



Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия: Химия. Биология. Экология. 2024. Т. 24, вып. 3. С. 249–261
Izvestiya of Saratov University. Chemistry. Biology. Ecology, 2024, vol. 24, iss. 3, pp. 249–261
<https://ichbe.sgu.ru> <https://doi.org/10.18500/1816-9775-2024-24-3-249-261>, EDN: COCSYS

Научная статья
УДК 547.772.1

Синтез 5-амино-3-арил-1Н-пиразол-4-карбонитрилов на основе гидразинов или бензгидразидов в условиях ультразвуковой активации



А. А. Мещерякова¹✉, Е. А. Константинова^{1,2}, В. В. Сорокин¹

¹Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н. Г. Чернышевского, Россия, 410012, г. Саратов, ул. Астраханская, д. 83

²Институт биохимии и физиологии растений и микроорганизмов Российской академии наук, Россия, 410049, г. Саратов, проспект Энтузиастов, д. 13

Мещерякова Анна Аркадьевна, аспирант Института химии, meshcheryakova321@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-8039-1106>

Константинова Екатерина Андреевна, ¹магистрант Института химии, ²инженер лаборатории иммунохимии, kate-uliana@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1579-3077>

Сорокин Виталий Викторович, доктор химических наук, профессор кафедры органической и биоорганической химии, sorokinvv@sgu.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5861-3307>

Аннотация. Пиразолы, содержащие amino- и карбонитрильные группы, обладают широким спектром биологической активности, включая противомикробную, противовоспалительную, противоопухолевую, антиоксидантную, используются для создания пестицидов и красителей, а также являются синтонами для получения различных полигетероциклических соединений. Новые потенциально биологически активные 5-амино-3-арил-1Н-пиразол-4-карбонитрилы, содержащие фармакофорные заместители, получены в трёхкомпонентных реакциях конденсации динитрила малоновой кислоты с замещёнными ароматическими альдегидами и бензгидразидами или гидразинами. Рассмотрены границы применимости в подобных превращениях гидразинов и гидразидов, среди которых есть слабые нуклеофилы. Описанные целевые соединения были синтезированы с использованием подхода «зеленой химии» — в условиях ультразвуковой активации в воде или смеси воды с изопропиловым спиртом с добавлением триэтиламина в качестве основного катализатора. Продемонстрирована применимость данного экологичного, экономного и эффективного подхода для синтеза как незамещённых при гетероатомах азота (7, 8), так и N-арил- (4, 6) либо N-ароилзамещённых (1–3) пиразол-4-карбонитрилов. В реакции 3-нитробензгидразида с 4-бензилокси-3-метоксибензальдегидом и динитрилом малоновой кислоты вместе с пиразол-4-карбонитрилом (2) выделяется основание Шиффа (2') как побочный продукт. Постадийными синтезами показано, что первоначальной реакцией трёхкомпонентного взаимодействия может быть либо кротоновая конденсация, либо образование основания Шиффа. В любом случае при последующей гетероциклизации образуются неустойчивые замещённые пиразолины, которые в условиях синтеза ароматизируются под действием кислорода воздуха до целевых пиразолов. Состав и строение продуктов подтверждены данными элементного анализа, ЯМР ¹H, ¹³C спектроскопии, гетероядерных корреляций HSQC, HMBC.

Ключевые слова: пиразол-4-карбонитрилы, зелёная химия, ультразвуковая активация, ЯМР ¹H, ИК-спектроскопия

Для цитирования: Мещерякова А. А., Константинова Е. А., Сорокин В. В. Синтез 5-амино-3-арил-1Н-пиразол-4-карбонитрилов на основе гидразинов или бензгидразидов в условиях ультразвуковой активации // Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия: Химия. Биология. Экология. 2024. Т. 24, вып. 3. С. 249–261. <https://doi.org/10.18500/1816-9775-2024-24-3-249-261>, EDN: COCSYS
Статья опубликована на условиях лицензии Creative Commons Attribution 4.0 International (CC-BY 4.0)

Article

The synthesis of 5-amino-3-aryl-1H-pyrazole-4-carbonitriles based on hydrazines and benzhydrazides under ultrasonic activation conditions

А. А. Meshcheryakova¹✉, Е. А. Konstantinova^{1,2}, V. V. Sorokin¹

¹Saratov State University, 83 Astrakhanskaya St., Saratov 410012, Russia

²Institute of Biochemistry and Physiology of Plants and Microorganisms, Russian Academy of Sciences, 13 Entuziastov Ave., Saratov 410049, Russia

Anna A. Meshcheryakova, meshcheryakova321@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-8039-1106>

Ekaterina A. Konstantinova, kate-uliana@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1579-3077>

Vitaliy V. Sorokin, sorokinvv@sgu.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5861-3307>

© Мещерякова А. А., Константинова Е. А., Сорокин В. В., 2024



Abstract. Pyrazoles containing amino and carbonitrile groups have a wide range of biological activities, including antimicrobial, anti-inflammatory, antitumor, antioxidant, and are used to create pesticides and dyes. Also, these compounds are synthons for the preparation of various polyheterocyclic compounds. New potentially biologically active 5-amino-3-aryl-1H-pyrazole-4-carbonitriles containing pharmacophoric substituents have been obtained via three-component condensation reactions of malonic dinitrile with substituted aromatic aldehydes and benzhydrazides or hydrazines. This work considers the limits of applicability of hydrazines and hydrazides as weak nucleophiles in similar processes. The described target compounds have been synthesized using the «green chemistry» approach under ultrasonic activation in water or a mixture of water and isopropyl alcohol in the presence of triethylamine as base catalyst. The applicability of this environmentally friendly, economical and efficient approach for the synthesis of nitrogen-unsubstituted (**7**, **8**) and N-aryl- (**4**, **6**) or N-aryl-substituted (**1–3**) pyrazole-4-carbonitriles has been demonstrated. The target pyrazole-4-carbonitrile (**2**) is formed and Schiff base (**2'**) is released as a by-product in the reaction of the weak binucleophile 3-nitrobenzhydrazide with 4-benzyloxy-3-methoxybenzaldehyde and malonic dinitrile. Step-by-step syntheses have shown that the initial reaction of a three-component interaction can be either croton condensation or the formation of a Schiff base. In any case, during subsequent heterocyclization, unstable substituted pyrazolines are formed, which aromatize to the target pyrazoles in the presence of atmospheric oxygen under synthesis conditions. The composition and structure of the products have been confirmed by elemental analysis, NMR ^1H , ^{13}C spectroscopy, HSQC, and HMBC heteronuclear correlations.

Keywords: pyrazole-4-carbonitrile, green chemistry, ultrasound activation, NMR ^1H , IR spectroscopy

For citation: Meshcheryakova A. A., Konstantinova E. A., Sorokin V. V. The synthesis of 5-amino-3-aryl-1H-pyrazole-4-carbonitriles based on hydrazines and benzhydrazides under ultrasonic activation conditions. *Izvestiya of Saratov University. Chemistry. Biology. Ecology*, 2024, vol. 24, iss. 3, pp. 249–261 (in Russian). <https://doi.org/10.18500/1816-9775-2024-24-3-249-261>, EDN: COCSYS

This is an open access article distributed under the terms of Creative Commons Attribution 4.0 International License (CC-BY 4.0)

Введение

Замещённые пиразолы и их производные, содержащие amino- и карбонитрильные группы, обладают широким спектром биологической активности, включая противомикробную, противовоспалительную, противоопухолевую, антиоксидантную, гербецидную, а также представляют интерес для синтеза на их основе различных конденсированных полигетероциклических систем [1–4].

Ранее мы синтезировали новые системы спиропиразолинового ряда на основе гидразидов нитроаренов либо изоникотиновой кислоты [5, 6]. В настоящей работе рассмотрены границы применимости гидразинов и гидразидов (как слабых нуклеофилов) и ароматических альдегидов в трёхкомпонентных реакциях. Синтез подобных 5-амино-3-фенилзамещённых пиразолов описан в работах [7–19]. Предложенная нами методика отличается от известных одним или несколькими из следующих качеств: одностадийность, экологичность, доступность исходных соединений, лучшие выходы, меньшее время синтеза, отсутствие сложной подготовки катализатора.

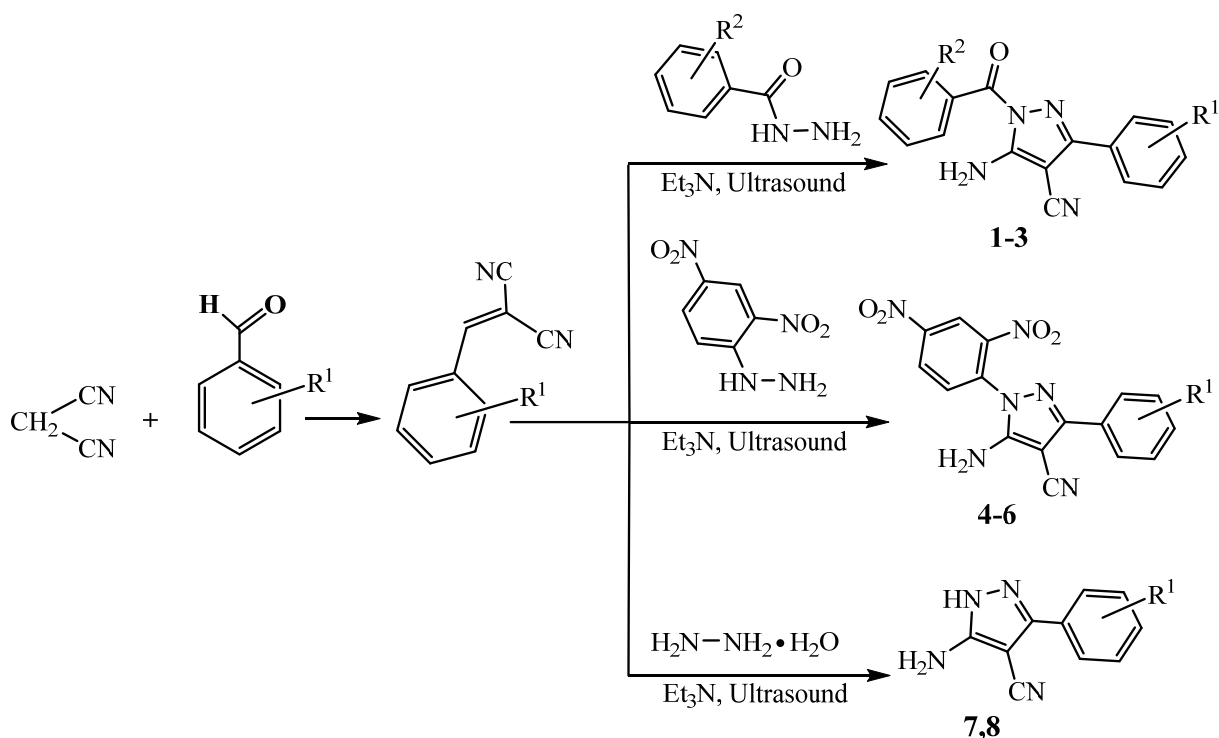
Нами показано, что реакция нитробензо-гидразидов или гидразинов с малонитрилом и ароматическими альдегидами позволяет синтезировать потенциально биологически активные пиразол-4-карбонитрилы – как незамещённые при гетероатомах азота (**7**, **8**),

так и N-арил- (**4**, **6**) либо N-ароилзамещённые (**1–3**). Все целевые продукты были получены с использованием подхода «зеленой химии» в условиях ультразвуковой активации в воде или смеси воды с изопропиловым спиртом с добавлением триэтиламина в качестве основного катализатора. Предложенная методика показала свою эффективность для синтеза как известных (**6–8**) [7–12], так и новых (**1–5**) пиразол-4-карбонитрилов, позволяя получать их в одну стадию (таблица). Выбор динитро-фенилгидразина или гидразидов в качестве бинуклеофильного агента был обусловлен их фармакофорностью, а также нашим желанием испытать в предлагаемой методике нуклеофилы с низкой реакционной способностью. Оказалось, что в реакции 3-нитробензгидразида с 4-бензилокси-3-метоксибензальдегидом и малонитрилом вместе с целевым соединением (**2**) выделяется побочный продукт – основание Шиффа (**2'**).

Одномерная и двумерная ЯМР-спектроскопия, а также ИК-спектроскопия позволили установить строение целевых соединений и образующихся примесей.

Материалы и методы

ИК-спектры записывали на фурье-спектрометре ФСМ 1201 (Россия) в таблетках KBr. Спектры ЯМР ^1H , ^{13}C , HSQC $^1\text{H}/^{13}\text{C}$, COSY $^1\text{H}/^1\text{H}$, HMBC $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ записывали на спектро-



R¹ = 3-OMe, R² = 3-NO₂ (**1**), R¹ = 4-O-CH₂-C₆H₄-3-OMe, R² = 2-NO₂, (**2**),
 R¹ = 2-OMe, R² = 3-NO₂ (**3**), R¹ = 3-OMe (**4**), R¹ = 2-OMe (**5**), R¹ = 3,4-OH (**6**),
 R¹ = 3-OMe (**7**), R¹ = 3,4-OMe (**8**)

Условия реакции, выход синтезированных новых и ранее полученных соединений

Table. Reaction conditions and yield of products obtained by the present methods and reported methods

| Соединение / Compound | Условия синтеза / Synthesis conditions | T _{пл} , °C / M.p., °C | Выход, % / Yield, % | Ссылка / Reference |
|-----------------------|---|---------------------------------|---------------------------|---------------------------------------|
| 1 | 1) H ₂ O, Et ₃ N, ультразвуковая активация, комн. т., 4 ч / H ₂ O, Et ₃ N, ultrasonic activation, r.t., 4 h 2) 2-стадийный синтез. H ₂ O-ИПС, Et ₃ N, ультразвуковая активация, комн. т., 3 ч / Two-step synthesis. H ₂ O-IPA, Et ₃ N, ultrasonic activation, r.t., 3 h | 217–220 | 1) 74 2) 65.8 | Настоящее исследование / Present work |
| 2 | 1) H ₂ O, Et ₃ N, ультразвуковая активация, комн.т., 4 ч / H ₂ O, Et ₃ N, ultrasonic activation, r.t., 4 h 2) 2-стадийный синтез. H ₂ O-ИПС, Et ₃ N, ультразвуковая активация, комн.т., 10 ч / Two-step synthesis. H ₂ O-IPA, Et ₃ N, ultrasonic activation, r.t., 10 h 3) 2-стадийный синтез. H ₂ O-ИПС, Et ₃ N, ультразвуковая активация, 3,5 ч / Two-step synthesis. H ₂ O-IPA, Et ₃ N, ultrasonic activation, 3,5 h | 192–194 | 1) 40.5 2) 30 3) 67 | |
| 3 | 1) H ₂ O, Et ₃ N, ультразвуковая активация, комн.т., 5 ч / H ₂ O, Et ₃ N, ultrasonic activation, r.t., 5 h 2) H ₂ O, Et ₃ N, ультразвуковая активация, 70°C, 3 ч / H ₂ O, Et ₃ N, ultrasonic activation, 70°C, 3 h | 220–221 | 1) 70 2) 54 | |
| 4 | H ₂ O-ИПС, Et ₃ N, ультразвуковая активация, 70°C, 6 ч / H ₂ O-IPA, Et ₃ N, ultrasonic activation, 70°C, 6 h | 182–183 | 71 | |
| 5 | 1) H ₂ O, Et ₃ N, ультразвуковая активация, 70°C, 7 ч / H ₂ O, Et ₃ N, ultrasonic activation, 70°C, 7 h 2) H ₂ O-ИПС, Et ₃ N, ультразвуковая активация, 70°C, 5 ч / H ₂ O-IPA, Et ₃ N, ultrasonic activation, 70°C, 5 h | 181–182 | 1) 41 2) 76 | |



Окончание таблицы / Continuation of the Table

| Соединение / Compound | Условия синтеза / Synthesis conditions | $T_{пл}$, °C / M.p., °C | Выход, % / Yield, % | Ссылка / Reference |
|-----------------------|--|-----------------------------|------------------------|--|
| 6 | Перемешивание при комнатной температуре в отсутствие растворителей с использованием лимонного сока в качестве катализатора, 1.3–3.3 ч / Stirring at room temperature under free solvent conditions, using lemon juice as a catalyst for 1.3–3.3 h | 214–215 | 79 | [7] |
| | Перемешивание при комнатной температуре в воде в течение 0.5 ч с использованием специально подготовленной гуаровой смолы (гуаровая камедь, E412) в качестве катализатора / Stirring at room temperature in water for 0.5 hours using specially prepared guar gum (E412) as a catalyst | 214–215 | 81 | [8] |
| | 1) H ₂ O, Et ₃ N, ультразвуковая активация, 70°C, 6 ч / H ₂ O, Et ₃ N, ultrasonic activation, 70°C, 6 h 2) H ₂ O-ИПС, Et ₃ N, ультразвуковая активация, 70°C, 4 ч / H ₂ O-IPA, Et ₃ N, ultrasonic activation, 70°C, 4 h | 216–217 | 1) 20 2) 78 | Настоящее исследование / Present work |
| 7 | 3-амино-5-(2-метоксифенил)изотиазол-4-карбонитрил и безводный гидразин перемешивали 3 ч при ~20°C с хлоркальциевой трубкой / A mixture of 3-methoxy-5-phenylisothiazole-4-carbonitrile and anhydrous hydrazine, protected with a CaCl ₂ drying tube, was stirred at ca. 20°C for 3 h | 179–180 | 95 | [9] |
| | 2-стадийный синтез / Two-step synthesis | 192 | 88 | [10] |
| | 2-стадийный синтез / Two-step synthesis | 192 | 88 | [11] |
| | 1) H ₂ O, Et ₃ N, ультразвуковая активация, 3 ч / H ₂ O, Et ₃ N, ultrasonic activation, 3 h 2) 2-стадийный синтез. H ₂ O-ИПС, Et ₃ N, ультразвуковая активация, 2,5 ч / Two-step synthesis. H ₂ O-IPA, Et ₃ N, ultrasonic activation, 2,5 h | 186–187 | 1) 78 2) 81 | Настоящее исследование / Present work |
| 8 | 2-стадийный синтез / Two-step synthesis | 175 | 51 | [11] |
| | 2-стадийный синтез / Two-step synthesis | 175 | 51 | [10] |
| | 3-стадийный синтез / Three-step synthesis | | 44 | [12] |
| | H ₂ O, Et ₃ N, ультразвуковая активация, 3 ч / H ₂ O, Et ₃ N, ultrasonic activation, 3 h | 173–174 | 64 | Настоящее исследование / Present work |

метре Varian (США) 400 МГц (400 МГц – ¹H) и 100 МГц (100 МГц – ¹³C) в CDCl₃, C₃D₆O, C₂D₆OS, внутренний стандарт ТМС. Элементный анализ выполняли на автоматическом CHNS-анализаторе VarioMICROcube (Германия).

Температуру плавления определяли в открытом капилляре. Контроль за протеканием реакций осуществляли с помощью ТСХ; элюент гексан – этилацетат – хлороформ, 5:1:1; пластины FlukaSilicagel/TLC cards 254 нм проявляли в



УФ-свете и в парах йода. Ультразвуковой синтез проводили на ультразвуковой бане Сапфир ТТЦ (2.8 л, с нагревом, мощность нагревателя 150 Вт). Контроль за температурой осуществляли с помощью оптоволоконного температурного сенсора.

Соединения (1-3, 7, 8) (общая методика А): эквимольные количества замещённого бензальдегида, малонитрила и 2- или 3- нитробензгидразида в присутствии каталитических количеств триэтиламина перемешивают при комнатной температуре в условиях ультразвуковой активации в воде в течение 3–6 ч. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают дистиллированной водой и высушивают в эксикаторе. Перекристаллизовывают из смеси изопропилового спирта и воды.

Соединения (3, 5-6) (общая методика Б): эквимольные количества малонитрила, замещённого бензальдегида и 3-нитробензгидразида или гидразина в воде в присутствии каталитических количеств триэтиламина подвергают ультразвуковой активации при температуре 70°C в течение 3–7 ч. Реакционную массу охлаждают, отфильтровывают выпавший осадок, промывают дистиллированной водой и высушивают в эксикаторе. Перекристаллизовывают из смеси изопропилового спирта и воды.

Соединение (4–6) (методика В): эквимольные количества замещённого бензальдегида, малонитрила и 2,4-динитрофенилгидразина в присутствии каталитических количеств триэтиламина перемешивают при температуре 70°C в условиях ультразвуковой активации в смеси воды и изопропилового спирта (30:70) в течение 4–6 ч. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают дистиллированной водой и высушивают в эксикаторе. Перекристаллизовывают из изопропилового спирта.

Соединение (2) (методика Г): Смесь эквимольных количеств основания Шиффа N'-(4-(бензилокси)-3-метоксибензилиден)-2-нитробензгидразида 2' и малонитрила подвергают ультразвуковой активации в смеси воды и изопропилового спирта в присутствии каталитических количеств триэтиламина при комнатной температуре в течение 10 ч. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают дистиллированной водой и высушивают в эксикаторе. Перекристаллизовывают из изопропилового спирта.

Соединения (1-2, 7) (общая методика Д): эквимольные количества 2- или 3- нитробензгидразида и арилиденмалонитрила в присутствии каталитических количеств триэтиламина

перемешивают при комнатной температуре в условиях ультразвуковой активации в смеси воды и изопропилового спирта (30:70) в течение 2.5–6 ч. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают дистиллированной водой и высушивают в эксикаторе. Перекристаллизовывают из изопропилового спирта.

5-амино-3-(3-метоксифенил)-1-(3-нитробензоил)-1H-пиразол-4-карбонитрил (1)

А) Соединение (1) получают исходя из 0.003 моль 3-нитробензгидразида, 0.003 моль 3-метоксибензальдегида и 0.003 моль малонитрила в 30 мл дистиллированной воды с добавлением 2-3 капель триэтиламина в течение 4 ч.

Д) Соединение (1) получают исходя из 0.003 моль 3-нитробензгидразида и 0.003 моль 2-(3-метоксибензилиден)малонитрила в 30 мл смеси воды и изопропилового спирта (30:70) в течение 3 ч.

Выход А) 74%, Д) 65.8%, $T_{пл} = 217-220^{\circ}\text{C}$. Коричневые кристаллы. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3321.42, 3221.12, 3182.55 (N-H), 3086.11, 3014.74 (Ar-H), 2947.23, 2843.07 (Csp³-H), 2193.06 (CN), 1531.48 (C=C). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д. ((CD₃)₂CO): 3.82 (с, 3H, -OCH₃), 6.09 (с, 2H, NH₂), 7.03 (с, 1H, H²⁰_{аром}), 7.10 (т, 1H, H¹⁷_{аром}, J = 8 Hz), 7.22 (д, 1H, H¹⁸_{аром}, J = 8 Hz), 7.43 (м, 1H, H¹⁶_{аром}, J = 8 Hz), 7.86 (м, 1H, H¹³_{аром}, J = 8 Hz), 8.44 (д, 1H, H¹⁴_{аром}, J = 8 Hz), 8.46 (д, 1H, H¹²_{аром}, J = 8 Hz), 8.84 (с, 1H, H¹⁰_{аром}). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д. ((CD₃)₂CO): 55.15 (-OCH₃), 78.86 (C⁴-CN), 120.32 (CN), 120.54 (C²⁰_{аром}), 111.49 (C¹⁷_{аром}), 122.23 (C¹⁰_{аром}), 126.10 (C¹²_{аром}), 130.12 (C¹³_{аром}), 130.60 (C¹⁸_{аром}), 131.82 (C¹⁶_{аром}), 133.67 (C¹⁴_{аром}), 149.48 (C³), 156.54 (C⁵-NH₂). Спектр HSQC, δ , м.д./м.д. ((CD₃)₂CO): 3.82/55.15 (OCH₃), 7.03/120.54 (H²⁰_{аром}/C²⁰_{аром}), 7.10/111.49 (H¹⁷_{аром}/C¹⁷_{аром}), 7.22/130.60 (H¹⁸_{аром}/C¹⁸_{аром}), 7.43/131.82 (H¹⁶_{аром}/C¹⁶_{аром}), 7.86/130.12 (H¹³_{аром}/C¹³_{аром}), 8.44/133.67 (H¹⁴_{аром}/C¹⁴_{аром}), 8.46/126.10 (H¹²_{аром}/C¹²_{аром}), 8.84/122.23 (H¹⁰_{аром}/C¹⁰_{аром}). НМВС, δ , м.д./м.д. ((CD₃)₂CO): 7.22/156.54 (H¹⁸_{аром}/C⁵-NH₂), 7.43/156.54 (H¹⁶_{аром}/C⁵-NH₂). C₁₈H₁₃N₅O₄. Найдено, %: C 60.10; H 3.32; N 18.15. Вычислено, %: C 59.50; H 3.61; N 19.28; O 17.61.

5-амино-3-(4-(бензилокси)-3-метоксифенил)-1-(2-нитробензоил)-1H-пиразол-4-карбонитрил (2) и N'-(3-метоксибензилиден)-2-нитробензгидразид (2')

А) Соединение (2) получают исходя из 0.002 моль 2-нитробензгидразида, 0.002 моль



4-бензилокси-3-метоксибензальдегида и 0.002 моль малонитрила в 30 мл дистиллированной воды с добавлением 2-3 капель триэтиламина в течение 4 ч. Соотношение целевого 5-амино-3-(4-бензилокси-3-метоксифенил)-1-(2-нитробензоил)-1H-пиразол-4-карбонитрила (**2**) и побочного продукта основания Шиффа N'-(4-бензилокси-3-метоксибензилиден)-2-нитробензгидразида **2'** по данным ЯМР ^1H составляет 1:4. Смесь разделяют перекристаллизацией из изопропилового спирта.

Г) Соединение (**2**) получают исходя из 0.002 моль основания Шиффа N'-(4-бензилокси-3-метоксибензилиден)-2-нитробензгидразида (**2'**) и 0.002 моль малонитрила в 30 мл смеси воды и изопропилового спирта (30:70) в течение 10 ч. Выпавший осадок отфильтровывали, высушивали в эксикаторе. Перекристаллизовывают из изопропилового спирта.

Д) Соединение (**2**) получают исходя из 0.002 моль 2-нитробензгидразида и 0.002 моль 2-(4-бензилокси-3-метоксибензилиден)малонитрила в 30 мл смеси воды и изопропилового спирта (30:70) в течение 3.5 ч.

Выход 5-амино-3-(4-бензилокси-3-метоксифенил)-1-(2-нитробензоил)-1H-пиразол-4-карбонитрила (**2**) после перекристаллизации: А) 40.5%, Г) 30%, Д) 67%, $T_{\text{пл}} = 192\text{--}194^\circ\text{C}$, бежевые кристаллы. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3205.69, 3167.12 (NH); 3070.68, 3035.96, 3008.95 (Ar-H); 2968.45, 2933.73 ($\text{Csp}^3\text{-H}$); 1554.63 (C=C); 2268.29 (CN). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д. ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$): 3.90 (с, 3H, $-\text{OCH}_3$), 5.18 (с, 2H, $-\text{CH}_2-$), 7.09 (д, 1H, $\text{H}^{15}_{\text{аром}}$, $J = 8 \text{ Hz}$), 7.18 (д, 1H, $\text{H}^{16}_{\text{аром}}$, $J = 8 \text{ Hz}$), 7.32 (д, 2H, $\text{H}^{21}_{\text{аром}}$, $\text{H}^{25}_{\text{аром}}$, $J = 8 \text{ Hz}$), 7.34 (с, 2H, NH_2), 7.38 (т, 2H, $\text{H}^{10}\text{-H}^{11}_{\text{аром}}$, $J = 8 \text{ Hz}$), 7.39 (т, 3H, $\text{H}^{22}\text{-H}^{24}_{\text{аром}}$, $J = 8 \text{ Hz}$), 7.51 (с, 1H, $\text{H}^{18}_{\text{аром}}$), 8.12 (д, 1H, $\text{H}^{12}_{\text{аром}}$, $J = 8 \text{ Hz}$), 8.31 (д, 1H, $\text{H}^9_{\text{аром}}$, $J = 8 \text{ Hz}$). Основание Шиффа: 3.77 (с, 3H, $-\text{OCH}_3$), 5.13 (с, 2H, $-\text{CH}_2-$), 7.04 (с, 1H, $\text{H}^2_{\text{аром}}$), 6.95 (д, 1H, $\text{H}^6_{\text{аром}}$, $J = 8 \text{ Hz}$), 6.98 (д, 1H, $\text{H}^5_{\text{аром}}$, $J = 8 \text{ Hz}$), 7.47 (д, 2H, $\text{H}^{16}_{\text{аром}}$, $\text{H}^{20}_{\text{аром}}$, $J = 8 \text{ Hz}$), 7.69 (д, 1H, $\text{H}^9_{\text{аром}}$, $J = 8 \text{ Hz}$), 7.77 (т, 1H, $\text{H}^{11}_{\text{аром}}$, $J = 8 \text{ Hz}$), 7.88 (т, 1H, $\text{H}^{10}_{\text{аром}}$, $J = 8 \text{ Hz}$), 7.96 (с, 1H, $=\text{C-H}$), 8.21 (д, 1H, $\text{H}^{12}_{\text{аром}}$, $J = 8 \text{ Hz}$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д. ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$): 60.07 ($\text{C}^4\text{-CN}$), 113.6 (CN), 150.25 (C^3), 152.39 (C^5). Спектр HSQC, δ , м.д./м.д. ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$): 3.90/55.28 ($-\text{OCH}_3$), 5.18/70.34 ($-\text{CH}_2-$), 7.10/113.15 ($\text{H}^{15}_{\text{аром}}/\text{C}^{15}_{\text{аром}}$), 7.18/122.01 ($\text{H}^{16}_{\text{аром}}/\text{C}^{16}_{\text{аром}}$), 7.32/127.83 ($\text{H}^{21}_{\text{аром}}/\text{C}^{21}_{\text{аром}}$, $\text{H}^{25}_{\text{аром}}/\text{C}^{25}_{\text{аром}}$), 7.38/128.26 ($\text{H}^{10}_{\text{аром}}/\text{C}^{10}_{\text{аром}}$, $\text{H}^{11}_{\text{аром}}/\text{C}^{11}_{\text{аром}}$),

7.39/128.29 ($\text{H}^{23}_{\text{аром}}/\text{C}^{23}_{\text{аром}}$), 7.51/108.82 ($\text{H}^{18}_{\text{аром}}/\text{C}^{18}_{\text{аром}}$), 8.12/124.27 ($\text{H}^{12}_{\text{аром}}/\text{C}^{12}_{\text{аром}}$), 8.31/148.15 ($\text{H}^9_{\text{аром}}/\text{C}^9_{\text{аром}}$). Основание Шиффа: 3.77/54.95 ($-\text{OCH}_3$), 5.13/70.29 ($-\text{CH}_2-$), 6.95/121.46 ($\text{H}^6_{\text{аром}}/\text{C}^6_{\text{аром}}$), 6.98/113.16 ($\text{H}^5_{\text{аром}}/\text{C}^5_{\text{аром}}$), 7.04/108.47 ($\text{H}^2_{\text{аром}}/\text{C}^2_{\text{аром}}$), 7.39/128.33 ($\text{H}^{18}_{\text{аром}}/\text{C}^{18}_{\text{аром}}$), 7.46/127.63 ($\text{H}^{16}_{\text{аром}}/\text{C}^{16}_{\text{аром}}$), $\text{H}^{20}_{\text{аром}}/\text{C}^{20}_{\text{аром}}$, 7.69/129.88 ($\text{H}^9_{\text{аром}}/\text{C}^9_{\text{аром}}$), 7.77/130.54 ($\text{H}^{11}_{\text{аром}}/\text{C}^{11}_{\text{аром}}$), 7.88/133.83 ($\text{H}^{10}_{\text{аром}}/\text{C}^{10}_{\text{аром}}$), 7.96/143.83 ($\text{H}^7/\text{C}^7 = \text{C-H}$), 8.21/123.15 ($\text{H}^{12}_{\text{аром}}/\text{C}^{12}_{\text{аром}}$). $\text{C}_{25}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_5$. Найдено, %: C 64.26; H 4.71; N 15.32. Вычислено, %: C 63.96; H 4.08; N 14.92; O 17.04.

5-амино-3-(2-метоксифенил)-1-(3-нитробензоил)-1H-пиразол-4-карбонитрил (**3**)

А) Соединение (**3**) получают исходя из 0.002 моль малонитрила, 0.002 моль 2-метоксибензальдегида и 0.002 моль 3-нитробензгидразида в 30 мл дистиллированной воды с добавлением 2-3 капель триэтиламина в течение 5 ч.

Б) Соединение (**3**) получают исходя из 0.005 моль малонитрила, 0.005 моль 2-метоксибензальдегида и 0.005 моль 3-нитробензогидразида в 30 мл дистиллированной воды с добавлением 2-3 капель триэтиламина в течение 3 ч.

Выход А) 70%, Б) 54%, $T_{\text{пл}} = 220\text{--}221^\circ\text{C}$, порошок коричневого цвета. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3321.82 (N-H), 2843.43 ($\text{Csp}^3\text{-H}$), 2191.40 (CN), 1531.67 (C=C); 1157.43 (C-O-C). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д. ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$): 3.91 (с, 3H, $-\text{OCH}_3$), 6.15 (с, 2H, NH_2), 7.03 (т, 1H, $\text{H}^{17}_{\text{аром}}$, $J = 8 \text{ Hz}$), 7.11 (т, 1H, $\text{H}^{16}_{\text{аром}}$, $J = 8 \text{ Hz}$), 7.22 (д, 1H, $\text{H}^{15}_{\text{аром}}$, $J = 8 \text{ Hz}$), 7.42 (м, 1H, $\text{H}^9_{\text{аром}}$, $J = 8 \text{ Hz}$), 7.87 (м, 1H, $\text{H}^{18}_{\text{аром}}$, $J = 8 \text{ Hz}$), 8.45 (дд, 2H, $\text{H}^8_{\text{аром}}$, $\text{H}^{10}_{\text{аром}}$, $J = 8 \text{ Hz}$), 8.84 (с, 1H, $\text{H}^{12}_{\text{аром}}$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д. ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$): 55.17 ($-\text{OCH}_3$), 69.38 ($\text{C}^4\text{-CN}$), 116.31 (CN), 148.33 (C^3), 156.53 ($\text{C}^5\text{-NH}_2$). Спектр HSQC, δ , м.д./м.д. ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$): 3.91/55.17 ($-\text{OCH}_3$), 7.03/120.49 ($\text{H}^{17}_{\text{аром}}/\text{C}^{17}_{\text{аром}}$), 7.11/111.50 ($\text{H}^{16}_{\text{аром}}/\text{C}^{16}_{\text{аром}}$), 7.23/129.81 ($\text{H}^{15}_{\text{аром}}/\text{C}^{15}_{\text{аром}}$), 7.42/130.84 ($\text{H}^9_{\text{аром}}/\text{C}^9_{\text{аром}}$), 7.86/130.18 ($\text{H}^{18}_{\text{аром}}/\text{C}^{18}_{\text{аром}}$), 8.44/133.78 ($\text{H}^8_{\text{аром}}/\text{C}^8_{\text{аром}}$), 8.46/126.20 ($\text{H}^{10}_{\text{аром}}/\text{C}^{10}_{\text{аром}}$), 8.84/122.38 ($\text{H}^{12}_{\text{аром}}/\text{C}^{12}_{\text{аром}}$). $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{O}_4$. Найдено, %: C 60.20; H 3.91; N 20.30. Вычислено, %: C 59.50; H 3.61; N 19.28, O 17.61.

5-амино-1-(2,4-динитрофенил)-3-(3-метоксифенил)-1H-пиразол-4-карбонитрил (**4**)

В) Соединение (**4**) получают исходя из 0.002 моль 3-метоксибензальдегида, 0.002 моль



малононитрила и 0.002 моль 2,4-динитрофенилгидразина в 40 мл смеси воды и изопропилового спирта (30:70) с добавлением 2-3 капель триэтиламина в течение 6 ч.

Выход В) 71%, $T_{пл} = 182-183^{\circ}\text{C}$, коричневые кристаллы. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3363.86, 3319.49 (NH); 3070.68, (Ar-H); 2272.15 (CN), 1577.77 (C=C); 1149.57 (C-O-C). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д. ((CD_3) $_2\text{CO}$): 4.85 (с, 3H, $-\text{CH}_3$), 5.17 (с, 2H, NH_2), 7.84 (с, 1H, $\text{H}^{13}_{аром}$), 7.89 (т, 1H, $\text{H}^{16}_{аром}$, $J = 8$ Hz), 7.98 (д, 1H, $\text{H}^{17}_{аром}$, $J = 8$ Hz), 8.27 (д, 1H, $\text{H}^{10}_{аром}$, $J = 8$ Hz), 8.36 (дд, 1H, $\text{H}^{11}_{аром}$, $J = 8$ Hz), 8.93 (дд, 1H, $\text{H}^{15}_{аром}$, $J = 8$ Hz), 8.97 (с, 1H, $\text{H}^8_{аром}$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д. ((CD_3) $_2\text{CO}$): 57.28 (C^4 -CN), 118.58 (CN), 150.59 (C^3), 156.28 (C^5 - NH_2). Спектр HSQC, δ , м.д./м.д. ((CD_3) $_2\text{CO}$): 4.85/41.75 ($-\text{CH}_3$), 7.84/116.56 ($\text{H}^{13}_{аром}/\text{C}^{13}_{аром}$), 7.90/115.53 ($\text{H}^{16}_{аром}/\text{C}^{16}_{аром}$), 7.98/116.15 ($\text{H}^{17}_{аром}/\text{C}^{17}_{аром}$), 8.26/129.46 ($\text{H}^{10}_{аром}/\text{C}^{10}_{аром}$), 8.36/129.76 ($\text{H}^{11}_{аром}/\text{C}^{11}_{аром}$), 8.92/123.26 ($\text{H}^{15}_{аром}/\text{C}^{15}_{аром}$), 8.97/122.98 ($\text{H}^8_{аром}/\text{C}^8_{аром}$). Спектр НМВС, δ , м.д./м.д. ((CD_3) $_2\text{CO}$): 7.98/129.01 ($\text{H}^{17}_{аром}/\text{C}^{12}_{аром}$), 7.99/137.32 ($\text{H}^{17}_{аром}/\text{C}^6_{аром}$), 8.34/145.09 ($\text{H}^{11}_{аром}/\text{C}-\text{NO}_2$), 8.38/122.89 ($\text{H}^{11}_{аром}/\text{C}^8_{аром}$), 8.97/129.44 ($\text{H}^8_{аром}/\text{C}^{10}_{аром}$), 8.97/137.32 ($\text{H}^8_{аром}/\text{C}^6_{аром}$), 8.97/145.08 ($\text{H}^8/\text{C}-\text{NO}_2$). $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{N}_6\text{O}_5$. Найдено, %: С 53.04; Н 3.60; N 21.64. Вычислено, %: С 53.69; Н 3.18; N 22.10; O 21.03.

5-амино-1-(2,4-динитрофенил)-3-(2-метоксифенил)-1Н-пиразол-4-карбонитрил (5)

Б) Соединение (5) получают исходя из 0.005 моль малононитрила, 0.005 моль 2-метоксибензальдегида и 0.005 моль 2,4-динитрофенилгидразина с добавлением 2-3 капель триэтиламина в 60 мл дистиллированной воде при температуре 70°C в течение 7 ч.

В) Соединение (5) получают исходя из эквимольных количеств (0.002 моль) малононитрила, 2-метоксибензальдегида и 2,4-динитрофенилгидразина в 40 мл смеси воды и изопропилового спирта (30:70) с добавлением 2-3 капель триэтиламина в течение 5 ч.

Выход Б) 41%, В) 76%, $T_{пл} = 181-182^{\circ}\text{C}$, порошок тёмно-коричневого цвета. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д. ((CD_3) $_2\text{CO}$): 4.83 (с, 3H, $-\text{CH}_3$), 5.16 (с, 2H, NH_2), 7.90 (д, 1H, $\text{H}^{14}_{аром}$, $J = 8$ Hz), 7.98 (д, 1H, $\text{H}^{17}_{аром}$, $J = 8$ Hz), 8.28 (дт, 2H, H^{15} - $\text{H}^{16}_{аром}$, $J = 8$ Hz), 8.36 (д, 1H, $\text{H}^{11}_{аром}$, $J = 8$ Hz), 8.92 (д, 1H, $\text{H}^{10}_{аром}$, $J = 8$ Hz), 8.98 (с, 1H, $\text{H}^8_{аром}$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д. ((CD_3) $_2\text{CO}$): 67.15 (C^4 -CN), 116.60 (CN), 149.56

(C^3), 154.06 (C^5 - NH_2). Спектр HSQC, δ , м.д./м.д. ((CD_3) $_2\text{CO}$): 4.83/56.17 ($-\text{CH}_3$), 7.90/115.53 ($\text{H}^{14}_{аром}/\text{C}^{14}_{аром}$), 7.97/116.08 ($\text{H}^{17}_{аром}/\text{C}^{17}_{аром}$), 8.26/129.46 ($\text{H}^{15}_{аром}/\text{C}^{15}_{аром}$), 8.29/129.07 ($\text{H}^{16}_{аром}/\text{C}^{16}_{аром}$), 8.36/129.81 ($\text{H}^{11}_{аром}/\text{C}^{11}_{аром}$), 8.92/123.27 ($\text{H}^{10}_{аром}/\text{C}^{10}_{аром}$), 8.97/122.96 ($\text{H}^8_{аром}/\text{C}^8_{аром}$). $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{N}_6\text{O}_5$. Найдено, %: С 53.94; Н 3.73; N 22.87. Вычислено, %: С 53.69; Н 3.18; N 22.10, O 21.03.

5-амино-3-(3,4-дигидроксифенил)-1-(2,4-динитрофенил)-1Н-пиразол-4-карбонитрил (6)

Б) Соединение (6) получают исходя из 0.005 моль малононитрила, 0.005 моль 3,4-дигидроксибензальдегида и 0.005 моль 2,4-динитрофенилгидразина в 60 мл дистиллированной воде при температуре 70°C в течение 6 ч.

В) Соединение (6) получают исходя из 0.002 моль малононитрила, 0.002 моль 3,4-дигидроксибензальдегида и 0.002 моль 2,4-динитрофенилгидразина в 40 мл смеси воды и изопропилового спирта (30:70) с добавлением 2-3 капель триэтиламина в течение 4 ч.

Выход Б) 20%, В) 78%, $T_{пл} = 216-217^{\circ}\text{C}$, оранжевые кристаллы. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д. ((CD_3) $_2\text{CO}$): 4.84 (с, 2H, NH_2), 7.06 (т, 1H, $\text{H}^{16}_{аром}$, $J = 8$ Hz), 7.13 (д, 1H, $\text{H}^{13}_{аром}$, $J = 8$ Hz), 7.47 (м, 1H, $\text{H}^{17}_{аром}$, $J = 8$ Hz), 8.08 (д, 1H, $\text{H}^{11}_{аром}$, $J = 8$ Hz), 8.25 (д, 1H, $\text{H}^{10}_{аром}$, $J = 8$ Hz), 9.02 (с, 1H, $\text{H}^8_{аром}$), 9.82 (с, 2H, 3-OH, 4-OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д. ((CD_3) $_2\text{CO}$): 88.54 (C^4 -CN), 115.18 (CN). Спектр HSQC, δ , ((CD_3) $_2\text{CO}$): 7.06/120.80 ($\text{H}^{16}_{аром}/\text{C}^{16}_{аром}$), 7.13/111.75 ($\text{H}^{13}_{аром}/\text{C}^{13}_{аром}$), 7.47/132.19 ($\text{H}^{17}_{аром}/\text{C}^{17}_{аром}$), 8.07/126.17 ($\text{H}^{11}_{аром}/\text{C}^{11}_{аром}$), 8.25/116.84 ($\text{H}^{10}_{аром}/\text{C}^{10}_{аром}$), 9.02/122.93 ($\text{H}^8_{аром}/\text{C}^8_{аром}$). $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{N}_6\text{O}_6$. Найдено, %: С 50.41; Н 2.48; N 22.34. Вычислено, %: С 50.27; Н 2.64; N 21.98.

Лит. данные: $T_{пл} = 214-215^{\circ}\text{C}$ [8];

5-амино-3-(2-метоксифенил)-1Н-пиразол-4-карбонитрил (7)

А) Соединение (7) получают исходя из 0.002 моль 2-метоксибензальдегида, 0.002 моль малононитрила и 0.002 моль гидразингидрата в 30 мл дистиллированной воды с добавлением 2-3 капель триэтиламина в течение 3 ч.

Д) Соединение (7) получают исходя из 0.002 моль гидразингидрата и 0.002 моль 2-(2-метоксибензилиден)малононитрила в 30 мл смеси воды и изопропилового спирта (30:70) в течение 2,5 ч.

Выход: А) 78%, Д) 81%, $T_{пл} = 186-187^{\circ}\text{C}$, коричневые кристаллы. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.



$((\text{CD}_3)_2\text{CO})$: 3.27 (с, 3H, $-\text{OCH}_3$), 6.89 (т, 1H, $\text{H}^9_{\text{аром}}$, $J = 8 \text{ Hz}$), 7.08 (д, 1H, $\text{H}^{11}_{\text{аром}}$, $J = 8 \text{ Hz}$), 7.09 (д, 1H, $\text{H}^8_{\text{аром}}$, $J = 8 \text{ Hz}$), 7.23 (м, 1H, $\text{H}^{10}_{\text{аром}}$, $J = 8 \text{ Hz}$), 7.54 (с, 2H, NH_2), 7.81 (с, 1H, NH). Спектр HSQC, δ , м.д./м.д. $((\text{CD}_3)_2\text{CO})$: 3.29/57.08 ($-\text{OCH}_3$), 6.89/120.84 ($\text{H}^9_{\text{аром}}/\text{C}^9_{\text{аром}}$), 7.08/117.13 ($\text{H}^{11}_{\text{аром}}/\text{C}^{11}_{\text{аром}}$), 7.09/114.18 ($\text{H}^8_{\text{аром}}/\text{C}^8_{\text{аром}}$), 7.23/128.91 ($\text{H}^{10}_{\text{аром}}/\text{C}^{10}_{\text{аром}}$). $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}$. Найдено, %: C 60.76; H 4.13; N 25.65. Вычислено, %: C 61.67; H 4.71; N 26.15; O 7.47.

Лит. данные: $T_{\text{пл}} = 179\text{--}180 \text{ }^\circ\text{C}$ [9], $T_{\text{пл}} = 192 \text{ }^\circ\text{C}$ [11].

5-амино-3-(3,4-диметоксифенил)-1H-пиразол-4-карбонитрил (8)

Б) Соединение (8) было получено исходя из 0.005 моль малонитрила, 0.005 моль 3,4-диметоксибензальдегида и 0.005 моль гидразингидрата в 30 мл дистиллированной воды с добавлением 2-3 капель триэтиламина в течение 3 ч.

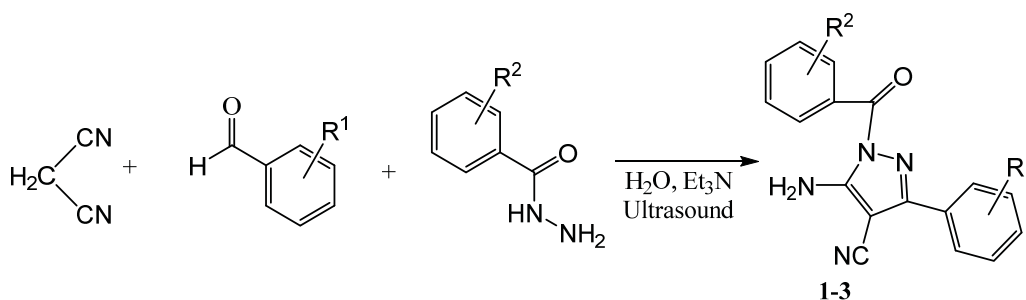
Выход: Б) 64%, $T_{\text{пл}} = 173\text{--}174^\circ\text{C}$, желтые кристаллы. Спектр ЯМР ^1H δ , м.д., $((\text{CD}_3)_2\text{CO})$: 3.97 (с, 3H, $-\text{OCH}_3$), 7.06 (д, 1H, $\text{H}^{10}_{\text{аром}}$, $J = 8 \text{ Hz}$), 7.37 (д, 1H, $\text{H}^{11}_{\text{аром}}$, $J = 8 \text{ Hz}$), 7.56 (с, 1H, $\text{H}^7_{\text{аром}}$), 8.15 (с, 1H, NH), 8.59 (с, 2H, NH_2). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д., $((\text{CD}_3)_2\text{CO})$: 55.10, 55.22 ($-\text{OCH}_3$), 92.20 ($\text{C}^4\text{-CN}$), 109.43 (C^7), 111.27 ($\text{C}^{10}_{\text{аром}}$), 114.59 (CN), 123.38 ($\text{C}^{11}_{\text{аром}}$), 127.49 (C^6), 149.69 (C^8), 152.25 (C^9), 160.74 ($\text{C}^5\text{-NH}_2$). Спектр COSY, δ , м.д./м.д. $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$: 7.06/7.37

($\text{H}^{10}_{\text{аром}}/\text{H}^{11}_{\text{аром}}$). Спектр HSQC, δ , м.д./м.д. $((\text{CD}_3)_2\text{CO})$: 3.88/55.24 ($-\text{CH}_3$), 3.97/55.57 ($-\text{OCH}_3$), 7.05/111.19 ($\text{C}^{10}_{\text{аром}}/\text{H}^{10}_{\text{аром}}$), 7.36/123.32 ($\text{C}^{11}_{\text{аром}}/\text{H}^{11}_{\text{аром}}$), 7.56/109.37 ($\text{C}^7_{\text{аром}}/\text{H}^7_{\text{аром}}$). Спектр HMBC, δ , м.д./м.д. $((\text{CD}_3)_2\text{CO})$: 3.97/54.34 ($-\text{OCH}_3$), 3.88/149.53 (OCH_3/C^9), 3.88/152.35 (OCH_3/C^9), 7.06/109.45 ($\text{H}^{10}_{\text{аром}}/\text{C}^8$), 7.06/123.52 ($\text{H}^{10}_{\text{аром}}/\text{C}^{11}_{\text{аром}}$), 7.06/127.50 ($\text{H}^{10}_{\text{аром}}/\text{C}^6$), 7.05/152.35 ($\text{H}^{10}_{\text{аром}}/\text{C}^9$), 7.36/91.51 ($\text{H}^{11}/\text{C}^4\text{-CN}$), 7.36/109.45 ($\text{H}^{11}_{\text{аром}}/\text{C}^7$), 7.37/152.35 ($\text{H}^{11}_{\text{аром}}/\text{C}^9$), 7.36/160.78 ($\text{H}^{11}_{\text{аром}}/\text{C}^5\text{-NH}_2$), 7.38/149.53 ($\text{H}^{11}_{\text{аром}}/\text{C}^8$), 7.56/123.28 ($\text{H}^7_{\text{аром}}/\text{C}^{11}_{\text{аром}}$), 7.56/127.27 ($\text{H}^7_{\text{аром}}/\text{C}^6$), 7.56/149.53 ($\text{H}^7_{\text{аром}}/\text{C}^8$), 7.56/160.78 ($\text{H}^7_{\text{аром}}/\text{C}^5\text{-NH}_2$), 8.14/92.35 (NH/ $\text{C}^4\text{-CN}$), 8.14/127.49 (NH/ C^6), 8.15/160.78 (NH/ $\text{C}^5\text{-NH}_2$), 8.59/92.59 ($\text{NH}_2/\text{C}^4\text{-CN}$), 8.60/114.40 (NH_2/CN), 8.58/127.50 (NH_2/C^6). $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_2$. Найдено, %: C 60.29; H 5.45; N 22.34. Вычислено, %: C 59.01; H 4.95; N 22.94, O 13.10.

Лит. данные: $T_{\text{пл}} = 175^\circ\text{C}$ [10].

Результаты и их обсуждение

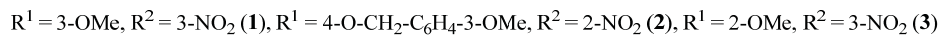
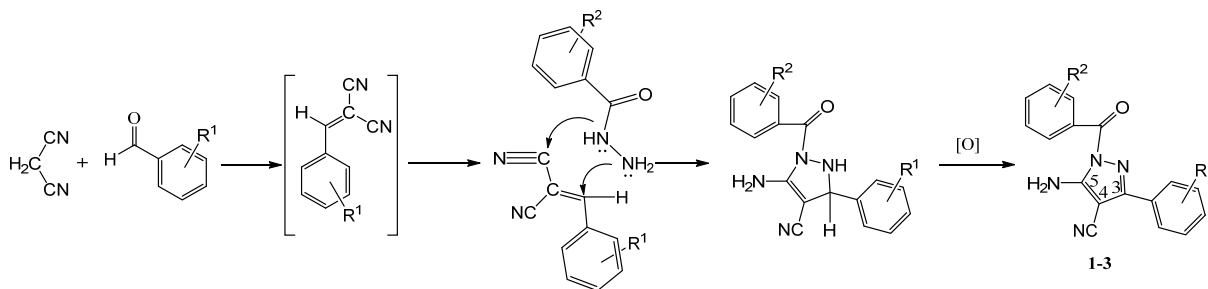
Взаимодействие в трёхкомпонентных реакциях замещённых ароматических альдегидов с малонитрилом и гидразидами по ранее описанной нами методике [20] с добавлением каталитических количеств триэтиламина в воде в условиях ультразвуковой активации приводит к новым 5-амино-3-R-1-(нитробензоил)-1H-пиразол-4-карбонитрилам (1-3).



$\text{R}^1 = 3\text{-OMe}$, $\text{R}^2 = 3\text{-NO}_2$ (1), $\text{R}^1 = 4\text{-O-CH}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-3-OMe}$, $\text{R}^2 = 2\text{-NO}_2$ (2), $\text{R}^1 = 2\text{-OMe}$, $\text{R}^2 = 3\text{-NO}_2$ (3)

Предполагаемый путь реакции включает первоначальную конденсацию Кнёвенагеля малонитрила и карбонильного соединения в присутствии основного катализатора триэтиламина с образованием интермедиата арилиденмалонитрила и последующие нуклеофильную атаку и гетероциклизацию

под действием гидразида в пиразолинокарбонитрилы, которые в процессе синтеза и выделения окисляются кислородом воздуха до пиразолкарбонитрилов (1-3). Указанная последовательность доказана нами постадийными синтезами через арилиденмалонитрил, а также описана в литературе [17, 18].



Ключевыми сигналами в спектрах ЯМР ^1H для пиразолкарбонитрилов (1–3) является синглет аминогруппы (6.10–7.34 м.д.) (рис. 1, 2), в спектрах ЯМР ^{13}C – сигналы цианогрупп (120.32

(1), 122.06 (2), 116.31 (3) м.д.), атомов углерода C^4 (78.86 (1), 60.07 (2), 69.38 (3) м.д.), C^3 (149.48 (1), 150.25 (2), 148.33 (3) м.д.), C^5 (156.54 (1), 152.39 (2), 156.53 (3) м.д.).

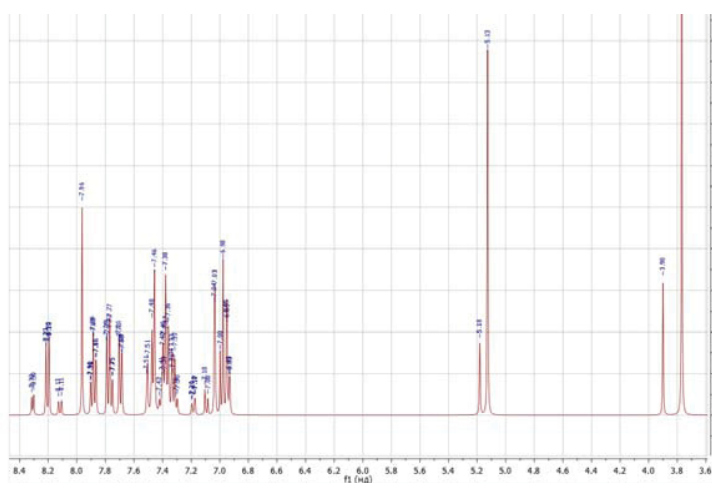


Рис. 1. ЯМР ^1H спектр 5-амино-3-(4-бензилокси-3-метоксифенил)-1-(2-нитробензил)-1Н-пиразол-4-карбонитрила (2) и N'-(3-метоксибензилиден)-2-нитробензгидразида (2')

Fig. 1. NMR ^1H spectrum of 5-amino-3-(4-benzyloxy-3-methoxyphenyl)-1-(2-nitrobenzoyl)-1H-pyrazole-4-carbonitrile (2) and N'-(3-methoxybenzylidene)-2-nitrobenzhydrazide (2')

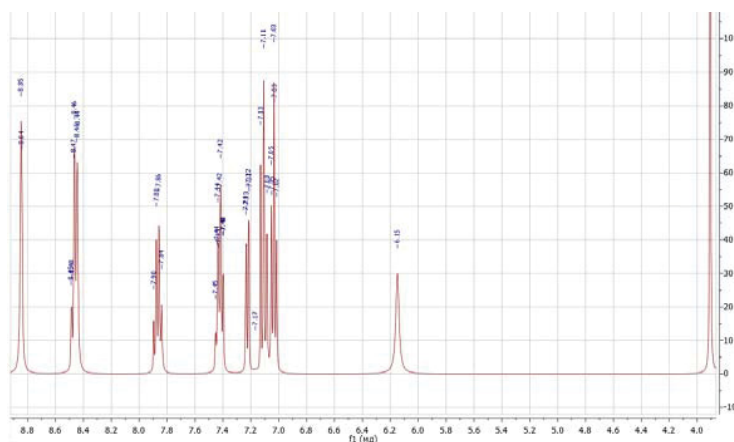


Рис. 2. ЯМР ^1H спектр 5-амино-3-(2-метоксифенил)-1-(3-нитробензил)-1Н-пиразол-4-карбонитрила (3)

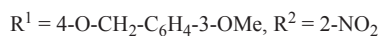
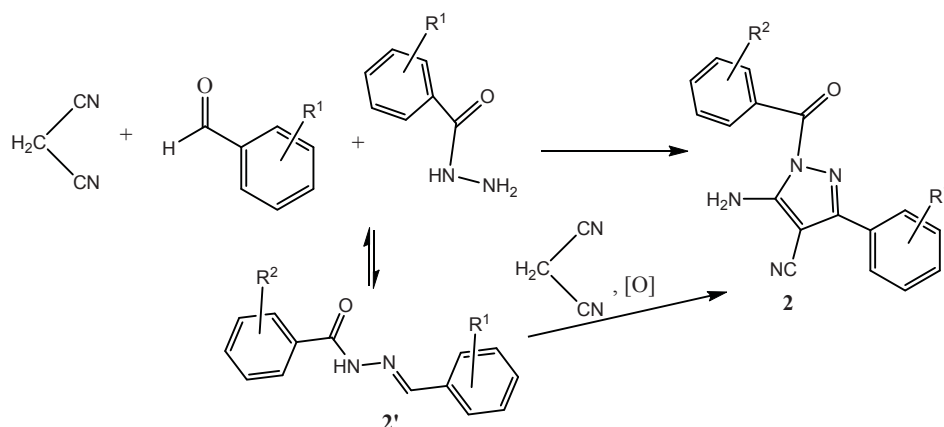
Fig. 2. NMR ^1H spectrum of 5-amino-3-(2-methoxyphenyl)-1-(3-nitrobenzoyl)-1H-pyrazole-4-carbonitrile (3)



При использовании в качестве карбонильной компоненты 4-бензилокси-3-метоксибензальдегида наряду с целевым соединением (2) образуется основание Шиффа в соотношении 1:4, что фиксируется по соотношениям интегральных интенсивностей сигналов метильной группы (3.77 (2'), 3.90 (2) м.д.) и метиленового звена (5.13 (2'), 5.18 (2) м.д.) в ЯМР спектрах. К характерным сигналам побочного продукта – основания Шиффа N'-(4-бензилокси-3-метоксибензилиден)-2-нитробензгидраза (2') относятся синглеты метинового

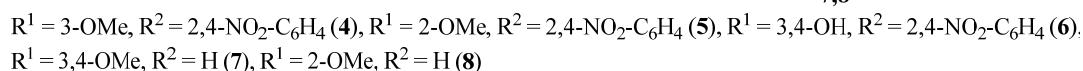
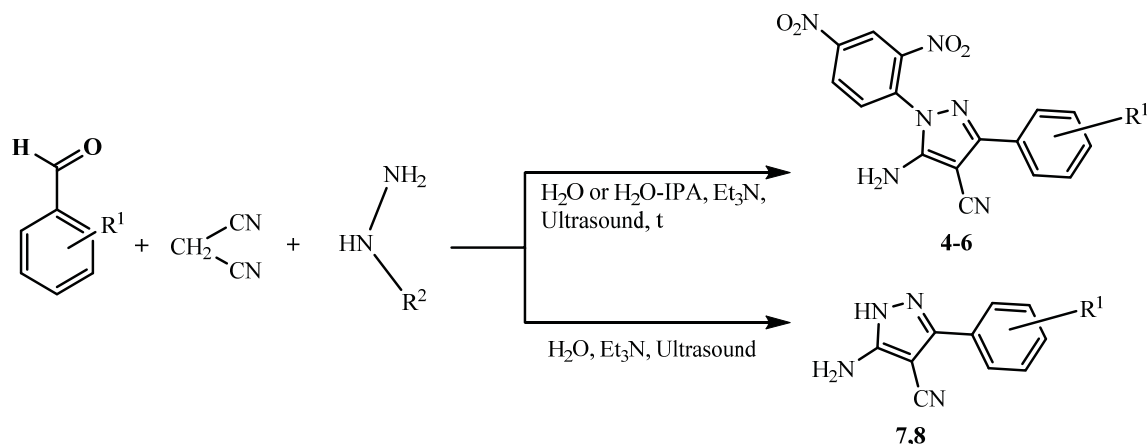
протона (7.96 м.д.) и иминогруппы (10.78 м.д.).

Нельзя исключать, что основание Шиффа также является интермедиатом трёхкомпонентной реакции, через который получается некоторая часть целевого продукта. Так, в реакции основания Шиффа N'-(4-бензилокси-3-метоксибензилиден)-2-нитробензгидраза (2') с малонитрилом в течение 10 ч образуется пиразол 5-амино-3-бензилокси-3-метоксифенил)-1-(2-нитробензоил)-1H-пиразол-4-карбонитрил (2), однако с невысоким выходом 30%.



Трёхкомпонентные реакции малонитрила, замещённых бензальдегидов (2-метоксибензальдегид, 3-метоксибензальдегид, 3,4-диметоксибензальдегид) и гидразинов (2,4-динитрофенилгидразина и гидразингидрата) проводились в дистиллированной воде или смеси изопропилового спирта и дистиллированной воды при температуре 70 °С в присутствии основного катализатора триэтиламина под действием

ультразвуковой активации. В результате получены новые 5-амино-1-(2,4-динитрофенил)-3-(3-метоксифенил)-1H-пиразол-4-карбонитрилы (4, 5) и ранее описанные 5-арил-3-амино-1H-пиразол-4-карбонитрилы (7-8). Использование изопропилового спирта в качестве составляющей растворителя обусловлено плохой растворимостью 2,4-динитрофенилгидразина в воде при комнатной температуре.





Вероятная схема образования 3-амино-1H-пиразол-4-карбонитрилов на основе гидразинов (4–8) состоит из тех же стадий, что и получение ароилзамещенных пиразолов.

Ключевыми сигналами в спектрах ЯМР ^1H для пиразолкарбонитрилов (4, 5) являются синглет аминогруппы (5.16–6.10 м.д.), в спектрах ЯМР ^{13}C – сигналы цианогрупп (118.58 (4), 116.60 (5) м.д.), и атомов углерода C^4 (57.28 (4), 67.15 (5) м.д.), C^3 (150.59 (4), 149.56 (5) м.д.), C^5 (156.28 (4), 154.06 (5) м.д.).

Заключение

Трёхкомпонентные реакции замещённых бензальдегидов, малононитрила и гидразидов ароматических кислот или гидразинов в условиях ультразвуковой активации являются удобным способом одnoreакторного синтеза пиразол-4-карбонитрилов, в том числе ранее неизвестных с ароильными (1–3) и динитрофенильными (4–5) заместителями.

Список литературы

1. Elkanzi N. A. A. Review on synthesis of prazole and pyrazolines // *Intent. J. Res. Pharm. Biomed. Sci.* 2013. Vol. 4. P. 17–26. <https://doi.org/10.1002/chin.201518324>
2. Desai N. C., Vaja D. V., Jadeja K. A., Joshi S. B., Khedkar V. M. Synthesis, biological evaluation and molecular docking study of pyrazole, pyrazoline clubbed pyridine as potential antimicrobial agents // *Anti-Infective Agents.* 2020. Vol. 18, № 3. P. 306–314. <http://doi.org/10.2174/1871526519666181217120626>
3. Wang G., Liu W., Peng Z., Huang Y., Gong Z., Li Y. Design, synthesis, molecular modeling, and biological evaluation of pyrazole-naphthalene derivatives as potential anticancer agents on MCF-7 breast cancer cells by inhibiting tubulin polymerization // *Bioorganic Chemistry.* 2020. Vol. 103. P. 104141. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2020.104141>
4. Mohamed S., Dawoud N., Shabaan S. N., Fathall N., Hosni G., Anwer K. E. Synthesis and biological activity of a new class of enamionitrile pyrazole // *Egyptian Journal of Chemistry.* 2021. Vol. 64, № 6. P. 3187–3203. <https://doi.org/10.21608/ejchem.2021.62916.3350>
5. Meshcheryakova A. A., Neumoina K. S., Sorokin V. V. Three-component synthesis of spiropyrazolines derived from benzohydrazides // *Russian Journal of Organic Chemistry.* 2023. Vol. 59, № 8. P. 1309–1314. <https://doi.org/10.1134/S1070428023080031>
6. Ивонин М. А., Бурыгин Г. Л., Мещерякова А. А., Тюлькина И. Р., Сорокин В. В. Цитотоксическая активность некоторых представителей ряда бензимидазоло[1,2-а]хиназолина, пиридо[1,2-а]пиримидина и пиразолокарбонитрилов // *Современные проблемы теоретической и экспериментальной химии* : межвуз. сб. науч. тр. XIII Всерос. конф. молодых ученых с междунар. участием. Саратов : Саратовский источник, 2018. С. 37–39. eLIBRARY ID: 36562436
7. Sangwan S., Gulati S., Singh R., Prakash R. Lemon juice as an efficient biocatalyst for one pot three component green synthesis of substituted 5-amino-1-(2,4-dinitrophenyl)-1H-pyrazole-4-carbonitriles // *iMedPub Journals.* 2020. Vol. 11, № 3:1. <https://doi.org/10.36648/0976-8505.11.3.10.36648/0976-8505.11.3.1>
8. Sangwan S., Singh R., Gulati S., Rana S. Efficient and facile synthesis of pyrazoles using Guar-gum as organocatalyst and their in vitro herbicidal activity // *Current Research in Green and Sustainable Chemistry.* 2021. Vol. 4. P. 100146. <https://doi.org/10.1016/j.crg-sc.2021.100146>
9. Ioannidou H. A., Koutentis P. A. The conversion of isothiazoles into pyrazoles using hydrazine // *Tetrahedron.* 2009. Vol. 65, № 34. P. 7023–7037. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2009.06.041>
10. Tominaga Y., Matsuoka Y., Kohra S., Hosomi A. A novel preparation of polarized ethylenes by the reaction of thioamides or dithiocarboxylates with tetracyanoethylene oxide: Synthesis of pyrazoles and pyrimidines // *Heterocycles (Sendai).* 1987. Vol. 26, № 3. P. 613–616. <https://doi.org/10.3987/r-1987-03-0613>
11. Tominaga Y., Matsuoka Y., Oniyama Y., Uchimura Y., Komiya H., Hirayama M., Kohra S., Hosomi A. Polarized ethylenes. IV. Synthesis of polarized ethylenes using thioamides and methyl dithiocarboxylates and their application to syntheses of pyrazoles, pyrimidines, pyrazolo [3, 4-d] pyrimidines, and 5-aza [2.2.3] cyclazines // *Journal of Heterocyclic Chemistry.* 1990. Vol. 27, № 3. P. 647–660. <https://doi.org/10.1002/jhet.5570270332>
12. Apsel B., Blair J. A., Gonzalez B., Nazif T. M., Feldman M. E., Aizenstein B., Hoffman R., Williams R. L., Shokat K. M., Knight Z. A. Targeted polypharmacology: Discovery of dual inhibitors of tyrosine and phosphoinositide kinases // *Nature Chemical Biology.* 2008. Vol. 4, № 11. P. 691. <https://doi.org/10.1038/nchembio.117>
13. Nguyen H. T., Truong M. N. H., Le T. V., Vo N. T., Nguyen H. D., Tran P. H. A New pathway for the preparation of pyrano [2, 3-c] pyrazoles and molecular docking as inhibitors of p38 MAP kinase // *ACS Omega.* 2022. Vol. 7, № 20. P. 17432–17443. <https://doi.org/10.1021/acsomega.2c01814>
14. Beyzaei H., Motraghi Z., Aryan R., Zahedi M. M., Samzadeh-Kermani A. Green one-pot synthesis of novel polysubstituted pyrazole derivatives as potential antimicrobial agents // *Acta Chimica Slovenica.* 2017. Vol. 64, № 4. P. 911–918. <https://doi.org/10.17344/acsi.2017.3609>
15. Heravi M. R. P., Danafar M., Heravi N. P. One-pot of three-component synthesis of novel biologically important 5-amino-1, 3-diaryl-1H-pyrazole-4-carbonitriles using L-proline catalyst and their antimicrobial



- activity // *Letters in Organic Chemistry*. 2019. Vol. 16, № 11. P. 922–930. <https://doi.org/10.2174/1570178616666190315155330>
16. Al-Qalaf F., Mandani F., Abdelkhalik M. M., Bas-sam A. A. Synthesis of 5-substituted 3-amino-1 H-pyrazole-4-carbonitriles as precursors for micro-wave assisted regiospecific syntheses of pyrazolo [1, 5-a] pyrimidines // *Molecules*. 2008. Vol. 14, № 1. P. 78–88. <https://doi.org/10.3390/molecules14010078>
17. Singh N., Pandey J. DABCO catalyzed, green and efficient, one-pot multicomponent synthesis of 5-amino-pyrazole-4-carbonitrile // *Current Research in Green and Sustainable Chemistry*. 2021. Vol. 4. P. 100134. <https://doi.org/10.1016/j.crgsc.2021.100134>
18. Veerappan T., Rengan R. Arene binuclear Ru (II)-promoted sustainable synthesis of substituted pyrazoles from alcohols via acceptorless dehydrogenative annulation // *Organic Letters*. 2023. Vol. 25, № 22. P. 4162–4167. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.3c01452>
19. Koli B. P., Gore R. P., Malasane P. R. Green and efficient three-component synthesis of novel isoniazid pyrazoles, molecular docking, antioxidant and antitubercular evaluation // *Synthetic Communications*. 2023. Vol. 53, № 18. P. 1506–1519. <https://doi.org/10.1080/00397911.2023.2235624>
20. Константинова Е. А., Мещерякова А. А., Видлацкая Д. В., Сорокин В. В. Синтез новых потенциально биологически активных пиразолокарбонитрилов на основе гидразидов // *Проблемы и достижения химии кислород- и азотсодержащих биологически активных соединений : сборник тезисов VII Всероссийской молодежной конференции*. Уфа : Уфимский университет науки и технологий, 2023. С. 41–42. eLIBRARY ID: 55168311
5. Meshcheryakova A. A., Neumoina K. S., Sorokin V. V. Three-component synthesis of spiropyrazolines derived from benzohydrazides. *Russian Journal of Organic Chemistry*, 2023, vol. 59, no. 8, pp. 1309–1314. <https://doi.org/10.1134/S1070428023080031>
6. Ivonin M. A., Burygin G. L., Meshcheryakova A. A., Tyul'kina I. R., Sorokin V. V. Cytotoxic activity of some representatives of a number of benzimidazo [1,2-a] quinazoline, pyrido [1,2-a] pyrimidine and pyrazolo-carbonitriles. *Modern Problems of Theoretical and Experimental Chemistry: Interuniversity Collection of Scientific Papers of XIII All-Russia Conference for Young Scientists with International Participation*. Saratov, Saratovskiy istochnik, 2018, pp. 37–39 (in Russian). eLIBRARY ID: 36562436
7. Sangwan S., Gulati S., Singh R., Prakash R. Lemon juice as an efficient biocatalyst for one pot three component green synthesis of substituted 5-amino-1-(2,4-dinitrophenyl)-1H-pyrazole-4-carbonitriles. *iMedPub Journals*, 2020, vol. 11, no. 3:1. <https://doi.org/10.36648/0976-8505.11.3.10.36648/0976-8505.11.3.1>
8. Sangwan S., Singh R., Gulati S., Rana S. Efficient and facile synthesis of pyrazoles using Guar-gum as organocatalyst and their in vitro herbicidal activity. *Current Research in Green and Sustainable Chemistry*, 2021, vol. 4, pp. 100146. <https://doi.org/10.1016/j.crgsc.2021.100146>
9. Ioannidou H. A., Koutentis P. A. The conversion of isothiazoles into pyrazoles using hydrazine. *Tetrahedron*, 2009, vol. 65, no. 34, pp. 7023–7037. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2009.06.041>
10. Tominaga Y., Matsuoka Y., Kohra S., Hosomi A. A novel preparation of polarized ethylenes by the reaction of thioamides or dithiocarboxylates with tetracyanoethylene oxide: Synthesis of pyrazoles and pyrimidines. *Heterocycles (Sendai)*, 1987, vol. 26, no. 3, pp 613–616. <https://doi.org/10.3987/r-1987-03-0613>
11. Tominaga Y., Matsuoka Y., Oniyama Y., Uchimura Y., Komiya H., Hirayama M., Kohra S., Hosomi A. Polarized ethylenes. IV. Synthesis of polarized ethylenes using thioamides and methyl dithiocarboxylates and their application to syntheses of pyrazoles, pyrimidines, pyrazolo [3, 4-d] pyrimidines, and 5-aza [2.2.3] cyclazines. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 1990, vol. 27, no. 3, pp. 647–660. <https://doi.org/10.1002/jhet.5570270332>
12. Apsel B., Blair J. A., Gonzalez B., Nazif T. M., Feldman M. E., Aizenstein B., Hoffman R., Williams R. L., Shokat K. M., Knight Z. A. Targeted polypharmacology: Discovery of dual inhibitors of tyrosine and phosphoinositide kinases. *Nature Chemical Biology*, 2008, vol. 4, no. 11, pp. 691. <https://doi.org/10.1038/nchembio.117>
13. Nguyen H. T., Truong M. N. H., Le T. V., Vo N. T., Nguyen H. D., Tran P. H. A new pathway for the preparation of pyrano [2, 3-c] pyrazoles and molecular docking as inhibitors of p38 MAP kinase. *ACS Omega*, 2022, vol. 7, no. 20, pp. 17432–17443. <https://doi.org/10.1021/acsomega.2c01814>

References

1. Elkanzi N. A. A. Review on synthesis of prazole and pyrazolines. *Intent. J. Res. Pharm. Biomed. Sci.*, 2013, vol. 4, pp. 17–26. <https://doi.org/10.1002/chin.201518324>
2. Desai N. C., Vaja D. V., Jadeja K. A., Joshi S. B., Khedkar V. M. Synthesis, biological evaluation and molecular docking study of pyrazole, pyrazoline clubbed pyridine as potential antimicrobial agents. *Anti-Infective Agents*, 2020, vol. 18, no. 3, pp. 306–314. <http://doi.org/10.2174/1871526519666181217120626>
3. Wang G., Liu W., Peng Z., Huang Y., Gong Z., Li Y. Design, synthesis, molecular modeling, and biological evaluation of pyrazole-naphthalene derivatives as potential anticancer agents on MCF-7 breast cancer cells by inhibiting tubulin polymerization. *Bioorganic Chemistry*, 2020, vol. 103, pp. 104141. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2020.104141>
4. Mohamed S., Dawoud N., Shabaan S. N., Fathall N., Hosni G., Anwer K. E. Synthesis and biological activity of a new class of enamionitrile pyrazole. *Egyptian Journal of Chemistry*, 2021, vol. 64, no. 6, pp. 3187–3203. <https://doi.org/10.21608/ejchem.2021.62916.3350>



14. Beyzaei H., Motraghi Z., Aryan R., Zahedi M. M., Samzadeh-Kermani A. Green one-pot synthesis of novel polysubstituted pyrazole derivatives as potential antimicrobial agents. *Acta Chimica Slovenica*, 2017, vol. 64, no. 4, pp. 911–918. <https://doi.org/10.17344/acsi.2017.3609>
15. Heravi M. R. P., Danafar M., Heravi N. P. One-pot of three-component synthesis of novel biologically important 5-amino-1, 3-diaryl-1H-pyrazole-4-carbonitriles using L-proline catalyst and their antimicrobial activity. *Letters in Organic Chemistry*, 2019, vol. 16, no. 11, pp. 922–930. <https://doi.org/10.2174/1570178616666190315155330>
16. Al-Qalaf F., Mandani F., Abdelkhalik M. M., Basam A. A. Synthesis of 5-substituted 3-amino-1 H-pyrazole-4-carbonitriles as precursors for microwave assisted regiospecific syntheses of pyrazolo [1, 5-a] pyrimidines. *Molecules*, 2008, vol. 14, no. 1, pp. 78–88. <https://doi.org/10.3390/molecules14010078>
17. Singh N., Pandey J. DABCO catalyzed, green and efficient, one-pot multicomponent synthesis of 5-aminopyrazole-4-carbonitrile. *Current Research in Green and Sustainable Chemistry*, 2021, vol. 4, pp. 100134. <https://doi.org/10.1016/j.crgsc.2021.100134>
18. Veerappan T., Rengan R. Arene binuclear Ru (II)-promoted sustainable synthesis of substituted pyrazoles from alcohols via acceptorless dehydrogenative annulation. *Organic Letters*, 2023, vol. 25, no. 22, pp. 4162–4167. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.3c01452>
19. Koli B. P., Gore R. P., Malasane P. R. Green and efficient three-component synthesis of novel isoniazid pyrazoles, molecular docking, antioxidant and antitubercular evaluation. *Synthetic Communications*, 2023, vol. 53, no. 18, pp. 1506–1519. <https://doi.org/10.1080/00397911.2023.2235624>
20. Konstantinova E. A., Meshcheryakova A. A., Vidlatskaya D. V., Sorokin V. V. Synthesis of new potentially biologically active pyrazolocarbonitriles based on hydrazides. *Problems and Achievements of the Chemistry of Oxygen- and Nitrogen-containing Biologically Active Compounds: Collection of Abstracts of the VII All-Russian Youth Conference*. Ufa, Ufa University of Science and Technology Publ., 2023, pp. 41–42 (in Russian). eLIBRARY ID: 55168311

Поступила в редакцию: 08.04.2024; одобрена после рецензирования 20.04.2024; принята к публикации 26.04.2024; опубликована 30.09.2024

The article was submitted 08.04.2024; approved after reviewing 20.04.2024; accepted for publication 26.04.2024; published 30.09.2024