyne Cycloaddition Reaction: Practical and Mechanistic Implications // *J. Am. Chem. Soc.* 2010. Т. 132, № 41. С. 14570–14576.
91. Lewis W. G. и др. Discovery and Characterization of Catalysts for Azide–Alkyne Cycloaddition by Fluorescence Quenching // *J. Am. Chem. Soc.* 2004. Т. 126, № 30. С. 9152–9153.
92. Semakin A. N. и др. Unusual Intramolecular Cyclization of Tris(β -oximinoalkyl)amines. The First Synthesis of 1,4,6,10-Tetraazaadamantanes // *Org. Lett.* 2009. Т. 11, № 18. С. 4072–4075.
93. Semakin A. N. и др. 1,4,6,10-Tetraazaadamantanes (TAADs) with *N*-amino groups: synthesis and formation of boron chelates and host–guest complexes // *Beilstein J. Org. Chem.* 2022. Т. 18. С. 1424–1434.
94. Luo K., Yang W., Wu L. Photoredox Catalysis in Organophosphorus Chemistry // *Asian J Org Chem.* 2017. Т. 6, № 4. С. 350–367.
95. Tappe F., Trepohl V., Oestreich M. Transition-Metal-Catalyzed C-P Cross-Coupling Reactions // *Synthesis*. 2010. Т. 2010, № 18. С. 3037–3062.
96. Attanasi O. A., Filippone P., Mei A. Conjugated azoalkenes. Part XI. Direct synthesis of substituted pyrazoles and 4-triphenylphosphoranylidene-4,5-dihydropyrazol-5-ones by heterocyclization of some zwitterionic 1,4-adducts between conjugated azoalkenes and triphenylphosphine // *Tetrahedron*. 1992. Т. 48, № 9. С. 1707–1714.
97. Attanasi O. A. и др. Solvent-Free Reaction of Some 1,2-Diaza-1,3-butadienes with Phosphites: Environmentally Friendly Access to New Diazaphospholes and *E*-Hydrazonophosphonates // *J. Org. Chem.* 2005. Т. 70, № 10. С. 4033–4037.
98. Attanasi O. A. и др. Carbon–phosphorus bond formation and transformation in the reaction of 1,2-diaza-1,3-butadienes with alkyl phenylphosphonites // *Tetrahedron*. 2008. Т. 64, № 28. С. 6724–6732.
99. Lopes S. M. M. и др. Recent Advances in the Chemistry of Conjugated Nitrosoalkenes and Azoalkenes // *Chem. Rev.* 2018. Т. 118, № 23. С. 11324–11352.
100. Vuillermet F. и др. Synthesis of 1,2,4-Triazinones Exploiting the Reactivity of Diazadiene and *N*-Isocyanate Intermediates // *J. Org. Chem.* 2023. Т. 88, № 4. С. 2095–2102.
101. Ogundipe O. O. и др. Copper-Catalyzed Radical Hydrazono-Phosphorylation of Alkenes // *J. Org. Chem.* 2022. Т. 87, № 23. С. 15820–15829.
102. Collins K. D., Glorius F. A robustness screen for the rapid assessment of chemical reactions // *Nature Chem.* 2013. Т. 5, № 7. С. 597–601.
103. Zheng J. и др. The Reaction Activity of Aromatic Carbonyl Compounds with Diphenylphosphine Oxide Studied by ^{31}P NMR // *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*. 2013. Т. 188, № 8. С. 1080–1087.

104. Akacha A. B., Barkallah S., Zantour H. ^{13}C NMR and ^{31}P NMR spectral assignment of new β -phosphonylated hydrazones // *Magn. Reson. Chem.* 1999. T. 37, № 12. C. 916–920.
105. Corbel B. и др. An Efficient Synthesis of Dialkyl 2-Oxoalkanephosphonates and Diphenyl-2-oxoalkylphosphine Oxides from 1-Chloralkyl Ketones // *Synthesis*. 1985. T. 1985, № 11. C. 1048–1051.
106. Palacios F., Aparicio D., M. De Los Santos J. An effective strategy for the preparation of (α,β -unsaturated hydrazones and pyrazole derivatives. Synthetic applications of β -functionalized phosphorus compounds. // *Tetrahedron*. 1994. T. 50, № 44. C. 12727–12742.
107. Clarke S. J., Davies D. E., Gilchrist T. L. Competing [4 + 2] and [3 + 2] cycloaddition in the reactions of nucleophilic olefins with ethyl 3-(toluene-*p*-sulphonylazo)but-2-enoate // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*. 1983. C. 1803.
108. Ferguson G. и др. Diversity of reaction of azoalkenes in cycloadditions // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*. 1991. № 12. C. 3361.
109. Benassi R. и др. Conformational analysis of hydrazones. ^1H dynamic nuclear magnetic resonance and solvent effects in aryl- and 2-furylaldehyde ethylaminoacetylhydrazones // *Org. Magn. Reson.* 1982. T. 20, № 1. C. 26–30.
110. Palacios F., Aparicio D., De Los Santos J. M. An efficient strategy for the regioselective synthesis of 3-phosphorylated-1-aminopyrroles from β -hydrazono phosphine oxides and phosphonates // *Tetrahedron*. 1999. T. 55, № 48. C. 13767–13778.
111. Palacios F. и др. Preparation and reactions of 3-phosphinyl-1-aza-1,3-butadienes. Synthesis of phosphorylated pyridine and pyrazole derivatives // *Tetrahedron*. 2006. T. 62, № 6. C. 1095–1101.
112. Hii K. K. и др. New bidentate ligands $\text{PPh}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{Bu}^t)\text{NNR}_2$ ($\text{R} = \text{H}$ or Me) and $\text{PPh}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{Bu}^t)\text{NNCHPh}$ and their complexes with Group 6 metal carbonyls // *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* 1992. № 15. C. 2361–2366.
113. Ragusa G. и др. New pyridazinone-4-carboxamides as new cannabinoid receptor type-2 inverse agonists: Synthesis, pharmacological data and molecular docking // *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2017. T. 127. C. 398–412.
114. Kumar R. и др. Recent Progress in Enolonium Chemistry under Metal-Free Conditions // *The Chemical Record*. 2022. T. 22, № 1. C. e202100172.
115. Arava S. и др. Enolonium Species—Umpoled Enolates // *Angewandte Chemie*. 2017. T. 129, № 10. C. 2643–2647.
116. Spieß P. и др. New Strategies for the Functionalization of Carbonyl Derivatives via α -Umpolung: From Enolates to Enolonium Ions // *Acc. Chem. Res.* 2023. T. 56, № 12. C. 1634–1644.
117. Hauptmann S. и др. Synthesis of Diazomethyl Ketones without Using Diazomethane // *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1965. T. 4, № 8. C. 688–689.
118. Voronin V. V. и др. Acetylene in Organic Synthesis: Recent Progress and New Uses // *Molecules*. 2018. T. 23, № 10. C. 2442.
119. Wei L. и др. Copper(I)-Catalyzed Asymmetric 1,3-Dipolar [3+4] Cycloaddition of Nitrones with Azoalkenes // *Adv Synth Catal.* 2016. T. 358, № 23. C. 3748–3752.
120. Tong M. и др. Catalytic Asymmetric Synthesis of [2,3]-Fused Indoline Heterocycles through Inverse-Electron-Demand Aza-Diels–Alder Reaction of Indoles with Azoalkenes // *Angewandte Chemie*. 2014. T. 126, № 18. C. 4768–4772.
121. Roy S. и др. Establishing the Chelating α -Azocarbonyl Function in π -Acceptor Ligands // *Angew Chem Int Ed.* 2008. T. 47, № 33. C. 6192–6194.

122. Zhang H.-Y. и др. Five novel dinuclear copper(II) complexes: Crystal structures, properties, Hirshfeld surface analysis and vitro antitumor activity study // *Inorganica Chimica Acta*. 2016. T. 453. С. 507–515.
123. Hong Z. и др. A triphenylphosphine coordinated cinnamaldehyde-derived copper(I) Fenton-like agent with mitochondrial aggregation damage for chemodynamic therapy // *J. Mater. Chem. B*. 2022. T. 10, № 26. С. 5086–5094.
124. Wu H.-C., Hwang L.-C., Wu M.-J. A copper-mediated cyclization reaction of hydrazine with enediynones providing pyrazolo[1,5-a]pyridines // *Org. Biomol. Chem*. 2011. T. 9, № 3. С. 670–672.
125. Festa A. A. и др. DBU-Catalyzed Alkyne–Imidate Cyclization toward 1-Alkoxy-pyrazino[1,2- *a*]indole Synthesis // *J. Org. Chem*. 2018. T. 83, № 16. С. 9305–9311.
126. Park E. J., Lee S., Chang S. Acetone Cyanohydrin as a Source of HCN in the Cu-Catalyzed Hydrocyanation of α -Aryl Diazoacetates // *J. Org. Chem*. 2010. T. 75, № 8. С. 2760–2762.
127. Vuillermet F. и др. Synthesis of 1,2,4-Triazinones Exploiting the Reactivity of Diazadiene and *N* - Isocyanate Intermediates // *J. Org. Chem*. 2023. T. 88, № 4. С. 2095–2102.
128. Kiyeleko S. и др. Targeting non-alcoholic fatty liver disease: Design, X-ray co-crystal structure and synthesis of ‘first-in-kind’ inhibitors of serine/threonine kinase25 // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2022. T. 75. С. 128950.
129. Dressen D. и др. Preparation and Optimization of a Series of 3-Carboxamido-5-phenacylamino-pyrazole Bradykinin B1 Receptor Antagonists // *J. Med. Chem*. 2007. T. 50, № 21. С. 5161–5167.
130. Trapero A. и др. Fragment-Based Approach to Targeting Inosine-5'-monophosphate Dehydrogenase (IMPDH) from *Mycobacterium tuberculosis* // *J. Med. Chem*. 2018. T. 61, № 7. С. 2806–2822.
131. Sangma T. R. A. и др. Environmentally Friendly Synthesis of Coumarin–Pyrazolo[1,5-a]pyrimidine Hybrids with Potent Antibacterial and Antibiofilm Activities // *Russian Journal of Bioorganic Chemistry*. 2025. T. 51, № 3. С. 1306–1319.
132. Grosso C., Lemos A., Pinho E Melo T. Conjugate Addition of Pyrazoles to Halogenated Nitroso- and Azoalkenes: A New Entry to Novel Bis(pyrazol-1-yl)methanes // *Synlett*. 2014. T. 25, № 20. С. 2868–2872.
133. Chen Y. и др. Interaction of Novel Positive Allosteric Modulators of Metabotropic Glutamate Receptor 5 with the Negative Allosteric Antagonist Site Is Required for Potentiation of Receptor Responses // *Molecular Pharmacology*. 2007. T. 71, № 5. С. 1389–1398.
134. Kelada M. и др. Synthesis of pyrazolopyrimidinones using a “one-pot” approach under microwave irradiation // *Beilstein J. Org. Chem*. 2018. T. 14. С. 1222–1228.
135. Senga K. и др. Synthesis and antischistosomal activity of certain pyrazolo[1,5-a]pyrimidines // *J. Med. Chem*. 1981. T. 24, № 5. С. 610–613.
136. Krámos B. и др. Novel-Type GABA_B PAMs: Structure–Activity Relationship in Light of the Protein Structure // *ACS Med. Chem. Lett*. 2024. T. 15, № 3. С. 396–405.
137. Jia K., Li J., Chen Y. Selective P–C(sp³) Bond Cleavage and Radical Alkynylation of α -Phosphorus Alcohols by Photoredox Catalysis // *Chemistry A European J*. 2018. T. 24, № 13. С. 3174–3177.
138. Yang M.-N. и др. Synthesis of Dihydropyrazoles via Ligand-Free Pd-Catalyzed Alkene Aminoarylation of Unsaturated Hydrazones with Diaryliodonium Salts // *Org. Lett*. 2017. T. 19, № 19. С. 5208–5211.