

EDN: EKDOUM

УДК 547.856.1 + 547.773 + 547.863.1

## Reaction of Hydrazinyl Benzodiazines with 2-hydroxyimino-1,3-dioxo Compounds

**Pavel S. Bobrov\***, **Yaroslav I. Ageev**,  
**Daria K. Nizhibovskaya** and **Georgii A. Suboch**  
*Reshetnev Siberian State University  
of Science and Technology  
Krasnoyarsk, Russian Federation*

Received 24.06.2023, received in revised form 03.11.2023, accepted 26.04.2024

**Abstract.** We showed the cyclocondensation of 4-hydrazinylquinazoline with 2-hydroxyimino-1,3-diketones for the first time. Novel quinazolyl- and quinoxalyl-substituted 4-nitrosopyrazoles was obtained. Reaction of 4-hydrazinylquinazoline with ethyl 2-hydroxyimino-3-oxobutanoate in AcOH led to novel hydrazone. The synthesized compounds were characterized by IR, <sup>1</sup>H NMR, <sup>13</sup>C NMR, COSY, HSQC, HMBC, UV–Vis, and MS.

**Keywords:** C-nitrosocompounds, hetarylpyrazole, benzodiazine, cyclocondensation, nitrogen heterocycles, hydrazone, 1,3-diketone.

**Acknowledgments.** Registration of NMR spectra was carried out within the framework of the budget project FWES-2021–0012 (Reg. No. 121031500209–6) for the Institute of Chemistry and Chemical Technology of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences on the equipment of the Krasnoyarsk Regional Center for Collective Use of the FITC KNC SB RAS.

Citation: Bobrov P. S., Ageev Y. I., Nizhibovskaya D. K., Suboch G. A. Reaction of hydrazinyl benzodiazines with 2-hydroxyimino-1,3-dioxo compounds. *J. Sib. Fed. Univ. Chem.*, 2024, 17(2), 220–226. EDN: EKDOUM



## Взаимодействие гидразинилбензодиазинов с 2-гидроксимино-1,3-диоксосоединениями

П. С. Бобров, Я. И. Агеев,  
Д. К. Нижибовская, Г. А. Субоч

*Сибирский государственный университет науки  
и технологий имени академика М. Ф. Решетнева  
Российская Федерация, Красноярск*

**Аннотация.** Впервые показана возможность циклоконденсации 4-гидразинилхиназолина с 2-гидроксимино-1,3-дикетонами, которая приводит к ранее неизвестным хиназолил- и хиноксалил-замещённым 4-нитрозопиразолам. Взаимодействие 4-гидразинилхиназолина с изонитрозоацетоуксусным эфиром в АсОН даёт соответствующий гидразон. Впервые полученные соединения охарактеризованы с использованием методов ИК, ЯМР <sup>1</sup>H, ЯМР <sup>13</sup>C, COSY, HSQC, HMBC, электронной спектроскопии и масс-спектрометрии.

**Ключевые слова:** *S*-нитрозосоединения, гетарилпиразол, бензодиазин, циклоконденсация, азотистые гетероциклы, гидразон, 1,3-дикетон.

**Благодарности.** Регистрация спектров ЯМР проводилась в рамках бюджетного проекта FWES-2021–0012 (Reg. No. 121031500209–6) для Института химии и химической технологии Сибирского отделения Российской академии наук на оборудовании Красноярского регионального центра коллективного пользования ФИЦ КНЦ СО РАН.

Цитирование: Бобров П. С., Агеев Я. И., Нижибовская Д. К., Субоч Г. А. Взаимодействие гидразинилбензодиазинов с 2-гидроксимино-1,3-диоксосоединениями. Журн. Сиб. федер. ун-та. Химия, 2024, 17(2). С. 220–226. EDN: EKDOUM

### Введение

Синтез *бис*-гетероциклических соединений вызывает большой интерес у специалистов в области фармацевтической химии благодаря возможности комбинации полезных свойств двух гетероциклов в молекуле одного соединения. Так, известны пиразолилбензодиазины, обладающие высокой антимикробной [1, 2], противовоспалительной, обезболивающей [3] и противораковой активностью [4] (рис. 1).

Ранее нами была показана возможность синтеза 1-гетарил-4-нитрозопиразолов циклоконденсацией гетарилгидразинов с 2-гидроксимино-1,3-дикетонами [5, 6]. Поскольку введение нитрозогруппы в гетероциклические ансамбли открывает широкие синтетические возможности перехода к другим классам функционализированных гетероциклических систем [7], мы продолжили исследования в этой области и впервые изучили взаимодействие гидразинилхиназолина и гидразинилхиноксалина с 2-гидроксимино-1,3-дикетонами и этиловым эфиром 2-гидроксимино-3-оксобутановой кислоты.

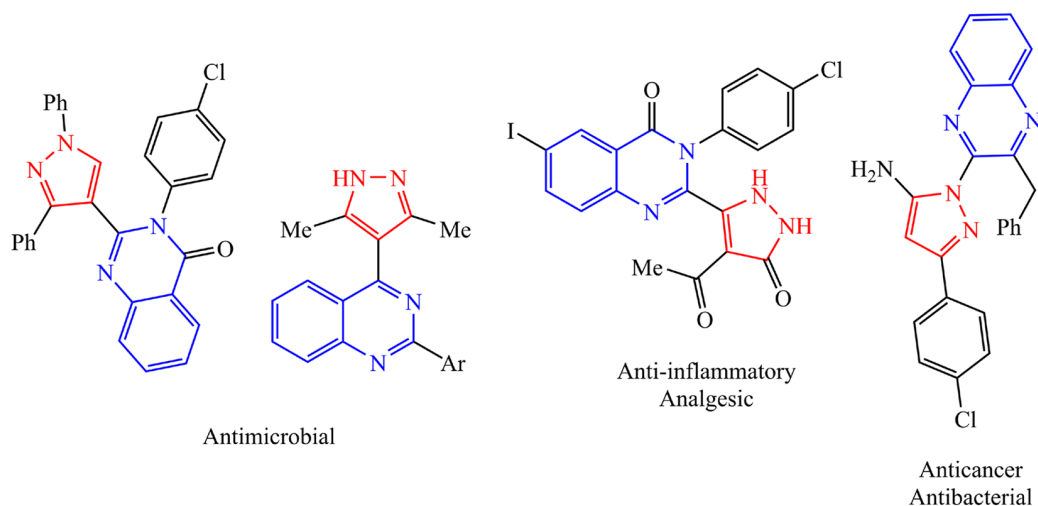


Рис. 1. Биологически активные гетарилпиразолы

Fig. 1. Bioactive compounds that feature a hetarylpyrazole moiety

### Результаты и обсуждение

Синтез исходного 4-гидразинилхиназолина **1a** [8] и 2-гидразинилхиноксалина **1b** [9] осуществляли по известным методикам исходя из соответствующих хлорпроизводных бензодиазинов и гидразингидрата. 2-Гидроксимино-1,3-диоксо соединения **2a-2d** получены нитрозированием 1,3-дикарбонильных соединений изоамилнитритом или нитритом натрия в уксусной кислоте [5].

Циклоконденсация гетарилгидразинов **1a,1b** с 2-(гидроксимино)-1,3-дифенилпропан-1,3-дионом **2a** протекает при нагревании в уксусной кислоте, с образованием ранее неизвестных гетарилнитрозопиразолов **3aa** и **3ba** с выходами до 20 % (рис. 2). Низкие выходы нитрозопиразолов **3aa** и **3ba** обусловлены, по всей видимости, недостаточной нуклеофильностью гетарилгидразинов и невысокой электрофильностью карбонильных атомов углерода в 2-(гидроксимино)-1,3-дифенилпропан-1,3-дионе, кроме того, стерические препятствия в подобных превращениях оказывают значительное влияние.

Взаимодействие 4-гидразинилхиназолина **1a** с 2-гидроксимино-1-фенилбутан-1,3-дионом **2b** или 3-гидроксиминопентан-2,4-дионом **2c** в уксусной кислоте (рис. 2) приводит к окрашиванию реакционной массы в зелёный цвет, что может указывать на появление нитрозогруппы в соединении, а именно на образование нитрозопиразолов **3ab** и **3ac**. Подтверждением наличия нитрозогруппы служит наличие в электронном спектре реакционной массы максимумов поглощения  $n \rightarrow \pi^*$  перехода ( $N=O$ ) в области 702 нм для **3ab** (оптическая плотность  $A=1,059$ ) и 689 нм для **3ac** (оптическая плотность  $A=0,680$ ) при синтезе из 0,5 ммоль исходных соединений в 5 мл  $AcOH$ . Этот факт свидетельствует о завершении циклоконденсации гидразинилпроизводного с изонитрозодикетонами с образованием соответствующих нитрозопиразолов. Важно отметить, что для образования нитрозосоединения из дикетона **2b** потребовалось кипячение реакционной массы, в отличие от циклоконденсации **1a** с **2c**, которая начинается уже при комнатной температуре. Вместе с тем повышение температуры реакции **1a** с **2c** приводит

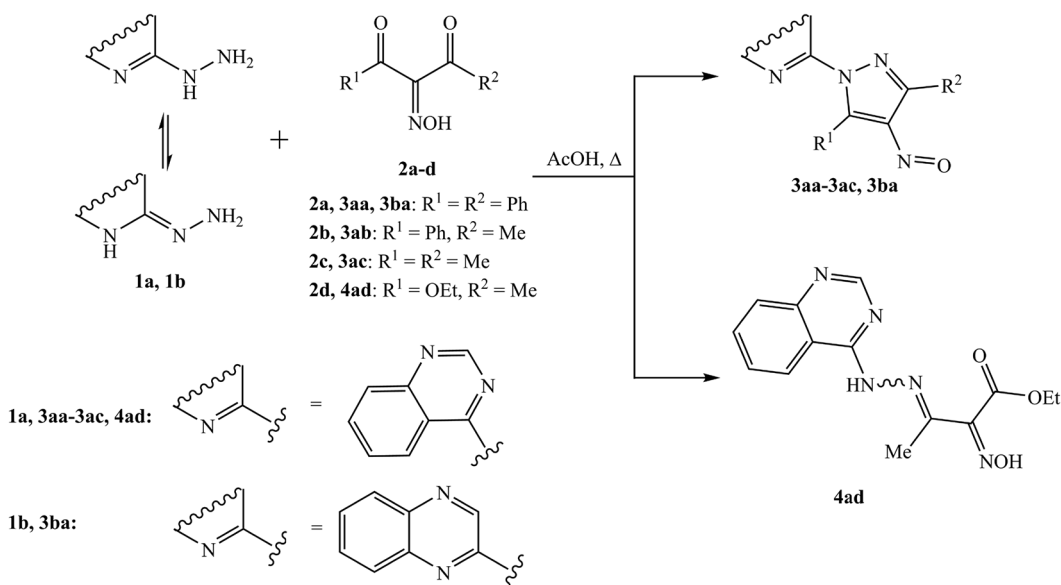


Рис. 2. Взаимодействие гидразинилбензодиазинов с 2-гидроксиимино-1,3-диоксо соединениями  
 Fig. 2. Reaction of hydrazinyl benzodiazines with 2-hydroxyimino-1,3-dioxo compounds

к быстрому осмолению реакционной массы, что указывает на лабильность хиназолилзамещённого 3,5-диметил-4-нитропиразола **3ac** и согласуется с полученными нами результатами для других 1-гетарил-3,5-диметил-4-нитропиразолов [5,6]. Таким образом, наибольшей стабильностью обладают 1-гетарил-4-нитропиразолы с фенильными заместителями в 3 и 5 положениях пиразольного цикла.

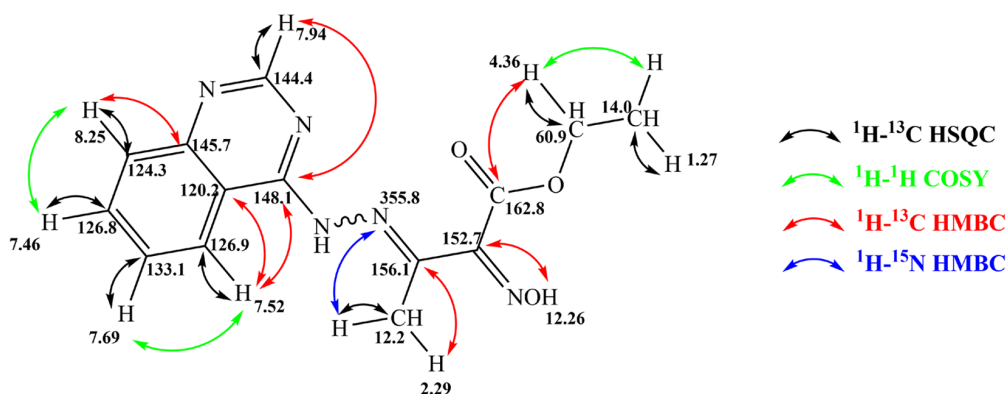
Взаимодействие 4-гидразинилхиназолина **1a** с этиловым эфиром 2-гидроксиимино-3-оксобутановой кислоты **2d** в AcOH даёт ранее неизвестный гидразон **4ad** (рис. 2), строение которого доказано с использованием ЯМР-спектроскопии.

Отличительной особенностью ЯМР-спектров хиназолилгидразона **4ad** от аналогичного гидразона, ранее полученного из **2d** и 3-гидразинилхиноксалин-2(1H)-она [10], является то, что спектры гидразона **4ad** имеют один набор сигналов ядер атомов, что может указывать на образование только одного из E/Z изомеров. Отнесение сигналов протонов и ядер атомов углерода выполнено с использованием двумерной спектроскопии ЯМР (рис. 3).

ИК-спектры гидразона **4ad** содержат полосы поглощения в области 3262 (OH), 2850 (NH), 1774 (C=O), 1606 (C=N)  $cm^{-1}$ , что подтверждает строение впервые полученного гидразона.

### Экспериментальная часть

Ход реакций и чистоту полученных соединений контролировали методом ТСХ с использованием пластин Sorbfil ПТСХ-АФ-В (Россия), пятна детектировали в УФ-свете. Спектры ЯМР  $^1H$  (600.13 МГц), ЯМР  $^{13}C$  (150.90 МГц), COSY, HSQC, HMBC регистрировали на спектрометре Bruker Avance III 600. Отнесение сигналов  $^1H$  и  $^{13}C$  выполнено с использованием двумерной гомоядерной ( $^1H$ - $^1H$  COSY) и гетероядерной ( $^1H$ - $^{13}C$  HSQC,  $^1H$ - $^{13}C$  HMBC) корреляционной ЯМР-спектроскопии. Химические сдвиги  $^1H$  и  $^{13}C$  указаны относительно остаточного сигнала

Рис. 3. Наиболее важные корреляции в 2D ЯМР-спектрах **4ad**Fig. 3. The most important correlations in 2D NMR of **4ad**

растворителя ( $\text{CDCl}_3$ ;  $\delta = 7.26$  ( $^1\text{H}$ ) и  $77.16$  м.д. ( $^{13}\text{C}$ );  $\text{DMSO-d}_6$ :  $\delta = 2.50$  ( $^1\text{H}$ ) и  $39.5$  м.д. ( $^{13}\text{C}$ )). Электронные спектры соединений **3aa**, **3ba** записывали на спектрофотометре HELIOS OMEGA в кварцевой кювете  $1$  см при концентрации  $1 \times 10^{-2}$  моль/л в  $\text{CHCl}_3$ . Масс-спектры записаны на приборе Finnigan MAT 8200 (ионизация ЭУ,  $70$  эВ). ИК-спектры регистрировали с помощью ИК-микроскопа SpecTRA TECH InspecIR на базе ИК-Фурье спектрофотометра Impact 400.

**4-(4-Нитрозо-3,5-дифенил-1H-пиразол-1-ил)хиназолин (3aa)**. Раствор 4-гидразинилхиназолина **1a** ( $0,32$  г,  $2$  ммоль) и 2-(гидроксимино)-1,3-дифенилпропан-1,3-диона **2a** ( $0,557$  г,  $2,2$  ммоль) в уксусной кислоте ( $2$  мл) перемешивали  $30$  мин при  $80$  °С, затем выдерживали  $24$  ч при  $-13$  °С, жёлтый осадок отфильтровывали и промывали спиртом. Полученный интермедиат суспендировали в уксусной кислоте ( $7$  мл) и перемешивали  $4$  ч при  $80$  °С, затем кипятили с обратным холодильником ещё  $1$  ч. Реакционную массу охлаждали, выливали в воду, высаливали  $\text{NaCl}$  и экстрагировали хлороформом ( $2 \times 15$  мл). Объединённые экстракты промывали водой, насыщенным раствором  $\text{NaCl}$  и сушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, используя толуол в качестве элюента. Выход:  $0,025$  г ( $3$  % в пересчете на исходный **1a**), т.пл. =  $184$ – $186$  °С (разл.) ( $\text{CCl}_4$ ), зелёные кристаллы. Электронный спектр ( $\text{CHCl}_3$ ),  $\lambda_{\text{max}}$ , нм ( $\epsilon$ ):  $729$  ( $71$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $600$  МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ),  $\delta$ , м.д.:  $9.68$  с ( $1\text{H}_{\text{аром}}$ ,  $\text{H2-Хиназолин}$ ),  $8.54$ – $8.56$  м ( $1\text{H}_{\text{аром}}$ ),  $8.30$ – $8.31$  м ( $2\text{H}_{\text{аром}}$ ),  $8.11$  д ( $1\text{H}_{\text{аром}}$ ,  $J = 8.2$  Hz),  $7.96$ – $7.99$  м ( $1\text{H}_{\text{аром}}$ ),  $7.86$ – $7.88$  м ( $3\text{H}_{\text{аром}}$ ),  $7.55$ – $7.62$  м ( $6\text{H}_{\text{аром}}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $151$  МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ),  $\delta$ , м.д.:  $157.02$ ,  $150.95$ ,  $142.62$ ,  $138.97$  ( $\text{C2-Хиназолин}$ ),  $132.29$ ,  $130.67$ ,  $130.08$ ,  $128.97$ ,  $128.46$ ,  $127.03$ ,  $123.31$ .

**Взаимодействие 4-гидразинилхиназолина с 2-(гидроксимино)-1-фенилбутан-1,3-дионом**. Раствор 4-гидразинилхиназолина **1a** ( $0,080$  г,  $0,5$  ммоль) и 2-(гидроксимино)-1-фенилбутан-1,3-диона **2b** ( $0,065$  г,  $0,5$  ммоль) в уксусной кислоте ( $5$  мл) перемешивали  $1$  ч при кипячении с обратным холодильником. Реакционную массу охлаждали и записывали электронный спектр в диапазоне  $450$ – $820$  нм,  $\lambda_{\text{max}}$ , нм ( $A$ ):  $702$  ( $1,059$ ).

**Взаимодействие 4-гидразинилхиназолина с 3-(гидроксимино)пентан-2,4-дионом**. Раствор 4-гидразинилхиназолина ( $0,080$  г,  $0,5$  ммоль) и 3-(гидроксимино)пентан-2,4-диона ( $0,096$  г,  $0,5$  ммоль) в уксусной кислоте ( $5$  мл) перемешивали  $5,5$  ч при  $40$  °С. Реакционную массу охлаждали и записывали электронный спектр в диапазоне  $450$ – $820$  нм,  $\lambda_{\text{max}}$ , нм ( $A$ ):  $689$  ( $0,680$ ).

**2-(4-Нитрозо-3,5-дифенил-1H-пиразол-1-ил)хиноксалин (3ba)** Раствор 2-гидразинилхиноксалина **1b** (0,33 г, 2 ммоль) и 2-(гидроксимино)-1,3-дифенилпропан-1,3-диона **2a** (0,57 г, 2,3 ммоль) в этаноле (1 мл) перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 6 ч. Реакционную массу упаривали в вакууме и заменяли растворитель на уксусную кислоту (1,1 мл). Раствор кипятили с обратным холодильником при перемешивании в течение 1,5 ч, затем реакционную массу охлаждали и выливали в воду, высаливали NaCl и экстрагировали хлороформом (2×15 мл). Объединённые экстракты промывали водой, насыщенным раствором NaCl и сушили Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, используя толуол в качестве элюента. Выход: 0,15 г (20 %), зелёные кристаллы, т.пл. = 120–122 °С (CCl<sub>4</sub>). Электронный спектр (CHCl<sub>3</sub>), λ<sub>max</sub>, нм (ε): 741 (45). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (600 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>), δ, м.д.: 9.43 с (1H<sub>аром</sub>, Н3-Хинокс.), 8.20 д (1H<sub>аром</sub>, J = 7.7 Hz), 7.88–7.95 м (4H<sub>аром</sub>), 7.67–7.69 м (3H<sub>аром</sub>), 7.56–7.60 м (4H<sub>аром</sub>), 7.48 т (2H<sub>аром</sub>, J = 7.7 Hz). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (151 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>), δ, м.д.: 157.73, 145.17, 143.36, 141.82 (C3-Хинокс.), 141.05, 138.88, 131.79, 131.35, 130.96, 130.32, 130.20, 129.98, 128.99, 128.55, 128.15, 126.77.

**Этил-2-(гидроксимино)-3-[2-(хиназолин-4-ил)гидразинилиден] бутаноат (4ad)**. Суспензию 4-гидразинилхиназолина **1a** (0,32 г, 2,0 ммоль) и этилового эфира 2-гидроксимино-3-оксобутановой кислоты **2d** (0,35 г, 2,2 ммоль) в уксусной кислоте (2 мл) перемешивали 1,5 ч при кипячении с обратным холодильником. Реакционную массу охлаждали, осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили на воздухе. Выход: 0,13 г (22 %), жёлтый порошок, т.пл. = 224 °С (EtOH). Масс-спектр, m/z (I<sub>отн</sub> (%)): 283 (100) [M-18]<sup>+</sup>, 238 (24,47), 207 (97,22), 184 (69,29), 170 (58,31), 129 (76,54), 102 (62,71), 75 (19,73). ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 3262 (NH), 2850 (OH), 1774 (C=O), 1606 (C=N). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (600 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>), δ, м.д.: 12.26 с (1H), 10.60 с (1H), 8.25 д (1H<sub>аром</sub>, J = 7.9 Hz), 7.94 с (1H<sub>аром</sub>), 7.69 т (1H<sub>аром</sub>, J = 7.4 Hz), 7.52 д (1H<sub>аром</sub>, J = 8.0 Hz), 7.46 т (1H<sub>аром</sub>, J = 7.5 Hz), 4.36 к (2H, CH<sub>2</sub>, J = 7.0 Hz), 2.30 с (3H), 1.27 т (3H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, J = 7.1 Hz). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (151 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>), δ, м.д.: 162.82, 156.10, 152.78, 148.14, 145.71, 144.37, 133.09, 126.93, 126.83, 124.29, 120.22, 60.88, 14.00, 12.19

### Заключение

Таким образом, впервые показана возможность циклоконденсации гидразинилхиназолина с 3-(гидроксимино)пентан-2,4-дионом и 2-(гидроксимино)-1-фенилбутан-1,3-дионом. Данная циклоконденсация успешно протекает в уксусной кислоте и позволяет получать ранее неизвестные гетарилнитрозопиразолы, которые могут послужить исходными соединениями для синтеза новых биологически активных веществ. Установлено, что взаимодействие 4-гидразинилхиназолина с изонитрозоацетоуксусным эфиром в уксусной кислоте приводит к ранее неизвестному гидразону. Строение впервые полученных соединений подтверждено методами ИК-, электронной спектроскопии, масс-спектрометрии, ЯМР <sup>1</sup>H, ЯМР <sup>13</sup>C, двумерной гомоядерной (<sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H COSY) и гетероядерной (<sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C HSQC, <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C HMBC, <sup>1</sup>H-<sup>15</sup>N HMBC) корреляционной ЯМР-спектроскопии.

### Список литературы / References

[1] Aly A. A. Synthesis and Antimicrobial Activity of Some Annulated Quinazoline Derivatives. *J. Chin. Chem. Soc.* 2007. 54, 437–446. DOI: 10.1002/jccs.200700061

- [2] Mehta H.B., Dixit B. C., Dixit R. B. l-Proline catalyzed one-pot multi-component synthesis of 2-(1,3-diphenyl-1H-pyrazol-4-yl)quinazolin-4(3H)-one derivatives and their biological studies. *Chin. Chem. Lett.* 2014. 25, 741–744. DOI: 10.1016/j.ccllet.2014.03.015
- [3] Farag A.A., Khalifa E. M., Sadik N. A., Abbas S. Y., Al-Schemi A.G., Ammar Y. A. Synthesis, characterization, and evaluation of some novel 4(3H)-quinazolinone derivatives as anti-inflammatory and analgesic agents. *Med. Chem. Res.* 2012. 22, 440–452. DOI: 10.1007/s00044–012–0046–6
- [4] Issa D.A.E., Habib N. S., Abdelwahab A. E. Design, synthesis and biological evaluation of novel 1,2,4-triazolo and 1,2,4-triazino[4,3-a]quinoxalines as potential anticancer and antimicrobial agents. *Med. Chem. Commun.* 2015. 6, 202–211. DOI: 10.1039/c4md00257a
- [5] Bobrov P.S., Kirik S. D., Peterson I. V., Suboch G. A. Regioselective synthesis of novel nitroso-pyrazolylquinoxalines via HOAc-mediated cyclocondensation of 2-hydroxyimino-1,3-diketones with hydrazinylquinoxalines. *Org. Biomol. Chem.* 2023. 21, 3604–3614. DOI: 10.1039/d3ob00356f
- [6] Bobrov P.S., Kondrasenko A.A., Suboch G.A. Synthesis of N-Benzothiazolyl-4-Nitrosopyrazoles. *Russ. J. Org. Chem.* 2022. 58(11), 1637–1640. DOI: 10.1134/S 1070428022110112
- [7] Бобров П.С., Аненко Д.С., Кодониди И.П., Абисалова И.Л. и др., Новые производные N-бензотиазолилпиразола с выраженной антиоксидантной активностью. *Журн. Сиб. федер. ун-та. Химия.* 2022. 15(4), 496–506. [Bobrov P.S., Anenko D.S., Kodonidi I.P., Abisalova I.L. and etc. Novel N-benzothiazolylpyrazole derivatives with pronounced antioxidant activity. *J. Sib. Fed. Univ. Chem.* 2022, 15(4), 496–506. (In Rus.)]
- [8] Higashino T. On the Reaction of Quinazoline with Nucleophilic Reagents. *Yakugaku Zasshi.* 1960., 80(2), 245–250.
- [9] Makino K., Sakata G., Morimoto K. The syntheses of novel 2-(2-quinoxaliny)pyridazin-3(2H)-ones. *Heterocycles.* 1985., 23(8), 2025–2034.
- [10] Bobrov P.S., Semichenko E.S., Kondrasenko A.A., Suboch G.A. Reaction of 3-Hydrazinylquinoxaline-2(1H)-one with 2-Hydroxyimino-1,3-dicarbonyl Compounds. *Russ. J. Org. Chem.* 2022, 58(11), 1214–1223. DOI: 10.1134/S 1070428022110100