

DOI: 10.17516/1998-2836-0289

УДК 547.772.1

Synthesis and Features of 3(5)-alkyl(aryl)- 5(3)-pyridine-(3(4))-yl-4-amino-1H-pyrazoles

Evgeniy V. Root^{*a, b},

Polina S. Ribiy^a, Anastasia V. Bobrova^a,

Alexey A. Kukushkin^a and Georgy A. Suboch^a

^a*Reshetnev Siberian State University of Science and Technology*

Krasnoyarsk, Russian Federation

^b*Krasnoyarsk State Medical University*

named after Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky

Krasnoyarsk, Russian Federation

Received 29.10.2021, received in revised form 21.01.2022, accepted 06.04.2022

Abstract. Previously synthesized 4-nitrosopyrazoles containing β - and γ -pyridine fragments were reduced to amines with hydrazine hydrate. The possibility of acylation of synthesized pyridyl-substituted 4-aminopyrazoles is shown by the example of 3(5)-phenyl-4-amino-5(3)-pyridine-4-yl-1H-pyrazole. The identification of new compounds was carried out using ¹H NMR and ¹³C NMR spectroscopy and mass spectrometry.

Keywords: 4-aminopyrazole, β -pyridine fragment, γ -pyridine fragment, acylation, mass spectrometry, ¹H NMR-spectroscopy, ¹³C NMR-spectroscopy.

Citation: Root, E. V., Ribiy, P. S., Bobrova, A. V., Kukushkin, A. A. and Suboch, G. A. Synthesis and Features of 3(5)-alkyl(aryl)-5(3)-pyridine-(3(4))-yl-4-amino-1H-pyrazoles. J. Sib. Fed. Univ. Chem., 2022, 15(2), 243–250. DOI: 10.17516/1998-2836-0289

Синтез и свойства 3(5)-алкил(арил)-5(3)-пиридин-(3(4))-ил-4-амино-1H-пиразолов

Е. В. Роот^{а, б}, П. С. Рибий^а,

А. В. Боброва^а, А. А. Кукушкин^а, Г. А. Субоч^а

^аСибирский государственный университет науки
и технологий им. академика М. Ф. Решетнева

Российская Федерация, Красноярск

^бКрасноярский государственный медицинский университет

им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого

Российская Федерация, Красноярск

Аннотация. Ранее синтезированные 4-нитрозопиразолы, содержащие β - и γ -пиридиновые фрагменты, восстановлены до аминов гидразин гидратом. Показана возможность ацилирования синтезированных пиридилзамещенных 4-аминопиразолов на примере 3(5)-фенил-4-амино-5(3)-пиридин-4-ил-1H-пиразола. Идентификация новых соединений осуществлена с использованием методов ЯМР¹H- и ¹³C-спектроскопии и масс-спектрометрии.

Ключевые слова: 4-аминопиразол, β -пиридиновый фрагмент, γ -пиридиновый фрагмент, ацилирование, ЯМР¹H-спектроскопия, ЯМР¹³C-спектроскопия, масс-спектрометрия.

Цитирование: Роот, Е. В. Синтез и свойства 3(5)-алкил(арил)-5(3)-пиридин-(3(4))-ил-4-амино-1H-пиразолов / Е. В. Роот, П. С. Рибий, А. В. Боброва, А. А. Кукушкин, Г. А. Субоч // Журн. Сиб. федер. ун-та. Химия, 2022, 15(2). С. 243–250. DOI: 10.17516/1998-2836-0289

Введение

В связи с бурным развитием химической промышленности производные пиразола вызывают значительный интерес для химиков-синтетиков. Изучение свойств азотфункционализированных пиразолов обусловлено ростом их фармакологической активности. Ряд аминопипразолов успешно используется как лекарственные препараты, которые применяют в качестве анальгетиков, противовоспалительных и жаропонижающих средств. Введение в молекулу аминопипразола пиридинового заместителя позволит существенно увеличить биологическую активность азотфункционализированных пиразолов, придав таким соединениям новые полезные свойства [1–4].

Известно, что наличие незамещенной аминогруппы в соединениях значительно повышает токсичность соединения. В синтезе лекарственных соединений, например производных ароматических аминов, для снижения токсичности и увеличения селективности препарата используют защиту аминогруппы с помощью ацильных радикалов [5–6]. Поэтому получение ранее неизвестных 4-аминопипразолов с гетероциклическими заместителями и исследование реакции ацилирования их – актуальные и важные задачи для органического синтеза.

Ранее циклоконденсацией соответствующих изонитрозо- β -дикарбонильных соединений с гидразином нами были синтезированы 4-нитрозопиразолы, содержащие одновременно β -

γ -пиридиновые фрагменты и метильный, фенильный [7], *p*-хлорфенильный заместители [8]. Однако условия и возможность восстановления полученных соединений до соответствующих аминов и дальнейшее их ацилирование ранее не изучали.

Результаты и их обсуждение

Прямое введение аминогруппы в 4-положение пиразолов невозможно [9]. Поэтому основным способом получения 4-аминопиразолов является восстановление соответствующих азотсодержащих групп в пиразольном ядре. Стоит отметить, что большинство используемых классических восстановителей имеют препаративные ограничения. Например, восстановление пиридилсодержащих соединений в кислой среде приводит к протонированию пиридинового цикла, а при каталитическом гидрировании возможно восстановление пиридинового цикла до пиперидинового. Поэтому важно подобрать оптимальные условия синтеза 4-аминопиразолов, содержащих пиридиновый фрагмент. Наиболее перспективным восстанавливающим агентом является гидразин гидрат (рис. 1).

В выбранных условиях были получены 3(5)-алкил(арил)-5(3)-пиридин-(3(4))-ил-4-амино-1H-пиразолы (*IIa-f*) с характеристиками (табл. 1).

Анализ полученных данных показал, что замена метильного заместителя на фенильный и *p*-хлорфенильный фрагменты не оказывает существенного влияния на выход целевого продукта, но скорость протекания реакции восстановления нитропиразола с *p*-хлорфенильным заместителем (*IIc, f*) гораздо выше, чем у метил- и фенилзамещенных соединений, что объясняется лучшей растворимостью *IIc* и *IIf* в этаноле.

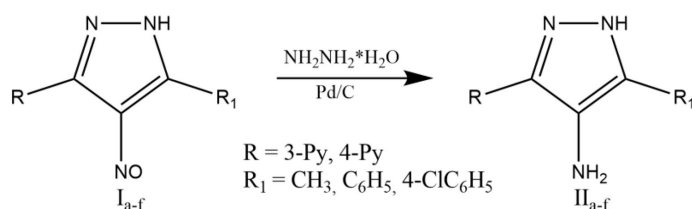


Рис. 1. Схема синтеза 3(5)-алкил(арил)-5(3)-пиридин-(3(4))-ил-4-амино-1H-пиразолов

Fig. 1. Scheme for obtaining of 3(5)-alkyl(aril)-5(3)-pyridine(3(4))-yl-4-amino-1H-pyrazoles

Таблица 1. Выход 3(5)-алкил(арил)-5(3)-пиридин-(3(4))-ил-4-амино-1H-пиразолов

Table 1. Yield of 3(5)-alkyl(aril)-5(3)-pyridine-(3(4))-yl-4-amino-1H-pyrazoles

Соединение	R	R ₁	Выход, %	T пл, °C	Время реакции, ч	
II	a	3-Py	CH ₃	71	119–120	22
	b	3-Py	C ₆ H ₅	71	160–162	18
	c	3-Py	4-ClC ₆ H ₅	72	160–165	4
	d	4-Py	CH ₃	73	180	20
	e	4-Py	C ₆ H ₅	76	210–212	22
	f	4-Py	4-ClC ₆ H ₅	70	162–164	4

Спектральные данные синтезированных 3(5)-алкил(арил)-5(3)-пиридин-(3(4))-ил-4-амино-1Н-пиразолов (*Ia-f*) были получены методами масс-спектрометрии, ЯМР ^1H - и ^{13}C -спектроскопии.

В масс-спектрах имеются пики молекулярных ионов, соответствующие рассчитанным m/z : *Ia, d*– 174, *Ib, e*– 236, *Ic, f*– 270. Согласно «азотному правилу» четная молекулярная масса подтверждает наличие в молекуле четного количества атомов азота. Изотопные ионы $[\text{M}+1]^+$ и $[\text{M}+2]^+$ подтверждают наличие в *Ia-f* атомов углерода и 4 атомов азота, что соответствует предполагаемым брутто-формулам. Аналогично 4-нитропиразолам (*Ia-f*), аминопиразолы (*Ia-f*) с пиридиновым фрагментом распадаются на молекулярные ионы одинаковым образом ($\text{M}^+=105, 77, 64, 50$). На основе полученных данных можно предположить схему фрагментации 3(5)-алкил(арил)-5(3)-пиридин-(3(4))-ил-4-амино-1Н-пиразолов (рис. 2).

В ЯМР ^1H -спектрах всех 4-аминопиразолов имеются характерные сигналы, присущие всем протонам пиридилсодержащих 4-нитропиразолов [8]. Однако в области сильного поля δ 3.92–5.73 м.д. появляются сигналы протонов аминогруппы, что служит косвенным подтверждением успешного восстановления нитропиразолов. В области сильного поля δ 2.14–2.16 м.д. наблюдаются сигналы трех протонов водорода метильной группы (*Ia, d*). В случае 4-аминопиразолов (*Ib, c, e, f*) сигналы метильной группы в сильном поле отсутствуют, но появляются сигналы фенильного кольца: *Ib* – 7.47 м.д., 7.71 м.д.; *Ic* – 7.52 м.д., 7.78 м.д., *Ie*–7.49 м.д., 7.71 м.д., *If*– 7.51 м.д., 7.76 м.д. Необходимо отметить, что в случае пиридилсодержащего 4-аминопиразола с *p*-хлорфенильным заместителем наблюдается смещение сигналов в область слабого поля. Это объясняется наличием в молекуле электроотрицательного атома хлора, который дезэкранирует протоны фенильного кольца. Во всех спектрах в области δ 7.30–8.99 м.д. присутствуют сигналы протонов пиридинового кольца. В области слабого поля имеется сигнал δ 12.07–13,11 м.д., соответствующий протону водорода, связанного с азотом пиразольного кольца.

В ЯМР ^{13}C -спектрах присутствуют сигналы углеродов пиридинового кольца (119.71 м.д., 140.3 м.д., 150.01 м.д.). В сильном поле в области δ 9.49–9.8 м.д. наблюдается сигнал атома углерода метильной группы (*Ia, d*). В случае 4-аминопиразолов (*Ib, c, e, f*) сигналы в области 0–35 м.д., характерные для метильных заместителей, отсутствуют, но появляются сигналы фе-

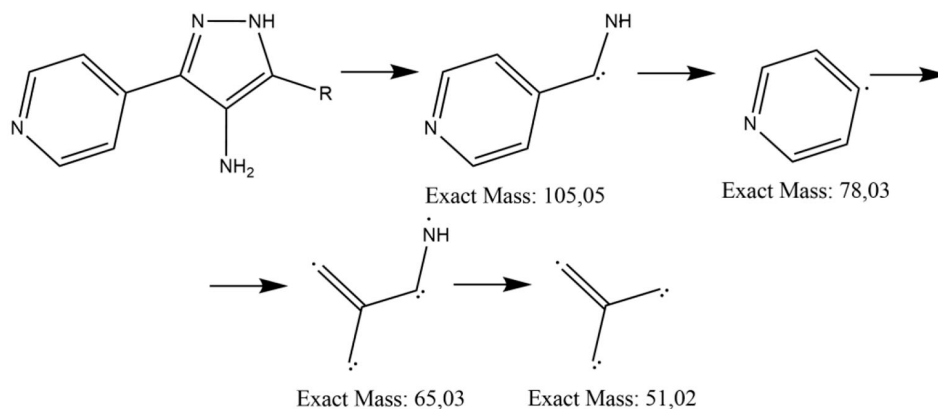


Рис. 2. Схема фрагментации 3(5)-алкил(арил)-5(3)-пиридин-4-ил-4-амино-1Н-пиразолов

Fig. 2. Scheme for fragmentation of 3(5)-alkyl(aryl)-5(3)-pyridine-4-yl-4-amino-1H-pyrazoles

нильного заместителя, связанного с пиразольным ядром: *Iib*-125.13 м.д., 126.37 м.д., 127.52 м.д.; *Iic*-124.97 м.д., 126.78 м.д., 127.61 м.д., 128.54 м.д., *Iie* – 120.55 м.д., 125.54 м.д., 126.35 м.д., 127.31 м.д., *Iif* – 127.75 м.д., 128.56 м.д.. В области 128.9 м.д. зафиксированы сигналы атомов углерода пиразольного кольца.

В реакциях ацилирования 4-амино-1H-пиразолов возможно проявление амбидентных нуклеофильных свойств, это может приводить к N-ацилированию их по свободной аминогруппе и азоту пиразольного кольца. Возможность введения ацильной группы в полученные нами 3(5)-алкил(арил)-5(3)-пиридин-(3(4))-ил-4-амино-1H-пиразолы заключается как во временной защите аминогруппы в реакциях сульфирования, нитрования или галогенирования, так и в образовании соединений, обладающих определенной биологической активностью [9, 10]. Поэтому необходимо изучить возможность и направление реакции ацилирования впервые полученных 4-аминопиразолов на примере 3(5)-фенил-4-амино-5(3)-пиридин-4-ил-1H-пиразола (*Iie*).

Ацилирование исходного 4-аминопиразола (*Iie*) проводили эквимолярным количеством уксусного ангидрида в бензоле при нагревании. Наблюдалось образование продукта диацилирования в виде белых кристаллов с выходом 38 %. При увеличении количества ацилирующего агента до двукратного избытка был получен N-(1-ацетил-5-фенил-3-(пиридин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)-ацетамид с выходом 81 %. Результаты экспериментов указывают на то, что взаимодействие 4-аминопиразола (*Iie*) с уксусным ангидридом проходит не селективно, приводя к образованию продуктов диацилирования (рис. 3).

В ЯМР ^1H -спектре полученного соединения регистрируются два сигнала протонов метильных групп (δ 2.07–2.21 м.д.) в виде синглета, а также наблюдается отсутствие сигнала протона пиразольного кольца в слабом поле, характерного для аминопипразолов.

В масс-спектрах имеется сигнал молекулярного иона, соответствующий рассчитанному m/z : 320 $[\text{M}^+]$. Аналогично 4-нитропиразолам (*Ia-f*) и 4-аминопиразолам (*Ila-f*) полученное соединение распадается на молекулярные ионы одинаковым образом ($\text{M}^+ = 105, 77, 64, 50$).

Спектральные характеристики синтезированного соединения свидетельствуют о том, что ацилирование 4-аминопиразола с γ -пиридиновым заместителем (*Iie*) двукратным избытком уксусного ангидрида приводит к образованию диацетилзамещенного аминопипразола (*III*).

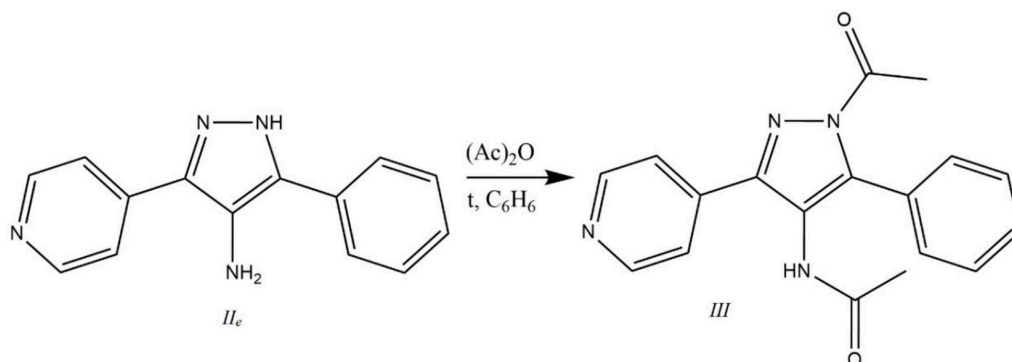


Рис. 3. Схема получения N-(1-ацетил-5-фенил-3-(пиридин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)-ацетамида

Fig. 3. Scheme for obtaining of N-(1-acetyl-5-phenyl-3-(pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-acetamide

Таким образом, впервые синтезированы новые, ранее неизвестные 4-аминопиразолы с β -, γ -пиридиновыми фрагментами. Изучена реакция ацилирования данных соединений на примере 3(5)-фенил-4-амино-5(3)-пиридин-4-ил-1H-пиразола (*IIe*). Показано, что независимо от соотношения реагентов образуется продукт диацилирования. Строение впервые выделенных продуктов доказано методами ЯМР ^1H -, ^{13}C -спектроскопии и масс-спектрометрии.

Экспериментальная часть

Регистрация масс-спектра проводилась на приборе Finnigan MAT 8200GC/MS с двойной фокусировкой и разрешающей способностью 50000 [11].

Спектры ЯМР ^1H , ЯМР ^{13}C записывали на приборах BrukerAvance III 600 (Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», Институт химии и химической технологии Сибирского отделения Российской академии наук (ИХХТ СО РАН) – обособленное подразделение ФИЦ КНЦ СО РАН) для растворов соединений в $\text{DMSO}-d_6$ с применением ТМС в качестве внутреннего стандарта.

Чистоту и индивидуальность продуктов контролировали методом тонкослойной хроматографии: использовали пластинки марки ПТСХ-П-В-УФ, элюент – гексан: этилацетат в соотношении 1:3, проявление в ультрафиолетовом свете.

Температуры плавления определяли в открытых капиллярах на приборе ПТП (ТУ 25–11–1144–76).

Общий метод синтеза (5)-алкил(арил)-5(3)-пиридин-(3(4))-ил-4-амино-1H-пиразолов (*IIa-f*). Пиридилсодержащие 4-нитрозопиразолы (*I a-f*) (5 ммоль) растворяли в минимальном количестве этилового спирта, вносили каталитическое количество Pd/C. Далее постепенно, не допуская разогрева, прикапывали гидразин гидрат (10 ммоль). После добавления всего количества гидразин гидрата реакционную массу термостатировали при температуре 25 °С 4-22 ч. Наблюдали изменение цвета раствора с зеленого на желтый. Катализатор из реакционной массы удаляли фильтрованием. Полученный раствор упаривали досуха и затирали с дихлорметаном. Аминопиразолы (*IIa-f*) получали в виде порошка бежевого (желтого) цвета.

3(5)-метил-4-амино-5(3)-пиридин-3-ил-1H-пиразол (IIa). Выход 71 %, кристаллы бежевого цвета. $T_{\text{пл}}=119\text{--}120$ °С (CH_2Cl_2). ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 2.16 с (3H, CH_3), 5.73 с (2H, NH_2), 7.61 т ($1\text{H}_{\text{аром}}$), 8.13 д ($1\text{H}_{\text{аром}}$), 8.23 д ($1\text{H}_{\text{аром}}$), 8.99 с ($1\text{H}_{\text{аром}}$), 12.27 с (1H, NH). ЯМР ^{13}C ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 9.49, 123.80, 125.14, 132.68, 146.78, 147.22. Масс-спектр, m/z : 175 [M^+], 158, 131, 105, 77, 64, 50.

3(5)-фенил-4-амино-5(3)-пиридин-3-ил-1H-пиразол (IIb). Выход 71 %, кристаллы бежевого цвета. $T_{\text{пл}}=160\text{--}162$ °С (EtOH). ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 4.06 с (2H, NH_2), 7.3 т ($1\text{H}_{\text{аром}}$), 7.47 т ($3\text{H}_{\text{аром}}$), 7.71 д ($2\text{H}_{\text{аром}}$), 8.16 д ($1\text{H}_{\text{аром}}$), 8.49 д ($1\text{H}_{\text{аром}}$), 8.99 с ($1\text{H}_{\text{аром}}$), 12.93 с (1H, NH). ЯМР ^{13}C ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 124.20, 125.13, 126.37, 127.52, 129.38, 133.98, 147.60, 148.05. Масс-спектр, m/z : 237 [M^+], 192, 105, 77, 64, 50.

3(5)-(4-хлорфенил)-4-амино-5(3)-пиридин-3-ил-1H-пиразол (IIc). Выход 72 %, кристаллы бежевого цвета. $T_{\text{пл}}=160\text{--}165$ °С (CH_2Cl_2). ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 4.13 с (2H, NH_2), 7.78 т ($1\text{H}_{\text{аром}}$), 7.52 д ($2\text{H}_{\text{аром}}$), 7.78 д ($2\text{H}_{\text{аром}}$), 8.12 д ($1\text{H}_{\text{аром}}$), 8.51 д ($1\text{H}_{\text{аром}}$), 8.97 с ($1\text{H}_{\text{аром}}$), 12.97 с (1H,

NH). ЯМР ^{13}C (DMSO- d_6): δ , м.д.: 123.53, 124.97, 126.78, 127.61, 128.54, 131.21, 133.05, 146.93, 147.52. Масс-спектр, m/z : 271 [M^+], 256, 227, 105, 77, 64, 50.

3(5)-метил-4-амино-5(3)-пиридин-4-ил-1H-пиразол (IIд). Выход 73 %, кристаллы желтого цвета. $T_{\text{пл}} = 180$ °C (EtOH). ЯМР ^1H (DMSO- d_6): δ , м.д.: 2.14с (3H, CH_3), 3.92с (H, NH_2), 4.09с (H, NH_2), 7.75т ($2\text{H}_{\text{аром}}$), 8.53 д ($2\text{H}_{\text{аром}}$), 12.38 с (1H, NH). ЯМР ^{13}C (DMSO- d_6): δ , м.д.: 9.80, 119.71, 128.9, 140.3, 150.01. Масс-спектр, m/z : 174 [M^+], 158, 105, 77, 64, 50.

3(5)-фенил-4-амино-5(3)-пиридин-4-ил-1H-пиразол (IIе). Выход 76 %, кристаллы желтого цвета. $T_{\text{пл}} = 210\text{--}212$ °C (EtOH). ЯМР ^1H (DMSO- d_6): δ , м.д.: 4.23 с (H, NH_2), 4.27 с (H, NH_2), 7.34 т ($1\text{H}_{\text{аром}}$), 7.35 д ($2\text{H}_{\text{аром}}$), 7.49 д ($2\text{H}_{\text{аром}}$), 7.71 д ($2\text{H}_{\text{аром}}$), 7.83 д ($2\text{H}_{\text{аром}}$), 8.60 с ($2\text{H}_{\text{аром}}$), 13.05 с (1H, NH). ЯМР ^{13}C (DMSO- d_6): δ , м.д.: 119.73, 120.55, 125.54, 126.35, 127.31, 129.08, 150.18, 150.49. Масс-спектр, m/z : 236 [M^+], 220, 196, 181, 105, 77, 64, 50.

3(5)-(4-хлорфенил)-4-амино-5(3)-пиридин-3-ил-1H-пиразол (IIф). Выход 70 %, кристаллы желтого цвета. $T_{\text{пл}} = 162\text{--}164$ °C (EtOH). ЯМР ^1H (DMSO- d_6): δ , м.д.: 4.30с (2H , NH_2), 7.51 т ($2\text{H}_{\text{аром}}$), 7.76 д ($4\text{H}_{\text{аром}}$), 8.58 д ($2\text{H}_{\text{аром}}$), 13.11 с (1H, NH). ЯМР ^{13}C (DMSO- d_6): δ , м.д.: 119.71; 127.75; 128.56; 131.33; 149.80. Масс-спектр, m/z : 267 [M^+], 256, 227, 105, 77, 64, 50.

***N*-(1-ацетил-5-фенил-3-(пиридин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)-ацетамид (III).**

А. 0,16 г (0,5 ммоль) аминопиразола растворяли в 25 мл бензола. По каплям добавляли 50 мг (0,5 ммоль) уксусного ангидрида. Через 1 ч нейтрализовали смесь 10%-ным раствором Na_2CO_3 (рН 7). Органический слой отделяли и упаривали. Выход 38 %, белые кристаллы.

Б. 0,16 г (0,5 ммоль) аминопиразола растворяли в 25 мл бензола. По каплям добавляли 100 мг (1 ммоль) уксусного ангидрида. Через 1 ч нейтрализовали смесь 10%-ным раствором Na_2CO_3 (рН 7). Органический слой отделяли и упаривали. Выход 81 %, белые кристаллы.

$T_{\text{пл}} = 152\text{--}154$ °C (EtOH). ЯМР ^1H (CDCl_3): δ , м.д.: 2,07 с (3H, CH_3), 2,21 с (3H, CH_3), 7,41 с ($1\text{H}_{\text{аром}}$), 7,43 д ($2\text{H}_{\text{аром}}$), 7,49 д ($2\text{H}_{\text{аром}}$), 7,55 д ($2\text{H}_{\text{аром}}$), 8,68 д ($2\text{H}_{\text{аром}}$), 9,41 с (1H, NH). ЯМР ^{13}C (CDCl_3): δ , м.д.: 19,8; 22,4; 119,76; 128,05; 128,18; 128,95; 129,14; 130,92; 141,34; 147,48; 170,31; 171,06. Масс-спектр, m/z : 320 [M^+], 277, 215, 181, 105, 77, 64, 50.

Заключение

Таким образом, впервые синтезированы новые, ранее неизвестные 4-аминопиразолы с β -, γ -пиридиновыми фрагментами. Замена метильного заместителя на фенильный и п-хлорфенильный фрагменты не оказывает существенного влияния на выход целевого продукта. Однако скорость восстановления 4-нитрозопиразола с п-хлорфенильным заместителем значительно выше. Строение впервые полученных соединений подтверждено методами ЯМР ^1H -, ^{13}C -спектроскопии и масс-спектрометрии. Анализируя спектральные данные, можно отметить, что все сигналы полученных 4-аминопиразолов аналогичны соответствующим сигналам 4-нитрозопиразолов, что свидетельствует о прохождении реакции восстановления только по нитрозогруппе, без нарушения ароматичности пиридинового цикла.

Изучена возможность введения ацильной группы в синтезированные пиридилзамещенные 4-аминопиразолы на примере 3(5)-фенил-4-амино-5(3)-пиридин-4-ил-1H-пиразола. Спектральные характеристики полученного соединения свидетельствуют о том, что ацилирование 4-аминопиразолов с пиридиновыми заместителями двукратным избытком уксусного ангидрида приводит к образованию диацетилзамещенного аминопроизводного пиразола.

Список литературы / References

1. B’Bhatt H. Synthesis and antimicrobial activity of pyrazole nucleus containing 2-thioxothiazolidin-4-one derivatives. *Arabian Journal of Chemistry* 2017. Vol. 10, 1590–1596.
2. Гаджилы Р.А., Дикусар Е. А., Алиев А. Г., Караева А. Р., Нагиева Ш. Ф., Поткин В. И. Синтез и свойства 3-алкил(арил)-5-(диметиламинометил)пиразолов. *Журнал органической химии* 2015. Т. 51(4), 547–550. [Gadzhily R. A., Dikusar E. A., Aliev A. G., Karaeva A. R., Nagieva Sh. F., Potkin V. I. Synthesis and properties of 3-alkyl(aryl)-5-(dimethylaminomethyl)pyrazoles. *Russian Journal of Organic Chemistry* 2015. Vol. 51(4), 547–550. (In Russ.)]
3. Hsiao R-H., Tseng C-C., Xied J-J., Tsai S-E., Uramaru N., Lin C-Y., Chern C-Y., Wong F. F. Selective synthesis of functionalized pyrazoles from 5-amino-1H-pyrazole-4-carbaldehydes with sodium nitrite: 5-Amino-4-nitrosopyrazoles and pyrazole-4-carbaldehydes. *Tetrahedron* 2019. Vol. 75(33), 4561–4569.
4. Ansari A., Ali A., Asif M. Biologically active pyrazole derivatives. *New Journal of Chemistry* 2017. Vol. 41, 16–41.
5. Любяшкин А.В., Ефимов В.В., Бобров П.С., Петерсон И.В., Субоч Г.А., Товбис М.С. Получение 4-амино-3-метил-5-(2-нафтил)-1H-пиразола и его ацильных производных. *Вестник технологического университета* 2016. Т. 19(15), 15–16. [Lyubyashkin, A. V. Efimov V. V., Bobrov P. S., Peterson I. V., Suboch G. A., Tovbis M. S. Preparation of 4-amino-3-methyl-5-(2-naphthyl)-1H-pyrazole and its acyl derivatives. *Bulletin of the Technological University* 2016. Т. 19(15), 15–16. (In Russ.)]
6. Efimov V.V., Krasnov P.O., Lyubyashkin A. V., Suboch G. A., Tovbis M. S. Experimental and theoretical study of the acylation reaction of aminopyrazoles with aryl and methoxymethyl substituents. *Journal of Molecular Structure* 2018. 370–375.
7. Рот Е.В., Гончаров Е.В., Гончарова Л.А., Кукушкин А.А., Субоч Г.А. Циклоконденсация гидразина с β-дикетонами, содержащими пиридиновый фрагмент. *Известия высших учебных заведений. Серия: Химия и химическая технология* 2012. 124–125. [Root E. V., Goncharov E. V., Goncharova L. A., Kukushkin A. A., Suboch G. A. Cyclocondensation of hydrazine with β-diketones containing a pyridine fragment. *Tidings of Universities. Chemistry and Chemical Technology* 2012. 124–125 (In Russ.)]
8. Волкова, Д.С., Косицына А. С., Кукушкин А. А., Рот Е.В. Синтез и особенности строения 3(5)-алкил(арил)-5(3)-пиридил-4-нитрозо-1H-пиразолов. *Журнал Сибирского федерального университета. Химия* 2021, Т. 14(2). 218–225. [Volkova D. S., Kositsyna A. S., Kukushkin A. A., Root E. V. Synthesis and structural features of 3(5)-alkyl(aryl)-5(3)-pyridyl-4-nitroso-1H-pyrazoles. *Journal of Siberian Federal University. Chemistry*, 2021. Vol. 14(2), 218–225. (In Russ.)]
9. Persidskaya D.I., Povarov I.G., Efimov V.V., Lyubyashkin A.V., Suboch G.A., Tovbis M.S. Synthesis and Sulphonylation of 4-amino-3-methoxymethyl-5-(4-chlorophenyl)-1H-pyrazole. *Journal of Siberian Federal University. Chemistry* 2018. Vol. 11 (3), 369–376.
10. Эфрос Л.С., Горелик М.В. *Химия и технология промежуточных продуктов*. Л.: Химия, 1979. 544 с. [Efros L. S., Gorelik M. V. *Chemistry and technology of intermediates*. L.: Chemistry, 1979. 544 p. (In Russ.)]
11. Karasek F.W., Clement R. E. Basic gas chromatography–mass spectrometry: Principles and techniques. Amsterdam Elsevier Science, 2012. 210.