

Санкт-Петербургский Государственный Университет

Институт химии

Выпускная квалификационная работа

**Синтез и превращения азотистых производных
4-ацил-5-алкоксиизоксазола**

Студента 4 курса

Программы подготовки

020100 «Химия»

В.К. Иванова

Научные руководители:

доктор химических наук,

профессор А.Ф. Хлебников

кандидат химических наук

Е.Е. Галенко

Санкт-Петербург–2017

Оглавление

1 Введение.....	3
2 Обзор литературы	5
2.1 Синтез производных <i>N</i> -амино-1 <i>H</i> -пиразола.....	5
2.1.1 Электрофильное <i>N</i> -аминирование 1 <i>H</i> -пиразола	5
2.1.2 Модификация гетероциклов.....	8
2.1.3 Гетероциклизация как способ получения <i>N</i> -аминоиндазолов	9
2.2 Синтетическое применение <i>N</i> -аминопиразолов.....	12
2.2.1 Окислительная перегруппировка <i>N</i> -аминопиразолов в синтезе 1,2,3-триазинов	12
2.2.2 Другие реакции <i>N</i> -аминопиразолов.....	16
3 Обсуждение результатов	19
3.1 Синтез исходных соединений.....	19
3.2 Синтез гидразонов.....	19
3.3 Изомеризация гидразонов 4-ацилизоксазолов в аминопиразолы.....	23
4 Экспериментальная часть.....	28
4.1 Материалы и оборудование	28
4.2 Синтез 3-замещенныхизоксазол-5(4 <i>H</i>)-онов 2	29
4.3 Синтез 4-ацил-3- замещенныхизоксазол-5(4 <i>H</i>)-онов 3	30
4.4 Синтез 4-ацил-3- замещенных-5-метоксиизоксазолов 4	32
4.5 Синтез гидразонов 5.....	35
4.6 Изомеризация гидразонов 5	40
5 Результаты и выводы	45
6 Список литературы	46
ПРИЛОЖЕНИЕ	50

1 Введение

Многие лекарственные средства, в том числе наиболее продаваемые, представляют собой разнообразные производные гетероциклов, входящих в список так называемых привилегированных структур медицинской химии. К таким структурам относится и пиразол, пятичленный гетероцикл, содержащий два связанных между собой атома азота. Производные *N*-аминопиразола, в частности, проявляют антипротозойную активность [1,2], а также запатентованы в качестве средств для лечения депрессии [3,4] и сердечной недостаточности [4]. Помимо биологической активности, производные *N*-аминопиразола представляют интерес в качестве лигандов для получения новых комплексов металлов [5] и красителей [6]. *N*-Аминопиразолы широко применяются в синтетической практике для получения разнообразных азотсодержащих гетероциклов [7]. Основным методом получения *N*-аминопиразолов являются электрофильное аминирование атома азота пиразолов. Реже применяются рециклизации гидразинил-замещенных изоксазолов, гетероциклизации с участием азидов, восстановление нитропроизводных [8]. Так, термическая изомеризация изоксазол-5-илгидразинов (I) дает 1-аминопиразолин-5-оны [9]. Фотохимические изомеризации изоксазолопиридинов [10,17] и изоксазолопиридазинов [12], содержащих гидразинильный заместитель в азиновом кольце дают с невысокими выходами производные *N*-аминопиразола, конденсированные с соответствующим азином. Каталитические трансформации изоксазолов ведущие к образованию производных *N*-аминопиразола неизвестны.

В нашей лаборатории проводятся исследования, направленные на разработку новых каталитических методов синтеза азотсодержащих гетероциклических соединений. Особый интерес представляют реакции изомеризации, как 100% атом-экономные реакции, легко доступных гетероциклических соединений в менее доступные. В связи с этим в настоящей работе была поставлена цель разработать метод синтеза производных *N*-амино-1*H*-пиразола на основе каталитической изомеризации гидразонов 4-ацилизоксазола. Для достижения поставленной цели были поставлены и решены следующие задачи:

- 1) синтез 4-ацилизоксазолов;
- 2) нахождение условий получения гидразонов из 4-ацилизоксазолов, синтез гидразонов и установление их строения;

3) исследование изомеризации гидразонов 4-ацилизоксазолов, включающее поиск оптимальных условий и катализаторов, а также доказательство строения продуктов реакций.

Работа, изложенная на 52 листах, построена по классической схеме из введения, обзора литературы, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, библиографического списка и приложения. Работа содержит 5 рисунков, 3 таблицы и 47 схем. Библиографический список включает 69 наименований.

Работа выполнена при финансовой поддержке Санкт-Петербургского государственного университета (грант № 12.38.217.2015) и РФФИ (грант № 16-13-10036).

Автор благодарит Ресурсные центры Магнитно-резонансных методов исследования, Методов анализа состава вещества и Рентгенодифракционных методов исследований Научного парка Санкт-Петербургского государственного университета.

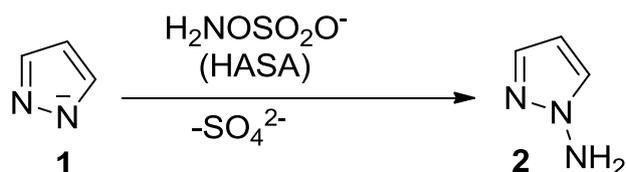
2 Обзор литературы

2.1 Синтез производных *N*-амино-1*H*-пиразола

2.1.1 Электрофильное *N*-аминирование 1*H*-пиразола

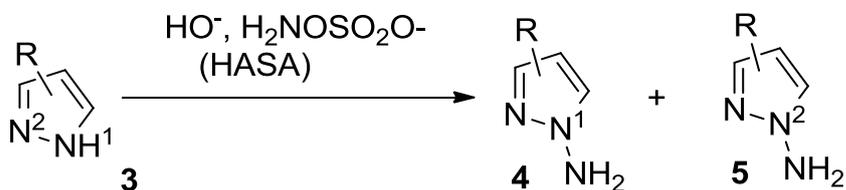
Основным способом получения *N*-аминопиразолов является прямое аминирование пиразола. Было показано [7], что различные *O*-ацилированные гидросиламины способны эффективно аминировать 1*H*-пиразолы по атому азота. Гидросиламин *O*-сульфат (HASA) является наиболее часто используемым электрофильным агентом для пиразолов [13-17]. Для повышения нуклеофильности атома азота пиразольного фрагмента **1** реакция проводится в присутствии различных оснований, чаще всего щелочей. Естественно, что реакция не протекает, если пиразол не может существовать в NH-форме.

Схема 1



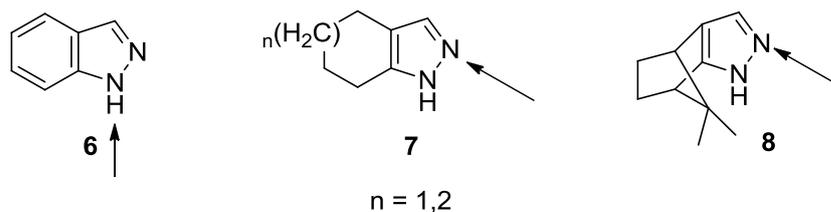
За редким исключением, наиболее часто встречающейся проблемой такой реакции является низкая региоселективность аминирования в несимметрично замещённых пиразолах **3**. Чаще всего, в результате реакции образуется смесь двух *N*-аминопиразолов **4** и **5** [14,16,18,19]. Общий выход таких реакций варьируется в широких пределах в зависимости от субстрата.

Схема 2



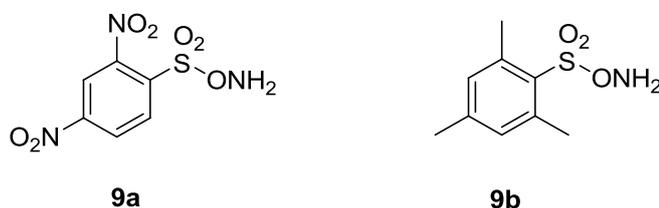
В некоторых случаях благодаря особенностям структуры исходного субстрата удастся добиться более высокой селективности. Высокая региоселективность аминирования в положение 1 наблюдается, например, для индазола **6** и конденсированных пиразолов **7**, **8** [7]. В последних двух случаях, выход реакции составляет порядка 70%.

Схема 3



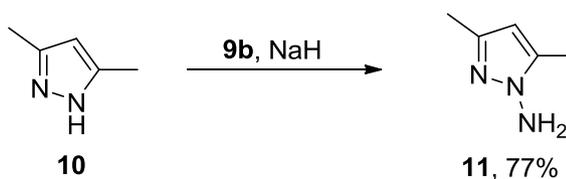
Другими используемыми сульфокислотами для аминирования являются *O*-(2,4-динитрофенилсульфонил)гидроксиламин **9a** [7] и *O*-(2,4,6-триметилфенилсульфонил)гидроксиламин **9b** [20]. Основанием в данных случаях обычно служит гидрид натрия.

Схема 4

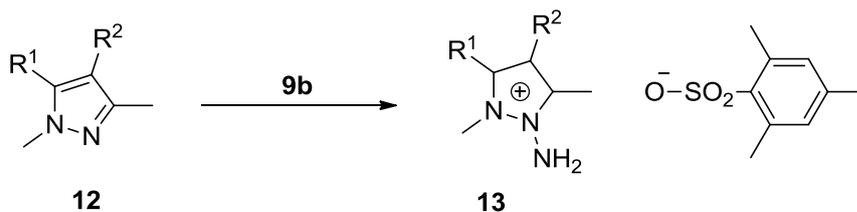


В литературе [20] отмечается низкая селективность аминирования с помощью **9b** несимметрично замещённых пиразолов, выходы же остальных аминопиразолов составляют выше 50%.

Схема 5



В статье японских учёных подчеркивается высокая активность этого гидроксиламина. Она оказывается настолько высокой, что позволяет аминировать *N*-метилпроизводные **12** с образованием пиразолиевых солей **13** с количественным выходом [21].



a) $\text{R}^1 + \text{R}^2 = -(\text{CH}=\text{CH})_2-$; b) $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{Me}$; c) $\text{R}^1 = \text{Me}$, $\text{R}^2 = \text{H}$

Другими аминирующими агентами для синтеза *N*-аминопиразолов могут служить производные бензойных кислот **16**. Описано их применение для аминирования соединения **14**. Основанием в данном случае служил *трет*-бутилат калия [22].

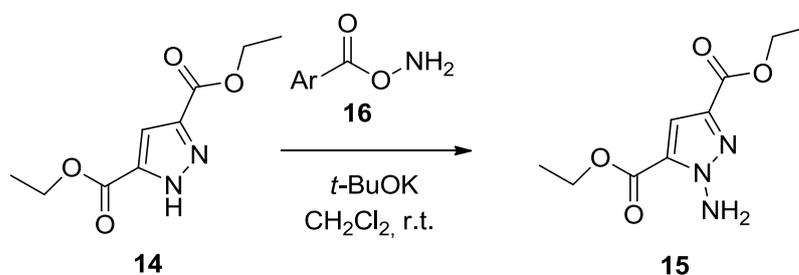
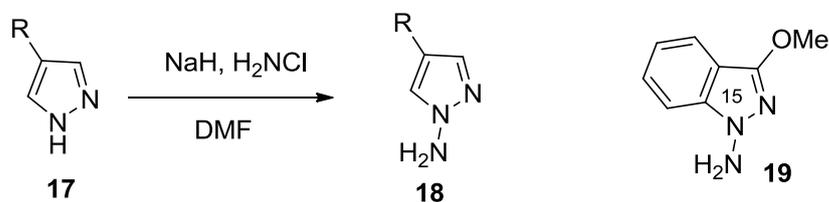


Схема 17

Различные *1H*-пиразолы, содержащие в 4-м положении электронодонорные заместители **17** могут быть проаминированы хлорамином, получаемым *in situ* из водного аммиака и гипохлорита натрия [23,24]. Реакцию с хлорамином проводят в присутствии гидроксида натрия в диметилформамиде. В результате получают *N*-амино-*1H*-пиразолы **18** с хорошими выходами. Данный способ аминирования был применен для введения меченного атома ^{15}N в индазол **19**.



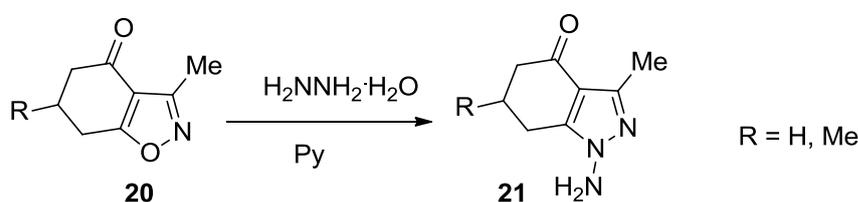
18: R = OMe, 56%; R = NHAc, 62%; R = SMe, 74%;
R = CO₂Me, 88%.

Схема 18

2.1.2 Модификация гетероциклов

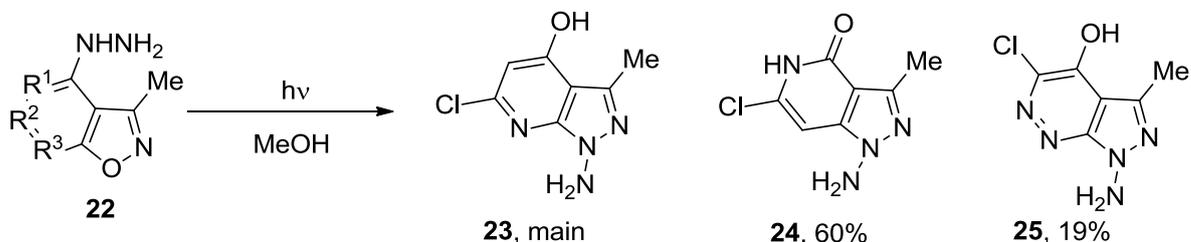
Изоксазольное кольцо, ввиду наличия слабой N-O связи, может служить полезным предшественником для построения различных гетероциклических систем [25-27]. Одним из часто применимых реагентов для получения *N*-аминопиразолов из изоксазолов реагентом является гидразин. Описан способ получения соединений **21** из изоксазолов **20** с применением гидразина в пиридине. Утверждается, что соединения **21** образуются с хорошими выходами, а присутствующая в структуре кетогруппа остаётся при этом незатронутой [28].

Схема 19



Известны фотохимические превращения с участием изоксазолов **22**. Реакция была применена во внутримолекулярном варианте, в результате чего были выделены бензоконденсированные *N*-аминопиразолы **23** [10-12]

Схема 20

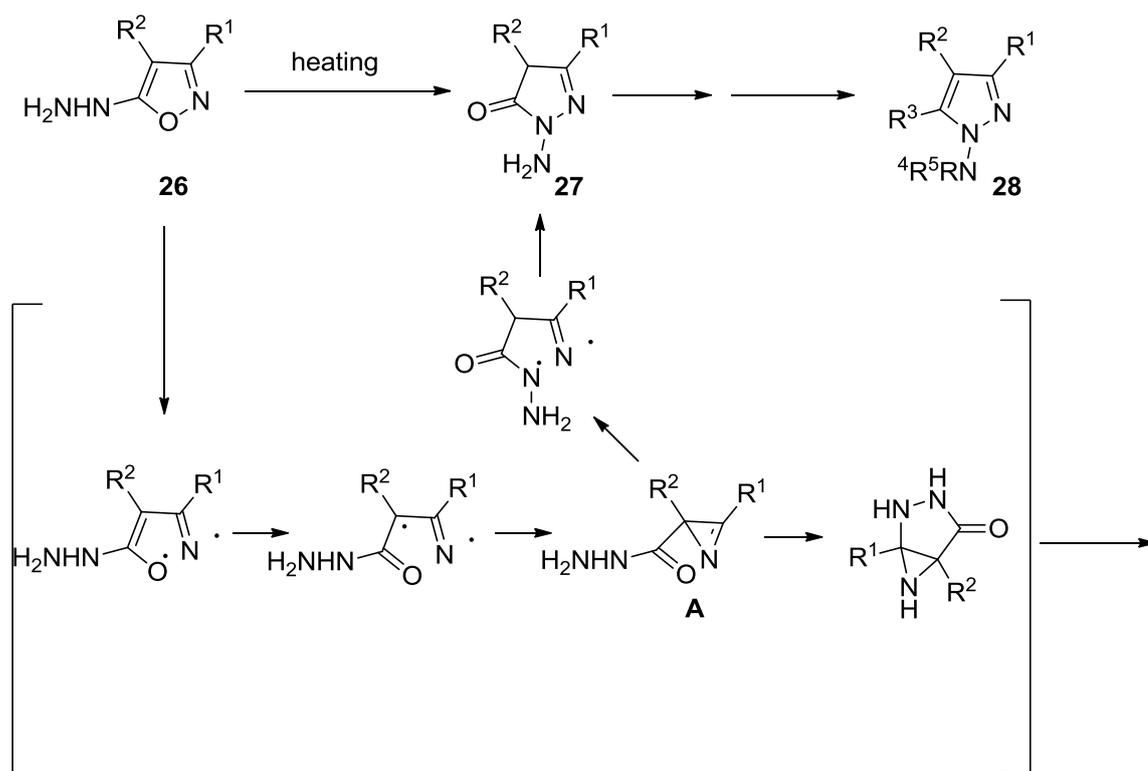


20: a) R¹ = N, R² = C-Cl, R³ = CH; b) R¹ = CH, R² = C-Cl, R³ = N; c) R¹ = R² = N; R³ = C-Cl

N-Аминопиразолы **28** были получены последовательностью реакций **26**→**28**. Первая стадия данного процесса подразумевала термическую перегруппировку 5-гидразинизоксазолов **26**. Последующие реакции позволяют получать производные *N*-аминопиразолов. Предложен радикальный механизм превращения, происходящего при перегруппировке 5-гидразинизоксазолов, объясняющий не только образование целевого продукта **27**, но и побочных веществ. Данный радикальный механизм, по мнению авторов, основан на гомолитическом разрыве связи N-O изоксазола с последующим образованием азирина **A**, который путём

раскрытия C-N связи с последующей циклизацией, способен давать продукты **27**, либо вследствие внутримолекулярной нуклеофильной атаки по C=N-связи другие продукты. Несмотря на возможность образования побочных продуктов, выход пиразолинонов **27** обычно выше 70%, что позволяет использовать такой метод как препаративный [9,29, 30].

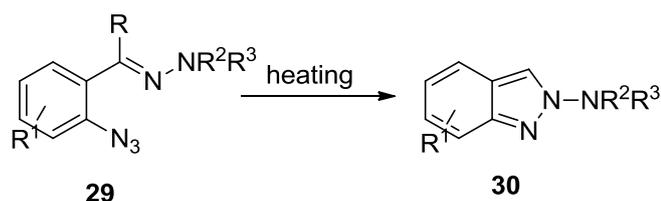
Схема 21



2.1.3 Гетероциклизация как способ получения *N*-аминоиндазолов

N-Аминоиндазолы, бензоконденсированные пиразолы, а так же их гетероциклические аналоги, обычно получают реакцией гетероциклизации. Наиболее важное место среди таких реакций занимают термические внутримолекулярные циклизации гидразонов *орто*-азидобензальдегидов и кетонов. Общий принцип иллюстрирован на схеме 22.

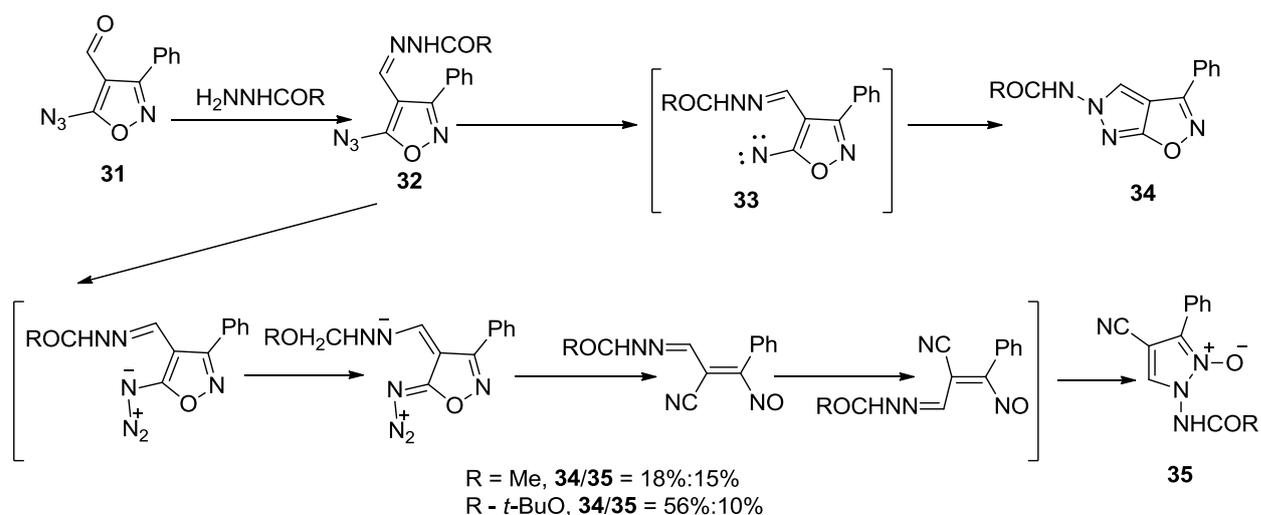
Схема 22



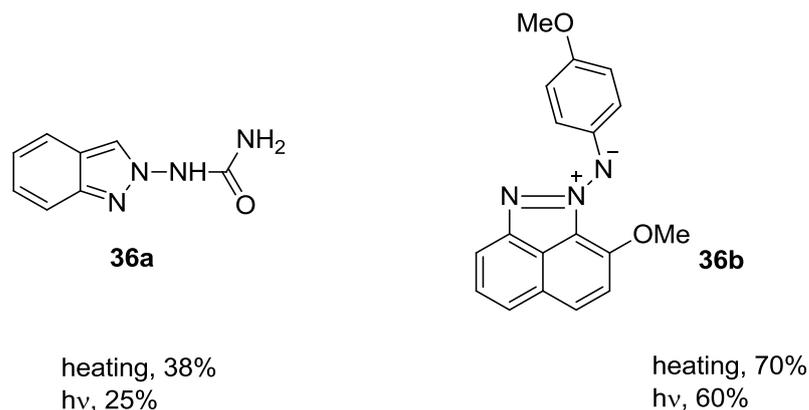
В литературе указывается, что термическая перегруппировка различных замещённых азидов **29** легко протекает при различных температурных режимах (от 80 до 145 °С), что зависит от исходного субстрата, с высокими выходами с образование соединений **30** [31, 32].

5-Азидо-4-карбоимино-3-фенилизоксазолы **32**, полученные из соответствующих карбальдегидов **31** в различных условиях в зависимости от заместителей, могут вступать во внутримолекулярную реакцию, в результате которой были выделены пары *N*-оксидпиразол/пирразолоизоксазол **35** и **34**. Авторы предполагают, что продукт **34** получают вследствие элиминирования азота на первой стадии с последующей циклизацией промежуточно образующегося нитрена **33**. С другой стороны, продукт **35** появляется вследствие раскрытия изоксазольного цикла с параллельным элиминированием азота с последующей циклизацией промежуточного ациклического продукта [33].

Схема 23

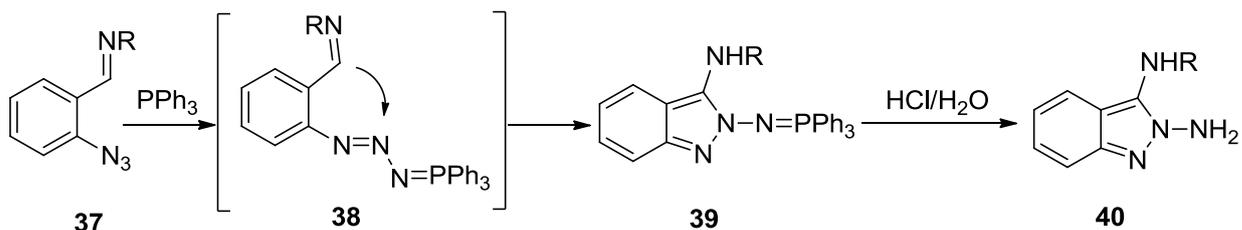


Наряду с термическим синтезом *N*-аминопиразолов **36** из соответствующих производных азидобензальдегидов, может быть применен и фотохимический способ при облучении ртутной лампой [34, 35]. Стоит отметить, что выходы продуктов при этом сопоставимы.



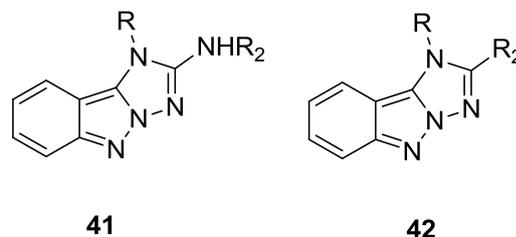
Описан способ получения *N*-аминопиразолов **40** из *o*-азидобензальдиминов **37** при действии различных фосфинов [36, 22]. При этом в реакцию, по мнению авторов, вступает образующийся в мягких условиях иминофосфоран **39**. Последняя стадия процесса, приводящая к целевым соединениям **40**, подразумевает гидролиз **39**.

Схема 25



Авторы утверждают, что соединения **39** могут служить предшественниками для поликонденсированных гетероциклических соединений **41** и **42** при конденсации с изоцианатами и реакции с ацилхлоридами с последующим гидролизом соответственно.

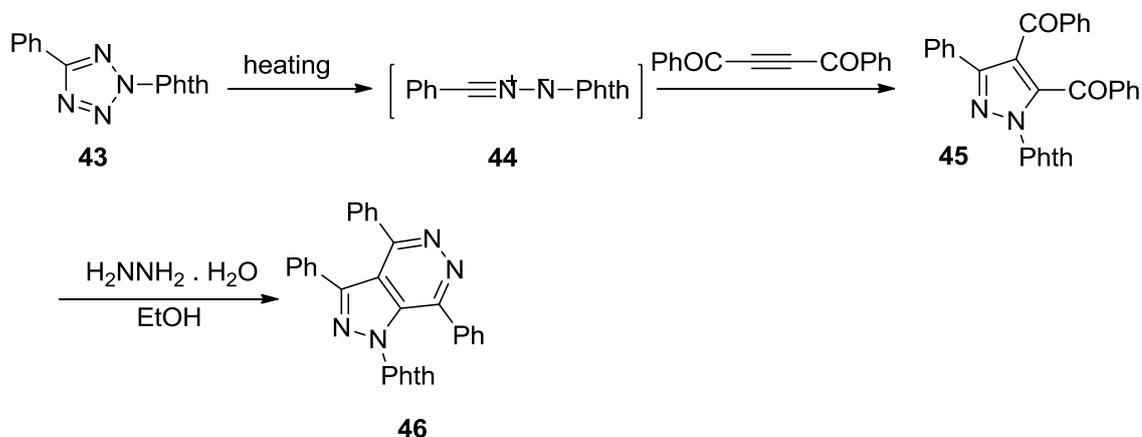
Схема 26



N-Фталимидобензонитрилы **44**, полученные *in situ* разложением 2-фталимидо-5-фенилтетразола **43**, вступают в реакцию с различными олефинами и ацетиленами. В результате чего образуются *N*-фталимидзамещённые пиразолы **45** с

достаточно высокими выходами. После параллельно протекающих реакций конденсации и снятия фталимида образуется пиразолопиридазин **46** [37].

Схема 27

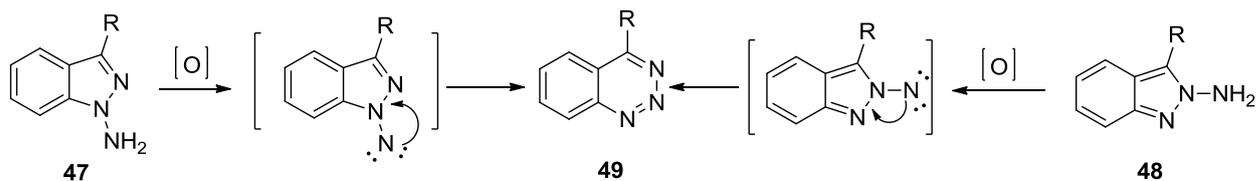


Существуют и другие способы получения *N*-аминопиразолов [7], среди которых и восстановление *N*-нитропроизводных пиразолов, однако последние реакции достаточно редки. Известно, что такое восстановление должно протекать в мягких условиях и может быть осуществлено при воздействии LiAlH_4 [8].

2.2 Синтетическое применение *N*-аминопиразолов

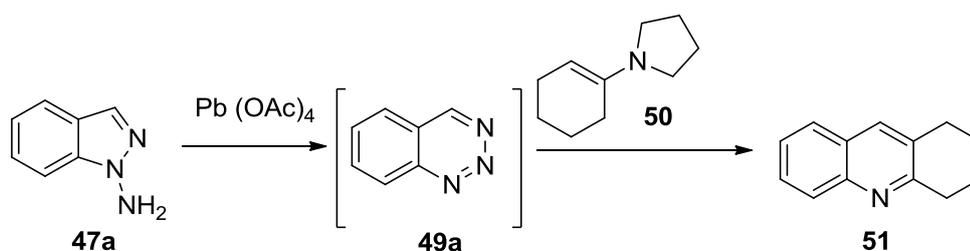
2.2.1 Окислительная перегруппировка *N*-аминопиразолов в синтезе 1,2,3-триазинов

Важное значение имеет использование производных *N*-аминопиразолов в качестве синтетических блоков для построения 1,2,3-триазинового кольца. При этом 1- и 2-аминопиразолы **47**, **48** в данном превращении эквивалентны, образуя один и тот же триазин [9,38]. Механизм превращения обоих пиразолов в конечный продукт должен включать образование нитренов. При этом атом азота бывшей аминогруппы внедряется в связь N-N пиразола, что показали различные эксперименты с введением меченых атомов ^{15}N [39].



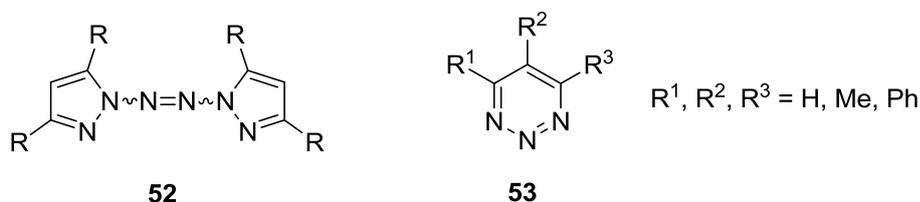
Одним из наиболее часто окислителей, используемых для перегруппировки является, тетраацетат свинца [13, 20, 31, 32, 37, 39-44]. Генерируемый из **47a** бензотриазин **49a**, может быть использован для дальнейшей *in situ* реакции Дильса-Альдера с енамином **50**, ведущей к образованию хинолина **51**. Циклоприсоединение аналогичных енаминов в такой реакции позволяют получить различные замещённые хинолины с выходом 18-32%.

Схема 29



Применение $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ зачастую сопровождается образованием побочных продуктов, таких как смесь димерных диастереомеров **52** [20]. Тем не менее, в той же статье указывается на то, что в попытке отыскать более селективные окислители были испытаны пероксид никеля и оксид марганца, которые дают сравнительно низкие выходы целевых продуктов **53** (до 45% по сравнению с $\leq 70\%$).

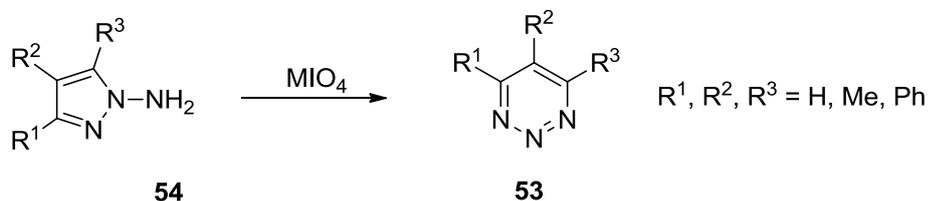
Схема 30



Опубликованы данные, указывающие, что периодаты щелочных металлов так же превращать *N*-аминопиразолы в триазины [13, 48]. Авторы [48] указывают, что при применении таких окислительных агентов выходы продуктов **53** хорошие и

воспроизводимые, а существенной разницы между NaIO_4 (46-93%) и KIO_4 (32-84%) не наблюдается, хотя с солями калия выходы в среднем ниже на 5-10%.

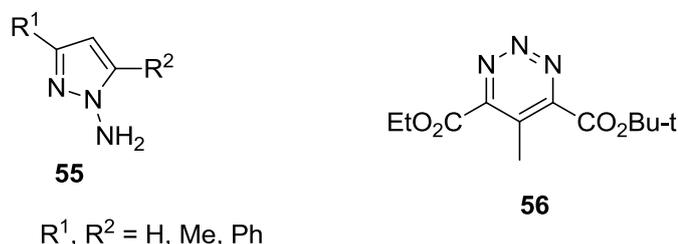
Схема 31



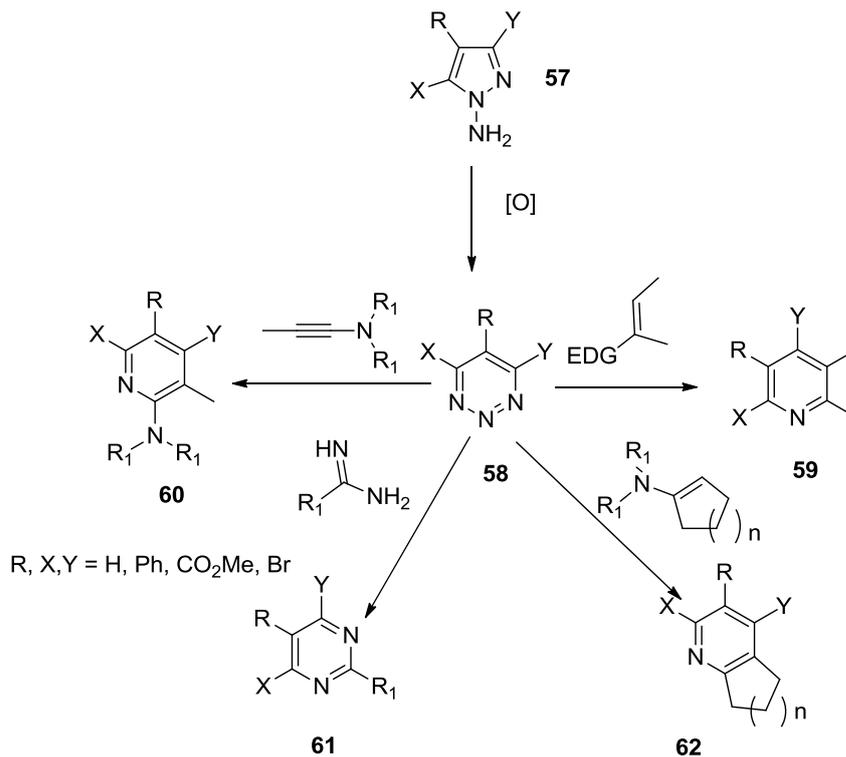
Эффективным так же оказалось применение LiClO_4 (Pt) в водном ацетонитриле. Продукта дезаминирования аминопиразолов **55** (схема 32) при этом было выделено в незначительном количестве [49].

В качестве окислителей могут выступать также различные галогенирующие агенты (галогены, смешанные галогены а также галогенсукцинимиды) в основных средах [50-52]. В то время как в публикации [50] указывается на неселективную реакцию окисления-галогенирования аминопиразолов **55** при воздействии различных галогенирующих агентов, в результате которой чаще всего образуются смеси триазинов, 5-галогентриазинов и *N*-аминогалогенпиразолов, а так же различных побочных продуктов, авторы [51, 52] сообщают о более успешных результатах, и полученный [52] с выходом 70% ($\text{I}_2 + 20\% \text{KHCO}_3$ водн.) триазин **56** был в дальнейшем использован для получения биологически активных соединений: Р-3А и (-)-пиридобламовой кислоты.

Схема 32

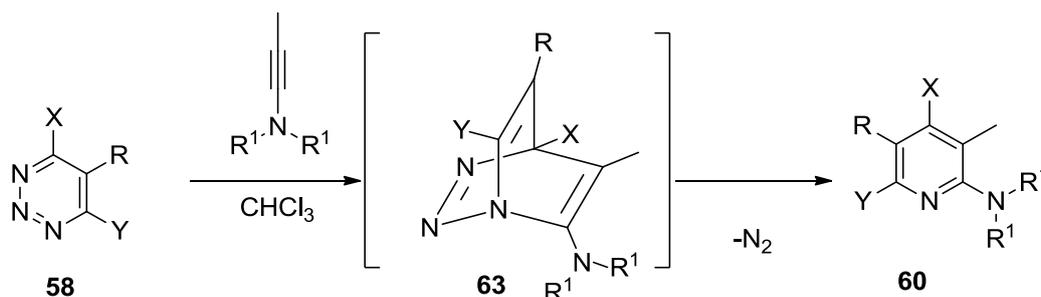


Стоит отметить широкое применение получаемых триазинов. В дальнейшем 1,2,3-триазины легко и с хорошими выходами реагирует с алкенами и алкинами с электрондонорными группами, амидинами и т. д. [53, 54]. Схематично пути использования 1,2,3-триазина можно описать следующей схемой 33 [53-55]:



Из схемы 33 видно, что *N*-аминоимидазолы **57**, служащие предшественниками 1,2,3-триазинов **58**, являются исходными веществами для широкого класса органических соединений, получаемых по реакции Дильса-Альдера: пиридинов **59**, 2-аминопиридинов **60**, пиримидинов **61**, пиридин-циклоалкановых ансамблей **62**.

Все эти реакции идут с высокими выходами (70–90%) через образование бициклического 1,2,3-триазина и последующим его разложением, сопровождающимся образованием нового цикла и отщеплением молекулы азота, что можно проиллюстрировать на примере реакции 1,2,3-триазина **58** с аминоалкином с образованием 2-аминопиридина вида **60**. Интермедиатом является бициклическое соединения **63**[53, 54].



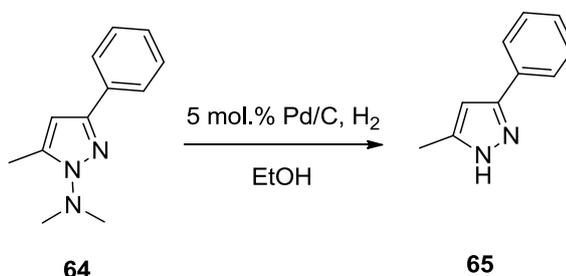
R, X, Y = H, Ph, CO₂Me, Br

Следует отметить, что выше был рассмотрен только один из трех вариантов присоединения к 1,2,3-триазинам, а именно, N¹-C⁴-присоединение. Учитывая тот факт, что с определенными соединениями триазины реагируют через другие бициклические интермедиаты (N³-C⁶ и N²-C⁵-присоединения), можно понять всю их ценность для органического синтеза [53-55].

2.2.2 Другие реакции N-аминопиразолов

При восстановлении в этаноле водородом при катализе 5 мол.% Pd/C происходит восстановление N-аминопиразольного (например, **64**) кольца с отщеплением молекулы амина (или аммиака) и образованием 1H-пиразола **65**. Выход реакции практически количественный [56].

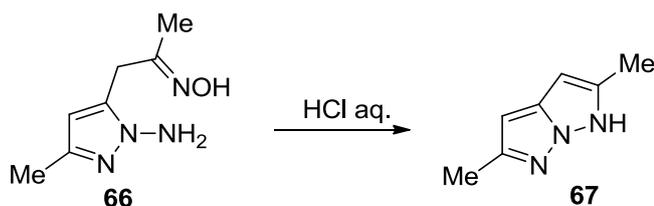
Схема 35



В данном литературном обзоре мы не считаем необходимым рассматривать такие общеизвестные способы модификации аминогрупп, как алкилирование, ацилирование и взаимодействие с карбонильными соединениями, лишь вкратце рассмотрим их в контексте построения более сложных молекулярных структур, включающих связь N-N_{узловой}-N на основе реакции конденсации.

Так, наличие в качестве заместителя оксима в соединении **66**, позволяет при кипячении в водной соляной кислоте получить 2,5-диметил-1H-пиразоло[1,5-*b*]пиразол **67** [6].

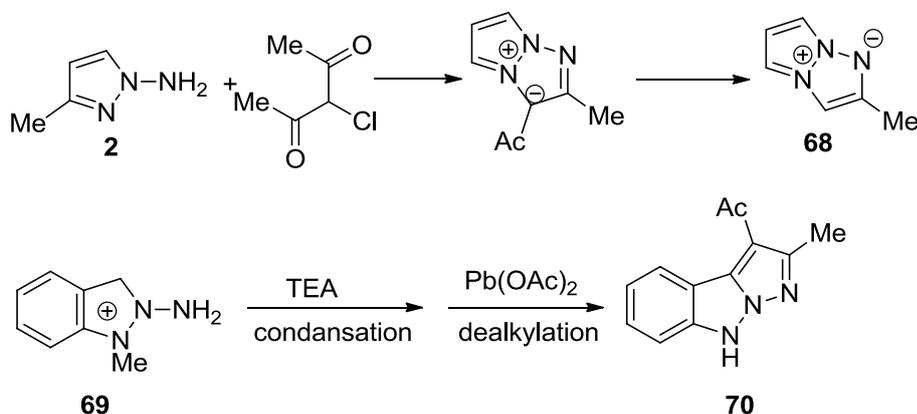
Схема 36



Определённую популярность приобрели реакции аминопиразолов с диэлектрофилами. При взаимодействии N-аминопиразола **2** с

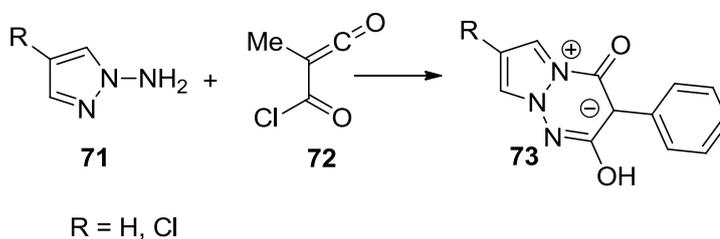
3-хлорацетилацетоном после присоединения и деацилирования был выделен триазапентален **68** [57,58]. По аналогии, при взаимодействии бензопиразолиевой соли **69** с последующей окислительной ароматизацией с низким выходом был получен бензотриазапентален **70** [21]

Схема 37



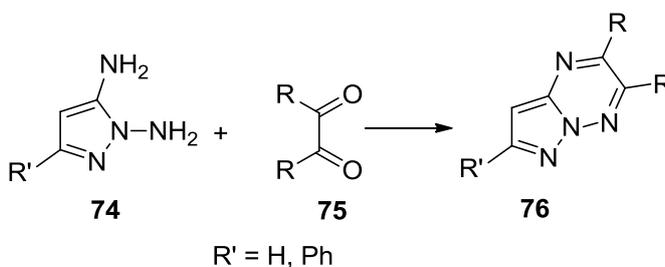
Цвиттер-ионное соединение **73** было получено при взаимодействии *N*-аминопиразола **71** с бифункциональным производным 1,3-дикарбоновой кислоты **72** [59].

Схема 38



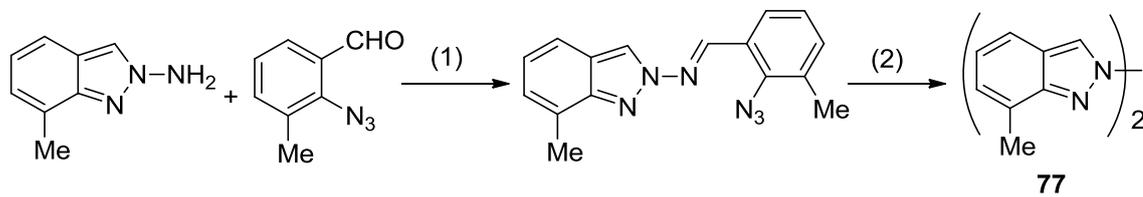
1,5-Диаминопирролы **74** были использованы для получения пиразоло-1,2,4-триазинов **76** путём конденсации первых с 1,2-дикетонами **75** [4,14].

Схема 39



Комбинация реакций синтеза основания Шиффа и гетероциклизации имина *орто*-азидобензальдегида был использован для получения *N,N'*-бис(7-метилиндазола) **77** [60].

Схема 40



3 Обсуждение результатов

3.1 Синтез исходных соединений

Исходные 4-ацил-5-метоксиизоксазолы **4a–e** синтезировались по стандартной схеме. Из коммерчески доступных кетоэфиров **1a–d** конденсацией с гидрохлоридом гидроксиламина были получены изоксазолы **2a–d** с хорошим выходом. [61].

Для следующей стадии была выбрана методика [62], которая позволяла провести ацилирование региоселективно по 4-му положению изоксазольного ядра. Полученные 4-ацелизоксазолы **4a–e** по модифицированной методике [63] были метилированы диазометаном. Общая схема синтеза соединений **4** представлена на схеме 41, выходы продуктов – в таблице 1.

Схема 41

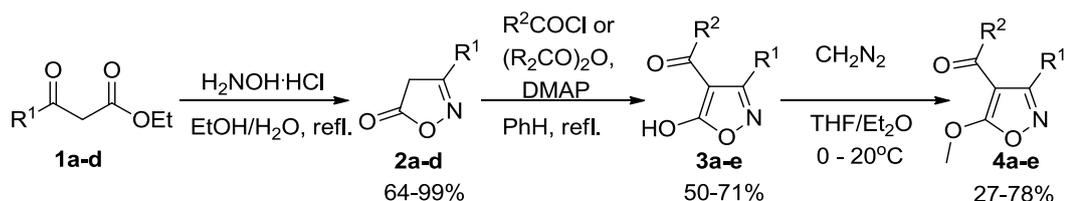
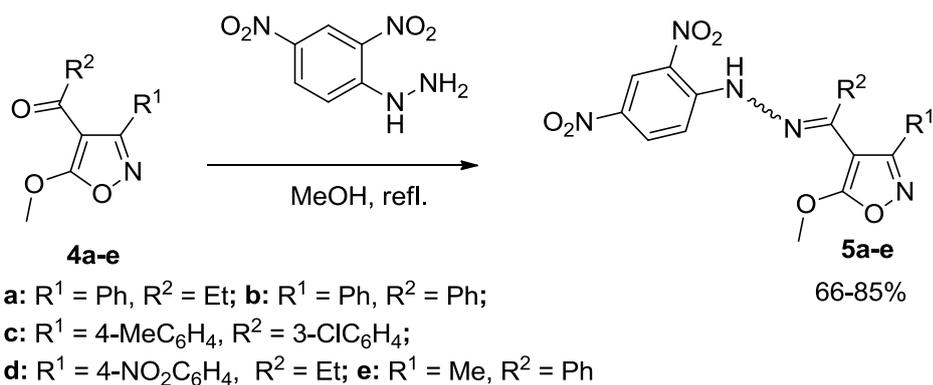


Таблица 1

R ¹	Выход 2	R ²	Выход 3	Выход 4
Ph	a, 72%	Et	a, 71%	a, 77%
		Ph	b, 67%	b, 67%
4-MeC ₆ H ₄	b, 75%	3-ClC ₆ H ₄	c, 71%	c, 27%
4-NO ₂ C ₆ H ₄	c, 99%	Et	d, 50%	d, 35%
Me	d, 64%	Ph	e, 86%	e, 78%

3.2 Синтез гидразонов

Полученные 4-ацил-3-замещенные-5-метоксиизоксазолы **4a–e** конденсировали с 2,4-динитрофенилгидразином (ДНФГ) по известной методике [64]. Реакции с ДНФГ дают хорошо воспроизводимые результаты, а гидразоны образуются с хорошими выходами.

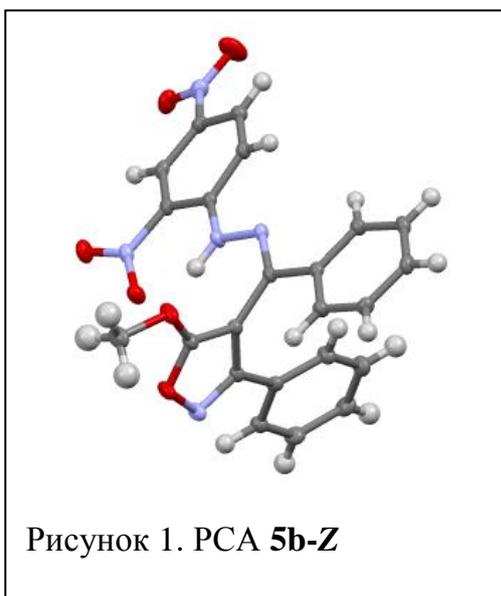


У гидразонов **5a-e** была обнаружена (*E/Z*)-изомерия относительно C=N связи. Соотношение изомеров, установленное при помощи спектроскопии ¹H-ЯМР, представлено в таблице 2.

Таблица 2

Гидразон 5		Выход 5	Соотношение <i>Z/E</i> -изомеров
a		84%	0:1
b		85%	1:0,55
c		67%	1:0,75
d		83%	0,35:1
e		66%	0,85:1

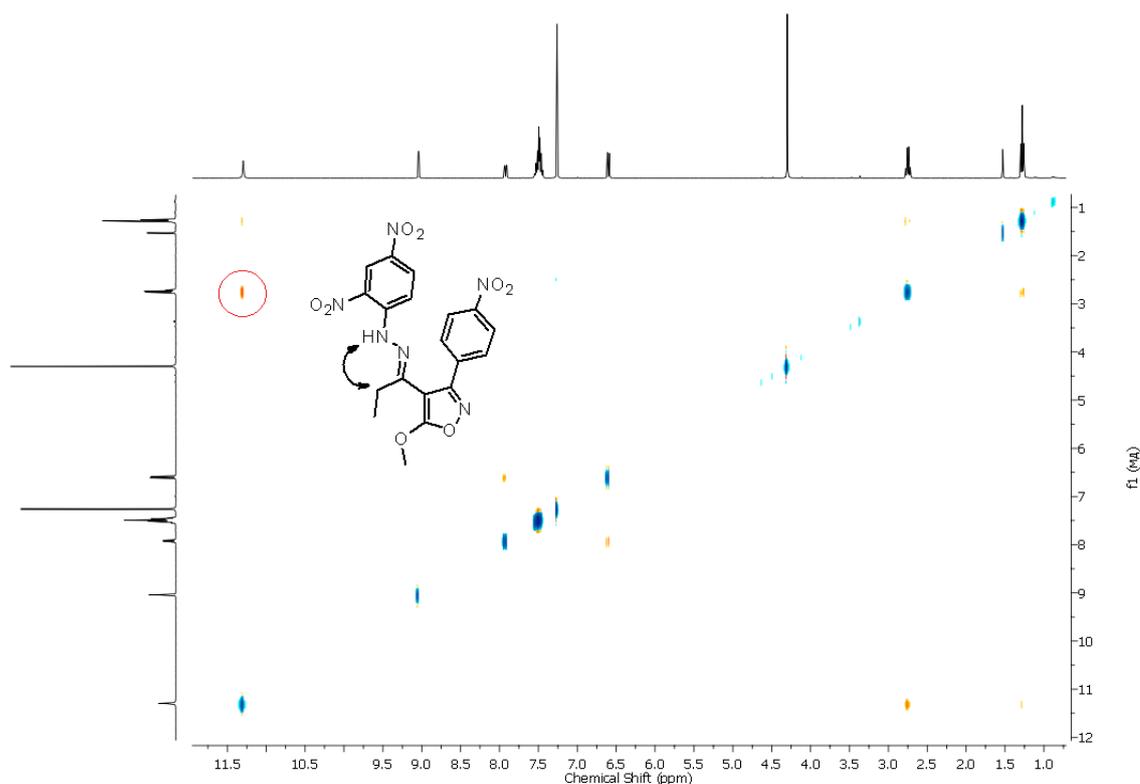
В случае **5a** образуется только (*E*)-изомер **5a-E**, что было установлено при помощи двумерной спектроскопии ЯМР. Остальные пары изомеров были разделены с помощью хроматографии и охарактеризованы.

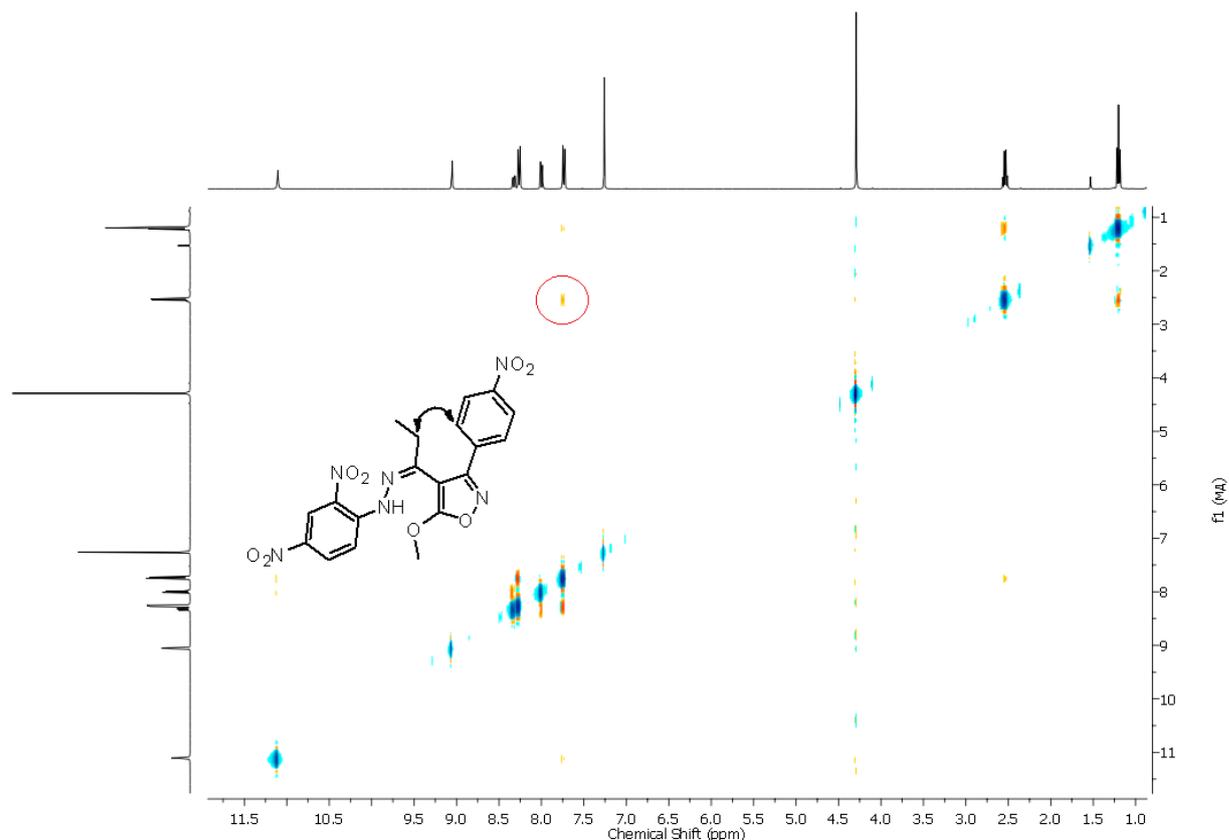


Структура соединения **5b-Z** была установлена с помощью рентгеноструктурного анализа (PCA) (рисунок 1). Второму изомеру была приписана *E*-конфигурация. Конфигурация остальных изомеров была определена методом 2D-NOESY.

Рассмотрим спектры 2D-NOESY **5d**. На рисунке 2 можно видеть кросс-пики в результате взаимодействия метиленовых протонов этильной группы с Н-Н-протоном аминокруппы гидразона, что свидетельствует об их относительном *цис*-расположении, которое может реализоваться только для **5d-E**, а для **5d-Z** – нет (рисунок 3).

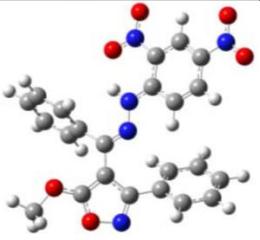
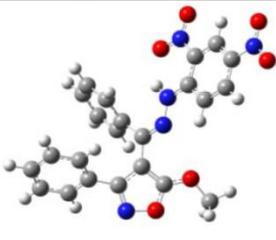
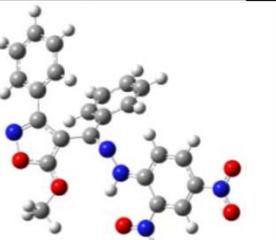
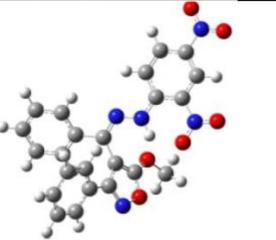
Рисунок 2



2D-NOESY **5d-Z**

Специальными опытами было установлено, что при нагревании (*Z*)- и (*E*)-изомеры **5** не переходят друг в друга, что говорит о наличии высокого барьера изомеризации относительно C=N-связи. Из квантово-химических расчетов (*E*)/(*Z*)-превращения для гидразона **5b** следует, что барьер вращения составляет 40.9 ккал/моль. Т.е. соотношение *Z/E*-1:0,55 обусловлено кинетикой реакций образования изомерных гидразонов **5b**. Из двух низкоэнергетических конформеров [(*E*)-2 и (*E*)-1] только первый может изомеризоваться (рисунок 4).

Относительные свободные энергии Гиббса 5b (ккал/моль, 298 К, B3LYP/6-31+g(d,p), PCM для MeCN

(E)-conformer-1	(E)-conformer-2	TS [(E)-conformer-2 - (Z)] rotation	(Z)
1.8 kcal/mol	2.6 kcal/mol	40.9 kcal/mol	0.0 kcal/mol
			

3.3 Изомеризация гидразонов 4-ацилизоксазолов в аминопиразолы

Мы планировали изучить реакционную способность азиринов **6**, которые могут быть образованы из гидразонов **5a-e** путём известной перегруппировки при действии солей железа(II) [65]. В дальнейшем планировалось рециклизовать *N*-соединений **6** в аминопиразолы **7**. Неожиданно, в результате перемешивания в течение 2 дней гидразона **5a-E** в ацетонитриле при комнатной температуре с 10 мол.% FeCl₂·4H₂O вместо 2*H*-азирина был сразу получен замещенный *N*-амино-1*H*-пиразол **7a**. Структура пиразола **7a** была установлена с помощью рентгеноструктурного анализа (рисунок 5).

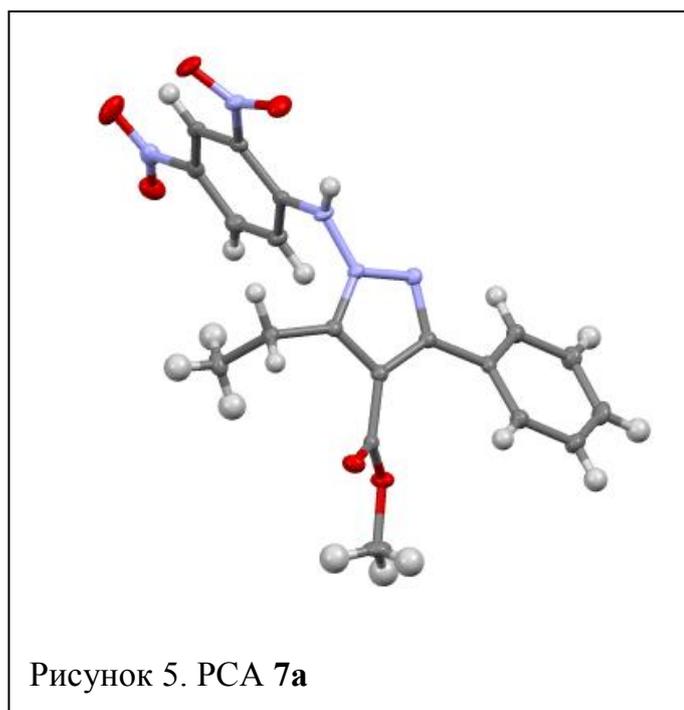
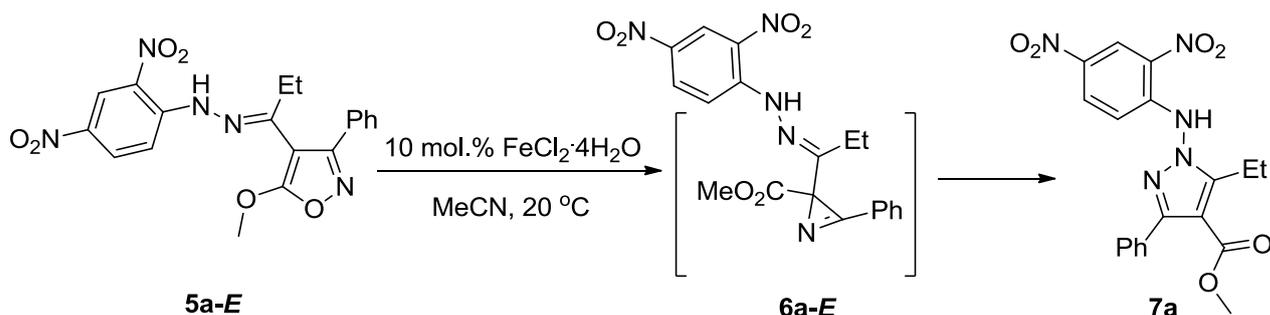
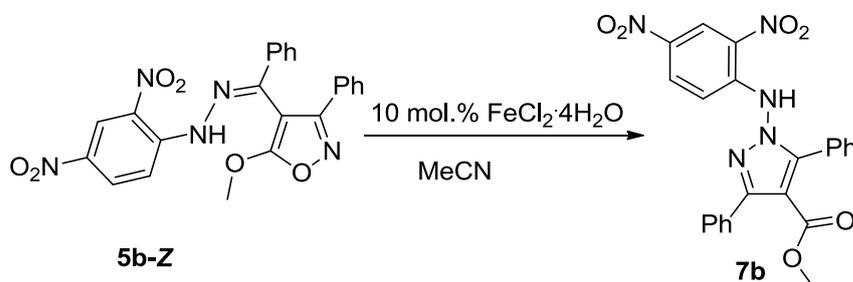


Схема 43

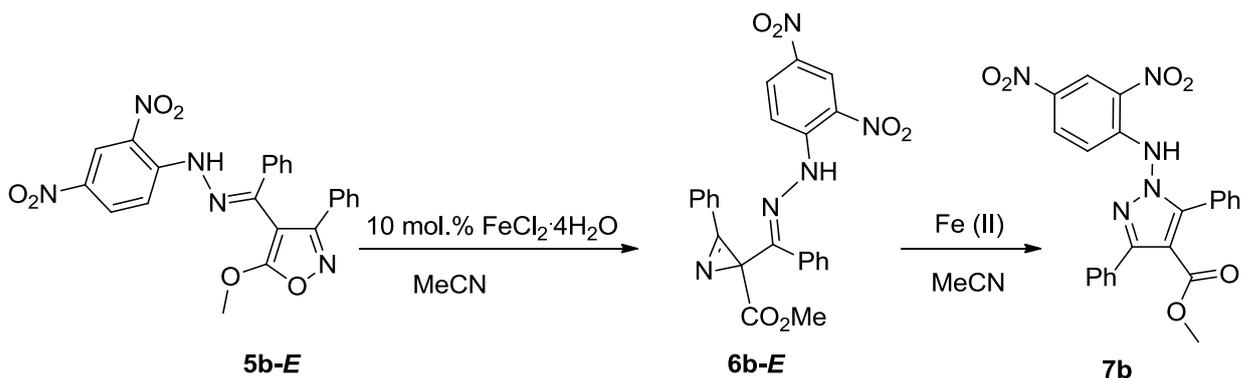


Далее мы решили исследовать каталитическое превращение каждого изомера **5b**. В случае соединения **5b-Z** после полной конверсии исходного соединения при комнатной температуре (6 дней) был выделен пиразол **7b** с выходом 19%, дополнительно были выделены побочные продукты, строение которых не удалось установить. При проведении перегруппировки **5b-Z** при повышенной температуре (70 °C) был получен исключительно пиразол **7b** с выходом 90%. Спектральные данные указывают на образование следовых количеств (в пределах 3%) побочных продуктов.

Схема 44

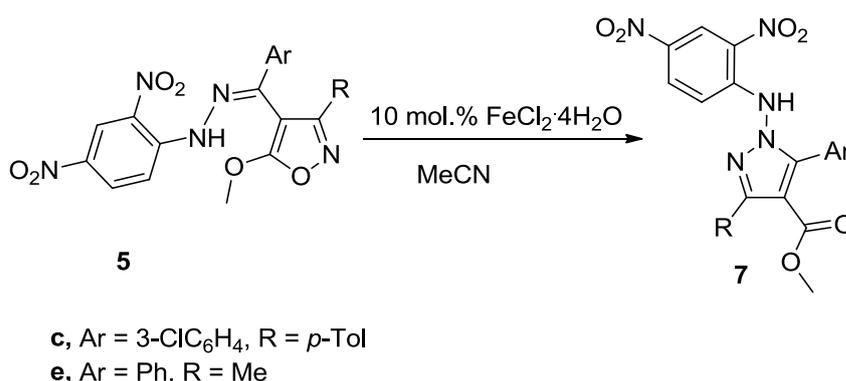


В случае соединения **5b-E** перегруппировка протекала крайне медленно и через 6 дней выдерживания при комнатной температуре в реакционной смеси был зафиксирован азириин **6b-E** наряду с целевым продуктом **7b** в соотношении 0.55:1 соответственно. Аликвота реакционной смеси была разделена, и азириин **6b-E** был выделен в чистом виде. Остатки реакционной смеси нагревали сутки при 70 °C в присутствии катализатора и в результате хроматографии пиразол **7b** был выделен с количественным выходом. Отдельно отметим, что кипячение раствора азирина **6b-E** в ацетонитриле без Fe(II)-катализатора в течение суток не приводит к пиразолу (контроль ТСХ). Таким образом, обе стадии превращения являются каталитическими.

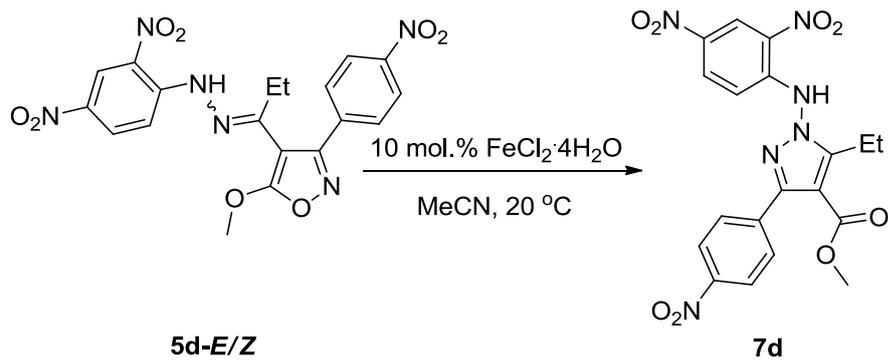


Дальнейшие исследования показали, что перегруппировка гидразона **5b-E** завершается при комнатной температуре за 25 дней (выход 96%), а при нагревании - в течение суток (выход 67%).

Для пар гидразонов **5c** и **5e** были проведены аналогичные исследования. В случае перегруппировки соответствующих (*Z*)-изомеров при комнатной температуре было замечено образование значительного количества побочных продуктов, хотя, несмотря на это, **7e** был выделен с выходом 83%. Более селективный синтез пиразолов возможен в результате изомеризации (*Z*)-изомеров **5c** и **5e** при повышенных температурах. (*E*)-Изомеры указанных веществ изомеризуются селективно как при комнатной температуре, так и при кипячении в ацетонитриле.

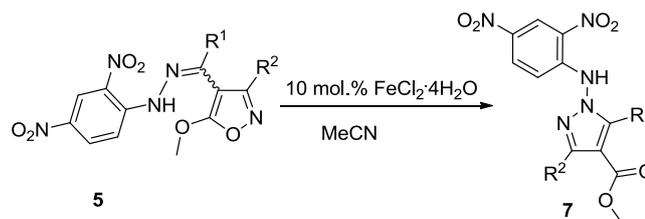


Отметим, что в случае гидразонов **5d** оба изомера (или их смесь) изомеризуются исключительно в соответствующий пиразол даже при комнатной температуре.



Условия, использованные для реакций, и соответствующие выходы суммированы в таблице 3.

Таблица 3



Гидразон 5	Изомер	20 °С, выход 7 (время)	70 °С, выход 7 (1 день)
	<i>E</i>	a: 78% (2 дня)	–
	<i>E</i>	b: 96% (25 дней)	7b: 67%
	<i>Z</i>	7b: 19% * (6 дней)	7b: 90%
	<i>E</i>	-	c: 100%
	<i>Z</i>	* (6 дней)	c: 95%
	<i>E</i>	d: 91% (4 дня)	–
	<i>Z</i>	d: 83% (4 дня)	–
	<i>E</i>	e: 90% (20 дней)	e: 92%
	<i>Z</i>	e: 83% * (4 дня)	e: 77%

* ТСХ и ЯМР (после хроматографии) показывают множество побочных продуктов

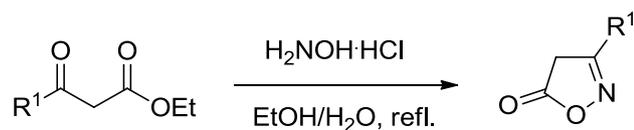
4 Экспериментальная часть

4.1 Материалы и оборудование

Спектры ЯМР- ^1H (400 МГц) и ЯМР- ^{13}C зарегистрированы на приборе “*Bruker AVANCE III 400*”, величины химических сдвигов приведены в м.д. по δ -шкале, в которой за начало отсчета взят сигнал протонов ТМС ($\delta = 0,00$ м.д.). Спектры ПМР калибровались по пику остаточных протонов CDCl_3 (7.26 м.д.) или DMSO-d_6 (2.50 м.д.). Для всех новых веществ спектры ЯМР- $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ и $^{13}\text{C-DEPT-135}$ зарегистрированы и откалиброваны по сигналам CDCl_3 (77.00 м.д.) или DMSO-d_6 (39.51 м.д.). Спектры ЯМР- ^1H приведены в виде δ , м.д. (мультиплетность, КССВ, $x\text{H}$), где x – количество протонов с указанным химическим сдвигом; спектры ЯМР- ^{13}C приведены в виде δ , м.д. (CH_x), где x – степень замещения углерода по данным спектроскопии DEPT-135. Масс-спектры высокого разрешения записаны на приборе “*Bruker maXis HRMS-ESI-QTOF*” с применением ионизации методом электроспрея (ЭСИ). Были зарегистрированы и положительные, и отрицательно заряженные ионы. Температуры плавления веществ определяли на приборе “*Stuart® SMP30*”. Рентгеноструктурный анализ выполнен на монокристалльном дифрактометре *AgilentTechnologies “Supernova”* и на монокристалльном дифрактометре *AgilentTechnologies “Xcalibur”*. Для разделения реакционных смесей методом колоночной хроматографии использовали силикагель Merck 60. Контроль за ходом реакций и чистотой полученных соединений осуществляли методом тонкослойной хроматографии (ТСХ) на пластинах MerckUV 254 SiO_2 60.

Подготовка растворителей для проведения реакций заключалась в следующем: *пентан, петролейный эфир (40 – 70 °C), метанол, дихлорметан, этилацетат, этанол*: продажный без подготовки; *бензол, тетрагидрофуран, диэтиловый эфир*: продажный препарат перегоняли над Na в атмосфере аргона; *толуол*: продажный препарат перегоняли, отбрасывая головную фракцию и сушили над прокалённым K_2CO_3 ; *ацетонитрил*: продажный препарат сушили над P_2O_5 и перегоняли над прокалённым K_2CO_3 в атмосфере аргона.

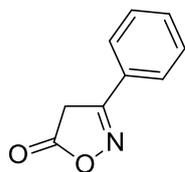
4.2 Синтез 3-замещенных изоксазол-5(4H)-онов 2



Все вещества были получены по известной методике [61]. Смесь кетозэфира (100 ммоль) и гидрохлорида гидроксилamina (300 ммоль) в 50 мл воды довели до кипения. Добавили 50 мл этанола и продолжили кипячение в течение 1 часа. После охлаждения реакционной смеси осадок отфильтровали, промыли 40% водным этанолом и высушили на воздухе.

В случае 3-метилизоксазол-5(4H)-она ($\text{R}^1 = \text{Me}$) методика несколько отличается. Смесь этил-ацетоацетата (100 ммоль) и гидрохлорида гидроксилamina (300 ммоль) гомогенизировали в 50 мл воды. После 10 мин перемешивания смесь охладили до 0°C , добавили 10 мл воды и экстрагировали диэтиловым эфиром. Экстракты объединили, отогнали растворитель и добавили 100 ммоль морфолина. Смесь нагревали при 50°C в течение 10 мин. Продукт перекристаллизовывали из смеси этанол – диэтиловый эфир.

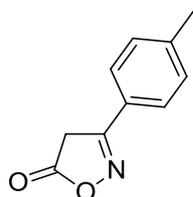
3-Фенилизоксазол-5(4H)-он (2a)



Получен в количестве 18.6 г (72%) из этил-3-оксо-3-фенилпропаноата **1a** (30.8 г, 160 ммоль) и гидрохлорида гидроксилamina (32.4 г, 47.0 ммоль) в смеси вода – этанол (1:1).

Бесцветные кристаллы, т. пл. $151\text{--}153^\circ\text{C}$ (вода/этанол) ($151\text{--}153^\circ\text{C}$, хлороформ, [66]).

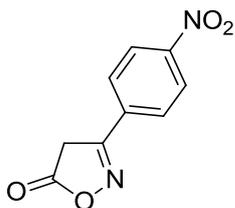
3-(*p*-Толлил)изоксазол-5(4H)-он (2b)



Получен в количестве 5.7 г (75%) из этил-3-оксо-3-(*p*-толил)пропаноата **1b** (9.0 г, 43.6 ммоль) и гидрохлорида гидроксилamina (8.5 г, 130.0 ммоль) в смеси вода – этанол (1:1).

Бесцветные кристаллы, т. пл. $121\text{--}123^\circ\text{C}$ (вода/этанол) ($122\text{--}124^\circ\text{C}$, вода, [67]).

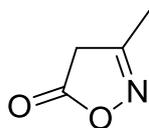
3-(4-Нитрофенил)изоксазол-5(4H)-он (2c)



Получен в количестве 4.4 г (99%) из этил-3-(4-нитрофенил)-3-оксопропаноата **1c** (5.0 г, 21 ммоль) и гидрохлорида гидроксиламина (4.4 г, 63 ммоль) в этаноле.

Бесцветные кристаллы, т. пл. 192-193 °С (этанол) (145-148 °С, вода/этанол, [68]).

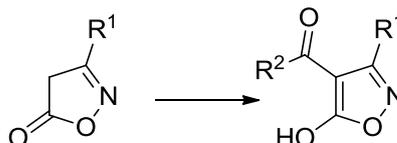
3-Метилизоксазол-5(4H)-он (2d)



Получен в виде морфолиновой соли в количестве 6.0 г (64%) из этил-3-оксобутаноата **1d** (6.5 г, 50 ммоль), морфолина (4.4 г, 50 ммоль) и гидрохлорида гидроксиламина (3.5 г, 50 ммоль).

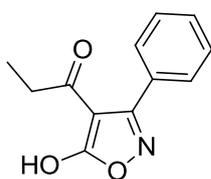
Бесцветные кристаллы, т. пл. 117–119 °С (этанол/диэтиловый эфир) (117–118 °С, этанол/диэтиловый эфир, [61]).

4.3 Синтез 4-ацил-3- замещенных изоксазол-5(4H)-онов 3



Все вещества были получены по известной методике [62]. Смесь изоксазолон **2** (1.0 ммоль), ацилирующего агента (1.2 – 1.5 ммоль) и 4-(*N,N*-диметил)аминопиридина (DMAP) (2.2 – 2.3 ммоль) кипятили в бензоле (3–6 мл) в течение 6 ч. После охлаждения реакционной смеси прибавляли избыток 5% раствора HCl в воде до pH 1 – 2. Продукт экстрагировали дихлорметаном, органические фракции объединили, промыли водой и экстрагировали насыщенным водным раствором карбоната натрия. Водные растворы подкислили концентрированной HCl до pH 1 – 2. Осадок отфильтровали, промыли водой и высушили на воздухе.

1-(5-Гидрокси-3-фенилизоксазол-4-ил)пропан-1-он (3a)



Получен в количестве 2.61 г (60%) из 3-фенилизоксазол-5(4H)-она **2a** (3.22 г, 20 ммоль), пропионового ангидрида (3.25 г, 25 ммоль), DMAP (5.50 г, 45 ммоль) в бензоле (100 мл).

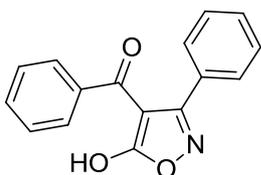
Бежевые кристаллы, т. пл. 81–83 °С (вода).

Спектр ЯМР ^1H , 400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д: 1.10 (т, $J = 7.5$ Гц, 3H), 2.40 (кв, $J = 7.5$ Гц, 2H), 7.46-7.54 (м, 5H), 11.91 (шс, 1H).

Спектр ЯМР ^{13}C , 100 МГц, CDCl_3 , δ , м.д: 9.9 (CH_3), 27.5 (CH_2), 96.9 (C), 128.5 (CH), 128.8 (CH), 130.6 (CH), 161.4 (C), 176.7 (C), 188.7 (C).

HRMS (ESI) m/z: 218.0812 вычислено для $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, найдено 218.0820.

1-(5-Гидрокси-3-фенилизоксазол-4-ил)(фенил)метанон (3b)



Получен в количестве 4.23 г (69%) из 3-фенилизоксазол-5(4H)-она **2a** (4.00 г, 25 ммоль), бензоилхлорида (5.47 г, 38 ммоль), DMAP (6.11 г, 50 ммоль) в бензоле (130 мл).

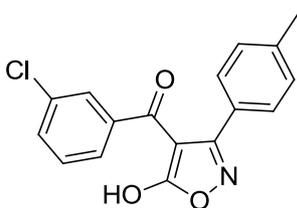
Оранжевые кристаллы, т. пл. 147–149 °С (вода) (146 °С, гексан/этилацетат, [69]).

Спектр ЯМР ^1H , 400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д: 7.10-7.19 (м, 6H), 7.28-7.34 (м, 3H), 7.39-7.43 (м, 1H), 10.66 (шс, 1H).

Спектр ЯМР ^{13}C , 100 МГц, CDCl_3 , δ , м.д: 96.0 (C), 128.0 (CH), 128.38 (CH), 128.40 (C), 128.5 (CH), 129.6 (CH), 130.1 (CH), 130.6 (C), 133.2 (CH), 161.1 (C), 177.9 (C), 180.1 (C).

HRMS (ESI) m/z: 266.0812 вычислено для $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, найдено 266.0815.

1-(5-Гидрокси-3-(p-толил)изоксазол-4-ил)(3-хлорфенил)метанон (3c)



Получен в количестве 1.97 г (71%) из 3-(p-толил)изоксазол-5(4H)-она **2b** (1.54 г, 8.8 ммоль), 3-хлорбензоилхлорида (2.32 г, 13.2 ммоль), DMAP (2.42 г, 19.8 ммоль) в бензоле (50 мл).

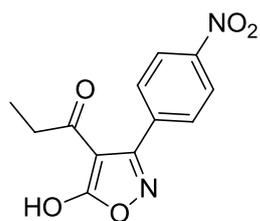
Оранжевые кристаллы, т. пл. 162–164 °С (вода).

Спектр ЯМР ^1H , 400 МГц, DMSO-d_6 , δ , м.д: 2.31 (с, 3H), 6.12 (шс, 1H), 7.12 (д, $J = 7.9$ Гц, 2H), 7.30-7.34 (м, 1H), 7.36 (д, $J = 7.9$ Гц, 2H), 7.40-7.7.43 (м, 1H), 7.46-7.50 (м, 2H).

Спектр ЯМР- ^{13}C , 100 МГц, DMSO-d_6 , δ , м.д: 20.9 (CH_3), 127.2 (CH), 127.3 (C), 128.0 (C), 128.1 (CH), 128.3 (CH), 128.4 (CH), 129.2 (CH), 129.6 (CH), 138.0 (C), 142.4 (C), 163.5 (C), 173.9 (C), 185.2 (C).

HRMS (ESI) m/z: 314.0578 вычислено для $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{ClNO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, найдено 314.0585.

1-(5-Гидрокси-(4-нитрофенил)изоксазол-4-ил)пропан-1-он (**3d**)



Получен в количестве 1.56 г (50%) из 3-(4-нитрофенил)изоксазол-5(4*H*)-она **2c** (2.47 г, 12 ммоль), пропионового ангидрида (2.34 г, 18 ммоль), DMAP (3, 30 г, 27 ммоль) в бензоле (50 мл).

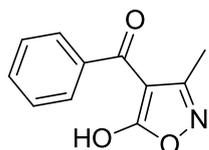
Бежевые кристаллы, т. пл. 121–123 °С (разл.) (вода).

Спектр ЯМР ¹H, 400 МГц, DMSO-d₆, δ, м.д: 0.94 (т, *J* = 7.5 Гц, 3H), 2.68 (кв, *J* = 7.5 Гц, 2H), 5.10 (шс, 1H), 7.80 (д, *J* = 8.7 Гц, 2H), 8.19 (д, *J* = 8.7 Гц, 2H).

Спектр ЯМР ¹³C, 100 МГц, DMSO-d₆, δ, м.д: 9.3 (CH₃), 30.9 (CH₂), 90.0 (C), 122.4 (CH), 130.0 (CH), 139.6 (C), 147.2 (C), 161.3 (C), 175.1 (C), 191.9 (C).

HRMS (ESI) m/z: 263.0662 вычислено для C₁₂H₁₁N₂O₅ [M+H]⁺, найдено 263.0669.

1-(5-Гидрокси-3-метилизоксазол-4-ил)(фенил)метанон (**3e**)



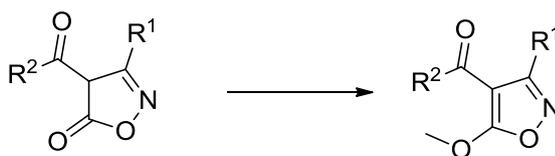
Получен в количестве 3.88 г (69%) из 3-метилизоксазол-5(4*H*)-она **2d** (2.75 г, 28 ммоль), бензоилхлорида (3.90 г, 28 ммоль), DMAP (6.50 г, 53 ммоль) в бензоле (120 мл).

Бежевые кристаллы, т. пл. 158–159 °С (вода) (160–162 °С, вода, [62]).

Спектр ЯМР ¹H, 400 МГц, CDCl₃, δ, м.д: 2.02 (с, 3H), 7.54-7.58 (м, 2H), 7.61-7.69 (м, 3H), 11.78 (ш.с., 1H).

HRMS (ESI) m/z: 204.0655 вычислено для C₁₁H₁₀NO₃ [M+H]⁺, найдено 204.0649.

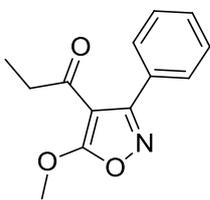
4.4 Синтез 4-ацил-3-замещенных-5-метоксиизоксазолов 4



4-Ацил-3-замещенные-5-метоксиизоксазолы были получены по модифицированной методике [63]. К охлажденному до 0 °С раствору 4-ацилизоксазола **3** в тетрагидрофуране (5 мл) медленно добавили свежеприготовленный раствор диазومتана в диэтиловом эфире (10 мл), полученный из *N*-метил-*N*-нитрозокарбамида (2.5 ммоль) и 40 % водного раствора КОН (25 ммоль). Реакционная смесь перемешивалась при комнатной температуре в течение 1 ч, избыток диазومتана был осторожно нейтрализован прикапыванием уксусной кислоты. Растворитель отогнали в вакууме, остаток растворили в

дихлорметане и профильтровали через силикагель, используя в качестве растворителя смесь легкого петролейного эфира (40-70°C)/этилацетата = 3:1. Продукт был выделен в чистом виде после вакуумной отгонки растворителей.

1-(5-Метокси-3-фенилизоксазол-4-ил)пропан-1-он (4a)



Получен в количестве 662 мг (77%) из 1-(5-гидрокси-3-фенилизоксазол-4-ил)пропан-1-она **3a** (800 мг, 3.7 ммоль) в тетрагидрофуране (8 мл), *N*-метил-*N*-нитрозокарбамида (952 мг, 9.3 ммоль) и KOH (2072 мг, 37 ммоль) в смеси диэтиловый эфир/вода 30:3 мл.

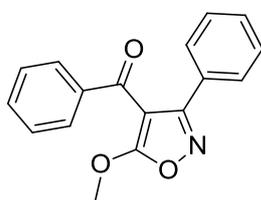
Бесцветные кристаллы, т. пл. 120–122 °С (ПЭ/этилацетат).

Спектр ЯМР ¹H, 400 МГц, CDCl₃, δ, м.д: 1.08 (т, *J* = 7.3 Гц, 3H), 2.71 (кв, *J* = 7.3 Гц, 2H), 4.31 (с, 3H), 7.41-7.49 (м, 3H), 7.59-7.62 (м, 2H).

Спектр ЯМР ¹³C, 100 МГц, CDCl₃, δ, м.д: 7.6 (CH₃), 34.9 (CH₂), 58.7 (CH₃), 95.9 (C), 128.0 (CH), 128.8 (C), 129.2 (CH), 130.0 (CH), 165.3 (C), 173.0 (C), 193.1 (C).

HRMS (ESI) m/z: 254.0788 вычислено для C₁₃H₁₃NaNO₃ [M+Na]⁺, найдено 254.0794.

1-(5-Метокси-3-фенилизоксазол-4-ил)фенилметанон (4b)



Получен в количестве 1.41 г (67%) из 1-(5-гидрокси-3-фенилизоксазол-4-ил)(фенил)метанона **3b** (2.00 г, 7.5 ммоль) в тетрагидрофуране (20 мл), *N*-метил-*N*-нитрозокарбамида (1.93 г, 19 ммоль) и KOH (4.20 г, 75 ммоль) в смеси диэтиловый эфир/вода 50:6.3 мл.

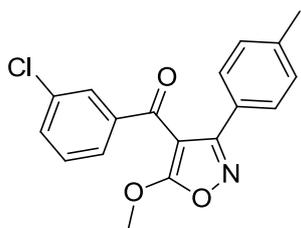
Бесцветные кристаллы, т. пл. 129–130 °С (ПЭ/этилацетат).

Спектр ЯМР ¹H, 400 МГц, CDCl₃, δ, м.д: 4.19 (с, 3H), 7.29-7.39 (м, 5H), 7.46-7.52 (м, 3H), 7.71-7.73 (м, 2H).

Спектр ЯМР ¹³C, 100 МГц, CDCl₃, δ, м.д: 58.6 (CH₃), 98.8 (C), 128.1 (CH), 128.3 (CH), 128.5 (C), 128.6 (CH), 129.3 (CH), 130.0 (CH), 132.8 (CH), 137.8 (C), 165.3 (C), 172.3 (C), 187.7 (C).

HRMS (ESI) m/z: 280.0968 вычислено для C₁₇H₁₄NaNO₃ [M+H]⁺, найдено 280.0979.

*(5-Метокси-3-(*p*-толил)изоксазол-4-ил)(3-хлорфенил)метанон (4c)*



Получен в количестве 286 мг (27%) из 1-(5-гидрокси-3-(*p*-толил)изоксазол-4-ил)(3-хлорфенил)метанона **3c** (1000 мг, 3.2 ммоль) в тетрагидрофуране (35 мл), *N*-метил-*N*-нитрозокарбамида (824 мг, 8 ммоль) и KOH (1,79 г, 32 ммоль) в смеси диэтиловый эфир/вода 70:2.7 мл.

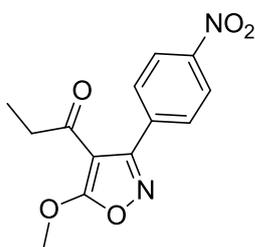
Оранжевые кристаллы, т. пл. 106–107 °С (ПЭ/этилацетат).

Спектр ЯМР ¹H, 400 МГц, CDCl₃, δ, м.д: 2.34 (с, 3H), 4.19 (с, 3H), 7.14 (д, *J* = 8.0 Гц, 2H), 7.28-7.30 (м, 1H), 7.39 (д, *J* = 8.0 Гц, 2H), 7.43-7.46 (м, 1H), 7.56-7.58 (м, 1H), 7.67-7.68 (м, 1H).

Спектр ЯМР ¹³C, 100 МГц, CDCl₃, δ, м.д: 21.4 (CH₃), 58.7 (CH₃), 94.5 (C), 125.3 (C), 127.3 (CH), 128.5 (CH), 129.1 (CH), 129.3 (CH), 129.4 (CH), 132.5 (CH), 134.3 (C), 139.5 (C), 140.3 (C), 165.2 (C), 172.4 (C), 186.2 (C).

HRMS (ESI) m/z: 328.0735 вычислено для C₁₈H₁₅ClNO₃ [M+H]⁺, найдено 328.0747.

1-(5-Метокси-3-(4-нитрофенил)изоксазол-4-ил)пропан-1-он (4d)



Получен в количестве 362 мг (35%) из 1-(5-гидрокси-(4-нитрофенил)изоксазол-4-ил)пропан-1-она **3d** (1000 мг, 3.8 ммоль) в тетрагидрофуране (25 мл), *N*-метил-*N*-нитрозокарбамида (979 мг, 9.5 ммоль) и KOH (2128 мг, 38 ммоль) в смеси диэтиловый эфир/вода 40:3.2 мл.

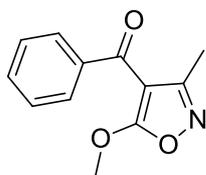
Бежевые кристаллы, т. пл. 137–138 °С (ПЭ/этилацетат).

Спектр ЯМР ¹H, 400 МГц, CDCl₃, δ, м.д: 1.10 (т, *J* = 7.3 Гц, 3H), 2.78 (кв, *J* = 7.3 Гц, 2H), 4.36 (с, 3H), 7.81 (д, *J* = 8.8 Гц, 2H), 8.28 (д, *J* = 8.8 Гц, 2H).

Спектр ЯМР ¹³C, 100 МГц, CDCl₃, δ, м.д: 7.4 (CH₃), 34.9 (CH₂), 59.1 (CH₃), 95.9 (C), 123.1 (CH), 130.5 (CH), 135.2 (C), 148.7 (C), 163.7 (C), 173.3 (C), 192.9 (C).

HRMS (ESI) m/z: 277.0817 вычислено для C₁₃H₁₃N₂O₅ [M+H]⁺, найдено 277.0813.

(3-Метил-5-метоксиизоксазол-4-ил)фенилметанон (4e)



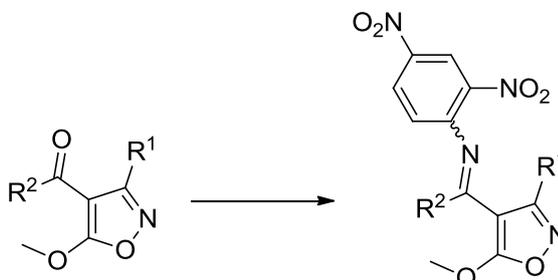
Получен в количестве 1085 мг (78%) из 1-(5-гидрокси-3-метилизоксазол-4-ил)(фенил)метанона **3e** (1350 мг, 6.7 ммоль) в тетрагидрофуране (28 мл), *N*-метил-*N*-нитрозокарбамида (1703 мг, 16.5 ммоль) и KOH (3750 мг, 67 ммоль) в смеси диэтиловый эфир/вода 40:5.6 мл.

эфир/вода 40:5.6 мл.

Светло жёлтые кристаллы, т. пл. 61–62 °С (ПЭ/этилацетат) (63 – 64 °С, этанол, [63]).

HRMS (ESI) m/z: 218.0812 вычислено для C₁₂H₁₂NO₃ [M+H]⁺, найдено 218.0819.

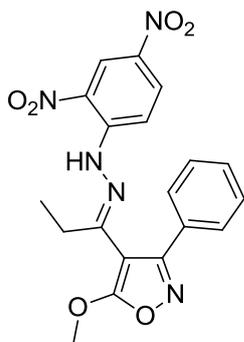
4.5 Синтез гидразонов 5



Смесь 4-ацил-3-замещенного-5-метоксиизоксазола **4** (1 ммоль) и 2,4-динитрофенилгидразина (1 ммоль) с добавлением 1 капли уксусной кислоты кипятили в метаноле (5–10 мл) в течение 15 минут. Реакционную смесь охладили, осадок отделили фильтрованием, промыли ледяным метанолом и высушили на воздухе. Если продукт представлял собой смесь (*E/Z*)-изомеров, то проводили разделение методом колоночной хроматографии (толуол). Чистые изомеры выделяли, отгоняя толуол в вакууме.

(E)-5-Метокси-4-(1-(2-(2,4-динитрофенил)гидразоно)пропил)-3-фенилизоксазол

(5a-E)



Получен в количестве 310 мг (84%) из 1-(5-метокси-3-фенилизоксазол-4-ил)пропан-1-она **4a** (208 мг, 0.9 ммоль) и ДНФГ (200 мг, 1.0 ммоль) в метаноле (7 мл).

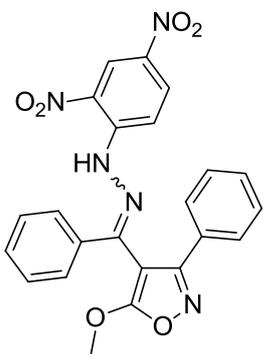
Красные кристаллы, т. пл 140–142 °С (метанол).

Спектр ЯМР ¹H, 400 МГц, DMSO-d₆, δ, м.д: 1.18 (т, *J* = 7.6 Гц, 3H), 2.71 (кв, *J* = 7.6 Гц, 2H), 4.28 (с, 3H), 6.62 (д, *J* = 9.6 Гц, 1H), 7.49–7.55 (м, 4H), 7.57–7.61 (м, 1H), 7.98 (дд, *J* = 9.6, 2.6 Гц, 1H), 8.79 (д, *J* = 2.6 Гц, 1H), 11.03 (с, 1H).

Спектр ЯМР ¹³C, 100 МГц, DMSO-d₆, δ, м.д: 9.2 (CH₃), 21.2 (CH₂), 59.2 (CH₃), 91.7 (C), 115.7 (CH), 122.8 (CH), 128.4 (CH), 128.6 (CH), 129.1 (CH), 129.35 (C), 129.42 (CH), 130.2 (C), 137.0 (C), 144.1 (C), 150.2 (C), 163.9 (C), 170.2 (C).

HRMS (ESI) m/z: 434.1071 вычислено для C₁₉H₁₇NaN₅O₆ [M+Na]⁺, найдено 434.1065.

(E/Z)-5-Метокси-4-((2-(2,4-динитрофенил)гидразоно)(фенил)метил)-3-фенилизоксазол (**5b**)



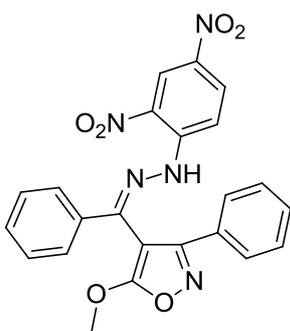
Получен в количестве 421 мг (85%) из 1-(5-метокси-3-фенилизоксазол-4-ил)фенилметанона **4b** (300 мг, 1.1 ммоль) и ДНФГ (214 мг, 1.1 ммоль) в метаноле (8 мл).

Оранжевые кристаллы, т.пл. 198-200 °С (метанол).

Спектр ЯМР ^1H показал соотношение соотношению (*Z*)/(*E*) 1:0.55.

Смесь (348 мг) была разделена на (*Z*)-изомер (221 мг, 1 фракция) и (*E*)-изомер (116 мг, 2 фракция).

a) (*Z*)-5-Метокси-4-((2-(2,4-динитрофенил)гидразоно)(фенил)метил)-3-фенилизоксазол (**5b-Z**)



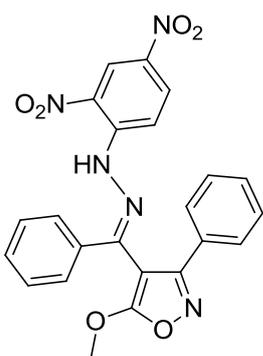
Желтые кристаллы, т. пл. 168–170 °С (толуол).

Спектр ЯМР ^1H , 400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д: 4.21 (с, 3H), 7.21-7.30 (м, 3H), 7.36-7.42 (м, 3H), 7.47-7.50 (м, 2H), 7.75-7.78 (м, 2H), 8.10 (д, $J = 9.5$ Гц, 1H), 8.33 (дд, $J = 9.5, 2.5$ Гц, 1H), 9.06 (д, $J = 2.5$ Гц, H), 11.34 (с, 1H).

Спектр ЯМР ^{13}C , 100 МГц, CDCl_3 , δ , м.д: 58.7 (CH_3), 83.0 (C), 116.7 (CH), 123.4 (CH), 127.0 (CH), 127.4 (CH), 128.1 (C), 128.76 (CH), 128.79 (CH), 129.8 (C), 129.9 (CH), 130.5 (CH), 130.6 (CH), 135.6 (C), 138.4 (C), 144.2 (C), 144.7 (C), 163.4 (C), 170.1 (C).

HRMS (ESI) m/z: 482.1071 вычислено для $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{NaN}_5\text{O}_6$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$, найдено 482.1088.

б) (*E*)-5-Метокси-4-((2-(2,4-динитрофенил)гидразоно)(фенил)метил)-3-фенилизоксазол (**5b-E**)



Красные кристаллы, т. пл. 180–182 °С (толуол).

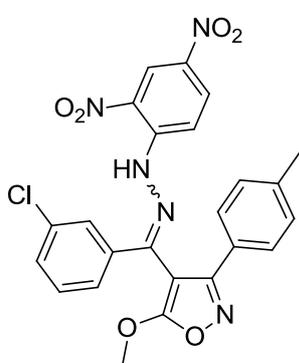
Спектр ЯМР ^1H , 400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д: 4.02 (с, 3H), 6.96 (д, $J = 9.6$ Гц, 1H), 7.35-7.57 (м, 10H), 8.00 (дд, $J = 9.6, 2.5$ Гц, 1H), 8.97 (д, $J = 2.5$ Гц, 1H), 11.32 (с, 1H).

Спектр ЯМР ^{13}C , 100 МГц, CDCl_3 , δ , м.д: 58.4 (CH_3), 92.3 (C), 116.5 (CH), 123.2 (CH), 127.6 (CH), 128.4 (CH), 128.8 (CH), 129.2 (C), 129.4 (CH), 129.5 (CH), 129.7 (CH), 130.1 (C), 130.6 (CH),

131.1 (C), 137.9 (C), 144.4 (C), 146.6 (C), 164.6 (C), 171.0 (C).

HRMS (ESI) m/z: 482.1071 вычислено для $C_{23}H_{17}NaN_5O_6$ $[M+Na]^+$, найдено 482.1069.

(E/Z)-5-Метокси-3-(*p*-толил)-4-((3-хлорфенил)(2-(2,4-динитрофенил)гидразоно)метил)изоксазол (**5c**)



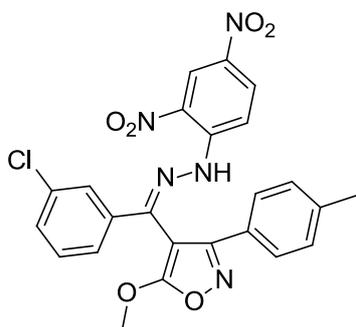
Получен в количестве 180 мг (67%) из (5-метокси-3-(*p*-толил)изоксазол-4-ил)(3-хлорфенил)метанона **4c** (173 мг, 0.53 ммоль) и ДНФГ (105 мг, 0.53 ммоль) в метаноле (4 мл).

Оранжевые кристаллы, т.пл. 195-196 °С (метанол).

Спектр ЯМР 1H показал соотношение соотношение (*Z*)/(*E*) 1:0.75.

Смесь (170 мг) была разделена на (*Z*)-изомер (87 мг, 1 фракция) и (*E*)-изомер (71 мг, 2 фракция).

a) (*Z*)-5-Метокси-3-(*p*-толил)-4-((3-хлорфенил)(2-(2,4-динитрофенил)гидразоно)метил)изоксазол (**5c-Z**)



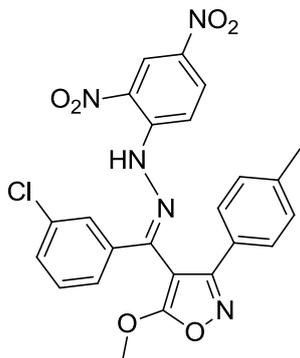
Желто-оранжевые кристаллы, т. пл. 171–173 °С (толуол).

Спектр ЯМР 1H , 400 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д: 2.20 (с, 3H), 4.17 (с, 3H), 7.14 (д, $J = 8.0$ Гц, 2H), 7.31 (д, $J = 8.0$ Гц, 2H), 7.40-7.44 (м, 1H), 7.46-7.49 (м, 1H), 7.65-7.67 (м, 1H), 7.84-7.85 (м, 1H), 8.16 (д, $J = 9.5$ Гц, 1H), 8.43 (дд, $J = 9.5, 2.5$ Гц, 1H), 8.81 (д, $J = 2.5$ Гц, 1H), 11.12 (с, 1H).

Спектр ЯМР ^{13}C , 100 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д: 20.5 (CH₃), 58.9 (CH₃), 82.1 (C), 116.7 (CH), 122.4 (CH), 125.7 (CH), 126.0 (CH), 126.3 (CH), 129.2 (CH), 129.8 (CH), 130.4 (CH), 130.5 (C), 137.4 (C), 138.2 (C), 140.1 (C), 142.0 (C), 143.2 (C), 162.4 (C), 169.9 (C).

HRMS (ESI) m/z: 506.0862 вычислено для $C_{24}H_{17}ClN_5O_6$ $[M-H]^-$, найдено 506.0839.

б) (*E*)-5-Метокси-3-(*p*-толил)-4-((3-хлорфенил)(2-(2,4-динитрофенил)гидразоно)метил)изоксазол (**5c-E**)



Оранжевые кристаллы, т. пл. 166–168 °С (толуол).

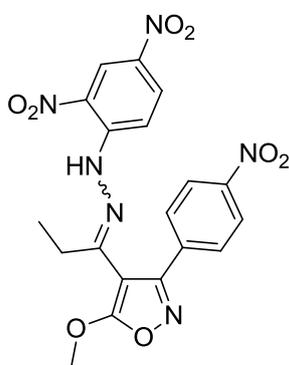
Спектр ЯМР ^1H , 400 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д: 2.36 (с, 3H), 4.06 (с, 3H), 7.11 (д, $J = 9.5$ Гц, 1H), 7.25 (д, $J = 8.0$ Гц, 2H), 7.42 (д, $J = 8.0$ Гц, 2H), 7.49-7.51 (м, 1H), 7.54-7.59 (м, 2H), 7.64 (м, 1H), 8.13 (дд, $J = 9.5, 2.5$ Гц, 1H), 8.75 (д, $J = 2.5$ Гц, 1H), 11.14 (с, 1H).

Спектр ЯМР ^{13}C , 100 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д: 20.6 (CH_3), 58.8 (CH_3), 91.8 (C), 115.8 (CH), 122.4 (CH), 129.3 (C), 126.5 (CH), 127.7 (CH), 128.2 (CH), 128.6 (CH), 129.1 (CH), 129.9 (CH), 131.0 (CH), 132.7 (C), 134.0 (C), 137.3 (C), 138.9 (C), 143.7 (C), 163.6 (C), 170.6 (C).

Сигналы 3-хлорфенильного кольца в спектрах ЯМР удвоены из-за затрудненного вращения данного заместителя.

HRMS (ESI) m/z: 506.0862 вычислено для $\text{C}_{24}\text{H}_{17}\text{ClN}_5\text{O}_6$ [$\text{M}-\text{H}$] $^-$, найдено 506.0848.

(*E/Z*)-5-Метокси-3-(4-нитрофенил)-4-(1-(2-(2,4-динитрофенил)гидразоно)пропил)изоксазол (**5d**)



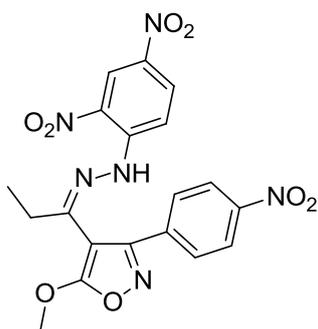
Получен в количестве 417 мг (83%) из 1-(5-метокси-3-(4-нитрофенил)изоксазол-4-ил)пропан-1-она **4d** (304 мг, 1.1 ммоль) и ДНФГ (220 мг, 1.1 ммоль) в метаноле (9 мл).

Оранжевые кристаллы, т.пл. 182-184 °С (разл.) (метанол).

Спектр ЯМР ^1H показал соотношение соотношению (*Z*)/(*E*) 0.35:1.

Смесь (329 мг) была разделена на (*Z*)-изомер (76 мг, 1 фракция) и (*E*)-изомер (205 мг, 2 фракция).

а) (*Z*)-5-Метокси-3-(4-нитрофенил)-4-(1-(2-(2,4-динитрофенил)гидразоно)пропил)изоксазол (**5d-Z**)



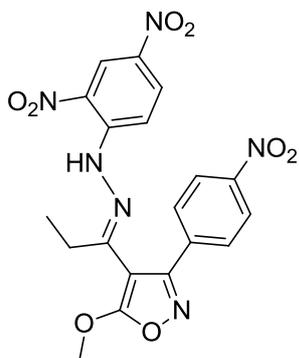
Желтые кристаллы, т. пл. 174–176 °С (толуол).

Спектр ЯМР ^1H , 400 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д: 1.16 (т, $J = 7.4$ Гц, 3H), 2.56 (кв, $J = 7.4$ Гц, 2H), 4.25 (с, 3H), 7.74-7.78 (м, 2H), 7.86 (д, $J = 9.6$ Гц, 1H), 8.25-8.28 (м, 2H), 8.36 (дд, $J = 9.6, 2.5$ Гц, 1H), 8.76 (д, $J = 2.5$ Гц, 1H), 10.79 (с, 1H).

Спектр ЯМР ^{13}C , 100 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д: 8.9 (CH_3), 21.1 (CH_2), 59.3 (CH_3), 91.9 (C), 115.1 (CH), 122.6 (CH), 123.4 (CH), 129.1 (CH), 129.4 (C), 129.8 (CH), 136.2 (C), 137.1 (C), 143.9 (C), 148.1 (C), 149.8 (C), 162.1 (C), 170.3 (C).

HRMS (ESI) m/z: 455.0946 вычислено для $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{N}_6\text{O}_8$ [M-H] $^-$, найдено 455.0936.

б) (*E*)-5-Метокси-3-(4-нитрофенил)-4-(1-(2-(2,4-динитрофенил)гидразоно)пропил)изоксазол (**5d-E**)



Красные кристаллы, т. пл. 192–194 °С (толуол).

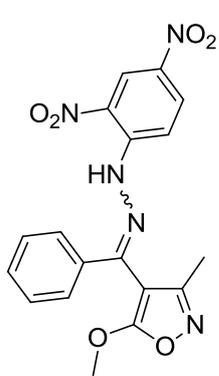
Спектр ЯМР ^1H , 400 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д: 1.22 (т, $J = 7.6$ Гц, 3H), 2.76 (кв, $J = 7.6$ Гц, 2H), 4.31 (с, 3H), 6.71 (д, $J = 9.6$ Гц, 1H), 7.84 (д, $J = 8.7$ Гц, 2H), 8.01 (дд, $J = 9.6, 2.5$ Гц, 1H), 8.34 (д, $J = 8.7$ Гц, 2H), 8.81 (д, $J = 2.5$ Гц, 1H), 11.03 (с, 1H).

Спектр ЯМР ^{13}C , 100 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д: 10.3 (CH_3), 29.8 (CH_2), 59.2 (CH_3), 85.8 (C), 115.9 (CH), 122.4 (CH), 123.9

(CH), 128.1 (CH), 129.3 (C), 129.7 (CH), 134.0 (C), 137.2 (C), 143.7 (C), 148.4 (C), 149.1 (C), 160.6 (C), 169.5 (C).).

HRMS (ESI) m/z: 455.0946 вычислено для $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{N}_6\text{O}_8$ [M-H] $^-$, найдено 455.0936.

(*E/Z*)-3-Метил-5-метокси-4-(1-(2-(2,4-динитрофенил)гидразоно)(фенил)метил)изоксазол (**5e**)



Получен в количестве 579 мг (66%) из (3-метил-5-метоксиизоксазол-4-ил)фенилметанона **4e** (308 мг, 2.4 ммоль) и ДНФГ (436 мг, 2.2 ммоль) в метаноле (10 мл).

Оранжевые кристаллы т.пл. 143–145 °С (метанол).

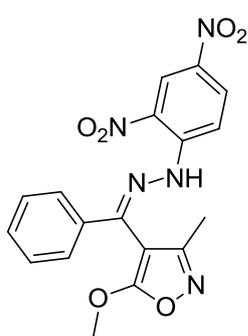
Спектр ЯМР ^1H показал соотношение (*Z*)/(*E*) 0,85:1.

Смесь (350 мг) была разделена на (*Z*)-изомер (129 мг, 1 фракция) и (*E*)-изомер (169 мг, 2 фракция).

а) (*Z*)-3-Метил-5-метокси-4-(1-(2-(2,4-динитрофенил)гидразоно)(фенил)метил)изоксазол (**5e-Z**)

Оранжевые кристаллы, т. пл. 180–182 °С (толуол).

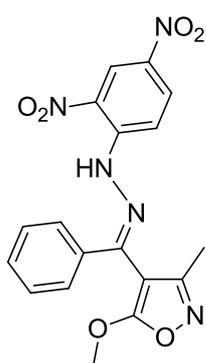
Спектр ЯМР ^1H , 400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д: 1.95 (с, 3H), 4.21 (с, 3H), 7.43-7.49 (м, 3H), 7.68-7.71 (м, 2H), 8.18 (д, $J = 9.5$ Гц, 1H), 8.38 (дд, $J = 9.5, 2.5$ Гц, 1H), 9.14 (д, $J = 2.5$ Гц, 1H), 11.31 (с, 1H).



Спектр ЯМР-¹³C, 100 МГц, CDCl₃, δ, м.д: 12.0 (CH₃), 58.5 (CH₃), 84.6 (C), 116.9 (CH), 123.4 (CH), 127.6 (CH), 128.8 (CH), 129.8 (C), 130.0 (CH), 130.6 (CH), 135.9 (C), 138.4 (C), 138.4 (C), 144.3 (C), 144.4 (C), 161.9 (C), 169.5 (C).

HRMS (ESI) m/z: 420.0915 вычислено для C₁₈H₁₅NaN₅O₆ [M+Na]⁺, получено 420.0931.

б) (*E*)-3-Метил-5-метокси-4-(1-(2-(2,4-динитрофенил)гидразоно)(фенил)метил)изоксазол (**5e-E**)



Красные кристаллы, т. пл. 176 – 177 °С (толуол).

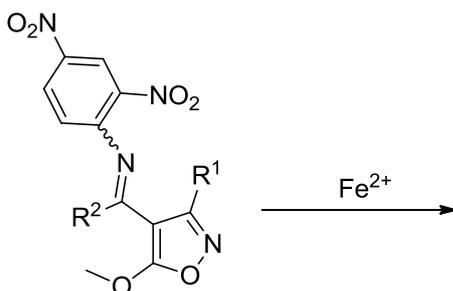
Спектр ЯМР ¹H, 400 МГц, CDCl₃, δ, м.д: 2.42 (с, 3H), 3.93 (с, 3H), 7.32-7.34 (м, 2H), 7.58-7.61 (м, 3H), 7.94 (д, *J* = 9.6 Гц, 1H), 8.34 (дд, *J* = 9.6, 2.5 Гц, 1H), 9.06 (д, *J* = 2.5 Гц, 1H), 11.27 (с, 1H).

Спектр ЯМР ¹³C, 100 МГц, CDCl₃, δ, м.д: 13.9 (CH₃), 58.1 (CH₃), 92.3 (C), 116.1 (CH), 123.5 (CH), 127.4 (CH), 129.2 (C), 129.8 (CH), 130.0 (CH), 130.6 (CH), 131.4 (C), 137.7 (C), 144.4 (C), 149.0 (C),

161.5 (C), 170.8 (C).

HRMS (ESI) m/z: 420.0915 вычислено для C₁₈H₁₅NaN₅O₆ [M+Na]⁺, получено 420.0926.

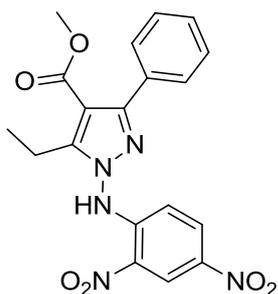
4.6 Изомеризация гидразонов **5**



Методика а) Смесь гидразона **5** (1 ммоль) и FeCl₂·4H₂O (0.1 ммоль) в абсолютном ацетонитриле (5 мл) перемешивали при комнатной температуре до окончания реакции (контроль ТСХ). Растворитель отогнали в вакууме, остаток растворили в дихлорметане и очистили с помощью колоночной хроматографии (дихлорметан/метанол 1:0 – 100:1). После отгонки растворителей продукт промыли пентаном и высушили на воздухе.

Методика б) Смесь гидразона (1 ммоль) и $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (0.1 ммоль) в абсолютном ацетонитриле (5 мл) грели при 70 °С в течение 1 дня (контроль ТСХ). Растворитель отогнали в вакууме, остаток растворили в дихлорметане и очистили с помощью колоночной хроматографии (дихлорметан/метанол 100:1). После отгонки растворителей продукт промыли пентаном и высушили на воздухе.

Метил-1-((2,4-динитрофенил)амино)-3-фенил-5-этил-1H-пиразол-4-карбоксилат
(7a)



Получен в количестве (38 мг, 78%) из (*E*)-5-метокси-4-(1-(2-(2,4-динитрофенил)гидразоно)пропил)-3-фенилизоксазола

5a-E (49 мг, 0.12 ммоль) и $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (3 мг, 0.015 ммоль) в ацетонитриле (2 мл) согласно *методике а* в течение 2 дней.

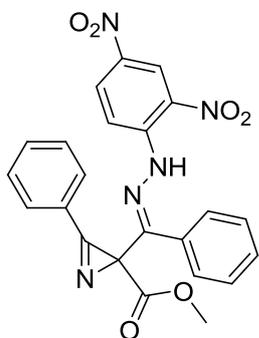
Бесцветные кристаллы, т. пл. 199 – 200 °С (дихлорметан).

Спектр ЯМР ^1H , 400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д: 1.25 (т, $J = 7.5$ Гц, 3H), 3.01 (кв, $J = 7.5$ Гц, 2H), 3.80 (с, 3H), 6.49 (д, $J = 9.3$ Гц, 1H), 7.40-7.42 (м, 3H), 7.59-7.63 (м, 2H), 8.33 (дд, $J = 9.3, 2.6$ Гц, 1H), 9.19 (д, $J = 2.6$ Гц, 1H), 10.35 (с, 1H).

Спектр ЯМР ^{13}C , 100 МГц, CDCl_3 , δ , м.д: 13.6 (CH_3), 18.6 (CH_2), 51.5 (CH_3), 108.9 (C), 115.7 (CH), 123.1 (CH), 128.0 (CH), 129.0 (CH), 129.1 (CH), 130.5 (CH), 131.8 (C), 132.5 (C), 140.6 (C), 147.1 (C), 151.5 (C), 153.2 (C), 163.4 (C).

HRMS (ESI) m/z: 434.1071 вычислено для $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{NaO}_6$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$, найдено 434.1085.

(E)-Метил-2-((2-(2,4-динитрофенил)гидразоно)(фенил)метил)-3-фенил-2H-азирин-2-карбоксилат (6b-E)



Получен из (*E*)-5-метокси-4-((2-(2,4-динитрофенил)гидразоно)(фенил)метил)-3-фенилизоксазола **5b-E** (40 мг, 0.087 ммоль) и $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (2 мг, 0.01 ммоль) в ацетонитриле (4 мл) согласно *методике а* в течение 6 дней. Реакционную смесь профильтровали через силикагель (дихлорметан/метанол 100:1).

Выделили 39 мг (98 масс. %) смеси 2H-азирина **6b-E** и 1-амино-1H-пиразола **7b** в соотношении 0.55:1 (согласно результатам ЯМР ^1H). 13 мг данной смеси были разделены методом колоночной хроматографии (толуол). Растворитель отогнали в вакууме, остатки растворили в дихлорметане.

Растворитель отогнали, продукты промыли пентаном и высушили на воздухе. Выделены 2*H*-азирин **6b-E** (5 мг) и 1-амино-1*H*-пиразол **7b** (7 мг).

Оранжевые кристаллы, т. пл. 163–164 °С (дихлорметан).

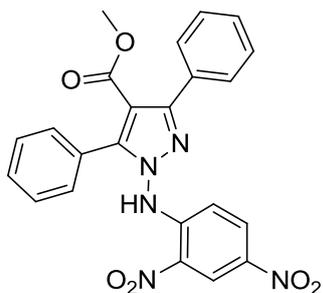
Спектр ЯМР ¹H, 400 МГц, CDCl₃, δ, м.д: 3.64 (с, 3H), 7.54-7.71 (м, 8H), 7.74-7.78 (м, 1H), 8.09-8.12 (м, 2H), 8.13 (дд, *J* = 9.7, 2.5 Гц, 1H), 9.01 (д, *J* = 2.5 Гц, 1H), 11.43 (с, 1H).

Спектр ЯМР ¹³C, 100 МГц, CDCl₃, δ, м.д: 43.1 (C), 52.8 (CH₃), 116.3 (CH), 122.0 (C), 123.2 (CH), 127.4 (CH), 129.5 (CH), 129.81 (CH), 129.85 (CH), 130.8 (CH), 130.9 (CH), 131.2 (C), 134.4 (CH), 138.4 (C), 144.4 (C), 153.8 (C), 159.9 (C), 169.8 (C).

HRMS (ESI) m/z: 482.1071 вычислено для C₂₃H₁₇N₅NaO₆ [M+Na]⁺, найдено 482.1091.

Метил-1-((2,4-динитрофенил)амино)-3,5-дифенил-1H-пиразол-4-карбоксилат (7b)

Получен в количестве:



- 12 мг (19%) из (*Z*)-5-метокси-4-((2-(2,4-динитрофенил)гидразоно)(фенил)метил)-3-фенилизоксазола **5b-Z** (62 мг, 0.14 ммоль) и FeCl₂·4H₂O (3 мг, 0.015 ммоль) в ацетонитриле (4 мл) согласно *методике а* в течение 6 дней.

- 83 мг (90%) из **5b-Z** (92 мг, 0.2 ммоль) и FeCl₂·4H₂O (4 мг, 0.02 ммоль) в ацетонитриле (4 мл) согласно *методике б* в течение 1 дня.

- 27 мг (96%) из (*E*)-5-Метокси-4-((2-(2,4-динитрофенил)гидразоно)(фенил)метил)-3-фенилизоксазола **5b-E** (28 мг, 0.061 ммоль) и FeCl₂·4H₂O (2 мг, 0.01 ммоль) в ацетонитриле (4 мл) согласно *методике а* в течение 25 дней.

- 34 мг (67%) из **5b-E** (51 мг, 0,10 ммоль) и FeCl₂·4H₂O (2 мг, 0.01 ммоль) в ацетонитриле (4 мл) согласно *методике б* в течение 1 дня.

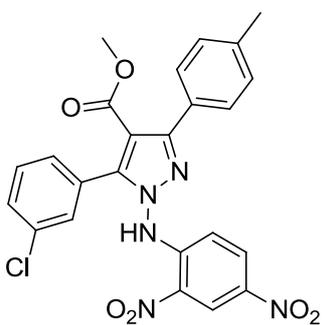
Желтоватые кристаллы, т. пл. 159–161 °С (дихлорметан).

Спектр ЯМР ¹H, 400 МГц, CDCl₃, δ, м.д: 3.64 (с, 3H), 6.59 (д, *J* = 9.3 Гц, 1H), 7.37-7.46 (м, 8H), 7.70-7.72 (м, 2H), 8.31 (дд, *J* = 9.3, 2.4 Гц, 1H), 9.08 (д, *J* = 2.4 Гц, 1H), 10.43 (с, 1H).

Спектр ЯМР ¹³C, 100 МГц, CDCl₃, δ, м.д: 51.7 (CH₃), 110.9 (C), 115.5 (CH), 123.0 (CH), 126.6 (C), 128.2 (CH), 128.5 (CH), 128.9 (CH), 129.2 (CH), 129.4 (CH), 130.3 (CH), 130.5 (CH), 131.3 (C), 131.9 (C), 140.3 (C), 146.9 (C), 147.6 (C), 152.2 (C), 163.3 (C).

HRMS (ESI) m/z: 460.1252 вычислено для $C_{23}H_{18}N_5O_6$ $[M+H]^+$, найдено 460.1266.

*Метил-1-((2,4-динитрофенил)амино)-3-(*p*-толил)-5-(3-хлорфенил)-1H-пиразол-4-карбоксилат 7)*



Получен в количестве:

- 40 мг (100%) из (*E*)-5-метокси-3-(*p*-толил)-4-((3-хлорфенил)(2-(2,4-динитрофенил)гидразоно)метил)изоксазола **5c-E** (40 мг, 0/079 ммоль) и $FeCl_2 \cdot 4H_2O$ (2 мг, 0.01 ммоль) в ацетонитриле (4 мл) согласно *методике б* в течение 1 дня.
- 31 мг (78%) из (*Z*)-5-метокси-3-(*p*-толил)-4-((3-хлорфенил)(2-(2,4-динитрофенил)гидразоно)метил)изоксазола (**5c-Z**) (40 мг, 0.079 ммоль) и $FeCl_2 \cdot 4H_2O$ (2 мг, 0.01 ммоль) в ацетонитриле (4 мл) согласно *методике а* в течение 6 дней.
- 19 мг (95 %) из **5c-Z** (20 мг, 0.04 ммоль) и $FeCl_2 \cdot 4H_2O$ (1 мг, 0.005 ммоль) в ацетонитриле (4 мл) согласно *методике б* в течение 1 дня.

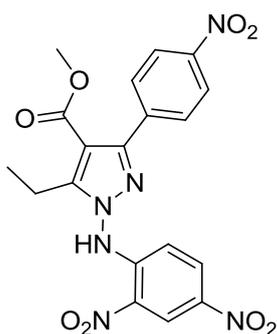
Желтоватые кристаллы, т. пл. 143–145 °С (дихлорметан).

Спектр ЯМР 1H , 400 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д: 2.41 (с, 3H), 3.66 (с, 3H), 6.56 (д, $J = 9.3$ Гц, 1H), 7.25-7.30 (м, 3H), 7.33-7.37 (м, 1H), 7.42-7.43 (м, 1H), 7.58 (д, $J = 8.1$ Гц, 2H), 8.32 (дд, $J = 9.3, 2.5$ Гц, 1H), 9.10 (д, $J = 2.5$ Гц, 1H), 10.41 (с, 1H).

Спектр ЯМР ^{13}C , 100 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д: 21.4 (CH_3), 51.8 (CH_3), 111.1 (C), 115.5 (CH), 123.1 (CH), 127.5 (CH), 128.2 (C), 128.4 (C), 128.8 (CH), 129.0 (CH), 129.6 (CH), 129.8 (CH), 130.4 (CH), 130.5 (CH), 132.2 (C), 134.5 (C), 139.4 (C), 140.5 (C), 146.0 (C), 146.9 (C), 152.8 (C), 163.1 (C).

HRMS (ESI) m/z: 508.1018 вычислено для $C_{24}H_{19}ClN_5O_6$ $[M+H]^+$, найдено 508.1031.

Метил-3-(4-нитрофенил)-1-((2,4-динитрофенил)амино)-5-этил-1H-пиразол-4-карбоксилат (7d)



Получен в количестве:

- 25 мг (83%) из (*Z*)-5-метокси-3-(4-нитрофенил)-4-(1-(2-(2,4-динитрофенил)гидразоно)пропил)изоксазола **5d-Z** (30 мг, 0.073 ммоль) и $FeCl_2 \cdot 4H_2O$ (2 мг, 0.01 ммоль) в ацетонитриле согласно *методике а* в течение 4 дней.
- 64 мг (91%) из (*E*)-5-метокси-3-(4-нитрофенил)-4-(1-(2-

(2,4-динитрофенил)гидразоно)пропил)изоксазола **5d-E** (70 мг, 0.17 ммоль) и $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (5 мг, 0.02 ммоль) согласно *методике а* в течение 4 дней.

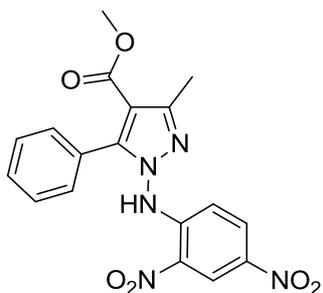
Светло-желтые кристаллы, т. пл. 223–224 °С (дихлорметан).

Спектр ЯМР ^1H , 400 МГц, DMSO-d_6 , δ , м.д: 1.14 (т, $J = 7.5$ Гц, 3H), 2.91 (кв, $J = 7.5$ Гц, 2H), 3.76 (с, 3H), 6.50 (д, $J = 9.4$ Гц, 1H), 7.88-7.92 (м, 2H), 8.27-8.31 (м, 2H), 8.35 (дд, $J = 9.4, 2.6$ Гц, 1H), 8.92 (д, $J = 2.6$ Гц, 1H), 11.68 (с, 1H).

Спектр ЯМР ^{13}C , 100 МГц, DMSO-d_6 , δ , м.д: 13.0 (CH_3), 18.1 (CH_2), 51.5 (CH_3), 108.3 (C), 115.6 (CH), 122.7 (CH), 123.0 (CH), 130.3 (CH), 130.5 (CH), 131.8 (C), 138.6 (C), 138.9 (C), 146.3 (C), 147.3 (C), 149.0 (C), 151.4 (C), 162.6 (C).

HRMS (ESI) m/z: 455.0946 вычислено для $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{N}_6\text{O}_8$ $[\text{M-H}]^-$, найдено 455.0931.

Метил-3-метил-1((2,4-динитрофенил)амино)-5-фенил-1H-пиразол-4-карбоксилат (7e)



Получен в количестве:

- 25 мг (83%) из (*Z*)-3-метил-5-метокси-4-(1-(2-(2,4-динитрофенил)гидразоно)(фенил)метил)изоксазола **5e-Z** (50 мг, 0.13 ммоль) и $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (3 мг, 0.015 ммоль) в ацетонитриле (6 мл) согласно *методике а* в течение 4 дней.
- 68 мг (77%) из **5e-Z** (88 мг, 0,22 ммоль) и $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (5 мг, 0.025 ммоль) в ацетонитриле (6 мл) согласно *методике б*.

- 45 мг (90%) из (*E*)-3-метил-5-метокси-4-(1-(2-(2,4-динитрофенил)гидразоно)(фенил)метил)изоксазола **5e-E** (50 мг, 0.13 ммоль) и $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (3 мг, 0.015 ммоль) в ацетонитриле (6 мл) согласно *методике а* в течение 20 дней.

- 115 мг (92%) из **5e-E** (106 мг, 0.27 ммоль) и $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (6 мг, 0,03 ммоль) в ацетонитриле (5 мл) согласно *методике б* в течение 1 дня.

Светло-желтые кристаллы, т. пл. 166–167 °С (дихлорметан).

Спектр ЯМР- ^1H , 400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д: 2.57 (с, 3H), 3.72 (с, 3H), 6.47 (д, $J = 9.3$ Гц, 1H), 7.32-7.42 (м, 5H), 8.29 (дд, $J = 9.3, 2.5$ Гц, 1H), 9.07 (д, $J = 2.5$ Гц, 1H), 10.28 (с, 1H).

Спектр ЯМР- ^{13}C , 100 МГц, CDCl_3 , δ , м.д: 14.3 (CH_3), 51.3 (CH_3), 110.8 (C), 115.4 (CH), 123.0 (CH), 126.8 (C), 128.3 (CH), 129.4 (CH), 130.1 (CH), 130.4 (CH), 131.8 (C), 140.2 (C), 147.0 (C), 147.8 (C), 151.3 (C), 163.3 (C).

HRMS (ESI) m/z: 398.1095 вычислено для $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_5\text{O}_6$ $[\text{M+H}]^+$, найдено 398.1106.

5 Результаты и выводы

1. Получены ранее неизвестные 2,4-ДНФ гидразоны ряда 4-ацил-5-метоксиизоксазолов с высокими выходами. Показано, что гидразоны образуются в виде смесей (*E*)- и (*Z*)- изомеров относительно C=N-связи, которые могут быть разделены хроматографически. Установлено, что (*E*)- и (*Z*)-изомеры гидразонов не превращаются друг в друга при нагревании из-за высокого барьера *E/Z*- изомеризации.
2. Установлено, что гидразоны претерпевают перегруппировку, катализируемую Fe(II), с образованием метил-*N*-амино-1*H*-пиразол-4-карбоксилатов.
3. В мягких условиях изомеризации выделен 2*H*-азирин, который при нагревании в присутствии катализатора превращается в соответствующий пиразол, что позволяет сделать заключение о протекании домино-изомеризации гидразон – 1*H*-пиразол через промежуточное образование азирина.
4. (*E*)-Гидразоны при катализе Fe(II) селективно перегруппировываются в пиразолы с высокими выходами как при комнатной температуре, так и при нагревании. (*Z*)-Гидразоны в мягких условиях дают более низкие выходы пиразолов, чем при нагревании из-за побочных процессов.

6 Список литературы

1. B. Mester, R.M. Claramunt, J. Elguero, J. Atienza, A. Gomez-Barrio, J.A. Escario. *Chem. Pharm. Bull.*, **1991**, 39 (8), 1990-1993
2. B. Mester, J. Elguero, R. M. Claramunt, et al. *Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.)*, **1987**, 320 (2), 115-120.
3. G. Adembri, P. Tedeschi, F. Ponticelli, M. Marini. *Chem. Abs.*, 1973, 79, 146517b.
4. F. X. Jarrean, J.J. Koenig. *Chem. Abs.*, **1981**, 96, 352-359.
5. D. Sanz, J.A. Jimenez, R.M. Claramunta, J. Elguero. *ARKIVOC*, **2004**, 100-108.
6. Japanese Patent 60.043.659 (1985); *Chem. Abs.*, 103, 79406p (1985)
7. V.M. Vinogradov, I.L. Dalinger, S.A. Shevelev. *Pharm. Chem. J.*, **1994**, 28 (1), 51-64.
8. J. Elguero, M. Espada, L. Salazar, L. *Anales de Quimica*, **1992**, 88 (7-8), 724-725.
9. G. Adembri, A. Camparini, F. Ponticelli, and P. Tedeshi, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1977**, (9), 971-979.
10. G. Adembri, A. Camparini, D. Donati, F. Ponticelli, F. Tedeschi. *Tetrahedron Lett.*, **1981**, 22 (22), 2121-2124
11. D. Donati, S. Fust, F. Ponticelli, P. Tedeshi. *Heterocycles*, **1988**, 27 (8), 1899-1905.
12. A. Camparini, F. Ponticelli, P. Tedeshi. *J. Heterocycl. Chem.*, **1985**, 22 (6), 1561-1565.
13. H. Neunhoeffler, M. Clausen, H. Ohl, H. D. Voetter, C. Krueger, K. Angermund. *Liebigs Ann. der Chemie*, **1985**, (9), 1732-1751.
14. D.R. Sliskovic, M. Siegel, Y.I. Lin. *Synthesis*, **1986**, (1), 71-74.
15. J. Koyama, T. Ogura, T. Okatani, K. Tagahara. *Chem. Express*, **1992**, 7 (4), 321-324.
16. F. Saczewski, A. Kornicka, A. Rybczynska, A. Hudson, S. S. Miao, M. Gdaniec, K. Boblewski, A. Lehmann. *J. Med. Chem.*, **2008**, 51 (12), 3599-3608.
17. A.V. Kormanov, T.K. Shkineva, I.A. Vatsadze, S.A. Shevelev, I.L. Dalinger. *Russ. Chem. Bull.*, **2014**, 63 (2), 435-442.

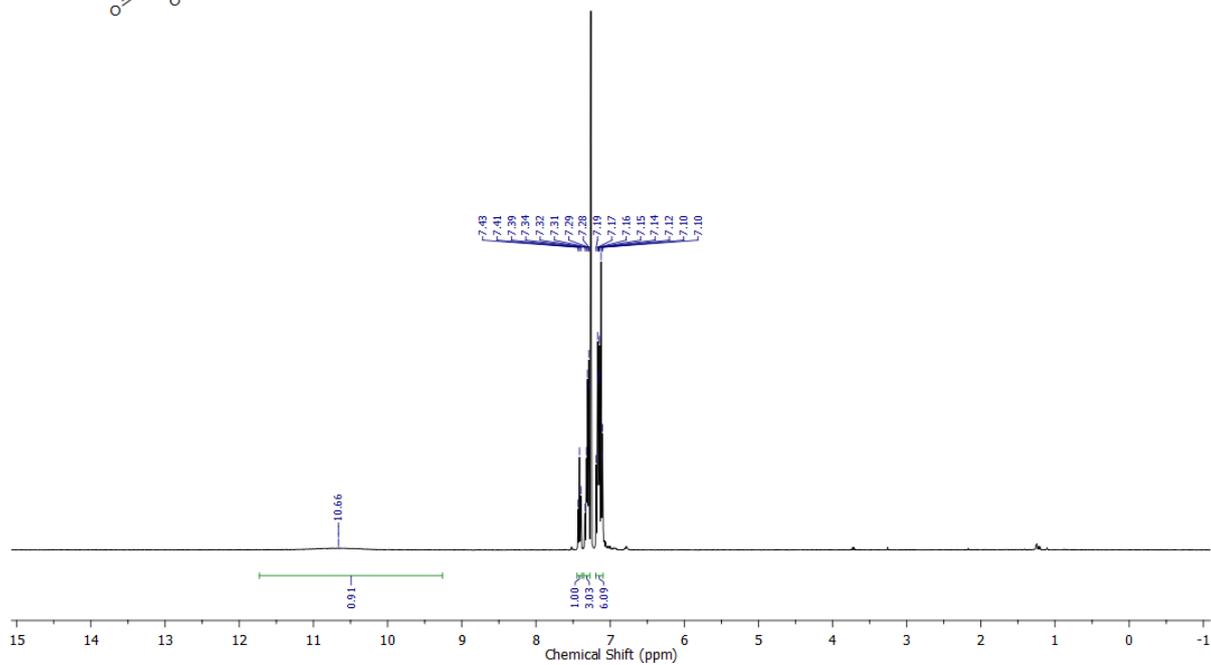
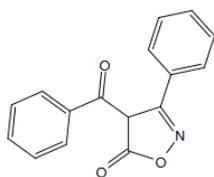
18. A. Wasilewska, F. Saczewski, A.L. Hodson, M. Ferdousi, M. Scheinin, J.M. Laurila, A. Rybczynska, K. Boblewski, A. Lehmann. *Eur. J. Med. Chem.*, **2014**, *87*, 386-397.
19. I.L. Dalinger, A.V. Komarov, I.A. Vatsadze, O.V. Serushkina et al.. *Chem. Heterocycl. Comp.*, **2016**, *52* (12), 1025-1034.
20. A. Ohsawa, H. Arai, H. Ohnishi, T. Itoh, M. Okada, H. Igeta. *J. Org. Chem.*, **1985**, *50* (26), 5520-5523.
21. H. Koga, H. Hirobe, T. Okamoto. *Chem. Pharm. Bull.*, **1976**, *24* (9), 2267-2269
22. P. Molina, A. Arques, M. V. Vinader. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4724-4731;
23. C.M. Glinkerman, D.L. Boger. *Org. Lett.*, **2015**, *17* (16), 4002-4005.
24. E.D. Anderson, D.L. Boger. *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, *133* (31), 12285-12292.
25. A.V. Galenko, A. V., A.F. Khlebnikov, M.S. Novikov, V.V. Pakalnis, N.V. Rostovskii. *Russ. Chem. Rev.*, **2015**, *84* (4), 335-377.
26. E.E. Galenko, A.F. Khlebnikov, M.S. Novikov. *Chem. Heterocycl. Compd.*, **2016**, *52*, 637-650.
27. A.F. Khlebnikov, M.S. Novikov. *Topics in Heterocyclic Chemistry* (D'hooghe, M. and Ha, H.-J., Eds.; Springer), **2016**; *41*, 143-232
28. A.A. Akhrem, A.M. Moiseenkov, M.B. Andaburskaya, A.Y. Strakov. *J. Prakt. Chem.*, **1972**, *314* (1), 31-35.
29. G. Adembri, F. Ponticelli, P. Tedeschi. *J. Heterocycl. Chem.*, **1972**, *9* (6), 1219-1225.
30. G. Adembri, A. Camparini, F. Ponticelli, P. Tedeschi. *J. Heterocycl. Chem.*, **1981**, *18* (5), 957-962.
31. K. Sakai, J.P. Anselme. *J. Org. Chem.*, **1972**, *37* (4), 2351-2352.
32. B.M. Adger, S.B. Bradbury, M. Keating, C.W. Rees, R.C. Storr, M.T. Williams. *J. Chem. Soc., Perkin. Trans. 1*, **1975**, (1), 31-40.
33. D.J. Anderson, C.R. Muchmore. *J. Heterocycl. Chem.*, **1995**, *32*, 1189-1196.
34. M. A. Ardakani, R.K. Smally, R.M. Smith. *J. Chem. Soc., Perkin. Trans. 1*, **1983**, (10), 2501-2506.
35. P. C. Montevecchi, P. Spagnolo. *J. Org. Chem.*, **1982**, *47*, 1996-2000.
36. P. Molina, A. Arques, V. Vinader. *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *30* (45), 6237-6240.

37. T.L. Gilchrist, G.E. Gymer, C.W. Rees. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1973**, (21), 819-820.
38. D.J.C. Adams, S. Bradbarry, D.C. Horwell, M. Keating, C.V. Rees, R.C. Storr. *Chem. Commun.*, **1971**, 55, 828-829.
39. A.J. Boulton, R. Fruterro, J.D.K. Saka, M.T. Williams. *J. Chem. Soc., Perkin. Trans. 1*, 1986, (7), 1249.
40. A. Ohsawa, H. Arai, H. Ohnishi, H. Igeta. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1980**, (24), 1182-1183.
41. B.J. Clark, R. Grayshan. *J. Chem. Res. (Synopses)*, **1981**, (10), 324-325.
42. I. Ito, N. Oda, S.I. Nagai, Y. Kudo. *Heterocycles*, **1977**, (8), 319-323.
43. S. Nagai, N. Kato, T. Ueda, N. Oda, J. Sakakibara. *Heterocycles*, **1986**, 24 (4), 907-912.
44. T.L. Gilchrist, G.E. Gymer, C.W. Rees. *J. Chem. Soc., Perkin. Trans. 1*, **1975**, (18), 1747-1750.
45. R. Grayshan, D.D. Miller. *Eur. J. Med. Chem.*, **1986**, 21 (1), 87-90.
46. A.J. Boulton, M. Kiss, J.D.K. Saka. *J. Chem. Soc., Perkin. Trans. 1*, **1988**, (6), 1509-1512.
47. A. Ohsawa, H. Arai, H. Ohnishi, H. Igeta. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1981**, (22), 1174.
48. T. Okatani, J. Kogama, T. Tagahara. *Heterocycles*, **1989**, 29 (9), 1890.
49. T. Itoh, K. Nagata, M. Okada, A. Ohsawa. *Chem. Pharm. Bull.*, **1990**, 38 (6), 1524-1526.
50. A. Ohsawa, T. Kaihoh, T. Itoh, M. Okada, C. Kawabata, K. Yamaguchi, H. Igeta. *Chem. Pharm. Bull.*, **1988**, 36 (10), 3838-3848.
51. T. Kaihoh, T. Itoh, A. Ohsawa, M. Okada, C. Kawabata, H. Igeta. *Chem. Pharm. Bull.*, **1987**, 359, 3952-3954
52. A.S. Duerfeld, D.L. Boger. *J. Am. Chem. Soc.*, **2014**, 136, 2119-2125.
53. P. Molina, C. Conesa, A. Alías, A. Arques, M.D. Velasco. *Tetrahedron*, **1993**, 49, 7599-7612.
54. J.D. Rodgers, B.L. Johnson, H. Wang, R.A. Greenberg, V.S. Erickson, R.M. Klabe, B.C. Cordova, M.M. Rayner, G.N. Lam, C.-H. Chang. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1996**, 6, 2919-2924.

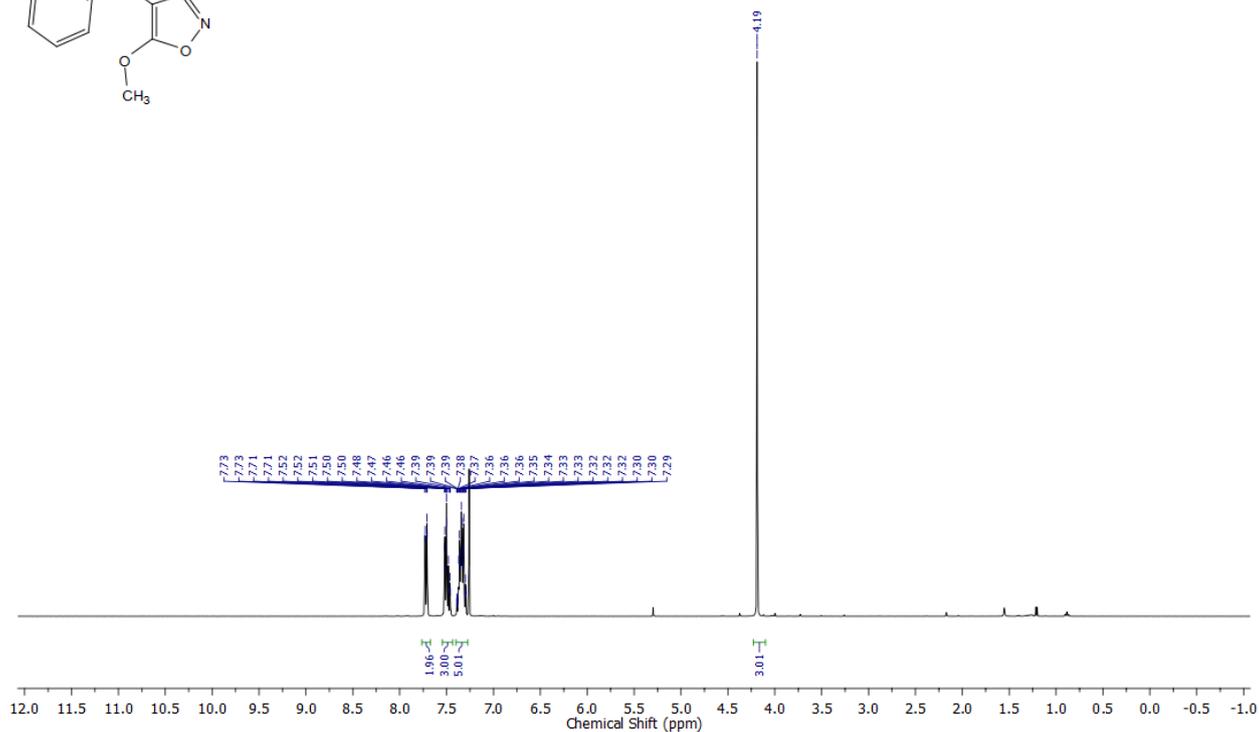
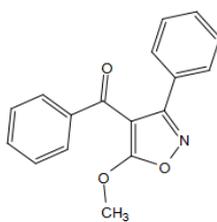
55. R.M. Acheson, N.F. Taylor. *J. Am. Chem. Soc.*, **1956**, 4727-4731.
56. M. Gupta, S. Paul, R. Gupta. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, 46, 631-635.
57. H. Koga, M. Hirobe, T. Okamoto. *Tetrahedron Lett.*, **1978**, (15), 1291-1294.
58. H. Koga, M. Hirobe, T. Okamoto, H.K.T.K. Yoshisho. *Chem. Abs.*, **1975**, 8, 229-233.
59. W. Friedrichsen, A. Boettcher, T. Debaerdemaeker. *Heterocycles*, **1983**, 20 (7), 1271-1274.
60. J.C. Cuevas, J. De Mendoza, P. Prados. *J. Org. Chem.*, 1988, 53 (9), 2055-2066
61. A. R. Katritzky, S. Oksne and A. J. Boulton, *Tetrahedron*, **1962**, 18, 777-790.
62. K. Sato, T. Ueda, S. Sugai, *Chem. Pharm. Bull.*, **1986**, 34, 3153-3158.
63. G. Speroni, E. Giachetti, *Gazzetta Chimica Italiana*, **1953**, 83, 192-210.
64. Р.Р. Костиков, М.А. Кузнецов, М.С. Новиков, В.В. Соколов А.Ф. Хлебников
Практикум по органическому синтезу – СПб.: ВВМ, 2009. – 515 с.
65. S. Auricchio, A. Bini, E. Pastormerlo, A.M. Truscello. *Tetrahedron*, **1997**, 53, 10911-10920.
66. A.J. Boulton, A.R. Katritzky; *Tetrahedron*, **1961**, 12, 41-50
67. Патент: V.H. Wallingford, A.H. Homeyer, 1946, US 2407942, 19460917.
68. A.D. Clark, U.T. Ha, R.H. Prager, J.A. Smith. *Aust. J. Chem.*, **1999**, 52 (11), 1029-1033.
69. B.R. Reddy, J.R. Kumar, A.V. Reddy. *J. Braz. Chem. Soc.*, **2006**, 17 (4), 780-784.

ПРИЛОЖЕНИЕ

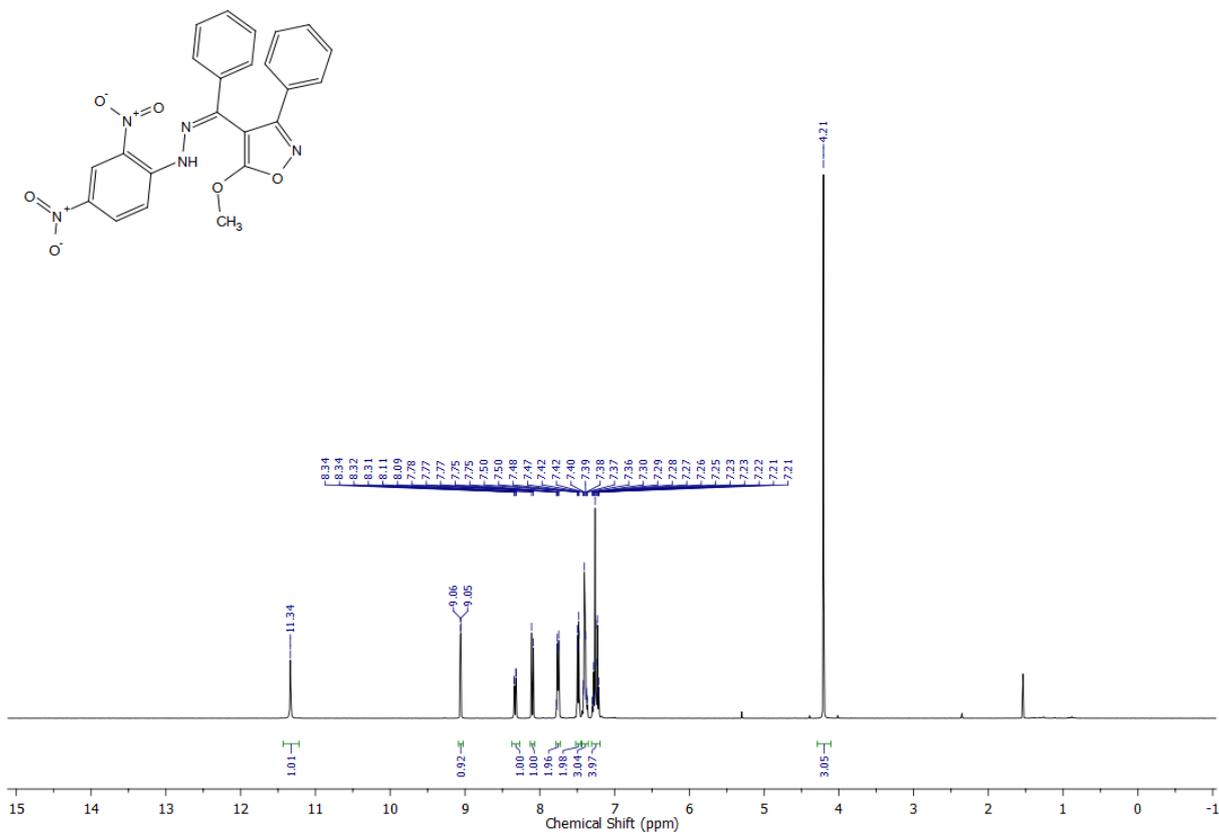
1-(5-Гидрокси-3-фенилизоксазол-4-ил)(фенил)метанон(3b)



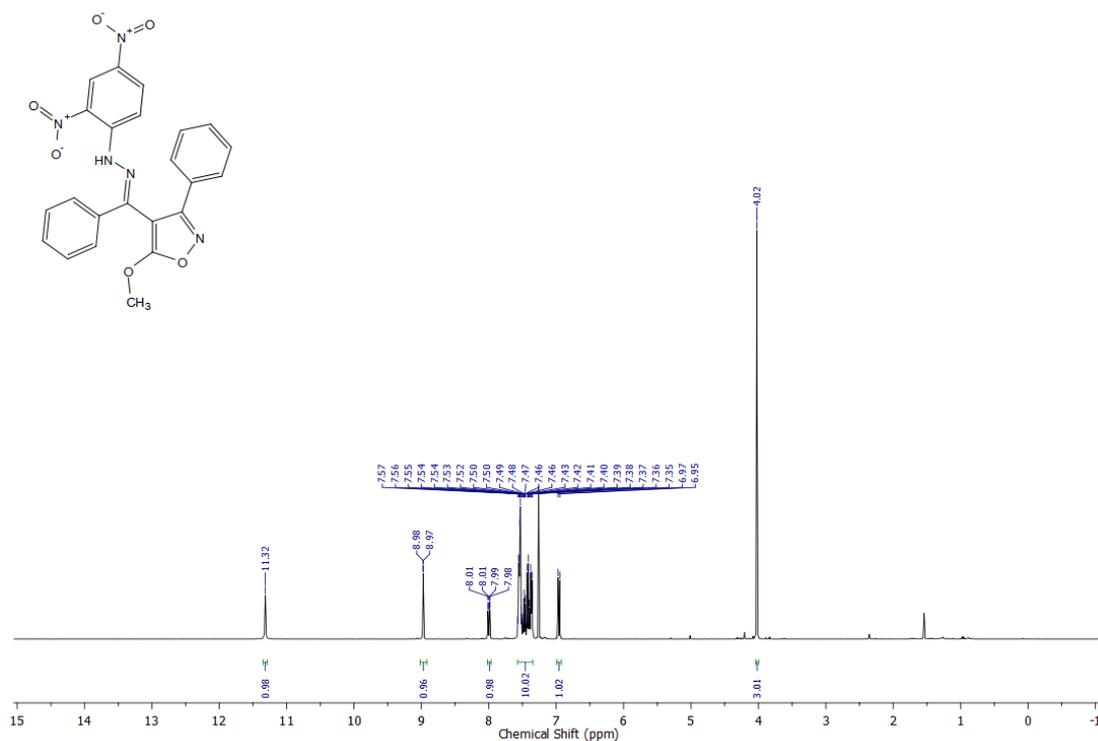
1-(5-Метокси-3-фенилизоксазол-4-ил)фенилметанон(4b)



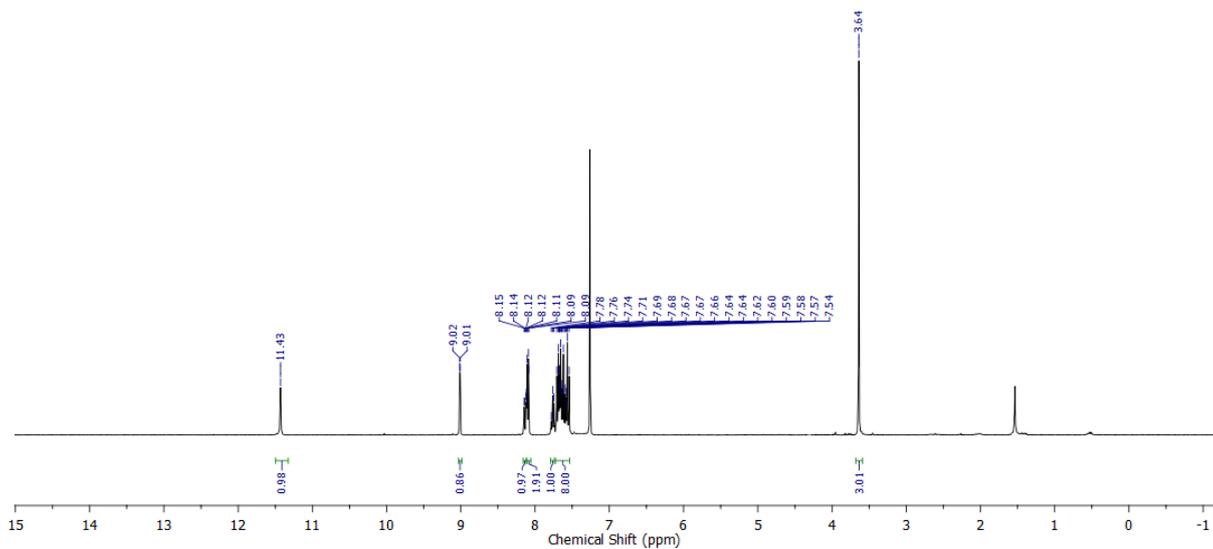
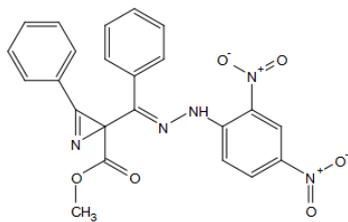
(Z)-5-Метокси-4-((2-(2,4-динитрофенил)гидразоно)(фенил)метил)-3-фенилизоксазол (**5b-Z**)



(E)-5-Метокси-4-((2-(2,4-динитрофенил)гидразоно)(фенил)метил)-3-фенилизоксазол (**5b-E**)



(E)-Метил-2-((2-(2,4-динитрофенил)гидразоно)(фенил)метил)-3-фенил-2Н-азири-2-карбоксилат(**6b-E**)



Метил-1-((2,4-динитрофенил)амино)-3,5-дифенил-1Н-пиразол-4-карбоксилат(**7b**)

