

ВОССТАНОВЛЕНИЕ ТРИФТОРМЕТИЛСОДЕРЖАЩИХ 4-НИТРОЗО- И 4-АРИЛАЗОПИРАЗОЛОВ КАК МЕТОД СИНТЕЗА 4-АМИНО-3-ТРИФТОРМЕТИЛПИРАЗОЛОВ

© 2022 г. Н. А. Елькина^а, А. Н. Перминова^а, Н. А. Агафонова^а, Е. В. Щегольков^а, Я. В. Бургарт^а, М. Г. Первова^а, М. А. Саморукова^а, В. И. Салютин^{а,*}

^а Институт органического синтеза имени И. Я. Постовского Уральского отделения Российской академии наук, ул. С. Ковалевской/Академическая 22/20, Екатеринбург, 620108 Россия
*e-mail: saloutin@ios.uran.ru

Поступило в редакцию 14 июля 2022 г.
После доработки 5 августа 2022 г.
Принято к печати 8 августа 2022 г.

Исследованы процессы восстановления 4-нитрозо-3-трифторметилпиразолов в различных условиях. Установлено, что при их восстановлении цинком в уксусной кислоте происходит образование 4-аминопиразола в смеси с 4-бисазо- и 4-бисазоксипиразолами. Оптимальным методом синтеза 4-амино-3-трифторметилпиразолов является гидрирование 4-нитрозопиразолов под давлением (p 10 атм) в присутствии катализатора Pd/C при 50°C в этаноле в течение 5–6 ч. Показана возможность использования 4-арилазопиразолов в качестве исходных реагентов в реакциях каталитического гидрирования для получения 4-аминопиразолов.

Ключевые слова: 4-нитрозо-3-трифторметилпиразолы, 4-арилазо-3-трифторметилпиразолы, 4-амино-3-трифторметилпиразолы, восстановление

DOI: 10.31857/S0044460X22090025, **EDN:** JMXQFK

Функционализация пиразольного остова позволяет получать соединения с различной фармакологической активностью [1–5]. Одним из таких подходов является модификация аминокпиразольного структурного блока [6, 7], на основе которого созданы многие лекарственные препараты, например, пиразолоновые анальгетики-антипиретики (аминофеназон, метамизол и т. д.), ингибитор N-миристоилтрансферазы для лечения африканского трипаносомоза [8], противоопухолевый агент АТ7519, проходящий клинические испытания [9]. Среди 1,2,4,5-функционализированных 4-аминопиразолов найдены соединения с антимикробным [10], цитотоксическим [11], антидиабетическим [12] действием. 4-Аминопиразолы использовали в качестве исходных синтонов для синтеза Силденафила (Виагра®) и его производных [13] и препара-

та Формидин А [14]. Все эти сведения свидетельствуют о перспективности ядра 4-аминопиразола для различных программ поиска биоактивных веществ.

Литературные данные показывают разнообразие синтетических путей получения 4-аминопиразолов. Наиболее используемым является подход, основанный на каталитическом восстановлении 4-нитропиразолов [12, 13, 15, 16], но он требует проведения предварительного нитрования пиразолов в довольно жестких условиях. По реакции Торпа–Циглера можно получить 4-аминопиразолы, имеющие (гет)ароил- [10, 11, 17, 18] или цианогруппу [19] в положении 5. Однако этот метод требует использования труднодоступных исходных реагентов. Удобными предшественниками для

синтеза 4-аминопиразолов являются 4-нитрозопиразолы, поскольку восстановление нитрозогруппы может быть осуществлено в мягких условиях, не затрагивая другие функциональные группы [20]. Известно также несколько примеров восстановления 4-арилазопиразолов в аминопроизводные [21–24].

Фторсодержащие пиразолы, несомненно, имеют большой потенциал для использования в фармацевтической и агрохимической промышленности из-за уникальных свойств атомов фтора [25, 26]. Недавно нами было найдено, что N-незамещенные 4-аминопиразолы обладают высокой радикал-связывающей активностью в тестах ABTS, ORAC/AAPH и окислительного гемолиза эритроцитов [27]. Хлорид 1-метил-5-фенил-3-трифторметилпиразол-4-аммония показал мощную противоопухолевую активность в отношении клеток HeLa. Выраженная анальгетическая активность обнаружена для 4-амино-3-трифторметилпиразолов, имеющих фенильный фрагмент в положении 5 в тесте «горячая пластинка». Большинство полученных пиразолов обладали умеренной острой токсичностью. Кроме того, трифторметилсодержащие 4-аминопиразолы являются перспективными синтонами для разнообразных модификаций для создания новых биоактивных соединений.

В литературе до последнего времени имелось мало информации о синтезе 4-амино-3-трифторметилпиразолов. В основном, для их получения описано использование каталитического восстановления 4-нитропиразолов в различных условиях [28–31]. Однако этот подход осложняется необходимостью предварительного синтеза 4-нитропиразолов путем их обработки смесью $\text{HNO}_3\text{--H}_2\text{SO}_4$ при высокой температуре, в связи с чем процесс нитрования может протекать неселективно [28, 29]. В качестве более перспективного метода мы рассматриваем восстановление 4-нитрозопиразолов, которое осуществляют в более мягких условиях. Недавно мы осуществили синтез трифторметилсодержащих 4-аминопиразолов с использованием 4-нитрозопиразолов в качестве предшественников [27], однако сам процесс восстановления не был подробно изучен и оптимизирован. Данных о возможности использования 4-арилазо-3-трифторметилпиразолов для получения 4-аминопиразолов в литературе мы не обнаружили.

С целью поиска оптимальных условий синтеза 4-амино-3-трифторметилпиразолов и расширения их ряда нами исследованы процессы восстановления 4-нитрозо-3-трифторметилпиразолов в различных условиях, а также проверена возможность использования для этого 4-арилазо-3-трифторметилпиразолов в качестве исходных субстратов. Достоинством таких подходов является синтетическая доступность трифторметилзамещенных 4-нитрозопиразолов [27, 32, 33] и 4-арилазопиразолов [34–37], которые могут получены в результате циклизации 2-гидроксиимино- и 2-арилгидразоно-1,3-дикетонов с гидразинами.

Ранее нами было показано, что для восстановления 4-нитрозопиразолов в гидрхлориды 4-аминопиразолов можно использовать восстановительную систему $\text{SnCl}_2\text{--HCl}$, тогда как для получения 4-аминопиразолов в виде оснований использование цинка в уксусной кислоте не было столь эффективным [27]. В данной работе нами реализован поиск результативного метода получения свободных аминов.

Для этого нами изучено восстановление 4-нитрозо-5-фенил-3-(трифторметил)пиразола **1a** с 3 экв. цинка в уксусной кислоте при 25 и 50°C в течение 8 ч с отбором проб через 2 ч (схема 1). Отборные пробы были смешаны с ледяной водой, а затем экстрагированы диэтиловым эфиром, анализ экстрактов проводили методом ГЖХ и хромато-масс-спектрометрии (табл. 1). Обнаружено, что после 2 ч перемешивания реакционной массы при комнатной температуре происходит полная конверсия исходного гетероцикла **1a**, но содержание целевого аминопиразола **2a** (m/z 241 Да) составляет всего 11% (табл. 1, оп. № 1). Помимо этого, зафиксировано образование соединений **3a** и **4a**, которые имели молекулярные пики m/z 478 (86%) и 494 Да (3%). Их масса явно указывала на димеризацию исходного нитрозопиразола **1a** и соответствовала бисазопиразолу **3a** и бисазоксипиразолу **4a**. Через 4 ч наблюдалось увеличение содержания аминопиразола **2a** до 24% и уменьшение бисазопиразола **3a** до 74% (табл. 1, оп. № 2). Через 6 ч мы отметили незначительные изменения в экстракте: содержание аминопиразола **2a** понизилось до 20%, а бисазопиразола **3a** повысилось до 79% (оп. № 3), а через 8 ч проведения реакции происходит резкое снижение содержания аминопиразола **3a** до

Таблица 1. Условия восстановления 1-метил-4-нитрозо-3-(трифторметил)-5-фенилпиразола **1a** цинком в уксусной кислоте

№ опыта	Условия реакции	Содержание, % ^a		
		2a	3a	4a
1	25°C, 2 ч	11	86	3
2	25°C, 4 ч	24	74	2
3	25°C, 6 ч	20	79	1
4	25°C, 8 ч	2	97	1
5	50°C, 2 ч	1	41	58
6	50°C, 4 ч	64	17	19
7	50°C, 6 ч	42	27	31
8	50°C, 8 ч	0	42	58

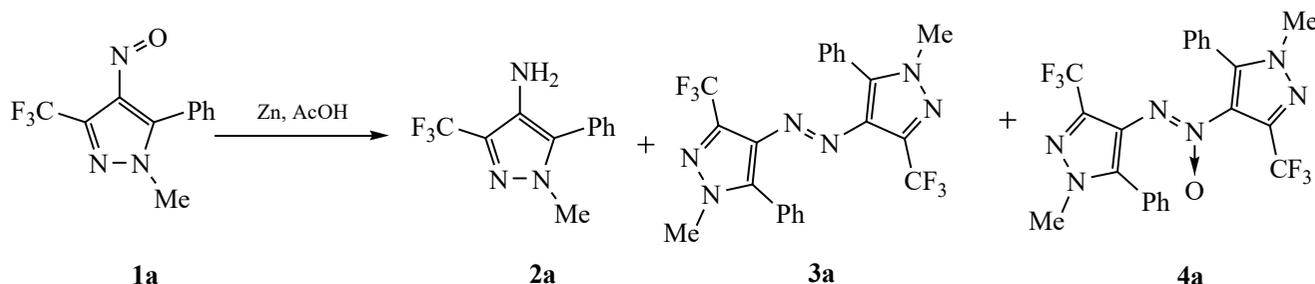
^a По данным ГЖХ-МС-анализа эфирного экстракта реакционной смеси.

2%, что привело к увеличению бисазопиразола **4a** до 97% (табл. 1, оп. № 4). При этом во всех этих случаях количество бисазоксипиразола **4a** практически не менялось (2 и 1% соответственно). При проведении реакции при нагревании до 50°C через 2 ч в органическом экстракте отобранной пробы мы фиксировали образование смеси биспиразолов **3a** и **4a** в соотношении 41:58, тогда как содержание аминопиразола **2a** составило всего 1% (табл. 1, оп. № 5). Еще через 2 ч содержание целевого продукта **2a** увеличилось до 64% (табл. 1, оп. № 6), но уже через 6 ч его количество уменьшилось до 42% (оп. № 7), через 8 ч происходило резкое снижение содержания целевого аминопиразола **2a** до 0%, а соотношение биспиразолов **3a** и **4a** на это время составило 42:58 соответственно (оп. № 8).

При кристаллизации из толуола смеси продуктов **2a** и **3a** нам удалось получить пригодные для проведения РСА монокристаллы методом простого

разделения. Проведенный кристаллографический эксперимент показал, что соединение **3a** представляет собой 4,4'-(диазендиил)бис[1-метил-3-(трифторметил)-5-фенил-1*H*-пиразол] (рис. 1), а продукт **4a** – 1,2-бис[1-метил-3-(трифторметил)-5-фенил-1*H*-пиразолил]диазенил-1-оксид (рис. 2). По данным РСА, оба соединения существуют в виде *транс*-изомеров относительно связи N=N, причем биспиразольные фрагменты обеих молекул гетероциклов **3a** и **4a** имеют практически плоское строение. Однако атомы азота N¹ и N² в соединении **3a** лежат в одной плоскости с пиразольными кольцами плоскости N⁵N⁶C¹⁴C¹⁵C¹⁶N³N⁴C¹⁸C¹⁹C²⁰ (рис. 1), в атомы азота N³ и N^{3'} в соединении **4a** выходят из плоскости N¹N²C³C⁴C⁵N^{1'}N^{2'}C^{3'}C^{4'}C^{5'} на расстояние 0,324 Å (рис. 2). Помимо этого, в обоих молекулах **3a** и **4a** фенильные кольца повернуты к пиразольным циклам под углом 61,7 и 67,7° соответственно.

Схема 1.



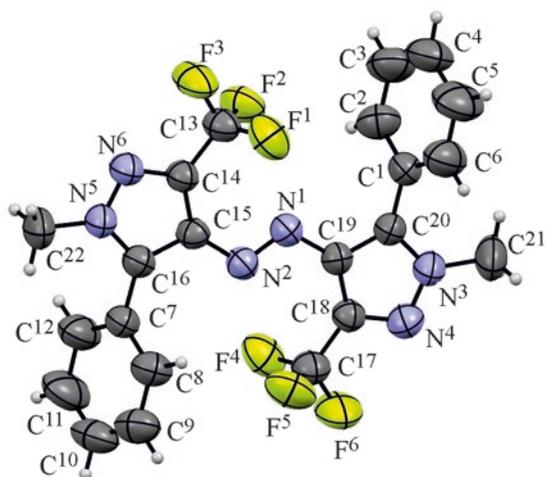


Рис. 1. Общий вид молекулы биспиразола **3a** по данным РСА.

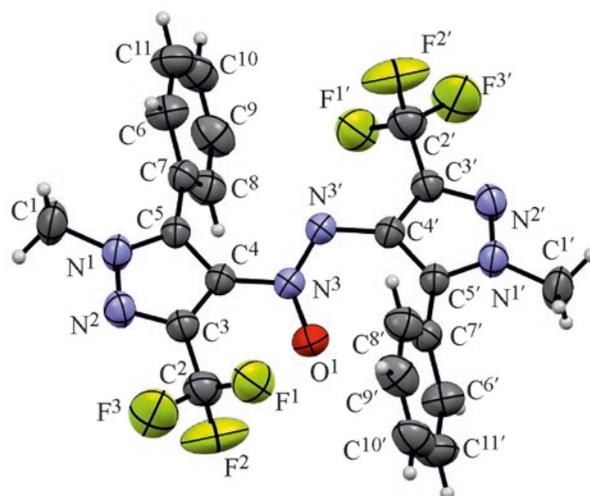


Рис. 2. Общий вид молекулы биспиразола **4a** по данным РСА.

Для бисазопиразола **3a**, выделенного в чистом виде, были записаны спектры ЯМР ^1H , ^{13}C и ^{19}F в CDCl_3 , которые показали удвоение сигналов, что указывает на присутствие в растворе *транс*- и *цис*-изомеров в соотношении 77:23.

На основе литературных данных по восстановлению нитрозосоединений [38] можно предположить, что при восстановлении 4-нитропиразола **1a** под действием цинка в уксусной кислоте первоначально образуется гидроксиламин **A**, который легко вступает в реакцию с исходным нитропи-

разолом **1a** с образованием димера **B** (схема 2). Далее интермедиат **B** может претерпевать ступенчатое восстановление в бисазоксипиразол **4a** и затем в бисазопиразол **3a**. Помимо этого, гидроксиламин **A** может претерпевать дальнейшее восстановление в амин **2a**, способный вступать во взаимодействие с нитропиразолом **1a**, образуя бисазоксипиразол **4a**, который затем восстанавливается в бисазопиразол **3a**.

Возможность образования бисазопиразолов типа **3a** показана нами при исследовании реакции

Схема 2.

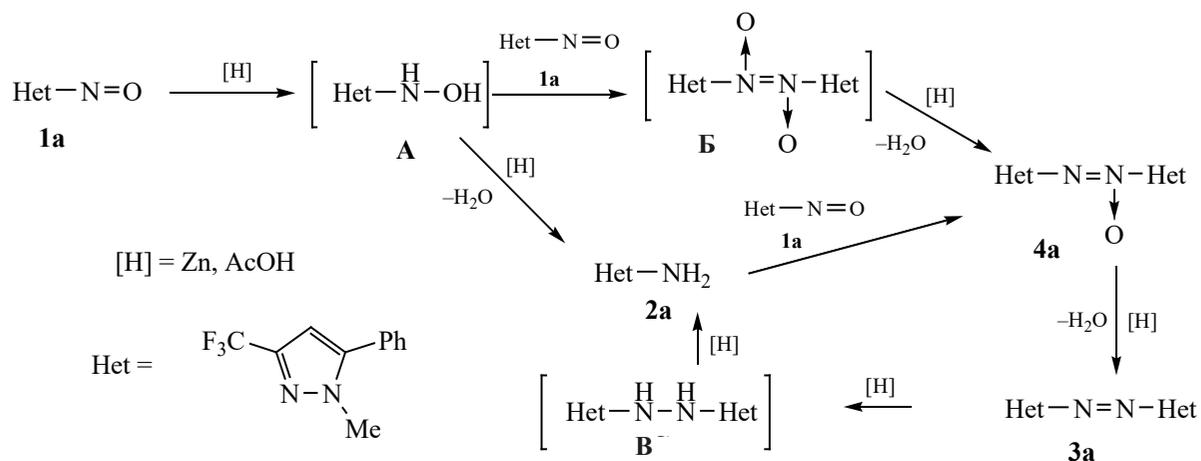


Схема 3.

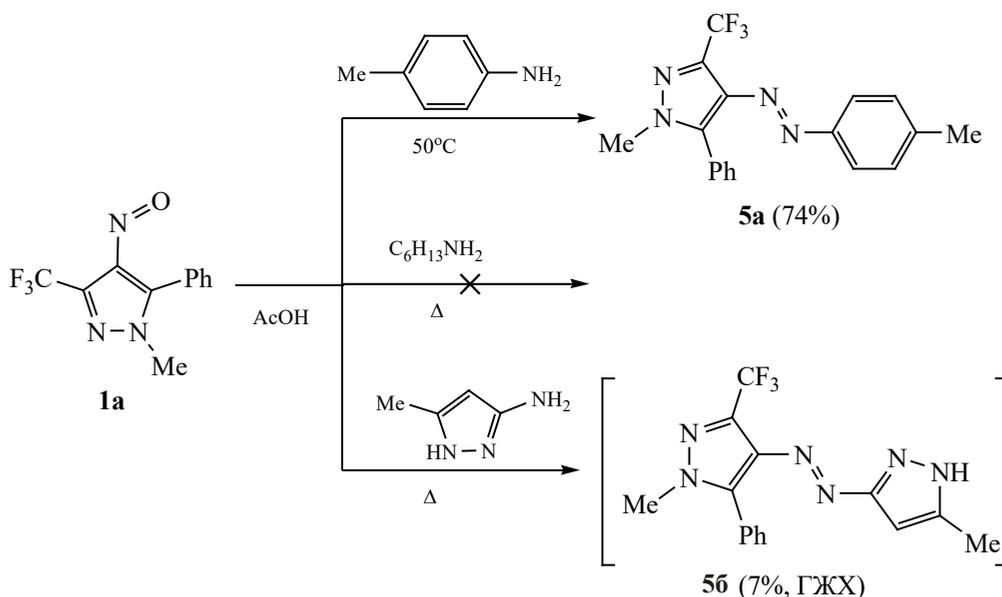
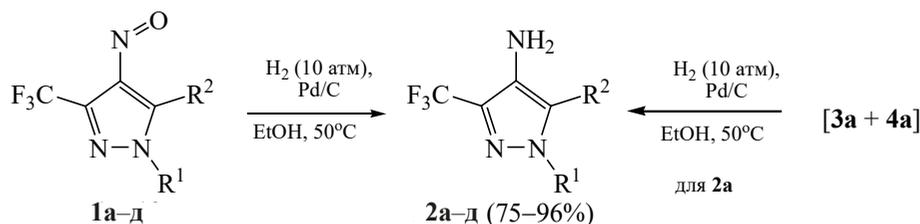


Схема 4.



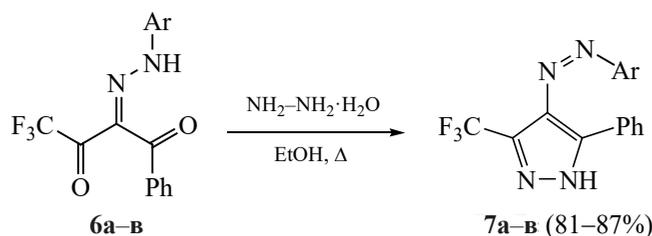
$R^1 = Me, R^2 = Ph$ (**a**), фур-2-ил (**б**); $R^1 = H, R^2 = Ph$ (**в**), тиен-2-ил (**г**), 4-Tol (**д**).

нитропиразола **1a** с аминами в уксусной кислоте. Установлено, что 4-нитрозо-3-трифторметилпиразол **1a** легко вступает в реакцию с *p*-толуидином в уксусной кислоте при нагревании с образованием 1-метил-4-(4-толилдиазенил)-3-трифторметил-5-фенил-1H-пиразола **5a** (схема 3), который был получен нами ранее взаимодействием 2-толилгидразинилиден-4,4,4-трифтор-1-фенилбутан-1,3-диона с метилгидразином [34]. При проведении реакции нитропиразола **1a** с гексиламином конверсии исходных соединений не наблюдалось, а при взаимодействии с 5-метил-1H-пиразол-3-амином даже в условиях кипячения в среде уксусной кислоты образование азопроизводного **5б** за-

фиксировано лишь в незначительном количестве (7%) с помощью ГЖ-МС.

Мы предположили, что на легкость формирования биспиразолов **3a** и **4a** при восстановлении 4-нитропиразола **1a** может оказывать влияние кислая среда, и для его исключения восстановление провели водородом под давлением (*p* 5 атм) в присутствии Pd/C в этаноле (схема 4). Однако и в этих условиях также обнаружено образование биспиразолов **3a** и **4a**. В связи с этим нами дополнительно исследована возможность восстановления этой смеси при каталитическом гидрировании до 4-амино-3-трифторметилпиразола **2a**. Для этого потребовалось увеличить давление до 10 атм и

Схема 5.



Ar = Ph (**a**), Tol (**b**), CO₂Et (**b**).

время проведения процесса и/или провести нагрев реакционной массы. Очевидно, что восстановление биспиразолов **3a** и **4a** проходит через промежуточное образование дигетарилгидразина **B** (схема 2).

В найденных оптимальных условиях при давлении 10 атм и температуре 50°C в этаноле в течение 5–6 ч нами успешно осуществлено гидрирование нитропиразолов **1b–d** (схема 4), которое позволило максимально избежать образования побочных продуктов и увеличить выход целевых соединений **2b–d** до 96%.

Поскольку нам удалось в условиях каталитического гидрирования восстановить смесь биспиразолов **3a** и **4a** в целевой аминопиразол **2a**, мы предположили, что 4-арилазопиразолы **5** также могут быть использованы для синтеза 4-аминопиразолов **2** за счет восстановления азо-связи, тем более описано восстановление нефторированных аналогов под действием дитионита натрия [21], гидразингидратом в кипящей уксусной кислоте [22], хлоридом олова в соляной кислоте [23] и цинком в уксусной кислоте [24].

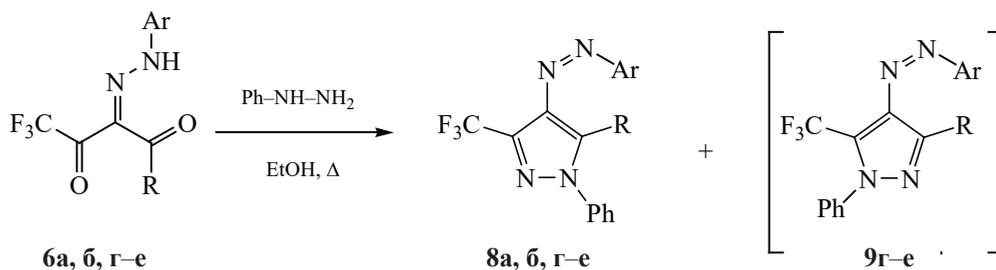
В реакцию восстановления, помимо 4-толилазопиразола **5a**, мы ввели различные NH-незамещенные и PhN-замещенные пиразолы **7** и **8**, в которых варьировался арильный заместитель при азогруппе. Отдельно отметим необходимость этого метода для получения 4-амино-3-трифторметил-1-фенилпиразолов, поскольку их альтернативный синтез из нитрозосодержащих предшественников нельзя было реализовать из-за того, что в циклизации 2-гидроксиимино-1,3-дикетонных с фенилгидразином образуются 5-гидрокси-4-ги-

дроксиимино-5-трифторметил-1-фенилпиразолины, которые нам не удалось дегидратировать и вовлечь в реакции восстановления [27, 32].

Исходные NH-незамещенные 4-арилгидразоно-3-трифторметилпиразолы **7a–b** получены по ранее описанной методике [34, 35] взаимодействием 2-арилгидразоно-1,3-дикетонных **6a–b** с гидразингидратом при нагревании в этаноле (схема 5).

Ранее нами было отмечено региоселективное образование 4-арилгидразоно-3-трифторметилпиразолов при циклизации трифторметилированных 2-арилгидразоно-1,3-дикетонных **6** с (алкил)гидразинами [34, 35]. Однако региоселективность аналогичных реакций с фенилгидразином зависит от строения исходного дикетонного субстрата. С помощью ГЖХ и хромато-масс-спектрометрии мы установили, что фенилзамещенные 2-арилгидразоно-1,3-дикетонные **6a, б** в этих реакциях образуют только один 3-CF₃-региоизомер, в результате чего синтезированы 4-(арилдiazенил)-1,5-дифенил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразолы **7a, б** (табл. 2, оп. № 1, 2). В случае же толил- и метилсодержащих 2-арилгидразоно-1,3-дикетонных **6г–e** зафиксировано образование смеси 3-CF₃-пиразолов **8г–e** и 5-CF₃-пиразолов **9г–e** с преобладанием 3-CF₃-изомеров (табл. 2, оп. № 3–5). Используя метод двойной перекристаллизации, нам удалось выделить пиразолы **8г–e** в индивидуальном виде.

Определение региоизомерного строения пиразолов **8** и **9** выполнено на основании различий в химических сдвигах атомов фтора трифторметильных групп в спектрах ЯМР ¹⁹F. Так, для 3-CF₃-изомеров **8a, б, г–e** химический сдвиг CF₃-группы в спектрах ЯМР ¹⁹F, зарегистри-

Таблица 2. Выходы продуктов реакции 2-арилгидразоно-1,3-дикетонов **6** с фенилгидразином

Опыт №	Субстрат	R	Ar	Продукт реакции ^a	
				8 (выход после очистки, %)	9
1	6a	Ph	Ph	100 (85)	0
2	6б	Ph	4-Tol	100 (86)	0
3	6г	4-Tol	Ph	66 (55)	34
4	6д	Me	Ph	67 (58)	33
5	6е	Me	4-Tol	83 (70)	17

^a Соотношение соединений в реакционной массе по данным ГЖХ-МС.

рованных в ДМСО-*d*₆, наблюдается в области 100–102 м. д., тогда как этот сигнал для 5-CF₃-изомеров **9г-е** фиксируется при 107–108 м. д. По данным ЯМР, 4-арилазопиразолы **8б, г, д** существуют в виде смеси *транс*- и *цис*-изомеров.

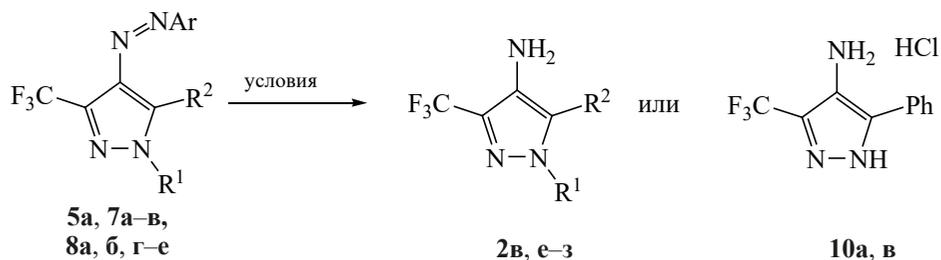
Далее нами на примере 4-фенилазопиразола **7a** опробованы различные условия восстановления (табл. 3). Установлено, что обработка пиразола **7a** дитионитом натрия или гидразингидратом при нагревании не приводит к его изменениям (оп. № 1, 2). При проведении реакции в смеси Zn–AcOH при комнатной температуре или нагревании в течение 4 ч происходит образование целевого амина **2в**, однако его выход после очистки составил всего 25–27% (оп. № 4, 5). Под действием хлорида олова(II) в концентрированной соляной кислоте пиразол **7a** превращается в гидрохлорид 4-аминопиразола **10в** (оп. № 5), который раньше нами был получен в аналогичных условиях из 4-нитропиразола с более высоким выходом (75%) [27]. Заметим, что для получения соли **10в** из арилазопиразола **7a** потребовалось провести реакцию при температуре –20°C в течение длительного времени (14 сут), тогда как для превращения нитропиразола в амин было достаточно выдержать реакционную массу в течение нескольких часов при комнатной температуре [27]. Самым эффективным

методом оказалось гидрирование пиразола **7a** под давлением при 5–7 атм в присутствии 5% Pd/C (10 мол%, оп. № 6).

При восстановлении 4-толилазо- и 4-этоксикарбонилфенилазосодержащих пиразолов **7б** и **7в** в системе SnCl₂–HCl наблюдалось уменьшение выхода гидрохлорида **10в** (табл. 3, оп. № 7, 9), а после каталитического гидрирования не удалось выделить аминопиразол **2в** из-за образования трудноразделимой смеси (оп. № 8, 10). Очевидно, это происходит из-за того, что ариламины, образующиеся при восстановлении пиразолов **7б, в**, существенно затрудняют выделение аминопиразола **2в** в отличие от превращений 4-фенилазопиразола **7a**, при которых в качестве побочного амина образуется более легко отделимый жидкий анилин.

Восстановление N-метилзамещенного 4-толил-азопиразола **5a** реализовано в обеих системах (оп. № 11, 12), но из этих реакций аминопиразол **2a** был выделен с меньшими выходами, чем из аналогичных превращений 4-нитропиразола (см. схему 4 и [27]).

N-Фенилсодержащие 4-арилазопиразолы **8a, б** не восстанавливаются системой SnCl₂–HCl (табл. 3, оп. № 13, 15), но их каталитическое гидрирование под давлением позволило получить

Таблица 3. Условия восстановления 4-арилазопиразолов **5а**, **7а–в**, **8а, б, г–е**

№ опыта	Пиразол	R ¹	R ²	Ar	Условия реакции	Амин 2 (выход, %)	Соль 10 (выход, %)
1	7а	H	Ph	Ph	Na ₂ S ₂ O ₄ , H ₂ O, 50°C, 4 ч	Нет реакции	
2	7а	H	Ph	Ph	NH ₂ -NH ₂ ·H ₂ O, EtOH, 50°C, 4 ч	Нет реакции	
3	7а	H	Ph	Ph	Zn-AcOH, 4 ч	2в (25)	–
4	7а	H	Ph	Ph	Zn-AcOH, 50°C, 4 ч	2в (27)	–
5	7а	H	Ph	Ph	SnCl ₂ ·2H ₂ O, HCl, EtOH, –20°C, 14 сут	–	10в (38)
6	7а	H	Ph	Ph	H ₂ (<i>p</i> 5–7 атм), Pd/C, EtOH, 4 ч	2в (47)	–
7	7б	H	Ph	4-Tol	SnCl ₂ ·2H ₂ O, HCl, EtOH, –20°C, 14 сут	–	10в (16)
8	7б	H	Ph	4-Tol	H ₂ (<i>p</i> 5–7 атм), Pd/C, EtOH, 4 ч	Трудноразделимая смесь продуктов	
9	7в	H	Ph	4-CO ₂ Et-C ₆ H ₄	SnCl ₂ ·2H ₂ O, HCl, EtOH, –20°C, 14 сут	–	10в (25)
10	7в	H	Ph	4-CO ₂ Et-C ₆ H ₄	H ₂ (<i>p</i> 5–7 атм), Pd/C, EtOH, 4 ч	Трудноразделимая смесь продуктов	
11	5а	Me	Ph	4-Tol	SnCl ₂ ·2H ₂ O, HCl, EtOH, –20°C, 14 сут	–	10а (21)
12	5а	Me	Ph	4-Tol	H ₂ (<i>p</i> 5–7 атм), Pd/C, EtOH, 4 ч	2а (37)	–
13	8а	Ph	Ph	Ph	SnCl ₂ ·2H ₂ O, HCl, EtOH, –20°C, 14 сут	Нет реакции	
14	8а	Ph	Ph	Ph	H ₂ (<i>p</i> 5–7 атм), Pd/C, EtOH, 4 ч	2е (53)	–
15	8б	Ph	Ph	4-Tol	SnCl ₂ ·2H ₂ O, HCl, EtOH, –20°C, 14 сут	Нет реакции	
16	8б	Ph	Ph	4-Tol	H ₂ (<i>p</i> 5–7 атм), Pd/C, EtOH, 4 ч	2е (42)	–
17	8г	Ph	4-Tol	Ph	H ₂ (<i>p</i> 5–7 атм), Pd/C, EtOH, 4 ч	2ж (45)	–
18	8д	Ph	Me	4-Tol	H ₂ (<i>p</i> 5–7 атм), Pd/C, EtOH, 4 ч	2з (48)	–
19	8е	Ph	Me	4-Tol	H ₂ (<i>p</i> 5–7 атм), Pd/C, EtOH, 4 ч	2з (40)	–

аминопиразол **2е** (оп. № 14, 16), причем его выход из 4-фенилазопиразола **8а** был выше, чем из толилсодержащего аналога **8б**. Гидрирование 4-фенилазопиразолов **8г–е** также позволило получить 4-аминопиразолы **2ж, з** (оп. № 17–19).

Таким образом, восстановление 4-арилазо-3-трифторметилпиразолов **5а, 7а–в, 8а, б, г, е** наиболее эффективно проводить водородом под давлением 5–7 атм в присутствии Pd/C в этаноле при комнатной температуре в течение 4 ч (табл. 3). Средние препаративные выходы (37–53%) 4-аминопиразолов **2а, в, е–з** в этих реакциях обусловлены сложностью их отделения от образующихся

ариламинов. Однако такой метод позволяет получить амины, которые невозможно было получить из нитропиразолов [27].

В результате выполненного исследования нами показано, что восстановление 1-метил-4-нитрозо-3-(трифторметил)-5-фенилпиразола цинком в уксусной кислоте приводит к образованию целевого амина в смеси с бисазо- и бисазоксипиразолами, соотношение которых зависит от температуры и времени проведения реакции. Оптимальными же условиями синтеза 4-амино-3-трифторметилпиразолов является каталитическое гидрирование 4-нитропиразолов в этаноле под давлением

(*p* 10 атм) при 50°C в течение 5–6 ч. Для получения 4-амино-3-трифторметилпиразолов можно использовать аналогичное восстановление 4-арил-азо-3-трифторметилпиразолов, которое хотя и протекает с меньшим выходом, но позволяет получить амины, которые невозможно синтезировать из 4-нитрозозамещенных прекурсоров. Разработка эффективного способа синтеза 4-амино-3-трифторметилпиразолов делает их доступными реагентами для дальнейших химических модификаций с целью создания на их основе новых биоактивных веществ.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры регистрировали на Фурье-спектрометре PerkinElmer Spectrum Two в интервале 4000–400 см⁻¹ с помощью приставки нарушенного полного внутреннего отражения с алмазным кристаллом. Спектры ЯМР ¹H и ¹⁹F регистрировали на спектрометре Bruker Avance^{III} 500 (рабочие частоты 500 и 470 МГц соответственно) или Bruker DRX-400 (рабочие частоты 400 и 376 МГц соответственно). Спектры ЯМР ¹³C записаны на спектрометре Bruker Avance^{III} 500 (125 МГц). Внутренний стандарт – Me₄Si (для спектров ЯМР ¹H и ¹³C) и C₆F₆ (для спектров ЯМР ¹⁹F, δ_F –162.9 м. д.). Анализ реакционных смесей выполнен на газовом хроматографе/масс-спектрометре Agilent GC 7890A MSD 5975C inert XL EI/CI с кварцевой капиллярной колонкой HP-5MS и квадрупольным масс-спектрометрическим детектором. Элементный анализ (С, Н, N) выполняли с помощью элементного анализатора PerkinElmer PE 2400 серия II CHN-O EA 1108. Температуры плавления определяли в открытых капиллярах на аппарате Stuart SMP30. Для колоночной хроматографии использовали силикагель 60 (0.063–0.2 мм) фирмы «Macherey-Nagel».

Исходные 1-метил-4-нитрозо-3-(трифторметил)-5-фенилпиразол **1a** [27] и 2-арилгидразоно-1,3-дикетоны **6a–e** [39] синтезировали по известным методикам.

4,4'-(Диазендиил)бис[1-метил-3-(трифторметил)-5-фенил-1H-пиразол] (3a). Смесь цинковой пыли (65 мг, 1 ммоль) и нитрозопиразола **1a** (85 мг, 0.33 ммоль) в ледяной уксусной кислоте (4 мл) перемешивали в течение 8 ч при комнат-

ной температуре. Реакционную массу выливали на лед, осадок отфильтровывали и промывали гексаном. Выход 95 мг (50%), желтый порошок, т. пл. 167–168 °С. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃) δ, м. д. (смесь *цис/транс*-изомеров, 23:77): 3.64 с (3H, CH₃-*транс*), 3.84 с (3H, CH₃-*цис*), 6.90–6.91 м, 7.32–7.38 и 7.40–7.48 м (10H, Ph). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ_C, м. д.: 38.03 (CH₃-*цис*), 38.06 (CH₃-*транс*), 118.20 к (CF₃-*цис*, *J* 265.0 Гц), 120.80 к (CF₃-*транс*, *J* 269.0 Гц), 127.00, 127.17, 128.14, 128.40, 128.98, 129.58, 129.65, 130.30, 132.40 к (CF₃C-*цис*, *J* 38.6 Гц), 132.58 к (CF₃C-*транс*, *J* 38.9 Гц), 134.98, 143.05. Спектр ЯМР ¹⁹F (CDCl₃), δ_F, м. д.: 99.36 (CF₃-*цис*), 100.65 (CF₃-*цис*). Найдено, %: С 55.18; Н 3.32; N 17.66. C₂₂H₁₆F₆N₆. Вычислено, %: С 55.23; Н 3.37; N 17.57.

Восстановление 4-нитрозопиразолов 1a–д или смеси соединений 3a и 4a (общая методика). Раствор 1 ммоль 4-нитрозопиразола **1a–д** или смеси соединений **3a** и **4a** в 10 мл EtOH гидрировали в присутствии 5% Pd/C (10 ммоль%) в стальном автоклаве при давлении водорода 10 атм и температуре 50°C в течение 6 ч. Твердые примеси отфильтровывали, растворитель отгоняли. Остаток перекристаллизовывали из гексана. Физико-химические характеристики соединений **2a–д** соответствуют ранее опубликованным данным [27].

1-Метил-4-[(4-метилфенил)диазенил]-3-(трифторметил)-5-фенил-1H-пиразол (5a). Смесь 1-метил-4-нитрозо-3-(трифторметил)-5-фенилпиразола **1a** (255 мг, 1 ммоль) и *n*-толуидина (107 мг, 1 ммоль) нагревали в уксусной кислоте при 50°C в течение 6 ч. После охлаждения реакционную массу выливали на лед, осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из этанола. Выход 254 мг (74%), оранжевый порошок, т. пл. 104–105°C. Спектральные характеристики соединения соответствуют ранее опубликованным данным [27].

Синтез 4-арилгидразоно-3-трифторметилпиразолов 7a–в, 8a, б, г–е (общая методика). Смесь 2-арилгидразоно-1,3-дикетона **6a–e** (2 ммоль), гидразингидрата (64 мг, 2 ммоль) или фенилгидразина (216 мг, 2 ммоль) в этаноле (15 мл) нагревали при 80°C в течение 12 ч, затем реакционную массу охлаждали до комнатной температуры и отгоняли

растворитель. Остаток очищали колоночной хроматографией (элюент – хлороформ) и затем перекристаллизацией из этанола.

3-(Трифторметил)-5-фенил-4-(фенилдиазенил)-1H-пиразол (7а). Выход 512 мг (81%), желтый порошок, т. пл. 209–210°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3235 (NH), 3122, 3075, 3045 (CH); 1605, 1568, 1488, 1472 (C=C, C=N); 1183–1131 (CF). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 7.55–7.63 м, 7.76–7.78 м и 7.96–7.98 м (10H, Ph), 14.50 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ_{C} , м. д.: 121.29 к (CF₃, J 268.0 Гц), 122.00, 127.01, 128.59, 128.90, 129.46, 129.87, 131.24, 131.42 к (CF₃C, J 39.3 Гц), 132.99, 143.37, 152.23. Спектр ЯМР ^{19}F (ДМСО- d_6): δ_{F} 101.42 м. д. Найдено, %: С 60.75; Н 3.44; N 17.68. C₁₆H₁₁F₃N₄. Вычислено, %: С 60.76; Н 3.51; N 17.71.

4-[(4-Метилфенил)диазенил]-3-(трифторметил)-5-фенил-1H-пиразол (7б). Выход 574 мг (87%), оранжевый порошок, т. пл. 226–227°C. Спектральные характеристики соединения соответствуют ранее опубликованным данным [40].

3-(Трифторметил)-5-фенил-4-[(4-этоксикарбонилфенил)диазенил]-1H-пиразол (7в). Выход 644 мг (83%), оранжевый порошок, т. пл. 192–193°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3281 (NH), 3123, 3034, 2990, 2948 (CH); 1682(C=O), 1604, 1583, 1565, 1473 (C=C, C=N); 1178–1115 (CF). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 1.35 т (3H, CH₂CH₃, J 7.1 Гц), 4.36 к (2H, CH₂CH₃, J 7.1 Гц), 7.58–7.64 м (3H, Ph), 7.86 д (2H, C₆H₄CO₂Et, J 8.5 Гц), 7.97–7.99 м (2H, Ph), 8.15 д (2H, C₆H₄CO₂Et, J 8.5 Гц), 14.62 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ_{C} , м. д.: 14.04 (CH₃), 60.98 (OCH₂), 121.20 к (CF₃, J 268.0 Гц), 122.11, 126.81, 128.77, 128.92, 130.07, 130.48, 131.34 к (CF₃C, J 37.7 Гц), 131.49, 133.05, 144.41, 154.78, 165.03. Спектр ЯМР ^{19}F (ДМСО- d_6): δ_{F} 101.19 м. д. Найдено, %: С 58.77; Н 3.79; N 14.23. C₁₉H₁₅F₃N₄O₂. Вычислено, %: С 58.76; Н 3.89; N 14.43.

1,5-Дифенил-3-(трифторметил)-4-(фенилдиазенил)-1H-пиразол (8а). Выход 666 мг (85%), желтый порошок, т. пл. 155–156°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3059 (CH); 1595, 1503, 1482, 1446 (C=C, C=N); 1188–1120 (CF). Спектр ЯМР ^1H (CDCl₃) δ , м. д.: 7.35–7.39 м, 7.41–7.46 м, 7.96–7.98 м (15H, Ph). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl₃) δ_{C} , м. д.: 121.10 к

(CF₃, J 269.1 Гц), 122.71, 125.44, 127.52, 128.29, 128.70, 129.00, 129.21, 129.49, 130.86, 131.06, 133.80 к (CF₃C, J 39.0 Гц), 135.42, 138.79, 143.21, 152.83. Спектр ЯМР ^{19}F (CDCl₃): δ_{F} 99.48 м. д. Найдено, %: С 67.16; Н 3.75; N 14.26. C₂₂H₁₅F₃N₄. Вычислено, %: С 67.34; Н 3.85; N 14.28.

1,5-Дифенил-4-[(4-метилфенил)диазенил]-3-(трифторметил)-1H-пиразол (8б). Выход 698 мг, оранжевый порошок, т. пл. 178–179°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3068, 3031, 2921, 2861 (CH); 1597, 1503, 1477, 1448 (C=C, C=N); 1193–1123 (CF). Спектр ЯМР ^1H (CDCl₃), δ , м. д. (смесь *цис/транс*-изомеров, 94:6): 2.21 с (3H, CH₃-*транс*), 2.41 с (3H, CH₃-*цис*); 6.40–6.42 м, 6.57–6.59 м, 6.82–6.84 м, 7.09–7.16 м, 7.24–7.26 м, 7.32–7.41 м, 7.67–7.70 м (13H, 2Ph + C₆H₄). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl₃), δ_{C} , м. д.: 21.50 (CH₃), 121.12 к (CF₃, J 269.1 Гц), 122.68, 125.42, 127.58, 128.24, 128.63, 129.17, 129.38, 129.63, 130.84, 133.75 к (CF₃C, J 38.9 Гц), 135.46, 138.83, 141.66, 142.81, 150.98. Спектр ЯМР ^{19}F (CDCl₃), δ_{F} , м. д.: 99.57 (CF₃-*цис*), 100.28 (CF₃-*транс*). Найдено, %: С 67.95; Н 4.15; N 13.57. C₂₃H₁₇F₃N₄. Вычислено, %: С 67.97; Н 4.22; N 13.79.

5-[4-(Метилфенил)]-3-(трифторметил)-1-фенил-4-(фенилдиазенил)-1H-пиразол (8г). Выход 446 мг (55%), желтый порошок, т. пл. 141–142°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3088, 3060, 3035, 2930 (CH); 1593, 1508, 1496, 1445 (C=C, C=N); 1183–1111 (CF). Спектр ЯМР ^1H (CDCl₃), δ , м. д. (смесь *цис/транс*-изомеров, 81:19): 2.30 с (3H, CH₃-*транс*), 2.39 с (3H, CH₃-*цис*), 6.92 д (2H, CH₃C₆H₄, J 7.0 Гц, *транс*), 7.03 д (2H, CH₃C₆H₄, J 7.0 Гц, *цис*), 7.18 д (2H, CH₃C₆H₄, J 7.2 Гц, *цис*), 7.28 д (2H, CH₃C₆H₄, J 7.2 Гц, *цис*); 7.13–7.15 м, 7.34–7.39 м, 7.43–7.48 м, 7.78–7.80 м (10H, Ph). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl₃), δ_{C} , м. д.: 21.42 (CH₃), 121.11 к (CF₃, J 269.1 Гц), 122.69, 124.46, 125.46, 128.62, 128.97, 129.03, 129.18, 130.72, 130.95, 133.57 к (CF₃C, J 39.1 Гц), 135.31, 138.91, 139.67, 143.61, 152.87. Спектр ЯМР ^{19}F (CDCl₃), δ_{F} , м. д.: 99.41 (CF₃-*цис*), 100.31 (CF₃-*транс*). Найдено, %: С 67.88; Н 4.15; N 13.79. C₂₃H₁₇F₃N₄. Вычислено, %: С 67.97; Н 4.22; N 13.79.

5-Метил-1-фенил-4-(фенилдиазенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол (8д). Выход 383 мг (58%), оранжевый порошок, т. пл. 64–65°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3065, 3046, 2937 (CH); 1596,

1556, 1540, 1504, 1494, (C=C, C=N); 1177–1119 (CF). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (смесь *цис/транс*-изомеров, 91:9): 2.59 с (3H, CH_3 -*транс*), 2.66 с (3H, CH_3 -*цис*); 7.05–7.07 м, 7.22–7.24 м, 7.37–7.39 м, 7.43–7.57 м, 7.87–7.89 м (10H, Ph). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 12.22 (CH_3), 121.18 к (CF_3 , J 269.5 Гц), 122.42, 125.50, 129.03, 129.29, 129.47, 130.84, 134.74, 136.86, 137.40 к (CF_3C , J 38.1 Гц), 138.15, 152.97. Спектр ЯМР ^{19}F (CDCl_3), δ_{F} , м. д.: 100.10 (CF_3 -*цис*), 100.21 (CF_3 -*транс*). Найдено, %: С 61.80; Н 4.02; N 16.87. $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_4$. Вычислено, %: С 61.82; Н 3.97; N 16.96.

5-Метил-4-[(4-метилфенил)диазенил]-1-фенил-3-(трифторметил)-1H-пиразол (8е). Выход 481 мг (70%), желтый порошок, т. пл. 92–93°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3066, 3038, 2990, 2929 (CH); 1600, 1505, 1493, 1454 (C=C, C=N); 1182–1129 (C—F). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 2.43 с и 2.46 с (6H, CH_3), 7.30 д (2H, C_6H_4 , J 8.3 Гц), 7.50–7.53 м (5H, Ph), 7.78 д (2H, C_6H_4 , J 8.3 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3) δ_{C} , м. д.: 12.21, 21.47, 121.21 к (CF_3 , J 269.5 Гц), 122.40, 125.50, 129.23, 129.45, 129.68, 134.76, 136.52, 137.32 к (CF_3C , J 38.1 Гц), 138.21, 141.40, 151.11. Спектр ЯМР ^{19}F (CDCl_3): δ_{F} 99.48 м. д. Найдено, %: С 62.90; Н 4.42; N 16.29. $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_4$. Вычислено, %: С 62.79; Н 4.39; N 16.27.

Восстановление 4-арилазопиразолов 7а–в, 8а, б, г–е. а. Раствор 1 ммоль 4-арилазопиразола **7** или **8** в 10 мл EtOH гидрировали в присутствии 5% Pd/C (10 ммол%) в стальном автоклаве при давлении водорода 5–7 атм и комнатной температуре в течение 4 ч. Твердые примеси отфильтровывали, растворитель отгоняли. Очистку проводили путем переосаждения водой из этанола.

б. Хлорид олова(II) дигидрат (90 мг, 4 ммоль) растворяли в концентрированной HCl (1 мл), затем охлаждали до 0°C и добавляли соответствующий 4-арилазопиразол **7** или **8** (1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин и оставляли при –20°C до образования осадка. Получившийся продукт отфильтровывали и промывали гексаном.

в. Смесь цинковой пыли (195 мг, 3 ммоль) и 4-арилазопиразола **7** или **8** (1 ммоль) в ледяной уксусной кислоте (7 мл) перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре. Реакционную мас-

су выливали на лед и экстрагировали диэтиловым эфиром. Органический слой отделяли, сушили Na_2SO_4 и упаривали. Остаток очищали колоночной хроматографией (элюент – CHCl_3).

4-Амино-1-метил-3-(трифторметил)-5-фенил-1H-пиразол (2а). Выход 89 мг (37%, по методу *a* из соединения **5а**), белый порошок, т. пл. 123–124°C (т. пл. 123–125°C [27]). Спектральные характеристики соединения соответствуют ранее опубликованным данным [27].

4-Амино-3-(трифторметил)-5-фенил-1H-пиразол (2в). Выход 57 мг (25%, по методу *b* из соединения **7а**), 107 мг (47%, по методу *a* из соединения **7а**), белый порошок, т. пл. 123–124°C (т. пл. 123–125°C [27]). Спектральные характеристики соединения соответствуют ранее опубликованным данным [27].

4-Амино-1,5-дифенил-3-(трифторметил)-1H-пиразол (2е). Выход 321 мг (53%, по методу *a* из соединения **8а**), 254 мг (42%, по методу *a* из соединения **8б**), белый порошок, т. пл. 89–90°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3425, 3351, 3222, 3066 (NH, NH_2), 1619, 1598, 1562 (C=N, C=C), 1183–1057 (CF). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 3.08 уш. с (2H, NH_2); 7.20–7.25 м, 7.27–7.30 м, 7.35–7.41 м (10H, Ph). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 122.20 к (CF_3 , J 268.7 Гц), 124.67, 126.94, 127.75, 128.61 (2C), 128.90, 129.12, 129.28, 129.61, 131.46 к (CF_3C , J 36.7 Гц), 139.34. Спектр ЯМР ^{19}F (CDCl_3), δ_{F} 100.41 м. д. Найдено, %: С 63.42; Н 3.95; N 13.94. $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{N}_3$. Вычислено, %: С 63.36; Н 3.99; N 13.86.

4-Амино-5-(4-метилфенил)-3-(трифторметил)-1-фенил-1H-пиразол (2ж). Выход 285 мг (45%, по методу *a* из соединения **8г**), белый порошок, т. пл. 68–69°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3381, 3210, 3079, 2927 (NH, NH_2), 1615, 1597, 1580 (C=N, C=C), 1165–1054 (CF). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3) δ , м. д.: 2.36 с (3H, CH_3), 3.32 с (2H, NH_2), 7.09 д (2H, C_6H_4 , J 7.9 Гц), 7.19 д (2H, C_6H_4 , J 7.9 Гц); 7.23–7.26 м и 7.27–7.30 м (5H, Ph). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 21.30 (CH_3), 122.23 к (CF_3 , J 268.7 Гц), 124.66, 125.43, 126.77, 127.66, 128.87, 129.13, 129.78, 129.83, 131.41 к (CF_3C , J 36.7 Гц), 138.64, 139.43. Спектр ЯМР ^{19}F (CDCl_3): δ_{F} 100.40 м. д. Найдено, %: С 64.22; Н 4.45; N 13.24. $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{N}_3$. Вычислено, %: С 64.35; Н 4.45; N 13.24.

4-Амино-5-метил-3-(трифторметил)-1-фенил-1*H*-пиразол (2з). Выход 231 мг (48%, по методу *a* из соединения **8д**), 193 мг (40%, по методу *a* из соединения **8е**), светло-желтое масло. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3385, 3220, 3077, 2925 (NH, NH₂), 1612, 1595, 1585 (C=N, C=C), 1167–1055 (CF). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м. д.: 2.23 с (3H, CH₃), 3.08 с (2H, NH₂); 7.40–7.43 м и 7.46–7.50 м (5H, Ph). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м. д.: 9.86 (CH₃), 122.22 к (CF₃, *J* 268.7 Гц), 124.85, 125.49, 127.50, 128.33, 129.20, 132.06 к (CF₃C, *J* 36.2 Гц), 139.15. Спектр ЯМР ¹⁹F (CDCl₃): δ _F 100.45 м. д. Найдено, %: C 54.72; H 4.21; N 14.52. C₁₁H₁₀F₃N₃. Вычислено, %: C 54.77; H 4.18; N 17.42.

1-Метил-3-(трифторметил)-5-фенил-1*H*-пиразол-4-аммонийхлорид (10а). Выход 58 мг (21%, по методу *b* из соединения **5а**), бесцветные кристаллы, т. пл. 135°C (возг.) {т. пл. 135°C (возг.) [27]}. Спектральные характеристики соединения соответствуют ранее опубликованным данным [27].

3-(Трифторметил)-5-фенил-1*H*-пиразол-4-аммонийхлорид (10в). Выход 114 мг (38%, по методу *b* из соединения **7а**), 48 мг (16%, по методу *b* из соединения **7б**), 75 мг (25%, по методу *b* из соединения **7в**), бесцветные кристаллы, т. пл. 165°C (возг.) {т. пл. 165°C (возг.) [27]}. Спектральные характеристики соединения соответствуют ранее опубликованным данным [27].

Рентгеноструктурный анализ монокристаллов соединений **3а** и **4а**, полученных кристаллизацией из толуола, выполнен на дифрактометре Xcalibur Sapphire3, оборудованном CCD-детектором [MoK α , 0.71073 Å, ω -сканирование, графитовый монохроматор, 295(2) К]. Структуры расшифрованы прямыми методами и уточнены полноматричным МНК в анизотропном приближении для всех неводородных атомов. Все атомы водорода уточнены в изотропном приближении в модели *наездника*. Расчеты проведены по комплексу программ SHELXS [41] (**3а**) или SHELXT [42] (**4а**) и SHELXL [43] с использованием приложения OLEX2 [44].

Кристаллографические данные соединения **3а**: C₂₂H₁₆F₆N₆O, *M* 494.41, пространственная группа *P*2₁/*c*, моноклинная сингония, *a* 6.4184(6), *b* 16.2485(11), *c* 10.4154(9) Å, β 91.257(8)°, *V* 1085.95(16) Å³, *Z* 2, $\mu(\text{MoK}\alpha)$ 0.133 мм⁻¹, $d_{\text{выч}}$

1.512 г/см³. Всего собрано отражений 7227 ($6.828^\circ \leq 2\theta \leq 61.942^\circ$), из них независимых 2910 (R_{int} 0.0390, R_{sigma} 0.0449). R_1 фактор 0.0585 [$I > 2\sigma(I)$] и wR_2 0.1868 (для всех данных). Полные кристаллографические параметры соединения **3а** депонированы в Кембриджском банке структурных данных (CCDC 2183294).

Кристаллографические данные соединения **4а**: C₂₂H₁₆F₆N₆, *M* 478.41, пространственная группа *P*2₁/*c*, моноклинная сингония, *a* 13.689(2), *b* 17.6895(16), *c* 9.7383(19) Å, β 107.839(19)°, *V* 2244.8(6) Å³, *Z* 4, $\mu(\text{MoK}\alpha)$ 0.123 мм⁻¹, $d_{\text{выч}}$ 1.416 г/см³. Всего собрано отражений 17566 ($7.586^\circ \leq 2\theta \leq 56.566^\circ$), из них независимых 5506 (R_{int} 0.0670, R_{sigma} 0.0884). R_1 фактор 0.0563 [$I > 2\sigma(I)$] и wR_2 0.2259 (для всех данных). Полные кристаллографические параметры соединения **4а** депонированы в Кембриджском банке структурных данных (CCDC 2183015).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Елькина Наталья Андреевна, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7365-8108>

Агафонова Наталья Анатольевна, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5372-7372>

Щегольков Евгений Вадимович, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6611-2855>

Бургарт Янина Валерьевна, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6061-2410>

Первова Марина Геннадьевна, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4620-5418>

Салоутин Виктор Иванович, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1976-7861>

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 20-33-90204) с использованием оборудования Центра коллективного пользования «Спектроскопия и анализ органических соединений».

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Pérez-Fernández R., Goya P., Elguero J. // *Arkivoc*. 2014. P. 233. doi 10.3998/ark.5550190.p008.131
2. Pizzuti L., Barschak A., Stefanello F., Farias M., Lencina C., Roesch-Ely M., Cunico W., Moura S., Pereira C. // *Curr. Org. Chem.* 2014. Vol. 18. P. 115. doi 10.2174/13852728113179990029
3. Küçükgülzel Ş.G., Şenkardeş S. // *Eur. J. Med. Chem.* 2015. Vol. 97. P. 786. doi 10.1016/j.ejmech.2014.11.059
4. Havrylyuk D., Roman O., Lesyk R. // *Eur. J. Med. Chem.* 2016. Vol. 113. P. 145. doi 10.1016/j.ejmech.2016.02.030
5. Ansari A., Ali A., Asif M., Shamsuzzaman S. // *New J. Chem.* 2017. Vol. 41. P. 16. doi 10.1039/C6NJ03181A
6. Chan B.K., Estrada A.A., Chen H., Atherall J., Baker-Glenn C., Beresford A., Burdick D.J., Chambers M., Dominguez S.L., Drummond J., Gill A., Kleinheinz T., Le Pichon C.E., Medhurst A.D., Liu X., Moffat J.G., Nash K., Searce-Levie K., Sheng Z., Shore D.G., Van de Poël H., Zhang S., Zhu H., Sweeney Z.K. // *ACS Med. Chem. Lett.* 2013. Vol. 4. P. 85. doi 10.1021/ml3003007
7. Wang T., Banerjee D., Bohnert T., Chao J., Enyedy I., Fontenot J., Guertin K., Jones H., Lin E.Y., Marcotte D., Talreja T., Van Vloten K. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2015. Vol. 25. P. 2985. doi 10.1016/j.bmcl.2015.05.028
8. Frearson J.A., Brand S., McElroy S.P., Cleghorn L.A.T., Smid O., Stojanovski L., Price H.P., Guther M.L.S., Torrie L.S., Robinson D.A., Hallyburton I., Mpanhanga C.P., Brannigan J.A., Wilkinson A.J., Hodgkinson M., Hui R., Qiu W., Raimi O.G., van Aalten D.M.F., Brenk R., Gilbert I.H., Read K.D., Fairlamb A.H., Ferguson M.A.J., Smith D.F., Wyatt P.G. // *Nature*. 2010. Vol. 464. P. 728. doi 10.1038/nature08893
9. Squires M.S., Feltell R.E., Wallis N.G., Lewis E.J., Smith D.-M., Cross D.M., Lyons J.F., Thompson N.T. // *Mol. Cancer Ther.* 2009. Vol. 8. P. 324. doi 10.1158/1535-7163.MCT-08-0890
10. El-Mekawy R.E. // *J. Heterocycl. Chem.* 2017. Vol. 54. P. 2367. doi 10.1002/jhet.2828
11. Mohamed K.S., Fadda A.A. // *Heterocycles*. 2015. Vol. 91. P. 1937. doi 10.3987/COM-15-13304
12. Degorce S.L., Boyd S., Curwen J.O., Ducray R., Halsall C.T., Jones C.D., Lach F., Lenz E.M., Pass M., Pass S., Trigwell C. // *J. Med. Chem.* 2016. Vol. 59. P. 4859. doi 10.1021/acs.jmedchem.6b00203
13. Mustazza C., Borioni A., Rodomonte A.L., Bartolomei M., Antoniella E., Di Martino P., Valvo L., Sestili I., Costantini E., Gaudiano M.C. // *J. Pharm. Biomed. Anal.* 2014. Vol. 96. P. 170. doi 10.1016/j.jpba.2014.03.038
14. Ko Y., Wang S.-A., Ogasawara Y., Ruszczycky M.W., Liu H. // *Org. Lett.* 2017. Vol. 19. P. 1426. doi 10.1021/acs.orglett.7b00355
15. Lee W., Ortwine D.F., Bergeron P., Lau K., Lin L., Malek S., Nonomiya J., Pei Z., Robarge K.D., Schmidt S., Sideris S., Lyssikatos J.P. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2013. Vol. 23. P. 5097. doi 10.1016/j.bmcl.2013.07.027
16. Montgomery J.I., Smith J.F., Tomaras A.P., Zaniewski R., McPherson C.J., McAllister L.A., Hartman-Neumann S., Arcari J.T., Lescoe M., Gutierrez J., Yuan Y., Limberakis C., Miller A.A. // *J. Antibiot.* 2015. Vol. 68. P. 361. doi 10.1038/ja.2014.163
17. Le Corre L., Tak-Tak L., Guillard A., Prestat G., Gravier-Pelletier C., Busca P. // *Org. Biomol. Chem.* 2015. Vol. 13. P. 409. doi 10.1039/C4OB01951B
18. Arkhipov A.V., Arkhipov V.V., Cossy J., Kovtunen V.O., Mykhailiuk P.K. // *Org. Lett.* 2016. Vol. 18. P. 3406. doi 10.1021/acs.orglett.6b01565
19. Khalil K.D., Al-Matar H.M. // *Molecules*. 2012. Vol. 17. P. 12225. doi 10.3390/molecules171012225
20. Devegowda V.N., Kim J.H., Han K.-C., Yang E.G., Choo H., Pae A.N., Nam G., Il Choi K. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2010. Vol. 20. P. 1630. doi 10.1016/j.bmcl.2010.01.029
21. Farnum D.G., Vates P. // *J. Am. Chem. Soc.* 1962. Vol. 84. P. 1399. doi 10.1021/ja00867a013
22. Rollas S., Ergenc N., Oral B., Kaymakcioglu B.K., Ozaltin E.A. // *J. Fac. Pharm. Istanbul Univ.* 2005. Vol. 38. P. 71.
23. Moszczynski-Petkowski R., Bojarski L., Majer J., Wieczorek M., Dubiel K., Lamparska-Przybysz M. *Pat. WO 2014024125 (2014)*.
24. Deeb A., Yassine F., Aouf N., Shehta W. // *Int. J. Chem. Tech Res.* 2014. Vol. 6. P. 719.
25. Kaur K., Kumar V., Gupta G.K. // *J. Fluor. Chem.* 2015. Vol. 178. P. 306. doi 10.1016/j.jfluchem.2015.08.015
26. Sloop J.C., Holder C., Henary M. // *Eur. J. Org. Chem.* 2015. P. 3405. doi 10.1002/ejoc.201500258
27. Burgart Y.V., Agafonova N.A., Shchegolkov E. V., Krasnykh O.P., Kushch S.O., Evstigneeva N.P., Gerasimova N.A., Maslova V.V., Triandaflova G.A., Solodnikov S.Y., Ulitko M.V., Makhaeva G.F., Rudakova E.V., Borisevich S.S., Zilberberg N.V., Kungurov N.V., Saloutin V.I., Chupakhin O.N. // *Eur. J. Med. Chem.* 2020. Vol. 208. 112768. doi 10.1016/j.ejmech.2020.112768
28. Maspéro A., Giovenzana G.B., Monticelli D., Tagliapietra S., Palmisano G., Penoni A. // *J. Fluor. Chem.* 2012. Vol. 139. P. 53. doi 10.1016/j.jfluchem.2012.04.003
29. Schmitt E., Panossian A., Vors J.-P., Funke C., Lui N., Pazenok S., Leroux F.R. // *Chem. Eur. J.* 2016. Vol. 22. P. 11239. doi 10.1002/chem.201601621
30. Siebeneicher H., Cleve A., Rehwinkel H., Neuhaus R., Heisler I., Müller T., Bauser M., Buchmann B. //

- ChemMedChem. 2016. Vol. 11. P. 2261. doi 10.1002/cmcd.201600276
31. Li Y.-L., Fevig J.M., Cacciola J., Buriak J., Rossi K.A., Jona J., Knabb R.M., Luettgen J.M., Wong P.C., Bai S.A., Wexler R.R., Lam P.Y.S. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2006. Vol. 16. P. 5176. doi 10.1016/j.bmcl.2006.07.002
32. Худина О.Г., Бургарт Я.В., Салоутин В.И., Кравченко М.А. // *Изв. АН. Сер. хим.* 2010. С. 1917; *Khudina O.G., Burgart Y.V., Saloutin V.I., Kravchenko M.A.* // *Russ. Chem. Bull.* 2010. Vol. 59. P. 1967. doi 10.1007/s11172-010-0341-7
33. Агафонова Н.А., Бургарт Я.В., Герасимова Н.А., Евстигнеева Н.П., Салоутин В.И. // *Изв. АН. Сер. хим.* 2021. С. 1135; *Agafonova N.A., Burgart Y.V., Gerasimova N.A., Evstigneeva N.P., Saloutin V.I.* // *Russ. Chem. Bull.* 2021. Vol. 70. P. 1135. doi 10.1007/s11172-021-3195-2
34. Щегольков Е.В., Бургарт Я.В., Худина О.Г., Салоутин В.И., Чуахин О.Н. // *Изв. АН. Сер. хим.* 2004. С. 2478; *Shchegol'kov E.V., Burgart Y.V., Khudina O.G., Saloutin V.I., Chupakhin O.N.* // *Russ. Chem. Bull.* 2004. Vol. 53. P. 2584. doi 10.1007/s11172-005-0158-y
35. *Khudina O.G., Shchegol'kov E.V., Burgart Y.V., Kodess M.I., Kazheva O.N., Chekhlov A.N., Shilov G.V., Dyachenko O.A., Saloutin V.I., Chupakhin O.N.* // *J. Fluor. Chem.* 2005. Vol. 126. P. 1230. doi 10.1016/j.jfluchem.2005.06.001
36. Политанская Л.В., Селиванова Г.А., Пантелеева Е.В., Третьяков Е.В., Платонов В.Е., Никульшин П.В., Виноградов А.С., Зонов Я.В., Карпов В.М., Меженкова Т.В., Васильев А.В., Колдобский А.Б., Шилова О.С., Морозова С.М., Бургарт Я.В., Щегольков Е.В., Салоутин В.И., Соколо В.Б., Аксиненко А.Ю., Ненайденко В.Г., Москалик М.Ю., Астахова В.В., Шаинян Б.А., Таболин А.А., Иоффе С.Л., Музалевский В.М., Баленкова Е.С., Шастин А.В., Тютюнов А.А., Бойко В.Э., Игумнов С.М., Дильман А.Д., Адонин Н.Ю., Бардин В.В., Масоуд С.М., Воробьева Д.В., Осипов С.Н., Носова Э.В., Липунова Г.Н., Чарушин В.Н., Прима Д.О., Макаров А.Г., Зибарев А.В., Трофимов Б.А., Собенина Л.Н., Беляева К.В., Сосновских В.Я., Обыденнов Д.Л., Усачев С.А. // *Усп. хим.* 2019. Т. 88. С. 425; *Politanskaya L.V., Selivanova G.A., Panteleeva E.V., Tretyakov E.V., Platonov V.E., Nikul'shin P.V., Vinogradov A.S., Zonov Y.V., Karpov V.M., Mezhenkova T.V., Vasilyev A.V., Koldobskii A.B., Shilova O.S., Morozova S.M., Burgart Y.V., Shchegolkov E.V., Saloutin V.I., Sokolov V.B., Aksinenko A.Y., Nenajdenko V.G., Moskalik M.Y., Astakhova V.V., Shainyan B.A., Tabolin A.A., Ioffe S.L., Muzalevskiy V.M., Balenkova E.S., Shastin A.V., Tyutyunov A.A., Boiko V.E., Igumnov S.M., Dilman A.D., Adonin N.Y., Bardin V.V., Masoud S.M., Vorobyeva D. V., Osipov S.N., Nosova E.V., Lipunova G.N., Charushin V.N., Prima D.O., Makarov A.G., Zibarev A.V., Trofimov B.A., Sobenina L.N., Belyaeva K.V., Sosnovskikh V.Y., Obydenov D.L., Usachev S.A.* // *Russ. Chem. Rev.* 2019. Vol. 88. P. 425. doi 10.1070/RCR4871
37. Худина О.Г., Иванова А.Е., Бургарт Я.В., Герасимова Н.А., Евстигнеева Н.П., Салоутин В.И. // *Изв. АН. Сер. хим.* 2021. С. 1124; *Khudina O.G., Ivanova A.E., Burgart Y. V., Gerasimova N.A., Evstigneeva N.P., Saloutin V.I.* // *Russ. Chem. Bull.* 2021 Vol. 70. P. 1124. doi 10.1007/s11172-021-3193-4
38. *The chemistry of nitro and nitroso groups* / Ed. H. Feuer. New York: Interscience Publ., 1969. Pt 1.
39. *Makhaeva G.F., Lushchekina S.V., Boltneva N.P., Serebryakova O.G., Kovaleva N.V., Rudakova E.V., Elkina N.A., Shchegolkov E.V., Burgart Y.V., Stupina T.S., Terentiev A.A., Radchenko E.V., Palyulin V.A., Saloutin V.I., Bachurin S.O., Richardson R.J.* // *Eur. J. Med. Chem.* 2021. Vol. 218. 113385. doi 10.1016/j.ejmech.2021.113385
40. *Ivanova A.E., Burgart Y.V., Saloutin V.I.* // *Mendeleev Commun.* 2016. Vol. 26. P. 106. doi 10.1016/j.mencom.2016.03.006
41. *Sheldrick G.M.* // *Acta Crystallogr. (A).* 2008. Vol. 64. P. 112. doi 10.1107/S0108767307043930
42. *Sheldrick G.M.* // *Acta Crystallogr. (A).* 2015. Vol. 71. P. 3. doi 10.1107/S2053273314026370
43. *Sheldrick G.M.* // *Acta Crystallogr. (C).* 2015. Vol. 71. P. 3. doi 10.1107/S2053229614024218
44. *Dolomanov O.V., Bourhis L.J., Gildea R.J., Howard J.A.K., Puschmann H.* // *J. Appl. Crystallogr.* 2009. Vol. 42. P. 339. doi 10.1107/S0021889808042726

Reduction of Trifluoromethyl-Containing 4-Nitroso- and 4-Arylazopyrazoles As Method for 4-Amino-3-Trifluoromethylpyrazoles Synthesis

N. A. Elkina^a, A. N. Perminova^a, N. A. Agafonova^a, E. V. Shchegolkov^a, Ya. V. Burgart^a, M. G. Pervova^a, M. A. Samorukova^a, and V. I. Saloutin^{a,*}

^a Postovsky Institute of Organic Synthesis, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Yekaterinburg, 620990 Russia
*e-mail: saloutin@ios.uran.ru

Received July 14, 2022; revised August 5, 2022; accepted August 8, 2022

The reduction processes of 4-nitroso-3-trifluoromethylpyrazoles under the various conditions were investigated. It was found that their reduction by zinc in acetic acid led to 4-aminopyrazole with a mixture of 4-bisazo- and 4-bisazoxy-pyrazoles. The optimal conditions for the synthesis of 4-amino-3-trifluoromethylpyrazoles were hydrogenation of 4-nitrosopyrazoles under pressure (p 10 atm) in the presence of Pd/C catalyst at 50°C in ethanol for 5–6 h. The possibility of using 4-arylazopyrazoles as starting reagents in catalytic hydrogenation reactions to obtain 4-aminopyrazoles was shown.

Keywords: 4-nitroso-3-trifluoromethylpyrazoles, 4-arylazo-3-trifluoromethylpyrazoles, 4-amino-3-trifluoromethylpyrazoles, reduction