

УДК 41.64:541.124.7:547.315.2

СИНТЕЗ НОВИХ 4,4-СПИРОЦИКЛОАЛКЕНІЛЬНИХ ПОХІДНИХ 1,2-ДИФЕНІЛПІРАЗОЛІДИН-3,5-ДІОНІВ РЕАКЦІЯМИ МЕТАТЕЗИСУ ІЗ ЗАКРИТТЯМ ЦИКЛУ

В.М.Головатюк, Ю.В.Безуглий, В.І.Кашковський

Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України
02094, м. Київ, Харківське шосе, 50, Україна. E-mail: vladimirxpu@rambler.ru

Ключові слова: рутенійкарбенові каталізатори; реакції метатезису; метатезис із закриттям циклу (RCM); піразолідин-3,5-діони; 1,2-діазолідини; біологічна активність

Описано синтез реакцією метатезису із закриттям циклу (RCM) нових 4,4-спіроциклоалкенільних похідних 1,2-діарилпіразолідин-3,5-діонів, які можуть виступати в ролі потенційно біологічно активних сполук, оскільки значна кількість 1,2-діазоловмісних структур проявляє широкий спектр фізіологічної активності і з успіхом використовується в біології, медицині, ветеринарії. Вихідні речовини для цих реакцій були синтезовані конденсацією відповідних гідрозобензенів з похідними алілмалонової кислоти, після чого одержані моноалілпіразолідиндіони взаємодією з алкенилгалогенідами були перетворені на ненасичені дизаміщені 1,2-діарилпіразолідин-3,5-діони, які потім піддавались реакціям метатезису із закриттям циклу. Оптимальним каталізатором для проведення даної конверсії виявився рутенійкарбеновий комплекс Граббса другого покоління, дієва концентрація якого не перевищувала 3 мольних %. Вихід продуктів метатезису складав 75-91%. Попередній комп'ютерний прогноз біологічної активності за допомогою програми Prediction of Activity Spectra for Substances показав, що одержані сполуки з високою ймовірністю можуть бути інгібіторами L-глутамат оксидази, інгібіторами тестостерон-17β-дегідрогенази (НАДФ+), антагоністами нікотин альфа2βета2 рецептора, а також мати протизапальні властивості.

SYNTHESIS OF NEW 4,4-SPIROCYCLOALKENIC 1,2-DIPHENYLPYRAZOLIDINE-3,5-DIONE DERIVATIVES BY RING-CLOSING METATHESIS REACTIONS

V.M.Holovatiuk, Yu.V.Bezugly, V.I.Kashkovsky

Key words: ruthenium carbene catalysts; metathesis reactions; ring-closing metathesis (RCM); pyrazolidine-3,5-diones; 1,2-diazolidines; biological activity

The present article describes the synthesis of new 4,4-spiroalkenic 1,2-diarylpyrazolidine-3,5-diones by ring-closing metathesis reactions (RCM). They may be potential biological active compounds since a great quantity of 1,2-diazoles show a wide spectrum of both biological and pharmacological activities, and therefore, they are successfully used in biology, medicine, veterinary medicine. The initial compounds for ring closing metathesis cyclization were synthesized by the corresponding hydrazobenzenes condensation with various allylmalonic acid derivatives, whereupon monoallylpyrazolidinediones obtained were alkylated by some halogenoalkenes to form unsaturated disubstituted 1,2-diarylpyrazolidine-3,5-dione with subsequent ring-closing metathesis. The most appropriate catalyst for carrying out the aforementioned conversion appeared to be the ruthenium carbene Grubbs complex of the second generation used in the concentration not more than 3 mol.%. The yield of the metathesis products was 75-91%. The preliminary computer prognosis of the biological activity of the new spirocycloalkenic 1,2-diazoles by means of Prediction of Activity Spectra for Substances programme has shown that the substances obtained with the high probability may be inhibitors of L-glutamate oxidase and testosterone 17-β-dehydrogenase (NADP+), nicotine 2αbeta2 receptor antagonists, as well as they can have the anti-inflammatory properties.

СИНТЕЗ НОВЫХ 4,4-СПИРОЦИКЛОАЛКЕНИЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 1,2-ДИФЕНИЛПИРАЗОЛИДИН-3,5-ДИОНОВ РЕАКЦИЯМИ МЕТАТЕЗИСА С ЗАКРЫТИЕМ ЦИКЛА

В.М.Головатюк, Ю.В.Безуглий, В.И.Кашковский

Ключевые слова: рутенійкарбеновые каталізаторы; реакции метатезиса; метатезис с закрытием цикла (RCM); піразолідин-3,5-діони; 1,2-діазолідини; биологическая активность

Описан синтез реакцией метатезиса с закрытием цикла (RCM) новых 4,4-спіроциклоалкенільных 1,2-діарилпіразолідин-3,5-діонов, которые могут выступать в качестве потенциально биологически активных соединений, так как значительное количество 1,2-діазоловых молекул проявляет широкий спектр физиологической активности и с успехом используется в биологии, медицине, ветеринарии. Исходные соединения для циклизации реакциями метатезиса были синтезированы путем конденсации соответственных гидразобензолов с производными аллилмалоновой кислоты, после чего полученные моноаллилпіразолідиндіоны алкилированием различными алкенилгалогенидами были превращены в ненасыщенные дизамещенные 1,2-діарилпіразолідин-3,5-діоны, которые в дальнейшем подвергались реакциям метатезиса с закрытием цикла. Оптимальным каталізатором для проведения данной конверсии оказался рутенійкарбеновый комплекс Граббса второго поколения, действующая концентрация которого не превышала 3 мольных %. Выход продуктов метатезиса составлял 75-91%. Предварительный компьютерный прогноз биологической активности с помощью программы Prediction of Activity Spectra for Substances показал, что полученные соединения с высокой вероятностью могут быть ингибиторами тестостерон-17β-дегідрогеназы (НАДФ+), антагонистами никотин альфа2βета2 рецептора, а также иметь противовоспалительные свойства.

Піразолідини належать до важливих класів п'ятичленних гетероциклічних нітрогеновмісних сполук, які виявляють широкий спектр фізіологічної активності і з успіхом використовуються в біології, медицині, ветеринарії тощо.

Наприклад, відомий фармацевтичний препарат «Фенілбутазон» (4-бутил-1,2-дифенілпіразолідин-3,5-діон) **1** є нестероїдним протизапальним препаратом з групи піразолідиндіонів. Він проявляє протизапальну, жарознижуючу та знеболюючу дію [1] та інтенсивно використовується при лікуванні хвороби Бехтерева, ревматоїдного артрити та синдрому Рейтера. Близьким за хімічною структурою є препарат «Фепразон» **2**, який характеризується протизапальними властивостями і застосовується при лікуванні захворювань суглобів опорно-рухового апарату та м'язів [2].

Протизапальна активність 1,2-діазоловмісних лікарських препаратів пояснюється їх здатністю неселективно пригнічувати тканинні ферменти циклооксигенази 1 і 2 типу, що беруть участь у біоконверсії арахідонової кислоти в простагландини, які власне і ескакують запальні процеси в організмі.

Також відомо, що речовини з піразолідиндіоним фрагментом схильні проявляти антибактеріальну та фунгіцидну активність [3]. Тому створення нових препаратів шляхом модифікації піразолідиндіонового циклу є цікавим і перспективним напрямком сучасних досліджень в галузі органічної та фармацевтичної хімії.

Автори [4] синтезували 1,2-діазоловий спіран – 1-фенілпіразолідин-4-спіроциклопропан-3,5-діон **3**, який може виступати інгібітором ферменту дигідрооротатдегідрогенази, проте в літературі відсутні відомості про ненасичені спіроциклічні похідні піразолідин-3,5-діонів.

Подане дослідження присвячене синтезу нових ненасичених спіроциклічних 1,2-дифенілпіразолідин-3,5-діонів реакцією метатезису із закриттям циклу. Такого типу сполуки можуть бути потенційно біологічно активними речовинами або напівпродуктами для їх одержання, оскільки по-

двійний зв'язок у подальшому може бути модифікований різними функціональними групами.

Нами здійснено синтез низки моноалкенілпіразолідиндіоновоїх похідних декількома способами. Перший полягає у конденсації відповідного діетилового естеру алілмалонової кислоти **4** з гідразобенzenом **3a** в присутності метоксиду натрію при високій температурі (120-150°C) (схема 1). Суть другого методу зводиться до ацилювання гідразобензенів **3 b-d** дихлороангідридом алілмалонової кислоти **5** в присутності піридину при низькій температурі (-5-0°C) або конденсації алілмалонової кислоти **6** з гідразобенzenами **3 b-d** в присутності дициклогексилкарбодііміду (DCC) як відповідніаючого агента.

Подальшим алкілюванням сполук **7a-c** алілгалогенідами була отримана низка нових діалкілзаміщених похідних 1,2-діарилпіразолідин-3,5-діонів **8a-i** (схема 2).

Через різну активність алкілюючих агентів було використано два підходи до введення алкенільної групи: 1) алкілювання в присутності алкоксиду натрію при температурі 70-80°C протягом 3 годин; 2) використання більш сильної основи – калію третбутоксиду в диметилсульфоксиді при 70°C протягом 7 годин.

Обидва методи дозволяють одержувати діалкенільмісні піразолідиндіони **8a-i** з виходами 70-90% та використовувати їх в подальшому без додаткової очистки.

Отримані 4,4-діалкенільмісні 1,2-дифенілпіразолідин-3,5-діони **8a-i** було введено в реакцію метатезису із закриттям циклу у відповідні ненасичені спіропохідні піразолідиндіону **9a-i** за допомогою рутенійкарбенового каталізатора метатезису – 1,3-біс(2,6-диметилфеніл)-2-імідазолідинліден)дихлоро(фенілметилен)(трициклогексилфосфін)рутенію **10** (каталізатор Граббса другого покоління) (схема 2). Процес проводили в розчинах абсолютного дихлорометану в атмосфері сухого аргону при температурі 42°C впродовж 2 годин при концентраціях каталізатора 3 мольних %.

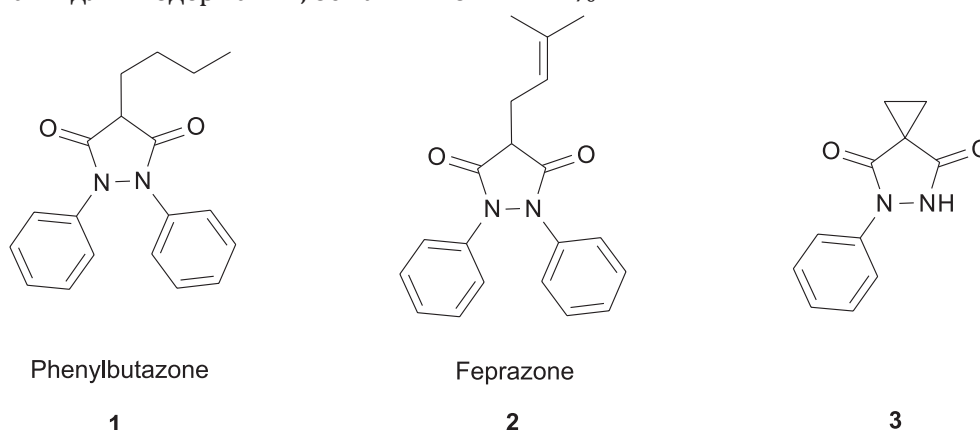


Рис. Нестероїдні протизапальні препарати з групи піразолідиндіонів. 1 – Фенілбутазон; 2 – Фепразон.

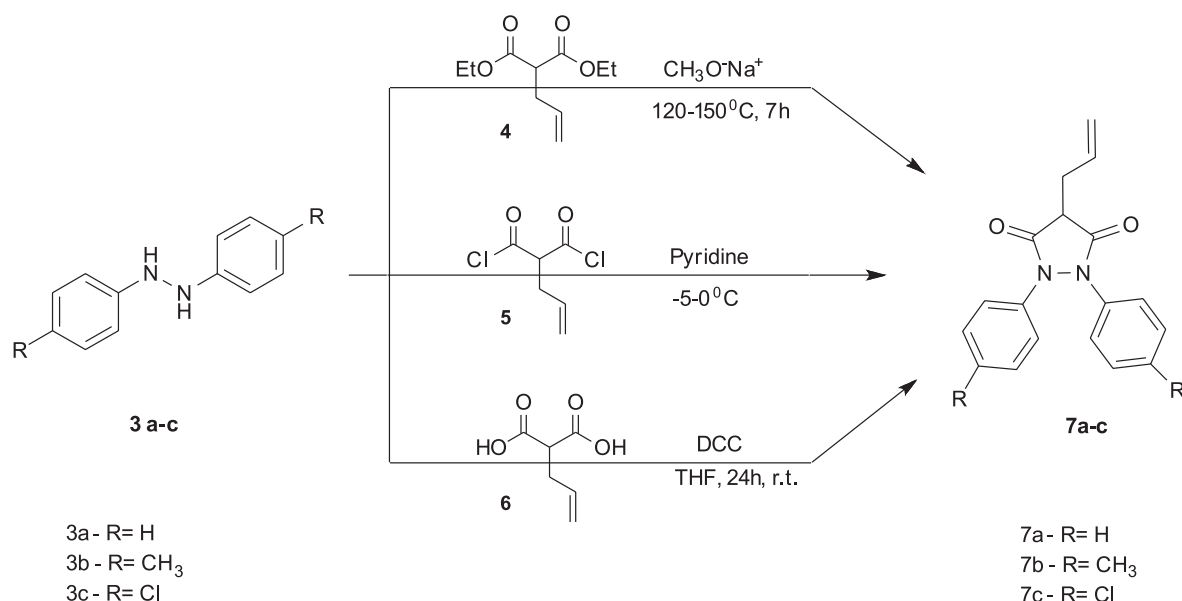


Схема 1

Продукти метатезису відділяли від катализатора методом колонкової хроматографії та ідентифікували за допомогою методу ядерного магнітного резонансу ЯМР ¹H та елементного аналізу.

Попередній комп'ютерний прогноз біологічної активності продуктів метатезису **9a-i** за допомогою програми Prediction of Activity Spectra for Substances [5] дозволяє зробити припущення, що одержані сполуки з високою ймовірністю (70-85%) можуть бути інгібіторами L-глутамат оксидази, інгібіторами тестостерон-17**бета**-дегідрогенази

(НАДФ+), антагоністами нікотин *альфа2бета2* рецептора, протизапальними засобами.

Експериментальна частина

Спектри ЯМР ¹H записані на приладі Varian Mercury-400 з робочою частотою 400 МГц у розчинах DMSO-d₆ та CDCl₃, внутрішній стандарт – ТМС. Відповідні гідробензени та дихлорангідрид маленової кислоти синтезовані за методиками [6, 7], катализатор Граббса другого покоління – за методикою [8].

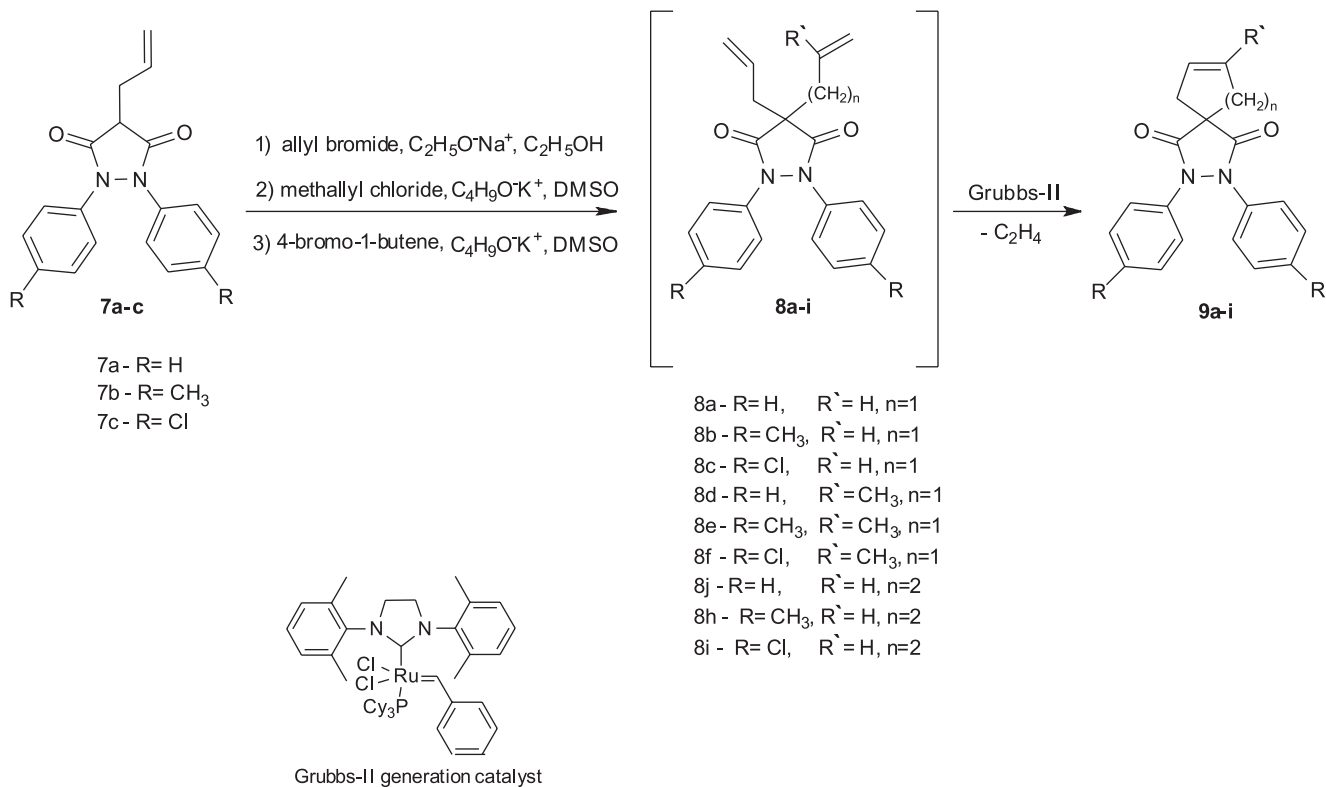


Схема 2

4-Аліл-1,2-дифенілпіразолідин-3,5-діон 7a.

Попередньо приготовлений розчин 2,8 г (52,5 ммоль) натрію метоксиду в 40 мл абсолютного метанолу переносять у суху ампулу ємністю 100 мл, додають 5,4 г (27,1 ммоль) алілдіетилмалонату (**4**) і 5 г (27,1 ммоль) гідразобензену (**3a**). Ампулу запаюють і нагрівають на масляній бані впродовж 7 годин, поступово підвищуючи температуру від 120 до 150°C. Дану температуру витримують ще 2 години, реакційну масу після охолодження виливають у воду, двічі екстрагують діетиловим етером і, відділивши етерний шар, підкислюють водний залишок 10%-ним розчином соляної кислоти до слабокислого середовища (рН=4). Кристалічний продукт відфільтровують, промивають до нейтральної реакції та перекристалізують із етанолу. Вихід – 5,1 г (64,8%). Т. пл. = 130-132°C (EtOH). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.ч.: 2.87 (2H, т), 3.49 (1H, т), 5.17(1H, д), 5.27 (1H, д), 7.19 (2H,т), 7,32 (8H, м). C₁₈H₁₆N₂O₂. Знайдено, %: С 73,91; Н 5,50; N 9,46. Обчислено, %: С 73,95; Н 5,52; N 9,58.

4-Аліл-1,2-біс(4-метилфеніл)піразолідин-3,5-діон 7b. До охолодженого до -5-0°C розчину 5 г (27,1 ммоль) гідразобензену (**3b**) в 40 мл сухого дихлорометану додають 4,7 мл абсолютно піридину, а потім при інтенсивному перемішуванні повільно додають 4,9 г (27,1 ммоль) дихлороангідриду алілмалонової кислоти (**5**) з такою швидкістю, щоб температура реакційної маси не перевищувала 0°C. Перемішування продовжують протягом 12 годин при кімнатній температурі, а потім реакційну суміш висаджують п'ятикратною кількістю підкисленої води. Утворений осад відфільтровують, промивають холодною водою та перекристалізують з етанолу. Вихід – 6,7 г (85%). Т. пл. = 145-147°C (EtOH). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.ч.: 2.25 (6H, с), 2.84 (2H, т), 3.47 (1H, т), 5.15(1H, д), 5.26 (1H, д), 7.10 (4H, д), 7,18 (4H, д). Знайдено, %: С 74.91; Н 6.22; N 8.67. C₂₀H₂₀N₂O₂. Обчислено, %: С, 74.98; Н, 6.29; N, 8.74.

4-Аліл-1,2-біс(4-хлорофеніл)піразолідин-3,5-діон 7c. До охолодженого до 0°C розчину 5 г (27,1 ммоль) гідразобензену (**3c**) та 3,88 г (27,1 ммоль) алілмалонової кислоти (**6**) в 50 мл сухого дихлорометану при перемішуванні додають порціями 11,2 г (54,2 ммоль) дициклогексилкарбодііміду, підтримуючи температуру в межах 5-10°C. Реакційну суміш залишають на 12 годин при кімнатній температурі, відфільтровують осад дициклогексилсечовини, фільтрат упарюють при зниженому тиску, залишок кристалізують з етанолу. Вихід – 6,3 г (79%). Т. пл. = 154-156°C (EtOH). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.ч.: 2.86 (2H, т), 3.49 (1H, т), 5.18(1H, д), 5.28 (1H, д), 7.25 (4H, д), 7,31 (4H, д). Знайдено, %: С 59.81; Н 3.87; Cl 19.59; N 7.70. C₁₈H₁₄Cl₂N₂O₂. Обчислено, %: С 59.85; Н 3.91; Cl 19.63; N 7.76.

Загальна методика синтезу сполук 8a-c

До розчину 1,7 ммоль металічного натрію в 10 мл абсолютного етанолу додають 1,7 ммоль відповідного 4-аліл-1,2-діарилпіразолідин-3,5-діону, перемішують протягом 10 хвилин при кімнатній температурі та додають 2,3 ммоль алілброміду. Через 30 хвилин перемішування реакційну суміш кип'ятять впродовж 2 годин, натрію бромід відфільтровують, спирт упарюють, отриманий продукт використовують у реакції метатезису без додаткової очистки.

Загальна методика одержання сполук 8d-i

До розчину 1,7 ммоль 4-аліл-1,2-діарилпіразолідин-3,5-діону в 5 мл абсолютного диметилсульфоксиду додають 1,7 ммоль калію третбутоксиду, перемішують при 50°C протягом 20 хвилин та додають 2,2 ммоль 2-метил-3-хлор-1-пропену (металіхлорид) або 4-бром-1-бутену. Температуру реакційної суміші підвищують до 70°C, перемішують впродовж 8 годин, охолоджують, висаджують водою, екстрагують 2 рази етилацетатом. Органічну фазу висушують над безводним сульфатом натрію, відфільтровують, упарюють при зниженому тиску і отриманий маслоподібний продукт використовують у реакції метатезису із закриттям циклу.

Загальна методика синтезу спіроциклоалкенільних похідних 1,2-діарилпіразолідин-3,5-діонів 9a-i

У колбі Шленка розчиняють 1,5 ммоль 4,4-дилкеніл-1,2-діарил-піразолідин-3,5-діону в 10 мл сухого дихлорометану, насичують систему сухим аргонном та додають 0,045 ммоль каталізатора Граббса II **10**. Реакційну суміш витримують при 42°C протягом 2 годин, розчинник упарюють, залишок очищають колонковою хроматографією на силікагелі в системі дихлорометан-гексан (1:2), а потім кристалізують з етанолу.

2,3-Дифеніл-2,3-діазаспіро[4,4]нон-7-ен-1,4-діон 9a. Вихід – 0,41 г (91%). Т. пл. = 110-112°C (EtOH). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.ч.: 3.04 (4H, с), 5.74 (2H, с), 7.19 (2H,т), 7,32-7,35 (8H, м). Знайдено, %: С 74.91; Н 5.27; N 9.16. C₁₉H₁₆N₂O₂. Обчислено, %: С 74.98; Н 5.30; N 9.20.

2,3-Біс(4-метилфеніл)-2,3-діазаспіро[4,4]нон-7-ен-1,4-діон 9b. Вихід – 0,4 г (81%). Т. пл. = 146-148°C (EtOH). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.ч.: 2.25 (6H, с), 2.99 (4H, с), 5.70 (2H, с), 7.10 (4H, д), 7,19 (4H, д). Знайдено, %: С, 75.82; Н, 6.02; N, 8.39. C₂₁H₂₀N₂O₂. Обчислено, %: С 75.88; Н 6.06; N 8.43.

2,3-Біс(4-хлорофеніл)-2,3-діазаспіро[4,4]нон-7-ен-1,4-діон 9c. Вихід – 0,48 г (87%). Т. пл. = 150-152°C (EtOH). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.ч.: 3.01 (4H, с), 5.73 (2H, с), 7.27 (4H, д), 7,32 (4H, д). Знайдено, %: С 61.09; Н 3.71; Cl 18.95; N 7.48. C₁₉H₁₄Cl₂N₂O₂. Обчислено, %: С 61.14; Н 3.78; Cl 19.00; N 7.51.

7-Метил-2,3-дифеніл-2,3-діазаспіро[4,4]нон-7-ен-1,4-діон 9d. Вихід – 0,38 г (80%). Т. пл. = 105-107°C (EtOH). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.ч.: 1.79 (3H, с), 2.91 (2H, с), 2.99 (2H, д), 5.33 (1H, т), 7.18 (2H, т), 7.27-7.32 (8H, м). Знайдено, %: С 75.41; Н 5.67; N 8.77. $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$. Обчислено, %: С, 75.45; Н, 5.70; N, 8.80.

7-Метил-2,3-біс(4-метилфеніл)-2,3-діазаспіро[4,4]нон-7-ен-1,4-діон 9e. Вихід – 0,4 г (78%). Т. пл. = 114-116°C (EtOH). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.ч.: 1.77 (3H, с), 2.27 (6H, с), 2.87 (2H, с), 2.95 (2H, д), 5.31 (1H, т), 7.25 (4H, д), 7.30 (4H, д). Знайдено, %: С 76.22; Н 6.39; N 8.04. $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$. Обчислено, %: С 76.28; Н 6.40; N 8.09.

7-Метил-2,3-біс(4-хлорофеніл)-2,3-діазаспіро[4,4]нон-7-ен-1,4-діон 9f. Вихід – 0,5 г (85%) Т. пл. = 115-117°C (EtOH). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.ч.: 1.76 (3H, с), 2.86 (2H, с), 2.94 (2H, д), 5.29 (1H, т), 7.23 (4H, д), 7.28 (4H, д). Знайдено, %: С 61.98; Н 4.12; Cl 18.28; N 7.19. $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2$. Обчислено, %: С 62.03; Н 4.16; Cl 18.31; N 7.23.

2,3-Дифеніл-2,3-діазаспіро[4,5]дец-7-ен-1,4-діон 9g. Вихід – 0,38 г (80%). Т. пл. = 129-131°C (EtOH). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.ч.: 2.06 (2H, т), 2.39 (2H, м), 2.50 (2H, д), 5.75 (1H, м), 5.91 (1H, м), 7.18 (2H, т), 7.36 (8H, м). Знайдено, %: С 75.41; Н 5.65; N 8.77. $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$. Обчислено, %: С 75.45; Н 5.70; N 8.80.

2,3-Біс(4-метилфеніл)-2,3-діазаспіро[4,5]дец-7-ен-1,4-діон 9h. Вихід – 0,42 г (82%). Т. пл. = 130-132°C (EtOH). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.ч.: 2.02 (2H, т), 2.25 (6H, с), 2.35 (2H, м), 2.45 (2H, д), 5.72 (1H, м), 5.88 (1H, м), 7.08 (4H, д), 7.18 (4H, д). Знайдено, %: С 76.25; Н 6.37; N 8.06. $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$. Обчислено, %: С 76.28; Н 6.40; N 8.09.

2,3-Біс(4-хлорофеніл)-2,3-діазаспіро[4,5]дец-7-ен-1,4-діон 9i. Вихід – 0,49 г (84%). Т. пл. = 147-149°C (EtOH). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.ч.: 2.01 (2H, т), 2.34 (2H, м), 2.45 (2H, д), 5.72 (1H, м), 5.89 (1H, м), 7.23 (4H, д), 7.28 (4H, д). Знайдено, %: С 62.00; Н 4.11; Cl 18.28; N 7.19. $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2$. Обчислено, %: С 62.03; Н 4.16; Cl 18.31; N 7.23.

Висновки

1. Реакцією метатезису із закриттям циклу 4,4-діалкеніл-1,2-діарилпіразолідин-3,5-діонів в присутності рутенійкарбенового каталізатора Граббса другого покоління синтезовані нові ненасичені спіроциклічні похідні 1,2-діарилпіразолідин-3,5-діонів.

2. Згідно із прогнозом біологічної активності за програмою Prediction of Activity Spectra for Substances одержані сполуки з високою ймовірністю можуть бути інгібіторами L-глутамат оксидази, інгібіторами тестостерон-17**бета**-дегідрогенази (НАДФ+), антагоністами нікотин **альфа2бета2** рецептора, протизапальними засобами.

Література

1. Rubtsov M. V., Baichikov A. G. *Sinteticheskie khimiko-farmatsevticheskie preparaty (The synthetic chemical and pharmaceutical preparations)*. Moscow, 1971, p.162.
2. Tamotsu Koyama, Yoshihiro Izawa, Hiroshi Wada, Tokutaro Makita, Yoshinobu Hashimoto, Makoto Enomoto. *Toxicological aspects of feprazone, a new nonsteroidal anti-inflammatory drug*. *Toxicology and applied pharmacology*, 1982, 64 (2), pp.255-270.
3. Cited 2 times. doi: 10.1016/0041-008X(82)90222-8
4. William Fraser, Colin J. Suckling and Hamish C. S. Wood. *Latent inhibitors. Part 7. Inhibition of dihydro-orotate dehydrogenase by spirocyclopropano-barbiturates*. *Journal of the Chemical Society*, 1990, Perkin Transactions 1, No.11, pp.3137-3144.
5. Cited 23 times. doi: 10.1039/P19900003137
6. Kumar and Jain. *Synthesis and antimicrobial evaluation of 4-benzylidene-pyrazolidine-3,5-dione derivatives*. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 2013, Vol. 4, issue 1, pp.453-457.
7. Filimonov D. A., Poroykov V. V. *Rossiyskiy khimicheskiy jurnal – Russian chemical journal*, 2006, No.2, pp.66-75.
8. Chang-Rui Zhanga, Yu-Lu Wang. *A Simple and Efficient Method for the Reduction of Azo Compounds*. *Synthetic Communications*, 2003, Vol. 33, No.24, pp.4205-4208.
9. Cited 1 times. doi: 10.1081/SCC-120026848
10. Michel K., Matter M. *Synthese von Pyrano[2,3-c]pyrazol-3-onen Über Pyrazole*. *Helvetica Chimica Acta*, 1961, No.22, pp.1025-1030.
11. Cited 3 times. doi: 10.1002/hlca.19610440420
12. Holovatiuk V. M., Bezugly Yu. V., Kashkovsky V. I. *Dopovidi natsionalnoi akademii nauk Ukrainy – Reports of the National Academy of Sciences of Ukraine*, 2011, No.12, pp.118-124.

Надійшла до редакції 25.06.2014 р.