

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

---

---

*на правах рукописи*



РУБАН СЕРГЕЙ ВЛАДИМИРОВИЧ

**НОВЫЕ *N,N*- И *N,S*-КЕТЕНАЦЕТАЛИ 1-АРИЛПИРАЗОЛ-5-ОНОВ.  
СИНТЕЗЫ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СИСТЕМ С ПИРАЗОЛЬНЫМ  
ФРАГМЕНТОМ**

1.4.3 — органическая химия

**ДИССЕРТАЦИЯ**

на соискание учёной степени кандидата химических наук

**Научный руководитель:**

*доктор химических наук*

Баранин С.В.

Москва — 2022 •

Выражаю глубокую благодарность моему научному руководителю, Сергею Викторовичу Баранину, за ценные советы и помощь при выполнении этого исследования.

Благодарю весь коллектив лаборатории карбоциклических соединений ИОХ РАН за помощь и товарищескую поддержку на всех этапах этой работы.

Также выражаю признательность сотрудникам ИОХ РАН Колотыркиной Н.Г., Чижову А.С., Даевой Е.Д. и Стручковой М.И. за помощь в проведении физико-химических исследований синтезированных соединений, и Комкову А.В. за помощь в интерпретации экспериментальных данных.

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
Глава 1. Методы синтеза гетероциклических кетенаминалей. Обзор литературы..	8
1.1 Реакция метиленактивных соединений с сероуглеродом.....	10
1.2 Реакция метиленактивных соединений с изотиоцианатами.....	19
1.3 Прочие методы синтеза кетенаминалей .....	24
Глава 2. Обсуждение результатов .....	29
2.1 Синтез кетенаминалей на основе 1-арилпиразол-5-онов.....	30
2.2. Химические свойства кетенаминалей пиразолонов и применение в синтезе гетероциклов .....	39
2.3 Синтез илиденовых производных пиразола с применением бор-хелатной методологии.....	49
Глава 3. Экспериментальная часть .....	57
3.1 Методы синтеза и описание соединений к разделу 2.1.....	58
3.2 Методы синтеза и описание соединений к разделу 2.2.....	66
3.3 Методы синтеза и описание соединений к разделу 2.3.....	76
ВЫВОДЫ .....	80
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	81

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность проблемы.** В последние годы интерес к химии пиразола и его производных значительно возрос, поскольку соединения, содержащие пиразольный фрагмент, и комплексные соединения, где производные пиразола являются лигандами, обладают широким спектром биологической активности и используются в различных отраслях промышленности и медицине [1, 2, 3]. В течение многих лет целый ряд фармацевтических препаратов на основе пиразола успешно применяется в медицинской практике в качестве: антидепрессантов (фезоламин), противовоспалительных средств (феназон, аминофеназон), средств для борьбы с подагрой (сульфинпиразон), ревматоидным артритом (фенилбутазон), ожирением (римонабант) и другими заболеваниями. За минувшие десятилетия опубликовано значительное количество работ, посвящённых синтезу новых производных пиразола и исследованию их биологической активности.

В связи с этим, поиск новых подходов и методологий конструирования соединений пиразола, в том числе конденсированных с другими фармакофорными азотсодержащими гетероциклами, с использованием простых и доступных реагентов продолжает актуальной задачей современной органической химии.

Кроме того, по-прежнему актуальны исследования превращений органических молекул, участвующих в координационном взаимодействии с соединениями переходных металлов и бора. Работы в этом направлении демонстрируют эффективную взаимосвязь координационной и органической химии, способствуют развитию методологии синтеза новых комплексных и гетероциклических соединений, а также позволяют вести направленный поиск веществ, обладающих ценными в практическом отношении свойствами.

В 1990–2007 гг. в Лаборатории органических лигандов ИОХ РАН под руководством проф. В.А. Дорохова был разработан удобный метод получения *N*-замещённых аминалей  $\alpha,\alpha$ -диоксокетенов, которые были использованы для конструирования ряда гетероциклических систем, включая пиримидины и

пиридины, а также для получения хелатных комплексов с переходными металлами и бором. В настоящей работе, являющейся продолжением этих исследований, изучены синтез и превращения новых высокоэффективных реагентов ряда ендиаминов — незамещённых по атомам азота диаминометиленовых производных пиразол-5-она. Также предложен новый метод синтеза пирролидин-, пиперидин- и азепан-2-илиденовых производных 3-аминопиразол-5-она, основанный на применении бор-хелатной методологии.

**Цель и задачи работы.** 1) Разработка методов синтеза *N,N*- и *N,S*-кетенацеталей 1-арилпиразол-5-онов и изучение возможностей их применения в гетероциклическом синтезе. 2) Синтезы новых гетероциклических систем с пиразольным фрагментом.

**Научная новизна работы.** Впервые реализована реакция присоединения циклической метиленовой группы 1-арилпиразол-5-онов к нитрильной группе бензоилцианамиды и метилтиоцианата, промотируемая ацетатом никеля.

На основе реакций полученных диаминометиленовых производных 1-арилпиразол-5-она с диэлектрофилами разработаны эффективные методы синтеза новых функционализированных соединений ряда (имидазолидин-2-илиден)пиразол-5-она и 2-(пиразол-4-илиден)пиримидина.

Показано, что синтезированные незамещённые по атомам азота диаминометиленовые производные 1-арилпиразол-5-она способны выступать в качестве бидентатных лигандов при комплексообразовании с бором.

Предложен новый строительный блок для конструирования пиразоло[4,3-с]пиридинов — *N,S*-кетенацеталь метил(5-оксопиразол-3-ил)ацетата, синтезированный из метил(5-оксопиразол-3-ил)ацетата и метилтиоцианата, и на его основе получены новые представители пиразоло[4,3-с]пиридин-3-онов и -3,6-диононов.

Разработан удобный метод синтеза пирролидин-, пиперидин- и азепан-2-илиденовых производных 3-аминопиразол-5-она из гидразида циануксусной кислоты и *O*-метиллактимов с применением «бор-хелатной» методологии.

**Практическая значимость работы.** Созданы новые схемы построения конденсированных бициклических систем, включающих пиразольное кольцо, с использованием новых реагентов и методологий. Разработана система простых и эффективных методов синтеза функционально замещённых производных (пиразол-4-илиден)пиримидинона, (имидазолидин-2-илиден)пиразолона. Показано, что диаминометиленовые производные 1-арилпиразол-5-она могут быть использованы в качестве бидентатных лигандов в координационной химии.

**Личный вклад автора** состоял в систематизации, анализе и обобщении литературных данных, проведении синтезов, анализе составов реакционных смесей и строения продуктов реакций (на основании данных ЯМР, ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии), интерпретации экспериментальных данных, подготовке материалов к публикациям и представлении полученных результатов на конференциях.

**Степень достоверности и апробация работы.** Достоверность полученных результатов обеспечивается тем, что экспериментальные работы и аналитические исследования были выполнены на современном сертифицированном оборудовании, позволяющем получить надёжные данные. Состав и структура соединений, обсуждаемых в диссертационной работе, подтверждены данными  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{11}\text{B}$  ЯМР-спектроскопии, элементных анализов, масс-спектрометрии, в том числе высокого разрешения (HRMS), и ИК-спектроскопии. Используются современные системы сбора и обработки научно-технической информации: электронные базы данных Reaxys (Elsevier), SciFinder (CAS), Web of Science (Thomson Reuters), а также полные тексты статей и книг.

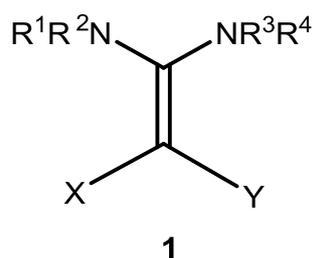
Основные результаты работы были представлены в виде 3 тезисов докладов на международных конференциях: XV<sup>th</sup> Conference on Heterocycles in Bio-Organic Chemistry — 2013 (May 1–6, 2013, Riga, Latvia); International Congress on Heterocyclic Chemistry «KOST-2015» dedicated to 100 years anniversary of Professor Alexei Kost (October 18–23, 2015, Moscow, Russia); VII European Conference on Boron Chemistry (EUROBORON-7) (September 4–8, 2016, Suzdal, Russia).

**Публикации по теме работы.** По теме диссертации опубликовано 3 статьи в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК, а также 3 тезиса в сборниках докладов международных научных конференций (устных и стендовых).

**Структура и объём работы.** Диссертация изложена на 91 странице и состоит из введения, обзора литературы, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка литературы. Список цитируемой литературы включает 85 наименований.

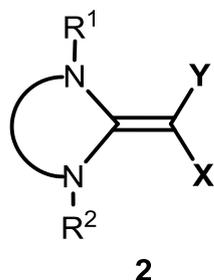
# Глава 1. Методы синтеза гетероциклических кетенаминалей. Обзор литературы

*N,N*-Ацетали кетенов (кетенаминали, ендиамины) (**1**), которые также можно рассматривать как соединения, изомерные амидинам, привлекают внимание исследователей как высоко реакционноспособные и полифункциональные реагенты органического синтеза.



X, Y - электроноакцепторные заместители

Кетенаминали, в молекулах которых атомы азота ендиаминового фрагмента входят в гетероциклическую систему, известны в литературе как гетероциклические кетенаминали или циклические 1,1-ендиамины с общей формулой **2**.

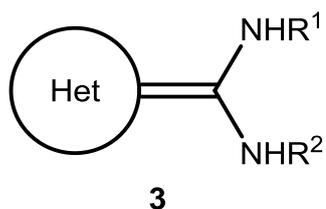


R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> = H, Alk, Ar

X, Y = H, EWG (NO<sub>2</sub>, CN, COR, COOR, etc.)

Методы получения, химические свойства и области применения в органическом синтезе циклических кетенаминалей **2**, подробно рассмотрены в обзоре [4] и здесь затрагиваться не будут. В соответствии с темой работы, мы сочли целесообразным остановиться на анализе литературных данных, касающихся синтеза и химических свойств диаминометиленовых соединений типа **3**, с экзоциклическим расположением ендиаминового заместителя в гетероцикле. Очевидно, что соединения с таким строением обладают высоким потенциалом их применения в реакциях гетероциклизации, особенно в схемах

построения бициклических систем.

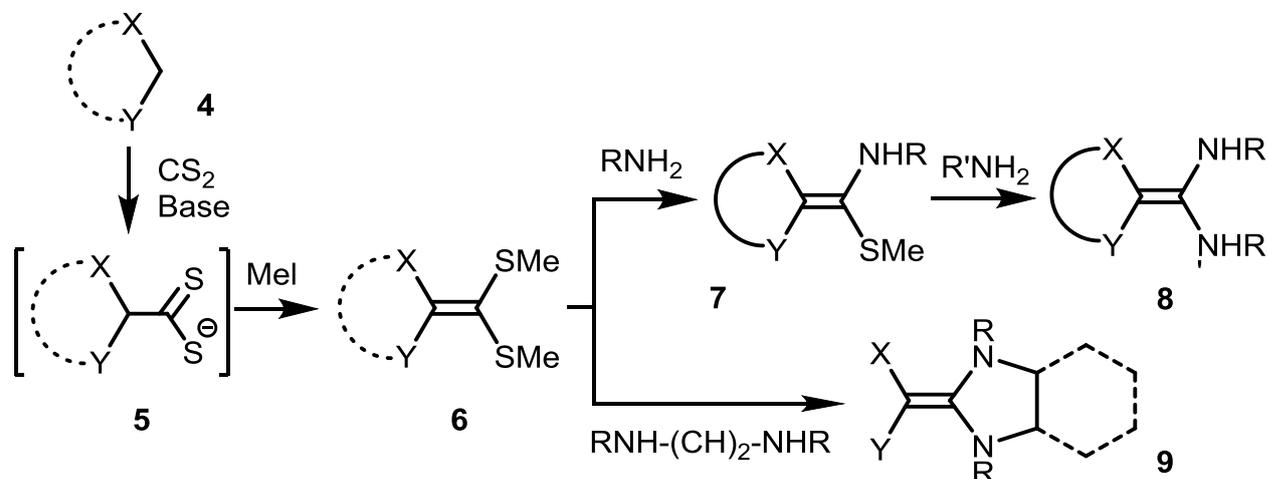


В последние два десятилетия в литературе появилось довольно большое количество работ, в которых рассматриваются разные аспекты синтеза, свойств и применения в органическом синтезе кетенаминалей. Однако среди них лишь незначительное количество публикаций посвящено *N,N*-кетенацеталам типа **3**. Известные методы получения последних можно условно разделить на три группы. К первой группе относятся синтезы на основе реакции метиленактивных соединений с сероуглеродом. Ко второй — на основе реакции метиленактивных соединений с изоцианатами и карбодиимидами. В третью группу выделены немногочисленные примеры прочих подходов.

### 1.1 Реакция метиленактивных соединений с сероуглеродом

Наиболее широко на практике используется метод синтеза диаминометилен-замещённых гетероциклических соединений, основанный на реакции присоединения сероуглерода к активированной метиленовой группе, содержащейся в гетероциклическом кольце (4), в присутствии основания (схема 1.1). Первоначально образуется соль дитиоугольной кислоты 5, которая далее при действии алкилирующих агентов превращается в соответствующий *S,S*-кетенацеталь 6. Затем в результате обработки первичными или вторичными аминами алкилтиогруппы кетенацетала 6 замещаются на аминогруппы, приводя к целевым аминалям кетенов 8 и 9. Следует отметить, что замещение второй алкилтиогруппы, как правило, протекает в более жёстких условиях. Таким образом, открывается возможность с помощью стехиометрического контроля реакции получать как *N,S*-ацетали 7, так и несимметричные *N,N*-ацетали 8 ( $R \neq R'$ ) [5]. Зачастую реакцию проводят в виде one-pot процесса [6].

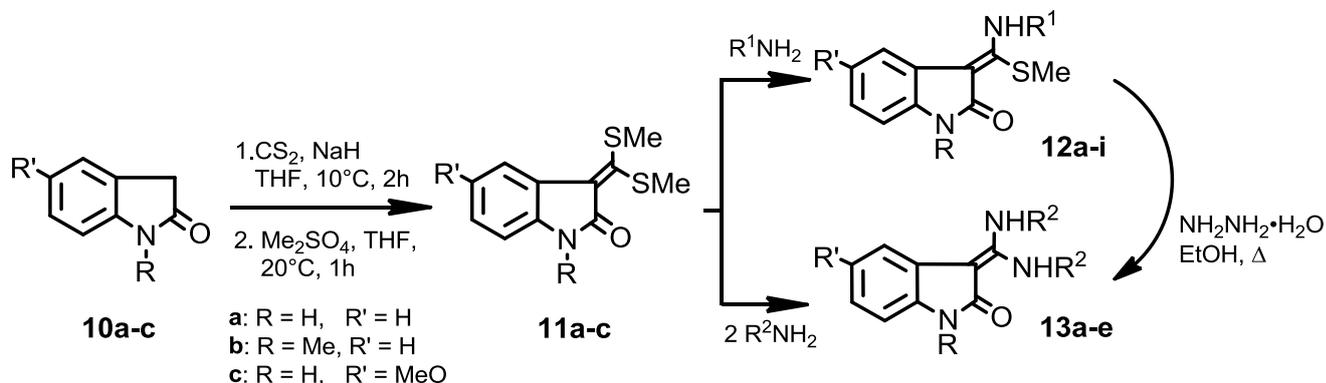
Схема 1.1



Впервые таким путём гетероциклические кетенамины были получены в 1966 году [7]. В качестве исходных гетероциклических соединений с активной метиленовой группой были использованы *N*-замещённые индол-2-оны 10а-с (схема 1.2). Реакция последних с сероуглеродом проводилась в присутствии гидрида натрия при температуре 10°C и завершалась за 2 часа. Последующая обработка продукта присоединения диметилсульфатом *in situ* приводила к соответствующим тиоацеталам 11а-с. Далее, под действием первичных аминов

метилтиогруппу замещали аминогруппой, получая в зависимости от соотношения реагентов *N,S*- (**12**) или *N,N*-ацетали (**13**) 2-индолона.

Схема 1.2



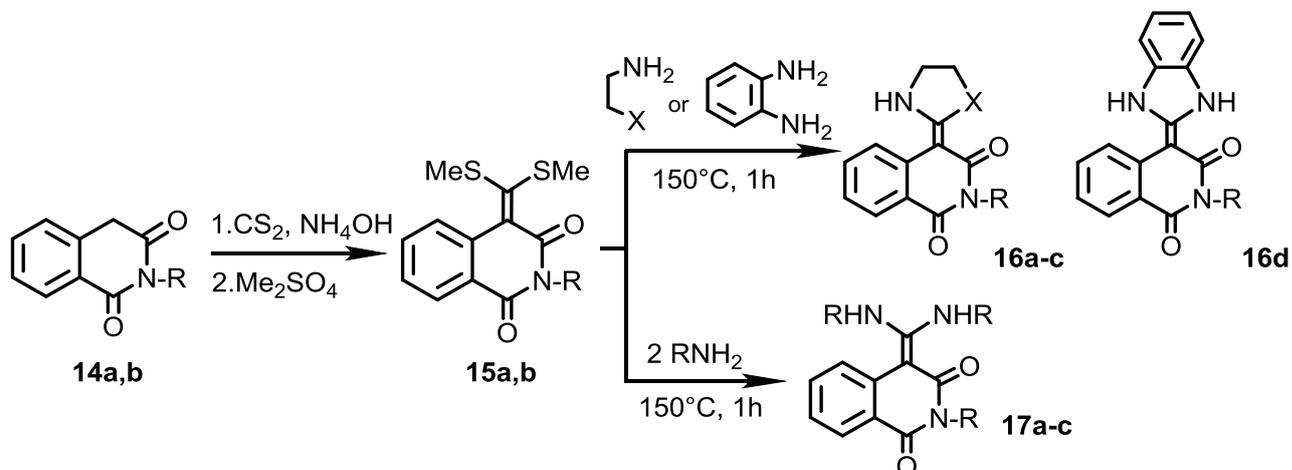
<b>12</b>	<b>a</b>	<b>b</b>	<b>c</b>	<b>d</b>	<b>e</b>	<b>f</b>	<b>g</b>	<b>h</b>	<b>i</b>
R	H	H	H	Me	Me	Me	Me	Me	H
R'	H	H	H	H	H	H	H	H	OMe
R <sup>1</sup>	NHPh	NHCH <sub>2</sub> -COOEt		NHPh		NHCy	NHCH <sub>2</sub> -COOEt		NHPh
<b>13</b>	<b>a</b>	<b>b</b>	<b>c</b>	<b>d</b>	<b>e</b>				
R	H	Me	Me	H	Me				
R <sup>1</sup>	Ph	NHNH <sub>2</sub>	NHNH <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -					
R <sup>2</sup>									

Также было установлено, что при наличии заместителя у атома азота индольной системы ( $R \neq H$ ) выходы целевых *N,N*-ацеталей в среднем повышались. Так, например, при получении ацеталей из 1-метил-2-индолона (**10b**) выход продуктов реакции достигал 72%, тогда как для производных незамещённого по атому азота индолона (**11a** и **11c**) выход не превышал 56%. Наибольшего выхода (68%) после двух стадий авторам удалось достичь при использовании в реакции замещения этилендиамина (**13e**) и *N*-метилзамещённого индола **11b**.

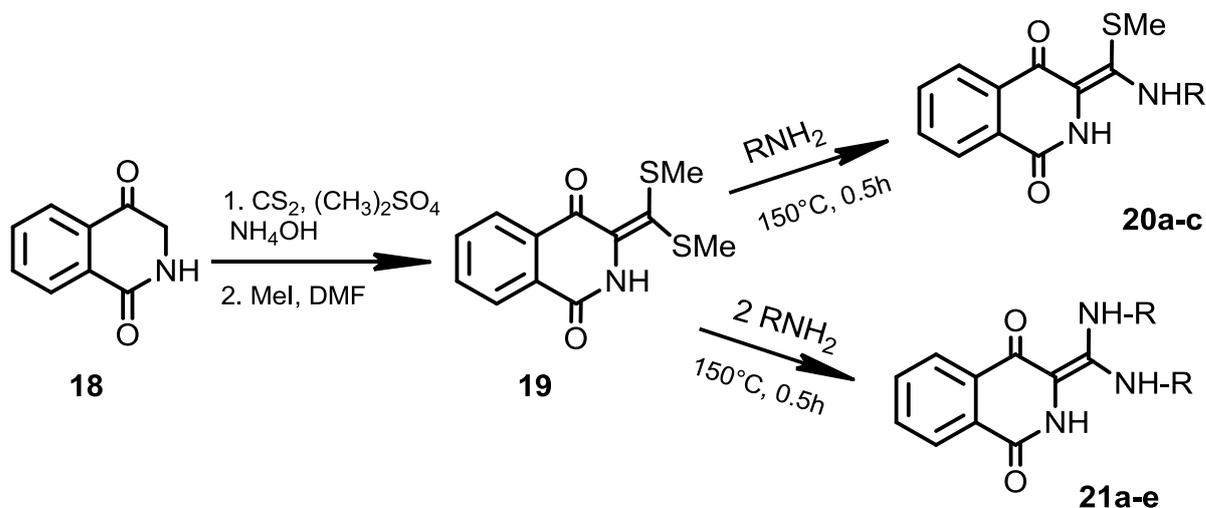
Позднее этот подход был успешно применён для синтеза тиоацеталей из 1,3- (**14**) [8] и 1,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина (**18**) [9]. Реакции проводили в более мягких условиях: в среде 30%-ного водного раствора аммиака, при этом исчезла необходимость применения гидрида натрия. В случае 1,3-изохинолина метилирование тиогрупп происходило в результате прибавления избытка диметилсульфата непосредственно в реакционную смесь (схема 1.3). Для

алкилирования производного 1,4-изохинолина **18** вместо диметилсульфата использовали метилиодид.

Схема 1.3



16	a	b	c	d	17	a	b	c
R	H	H	Me	Me	R	H	Me	Me
X	NH	O	NH	NH-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	R'	NH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	NH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	NH <sub>2</sub> Ph
Выход	65	60	70	72	Выход	70	70	65



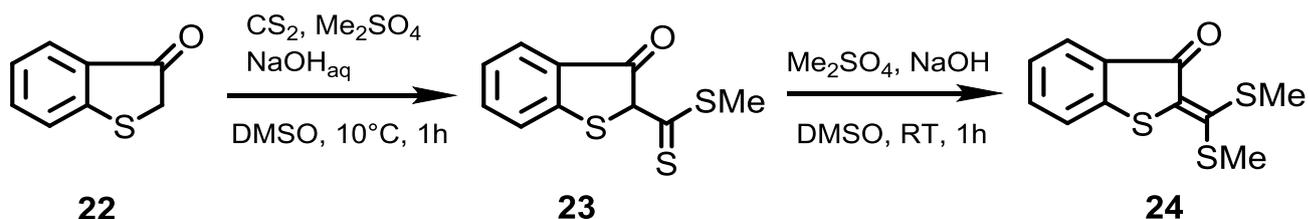
20	a	b	c	21	a	b	c	d	e
R	CH <sub>2</sub> Ph		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	R	CH <sub>2</sub> Ph	Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CN	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	
Выход	68	60	70	Выход	80	85	72	80	75

В обоих случаях выходы тиоацеталей оказались умеренными и колебались в пределах 42–65%. Как и в случае индолонов **11**, выходы целевых продуктов повышаются при наличии заместителя у атома азота 1,3-изохинолинона. Замещённые по атому азота 1,4-изохинолиноны в реакцию не вводились. Реакции

с аминами проходят при высокой температуре (150°C) и с высокими выходами (70–85%) приводят к *N,N*-кетенацеталам, в том числе циклическим.

В ряде работ сообщалось об аналогичной реакции сероуглерода с бензотиофен-3(2H)-оном (**22**) и бензотиофен-3(2H)-он 1,1-диоксидом (**27**). Реакция бензотиофенона протекает в ДМСО в присутствии водного гидроксида натрия (схема 1.4) [10]. Выход целевого дитиоацетала **24** составил 65%.

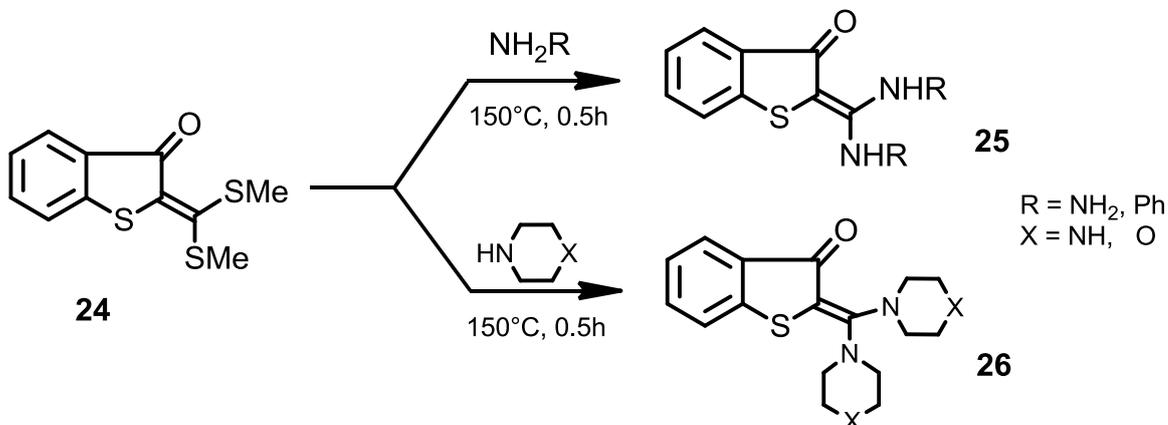
Схема 1.4



Примечательно, что при проведении процесса в две стадии с выделением промежуточного дитиокарбоксилата **23**, выход конечного тиоацетала в пересчёте на исходный бензотиофенон, оказывается выше, чем при проведении этой реакции в виде «one-pot» процесса, и составляет 74% (против 65%). Это может быть связано с использованием во втором случае водного раствора NaOH.

Взаимодействием соединения **24** с аминами был получен ряд замещённых *N,N*-кетенацеталей (**25**), а также бициклических систем (**26**) (схема 1.5). Выходы продуктов замещения колеблются в пределах 75–93%. Таким образом, суммарный выход *N,N*-кетенаминалей бензотиофен-3-она находится в пределах 55–69%.

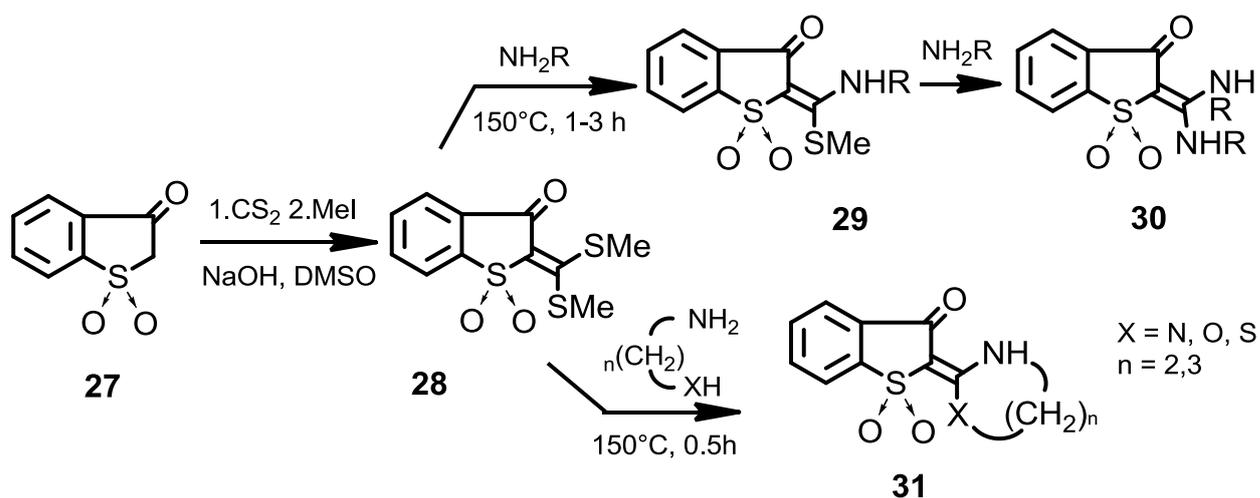
Схема 1.5



Аналогичная процедура позволяет с помощью «one-pot» процесса получить бисметилтиометилиденовое производное бензотиофен-3(2H)-он 1,1-диоксида (**28**)

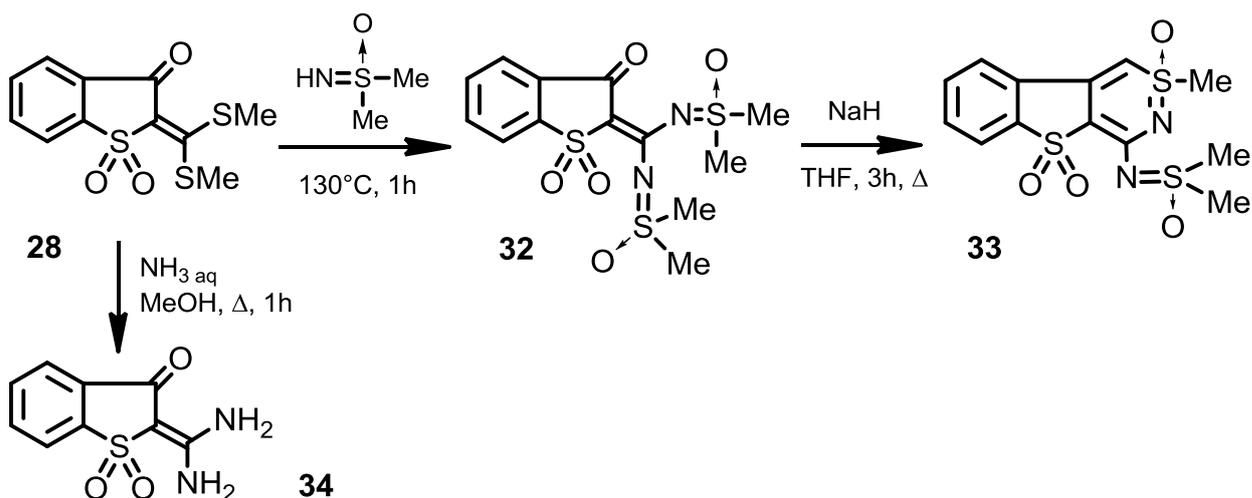
с выходом 72% (схема 1.6) [11]. В зависимости от стехиометрического соотношения реагентов, обработка соединения **28** первичными и циклическими аминами приводит к ряду замещённых по атому азота *N,S*- (1–1.5-кратный избыток аминов) и *N,N*-кетенацеталей (3–4-кратный избыток). *N,S*-Кетенацетали были получены с выходами 55–93%, а *N,N*-кетенацетали — 76–97%.

Схема 1.6



Позднее на основе полученных ди(метилтио)ацеталей **24** были разработаны методы синтеза как сопряженных трициклических систем, так и незамещённых по атомам азота кетенаминалей **34** (схема 1.7).

Схема 1.7

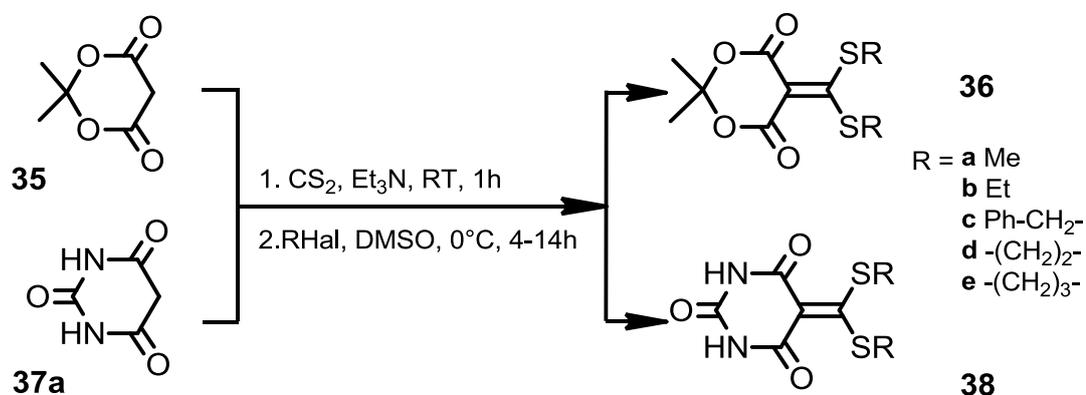


Например, реакция тиоацетала **28** с диметилсульфоксимином и последующая циклизация в основных условиях приводит к триоксиду бензо[*b*]тиено[2,3-*d*][1,2]тиазина (**33**) [12]. А обработка соединения **28**

метанольным раствором аммиака приводит к образованию кетенаминаля **34** с выходом 88% [13].

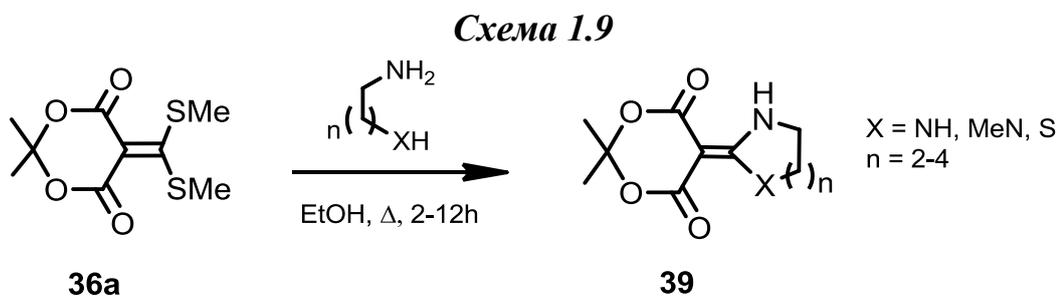
Кислота Мельдрума **35**, как циклическое  $\beta$ -дикарбонильное соединение с активной метиленовой группой, легко присоединяет сероуглерод уже при комнатной температуре в присутствии триэтиламина в течение 1 часа [14]. Последующая обработка реакционной смеси алкилгалогенидами, завершающаяся за 4–14 часов, приводит к соответствующим *S,S*-алкилзамещенным производным **36** (схема 1.8). Выходы тиоацеталей **36** колеблются в пределах 45–77%.

Схема 1.8

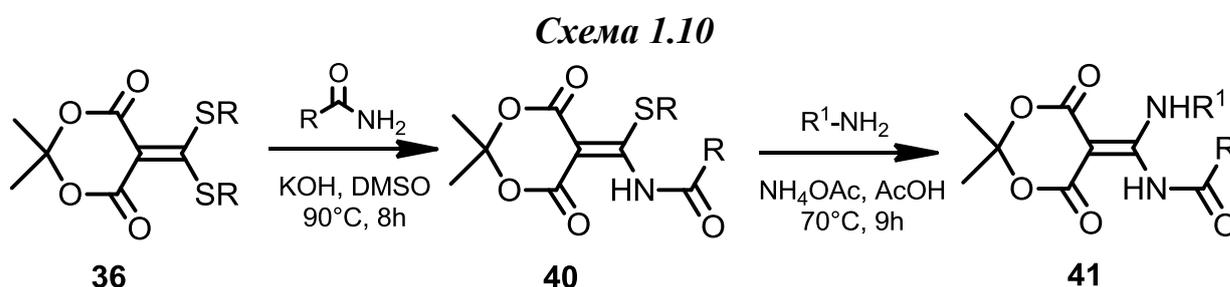


Используя те же условия, можно получить тиоацетали на основе барбитуровой кислоты (**37a**). Как в случае кислоты Мельдрума, так и в случае барбитуровой кислоты наибольшие выходы продукта фиксировались при использовании в качестве алкилирующих агентов дигалогеналканов: 1,2-дихлорэтана (77% оба **36d** и **38d**) и 1,3-дихлорпропана (67% и 72%). Выход диметилтиокетенацетала **36a** (R = Me) по этой методике составил всего 53%.

При действии аминов и амидов алкилтиогруппа полученных *S,S*-кетенацеталей **36** легко замещается на аминогруппу. Так, взаимодействие ди(метилтио)метиленового производного кислоты Мельдрума **36a** с диаминами в абсолютном этаноле с высокими выходами приводит к гетероциклическим кетенаминалям **39** (схема 1.9) [15]. Было установлено, что в реакцию могут вступать также ароматические диамины — 2-аминоанилин и 1,8-диаминонафталин — однако продолжительность реакции при этом увеличивается до 8–16 ч против 2–4 ч для неароматических аминов.



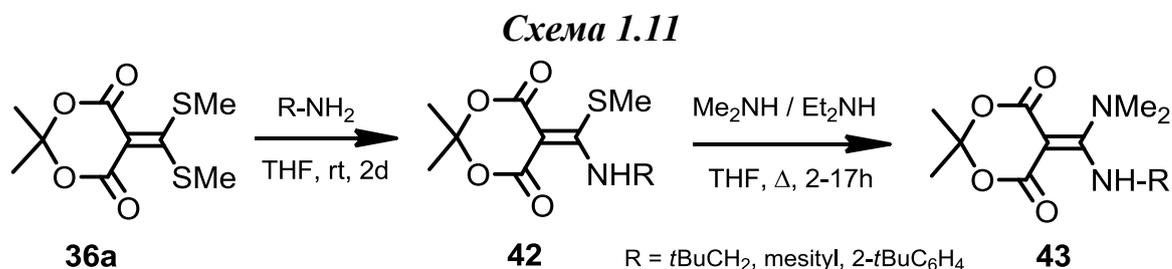
Несимметричные нециклические *N,N*-аминалы кислоты Мельдрума были получены взаимодействием тиоацеталей **36** с амидами в ДМСО и последующей обработкой соединений **40** первичными аминами (схема 1.10) [16].



R = Me, Ph, 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; R<sub>1</sub> = H, Me, Et, *n*-Pr

Суммарный выход аминалей **41**, полученных по данной схеме, колеблется в пределах 37–74%. Следует отметить, что при использовании в качестве исходного соединения диметилтиопроизводного кислоты Мельдрума (**36a**) выход соответствующих *N,N*-кетенаминалей **41** составляет всего 39%.

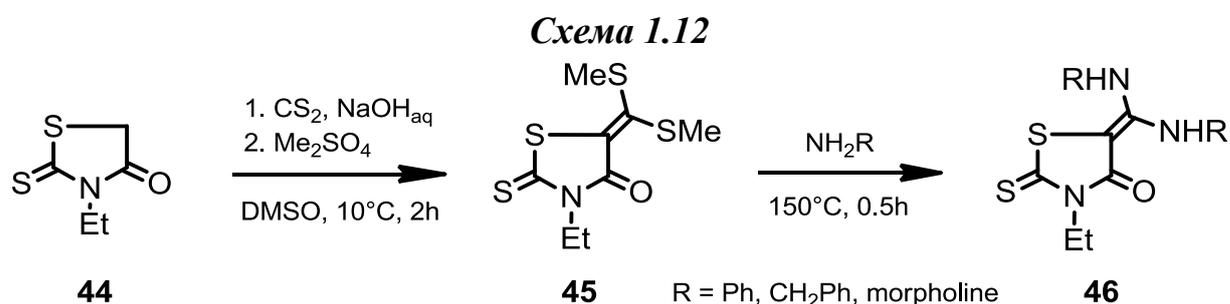
В дальнейшем реакция кислоты Мельдрума с сероуглеродом была использована для синтеза целого ряда симметричных и несимметричных кетенаминалей (схема 1.11) [17; 18; 19; 20].



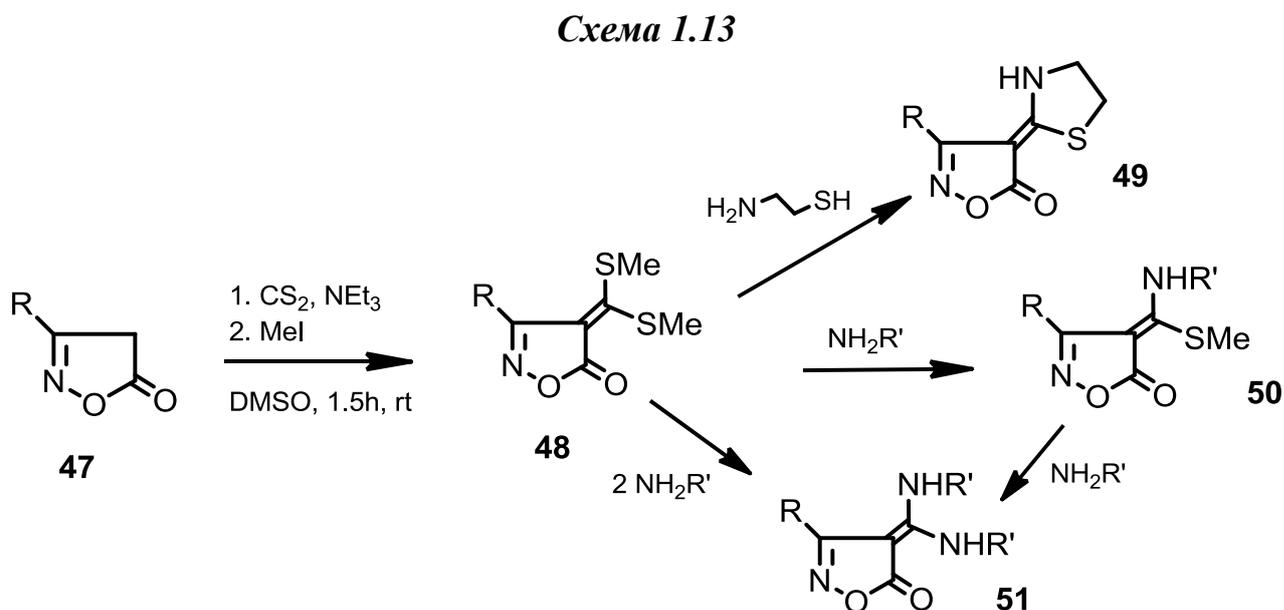
Нужно отметить, что кетенаминалы, полученные реакцией с сероуглеродом из кислоты Мельдрума [21, 22] и барбитуровой кислоты [23], запатентованы в

качестве возможных препаратов для лечения атеросклероза (в качестве ингибитора ацетил-коэнзима А) и остеопороза (как агонист рецептора паратиреоидного гормона).

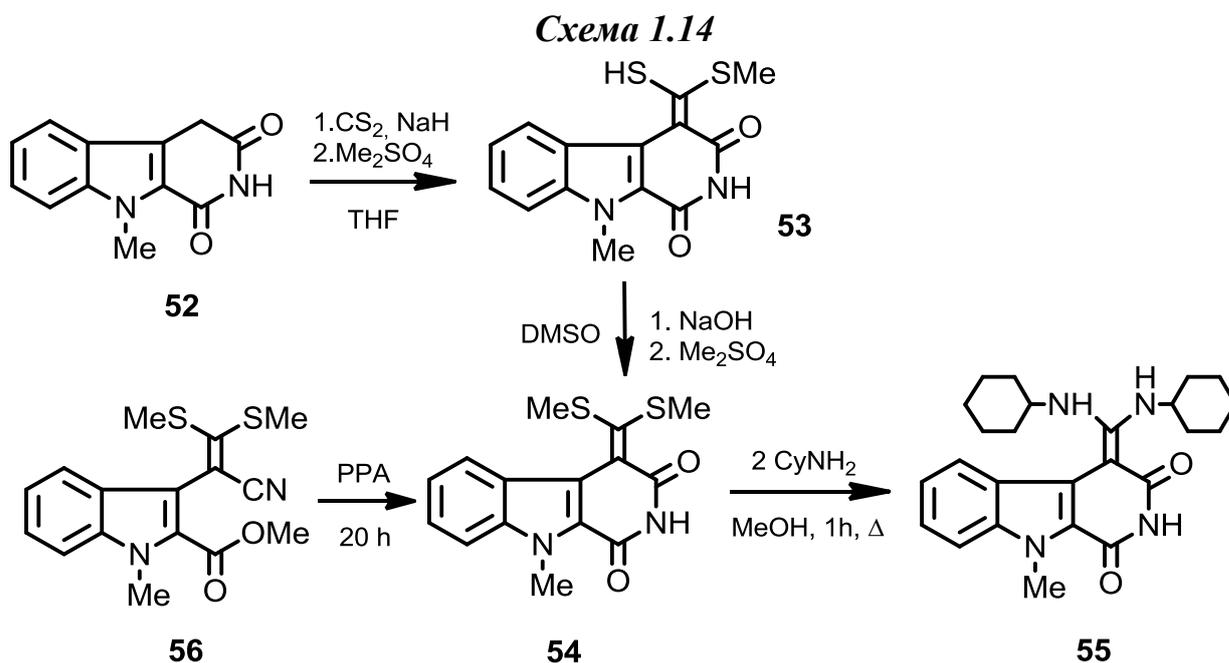
В реакцию с сероуглеродом способен вступать и тиазолидин-4-он-2-тион **44** [24]. Взаимодействие происходит в присутствии гидроксида натрия с последующим добавлением к реакционной смеси диметилсульфата и приводит к образованию тиацеталей **45** с 85%-ным выходом (схема 1.12). Последние в присутствии избытка амина превращаются в *N,N*-кетенацетали **46**. Максимальный выход соединений **46** после двух стадий составил 74% ( $R = \text{CH}_2\text{-Ph}$ ).



Аналогичный подход был использован для синтеза циклических тиацеталей [25], а также метилтиоцеталей **48** [26] из 3-арилизоксазолонов-5 (**47**). Реакция протекает при комнатной температуре, выход тиацеталей **48** составил 65% (схема 1.13). При обработке последних аминами был получен ряд *N,S*- (**49, 50**) и *N,N*-кетенаминалей **51** [27, 28].



Синтез диметилтиоацетала **54** на основе 1,3-диоксо-1,2,3,4-тетрагидро-9-метил- $\beta$ -карболина (**52**) — конденсированной трициклической системы, содержащей метиленовую группу в цикле — подтверждает общий характер «сероуглеродного» метода получения тиоацеталей [29]. Соединение **54** авторами было получено также встречным синтезом: сероуглерод присоединялся по метиленовой группе ациклического фрагмента молекулы **56**, после чего формировался третий цикл  $\beta$ -карболина (схема 1.14), причём в этом случае тиоацеталь **54** получался с большим выходом (65% против 32%).

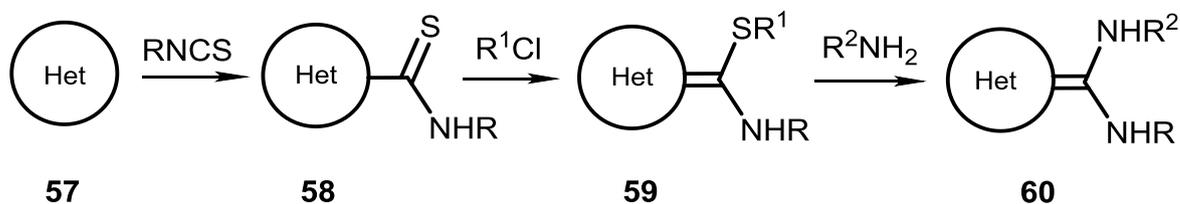


Способность метилтиогрупп в соединении **54** замещаться на амин была продемонстрирована на примере взаимодействия с циклогексиламином. Однако соответствующий кетенаминаль **55** был получен с выходом лишь 35%.

## 1.2 Реакция метиленактивных соединений с изотиоцианатами

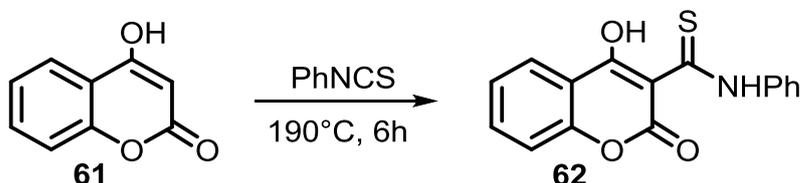
Альтернативный подход к введению ендиаминового фрагмента в молекулы гетероциклических соединений основан на реакции присоединения изотиоцианатов по циклической метиленовой группе. Реакция протекает через образование тиоамидов (**58**), алкилирование которых приводит к соответствующим замещённым *N,S*-кетенацеталам (**59**). Процесс сокращается на одну стадию по сравнению с «сероуглеродным» методом. *N,S*-Кетенацетали, в свою очередь, при обработке первичными или вторичными аминами, превращаются в *N,N*-ацетали кетенов (**60**) (схема 1.15).

Схема 1.15



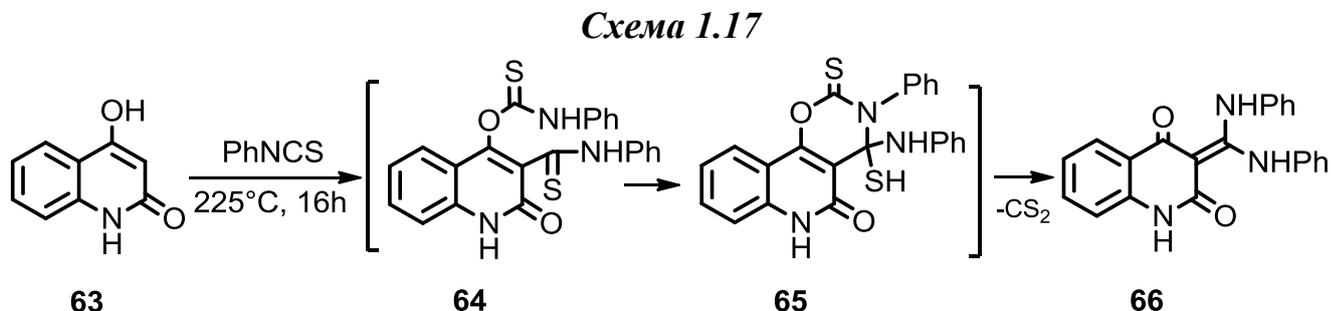
Впервые этот метод был описан на примере синтеза кетенацеталей 4-гидроксикумарина и 2,4-диоксохинолина [30]. Реакция гидроксикумарина (**61**) с фенилизотиоцианатом протекает при весьма высокой температуре и завершается за 6 часов, приводя к тиоамиду **62** с выходом 64% (схема 1.16). Однако ни об алкилировании тиокарбонильной группы, ни о замещении аминами в работе ничего не сообщается.

Схема 1.16

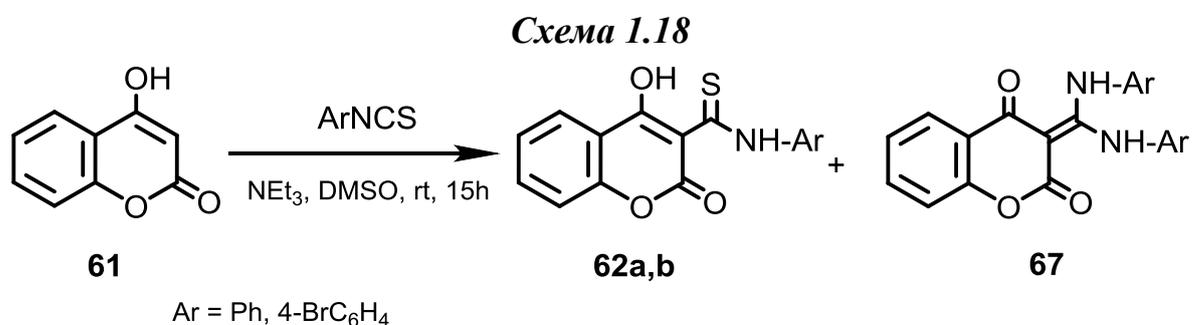


Присоединение фенилизотиоцианата к 2,4-диоксохинолину (**63**) также протекает при высокой температуре ( $225^\circ\text{C}$ ), но требует гораздо большего времени. Однако независимо от соотношения реагентов реакция сразу приводит к *N,N*-кетенацеталу **66**. По мнению авторов, две молекулы тиоцианата

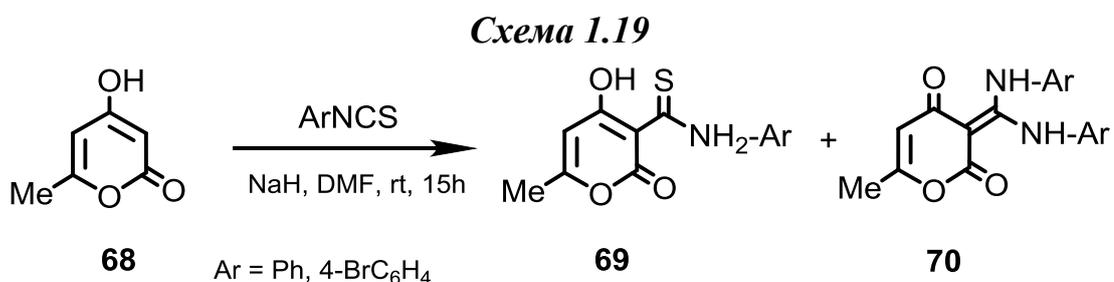
присоединяются одновременно по OH- и по CH<sub>2</sub>-группе хинолона с образованием неустойчивого тиамида **64**, который в условиях реакции циклизуется в соединение **65**, а затем элиминирует сероводород, приводя в результате к кетенаминалю **66** с выходом 76% (схема 1.17).



Исследование присоединения арилизотиоцианатов к 4-гидроксикумарину **61** было продолжено в работе [31]. Реакцию проводили в более мягких условиях: в ДМСО при комнатной температуре, в присутствии триэтиламина в качестве основания. В результате была получена смесь продуктов, идентифицированных как смесь тиамидов **62a,b** и кетенаминалей **67**, соотношение которых колеблется в пределах 0.6:1–0.78:1 (схема 1.18).

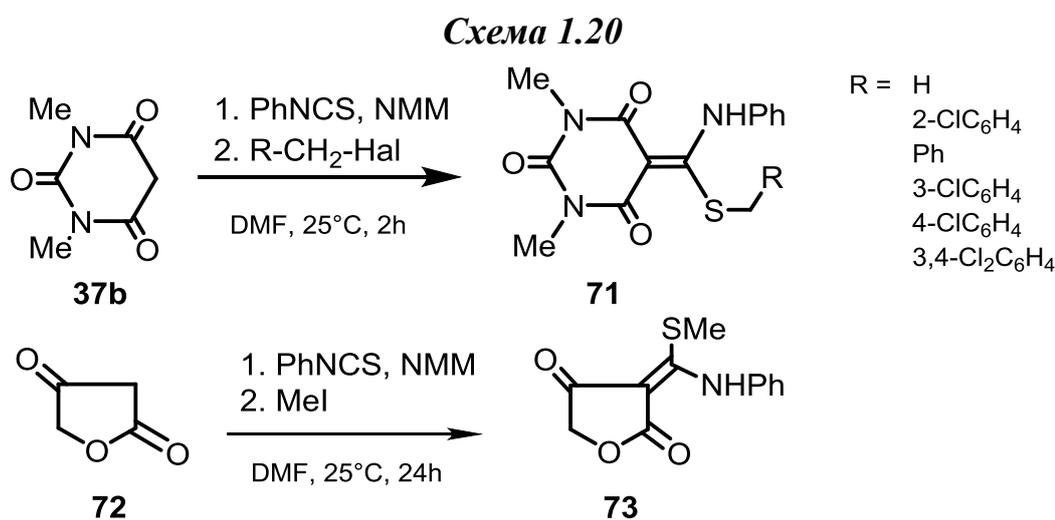


Аналогично авторами была получена смесь *N,S*- и *N,N*-ацеталей кетенов 4-гидрокси-6-метилпиран-2-она **68**, с той лишь разницей, что в качестве основания использовался гидрид натрия (схема 1.19). Однако соотношение образовавшихся тиамидов **69** и кетенаминалей **70** в этом случае отличается, оно находится в пределах 1.14:1–3.75:1, т.е. в смеси продуктов преобладали тиамиды.



Таким образом, при использовании данного метода выход кетенаминаля кумарина **67** после разделения смеси продуктов в лучшем случае составляет 55%, а для кетенаминаля пиранона **70** не превышает 35%.

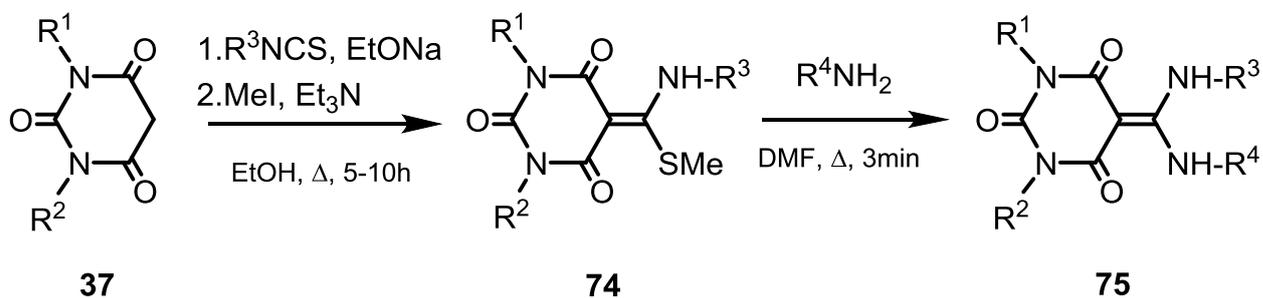
Сообщалось, что в аналогичных условиях в реакцию с фенилизотиоцианатом вступают *N,N'*-диметилбарбитуровая кислота (**37b**) и тетрагидрофуран-2,4-дион (**72**) [32]. В обоих случаях присоединение проходит в мягких условиях — при комнатной температуре, а в качестве основания используется *N*-метилморфолин (схема 1.20). Однако тетрагидрофуран-2,4-дион **72** в этих условиях реагирует значительно медленнее. Последующее алкилирование продуктов присоединения алкилгалогенидами приводит к образованию *N,S*-кетенацеталей барбитуровой кислоты **71** и тетрагидрофурандиона **73** с выходами 87–96% и 56% соответственно.



Позднее в реакцию с барбитуровой кислотой были введены другие изотиоцианаты, и в результате был получен целый ряд *N,S*-кетенацеталей **74** (схема 1.21) [33]. На их основе была синтезирована серия *N,N*-кетенацеталей

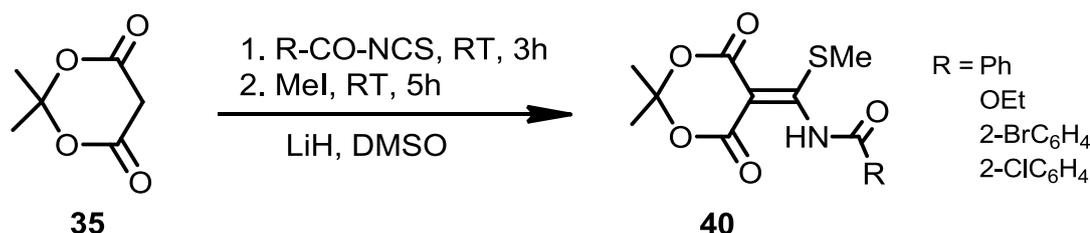
барбитуровой кислоты **75**, выход которых после двух стадий колеблется в пределах 30–88%.

Схема 1.21



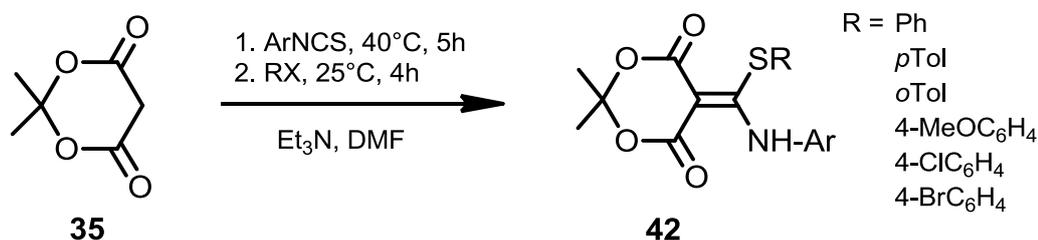
Кислота Мельдрума **35** также способна присоединять изотиоцианаты. Впервые эта реакция была описана в работе [34], под действием ароматических ацилизотиоцианатов в присутствии гидрида лития был получен ряд *N,S*-тиоацеталей (*схема 1.22*). Выход соединений **40** находился в пределах 30–90%.

Схема 1.22



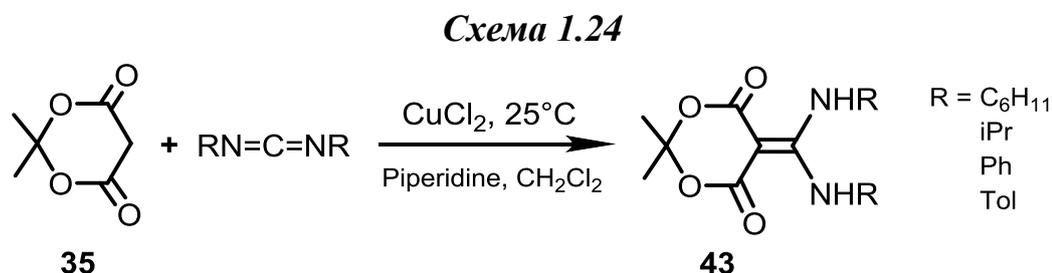
Позднее метод был оптимизирован, реакцию проводили в более мягких условиях — при  $40^\circ C$  в присутствии триэтиламина, последующее метилирование проходит при комнатной температуре (*схема 1.23*) [35]. Авторы отмечают два преимущества данной схемы по сравнению с методом, описанным ими ранее в работе [14] (см. *схему 1.8*): возможность проведения реакции в виде «one-pot» процесса и значительно более высокий выход целевых *N,S*-ацеталей **42** (80–90% против 37%).

Схема 1.23

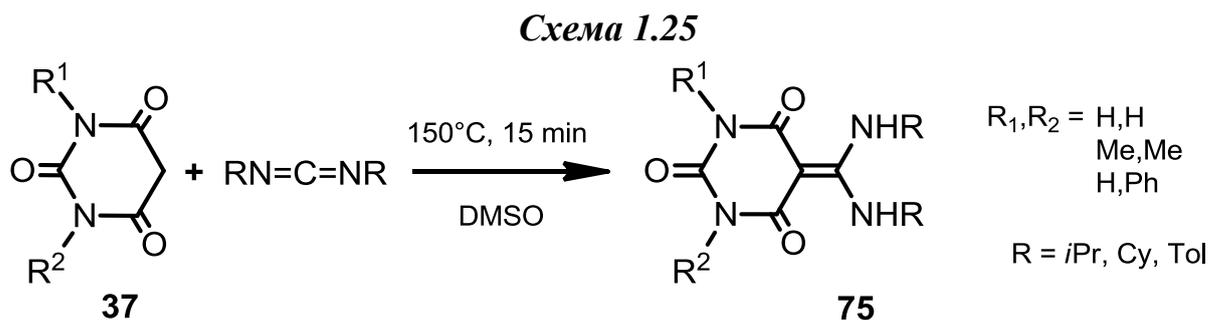


Позднее была предложена модификация вышеизложенного метода: вместо изотиоцианатов в реакцию введены карбодиимиды, сразу приводя к искомым *N,N*-кетенацеталам [36]. Таким образом, исчезла необходимость проведения реакции замещения алкилтиогруппы, и схема была сокращена на одну стадию.

Реакция кислоты Мельдрума с рядом симметричных карбодиимидов протекает в мягких условиях — при комнатной температуре в присутствии основания. Реакция катализируется безводным хлоридом меди (II), а в качестве основания используют пиперидин (схема 1.24). Выход аминалей **43** находится в пределах 60–70%.



Присоединение карбодиимидов к барбитуровой кислоте требует более жёстких условий (150°C), однако не нуждается в использовании катализаторов (схема 1.25) [37].

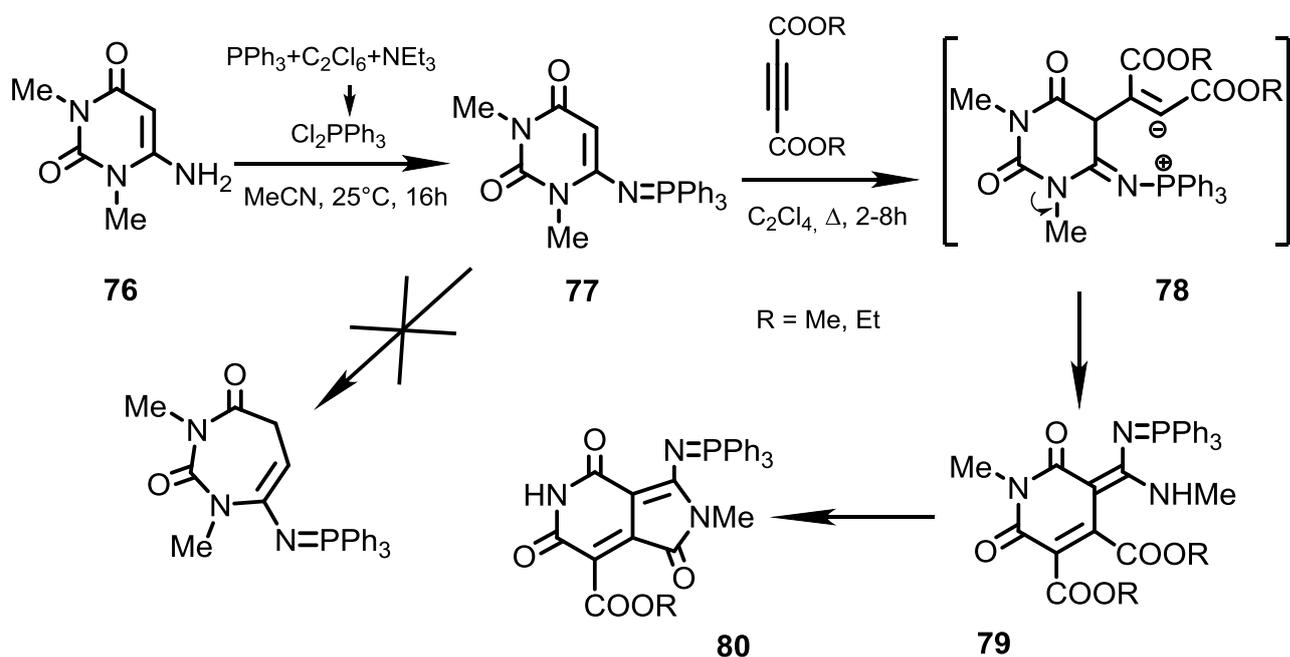


Однако применение данного метода существенно ограничено небольшим рядом коммерчески доступных карбодиимидов, а также невозможностью напрямую получать несимметричные кетенамины. Кроме того, реакция чрезвычайно чувствительна к влаге воздуха [33].

### 1.3 Прочие методы синтеза кетенаминалей

При изучении взаимодействия трифенилфосфинового производного 6-амино-1,3-диметилурацила **77** с дизамещёнными ацетиленами было обнаружено, что в апротонных растворителях вместо ожидаемой циклоконденсации или расширения цикла происходит образование кетенаминаля **79** с выходом 79% (схема 1.26) [38].

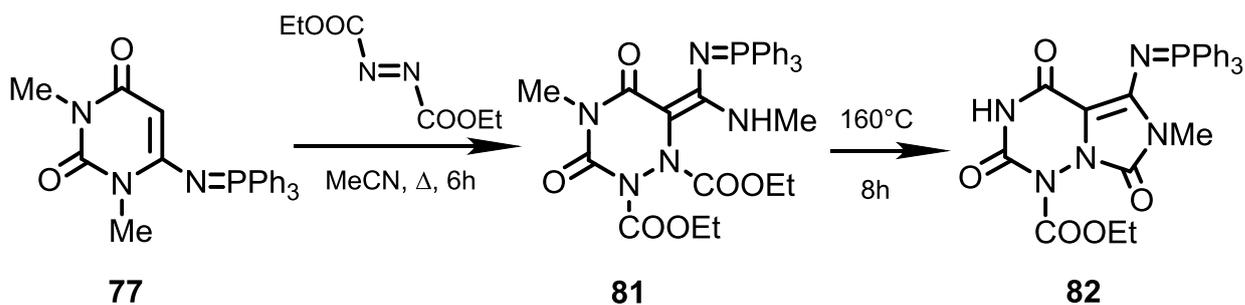
Схема 1.26



Авторы предлагают следующий механизм: после присоединения молекулы ацетилена к аминурацилу **77** происходит перегруппировка, сопровождающаяся раскрытием цикла, образовавшийся карбанион **78** атакует атом C-2 молекулы урацила, в результате чего замыкается пиридиновое кольцо соединения **79**. В протонных растворителях соединения **79** неустойчивы и быстро превращаются в пирроло[3,4-с]пиридины **80**. О возможности получения незамещённого по атомам азота кетенаминаля в работе ничего не сообщается.

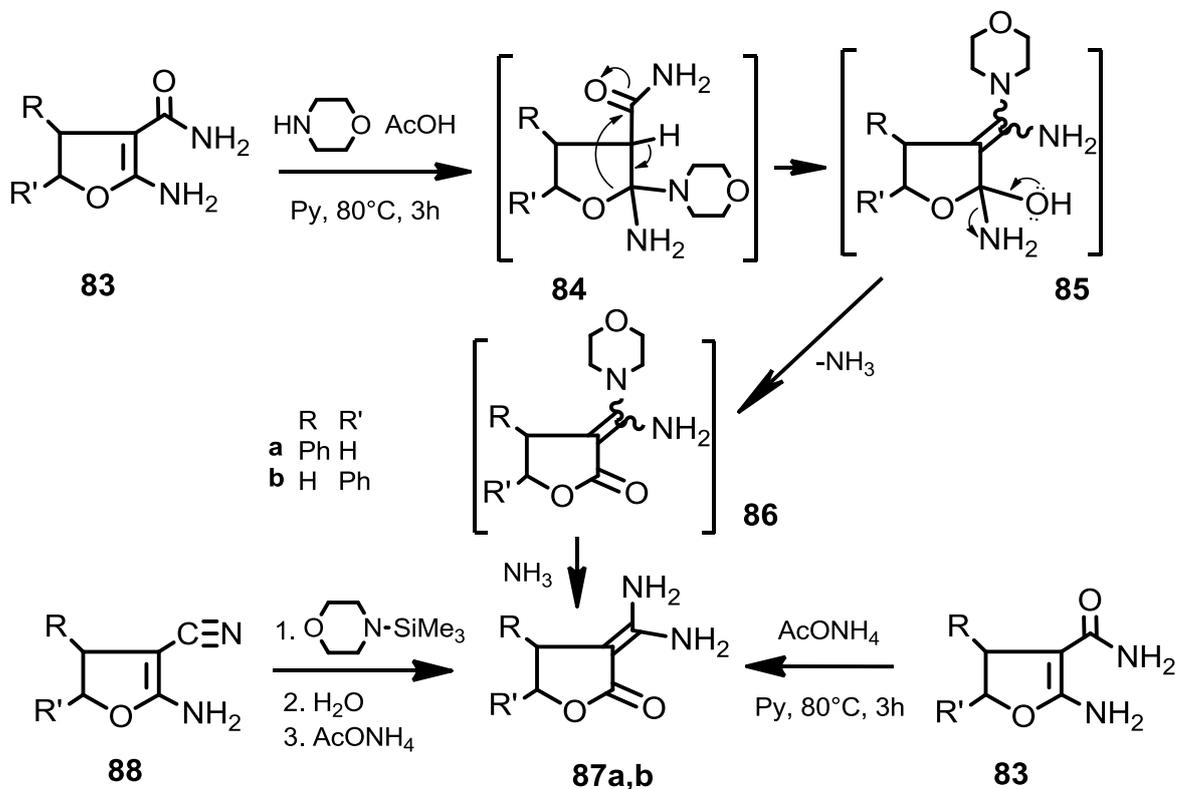
Позднее авторы сообщали [39], что вместо ацетиленов в данной реакции может участвовать диэтилазодикарбоксилат, приводящий к 3,5-диоксо-1,2,4-триазину (**81**) (схема 1.27). Последний в жёстких условиях циклизуется в имидазо[5,1-*f*][1,2,4]-триазин (**82**).

Схема 1.27



В работе [40] описан синтез кетенаминалей 4,5-дигидро-2(3*H*)-фуранона. Реакция фуранкарбоксамид (**83**) с морфолином в пиридине в присутствии уксусной кислоты в результате перегруппировки приводит к кетенаминалям **87** с выходами 75% (a) и 30% (b). Предложенный авторами механизм представлен на схеме 1.28. Если вместо морфолина использовать ацетат аммония, то выходы кетенаминалей возрастают до 85% (**87a**) и 59% (**87b**). Также кетенаминали **87** были получены из нитрила фуранонкарбоновой кислоты **88**.

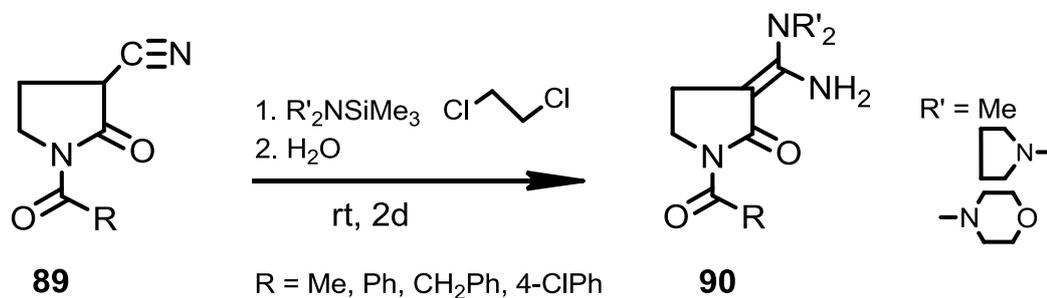
Схема 1.28



В дальнейшем на основе реакции 3-цианопирролидин-2-она **89** с триметилсилиламинами был разработан метод синтеза кетенаминалей

пирролидин-2-она **90** [41]. Процесс протекает при комнатной температуре в течение 2 суток. Последующий гидролиз продуктов присоединения даёт аминали **90** (схема 1.29).

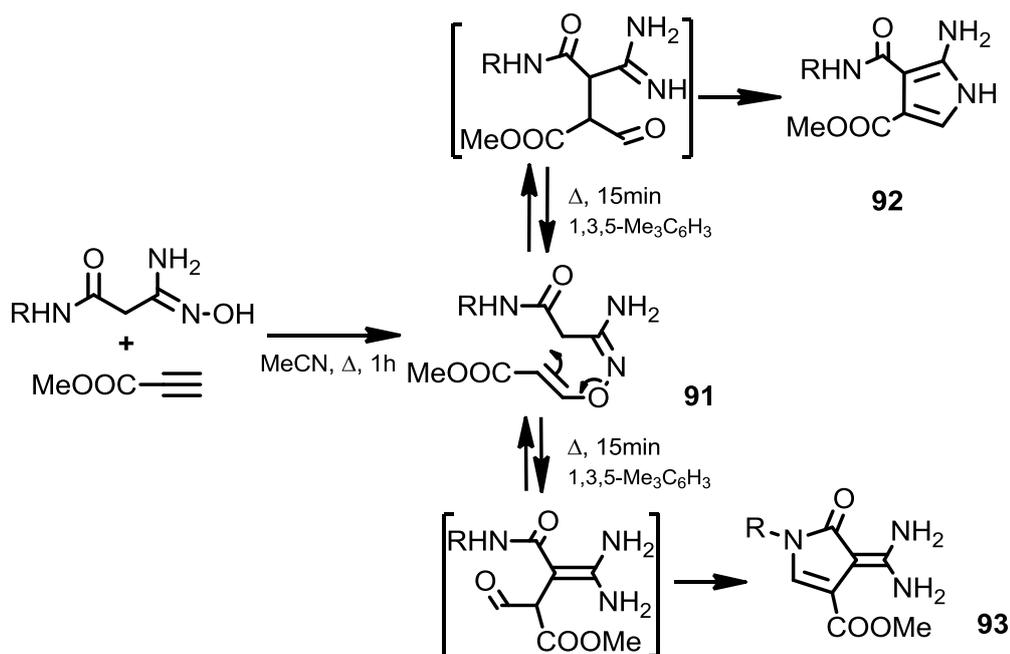
Схема 1.29



Несмотря на наличие трёх реакционных центров в молекуле пирролидинона **89** (лактамный карбонил, ацильный карбонил, нитрильная группа), нуклеофильная атака амина направлена исключительно по нитрильной группе. Авторами установлено, что в качестве продуктов реакции образуется исключительно *E*-изомер аминалей **90**. Выход целевых соединений находится в пределах 60–83%.

Кетенаминали пирролинона могут быть получены посредством термолиза *O*-винил- $\alpha$ -(аминокарбонил)ацетамидоксимов **91** [42]. Термолиз проводят в кипящем мезитиле, а продукты реакции выделяют хроматографически. В ходе реакции продукт перегруппировки циклизуется либо по амидиновому атому азота, приводя к 2-аминопирролам **92**, либо по амидному, образуя кетенаминали 2-пирролинонов **93** (схема 1.30).

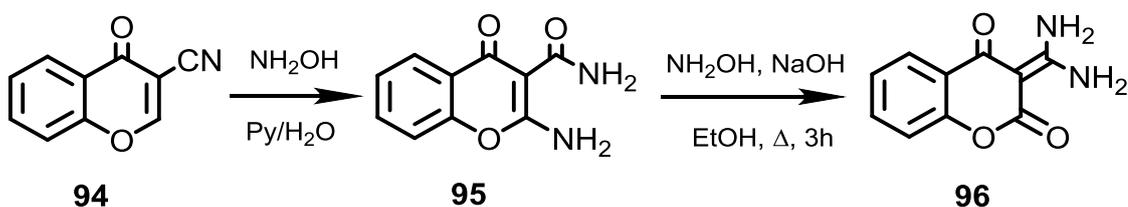
Схема 1.30



Направление хода процесса контролируется заместителем при амидном атоме азота. При наличии только одного заместителя амидный атом азота является предпочтительным атакующим нуклеофилом, а кетенаминали **93** — основным продуктом. С увеличением размера заместителя растет доля продукта циклизации по амидиновому фрагменту. При наличии двух заместителей при амидном азоте в результате реакции образуются исключительно 2-аминопирролы **92**. Выход кетенаминалей полученных авторами этим способом находится в пределах 34–48%.

Синтез незамещённых по атомам азота *N,N*-кетенацеталей хромона был представлен в работах [43], [44]. Так, обработка 3-цианохромона избытком гидроксиламина в присутствии пиридина приводит к амиду **95** (схема 1.31). Последний под действием гидроксиламина в присутствии щёлочи превращается в кетенаминаль **96** с выходом 64%.

Схема 1.31



\*\*\*

Представленные в обзоре данные указывают, что получение гетероциклических *N,N*-кетенацеталей является нетривиальной задачей и зачастую требует использования токсичных веществ. Реакция с сероуглеродом, несмотря на широту спектра доступных с её помощью соединений, требует проведения многостадийного синтеза, что серьёзно снижает выход целевого продукта. Применение изотиоцианатов позволяет получать *N,S*-кетенацетали с заметно более высокими выходами, однако применимость метода сильно ограничена доступностью реагентов. Остальные методы синтеза кетенаминалей отличаются невысокими выходами продукта, поскольку зачастую кетенаминали являются побочными продуктами реакции. Среди прочих методов следует отметить реакцию нитрилов с триметилсилиламинами, обладающую явным синтетическим потенциалом. На данный момент трудно судить о границах её применимости, это должно стать предметом будущих исследований. Кроме того, нужно подчеркнуть, что в литературе представлены лишь единичные примеры синтеза незамещённых по атомам азота гетероциклических ендиаминов.

## Глава 2. Обсуждение результатов

Как отмечалось в обзоре литературы, незамещённые по атомам азота диаминометиленовые производные пиразолов ранее не были известны. Между тем, подобные соединения представляются перспективными в процессах гетероциклизации, поскольку они открывают новые пути для построения прежде недоступных гетероциклических систем. Такие соединения можно рассматривать как функционализованные енамины, а значит, они могут быть использованы в синтезе в качестве *NCCC*- или *NCN*-синтонов, в том числе для построения гетероциклических систем.

Исходя из этого, целью данной работы стала разработка удобных методов синтеза незамещённых по атомам азота *N,N*-диаминометиленовых производных пиразола и изучение возможностей их последующего применения в гетероциклическом синтезе. Нужно отметить, что, хотя такие соединения труднодоступны, они несомненно являются перспективными реагентами для органического синтеза.

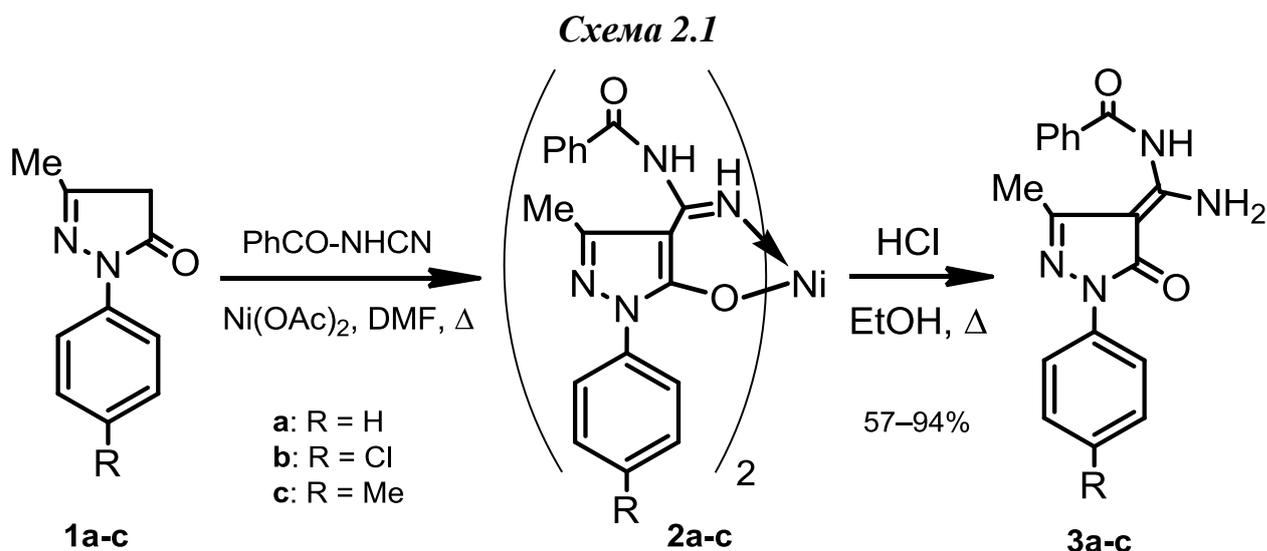
## 2.1 Синтез кетенаминалей на основе 1-арилпиразол-5-онов

В лаборатории органических лигандов ИОХ РАН были разработаны простые и удобные методы синтеза *N,N*- и *N,S*-ацеталей  $\alpha,\alpha'$ -диоксокетенов на основе реакций  $\beta$ -дикетонов [45],  $\beta$ -кетозэфиров [46] и  $\beta$ -кетосульфонов [47] с активированными нитрилами, катализируемых или промотируемых солями и комплексами никеля. Было установлено, что присоединение  $\beta$ -дикарбонильных соединений к тройной связи  $C\equiv N$  нитрилов [48], дициана [49], цианамидов [50], изоцианатов [51] и метилтиоцианата [52] протекает через стадию образования хелатных комплексов никеля с дикарбонильным соединением. Продукты этих реакций — аминали и *N,S*-ацетали диоксокетенов — являются удобными строительными блоками для получения азотсодержащих гетероциклов, труднодоступных другими методами [53, 54]. В частности, кетенаминали с двумя незамещёнными по азоту аминогруппами были успешно использованы для синтеза ряда производных пиримидина [55, 56].

Позднее такой подход был успешно применён также и к циклическим  $\beta$ -дикетонам, таким как 1,3-циклогександион, димедон [57] и барбитуровая кислота [58], которые не способны выступать в качестве хелатообразующих лигандов. В этом случае в реакции, вероятно, участвуют никелевые производные енольной формы циклического дикарбонильного соединения.

Однако подобные превращения с участием гетероциклических монокарбонильных соединений ранее не были известны. Для изучения взаимодействия последних с активированными нитрилами в качестве исходных соединений нами были выбраны 3-замещённые 1-арил-пиразол-5-оны (**1**) — легкодоступные монокарбонильные гетероциклические соединения, содержащие в цикле метиленовую группу в  $\alpha$ -положении к кетогруппе. Пиразолонны **1** были получены по известной методике [59]. В качестве нитрильной компоненты реакции был использован бензоилцианамид, так как он более устойчив при хранении и нагревании, чем другие цианамиды, при этом продуктами присоединения являются *N,N*-кетенацетали.

Мы установили, что 1-арил-3-метилпиразол-5-оны **1a-c** присоединяются к связи C≡N бензоилцианамида в присутствии стехиометрических количеств ацетата никеля, приводя к образованию устойчивых хелатных комплексов **2a-c**. Последние деме­таллируются при действии HCl, выделяя с выходом 57–94% свободные лиганды — *N*-бензоилзамещённые кетенаминали **3a-c**, новые представители кетенаминалей гетероциклического ряда (схема 2.1).



В отсутствие ацетата никеля реакция не идёт. Также оказалось, что при использовании вместо ацетата никеля каталитических или стехиометрических количеств ацетилацетоната никеля, применявшегося в качестве катализатора присоединения цианамидов к дикетонам, не удаётся выделить соединения **3a-c** или какие-либо идентифицируемые продукты из-за осмоления реакционной смеси.

Ранее был предложен механизм реакции присоединения нитрилов к  $\beta$ -дикарбонильным соединениям, которая катализируется комплексами переходных металлов [60, 61]. Его важным отличием от аналогичной реакции, катализируемой основанием [62], является образование донорно-акцепторной связи между атомом азота нитрильной группы и атомом никеля хелатного комплекса субстрата, что приводит к увеличению электрофильности атома углерода C≡N-группы [63, 64]. Также известно, что в хелатных комплексах  $\beta$ -дикарбонильных соединений с переходными металлами нуклеофильность метиленовой группы дикарбонил

повышена [65, 66]. Однако поскольку пиразолонны **1** не способны формировать никелевые хелаты, то, как и в случае циклических  $\beta$ -дикетонных, активация метиленовой группы, по-видимому, происходит за счёт образования соответствующих енолятов никеля. Таким образом, мы полагаем, что в данной реакции ключевым интермедиатом выступает никелевый енолят пиразолонна с координированным на атоме никеля нитрилом, что согласуется со структурой продукта реакции — хелатного комплекса **2**. При этом образование новой C–C связи происходит в результате атаки атома углерода координированного нитрила метиленовой группой енольного лиганда [67, 68].

Следует отметить, что ранее аналогичная реакция была описана для 3-метил-2-пиразолин-5-онов, содержащих в первом положении фенильную группу с сильными электроноакцепторными заместителями (4-NO<sub>2</sub>Ph, C<sub>6</sub>F<sub>5</sub>), причём в этом случае образования промежуточных хелатных комплексов никеля не было зафиксировано [69].

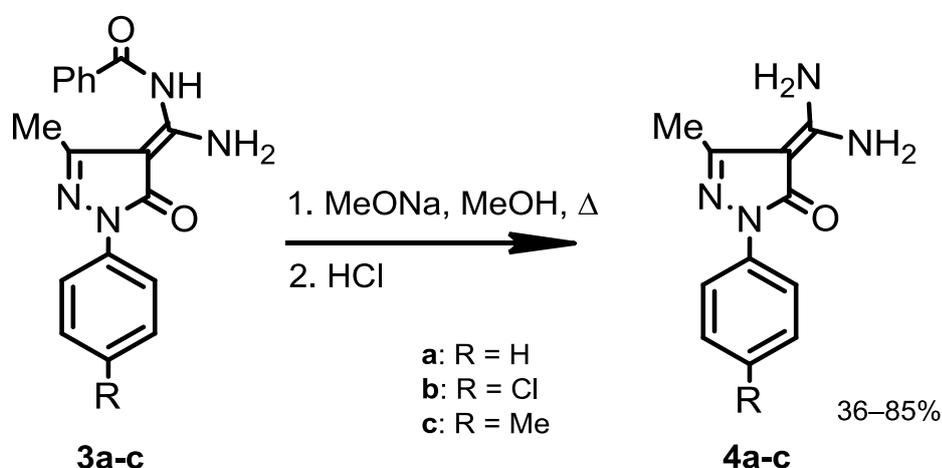
Хелатные комплексы **2a-c** — труднорастворимые тугоплавкие вещества серого цвета (т.пл. 213–215°C с разложением). Их крайне низкая растворимость не позволяет охарактеризовать их с помощью ЯМР <sup>1</sup>H и масс-спектров. Данные элементного анализа соответствуют структуре **2**.

Соединения **3a-c** — ярко-жёлтые кристаллические вещества, хорошо растворимые в полярных органических растворителях. Их масс-спектры характеризуются наличием пиков молекулярных ионов. В ИК-спектрах присутствуют полосы поглощения в области 1629–1675 см<sup>-1</sup>, соответствующие связи C=O-группы, сопряжённой с аминогруппами кетенового фрагмента. В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H отсутствуют сигналы протонов группы CH<sub>2</sub> исходного пиразолонна, и наблюдаются сильно различающиеся по хим. сдвигу сигналы протонов амидной (14.0 м.д.) и аминогруппы (8.0 и 9.5 м.д.). Неэквивалентность протонов аминогруппы указывает на наличие сильных внутримолекулярных водородных связей. Один набор сигналов в спектре свидетельствует о наличии только одного изомера соединений **3a-c** в растворе в ДМСО-d<sub>6</sub>, стабилизированного за счёт водородных связей. Спектры ЯМР <sup>13</sup>C

характеризуются сигналами атомов углерода сильно поляризованной двойной связи кетенового фрагмента со сдвигом электронной плотности к  $C_\alpha$  атому [70]:  $C(4)$  ( $\delta$  88 м.д.) и  $CNN$  ( $\delta$  156 м.д.), а также сигналом  $C=O$ -группы бензоильного фрагмента (168 м.д.).

Кетенаминали **3a-c** легко дебензоилируются в присутствии метилата натрия с образованием незамещённых по атомам азота диаминометиленовых производных 1-арилпиразол-5-она **4a-c** (схема 2.2). Выход соединений **4** находится в пределах 36–85%.

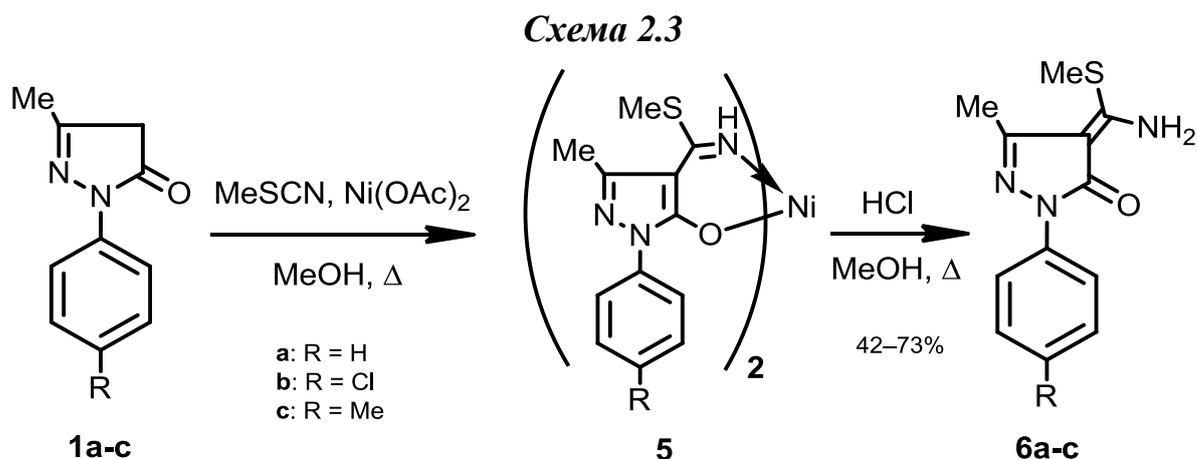
Схема 2.2



Соединения **4a-c** — кристаллические вещества жёлтого цвета. Они умеренно растворимы в MeOH и ДМСО и практически нерастворимы в других органических растворителях. Масс-спектры этих соединений содержат пики молекулярных ионов, а ИК-спектры — полосы поглощения в области 1660–1620  $\text{см}^{-1}$  (сопряжённая группа  $C=O$ ) и 3500–3100  $\text{см}^{-1}$  (NH). В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  наблюдаются сигналы протонов групп  $\text{NH}_2$  в области 7.5–8.0 м.д., а в спектрах ЯМР  $^{13}\text{C}$  — сигналы кетенового фрагмента (86 м.д. и 159 м.д.).

В качестве другого активированного нитрила мы ввели в реакцию с пиразолонами **1** метилтиоцианат. Примеры его присоединения к метиленовой группе  $\beta$ -дикарбонильных соединений были описаны В.А. Дороховым и сотрудниками [71, 72]. Мы установили, что в присутствии стехиометрических количеств ацетата никеля пиразолоны **1a-c** также способны присоединяться к метилтиоцианату, давая ранее неизвестные *N,S*-кетенацетали **6** (схема 2.3). По

сравнению с бензоилцианамидом реакция протекает в более мягких условиях — при 65°C. Выход *N,S*-кетенацеталей **6a-c** колеблется в диапазоне 42–73%.



Как и в случае присоединения к бензоилцианамиду, взаимодействие пиразолонов **1** с метилтиоцианатом первоначально приводит к образованию хелатных комплексов **5**, которые при кипячении с HCl разрушаются, выделяя свободные лиганды — *N,S*-кетенацетали **6a-c**.

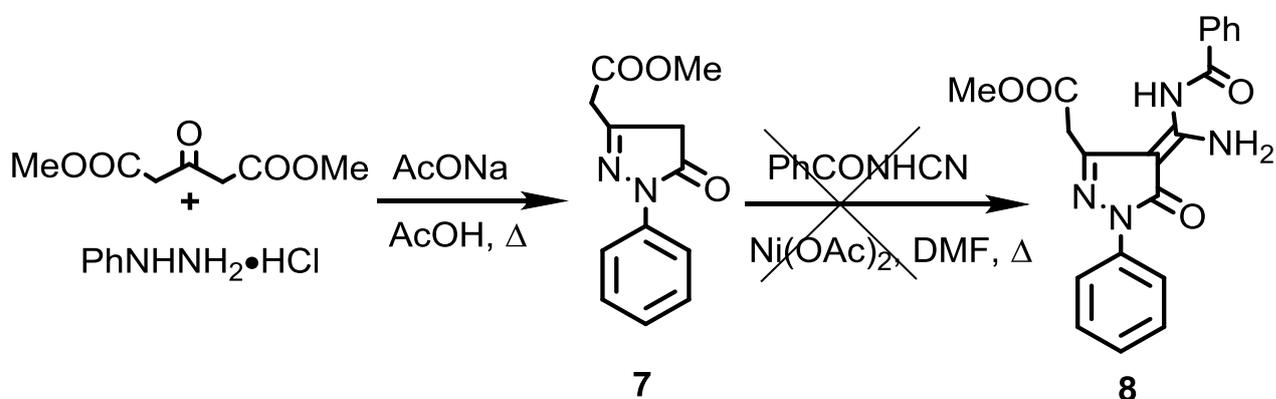
Хелатный комплекс **5a** — труднорастворимый тугоплавкий серый порошок (т.пл. 283–285°C с разложением). Крайне низкая растворимость не позволяет охарактеризовать его с помощью ЯМР <sup>1</sup>H и масс-спектров. Данные элементного анализа соответствуют структуре **5**.

Гетероциклические *N,S*-ацетали **6a-c** — жёлтые кристаллические вещества, растворимые в большинстве органических растворителей. В их спектрах ЯМР <sup>1</sup>H в ДМСО-*d*<sub>6</sub> наблюдается синглет протонов групп SMe (2.60–2.62 м.д.), а также уширенные синглеты неэквивалентных протонов группы NH<sub>2</sub> (~8.8 и ~10.9 м.д.). Один набор сигналов свидетельствует о наличии одного изомера. Вероятно, более предпочтительно образование *E*-изомера за счёт его стабилизации внутримолекулярной водородной связью между аминной и карбонильной группами.

Далее мы изучили взаимодействие бензоилцианамид с метил-(5-оксо-1-фенилпиразол-3-ил)ацетатом (**7**). Пиразолон **7** был синтезирован конденсацией фенилгидразина с диэтиловым эфиром ацетондикарбоновой кислоты по ранее известной [73], но модифицированной нами методике.

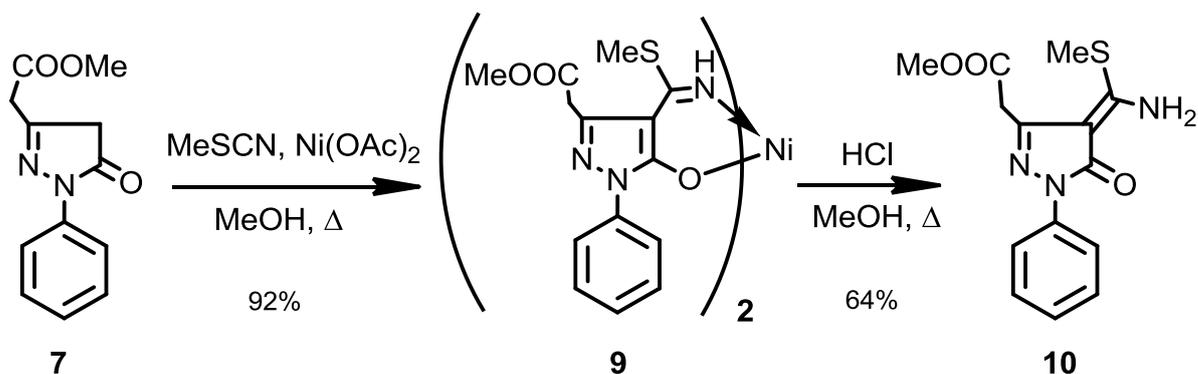
Однако оказалось, что в условиях, аналогичных используемым в реакции пиразолонов **1a-c** с бензоилцианамидом, ожидаемый аддукт **8** не образуется, выделить и идентифицировать какие-либо продукты реакции не удаётся из-за сильного осмоления реакционной смеси (схема 2.4). Использование вместо ацетата никеля другого промотора (ацетилацетонат никеля), варьирование растворителя (BuOH, TolH, MeCN, EtOH) и температуры реакционной смеси также не привело к ожидаемому результату: происходило либо осмоление реакционной смеси, вероятно, связанное с активированием нециклической метиленовой группы, либо выделяли исходный пиразолон **7**.

Схема 2.4



Тем не менее мы установили, что в присутствии стехиометрических количеств ацетата никеля пиразолон **7** присоединяется по связи  $\text{C}\equiv\text{N}$  метилтиоцианата (схема 2.5). Реакция протекает в кипящем метаноле и, как и в случае пиразолона **1**, приводит к образованию промежуточного хелатного комплекса **9**. В результате обработки последнего HCl с выходом 59% был выделен аддукт **10** — новый представитель гетероциклических *N,S*-кетенацеталей.

Схема 2.5

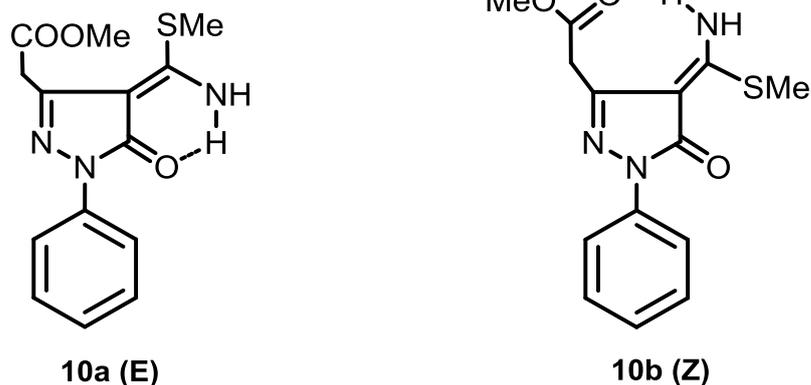


Важно отметить, что в реакции участвует исключительно циклическая метиленовая группа пиразолона, в то время как метиленовая группа ацетатного фрагмента не затрагивается. В отсутствие ацетата никеля реакция не идёт.

Хелатный комплекс **9** — тугоплавкий серый порошок (т. пл. 235–237°C с разложением), выделен с выходом 92%. Крайне низкая растворимость не позволила охарактеризовать его с помощью ЯМР  $^1\text{H}$  и масс-спектров. Данные элементного анализа соответствуют структуре **9**. В ИК-спектре (KBr) хелата наблюдается узкая полоса поглощения аминогруппы при 3374  $\text{cm}^{-1}$ , полосы поглощения карбонила сложноэфирной группы (1740  $\text{cm}^{-1}$ ) и карбонильной группы пиразольного цикла (1590–1565  $\text{cm}^{-1}$ ).

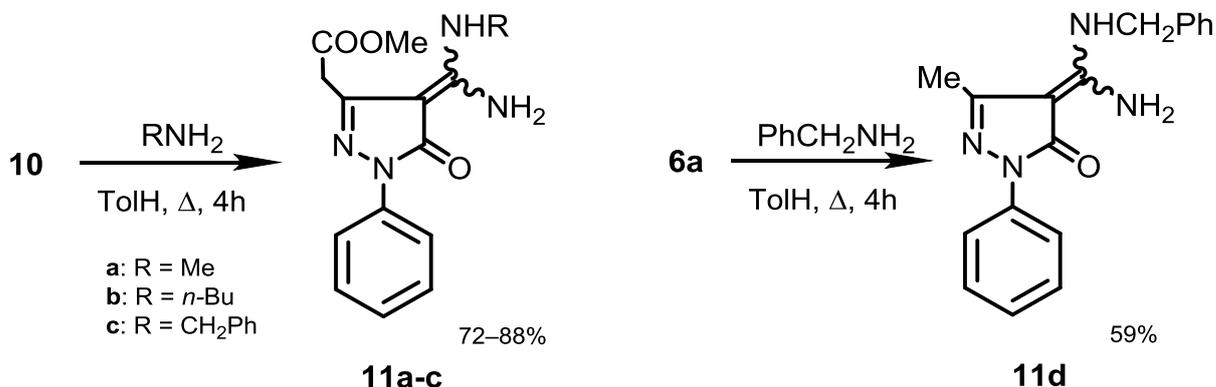
Гетероциклический *N,S*-ацеталь **10** — белое кристаллическое вещество, растворимое в большинстве органических растворителей. В его масс-спектре присутствует пик молекулярного иона. В ИК-спектре наблюдаются полосы поглощения сложноэфирной (1740  $\text{cm}^{-1}$ ) и пиразольной (1590  $\text{cm}^{-1}$ ) карбонильных групп, а также широкие полосы поглощения, соответствующие свободной (3470–3271  $\text{cm}^{-1}$ ) и связанной (3107–2930  $\text{cm}^{-1}$ ) NH-группе. В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  соединения **10** наблюдается синглет протонов группы SMe (2.61 м.д.) и уширенные синглеты неэквивалентных протонов группы  $\text{NH}_2$  (8.92 и 10.90 м.д.), а сигнал протонов циклической метиленовой группы пиразолона **7** отсутствует. Один набор сигналов в спектре ЯМР  $^1\text{H}$  свидетельствует о том, что в растворе в ДМСО- $d_6$  соединение **10** существует в виде одного изомера. Образование *E*-изомера, по-видимому, более предпочтительно из-за его стабилизации внутримолекулярной водородной связью между протонами аминогруппы и кислородом циклической карбонильной группы (схема 2.6).

Схема 2.6



Как отмечалось в обзоре литературы, метилтиогруппа *N,S*-кетенацеталей может быть заменена на аминогруппу при действии первичных или вторичных аминов [5]. Действительно, мы установили, что обработка *N,S*-ацетала **10** или **6a** в толуоле первичными аминами приводит к соответствующим *N,N*-кетенацеталам **11a-d** с входом 72–88% (схема 2.7).

Схема 2.7



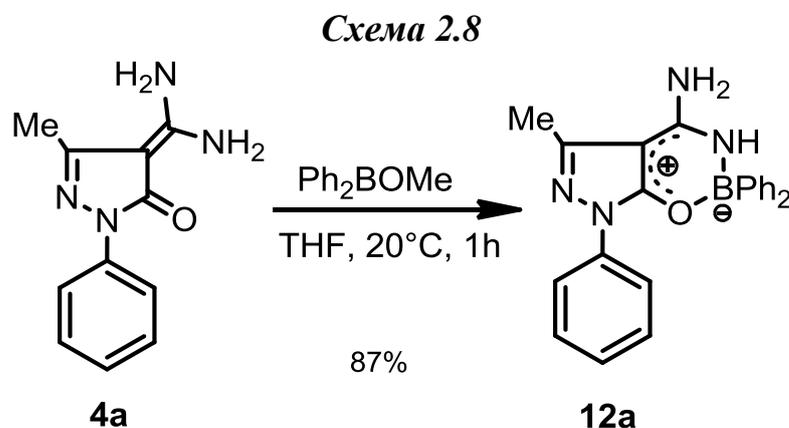
Реакция сопровождается выделением метилмеркаптана. Необходимо отметить, что при более низких температурах реакция не идёт. Так, даже после 12 часов кипячения реагентов в бензоле из реакционной смеси выделяются лишь исходные вещества.

Кетенаминали **11a-d** в — красные кристаллические вещества, хорошо растворимые в полярных органических растворителях. В их масс-спектрах присутствуют пики молекулярного иона. В ИК-спектрах наблюдаются полосы поглощения аминогрупп (3401–2854 см<sup>-1</sup>), а также карбонильных групп сложноэфирного (1620–1647 см<sup>-1</sup>) и пиразольного (1595–1597 см<sup>-1</sup>) фрагментов. В

их спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  наблюдаются сигналы метоксильной группы, неэквивалентных протонов аминогруппы и заместителей первичного амина, а сигналы метилтиогруппы отсутствуют. Кроме того, двойной набор сигналов одинаковой интенсивности свидетельствует об образовании смеси *E*- и *Z*-изомеров в приблизительно равном соотношении. Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  соединения **11c** характеризуется сигналами атомов углерода поляризованной двойной связи кетенового фрагмента (124.5 и 166.1 м.д.), а также атомов углерода бензильного заместителя при аминогруппе.

## 2.2. Химические свойства кетенаминалей пиразолонов и применение в синтезе гетероциклов

Расположение amino- и карбонильной групп в производных пиразол-5-она **4a-c** позволяет их рассматривать в качестве бидентатных хелатирующих лигандов, представляющих интерес для координационной химии. Способность к хелатообразованию соединений **4a-c** мы продемонстрировали на примере взаимодействия пиразолона **4a** с метоксидифенилбораном, в результате которого в мягких условиях был синтезирован его дифенилборный хелатный комплекс **12a** (схема 2.8).



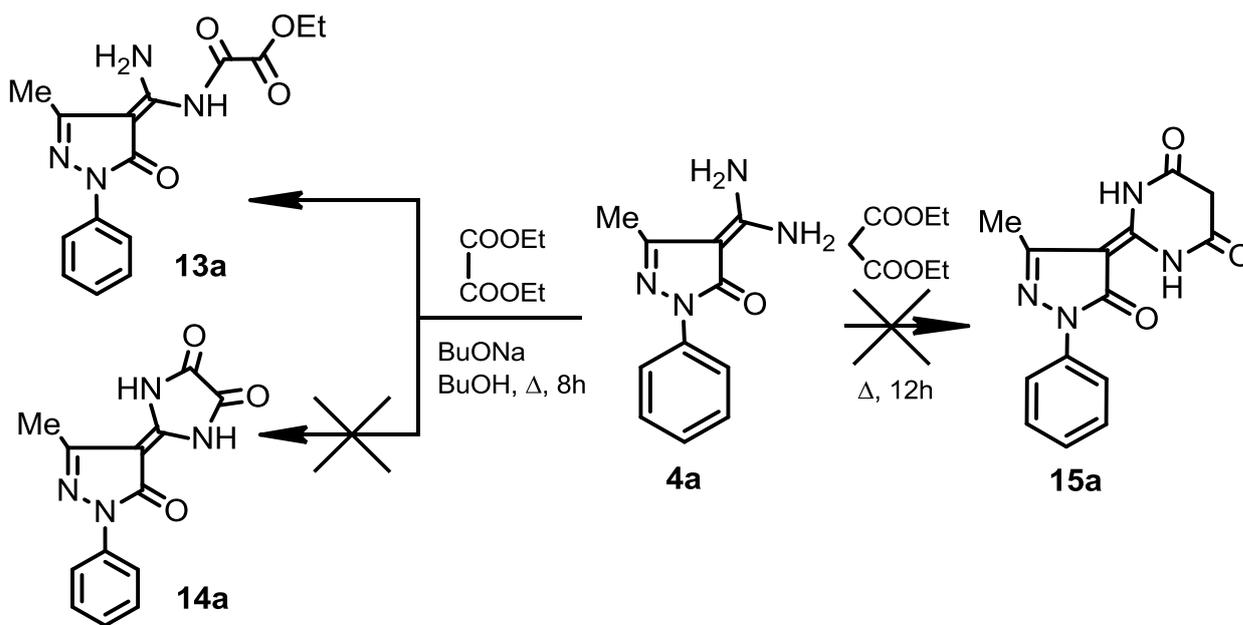
Комплекс **12a** — устойчивое на воздухе белое кристаллическое вещество, хорошо растворимое в большинстве органических растворителей. В его масс-спектре присутствует пик иона  $[\text{M-Ph}]^+$ , характерный для дифенилборных хелатов [74]. В спектре ЯМР  $^{11}\text{B}$  соединения **12a** наблюдается сигнал в области 4 м.д., соответствующий четырёхкоординированному атому бора.

Очевидно, что синтезированные нами кетенаминали пиразолона представляют собой *N,N*-динуклеофилы, в связи с чем одним из интересных и перспективных направлений изучения их химических свойств представлялось использование двух незамещённых аминогрупп диаминоэтиленового фрагмента для построения гетероциклического кольца на их основе. В связи с этим мы исследовали реакционную способность полученных кетенаминалей по отношению к диэлектрофильным реагентам с целью конструирования новых

бигетероциклических азотсодержащих систем, содержащих пиразольный фрагмент. В качестве диэлектрофильных реагентов были выбраны легкодоступные и широко применяемые в гетероциклическом синтезе диэтилоксалат, диэтилмалонат и дибензоил, а в качестве 1,3-диэлектрофилов — ацетоуксусный эфир и производные этоксиметиленмалоновой кислоты.

Однако не все попытки оказались удачными: получить продукты конденсации с такими 1,2-диэлектрофилами как диэтилоксалат и диэтилмалонат не удалось (схема 2.9). Так, кипячение кетенаминаля **4a** с диэтилоксалатом в толуоле приводит лишь к продукту монозамещения **13a**. Получить ожидаемый имидазол **14a** не удалось даже в результате продолжительного кипячения реагентов в бутаноле в присутствии бутилата натрия (схема 2.9).

Схема 2.9



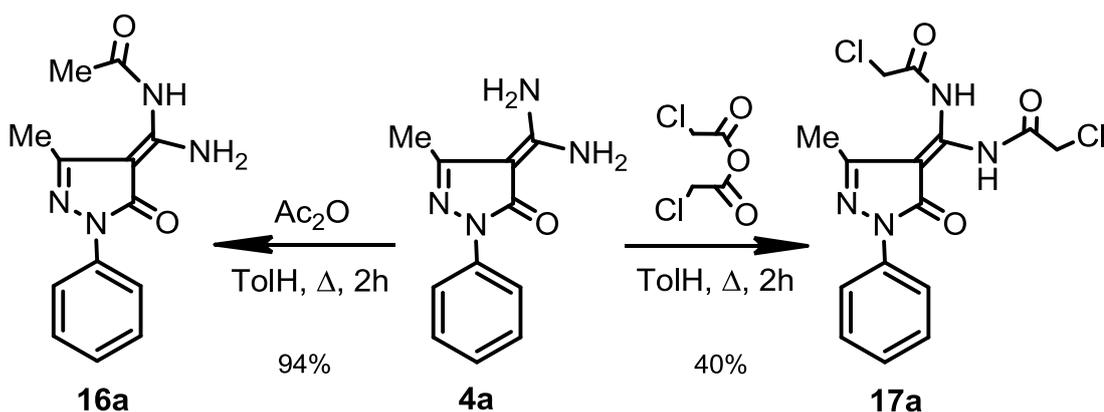
Также оказалось, что кетенаминаль **4a** не реагирует с диэтилмалонатом. Даже в результате проведения реакции в жёстких условиях — после длительного кипячения раствора кетенаминаля в диэтилмалонате — из реакционной смеси были выделены исходные соединения в неизменном виде.

Известно, что ендиамины **4a-c** и **11a-c** представляют собой пуш-пульную систему, в которой нуклеофильность аминогрупп понижена [75, 76]. Из полученных результатов можно сделать вывод, что диэтилоксалат и диэтилмалонат, по-видимому, не обладают достаточной электрофильностью для

взаимодействия ендиаминовым фрагментом аминалей **4**. Необходимость использования более «сильных» электрофильных реагентов в реакциях циклоконденсации с участием аминогрупп кетенаминалей **4a** мы подтвердили специальными экспериментами по их ацилированию. В качестве ацилирующих агентов были использованы уксусный ангидрид и ангидрид хлоруксусной кислоты.

И действительно, было установлено, что взаимодействие кетенаминаля **4a** с уксусным ангидридом приводит к образованию только монозамещённого *N*-ацетильного производного **16a** с выходом 90% (схема 2.10). В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  соединения **16a** присутствуют сигналы протонов ацетильной группы и трёх протонов аминогрупп.

Схема 2.10



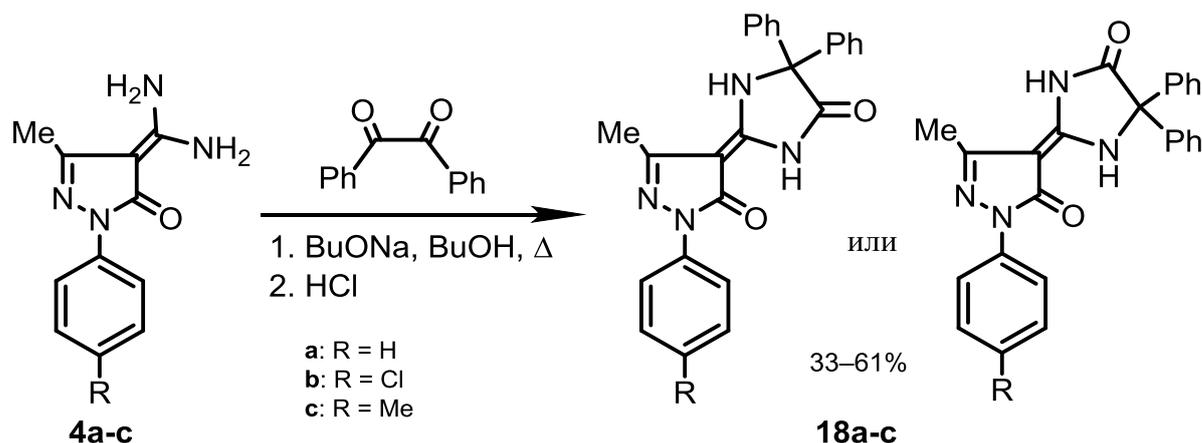
Образование продукта ацилирования второй аминогруппы не наблюдалось даже при использовании 10-кратного избытка уксусного ангидрида. Замещение по обеим аминогруппам удалось реализовать лишь при действии ангидрида хлоруксусной кислоты. Выход продукта дизаменции **17a** составил 40%.

Соединение **17a** — жёлтое кристаллическое вещество. Его масс-спектр характеризуется наличием пика молекулярного иона, а ЯМР  $^1\text{H}$  — синглетом четырёх протонов  $\text{CH}_2$ -групп ацильных фрагментов.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что принципиально возможно подобрать условия для применения гетероциклических кетенаминалей **4a-c** в синтезе в качестве *N,N*-динуклеофилов.

И действительно, мы нашли, что реакция циклоконденсации соединений **4a-c** с дибензоилом приводит к имидазолам **18a-c** с выходом 33–61% (схема 2.11). Взаимодействие протекает в кипящем бутаноле в присутствии алкоголята натрия. Следует отметить, что использование более низкокипящих растворителей, таких как этанол или 2-пропанол, не приводит к ожидаемым продуктам конденсации **18**.

Схема 2.11

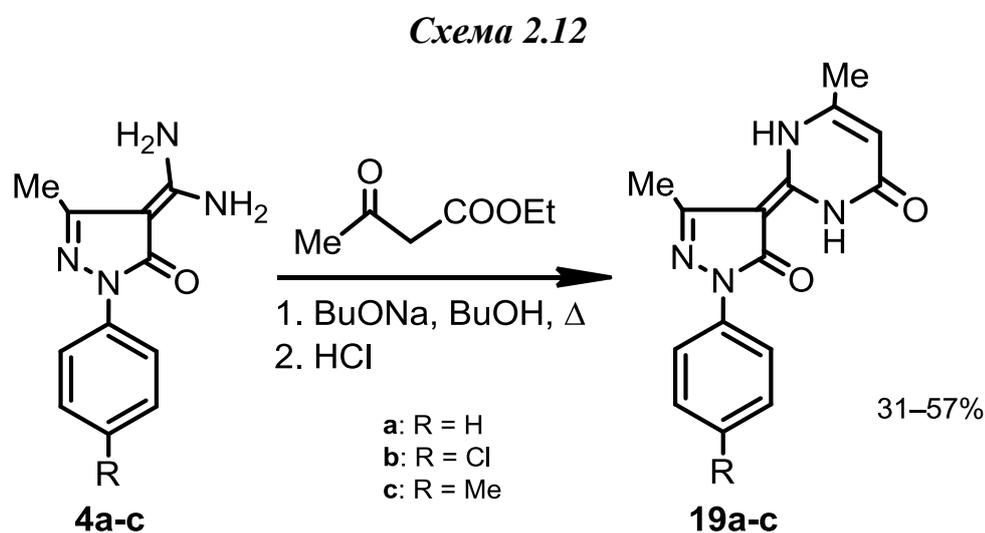


Особенность данной реакции заключается в том, что она сопровождается бензильной перегруппировкой, которая происходит вследствие присутствия бутилата натрия и приводит к образованию имидазольного цикла с двумя геминальными фенильными заместителями.

Соединения **18a-c** представляют собой белые кристаллические вещества труднорастворимые в органических растворителях. В их масс-спектрах присутствуют пики молекулярных ионов, а в ИК-спектрах наблюдаются полосы поглощения аминогрупп ( $3300\text{--}2900\text{ см}^{-1}$ ), карбонильной группы, участвующей в сопряжении ( $1667\text{--}1659\text{ см}^{-1}$ ), а также карбонильной группы имидазольного цикла (около  $1750\text{ см}^{-1}$ ). Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  характеризуются наличием сигналов протонов двух фенильных заместителей имидазольного цикла и уширенных сигналов низкой интенсивности протонов NH-групп (10 и 12 м.д.). В спектрах ЯМР  $^{13}\text{C}$  соединения **18a** наблюдаются сигналы атомов углерода фенильных заместителей, поляризованной двойной связи (86 и 155 м.д.) и карбонильной группы имидазольного цикла (174 м.д.). Отнесение сигналов выполнено на основании данных двумерной спектроскопии ЯМР  $^1\text{H}/^{13}\text{C}$  (HSQC и HMBC). Кроме того, как

в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$ , так и ЯМР  $^{13}\text{C}$  этих соединений наблюдается один набор сигналов, хотя для них возможно наличие *E*- и *Z*-изомеров. Однако для однозначного выбора в пользу одной из структур имеющих спектральных данных недостаточно.

Взаимодействие соединений **4a-c** с ацетоуксусным эфиром достаточно гладко протекает в тех же условиях, что и реакции с дибензоилом (схема 2.11). Так, кипячение смеси реагентов в бутаноле в присутствии основания и последующая обработка реакционной смеси HCl приводят к образованию соответствующих пиразолиденпиримидинонов **19a-c** с выходом от 31 до 57% (схема 2.12).

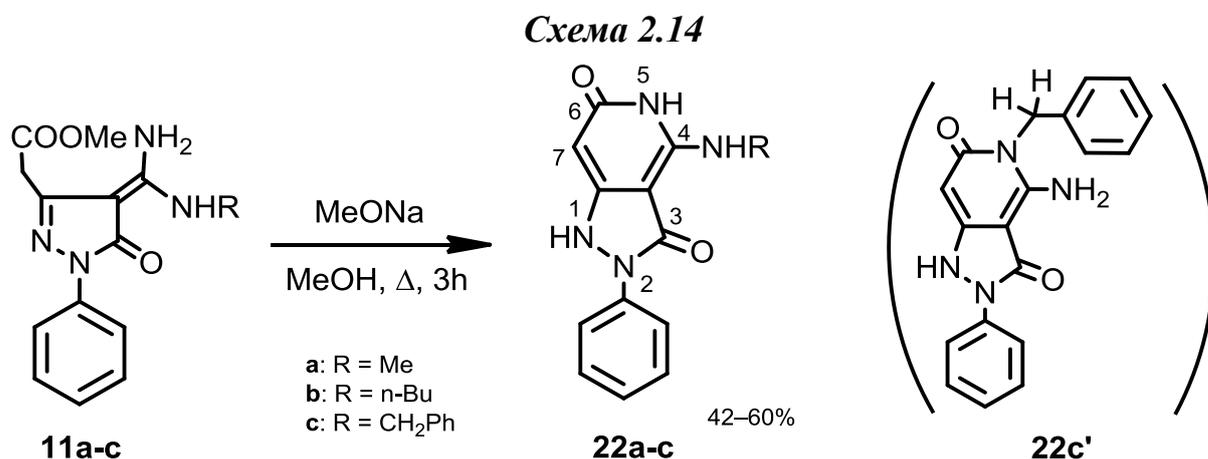


Соединения **19a-c** — жёлто-зелёные кристаллические вещества, легко растворимые в ДМСО и ДМФА и малорастворимые в большинстве органических растворителей. В их масс-спектрах присутствуют пики молекулярных ионов, а в ИК-спектрах наблюдаются полосы поглощения, соответствующие группам C=O пиразольного ( $1640\text{--}1620\text{ см}^{-1}$ ) и пиримидинового ( $1710\text{--}1690\text{ см}^{-1}$ ) фрагментов, а также аминогруппам и C-H связи при  $sp^2$ -гибризованном атоме углерода пиримидина ( $3400\text{--}2900\text{ см}^{-1}$ ). Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  характеризуются сигналами протонов метильной группы (2.46–2.49 м.д.) и протона Н(5) (~ 6.00 м.д.) пиримидинового цикла. Сигналы протонов NH-групп в спектрах не наблюдаются, что, по-видимому, связано с протеканием быстрых обменных процессов в среде дейтерированного растворителя (ДМСО- $d_6$ ). В



В спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  соединения **20c** присутствуют сигналы атомов углерода кетенового фрагмента (90 и 157 м.д.), пиримидинового кольца и карбоксильной группы (163 м.д.). В спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  соединения **21a** также наблюдаются сигналы атомов углерода кетенового фрагмента (93 и 155 м.д.), пиримидинового кольца и нитрильной группы (114 м.д.).

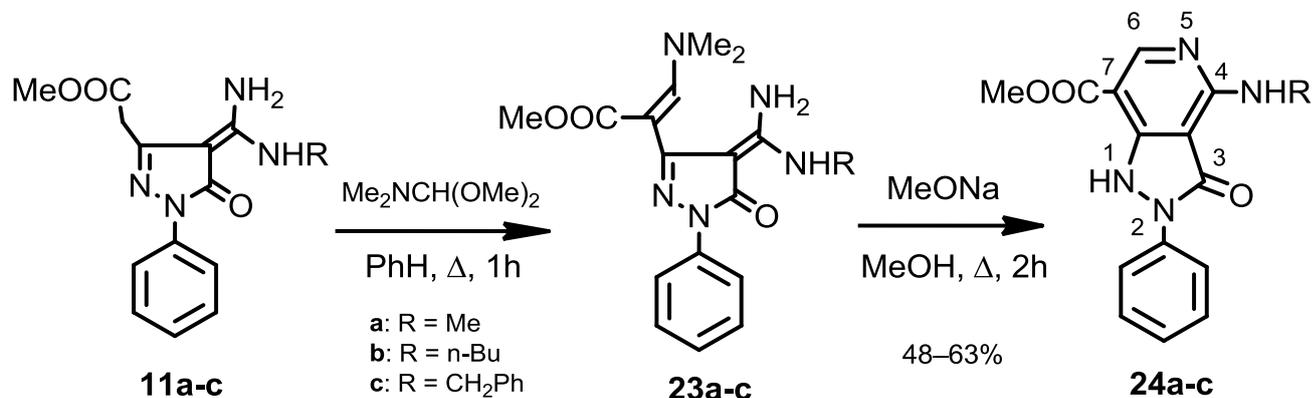
Расположение в молекулах кетенацеталей **10** и **11a-c** метоксикарбонильной и аминогруппы благоприятно для аннелирования второго цикла с образованием производных пиразоло[4,3-*c*]пиридиновой системы. Так, в результате кипячения кетенаминалей **11** в метанольном растворе метилата натрия, нами были синтезированы с выходами 42–60% новые пиразоло[4,3-*c*]пиридин-3,6-дионы **22** (схема 2.14).



Данные ЯМР  $^1\text{H}$  спектроскопии свидетельствуют о том, что циклизация происходит с участием незамещённой аминогруппы кетенаминаля. Так, в спектре соединения **22c** (R =  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ) сигнал протонов метиленовой группы бензильного заместителя проявляется в виде дублета (4.58 м.д., КССВ 5.7 Гц), что указывает на наличие протона у связанного с ней атома азота. Тогда как в случае участия в циклизации замещённой аминогруппы и образования альтернативной структуры **22c'**, сигнал протонов метиленовой группы проявился бы в виде синглета. Кроме того, спектры бициклов **22a-c** характеризуются наличием сигналов протонов Н(7) пиридинового кольца в области 6.0–7.6 м.д. и уширенных сигналов протонов NH-групп пиридинового и пиразольного циклов.

Другой путь построения пиразолопиридиновой системы на основе соединения **11** заключается во внутримолекулярной циклизации с участием метиленовой группы ацетатного фрагмента молекулы **11**, при этом сложноэфирная функция не затрагивается. В этом случае первоначально была проведена реакция пиразолонa **11** с диметилацетилем диметилформаида (ДМА ДМФА), легко протекающая в кипящем бензоле, и приводящая к образованию промежуточного аддукта **23** (схема 2.15). Последующее замыкание пиридинового кольца происходит при кипячении соединения **23** с раствором метилата натрия в метаноле. В результате с выходами 48–63% нами впервые были получены метиловые эфиры пиразоло[4,3-*c*]пиридин-7-карбоновой кислоты **24a-c**.

Схема 2.15



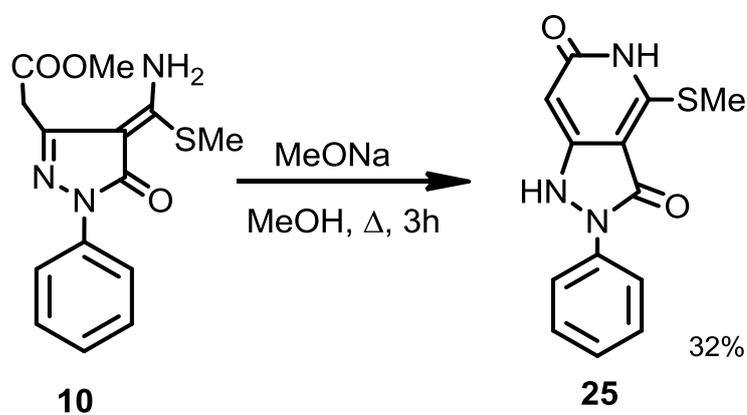
Следует отметить, что ДМА ДМФА взаимодействует исключительно с метиленовой, а не аминной группой *N,N*-кетенацеталей **11a-c**. Это подтверждается тем, что в спектре ЯМР <sup>1</sup>H специально выделенного промежуточного соединения **23b** отсутствует сигнал протонов метиленовой группы ацетатного фрагмента молекулы, но наблюдаются сигналы протонов аминогрупп.

Пиразоло[4,3-*c*]пиридины **24a-c** представляют собой кристаллические вещества малорастворимые в большинстве органических растворителей и умеренно растворимые в ДМФА и ДМСО. В их масс-спектрах присутствуют пики молекулярного иона. В ИК-спектрах наблюдаются полосы поглощения аминогрупп (3489–3055 см<sup>-1</sup>) и карбонильных групп сложноэфирного (1743–1709 см<sup>-1</sup>) и пиразольного (1624–1596 см<sup>-1</sup>) фрагментов. Их спектры ЯМР <sup>1</sup>H

характеризуются сигналами протонов метоксильной группы (3.3–3.9 м.д.), протона Н(6) пиридинового кольца (8.3–8.7 м.д.), протонов группы NH пиразольного цикла (10.96–11.56 м.д.) и нециклической NH-группы (8.8–10.5 м.д.).

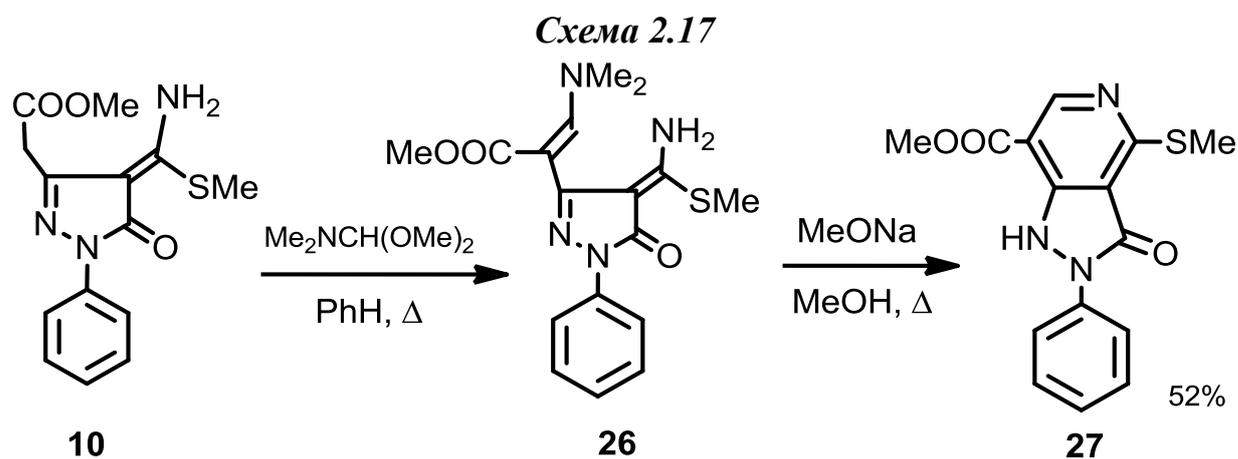
Аналогичные схемы гетероциклизации оказались эффективными для синтеза 4-метилтиозамещённых пиразоло[4,3-*c*]пиридин-3,6-дионов и -3-онов из *N,S*-ацеталя **10**. Так, в результате кипячения эфира **10** в метанольном растворе метилата натрия с выходом 32% был получен пиразолопиридин **25** (схема 2.16).

Схема 2.16



Пиразоло[4,3-*c*]пиридин **25** представляет собой бледно-жёлтое кристаллическое вещество хорошо растворимое в органических растворителях. В его масс-спектре присутствует пик молекулярного иона, а в ИК-спектре — полосы поглощения аминогрупп (3462–3217 см<sup>-1</sup>) и карбонильных групп пиридинового (1688 см<sup>-1</sup>) и пиразольного (1574 см<sup>-1</sup>) фрагментов. Его спектр ЯМР <sup>1</sup>H характеризуется наличием синглета протонов группы SMe (2.52 м.д.), сигналом протона Н(7) бициклической системы (6.02 м.д.) и двумя уширенными сигналами протонов групп NH пиразольного и пиридинового фрагментов (9.22 и 11.08 м.д.).

Взаимодействие тиоацеталя **10** с ДМА ДМФА в кипящем бензоле приводит к аддукту **26**, который в присутствии метилата натрия с выходом 52% циклизуется в пиразоло[4,3-*c*]пиридин-3-он **27** (схема 2.17).



Соединение **27** — светло-коричневый порошок, слабо растворимый в органических растворителях и воде и умеренно растворимый в ДМФА и ДМСО. В его масс-спектре присутствует пик молекулярного иона, а в ИК-спектре — полосы поглощения аминогрупп ( $3493\text{--}3316\text{ см}^{-1}$ ) и карбонильных групп сложноэфирного ( $1680\text{ см}^{-1}$ ) и пиразольного ( $1596\text{ см}^{-1}$ ) фрагментов. В его спектре ЯМР  $^1\text{H}$  наблюдаются сигналы протонов группы MeS (2.65 м.д.) и MeO (3.91 м.д.), а также уширенные синглеты протонов Н(6) (8.56 м.д.) и NH (11.98 м.д.) бицикла.

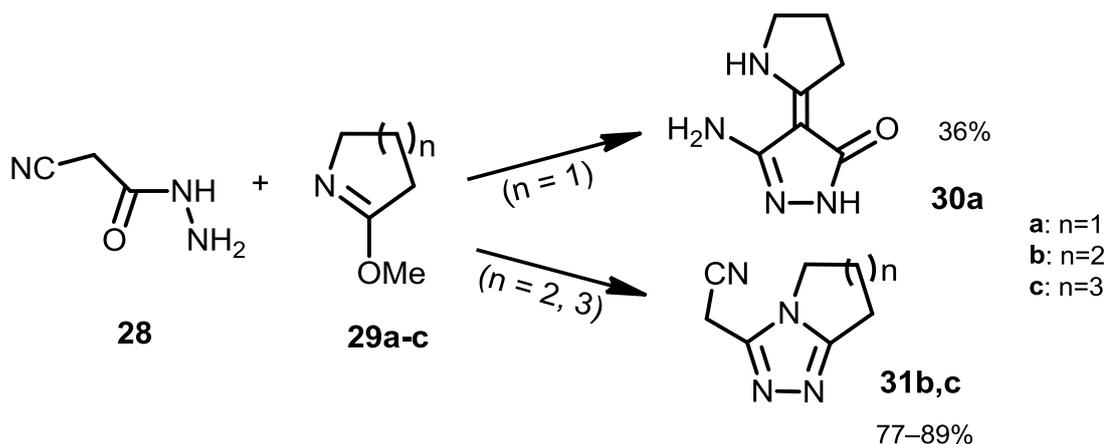
### **2.3 Синтез илиденовых производных пиразола с применением бор-хелатной методологии**

В предыдущем разделе было показано, что незамещённые по атомам азота кетенаминали пиразол-5-она, синтезированные с применением хелатной методологии, являются удобными строительными блоками для получения производных имидазолидин-2-илиденпиразол-5-она и пиразол-4-илиденпиримидин-4-она — соединений, в которых пиразольный цикл сочленяется с имидазольным или пиримидиновым ядром двойной (C=C) связью. Традиционно развиваемая в нашей лаборатории бор-хелатная методология также была успешно применена в разработке метода синтеза новых илиденовых соединений пиразола, в частности, пирролидин-, пиперидин- и азепан-2-илиденовых производных 3-аминопиразол-5-она. В качестве субстратов были использованы легко доступный дифенилборный хелат гидразида циануксусной кислоты (ЦУК) и *O*-метиллактимы.

Ранее было известно, что конденсация лактимных эфиров с соединениями, имеющими активную метиленовую группу, протекает, как правило, с образованием енаминов, а с соединениями, содержащими первичную аминогруппу — с образованием амидинов [77, 78]. При этом в случае соединений, имеющих и метиленовую, и аминогруппу, направление конденсации зависит от размера цикла используемого лактимного эфира [79].

В молекуле гидразида ЦУК (**28**) присутствуют как гидразидная функция с первичной аминогруппой, так и активная метиленовая группа, поэтому взаимодействие с лактимными эфирами может протекать в двух направлениях. Ранее было показано [80], что в результате взаимодействия *O*-метилбутиролактима (**29a**) с гидразидом ЦУК получался пирролидин-2-илиденпиразолон **30a**, суммарный выход которого составлял 36% (схема 2.18). Следует отметить, что соединение **30a** было ранее получено из *O*-метилбутиролактима (**29a**) и *N*-ацетил-2-цианоацетогидразида, однако выход продукта **30a** не был указан [81].

Схема 2.18

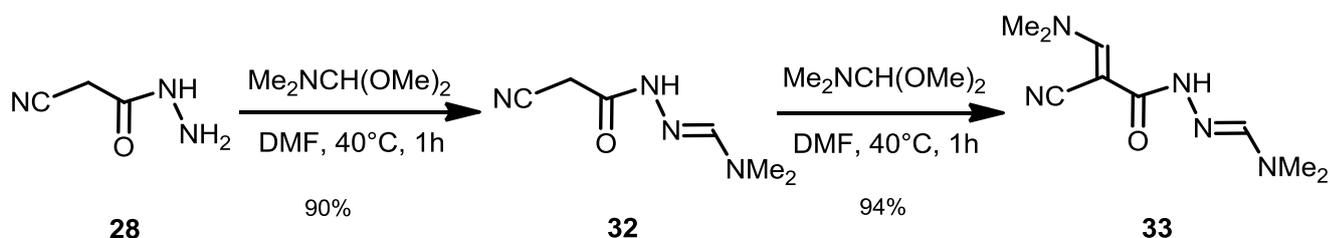


Напротив, реакция *O*-метилвалеро- (**29b**) или *O*-метилкапролактима (**29c**) с гидразидом ЦУК, как и с другими гидразидами [82, 83], приводит к образованию полиметилентриазолов **31b,c** с выходами 77% и 89% соответственно, что свидетельствует о том, что первоначально лактимные эфиры **29b,c** конденсируются по первичной аминогруппе гидразида ЦУК.

С целью исключения конденсации лактимных эфиров по аминогруппе гидразида **28** мы провели реакцию последнего с ДМА ДМФА (схема 2.19). Предполагалось что защита аминогруппы, как и в случае использования *N*-ацетил-2-цианоацетогидразида, направит конденсацию с лактимными эфирами исключительно по метиленовой группе полученного производного ЦУК **32**.

Было установлено, что, в зависимости от соотношения реагентов, реакция гидразида **28** с ДМА ДМФА приводит к соединению **32** или **33** (схема 2.19). Последнее получено также взаимодействием соединения **32** с эквимольным количеством ДМА ДМФА.

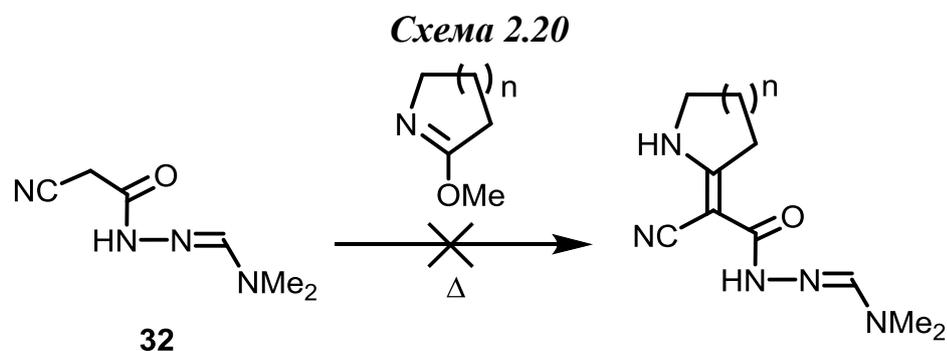
Схема 2.19



Соединения **32** и **33** — кристаллические вещества бледно-жёлтого цвета, плохо растворимые в большинстве органических растворителей. В их масс-

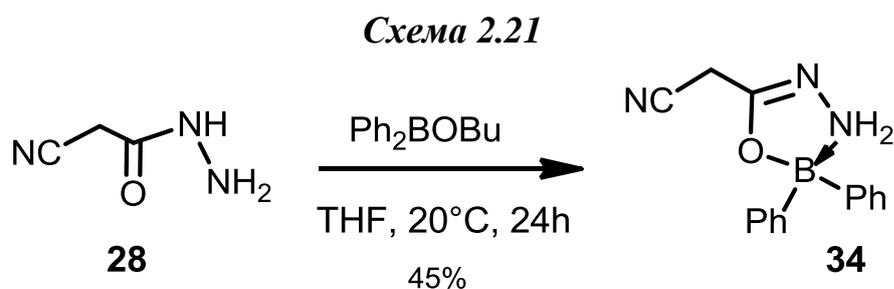
спектрах присутствуют пики молекулярных ионов, а ИК-спектры характеризуются интенсивным поглощением в области 1672–1620 см<sup>-1</sup>, соответствующим иминогруппе (C=N). В их спектрах ЯМР <sup>1</sup>H наблюдается двойной набор сигналов, что свидетельствует о наличии *E,Z*-изомеров в соотношении приблизительно 1:1. Подобная изомерия известна для такого типа гидразонов [84].

Однако оказалось, что соединение **32** не вступает в реакцию с лактимными эфирами **29a-c** (схема 2.20). Даже после длительного нагревания (5–6 ч) из реакционной смеси выделяются только исходные вещества. По-видимому, это обусловлено недостаточной активностью метиленовой группы гидразона **32** для конденсации с лактимными эфирами.



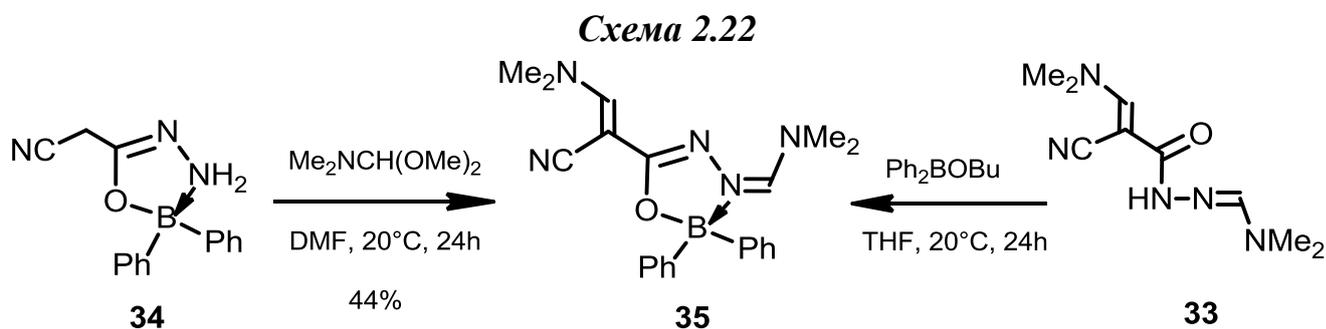
Для активирования метиленовой группы гидразида **28** в реакциях с лактимными эфирами **29b,c** мы применили подход, основанный на использовании вместо гидразида **28** его дифенилборного хелата. Как уже указывалось выше, перераспределение электронной плотности в молекуле хелатного комплекса может приводить к активации малоактивных или нехарактерных реакционных центров. Такой приём ранее успешно применялся в нашей лаборатории для синтеза гетероциклических соединений. Возможность образования пятичленного борного хелатного цикла с участием гидразидной группы была показана ранее на примере дифенилборного комплекса гидразида 3-амино-5-оксо-5-фенилпент-3-еновой кислоты [85].

Действием бутилового эфира дифенилборной кислоты на гидразид **28** нами был получен дифенилборный хелатный комплекс **34** (схема 2.21).



Комплекс **34** — белое кристаллическое вещество, хорошо растворимое в органических растворителях и устойчивое при хранении на воздухе. В его масс-спектре присутствует характерный для дифенильных комплексов бора пик иона  $[\text{M-Ph}]^+$ . В ИК-спектре наблюдается полоса поглощения в области  $2268\text{ см}^{-1}$ , соответствующая несопряжённой группе  $\text{C}\equiv\text{N}$ . Сигнал протонов  $\text{CH}_2$ -группы в спектре ЯМР  $^1\text{H}$  смещён в область слабых полей (4.11 м.д.), а сигнал атома бора в спектре ЯМР  $^{11}\text{B}$  находится в сильном поле (7.43 м.д.) и соответствует четырёхкоординированному атому бора. Таким образом, спектральные данные свидетельствуют о заметном изменении распределения электронной плотности в молекуле дифенилборного комплекса гидразида циануксусной кислоты, по сравнению со свободным лигандом.

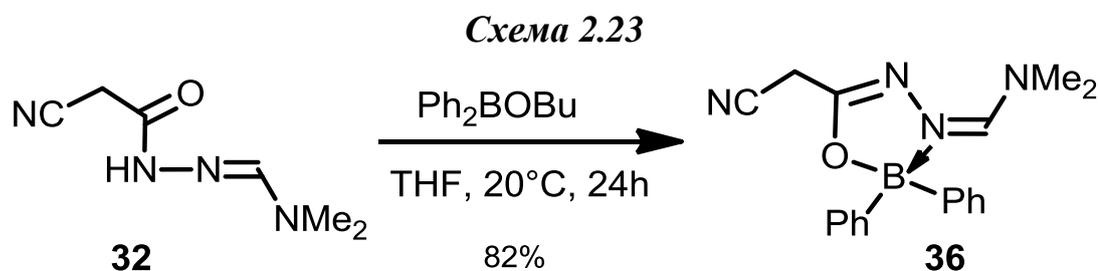
Однако оказалось, что комплекс **34** уже при комнатной температуре реагирует с ДМА ДМФА и приводит к образованию нового хелата **35**. При этом в реакции участвуют одновременно как гидразиновая, так и метиленовая группы комплекса, а сам хелатный цикл сохраняется (схема 2.22).



Выделить продукт реакции соединения **34** с одним эквивалентом ДМА ДМФА не удалось: даже при использовании избытка комплекса **34** единственным продуктом реакции является соединение **35**. Его строение подтверждено физико-

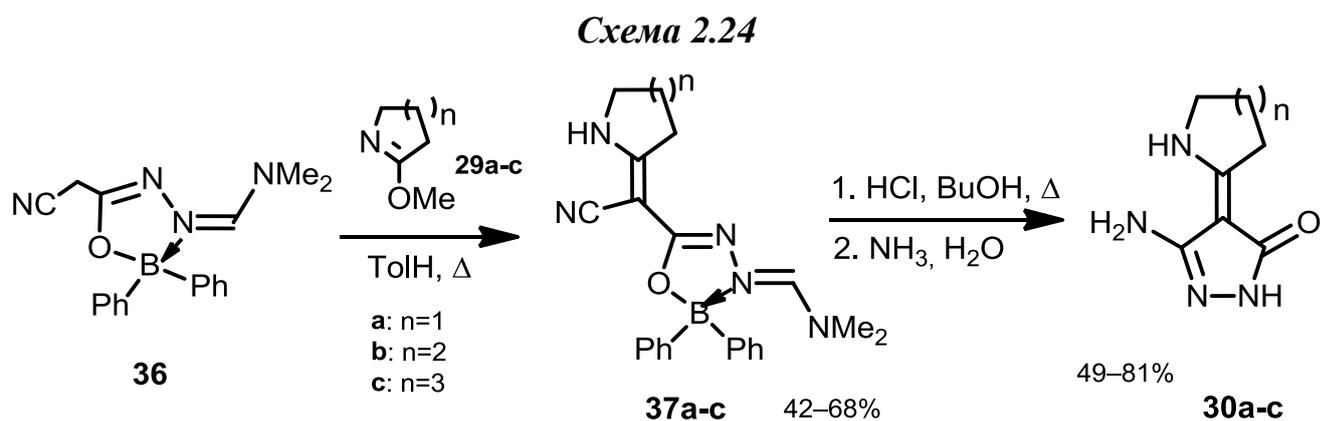
химическими методами. Так, в спектре ЯМР  $^1\text{H}$  присутствуют уширенные синглеты четырёх метильных групп (3.08, 3.52, 3.15 и 3.25 м.д.) и сигналы протонов двух фрагментов  $-\text{CH}=\text{}$  (7.05 и 7.62 м.д.). ИК-спектр характеризуется наличием узкой полосы поглощения сопряжённой группы  $\text{C}\equiv\text{N}$  ( $2204\text{ см}^{-1}$ ). Сигнал с химическим сдвигом 7.04 м.д. в спектре ЯМР  $^{11}\text{B}$  соответствует четырёхкоординированному атому бора. Очевидно, что лигандом в хелатном комплексе **35** является соединение **33**. Это подтверждено встречным синтезом комплекса **35** из соединения **33**.

Замещённый исключительно по аминогруппе борный комплекс **36** удалось получить из лиганда **32** путём его обработки бутиловым эфиром дифенилборной кислоты (схема 2.23). Выход комплекса составил 82%.



Соединение **36** — светло-жёлтое кристаллическое вещество, хорошо растворимое в органических растворителях. В его масс-спектре присутствует сигнал иона  $[\text{M}-\text{Ph}]^+$ , а в ИК-спектре наблюдается полоса поглощения нитрильной группы. В его спектре ЯМР  $^{11}\text{B}$  присутствует сигнал четырёхкоординированного атома бора (7.15 м.д.), а в спектре ЯМР  $^1\text{H}$  наблюдаются синглет свободной метиленовой группы (4.03 м.д.) и два синглета протонов группы  $\text{NMe}_2$  (3.11 и 3.48 м.д.).

Далее мы нашли, что при нагревании в толуоле комплекс **36** гладко реагирует с лактимными эфирами с образованием новых енаминов **37a-c** (схема 2.24).



Как и исходный комплекс **36**, соединения **37** отличаются повышенной гидролитической стабильностью. Разрушить хелатный цикл удалось лишь кипячением его в растворе HCl в бутаноле. Деборирование комплексов **37a-c** сопровождается гидролизом амидразоновой связи C=N и внутримолекулярной циклизацией с участием цианогруппы, в результате чего образуются производные 3-аминопиразол-5-она **30a-c**.

Соединения **30a-c** представляют собой белые твёрдые вещества, плохо растворимые в органических растворителях. Их масс-спектры характеризуются наличием пиков молекулярных ионов. В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H наблюдаются мультиплеты протонов циклических CH<sub>2</sub>-групп (1.50–3.51 м.д.), уширенные сигналы протонов NH<sub>2</sub>-групп (4.50–4.54 м.д.) и два сигнала протонов циклических NH-групп (9.80–9.86 м.д. и 11.15–11.22 м.д.). Пиразолон **30a** (n=1) по всем параметрам идентичен описанному ранее в работе [81].

## *Испытания на биологическую активность*

Исследования противовирусного и антибактериального действия ряда синтезированных в работе соединений — производных пиразола, было проведено во Всероссийском научно-исследовательском институте ветеринарной вирусологии и микробиологии Россельхозакадемии (г. Покров), в Лаборатории диагностики. В работе использовали два соединения производных пиразолов: пиразолиденпиримидинон **19b** и пиразоло[4,3-с]пиридиндион **25**. Испытания соединений проводили в отношении вируса миксомы кроликов (ДНК-содержащий вирус) в культуре клеток, возбудителей колибактериоза и стафилококкоза в жидких и на твёрдых питательных средах согласно «Методическим указаниям по отбору, испытаниям и оценке противовирусных и антибактериальных химиопрепаратов».

В результате проведённого исследования было установлено, что два исследованных соединения, обладали выраженным вирулицидным действием (таблица №1).

**Таблица №1. Вирулицидное действие соединений в отношении вируса миксомы кроликов**

№ п/п	Наименование соединения	Доза мг/мл	Титр вируса в опыте, lg ТЦД <sub>50</sub> /мл	Степень инактивации вируса, lg ТЦД <sub>50</sub> /мл
1	<b>19b</b>	500.0	2.75	3.0
2	<b>25</b>	500.0	2.5	3.25
3	Контроль вируса	—	5.75	—

Изучение антибактериального действия соединения **19b** показало, что данное соединение обладает бактериостатическим действием в дозе 1.25 мг/мл.

Таким образом, в результате проведённых исследований установлено, что соединения **19b** и **25** обладают выраженным вирулицидным действием в отношении вируса миксоматоза кроликов в культуре клеток. Соединение **19b** обладает умеренной бактериостатической активностью в отношении возбудителей колибактериоза и стафилококкоза.

## *Заключение*

Таким образом, разработанные методы синтеза гетероциклических систем с пиразольным фрагментом из доступных производных пиразолона, демонстрируют новые возможности применения хелатных комплексов в органическом синтезе. Предложенные синтетические схемы носят общий характер и могут быть существенно дополнены и расширены в сравнении с представленным экспериментальным материалом. Большинство синтезированных в ходе работы новых гетероциклических соединений содержат функциональные группы, что открывает возможности их дальнейшей модификации. Кроме того, полученные новые вещества представляют интерес для биологического скрининга.

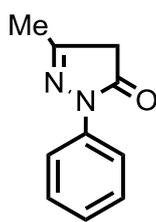
### Глава 3. Экспериментальная часть

ИК-спектры соединений записаны на приборе «Specord-M82» (таблетки с KBr), масс-спектры — на приборе «Kratos MS-30» (метод электронного удара, 70 эВ, температура ионизационной камеры 250°C, прямой ввод вещества). Масс-спектры высокого разрешения (МСВР) зарегистрированы на приборе «Bruker micrOTOF II» методом электрораспылительной ионизации (ESI). Измерения выполнены на положительных ионах (напряжение на капилляре — 4500 В). Диапазон сканирования масс:  $m/z$  50–3000 Да, калибровка — внешняя. Использовался шприцевой ввод вещества для растворов в ацетонитриле, скорость потока — 3 мкл/мин. Газ-распылитель — азот (4 л/мин), температура интерфейса — 180°C.

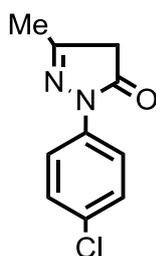
Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  регистрировали на приборе «Bruker AM-300» с рабочей частотой 300 МГц (рабочие частоты  $^1\text{H}$  — 300 МГц и  $^{13}\text{C}$  — 75 МГц), а спектры ЯМР  $^{13}\text{C}$  и двумерные спектры ЯМР  $^1\text{H}/^{13}\text{C}$  HNBC и HSQC — на приборе «Bruker Avance 600» ( $^1\text{H}$ , 600 МГц;  $^{13}\text{C}$ , 150 МГц). Внутренний стандарт — остаточные сигналы в дейтерированном растворителе (2.50 м.д. в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  и 39.50 м.д. в спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  для ДМСО- $d_6$ ). Отнесение сигналов в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  выполнено на основании двумерных спектров ЯМР  $^1\text{H}/^{13}\text{C}$  HSQC и HNBC. Спектры ЯМР  $^{11}\text{B}$  регистрировали на приборе «Bruker AC-200P» (рабочая частота  $^{11}\text{B}$  — 64.21 МГц, внешний стандарт —  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ , сигналы в слабых полях относительно эфирата приведены со знаком «+»).

Элементные анализы выполнены на приборе «Perkin–Elmer Series II CHNS/O 2400 Analyser». В синтезах использовали ацетоуксусный эфир, бензоилцианамид, гидразингидрат, дибензоил, диметиловый эфир ацетондикарбоновой кислоты, метилтиоцианат, фенилгидразин и гидразид циануксусной кислоты фирмы «Acros».

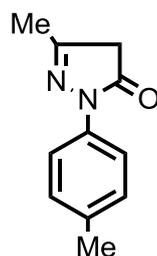
### 3.1 Методы синтеза и описание соединений к разделу 2.1



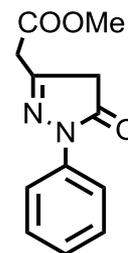
1a



1b



1c



7

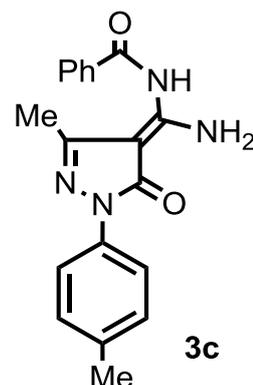
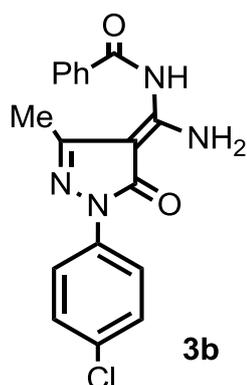
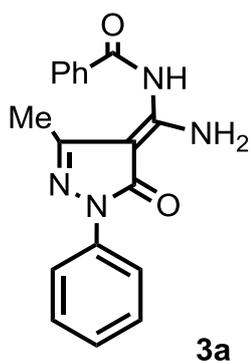
**1-Арилпиразол-5-оны 1a-c** (общая методика). К суспензии соответствующего гидрохлорида арилгидразина (70 ммоль) и ацетата натрия (5.74 г, 70 ммоль) в 60 мл уксусной кислоты добавили ацетоуксусный эфир или метиловый эфир ацетондикарбоновой кислоты (74 ммоль). Полученную смесь кипятили в течение 3 часов, затем охладили до 20°C и выпарили под вакуумом. К сухому остатку добавили воду (150 мл) и раствор Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> до нейтральной реакции. Выпавший осадок отфильтровали, промыли водой и петролейным эфиром.

**3-Метил-1-фенил-1H,4H-пиразол-5-он (1a).** Выход 78%. Бледно-жёлтый порошок. Т. пл. 96–98°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMCO-d<sub>6</sub>, δ, м.д., J/ Гц): 2.11 (с, 3H, Me); 5.05 (уш.с, 2H, CH<sub>2</sub>); 7.29 (т, 1H, *p*-Ph, *J* = 7.4); 7.44 (т, 2H, *m*-Ph, *J* = 7.4); 7.61 (д, 2H, *o*-Ph, *J* = 7.4).

**3-метил-1-(4-хлорфенил)-1H,4H-пиразол-5-он (1b).** Выход 90%. Тёмно-оранжевый порошок. Т. пл. 156–158°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMCO-d<sub>6</sub>, δ, м.д., J/ Гц): 2.10 (с, 3H, Me); 5.35 (уш.с, 1H, CH); 7.46 (д, 2H, *m*-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Cl, *J* = 8.6); 7.78 (д, 2H, *o*-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Cl, *J* = 8.6); 11.61 (уш. с, 1H, NH).

**3-метил-1-толил-1H,4H-пиразол-5-он (1c).** Выход 75%. Оранжевый порошок. Т. пл. 131–133°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMCO-d<sub>6</sub>, δ, м.д., J/ Гц): 2.07 (с, 3H, Me); 2.31 (с, 3H, Me); 5.11 (уш. с, 1H, CH); 7.18 (д, 2H, *m*-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Cl, *J* = 8.1); 7.75 (д, 2H, *o*-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Cl, *J* = 8.1). 11.47 (уш. с, 1H, NH).

**Метил 2-(5-оксо-1-фенил-1H,4H-пиразол-3-ил)ацетат (7).** Выход 98%. Жёлтый порошок. Т. пл. 67–69°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, δ, м.д.): 3.60 (с, 2H, CH<sub>2</sub>); 3.63 (с, 2H, CH<sub>2</sub>); 3.77 (с, 3H, Me); 7.19 (т, 1H, *p*-Ph, *J* = 7.5); 7.40 (т, 2H, *m*-Ph, *J* = 7.5); 7.85 (д, 2H, *o*-Ph, *J* = 7.5).



**N-Бензоилдиаминометиленовые производные 1-арилпиразол-5-онов 3a-с** (общая методика). Суспензию пиразолона **1** (2.26 г, 12.0 ммоль), бензоилцианамид (2.63 г, 18.0 ммоль) и ацетата никеля (1.17 г, 6.6 ммоль) в 12 мл диметилформамида кипятили в течение 0.5 часа. Затем реакционную смесь охладили до 20°C и разбавили водой (100 мл). Выпавший осадок отфильтровали и промыли эфиром. Получили хелатный комплекс **2** в виде серо-зелёного порошка.

К суспензии комплекса **2** (9.40 ммоль) в 40 мл этанола добавили концентрированную соляную кислоту (2 мл). Реакционную смесь кипятили 0.5 ч. Выпавший осадок отфильтровали и промыли водой.

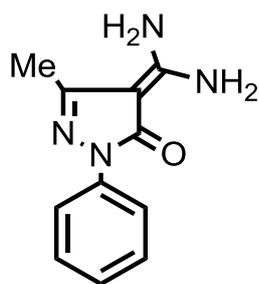
**Хелатный комплекс никеля (II) с 4-(N-бензоилдиаминометилен)-3-метил-1-фенил-1H,4H-пиразол-5-оном (2a).** Выход 97%. Серо-зелёный порошок. Т. пл. 213–215°C (разл.). ИК-спектр (KBr),  $\nu/\text{см}^{-1}$ : 3359 (уз. NH), 1605–1571, 1527. Найдено (%): С, 61.74; Н, 4.64; N, 16.11.  $\text{C}_{36}\text{H}_{30}\text{N}_8\text{NiO}_4$ . Вычислено (%): С, 62.00; Н, 4.34; N, 16.07; Ni, 8.42.

**4-(N-Бензоилдиаминометилен)-3-метил-1-фенил-1H,4H-пиразол-5-он (3a).** Выход 57%. Жёлто-зелёные иглы. Т.пл. 218–219°C (MeOH). ИК-спектр (KBr),  $\nu/\text{см}^{-1}$ : 3516, 3341, 3065, 2840, 1629, 1596, 1580. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 2.41 (с, 3H, Me); 7.14-8.07 (м, 11H, 2Ph+NH); 9.56 (уш. с, 1H, NH); 14.19 (уш. с, 1H, NH). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 321 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ), 320 ( $[\text{M}]^+$ ). Найдено (%): С, 67.55; Н, 5.10; N, 17.46.  $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_2$ . Вычислено (%): С, 67.49; Н, 5.03; N, 17.49.

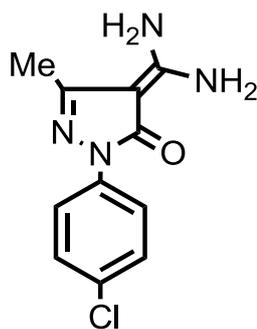
**4-(N-Бензоилдиаминометилен)-3-метил-1-(4-хлорфенил)-1H,4H-пиразол-5-он (3b).** Выход 88%. Жёлтый порошок. Т.пл. 195–200°C (EtOH). ИК-спектр (KBr),  $\nu/\text{см}^{-1}$ : 3292–3176, 1702, 1675, 1636, 1589. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО-

$\underline{d_6}$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 2.33 (с, 3H, Me); 7.43 (д, 2H, *m*-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Cl,  $J = 8.4$ ); 7.66 (т, 2H, *m*-Ph,  $J = 7.2$ ); 7.74 (т, 1H, *p*-Ph,  $J = 7.2$ ); 8.02 (д, 2H, *o*-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Cl,  $J = 8.4$ ); 8.05 (д, 2H, *o*-Ph,  $J = 7.2$ ); 8.20 (с, 1H, NH<sub>2</sub>); 9.56 (с, 1H, NH<sub>2</sub>); 13.92 (с, 1H, NHCO). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (DMCO-d<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д.): 16.0 (Me); 88.3 (C(4)); 119.6 (*o*-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Cl); 127.5 (*o*-Ph+*p*-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Cl); 128.5 (*m*-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Cl); 129.2 (*m*-Ph); 131.7 (*ipso*-Ph); 133.8 (*p*-Ph); 137.8 (*ipso*-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Cl); 146.6 (C(3)); 155.8 (CNN); 165.5 (C(5)); 168.3 (CO). Масс-спектр высокого разрешения (ESI). Найдено:  $m/z$  355.0958 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено: [M+H]<sup>+</sup> = 355.0956.

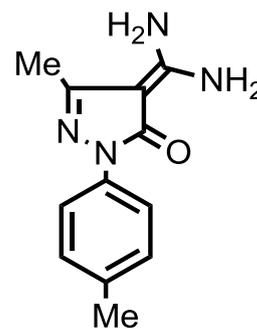
**4-(*N*-Бензоилдiamiнометилиден)-3-метил-1-толил-1*H*,4*H*-пиразол-5-он (3с).** Выход 94%. Жёлто-зелёный порошок. Т.пл. 170–171°C (EtOH). ИК-спектр (KBr),  $\nu/\text{см}^{-1}$ : 3513-3252, 1629, 1609. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 2.29 (с, 3H, Me<sub>Tol</sub>); 2.40 (с, 3H, Me); 7.19 (д, 2H, *m*-Tol,  $J = 7.8$ ); 7.66 (т, 2H, *m*-Ph,  $J = 7.8$ ); 7.74 (т, 1H, *p*-Ph,  $J = 7.2$ ); 7.86 (д, 2H, *o*-Tol,  $J = 7.8$ ); 8.07 (д, 3H, *o*-Ph+NH,  $J = 7.8$ ); 9.51 (уш. с, 1H, NH); 14.13 (уш. с, 1H, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (DMCO-d<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д.): 15.9 (Me); 20.3 (Me<sub>Tol</sub>), 88.3 (C(4)); 118.4 (*o*-Tol); 127.6 (*o*-Ph); 128.9 (*m*-Tol); 129.2 (*m*-Ph); 131.8 (*ipso*-Ph); 132.9 (*p*-Tol); 133.7 (*p*-Ph); 136.7 (*ipso*-Tol); 145.8 (C(3)); 155.7 (CNN); 165.3 (C(5)); 168.4 (CO). Масс-спектр высокого разрешения (ESI). Найдено:  $m/z$  335.1498 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено: [M+H]<sup>+</sup> = 335.1503.



**4a**



**4b**



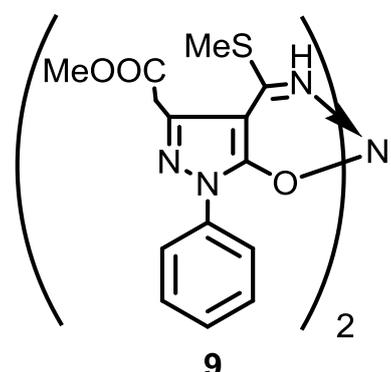
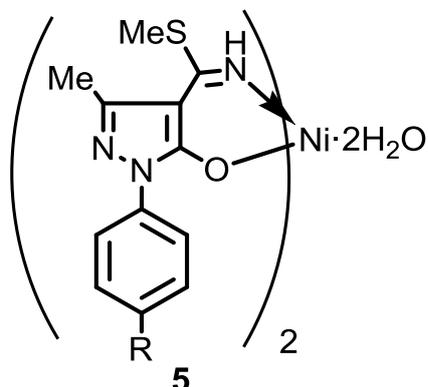
**4c**

**Диаминометилиденовые производные 1-арилпиразол-5-онов 4а-с** (общая методика). Раствор соединения **3** (8.58 ммоль) и метилата натрия (17 ммоль) в 15 мл метанола кипятили 1 ч, затем охладили до 20°C и отфильтровали зелёный осадок хлорида никеля. Фильтрат выпарили под вакуумом, к сухому остатку добавили воду (20 мл) и подкислили водной HCl до нейтральной реакции. Выпавший осадок отфильтровали, промыли хлороформом и водой.

**4-Диаминотетрагидропиридин-3-метил-1-фенил-1*H*,4*H*-пиразол-5-он (4a).** Выход 49%. Жёлтый порошок. Т.пл. 205–207°C (*i*-PrOH). ИК-спектр (KBr),  $\nu/\text{см}^{-1}$ : 3500–3165, 1661, 1619, 1553. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (DMCO- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 2.28 (с, 3H, Me); 7.03 (т, 1H, *p*-Ph,  $J = 7.7$ ); 7.31 (т, 2H, *m*-Ph,  $J = 7.7$ ); 7.52 (уш. с, 3.5H, 2NH<sub>2</sub>); 8.01 (д, 2H, *o*-Ph,  $J = 7.7$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (DMCO- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 16.1 (Me); 86.3 (C(4)); 117.7 (*o*-Ph); 122.7 (*p*-Ph); 128.3 (*m*-Ph); 140.2 (*ipso*-Ph); 145.2 (C(3)); 159.5 (CNN); 165.5 (C(5)). Масс-спектр высокого разрешения (ESI). Найдено:  $m/z$  217.1083 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O. Вычислено: [M+H]<sup>+</sup> = 217.1084.

**4-Диаминотетрагидропиридин-3-метил-1-(4-хлорфенил)-1*H*,4*H*-пиразол-5-он (4b).** Выход 85%. Коричневый порошок. Т.пл. 260–262°C (бензол). ИК-спектр (KBr),  $\nu/\text{см}^{-1}$ : 3449, 3354–3110, 1621, 1560. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (DMCO- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 2.28 (с, 3H, Me); 7.37 (д, 2H, *m*-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Cl,  $J = 8.7$ ); 7.94 (уш. с, 3H, 2×NH<sub>2</sub>); 8.08 (д, 2H, *o*-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Cl,  $J = 8.7$ ). Масс-спектр высокого разрешения (ESI). Найдено:  $m/z$  251.0698 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>ClN<sub>4</sub>O. Вычислено: [M+H]<sup>+</sup> = 251.0694.

**4-Диаминотетрагидропиридин-3-метил-1-толил-1*H*,4*H*-пиразол-5-он (4c).** Выход 36%. Жёлтые иглы. Т.пл. 234–235°C (*i*PrOH). ИК-спектр (KBr),  $\nu/\text{см}^{-1}$ : 3506, 3407–3156, 1643, 1628, 1600, 1510. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (DMCO- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 2.29 (уш. с, 6H, Me+Me<sub>Tol</sub>); 7.14 (д, 2H, *m*-Tol,  $J = 7.0$ ); 7.50 (уш. с, 4H, 2NH<sub>2</sub>); 7.90 (д, 2H, *o*-Tol,  $J = 7.0$ ). Масс-спектр высокого разрешения (ESI). Найдено:  $m/z$  231.1244 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O. Вычислено: [M+H]<sup>+</sup> = 231.1240.



Амино(метилтио)кетенацетали

1-арилпиразол-5-онов

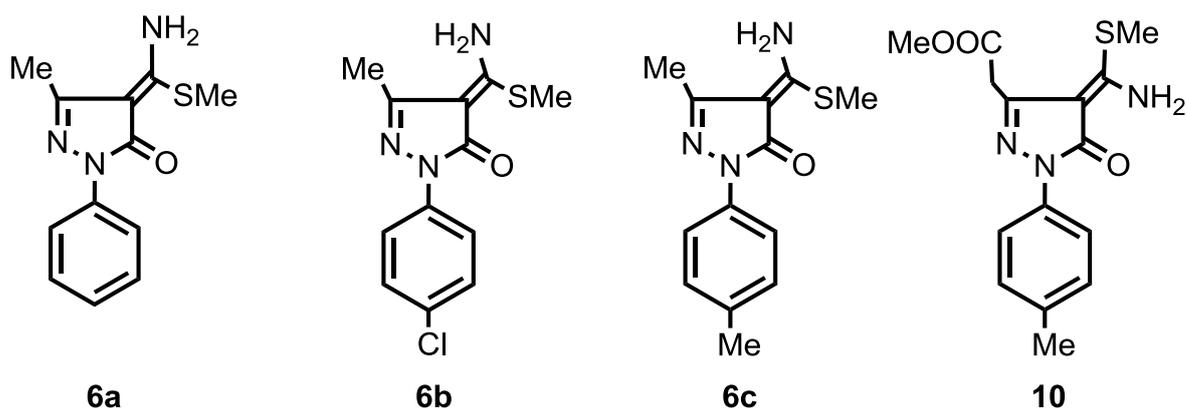
(общая методика).

Суспензию соответствующего пиразолонa **1** (**7**) (40 ммоль), ацетата никеля (3.54 г, 20 ммоль) и метилтиоцианата (4.38 г, 60 ммоль) в 50 мл абсолютного метанола кипятили в течение 3 часов. Реакционную смесь охладили

до комнатной температуры, выпавший осадок отфильтровали и промыли этилацетатом. Получили хелатный комплекс **5** (**9**) в виде серого порошка.

**Дигидрат хелатного комплекса никеля (II) с 4-амино(метилтио)метилиден-3-метил-1-фенил-1*H*,4*H*-пиразол-5-оном (5a).** Выход 96%. Т. пл. 283–285°C (разл.). ИК-спектр (KBr),  $\nu/\text{см}^{-1}$ : 3362 (уз. NH), 1604–1567, 1520. Найдено (%): C, 49.53; H, 4.14; N, 14.47.  $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{NiO}_2\text{S}_2$ . Вычислено (%): C, 48.91; H, 5.13; N, 14.26; S, 10.88; Ni, 9.96.

**Хелатный комплекс никеля (II) с метил 2-{4-[амино(метилтио)метилиден]-5-оксо-1-фенил-1*H*,4*H*-пиразол-3-ил}ацетатом (9).** Выход 92% (24.43 г). Т. пл. 235–237°C (разл.). ИК-спектр (KBr),  $\nu/\text{см}^{-1}$ : 3374 (уз. NH), 1740 (C=O), 1590–1565 (NC=O). Найдено (%): C, 50.37; H, 4.19; N, 12.60; S, 9.05; Ni, 9.73.  $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{NiO}_6\text{S}_2$ . Вычислено (%): C, 50.39; H, 4.23; N, 12.59; S, 9.61; Ni, 8.79.



К суспензии комплекса **5** (**9**) в водном метаноле (60 мл, MeOH : H<sub>2</sub>O = 2:1) добавили 5 мл концентрированной HCl. Реакционную смесь кипятили 1 ч, охладили до комнатной температуры, нейтрализовали насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub>. Выпавший осадок отфильтровали, промыли водой и перекристаллизовали из EtOH.

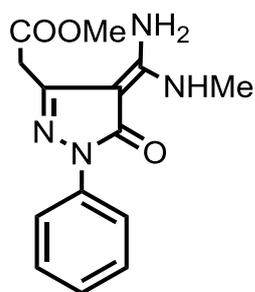
**4-Амино(метилтио)метилиден-3-метил-1-фенил-1*H*,4*H*-пиразол-5-он (6a).** Выход 73%. Тёмно-жёлтый порошок. Т.пл. 195–197°C (EtOH). ИК-спектр (KBr),  $\nu/\text{см}^{-1}$ : 3301–3042, 1608, 1591, 1528. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMCO-d<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 2.31 (с, 3H, Me); 2.60 (с, 3H, SMe); 7.10 (т, 1H, *p*-Ph,  $J = 7.1$ ); 7.37 (т, 2H, *m*-Ph,  $J = 7.1$ ); 7.98 (д, 2H, *o*-Ph,  $J = 7.1$ ); 8.76 (уш. с, 1H, NH); 10.87 (уш. с, 1H, NH).

Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 12.9 (MeS); 17.7 (Me); 97.4 (C(4)); 118.5 (*o*-Ph); 124.0 (*m*-Ph); 129.2 (*p*-Ph); 139.8 (*ipso*-Ph); 146.7 (C(3)); 164.4 (C(5)); 169.9 (CNS). Масс-спектр высокого разрешения (ESI). Найдено:  $m/z$  248.0846  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{OS}$ . Вычислено:  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 248.0852$ .

**4-Амино(метилтио)метилен-3-метил-1-(4-хлорфенил)-1*H*,4*H*-пиразол-5-он (6b).** Выход 54%. Оранжевый порошок. Т.пл. 239–241°C (EtOH). ИК-спектр (KBr),  $\nu/\text{cm}^{-1}$ : 3449–3374, 1585, 1562, 1491. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 2.31 (с, 3H, Me); 2.62 (с, 3H, SMe); 7.24 (д, 1H, *o*-Ph,  $J = 6.7$ ); 7.38 (д, 1H, *o*-Ph,  $J = 6.7$ ); 8.00 (д, 2H, *m*-Ph,  $J = 6.7$ ); 8.84 (уш. с, 1H, NH); 10.78 (уш. с, 1H, NH). Масс-спектр высокого разрешения (ESI). Найдено:  $m/z$  282.0460  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{ClN}_3\text{OS}$ . Вычислено:  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 282.0462$ .

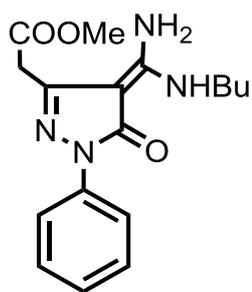
**4-Амино(метилтио)метилен-3-метил-1-толил-1*H*,4*H*-пиразол-5-он (6c).** Выход 42%. Жёлто-зелёный порошок. Т.пл. 154–156°C (EtOH). ИК-спектр (KBr),  $\nu/\text{cm}^{-1}$ : 3368, 3038–2580, 1593, 1511. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 2.10 (с, 3H, MeTol); 2.29 (с, 3H, SMe); 2.61 (с, 3H, Me); 7.21 (д, 2H, *m*-Ph,  $J = 6.9$ ); 7.56 (д, 2H, *o*-Ph,  $J = 6.9$ ); 8.74 (уш. с, 1H, NH); 10.89 (уш. с, 1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 13.0 (MeS); 17.7 (Me); 20.9 (MeTol); 97.4 (C(4)); 118.5 (*o*-Tol); 129.5 (*m*-Tol); 132.9 (*p*-Tol); 137.4 (*ipso*-Tol); 146.4 (C(3)); 164.1 (C(5)); 169.7 (CNS). Масс-спектр высокого разрешения (ESI). Найдено:  $m/z$  262.1014  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{OS}$ . Вычислено:  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 262.1009$ .

**Метил 2-{4-[амино(метилтио)метилен]-5-оксо-1-фенил-1*H*,4*H*-пиразол-3-ил}ацетат (10).** Выход 59%. Жёлтый порошок. Т.пл. 120–122°C. ИК-спектр (KBr),  $\nu/\text{cm}^{-1}$ : 3470–3271 (NH<sub>своб.</sub>), 3107–2930 (NH<sub>связ.</sub>), 1736 (COOMe), 1590 (C=O), 1489. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 2.63 (с, 3H, SMe); 3.65 (с, 3H, OMe); 3.81 (с, 2H, CH<sub>2</sub>); 7.13 (т, 1H, *p*-Ph,  $J = 7.5$ ), 7.38 (т, 2H, *m*-Ph,  $J = 7.5$ ), 7.98 (д, 2H, *o*-Ph,  $J = 7.5$ ), 8.92 (уш. с, 1H, NH), 10.90 (уш. с, 1H, NH). Масс-спектр высокого разрешения (ESI). Найдено:  $m/z$  306.0905  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ . Вычислено:  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 306.0907$ .



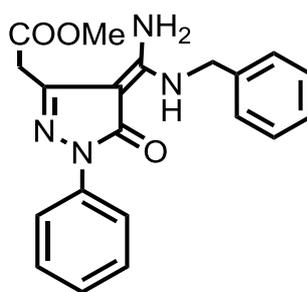
**11a**

**Метил**

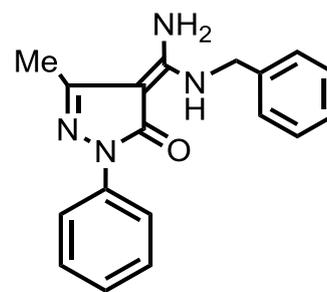


**11b**

**2-[4-(N-метилдiamiнометилен)-5-оксо-1-фенил-1H,4H-**



**11c**



**11d**

**пиразол-3-ил]ацетат (11a).** К суспензии тиаминаля **10** (4 ммоль) и гидрохлорида метиламина (0.65 г, 8 ммоль) в 20 мл метанола добавили карбонат калия (1.10 г, 8 ммоль). Образовавшийся раствор кипятили 4 ч, затем разбавили водой, подкислили до нейтрального pH водным раствором HCl и отогнали метанол под вакуумом. Выпавший осадок отфильтровали, промыли водой и эфиром и перекристаллизовали из этанола. Выход 72%. Красные кристаллы. Т.пл. 177–179°C. ИК-спектр (KBr),  $\nu/\text{см}^{-1}$ : 3401–2922, 1647, 1596, 1497. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д., J/ Гц): 2.62 (с, 3H, Me); 3.64 (с, 3H, COOMe); 3.98 (с, 2H, CH<sub>2</sub>); 7.21 (т, 1H, *p*-Ph,  $J = 7.5$ ); 7.39 (т, 2H, *m*-Ph,  $J = 7.5$ ); 7.99 (д, 2H, *o*-Ph,  $J = 7.5$ ); 7.72, 8.07, 8.31, 8.68, 9.19, 9.82, 10.15 (7 уш. с, 3H, NH+NH<sub>2</sub>). Масс-спектр высокого разрешения (ESI). Найдено:  $m/z$  289.1235 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено: [M+H]<sup>+</sup> = 289.1301.

**N-Замещённые кетенаминали метил 5-оксо-1-фенил-1H,4H-пиразол-3-илацетата** (общая методика). В суспензию соответствующего тиаминаля (3.5 ммоль) в 10 мл толуола добавили амин (5.3 ммоль). Образовавшийся раствор кипятили 5 ч. Реакционную смесь выпарили под вакуумом, к сухому остатку прибавили бензол. Выпавший осадок отфильтровали, промыли петролейным эфиром и перекристаллизовали из бензола.

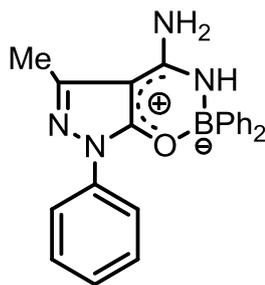
**Метил 2-[4-(N-бутилдiamiнометилен)-5-оксо-1-фенил-1H,4H-пиразол-3-ил]ацетат (11b).** Выход 88%. Тёмно-красные кристаллы. Т.пл. 123–125°C. ИК-спектр (KBr),  $\nu/\text{см}^{-1}$ : 3329–2873, 1620, 1597, 1502. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д., J/ Гц): 0.92-1.39, 3.07 (все м, 9H, Bu); 3.63 (с, 3H, COOMe); 3.88 (с, 2H, CH<sub>2</sub>); 7.13 (т, 1H, *p*-Ph,  $J = 7.0$ ); 7.37 (т, 2H, *m*-Ph,  $J = 7.0$ ); 7.92 (д, 2H, *o*-Ph,

$J = 7.0$ ); 8.69, 9.20, 9.27 (все уш.с, 1.5H, NH+NH<sub>2</sub>, E-изомер), 8.11, 8.16, 9.89 (все уш.с, 1.5H, NH+NH<sub>2</sub>, Z-изомер). Масс-спектр высокого разрешения (ESI). Найдено:  $m/z$  331.1724 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено: [M+H]<sup>+</sup> = 331.1770.

**Метил 2-[4-(N-бензилдиаминометилен)-5-оксо-1-фенил-1H,4H-пиразол-3-ил]ацетат (11c)**. Выход 73%. Тёмно-красные кристаллы. Т.пл. 81–83°C. ИК-спектр (KBr),  $\nu/cm^{-1}$ : 3338–2854, 1621, 1595, 1501. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMCO-d<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д., J/ Гц): 3.63 (с, 3H, OMe); 3.89 (с, 2H, CH<sub>2</sub>); 4.30, 4.59 (оба д, 2H, NHCH<sub>2</sub>,  $J = 4.6$ ); 7.03 (т, 1H, *p*-Ph,  $J = 7.2$ ); 7.23-7.40 (м, 7H); 8.01(д, 2H, *o*-Ph,  $J = 7.2$ ); 7.84, 9.18, 9.57 (все уш.с, 1.5H, NH+NH<sub>2</sub>, E-изомер); 8.31, 8.57, 10.24 (все уш.с, 1.5H, NH+NH<sub>2</sub>, Z-изомер). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (DMCO-d<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д.): 36.8, 38.8 (CH<sub>2</sub>-COOMe); 43.9, 45.1 (CH<sub>2</sub>-NH); 53.0 (OMe); 120.1 (*p*-Ph); 124.5 (C(4)); 126.9 (*o*-Bn); 127.5 (*p*-Bn); 128.3 (*m*-Ph); 128.7 (*m*-Bn); 129.2 (*o*-Ph); 135.2 (*ipso*-Bn); 137.1 (*ipso*-Ph); 140.5 (C(3)); 158.7 (C(5)); 166.1 (CNN); 173.3 (COO). Масс-спектр высокого разрешения (ESI). Найдено:  $m/z$  365.1605 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено: [M+H]<sup>+</sup> = 365.1608.

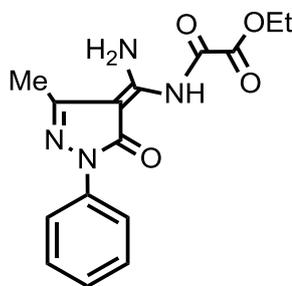
**4-(N-Бензилдиаминометилен)-3-метил-1-фенил-1H,4H-пиразол-5-он (11d)**. Выход 59%. Красные кристаллы. Т.пл. 72–73°C. ИК-спектр (KBr),  $\nu/cm^{-1}$ : 3488–2873, 1620, 1593, 1545. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMCO-d<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д., J/ Гц): 2.35 (с, 3H, Me); 4.61 (д, 2H, CH<sub>2</sub>,  $J = 5.5$ ); 7.03 (т, 1H, *p*-Ph,  $J = 7.4$ ); 7.23–7.40 (м, 7H, Ph+Bn); 7.60 (уш. с, 2H, NH<sub>2</sub>); 8.01 (д, 2H, *o*-Ph,  $J = 7.4$ ); 9.54 (уш. с, 1H, NH). Масс-спектр высокого разрешения (ESI). Найдено:  $m/z$  307.1543 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O. Вычислено: [M+H]<sup>+</sup> = 307.1553.

### 3.2 Методы синтеза и описание соединений к разделу 2.2



12a

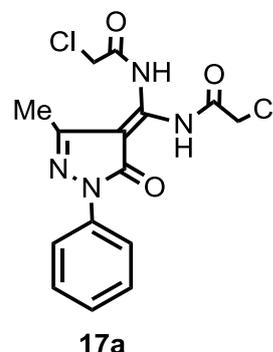
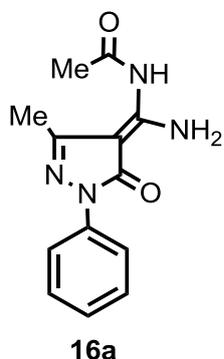
Дифенилборный хелат 4-диаминометилиден-3-метил-1-фенил-1*H*,4*H*-пиразол-5-она (12a). Смесь 0.151 г (0.70 ммоль) кетенаминаля **4a** и 0.16 мл (0.84 ммоль) метоксидифенилборана в 5 мл ТГФ перемешивали 1 ч при ~20°C. Растворитель выпарили, остаток перекристаллизовали из петролейного эфира. Выход 87% (0.23 г, 0.61 ммоль). Белый порошок. Т.пл. 230–232 °С. Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 303 [M – Ph]<sup>+</sup> (100). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, δ, м.д.,  $J$ / Гц): 2.31 (с, 3H, Me); 5.09 (с, 2H, NH<sub>2</sub>); 5.65 (с, 1H, NH); 7.19–7.51 (м, 13H, 2Ph, *m*-PhN, *p*-PhN); 7.98 (д, 2H, *o*-PhN,  $J = 6.0$  Гц). Спектр ЯМР <sup>11</sup>B (DMCO-d<sub>6</sub>, δ, м.д.): 4.32. Найдено (%): C, 72.37; H, 5.41; N, 14.49. С<sub>23</sub>H<sub>21</sub>BN<sub>4</sub>O. Вычислено (%): C, 72.65; H, 5.57; N, 14.73.



13a

Этил 2-((2-амино(3-метил-5-оксо-1-фенил-1*H*-пиразолилиден)-метил)-амино)-2-оксалат (13a). Суспензию кетенаминаля **4a** (0.108 г, 0.50 ммоль) и этилоксалата (0.2 мл, 2.0 ммоль) в 2 мл толуола кипятили 1 ч до образования оранжевого раствора. Реакционную смесь выпарили под вакуумом, сухой остаток промыли кипящим бензолом. Выход 78% (0.124 г, 0.39 ммоль). Жёлтый порошок. Т.пл. 193–195°C (разл.). ИК-спектр (KBr),  $\nu/\text{см}^{-1}$ : 3302–3048, 1702, 1684, 1592. Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 316 [M]<sup>+</sup> (100). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMCO-d<sub>6</sub>, δ, м.д.,  $J$ / Гц): 1.29 (т, 3H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>); 2.39 (с, 3H, Me); 4.22 (кв., 2H,

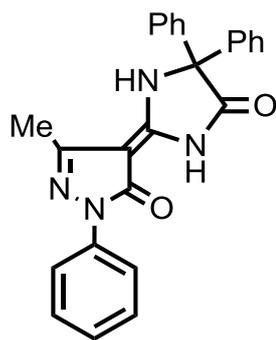
CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>); 7.18–8.05 (м, 6H, Ph+NH); 9.83 (уш. с, 1H, NH); 13.96 (уш. с, 1H, NH).  
Найдено (%): C, 56.69; H, 4.98; N, 18.01. C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено (%): C, 56.96; H, 5.10; N, 17.71.



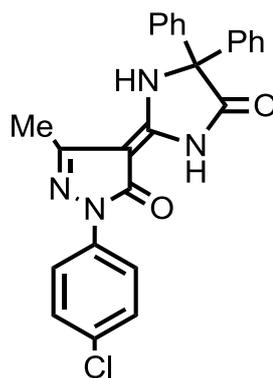
**4-(N-Ацетилдиаминометилиден)-3-метил-1-фенил-1H,5H-пиразол-5-он**

**(16a).** Суспензию кетенаминаля **4a** (0.108 г, 0.50 ммоль) и уксусного ангидрида (0.2 мл, 2.0 ммоль) в 2 мл толуола кипятили 1 ч до образования оранжевого раствора. Реакционную смесь выпарили под вакуумом, сухой остаток промыли кипящим бензолом. Выход 94% (0.12 г, 0.47 ммоль). Жёлтый порошок. Т.пл. 259–260°C (разл.). ИК-спектр (KBr),  $\nu/\text{см}^{-1}$ : 3475, 3305, 3272, 3048, 2922, 1707, 1648, 1623, 1584, 1525, 1493, 1427, 1377. Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 258 [M]<sup>+</sup> (100). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMCO-d<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д., J/ Гц): 2.25 (с, 3H, CH<sub>3</sub>CO); 2.36 (с, 3H, Me); 7.11 (т, 1H, *p*-Ph, *J* = 7.6); 7.36 (т, 2H, *m*-Ph, *J* = 7.6); 7.97 (д, 2H, *o*-Ph, *J* = 7.6); 9.28 (уш. с, 1H, NH<sub>2</sub>); 12.76 (уш. с, 0.5H, NH-Ac). Найдено (%): C, 60.14; H, 5.39; N, 20.87. C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено (%): C, 60.45; H, 5.46; N, 21.69.

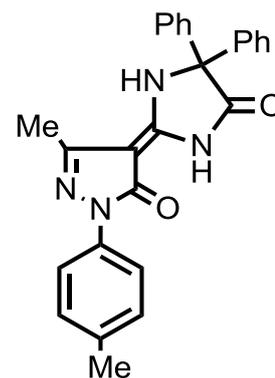
**4-(N,N'-Дихлороацетил)диаминометилиден)-3-метил-1-фенил-1H,5H-пиразол-5-он (17a).** Суспензию кетенаминаля **4a** (0.10 г, 0.46 ммоль) и монохлоруксусного ангидрида (0.2 мл, 2.0 ммоль) в 2 мл безводного толуола кипятили 2 ч. Реакционную массу частично выпарили под вакуумом и добавили к ней 1 мл петролейного эфира. Выпавший осадок отфильтровали и перекристаллизовали из этанола. Выход 40% (0.07 г, 0.16 ммоль). Жёлтый порошок. Т.пл. 114–116°C. Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 370, 369 [M]<sup>+</sup> (100). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMCO-d<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д., J/ Гц): 2.28 (с, 3H, Me); 4.48 (с, 4H, CH<sub>2</sub>); 7.18 (т, 1H, *p*-Ph, *J* = 7.6); 7.42 (т, 2H, *m*-Ph, *J* = 7.6); 7.92 (д, 2H, *o*-Ph, *J* = 7.6). Найдено (%): C, 48.61; H, 3.74; N, 15.39. C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено (%): C, 48.80; H, 3.82; N, 15.18.



18a



18b



18c

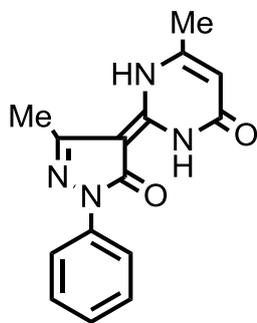
**1-Арил 4-(4,4-дифенил-5-оксоимидазолидин-2-илиден)-3-метил-1H,4H-пиразол-5-оны 18a-c** (общая методика). Суспензию соответствующего кетенаминаля **4** (0.50 ммоль), дибензоила (0.158 г, 0.75 ммоль) и бутилата натрия (0.60 ммоль) в 2 мл бутанола кипятили 5 ч. Затем охладили до 20°C, подкислили соляной кислотой до нейтральной реакции и выпарили растворитель под вакуумом. Сухой остаток промыли водой и перекристаллизовали из соответствующего растворителя.

**4-(4,4-Дифенил-5-оксоимидазолидин-2-илиден)-3-метил-1-фенил-1H,4H-пиразол-5-он (18a)**. Белый порошок. Выход 61%. Т.пл. 276–278°C (EtOH). ИК-спектр (KBr),  $\nu/\text{см}^{-1}$ : 3270–2927, 1773, 1752, 1659, 1597, 1569. Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн.}}$  (%)): 408 [M]<sup>+</sup> (77), 182 (56), 167 (100). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (DMCO- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 2.40 (с, 3H, Me); 7.11 (т, 1H, *p*-Ph,  $J = 7.2$ ); 7.38 (т, 2H, *m*-Ph,  $J = 7.2$ ); 7.42 (м, 6H, *o*-Ph'+*p*-Ph',  $J = 7.2$ ); 7.46 (т, 4H, *m*-Ph',  $J = 7.2$ ); 8.00 (д, 2H,  $J = 7.2$ , *o*-Ph); 10.41 (уш. с, 0.2H, NH); 12.04 (уш. с, 0.2H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (DMCO- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 15.3 (Me); 69.5 (C(5')); 86.5 (C(4)); 117.9 (*o*-Ph); 123.4 (*p*-Ph); 126.8 (*p*-Ph'); 128.3 (*m*-Ph); 128.4, 128.5 (*o*-Ph'+*m*-Ph'); 137.7 (*ipso*-Ph'); 139.1 (*ipso*-Ph); 145.6 (C(3)); 154.8 (CNN); 165.6 (C(5)); 173.7 (C(4')). Найдено (%): С, 73.67; Н, 5.00; N, 13.71. C<sub>25</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено (%): С, 73.51; Н, 4.94; N, 13.72.

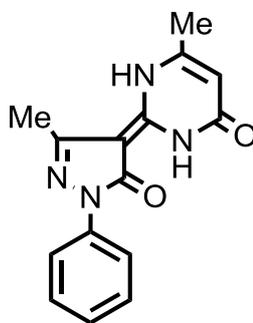
**4-(4,4-Дифенил-5-оксоимидазолил-2-илиден)-3-метил-1-(4-хлорфенил)-1H,4H-пиразол-5-он (18b)**. Бледно-жёлтые иглы. Выход 33%. Т.пл. 293–294°C (EtOH). ИК-спектр (KBr),  $\nu/\text{см}^{-1}$ : 3239–3028, 1757, 1667, 1597, 1540. Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн.}}$  (%)): 444 [M]<sup>+</sup> (9), 442 [M]<sup>+</sup> (49), 202 (100). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (DMCO- $d_6$ ,  $\delta$ ,

м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 2.39 (с, 3H, Me); 7.37–7.48 (м, 12H,  $m\text{-C}_6\text{H}_4\text{Cl}+2\text{Ph}$ ); 8.03 (д, 2H,  $o\text{-C}_6\text{H}_4\text{Cl}$ ,  $J = 8.7$ ). Найдено (%): C, 67.76; H, 4.15; N 12.49.  $\text{C}_{25}\text{H}_{19}\text{ClN}_4\text{O}_2$ . Вычислено (%): C, 67.80; H, 4.32; N, 12.65.

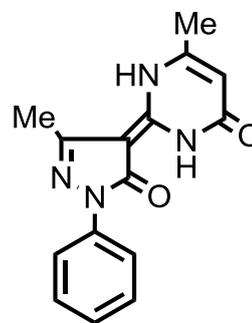
**4-(4,4-Дифенил-5-оксоимидазоллил-2-илиден)-3-метил-1-толил-1H,4H-пиразол-5-он (18с)**. Белые иглы. Выход 47%. Т.пл. 262–263°C (*i*PrOH). ИК-спектр (KBr),  $\nu/\text{см}^{-1}$ : 3240, 3057–2921, 1758, 1666, 1563. Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 422  $[\text{M}]^+$  (100). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 2.30 (с, 3H,  $\text{Me}_{\text{Tol}}$ ); 2.39 (с, 3H, Me); 7.19 (д, 2H,  $m\text{-Tol}$ ,  $J = 7.8$ ); 7.43–7.46 (м, 10H, 2Ph); 7.88 (д, 2H,  $o\text{-Tol}$ ,  $J = 7.8$ ); 10.39 (уш. с, 0.3H, NH); 12.10 (уш. с, 0.3H, NH). Найдено (%): C, 73.87; H, 5.31; N 13.29.  $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2$ . Вычислено (%): C, 73.92; H, 5.25; N, 13.26.



19a



19b



19c

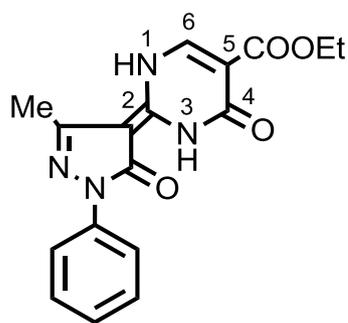
**2,3-Дигидро-6-метил-2-(1-арил-3-метил-5-оксо-1H,5H-пиразол-4-илиден)-пиримидин-4(1H)-оны (19а-с)** (общая методика). Суспензию соответствующего кетенаминаля **4** (0.50 ммоль), ацетоуксусного эфира (0.10 мл, 0.75 ммоль) и бутилата натрия (1.00 ммоль) в 2 мл бутанола кипятили 6 ч. Реакционную смесь охладили до 20°C, подкислили водной HCl до нейтральной реакции и выпарили под вакуумом. Сухой остаток промыли водой и перекристаллизовали из этанола.

**2,3-Дигидро-6-метил-2-(3'-метил-5'-оксо-1'-фенил-1H,5H-пиразол-4'-илиден)-пиримидин-4(1H)-он (19а)**. Белые иглы. Выход 31%. Т. пл. 275–277°C. ИК-спектр (KBr),  $\nu/\text{см}^{-1}$ : 3431, 3178–2922, 1703, 1622, 1593. Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 282  $[\text{M}]^+$  (100). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 2.34 (с, 3H, Me); 2.49 (с, 3H,  $\text{Me}_{\text{Pm}}$ ); 5.99 (с, 1H, H(5)); 7.15 (т, 1H,  $p\text{-Ph}$ ,  $J = 7.3$ ); 7.41 (т, 2H,  $m\text{-Ph}$ ,  $J$

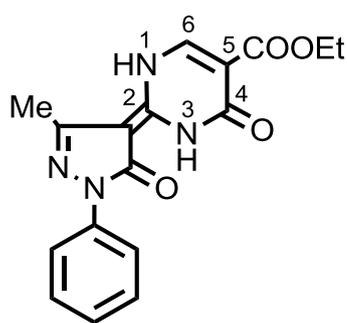
= 7.3); 7.84 (д, 2H, *o*-Ph,  $J = 7.3$ ). Найдено (%): С, 63.68; Н, 4.86; N, 19.85.  $C_{15}H_{14}N_4O_2$ . Вычислено (%): С, 63.82; Н, 5.00; N, 19.85.

**2,3-Дигидро-6-метил-2-(3'-метил-5'-оксо-1'-(4-хлорфенил)-1*H*,5*H*-пиразол-4'-илиден)-пиримидин-4(1*H*)-он (19b)**. Белый порошок. Выход 57%. Т.пл. 311–313°C. ИК-спектр (KBr),  $\nu/cm^{-1}$ : 3644–2989, 1702, 1620, 1590. Спектр ЯМР  $^1H$  (DMCO- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/Гц$ ): 2.12 (с, 3H, Me); 2.35 (с, 3H, Me); 5.65 (с, 1H, H(5)); 7.34 (д, 2H, *m*-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Cl,  $J = 7.0$ ); 8.07 (д, 2H, *o*-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Cl,  $J = 7.0$ ). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (DMCO- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 16.2 (Me<sub>пираз.</sub>); 23.5 (Me<sub>пиримид.</sub>); 90.0 (C(4')); 103.8 (C(5)); 119.1 (*o*-Ph); 126.2 (*p*-Ph); 128.3 (*m*-Ph); 139.2 (*ipso*-Ph); 147.7 (C(3')); 155.3 (C(2)); 162.1 (C(4)); 165.1 (C(5')). Масс-спектр высокого разрешения (ESI). Найдено:  $m/z$  317.0802 [M+H]<sup>+</sup>.  $C_{15}H_{13}ClN_4O_2$ . Вычислено: [M+H]<sup>+</sup> = 317.0800.

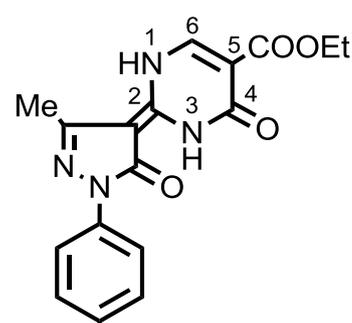
**2,3-Дигидро-6-метил-2-(3'-метил-5'-оксо-1'-толил-1*H*,5*H*-пиразол-4'-илиден)-пиримидин-4(1*H*)-он (19c)**. Коричневые иглы. Выход 43%. Т.пл. 264–265°C. ИК-спектр (KBr),  $\nu/cm^{-1}$ : 3222, 3080-2858, 1692, 1635, 1610. Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{отн.}$  (%)): 296 [M]<sup>+</sup> (100). Спектр ЯМР  $^1H$  (DMCO- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/Гц$ ): 2.31 (уш. с, 6H, Me + Me<sub>Tol</sub>); 2.46 (с, 3H, Me<sub>Pm</sub>); 5.96 (с, 1H, H(5)); 7.20 (д, 2H, *m*-Tol,  $J = 7.1$ ); 7.84 (д, 2H, *o*-Tol,  $J = 7.1$ ). Найдено (%): С, 64.71; Н, 5.52; N, 18.80.  $C_{16}H_{16}N_4O_2$ . Вычислено (%): С, 64.85; Н, 5.44; N, 18.91.



20a



20b



20c

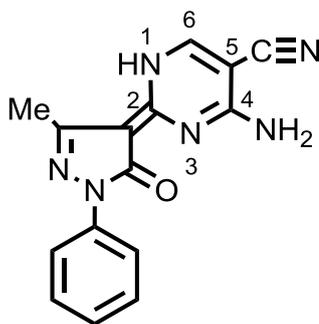
Этиловые эфиры 1,2,3,4-тетрагидро-2-(1-арил-3-метил-5-оксо-1*H*,5*H*-пиразол-4-илиден)-4-оксопиримидин-5-карбоновой кислоты (20a-с) (общая методика). Раствор соответствующего кетенаминаля **4** (0.50 ммоль), диэтилэтоксиметиленмалоната (0.75 ммоль) и EtONa (1.00 ммоль) в 2 мл этанола кипятили 4 ч. Реакционную массу охладили до 20°C, подкислили водной HCl до

нейтральной реакции и выпарили под вакуумом. Сухой остаток промыли водой и перекристаллизовали из этанола.

**Этиловый эфир 1,2,3,4-тетрагидро-2-(3'-метил-5'-оксо-1'-фенил-1*H*,5*H*-пиразол-4'-илиден)-4-оксопиримидин-5-карбоновой кислоты (20a).** Жёлтый порошок. Выход 59%. Т.пл. 166–167°C (разл.). ИК-спектр (KBr),  $\nu/\text{см}^{-1}$ : 3435–2980, 1720, 1642, 1598. Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 340  $[\text{M}]^+$  (19), 296 (39), 85 (100). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 1.26 (т, 3H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ,  $J = 6.8$ ), 2.45 (с, 3H, Me), 4.21 (к, 2H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ,  $J = 6.8$ ), 7.15 (т, 1H, *p*-Ph,  $J = 7.5$ ), 7.40 (т, 2H, *m*-Ph,  $J = 7.5$ ), 7.95 (д, 2H, *o*-Ph,  $J = 7.5$ ), 8.42 (с, 1H, Н (6)). Найдено (%): С, 54.34; Н, 4.88; N, 15.72.  $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_4$ . Вычислено (%): С, 59.99; Н, 4.74; N, 16.46.

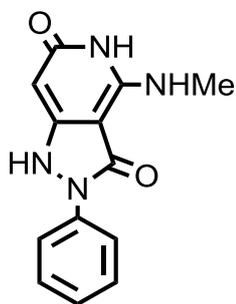
**Этиловый эфир 1,2,3,4-тетрагидро-2-(3'-метил-5'-оксо-1'-[4-хлорфенил]-1*H*,5*H*-пиразол-4'-илиден)-4-оксопиримидин-5-карбоновой кислоты (20b).** Жёлтый порошок. Выход 69%. Т.пл. 288–289°C. ИК-спектр (KBr),  $\nu/\text{см}^{-1}$ : 3641, 3600–2930, 1739, 1653, 1579, 1492. Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 376  $[\text{M}]^+$  (9), 374  $[\text{M}]^+$  (30), 328 (100). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ +TFA,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 1.21 (т, 3H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ,  $J = 6.5$ ); 2.41 (с, 3H, Me); 4.17 (к, 2H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ,  $J = 6.5$ ); 7.38 (д, 2H, *m*- $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$ ,  $J = 8.5$ ); 7.93 (д, 2H, *o*- $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$ ,  $J = 8.5$ ); 8.33 (с, 1H, Н (6)). Найдено (%): С, 53.56; Н, 4.21; N, 14.77.  $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{ClN}_4\text{O}_4$ . Вычислено (%): С, 54.48; Н, 4.03; N, 14.95.

**Этиловый эфир 1,2,3,4-тетрагидро-2-(3'-метил-5'-оксо-1'-толил-1*H*,5*H*-пиразол-4'-илиден)-4-оксопиримидин-5-карбоновой кислоты (20c).** Жёлтый порошок. Выход 47%. Т.пл. 268–270°C. ИК-спектр (KBr),  $\nu/\text{см}^{-1}$ : 3305, 3074–2861, 1725, 1667, 1626, 1595. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 1.23 (т, 3H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ,  $J = 6.6$ ); 2.27 (с, 3H,  $\text{Me}_{\text{Tol}}$ ); 2.42 (с, 3H, Me); 4.18 (к, 2H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ,  $J = 6.6$ ); 7.19 (т, 2H, *m*-Ph,  $J = 6.7$ ); 7.77 (д, 2H, *o*-Ph,  $J = 6.7$ ); 8.38 (с, 1H, Н (6)). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 14.2 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ); 15.8 (Me); 20.5 ( $\text{Me}_{\text{Tol}}$ ); 59.9 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ ); 90.2 (C(4')); 107.4 (C(5)); 118.5 (*o*-Tol), 129.1 (*m*-Tol), 131.2 (*p*-Tol), 133.0 (*ipso*-Tol); 136.5 (C(6)); 146.6 (C(3')); 155.6 (C(2)); 157.0 (C(4)); 163.1 ( $\text{COOEt}$ ); 164.5 (C(5')). Масс-спектр высокого разрешения (ESI). Найдено:  $m/z$  355.1407  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_4$ . Вычислено:  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 355.1401$ .

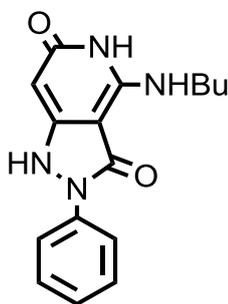


21a

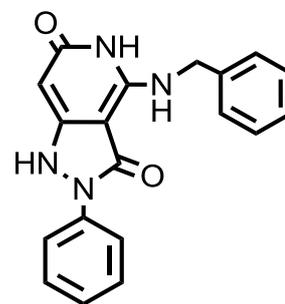
**4-Амино-1,2-дигидро-2-(3'-метил-5'-оксо-1'-фенил-1H,5H-пиразол-4'-илиден)-пиримидин-5-карбонитрил (21a).** Выход 48%. Тёмно-жёлтый порошок. Т.пл. 209–211°C (разл.). ИК-спектр (KBr),  $\nu/\text{см}^{-1}$ : 3422–3325, 3280–2924, 2222 (CN), 1629, 1613, 1589. Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 292  $[\text{M}]^+$  (100). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 2.39 (с, 3H, Me); 7.11 (т, 1H, *p*-Ph,  $J = 7.8$ ); 7.38 (т, 2H, *m*-Ph,  $J = 7.8$ ); 8.00 (т, 2H, *o*-Ph,  $J = 7.8$ ); 8.37 (уш. с, 1H, NH<sub>2</sub>); 8.64 (с, 1H, H(6')); 8.74 (уш.с, 1H, NH<sub>2</sub>). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 15.9 (Me), 82.9 (C(5)), 92.5 (C(4')), 114.0 (CN); 118.0 (*o*-Ph), 123.5 (*p*-Ph), 128.6 (*m*-Ph), 139.5 (*ipso*-Ph), 147.7 (C(3')), 152.2 (C(6)), 154.6, 160.1 (C(2), C(4)), 164.9 (C(5')).



22a



22b



22c

**Пиразоло[4,3-с]пиримидин-3,6-дионы (22a-с)** (общая методика).

Соответствующий аминаль (1 ммоль) растворили в 5 мл метанольного раствора метилата натрия (2 ммоль) и кипятили 2 ч. Реакционную смесь затем разбавили водой (1:1) и подкислили водным раствором HCl до нейтральной реакции. Выпавший осадок отфильтровали, промыли водой и этилацетатом. Очистили колоночной хроматографией, элюент —  $\text{CHCl}_3$ .

**4-Метиламино-2-фенил-1H-пиразоло[4,3-с]пиримидин-3,6(2H,5H)-дион (22a).** Тёмно-красные кристаллы. Выход 53%. Т.пл. 233–235°C. ИК-спектр (KBr),  $\nu/\text{см}^{-1}$ : 3421–2854, 1623, 1594, 1496. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 2.89

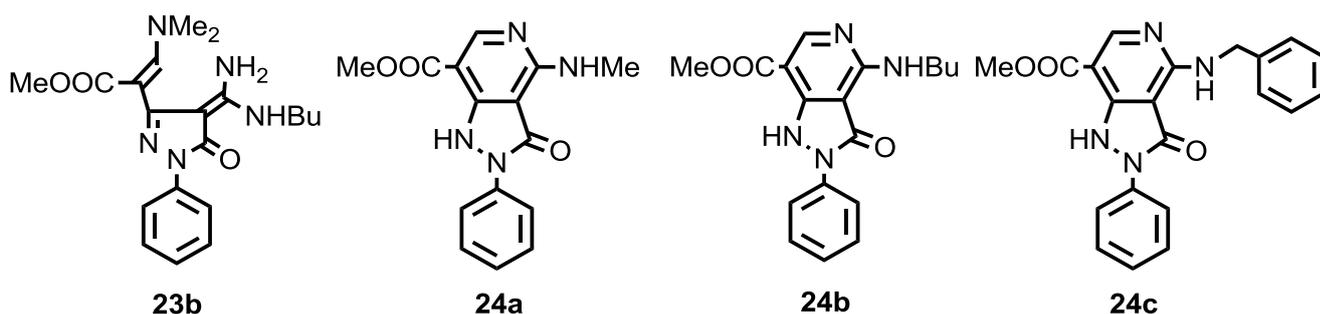
(с, 3H, NHMe); 7.02 (уш. т, 2H, *p*-Ph+H(7)); 7.31 (т, 2H, *m*-Ph,  $J = 7.2$ ); 7.67 (д, 2H, *o*-Ph,  $J = 7.2$ ); 9.31 (уш. с, 1H, H(5)), 10.24 (уш. с, 1H, NHMe); 11.59 (уш. с, 1H, H(1)). Масс-спектр высокого разрешения (ESI). Найдено:  $m/z$  257.1061  $[M+H]^+$ .  $C_{13}H_{12}N_4O_2$ . Вычислено:  $[M+H]^+ = 257.1039$ .

#### 4-Бутиламино-2-фенил-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-3,6(2*H*,5*H*)-дион

**(22b)**. Тёмно-красные кристаллы. Выход 60%. Т.пл. 219–221°C. ИК-спектр (KBr),  $\nu/cm^{-1}$ : 3369–3067, 2959–2857, 1625, 1597, 1501. Спектр ЯМР  $^1H$  (DMCO- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\Gamma$ ): 0.95-1.43, 3.09 (м, 9H, Bu); 7.09 (уш. т, 2H, *p*-Ph+H(7)); 7.36 (т, 2H, *m*-Ph,  $J = 7.5$ ); 8.03 (д, 2H, *o*-Ph,  $J = 7.5$ ); 9.30 (уш. с, 1H, H(5)), 9.91 (уш. с, 1H, NH-Bu); 10.29 (уш. с, 1H, H(1)). Масс-спектр высокого разрешения (ESI). Найдено:  $m/z$  299.1523  $[M+H]^+$ .  $C_{16}H_{18}N_4O_2$ . Вычислено:  $[M+H]^+ = 299.1508$ .

#### 4-Бензиламино-2-фенил-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-3,6(2*H*,5*H*)-дион

**(22c)**. Тёмно-красные кристаллы. Выход 42%. Т.пл. 212–214°C. ИК-спектр (KBr),  $\nu/cm^{-1}$ : 3568–3276, 3036–2852, 1620, 1456. Спектр ЯМР  $^1H$  (DMCO- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\Gamma$ ): 4.58 (д, 2H,  $CH_2N$ ,  $J = 5.7$ ); 6.97-7.53 (м, 7H, 2Ph+H(7)); 7.97-8.11 (м, 4H, 2 *o*-Ph); 8.91(уш. с, 1H, H(5)), 10.62 (уш. с, 1H, NH-Bn); 11.67 (уш. с, 1H, H(1)). Масс-спектр высокого разрешения (ESI). Найдено:  $m/z$  333.1351  $[M+H]^+$ .  $C_{19}H_{16}N_4O_2$ . Вычислено:  $[M+H]^+ = 333.1346$ .



#### 7-(Метоксикарбонил)пиразоло[4,3-*c*]пиридин-3-оны (24а-с) (общая методика)

К суспензии соответствующего аминаля (1.0 ммоль) в 5 мл бензола добавили ДМА ДМФА (0.15 г, 1.3 ммоль, 0.17 мл). Образовавшийся раствор кипятили 1 ч. Затем растворитель отогнали под вакуумом и сухой остаток промыли петролейным эфиром.

Полупродукт растворили в 5 мл раствора MeONa (1.0 ммоль) в метаноле и кипятили 2 ч. Далее реакционную смесь подкислили водной HCl до нейтральной реакции и отогнали растворитель под вакуумом. Сухой остаток промыли водой и очистили колоночной хроматографией, элюент — CHCl<sub>3</sub>.

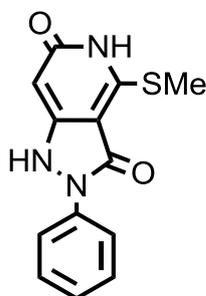
**Метил 2-(4-(*N*-бутилдiamiнометилиден)-1-фенил-1*H*,4*H*-пиразол-5-он-3-ил)-3-диметиламинопроп-2-еноат (23b).** Тёмно-красное аморфное вещество. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMCO-d<sub>6</sub>, δ, м.д., J/ Гц): 0.94–1.42 и 3.10 (м, 9H, Bu); 2.74, 2.90 (оба с, 6H, NMe<sub>2</sub>); 3.53 (с, 3H, COOMe); 7.08 (т, 1H, *p*-Ph, *J* = 6.9); 7.33 (т, 2H, *m*-Ph, *J* = 6.9); 7.97 (с, 1H, NCH=); 8.03 (д, 2H, *o*-Ph, *J* = 6.9); 8.07, 8.69, 9.22, 9.91 (все уш.с, всего 3H, NH+NH<sub>2</sub>). Масс-спектр высокого разрешения (ESI). Найдено: *m/z* 386.2185 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>20</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено: [M+H]<sup>+</sup> = 386.2187.

**4-Метиламино-7-метоксикарбонил-2-фенил-1*H*-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-он (24a).** Красные кристаллы. Выход 63%. Т.пл. 228–230°C. ИК-спектр (KBr), ν/см<sup>-1</sup>: 3370–2855, 1709, 1596, 1574, 1497. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMCO-d<sub>6</sub>, δ, м.д., J/ Гц): 2.73 (с, 3H, NH-Me); 3.47 (с, 3H, OMe); 7.12 (т, 1H, *p*-Ph, *J* = 7.4); 7.45 (т, 2H, *m*-Ph, *J* = 7.4); 7.97 (д, 2H, *o*-Ph, *J* = 7.4); 8.32 (уш. с, 1H, H(6)); 10.27 (уш. с, 1H, NH-Me); 11.56 (уш. с, 1H, H(1)). Масс-спектр высокого разрешения (ESI). Найдено: *m/z* 299.1517 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено: [M+H]<sup>+</sup> = 299.1508.

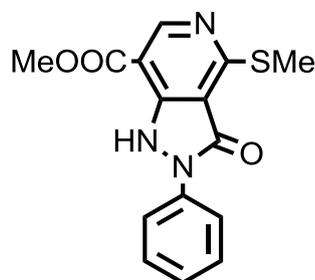
**4-Бутиламино-7-метоксикарбонил-2-фенил-1*H*-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-он (24b).** Коричневый порошок. Выход 57%. Т.пл. 215–217°C. ИК-спектр (KBr), ν/см<sup>-1</sup>: 3325–3066, 2958–2872, 1624, 1596, 1501. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMCO-d<sub>6</sub>, δ, м.д., J/ Гц): 0.94–1.41, 3.09 (м, 9H, Bu); 3.53 (с, 3H, OMe); 7.08 (т, 1H, *p*-Ph, *J* = 7.4); 7.36 (т, 2H, *m*-Ph, *J* = 7.4); 8.01 (д, 2H, *o*-Ph, *J* = 7.4); 8.66 (уш. с, 1H, H(6)); 9.30, 9.91 (уш. с, 1H, NH-Bu); 10.96 (уш. с, 1H, H(1)). Масс-спектр высокого разрешения (ESI). Найдено: *m/z* 341.1598 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено: [M+H]<sup>+</sup> = 341.1614.

**4-Бензиламино-7-метоксикарбонил-2-фенил-1*H*-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-он (24c).** Красные кристаллы. Выход 48%. Т.пл. 208–210°C. ИК-спектр (KBr), ν/см<sup>-1</sup>: 3489–3172, 2956–2852, 1676, 1620, 1492. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMCO-d<sub>6</sub>, δ, м.д., J/ Гц): 3.31 (с, 3H, OMe); 4.59 (д, 1H, CH<sub>2</sub>NH, *J* = 6.2); 4.85 (д,

1H, CH<sub>2</sub>NH,  $J = 6.2$ ); 7.12–7.53 (м, 6H, 2Ph); 7.96–8.06 (м, 4H, *o*-Ph); 8.57 (уш. с, 1H, H(6)); 8.89, 10.46 (уш. с, 1H, NH-Bn); 11.65 (уш.с, 1H, H(1)). Масс-спектр высокого разрешения (ESI). Найдено:  $m/z$  375.1453 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено: [M+H]<sup>+</sup> = 375.1452.



25



27

**4-Метилтио-2-фенил-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,6(2H,5H)-дион (25).**

Аналогично **22a-c**. Жёлто-зелёный порошок. Выход 32%. Т.пл. 218–220°C. ИК-спектр (KBr),  $\nu/\text{cm}^{-1}$ : 3462–3217, 2996–2846, 1688, 1574, 1496. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMCO-d<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 2.52 (с, 3H, SMe); 6.02 (с, 1H, H(7)); 7.21 (т, 1H, *p*-Ph,  $J = 7.7$ ); 7.47 (т, 2H, *m*-Ph,  $J = 7.7$ ); 7.87 (д, 2H, *o*-Ph,  $J = 7.7$ ); 9.22 (уш. с, 1H, H(5)); 11.08 (уш. с, 1H, H(1)). Масс-спектр высокого разрешения (ESI). Найдено:  $m/z$  274.0642 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S. Вычислено: [M+H]<sup>+</sup> = 274.0645.

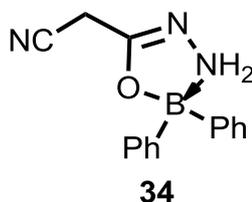
**4-Метилтио-7-метоксикарбонил-2-фенил-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-он (27).** Аналогично **24a-c**. Светло-коричневый порошок. Выход 52%. Т.пл. 224–226°C. ИК-спектр (KBr),  $\nu/\text{cm}^{-1}$ : 3493–3316, 2996–2848, 1680, 1596, 1572. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMCO-d<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 2.65 (с, 3H, SMe); 3.91 (с, 3H, OMe); 7.30 (т, 1H, *p*-Ph,  $J = 7.2$ ); 7.52 (т, 2H, *m*-Ph,  $J = 7.2$ ); 7.85 (д, 2H, *o*-Ph,  $J = 7.2$ ); 8.56 (уш. с, 1H, H(6)); 11.98 (уш. с, 1H, H(1)). Масс-спектр высокого разрешения (ESI). Найдено:  $m/z$  316.0743 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S. Вычислено: [M+H]<sup>+</sup> = 306.0750.

### 3.3 Методы синтеза и описание соединений к разделу 2.3



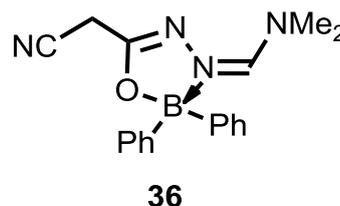
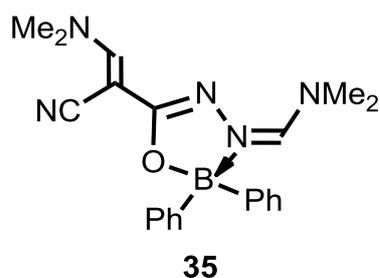
***N'*-(Диметиламино)метилен]-2-цианоацетогидразид (32).** 0.50 г (5.0 ммоль) гидразида **28** растворили в 1 мл ДМФА при 40°C. Раствор охладили до 20°C, добавили 0.60 г (5.0 ммоль) ДМА ДМФА и перемешивали 1 ч, при этом выпадал осадок. Реакционную массу разбавили эфиром, осадок отфильтровали, промыли эфиром и высушили в вакууме. Выход 90% (0.69 г). Т. пл. 176–177°C. ИК-спектр (KBr),  $\nu/\text{см}^{-1}$ : 3232, 3096, 2260 (C≡N); 1672, 1632. Масс-спектр,  $m/z$ : 154 [M]<sup>+</sup>. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-d<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д., J/ Гц): 2.79, 2.76 (оба с, всего 6H, NMe<sub>2</sub>), 3.79, 3.51 (оба с, всего 2H, CH<sub>2</sub>), 7.68, 7.53 (оба с, всего 1H, HC=), 10.52, 10.31 (оба уш. с, всего 1H, NH). Найдено (%): C, 46.52; H, 6.40; N, 36.21. C<sub>6</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>O. Вычислено (%): C, 46.74; H, 6.54; N, 36.34.

**3-(Диметиламино)-*N'*-(диметиламино)метилен]-2-цианоакрило-гидразид (33).** Аналогично **32** из 0.50 г (5.0 ммоль) гидразида **27** и 1.31 г (11.0 ммоль) ДМА ДМФА. Выход 94% (0.98 г). Либо из 0.20 г (1.30 ммоль) соединения **32** и 0.17 г (1.43 ммоль) ДМА ДМФА. Выход 85% (0.23 г). Т.пл. 203–204°C. ИК-спектр (KBr),  $\nu/\text{см}^{-1}$ : 3280, 3156, 2205 (C≡N); 1681, 1640. Масс-спектр,  $m/z$ : 209 [M]<sup>+</sup>. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-d<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д., J/ Гц): 2.77 (с, 6H, Me<sub>2</sub>N), 3.18 (уш. с, 6H, Me<sub>2</sub>N), 7.74, 7.64 (оба с, 2H, HC=), 9.35 (уш. с, 1H, NH). Найдено (%): C, 51.51; H, 6.95; N, 33.25. C<sub>9</sub>H<sub>15</sub>N<sub>5</sub>O. Вычислено (%): C, 51.66; H, 7.23; N, 33.47.



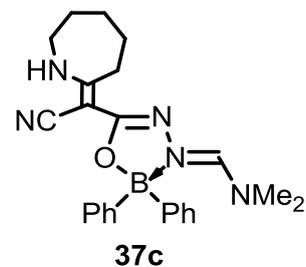
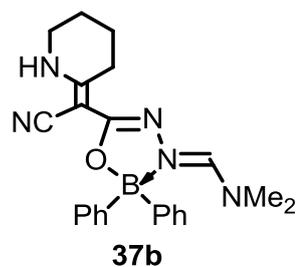
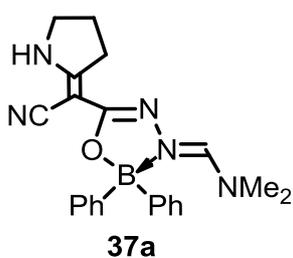
**Дифенилборный комплекс гидразида цианоуксусной кислоты (34).** К суспензии 3.00 г (30.3 ммоль) гидразида **28** в 30 мл ТГФ прибавили 9.00 г (38 ммоль) Ph<sub>2</sub>BOBu и кипятили 1 ч до полного растворения гидразида. Реакционную смесь выдержали 24 ч при 20°C. Растворитель выпарили, сухой остаток

перекристаллизовали из смеси бензол-гексан (1:1). Выход 45% (3.59 г). Т.пл. 110–111°C (разл.). ИК-спектр (KBr),  $\nu/\text{см}^{-1}$ : 3244, 3048, 2268 ( $\text{C}\equiv\text{N}$ ), 1632. Масс-спектр,  $m/z$ : 186  $[\text{M-Ph}]^+$ . Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 4.11 (с, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 7.41–7.10 (м, 10 H, 2Ph), 8.75 (уш. с, 2H,  $\text{NH}_2$ ). Спектр ЯМР  $^{11}\text{B}$  (ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 7.43. Найдено (%): С, 68.67; Н, 5.18; В, 4.37; N, 16.17.  $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{BN}_3\text{O}$ . Вычислено (%): С, 68.48; Н, 5.36; В, 4.11; N, 15.97.



**Дифенилборный комплекс 3-(диметиламино)- $N'$ -[(диметиламино)метиле]-2-цианоакрилогидразида (35).** К раствору 0.26 г (1 ммоль) хелата **34** прибавили 0.44 г (3 ммоль) ДМА ДМФА. Реакционную смесь выдержали 24 ч при 20°C. Растворитель выпарили в вакууме, сухой остаток перекристаллизовали из этанола. Выход 44% (0.17 г). Т.пл. 165–166°C. ИК-спектр (KBr),  $\nu/\text{см}^{-1}$ : 2204 уз. ( $\text{C}\equiv\text{N}$ ), 1692, 1636, 1552. Масс-спектр,  $m/z$ : 296  $[\text{M-Ph}]^+$ . Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 3.08, 3.52 (оба уш. с, по 3H,  $\text{NMe}_2$ ), 3.15, 3.25 (оба уш. с, по 3H,  $\text{NMe}_2$ ), 7.10–7.35 (м, 10H, 2Ph), 7.62, 7.05 (оба с, по 1H, 2 $\text{CH}=\text{N}$ ). Спектр ЯМР  $^{11}\text{B}$  (ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 7.04. Найдено (%): С, 67.46; Н, 6.42; В, 3.25; N 18.68.  $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{BN}_5\text{O}$ . Вычислено (%): С, 67.57; Н, 6.48; В, 2.90; N, 18.76.

**Дифенилборный комплекс  $N'$ -[(диметиламино)метиле]-2-цианоацетогидразида (36).** К суспензии 1.54 г (10 ммоль) соединения **32** в 15 мл ТГФ прибавили 3.00 г (12.6 ммоль)  $\text{Ph}_2\text{BOBu}$  и кипятили 4 ч. Растворитель выпарили, сухой остаток перекристаллизовали из MeOH. Выход 82% (2.60 г). Т.пл. 138–139°C. ИК-спектр (KBr),  $\nu/\text{см}^{-1}$ : 2264 ( $\text{C}\equiv\text{N}$ ), 1696, 1608. Масс-спектр,  $m/z$ : 241  $[\text{M-Ph}]^+$ . Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 3.11, 3.48 (оба уш. с, 6H, 2 $\text{NMe}_2$ ), 4.03 (с, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 7.10–7.38 (м, 11H, 2Ph и  $\text{HC}=\text{N}$ ). Спектр ЯМР  $^{11}\text{B}$  (ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 7.15. Найдено (%): С, 67.93; Н, 6.22; В, 3.21; N, 17.77.  $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{BN}_4\text{O}$ . Вычислено (%): С, 67.95; Н, 6.02; В, 3.40; N, 17.61.

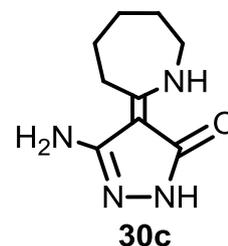
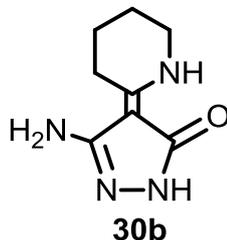


**Дифенилборный комплекс *N'*-[(диметиламино)метилен]-2-(пирролидин-2-илиден)-2-цианоацетогидразида (37a).** Смесь 0.32 г (1 ммоль) хелата **36** и 0.39 г (4 ммоль) бутиролактима **29a** в 7 мл толуола кипятили 20 ч. Растворитель выпарили, остаток трижды кристаллизовали из этанола. Выход 42% (0.16 г). Т.пл. 235–236°C (разл.). ИК-спектр (KBr),  $\nu/\text{см}^{-1}$ : 2204 уз. ( $\text{C}\equiv\text{N}$ ), 1696, 1604, 1528. Масс-спектр,  $m/z$ : 308  $[\text{M-Ph}]^+$ . Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 2.00 (кв, 2H,  $\text{H}_2\text{C}(4)$ ,  $J = 7.4$ ). 2.85 (т, 2H,  $\text{CH}_2(3)$ ,  $J = 7.3$ ), 3.40, 3.05 (оба уш. с, по 3H,  $\text{NMe}_2$ ), 3.65 (т, 2H,  $\text{CH}_2(5)$ ,  $J=7.3$ ), 7.07 (с, 1H,  $\text{HC}=\text{N}$ ), 7.35–7.10 (м, 10H, 2Ph), 8.40 (уш. с, 1H, NH). Спектр ЯМР  $^{11}\text{B}$  (ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 4.17. Найдено (%): С, 68.42; Н, 6.25; В, 3.02; N, 17.99.  $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{BN}_5\text{O}$ . Вычислено (%): С, 68.59; Н, 6.28; В, 2.81; N, 18.18.

**Дифенилборный комплекс *N'*-[(диметиламино)метилен]-2-(пиперидин-2-илиден)-2-цианоацетогидразида (37b).** Аналогично **37a** из 0.32 г (1 ммоль) хелата **36** и 0.34 г (3 ммоль) валеролактима **29b**. Выход 68% (0.27 г). Т.пл. 257–258°C (MeOH). ИК-спектр (KBr),  $\nu/\text{см}^{-1}$ : 2204 уз. ( $\text{C}\equiv\text{N}$ ), 1692, 1612, 1532. Масс-спектр,  $m/z$ : 322  $[\text{M-Ph}]^+$ . Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 9.60 (уш. с, 1H, NH), 7.13–7.35 (м, 10H, 2Ph), 7.09 (с, 1H,  $\text{HC}=\text{N}$ ), 3.50, 3.10 (оба уш. с, 8H,  $\text{CH}_2(6)$  и  $\text{NMe}_2$ ), 2.63 (м, 2H,  $\text{CH}_2(3)$ ), 1.76 (м, 4H,  $\text{CH}_2(4)$  и  $\text{CH}_2(5)$ ). Спектр ЯМР  $^{11}\text{B}$  (ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 4.26. Найдено (%): С, 69.00; Н, 6.43; В, 3.05; N, 17.57.  $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{BN}_5\text{O}$ . Вычислено (%): С, 69.18; Н, 6.56; В, 2.71; N, 17.54.

**Дифенилборный комплекс 2-(азепан-2-илиден)-*N'*-[(диметиламино)метилен]-2-цианоацетогидразида (37c).** Аналогично **37a** из 0.32 г (1 ммоль) хелата **36** и 0.35 г (3 ммоль) капролактима **29c**. Выход 65% (0.26 г). Т.пл. 261–263°C (EtOH). ИК-спектр (KBr),  $\nu/\text{см}^{-1}$ : 2208 уз. ( $\text{C}\equiv\text{N}$ ), 1696, 1608, 1536. Масс-спектр,  $m/z$ : 336  $[\text{M-Ph}]^+$ . Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 1.80–1.40 (м, 6H,  $\text{H}_2\text{C}(4)$ ,  $\text{H}_2\text{C}(5)$ ,  $\text{H}_2\text{C}(6)$ ), 2.63 (м, 2H,  $\text{H}_2\text{C}(3)$ ), 3.46, 3.15 (оба уш. с, 8H,  $\text{H}_2\text{C}(7)$

и NMe<sub>2</sub>), 7.40-7.10 (м, 11 H, 2 Ph и HC=), 9.50 (уш. с, 1 H, NH). Спектр ЯМР <sup>11</sup>B (DMCO-d<sub>6</sub>, δ, м.д.): 4.27. Найдено (%): C, 69.93; H, 6.93; B, 2.44; N, 17.12. C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>BN<sub>5</sub>O. Вычислено (%): C, 69.18; H, 6.56; B, 2.71; N, 17.54.



**Синтез производных 5-аминопиразол-3-она (30а-с) (общая методика).**

К раствору 0.5 ммоль соответствующего хелата **37а-с** в 2 мл бутанола прибавили 1.0 ммоль HCl в BuOH и кипятили 1 ч. Растворитель выпарили под вакуумом, сухой остаток кипятили 30 минут в 5 мл этанола. К массе добавили 20 мл 10%-го водного раствора NH<sub>3</sub> и перемешивали 2 ч. Выпавший осадок отфильтровали, кипятили 1 ч в 50 мл воды, снова отфильтровали и высушили в вакууме.

**(Z)-5-Амино-4-(пирролидин-2-илиден)-2,4-дигидро-3H-пиразол-3-он (30а).** Выход 49%. Т. пл. 293–294°C (ср. лит. данные [70]: т. пл. 294–295°C). Масс-спектр, *m/z*: 166 [M]<sup>+</sup>. Найдено (%): C, 50.32; H, 5.87; N, 33.99. C<sub>7</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>O. Вычислено (%): C, 50.59; H, 6.07; N, 33.71.

**(Z)-5-Амино-4-(пиперидин-2-илиден)-2,4-дигидро-3H-пиразол-3-он (30b).** Выход 81%. Т. пл. 338–340°C (разл.). ИК-спектр (KBr), *v/cm*<sup>-1</sup>: 3356, 3200 ш, 1616, 1552, 1504. Масс-спектр, *m/z*: 180 [M]<sup>+</sup>. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMCO-d<sub>6</sub>, δ, м.д., *J*/ Гц): 1.76 (м, 4H, CH<sub>2</sub>(4), CH<sub>2</sub>(5)), 2.80 (м, CH<sub>2</sub>(6)), 3.43 (м, CH<sub>2</sub>(3)), 4.54 (уш. с, 2H, NH<sub>2</sub>), 9.80, 11.15 (оба уш. с, по 1H, 2 NH). Найдено (%): C, 53.42; H, 6.73; N, 31.34. C<sub>8</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O. Вычислено (%): C, 53.32; H, 6.71; N, 31.09.

**(Z)-5-Амино-4-(азепан-2-илиден)-2,4-дигидро-3H-пиразол-3-он (30с).** Выход 75%. Т. пл. 343–345°C (разл.). ИК-спектр (KBr), *v/cm*<sup>-1</sup>: 3353, 3210 ш, 1628, 1564, 1518. Масс-спектр, *m/z*: 194 [M]<sup>+</sup>. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMCO-d<sub>6</sub>, δ, м.д., *J*/ Гц): 1.80–1.50 (м, 6H, CH<sub>2</sub>[4]), CH<sub>2</sub>(5), CH<sub>2</sub>(6)) 2.83 (м, CH<sub>2</sub>(7)), 3.51 (м, CH<sub>2</sub>(3)), 4.50 (уш. с, 2H, NH<sub>2</sub>), 9.86, 11.22 (оба уш. с, по 1H, 2 NH). Найдено (%): C, 55.42; H, 7.15; N, 28.78. C<sub>9</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O. Вычислено (%): C, 55.65; H, 7.27; N, 28.84.

## ВЫВОДЫ

1. Впервые получены незамещённые по атомам азота диамино- и аминок(метилтио)метиленовые производные 1-арилпиразол-5-онов.
2. Установлено, что присоединение циклической метиленовой группы пиразольного цикла к активированным нитрилам, промотируемое ацетатом никеля, происходит через образование промежуточных хелатных комплексов никеля, лигандами в которых являются соответствующие диамино- или аминок(метилтио)метиленовые производные пиразол-5-она.
3. Разработаны методы синтеза новых производных имидазолидин-2-илиденпиразол-5-она и функционализированных 2-(пиразол-4-илиден)пиримидинов на основе реакций незамещённых по атомам азота кетенаминалей 1-арилпиразол-5-онов с 1,3-диэлектофилами.
4. Впервые синтезированный *N,S*-кетенацеталь метил(5-оксопиразол-3-ил)ацетата использован в качестве удобного строительного блока для конструирования новых функционализированных производных пиразоло[4,3-*c*]пиридиновой системы, представляющих интерес для биологического скрининга.
5. Разработан эффективный метод синтеза пирролидин-, пиперидин- и азепан-2-илиденовых производных 3-аминопиразол-5-она из лактимных эфиров и гидразида циануксусной кислоты с применением бор-хелатной методологии.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Lahm G.P. New and selective ryanodine receptor activators for insect control / G.P. Lahm, D. Cordova, J.D. Barry // *Bioorganic and Medicinal Chemistry*. — 2009. — Vol. 17. — № 12. — P. 4127–4133.
2. Mowbray C.E. Pyrazole NNRTIs 4: Selection of UK-453,061 (Iersivirine) as a development candidate / C.E. Mowbray, C. Burt, R. Corbau, S. Gayton, M. Hawes, M. Perros, I. Tran, D.A. Price, F.J. Quinton, M.D. Selby, P.A. Stupple, R. Webster, A. Wood // *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*. — 2009. — Vol. 19. — № 20. — P. 5857–5860.
3. Ojwach S.O. Pyrazole and (pyrazol-1-yl)metal complexes as carbon-carbon coupling catalysts / S.O. Ojwach, J. Darkwa // *Inorganica Chimica Acta*. — 2011. — Vol. 363. — № 9. — P. 1947–1964.
4. Huang, Z.-T. Heterocyclic ketene amins / Z.-T. Huang, M.-X. Wang // *Heterocycles*. — 1994. — Vol. 37. — P. 1233–1262.
5. Макаров В.А. Синтез и свойства *N,N*-ацеталей  $\beta,\beta$ -бисфункционально замещённых кетенов / В.А. Макаров, В.Г. Граник // *Tetrahedron*. — 1998. — Vol. 67. — № 11. — P. 1013–1031.
6. Junjappa H.  $\alpha$ -Oxoketenes-S,S-, N,S- and N,N-acetals: Versatile Intermediates in Organic Synthesis / H. Junjappa, H. Иа, C.V. Asokan // *Tetrahedron*. — 1990. — Vol. 46. — № 16. — P. 5423–5506.
7. Kobayashi G. Indole Derivatives. II. Synthesis of 3-(Bismethylthiomethylene)-oxindole Derivatives and Its Reaction with Some Amines / G. Kobayashi, S. Furukawa, Y. Matsuda // *Yakugaku Zasshi*. — 1966. — Vol. 86. — № 12. — P. 1152–1155.
8. Kobayashi G. Studies on Isoquinoline Derivatives. I. Reaction of 1,3-Dioxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolines with Carbon Disulfide / G. Kobayashi, Y. Matsuda, R. Natsuki, S. Ueno // *Yakugaku Zasshi*. — 1973. — Vol. 93. — № 3. — P. 322–329.
9. Ueno S. Studies on Heterocyclic Ketenethioacetal Derivatives. II. Reaction of 1,4-Dioxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline with Carbon Disulfide / S. Ueno, Y.

Tominaga, R. Natsuki, Y. Matsuda, G. Kobayashi // *Yakugaku Zasshi*. —1974. — Vol. 94. — № 5. — P. 607–612.

10. Tominaga Y. Heterocyclic Ketenthioacetal Derivatives. VI. Synthesis and Reaction of 2-Bis(methylthio)methylenebenzothiophene-3(2H)-one / Y. Tominaga, Y. Morita, Y. Matsuda, G. Kobayashi // *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*. — 1975. — Vol. 23. — № 10. — P. 2390–2396.

11. Tominaga Y. Sulfonyl Ketenthioacetal. V. Synthesis and Reaction of 2,3-Dihydro-2-bis(methylthio)methylene-3-oxobenzo[*b*]thiophene 1,1-Dioxide / Y. Tominaga, S. Hidaki, Y. Matsuda, G. Kobayashi, K. Sakemi // *Yakugaku Zasshi*. — 1984. — Vol. 104. — № 2. — P. 134–141.

12. Tominaga Y. Synthesis of Thiabenzene Oxides and Azathiabenzene Oxides / Y. Tominaga, S. Hidaki, Y. Matsuda // *Journal of Heterocyclic Chemistry*. — 1987. — Vol. 24. — № 2. — P. 519–520.

13. Yokota K. Synthesis, solid-state fluorescence properties, and computational analysis of novel 2-aminobenzo[4,5]thieno[3,2-*d*]pyrimidine 5,5-dioxides / K. Yokota, M. Hagimori, N. Mizuyama, Y. Nishimura, H. Fujito, Y. Shigemitsu, Y. Tominaga // *Beilstein Journal of Organic Chemistry*. — 2012. — Vol. 8. — P. 266–274.

14. Huang X. Synthesis of Biasalkylthiolydine Derivatives of Meldrum's Acid and Barbituric Acid / X. Huang, B.-C. Chen // *Synthesis*. — 1986. — Vol. 1986. — № 11. — P. 967–968.

15. Huang Z.-T. Synthesis of Isopropylidene Malonate Substituted Heterocyclic Ketene N-Acetals / Z.-T. Huang, X. Shi // *Synthetic Communications*. — 1990. — Vol. 20. — № 9. — P. 1321–1331.

16. Huang X. Novel Synthesis of Acylaminomethylene Meldrum's Acids and Their Thermolysis to 4-Methylthio- and 4-Amino-2-aryl-6H-1,3-oxazin-6-ones / X. Huang, B.-C. Chen, G.-Y. Wu, H.-B. Chen // *Synthetic Communications*. — 1991. — Vol. 21. — № 10–11. — P. 1213–1221.

17. Cheikh A.B. Synthesis of  $\alpha$ -Cyano Carbonyl Compounds by Flash Vacuum Thermolysis of (Alkylamino)methylene Derivatives of Meldrum's Acid. Evidence for

Facile 1,3-Shifts of Alkylamino and Alkylthio Groups in Imidoylketene Intermediates / A.B. Cheikh, J. Chuche, N. Manisse, J.C. Pommelet, K.-P. Netsch, P. Lorenčák, C. Wentrup // *The Journal of Organic Chemistry*. — 1991. — Vol. 56. — № 3. — P. 970–975.

18. Moloney D.W.J. Cyanoketene and Iminopropadienones / D.W.J. Moloney, M.W. Wong, R. Flammang, C. Wentrup // *The Journal of Organic Chemistry*. — 1997. — Vol. 62. — № 13. — P. 4240–4247.

19. Bibas H. Chemistry of Stable Iminopropadienones,  $RN=C=C=C=O$  / H. Bibas, D. W. J. Moloney, R. Neumann, M. Shtaiwi, P.V. Bernhardt, C. Wentrup // *The Journal of Organic Chemistry*. — 2002. — Vol. 67. — № 8. — P. 2619–2631.

20. Shtaiwi M. Iminopropadienones from Dioxanediones, Isoxazolopyrimidinones, Pyridopyrimidinones, and Pyridopyrimidinium Olates / M. Shtaiwi, C. Wentrup // *The Journal of Organic Chemistry*. — 2002. — Vol. 67. — № 24. — P. 8558–8565.

21. Пат. 5179216 США, МПК<sup>5</sup> C07D 319/04. N,N',N'-Trisubstituted-5-bisaminomethylene-1,3-dioxane-4,6-dione Inhibitors of Acyl-CoA: Cholesterol-Acyl Transferase / W.F. Fobare, D.P. Strike; заявитель и патентообладатель American Home Products Corporation, New York. — № 719873; заявл. 24.06.91; опубл. 12.01.93. — 18 с.

22. Пат. 5281714 США, МПК<sup>5</sup> C07D 405/12. N,N',N'-Trisubstituted-5-bisaminomethylene-1,3-dioxane-4,6-dione Inhibitors of Acyl-CoA: Cholesterol-Acyl Transferase / W.F. Fobare, D.P. Strike; заявитель и патентообладатель: American Home Products Corporation, New York. — № 998213; заявл. 30.12.92; опубл. 25.01.94. — 17 с.

23. Пат. 077918 World Intellectual Property Organisation, МПК<sup>7</sup> C07D 239/545, 239/60, A61K 31/513, 31/515. PTH AGONISTS / D.J. Cowan, F. Navas III, J.A. Oplinger; заявитель и патентообладатель: Smithkline Beecham Corporation, Philadelphia. — № PCT/US2005/003248; заявл. 03.02.05; опубл. 25.08.05. — 40 с.

24. Tominaga Y. Studies on Heterocyclic Ketenthioacetal Derivatives. VII. Reactions of 3-Ethyl-5-bis(methylthio)methylene-2-thioxothiazol-4(5H)-one / Y. Tominaga, M. Sone, K. Mizuyama, Y. Matsuda, G. Kobayashi // *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*. — 1976. — Vol. 24. — № 7. — P. 1671–1675.

25. Wentrup C. 2,5-Dithiacyclopentylideneketene and ethenedithione, S:C:C:S, generated by flash vacuum pyrolysis / C. Wentrup, P. Kambouris, R.A. Evans, D. Owen, G. Macfarlane, J. Chucho, J.C. Pommelet, A.B. Cheikh, M. Plisnier, R. Flammang // *Journal of the American Chemical Society*. — 1991. — Vol. 113. — № 8. — P. 3130–3135.

26. Kappe C.O. Iminopropadienethiones, Ar-N=C=C=C=S / C.O. Kappe, D. Kvaskoff, D.W.J. Moloney, R. Flammang, C. Wentrup // *The Journal of Organic Chemistry*. — 2001. — Vol. 66. — № 5. — P. 1827–1831.

27. Wolf R. Novel Heterocumulenes: Bisiminopropadienes and Linear Ketenimines / R. Wolf, S. Stadtmüller, M.W. Wong, M. Barbieux-Flammang R. Flammang, C. Wentrup // *Chemistry — A European Journal*. — 1996. — Vol. 2. — № 10. — P. 1318–1329.

28. Kvaskoff D. Highly Twisted C=C Double Bonds in 4-Methyleneisoxazolones / D. Kvaskoff, P.V. Bernhardt, R. Koch, C. Wentrup // *Australian Journal of Chemistry*. — 2009. — Vol. 62. — № 9. — P. 1068–1078.

29. Kobayashi G. 1-(1-Methyl-2-methoxycarbonylindol-3-yl)-2,2-bismethylthioacrylonitrile // G. Kobayashi, Y. Matsuda, R. Natsuki, Y. Tominaga // *Yakugaku Zasshi*. — 1972. — Vol. 92. — № 6. — P. 713–718.

30. Metallidis A. Zur Addition von Phenylisocyanat bzw. Phenylisothiocyanat an 4-Hydroxycumarin / A. Metallidis, H. Junek, E. Ziegler // *Monatshefte für Chemie*. — 1970. — Vol. 101. — № 1. — P. 88–91.

31. Makhloufi-Chebli M. 2H-Pyran-2-one-3-carbothioamide Derivatives: Synthesis and Reaction with Hydrazine Hydrate / M. Makhloufi-Chebli, M. Hamdi, A.M.S. Silva, O. Duval, J.-J. Helesbeux // *Journal of Heterocyclic Chemistry*. — 2009. — Vol. 46. — № 1. — P. 18–22.

32. Lozinskii M.O. Alkylthio Derivatives of the Aminoketene *S,N*-Acetals of Heterocyclic  $\beta$ -Dicarbonyl Compounds: One Stage Synthesis and Properties / M.O. Lozinskii, V.V. Shelyakin // Chemistry of Heterocyclic Compounds. — 2002. — Vol. 38. — № 9. — P. 1077–1080.

33. Парамонов И.В. Новый метод получения 5-амидинобарбитуратов / И.В. Парамонов, Н.А. Беляев, В.А. Бакулев // Известия Академии Наук. Серия Химическая. — 2007. — № 8. — P. 1557–1563.

34. Augustin M. Umsetzung von Meldrumsäure mit Acylisothiocyanaten / M. Augustin, E. Günther // Zeitschrift für Chemie. — 1987. — Vol. 27. — № 2. — P. 68–69.

35. Tang J. Convenient synthesis of 5-(arylamino(alkylthio)methylene)-2,2-dimethyl-1,3-dioxane-4,6-diones and 2-arylthio-4-quinolones / J. Tang, X. Huang // Journal of Chemical Research. — 2003. — Vol. 2003. — № 3. — P. 140–141.

36. Augustin M. Synthese von 5-(Diamino-methylen)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-2,4-dionen / M. Augustin, E. Günther // Zeitschrift für Chemie. — 1990. — Vol. 30. — № 5. — P. 169–170.

37. Jursic B.S. Preparation of 5-diaminomethylenebarbiturates by barbituric acid addition to carbodiimides / B.S. Jursic, F. Douelle, E.D. Stevens // Tetrahedron. — 2003. — Vol. 59. — № 19. — P. 3427–3432.

38. Wamhof H. Reactions of Uracils. 6. New Ring Transformations of 6-Aminouracils with Acetylenedicarboxylates to Pyridinedionates and Pyrrolo[3,4-*c*]pyridines. Some Revised Constitutions / H. Wamhof, W. Schupp // The Journal of Organic Chemistry. — 1986. — Vol. 51. — № 2. — P. 149–154.

39. Wamhof H. Reactions of Uracils. 10. Novel Michael Adducts of Uracils and New Synthesis of Imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazines / H. Wamhof, W. Schupp // The Journal of Organic Chemistry. — 1986. — Vol. 51. — № 14. — P. 2787–2789.

40. Yamagata K. Synthesis of 3-Diaminomethylene-2(3*H*)-furanones by Reaction of 2-Amino-4,5-dihydro-3-furancarboxamides with Amines / K. Yamagata, F. Okabe,

M. Yamazaki, Y. Tagawa // Monatshefte für Chemie. — 2002. — Vol. 133. — № 5. — P. 643–651.

41. Okabe F. Synthesis of  $\alpha$ -diaminomethylenebutyrolactams by the reaction of  $\alpha$ -cyanobutyrolactams with *N*-trimethylsilylamines / F. Okabe, S. Nakamura, K. Yamagata // Journal of Heterocyclic Chemistry. — 2007. — Vol. 44. — № 1. — P. 227–230.

42. Galenko A.V. Rearrangement of *O*-vinyl- $\alpha$ -(aminocarbonyl)acetamidoximes to 2-Aminopyrroles and 2-Pyrrolinones / A.V. Galenko, S.I. Selivanov, P.S. Lobanov, A.A. Potekhin // Chemistry of Heterocyclic Compounds. — 2007. — Vol. 43. — № 9. — P. 1124–1130.

43. Sosnovskikh V.Y. A reinvestigation of the reactions of 3-substituted chromones with hydroxylamine. Unexpected synthesis of 3-amino-4*H*-chromeno[3,4-*d*]-isoxazol-4-one and 3-(diaminomethylene)chroman-2,4-dione / V.Y. Sosnovskikh, V.S. Moshkin, M.I. Kodess // Tetrahedron Letters. — 2008. — Vol. 49. — № 48. — P. 6856–6859.

44. Сосновских В.Я. Прямой синтез 3-(диаминометилиден)хроман-2,4-дионов из 3-формилхромонов и гидроксилamina / В.Я. Сосновских, В.С. Мошкин // Известия Академии Наук. Серия Химическая. — 2010. — № 5. — P. 1031–1033.

45. Дорохов В.А. Синтез *N,N*-ацеталей диацилкетенов и алкоксикарбонил(ацил)кетенов реакцией  $\beta$ -дикетенов и  $\beta$ -кетозэфиров с монозамещёнными цианамидами / В.А. Дорохов, М.Ф. Гордеев, З.К. Демьянец, М.Н. Бочкарева, В.С. Богданов // Известия Академии Наук СССР. Серия химическая. — 1989. — № 8. — С. 1806–1812.

46. Воронкова В.А. Синтез трихлорметилпиримидинов и трихлорметилпиримидо[4,5-*d*]пиримидинов из эфиров 2-(диаминометилиден)-3-оксобутановой кислоты и трихлорацетонитрила / В.А. Воронкова, А.В. Комков, В.А. Дорохов // Известия Академии Наук. Серия химическая. — 2009. — № 2. — С. 347–351.

47. Воронкова В.А. Диаминотилиденовые производные  $\beta$ -кетосульфонов — потенциальные реагенты гетероциклического синтеза и хелатирующие лиганды / В.А. Воронкова, С.В. Баранин, М.А. Презент, Л.С. Васильев, В.А. Дорохов // Известия Академии Наук. Серия химическая. — 2010. — № 10. — С. 1887–1895.

48. Basato M. Metal-catalysed addition of  $\beta$ -dicarbonyl compounds to the nitrile carbon of benzoyl cyanide. Synthesis of 1-amino-1-benzoyl-2,2-diacylethenes / M. Basato, B. Corain, M. Cofler, A.C. Veronese, G. Zanotti // Journal of the Chemical Society, Chemical Communications. — 1984. — № 23. — P. 1593–1594.

49. Corain B. Metal-promoted reactivity of cyanogen toward compounds containing active hydrogens on carbon. 1. Reaction of cyanogen with bis(2,4-pentanedionato)nickel(II) / B. Corain, A. Del Pra, F. Filira, G. Zanotti // Inorganic Chemistry. — 1979. — Vol. 18. — No. 12. — P. 3523–3528.

50. Дорохов В.А. Новый подход к синтезу кетенаминалей — присоединение  $\beta$ -дикетонов и  $\beta$ -кетозэфиров к монозамещённым цианамидам, катализируемое ацетилацетонатом никеля / В.А. Дорохов, М.Ф. Гордеев, З.К. Демьянец, В.С. Богданов // Известия Академии Наук. Серия химическая. — 1987. — № 7. — С. 1683–1684.

51. Uehara K. Bis(acetylacetonato)metal(II)-Catalyzed Addition of Acceptor Molecules to Acetylacetone / K. Uehara, Y. Ohashi, M. Tanaka // Bulletin of the Chemical Society of Japan. — 1976. — Vol. 49. — № 5. — P. 1447–1448.

52. Дорохов В.А. Синтез *S,N*-кетенацеталей из  $\beta$ -дикарбонильных соединений и метилтиоцианата / В.А. Дорохов, М.Ф. Гордеев // Известия Академии Наук. Серия химическая. — 1988. — № 4. — С. 941–942.

53. Дорохов В.А. Промотируемые ацетилацетонатом никеля реакции присоединения ацетилацетона и ацетоуксусного эфира к карбодиимидам / В.А. Дорохов, А.В. Комков // Известия Академии Наук. Серия химическая. — 2004. — № 3. — С. 645–649.

54. Презент М.А. Реакции эфиров 1,3-ацетондикарбоновой кислоты с цианамидом и бензоилцианамидом / М.А. Презент, В.А. Дорохов // Известия Академии Наук. Серия химическая. — 2005. — № 5. — С. 1304–1306.

55. Bernhardt P.V. Twisting and planarization in push-pull ethylenes / P.V. Bernhardt, R. Koch, D.W.J. Moloney, M. Shtaiwi, C. Wentrup // Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2. — 2002. — № 3. — P. 515–523.

56. Орлов В.Д. Реакции кетенаминалей с *N*-арилмалеимидами и диметилацетилендикарбонатом — прямой путь к производным пирроло[1,2-*a*]имидазола и имидазо[1,2-*a*]пиридина / В.Д. Орлов, Ю. В. Харченко, И. М. Гелла, И. В. Омельченко, О. В. Шишкин // Химия гетероциклических соединений. — 2012. — № 8. — С. 1292–1300.

57. Дорохов В.А. Синтез кетенаминалей из циклических  $\beta$ -дикетонов и цианамидов с использованием ацетата никеля / В.А. Дорохов, М.Ф. Гордеев // Известия Академии Наук СССР. Серия химическая. — 1989. — № 5. — С. 1211–1212.

58. Презент М.А. Присоединение барбитуровых кислот к бензоилцианамиду / М.А. Презент, В.С. Богданов, В.А. Дорохов // Известия Академии Наук. Серия химическая. — 1997. — № 9. — С. 1701–1703.

59. L. Knorr. Synthetische Versuche mit dem Acetessigester. III. Mittheilung: Überführung des Acetessigesters in Pyrazolderivate // Justus Liebigs Annalen der Chemie. — 1887. — Vol. 238. — № 1–2. — P. 137–219.

60. Basato M. Synthesis of pyrimidines from  $\beta$ -dicarbonyl compounds and cyanogen: a metal-catalysed one-pot process / M. Basato, B. Corain, A. Marcomini, G. Valle, G. Zanotti // Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2. — 1984. — №6. — P. 965–973.

61. Corain B. The reactivity of cyanogen towards compounds containing active hydrogens at carbon atoms. Part 3. Synthesis of Bis[1-cyano-2-(1-iminoethyl)butane-1,3-dionato]copper(II) from cyanogen and Bis(acetylacetonato)copper(II): kinetics, thermodynamics and X-ray crystal structure / B. Corain, M. Basato, G. Visentin, G.

Zanotti // Journal of the Chemical Society, Dalton Transactions. — 1983. — № 7. — P. 1217–1223.

62. Leuchs H. Organische Arbeiten von W. Traube // Angewandte Chemie. — 1926. — vol. 39. — № 3. — P. 61–63.

63. В.А. Дорохов, М.Ф. Гордеев, М.Н. Бочкарева, М.Г. Курелла, Л.Г. Воронцова, С.В. Львов, О.С. Чижов // Известия Академии Наук. Серия химическая. — 1989. — № 5. — С. 1134–1138.

64. Storhoff B.N. Organonitrile complexes of transition metals / B.N. Storhoff, H.C. Lewis // Coordination Chemistry Reviews. — 1977. — Vol. 23. — № 1. — P. 1–29.

65. Collman J.P. Reactions of Metal Acetylacetonates // Angewandte Chemie International Edition. — 1965. — Vol. 4. — № 2. — P. 132–138.

66. Nelson J.H. Nickel-catalyzed Michael additions of  $\beta$ -dicarbonyls / J.H. Nelson, P.N. Howells, G.C. DeLullo, G.L. Landen // The Journal of Organic Chemistry. — 1980. — Vol. 45. — № 7. — P. 1246–1249.

67. Basato M. Metal-catalyzed synthesis of cyano enaminediones from  $\beta$ -dicarbonyl compounds and cyanogen. Identification of Traube's isomers / M. Basato, B. Corain, A.C. Veronese, F. D'Angeli, G. Valle, G. Zanotti // The Journal of Organic Chemistry. — 1984. — Vol. 49. — № 24. — P. 4696–4700.

68. Veronese A.C. Metal-catalyzed reactions of  $\beta$ -dicarbonyls with trichloroacetonitrile: synthesis of  $\beta$ -trichloromethylenaminodiones / A.C. Veronese, C. Talmelli, V. Gandolfi, B. Corain, M. Basato // Journal of Molecular Catalysis. — 1986. — Vol. 34. — № 2. — P.195–198.

69. Презент М.А. Промотируемая ацетатом никеля реакция бензоилцианамиды с 1-арил-3-метил-2-пиразолин-5-онами / М.А. Презент, В.С. Богданов, В.А. Дорохов // Известия Академии Наук. Серия химическая. — 1996. — № 11. — С. 2813–2814.

70. Neidlein R. Synthesis of 1,2,3,4-tetrahydro-4-oxothieno[3,2-*d*]pyrimidine and perhydropyrimidine derivatives from alkyl dicyanoacetates / R. Neidlein, Z. Sui // *Helvetica Chimica Acta*. — 1991. — Vol. 74. — № 3. — P. 579–584.

71. Дорохов В.А. Синтез производных 4-алкилтиоурацила, цитозина, пиридо[2,3-*d*]пиримидина и пиримидо[4,5-*d*]пиримидина из *N,S*- и *N,N*-ацеталей диацетилкетена и изоцианатов / В.А. Дорохов, М.Ф. Гордеев, А.В. Комков, В.С. Богданов // *Известия Академии Наук СССР. Серия химическая*. — 1991. — № 11. — С. 2593–2599.

72. Комков А.В. Синтез производных 4-аминопиразоло[3,4-*d*]пиримидина из 6-амино-5-ацетил-4-метилсульфанил- или 6-амино-5-ацетил-4-метилсульфонил-пиримидинов / А.В. Комков, В.А. Воронкова, А.С. Шашков, В.А. Дорохов // *Известия Академии Наук. Серия химическая*. — 2012. — № 2. — С. 330–340.

73. Bevk D. Transformations of alkyl (5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-3-yl)acetates into 5-heteroaryl-3-oxo-2-phenyl-3,5-dihydro-2*H*-pyrazolo[4,3-*c*]pyridine-7-carboxylates / D. Bevk, R. Jakse, J. Svete, A. Golobic, L. Golic, B. Stanovnik // *Heterocycles*. — 2003. — Vol. 61. — № 1. — P. 197–223.

74. Золотарёв Б.М. Борорганические соединения. Сообщение 350. Масс-спектрометрическое исследование ациламидинатов и ациламинопиридинатов бора / Б.М. Золотарёв, В.А. Дорохов, О.С. Чижов, Л.И. Лавринович, Б.М. Михайлов // *Известия Академии Наук СССР. Серия химическая*. — 1979. — № 1. — С.80–84.

75. Sandström J. Static and Dynamic Stereochemistry of Push- Pull and Strained Ethylenes // *Topics in Stereochemistry*. — New York: John Wiley & Sons, Inc. — 1983. — P. 83–182.

76. Adhikesavalu D. Crystallographic study of push-pull ethylenes / D. Adhikesavalu, N.U. Kamath, K. Venkatesan // *Proceedings of the Indian Academy of Sciences — Chemical Sciences*. — Vol. 92. — Issue 4–5. — P.449–456.

77. Glushkov R.G. The Chemistry of lactim ethers / R.G. Glushkov, V.G. Granik // *Advances in Heterocyclic Chemistry*. — 1970. — Vol. 12. — P. 185–212.

78. Petersen S. Reaktionen Cyclischer Lactimäther mit Acylierten Hydrazinderivaten / S. Petersen, E. Tietze // *Chemische Berichte*. — 1957. — Vol. 90. — Issue 6. — P. 909–921.

79. Граник В.Г. Влияние величины цикла на свойства и реакционную способность циклических систем // *Успехи химии*. — 1982. — Т. 51. — № 2. — С. 207–238.

80. Нилов Д.Б. Изучение взаимодействия лактимных эфиров с гидразидом циануксусной кислоты / Д.Б. Нилов, В.Г. Граник // *Известия Академии Наук. Серия химическая*. — 2006. — № 9. — С. 1577–1582.

81. Азимов В.А. Производные азаиндолов. ЛШ. Новый путь синтеза 6-хлор-5-азаиндолина / В.А. Азимов, В.Г. Граник, Р.Г. Глушков, Л.Н. Яхонтов // *Химия гетероциклических соединений*. — 1978. — № 3. — С. 355–358.

82 Патент 852174 СССР, МПК<sup>3</sup> C07D 487/04, A61K 31/495. Способ получения циклоалкилтриазолов или их солей / Б. Сильвестрини, Л. Байокки; заявитель и патентообладатель: Ациенде Кимике Риуните Анджелини Франческо А.С.Р. А.Ф. С.п.А, Рим. — № 2753553/23-04; заявл. 17.04.79; опубл. 30.07.81, Бюл. №28. — 5 с.

83 Reaction between ethyl  $\omega$ -chloroalkylimidates and hydrazides / M. Bonanomi, L. Baiocchi // *Journal of Heterocyclic Chemistry*. — 1983. — Vol.20. — № 6. — P. 1657–1660.

84. Hansen P.E. Carbon-hydrogen spin-spin coupling constants / P.E. Hansen // *Progress in NMR Spectroscopy*. — 1981. — Vol. 14. — P. 175–296.

85. Васильев А.В. Взаимодействие эфиров 3-амино-5-арил-2-бензоил-5-оксопент-2-еновых кислот с гидразином / А.В. Васильев, С.В. Баранин, П.А. Беляков, В.А. Дорохов // *Известия Академии Наук. Серия химическая*. — 2006. — № 7. — С. 1175–1177.