

СИНТЕЗ *N*-БЕНЗОТИАЗОЛИЛ-4-НИТРОЗОПИРАЗОЛОВ

© 2022 г. П. С. Бобров^{а, *}, А. А. Кондрасенко^б, Г. А. Субоч^а

^а ФГБОУ ВО «Сибирский государственный университет науки и технологий им. академика М.Ф. Решетнева», Россия, 660037 Красноярск, просп. им. газ. «Красноярский рабочий», 31

^б Институт химии и химической технологии СО РАН – обособленное подразделение ФИЦ КНЦ СО РАН, Россия, 660036 Красноярск, Академгородок, 50, стр. 24

*e-mail: pavel.bobrov96@mail.ru

Поступила в редакцию 22.03.2022 г.

После доработки 28.03.2022 г.

Принята к публикации 29.03.2022 г.

Впервые изучена циклоконденсация 2-гидразинилбензотиазола с 2-гидроксимино-1,3-дикетонами, приводящая к ранее неизвестным 3- R^2 -5- R^1 -1-(бензотиазол-2-ил)-4-нитрозопиразолам ($R^1 = \text{Ph}$, 4- $\text{Me-C}_6\text{H}_4$, 4- $\text{F-C}_6\text{H}_4$, 4- $\text{Cl-C}_6\text{H}_4$, 4- $\text{Br-C}_6\text{H}_4$, Me ; $R^2 = \text{Ph}$, Me). Циклоконденсация 2-гидразинилбензотиазола с 1-арил-2-гидроксимино-1,3-бутандионами даёт только один из двух возможных региоизомеров. Строение впервые полученных соединений подтверждено методами электронной, ИК, ЯМР ^1H , ^{13}C спектроскопии, масс-спектрометрии и элементным анализом.

Ключевые слова: бензотиазол, пиразол, циклоконденсация, нитрозопиразол, гетарилпиразол, гетарилгидразин

DOI: 10.31857/S0514749222110118, **EDN:** LSRMDF

ВВЕДЕНИЕ

За последнее десятилетие обнаружено значительное количество *N*-(бензо)тиазолилпиразолов, обладающих цитотоксической [1, 2], антибактериальной [3–5], противогрибковой [3, 4] и антиоксидантной [3] активностью. Наиболее общие пути их синтеза заключаются в построении химической связи между сформированным пиразольным и тиазольным циклами [6], построением тиазольного цикла с использованием пиразол-1-карботиоамидов [2, 4] или циклоконденсацией 1,3-диэлектрофилов с гидразинилтиазолами [1, 5].

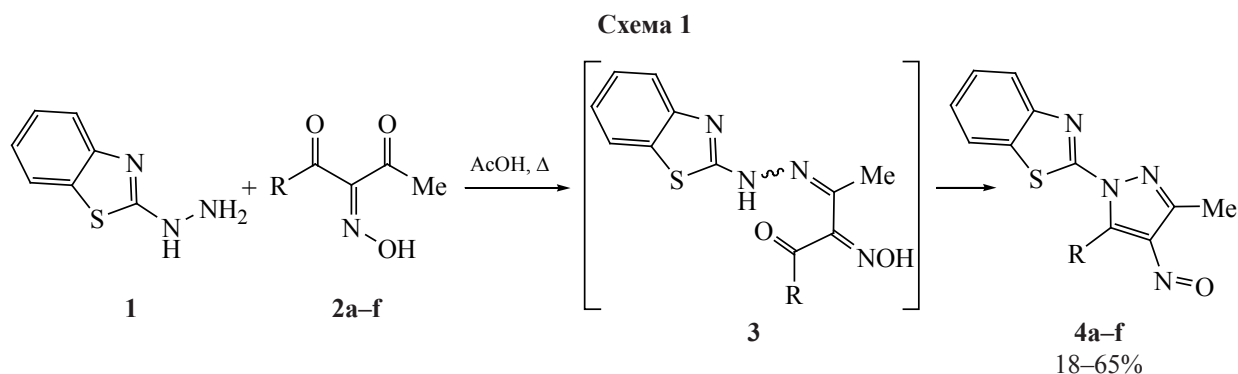
До сих пор не исследована возможность циклоконденсации 2-гидразинилбензотиазола с 2-гидроксимино-1,3-дикетонами. Успешное осуществление такого превращения позволит получить ряд ранее неизвестных *N*-бензотиазолил-4-нитрозопиразолов, а введение нитрозогруппы открывает путь к синтезу широкого ряда ценных производных бензотиазолилпиразольного ряда. В на-

стоящей работе мы впервые осуществили синтез 3,5-диметил-, 3,5-дифенил- и 3-арил-5-метилзамещённых *N*-бензотиазолил-4-нитрозопиразолов циклоконденсацией 2-гидразинилбензотиазола с 2-гидроксимино-1,3-дикетонами.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

2-Гидразинилбензотиазол **1** [7] и 2-гидроксимино-1,3-дикетоны **2a–g** [8, 9] получали по известным методикам.

При взаимодействии гидразинилбензотиазола **1** с 1-арил-2-гидроксимино-1,3-бутандионами **2a–e** в среде уксусной кислоты при постепенном нагревании до 80°C в течение 2.5 ч образуется жёлтый осадок интермедиата **3**. Дальнейшее кипячение реакционной массы в течение 2 ч приводит к продуктам зелёного цвета, что свидетельствует об образовании ранее неизвестных 5-арил-1-(бензотиазол-2-ил)-3-метил-4-нитрозо-1*H*-пиразолов **4a–e** (схема 1).



Наибольший выход нитрозопиразола в исследуемых условиях достигнут при R = Ph. Введение функциональных групп в 4-е положение арильного заместителя приводит к снижению выходов продуктов.

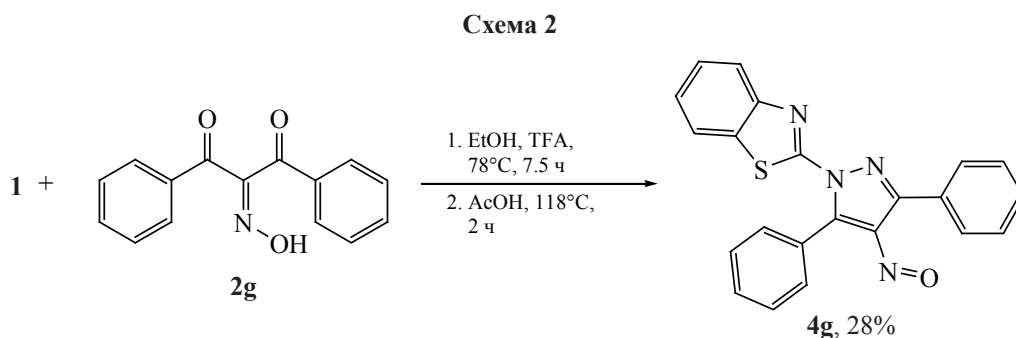
На электронных спектрах впервые полученных *N*-бензотиазолил-4-нитрозопиразолов **4a–e** присутствуют максимумы поглощения в области 710–715 нм ($\epsilon = 60–68$), обусловленные $n \rightarrow \pi^*$ переходом нитрозогруппы. Масс-спектры соединений **4d, e** содержат пики молекулярных ионов, а также изотопные пики $[M + 1]^+$, $[M + 2]^+$, $[M + 3]^+$, что подтверждает наличие хлора и брома в их структуре. Циклоконденсация соединений **2a–e** и **1** протекает региоселективно, предположительно с образованием 5-арилпроизводных **4a–e**. В пользу этого предположения свидетельствуют химические сдвиги протонов метильных заместителей в области 2.30–2.32 м.д. на спектрах ЯМР ^1H , что согласуется с литературными данными [10] для 5-арил-3-метилпроизводных.

Циклоконденсация гетарилгидразина **1** с 3-гидроксиимино-2,4-пентандионом (**2f**) в уксусной кислоте протекает значительно быстрее. Так, наибольший выход ранее неизвестного нитрозопира-

зола **4f** достигнут за 6 мин при 65–70°C, а более длительное нагревание приводит к снижению выходов, что указывает на лабильность продукта. Кроме того, при хранении или нагревании растворов, содержащих соединение **4f**, происходит изменение окраски с сине-зелёной на коричневую, а также снижение оптической плотности раствора в области 699 нм. На спектре ЯМР ^1H присутствуют сигналы протонов метильных групп в области 2.33 и 3.61 м.д., а сигналы ароматических протонов зарегистрированы в области 7.42–8.02 м.д.

Взаимодействие гетарилгидразина **1** с 2-гидроксиимино-1,3-дифенилпропандионом (**2g**) в исследуемых условиях приводит лишь к следовым количествам нитрозопиразола **4g**. Повысить выход продукта **4g** удалось при проведении синтеза в условиях, предполагающих начало реакции при кипячении смеси **1** и **2g** в этаноле в присутствии трифторуксусной кислоты, затем этанол упаривали и остаток кипятили в среде уксусной кислоты (схема 2).

На электронном спектре впервые полученного 1-(бензотиазол-2-ил)-3,5-дифенил-4-нитрозо-1*H*-пиразола (**4g**) присутствует максимум поглощения в области 745 нм, что подтверждает наличие ни-



трозогруппы. Спектр ЯМР ^1H содержит сигналы ароматических протонов в области 7.40–8.00 м.д.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Ход реакции и чистоту соединений контролировали методом тонкослойной хроматографии (ТСХ) с использованием пластин Sorbfil ПТСХ-АФ-В (Россия) в качестве неподвижной фазы и толуола в качестве элюента, пятна детектировали в УФ-свете. Спектры ЯМР ^1H (600.13 МГц) и ^{13}C (150.90 МГц) регистрировали на спектрометре Bruker Avance III 600. Химические сдвиги ^1H и ^{13}C указаны относительно остаточного сигнала растворителя [CDCl_3 : δ 7.26 (^1H) и 77.16 (^{13}C) м.д.]. Электронные спектры записывали на спектрофотометре HELIOS OMEGA в кварцевых кюветах 1 см при концентрации 1×10^{-2} моль/л для 400–800 нм в CHCl_3 . Масс-спектры записаны на приборе Finnigan MAT 8200 (ионизация ЭУ, 70 эВ). Элементный анализ выполнен на приборе EURO EA 3000.

Общая методика синтеза соединений 4а–е. В реакционный сосуд помещали 0.182 г (1.1 ммоль) 2-гидразинилбензотиазола (1), 1.1 ммоль 1-арил-2-гидроксиминобутандиона-1,3 **2а–е**, 1 мл уксусной кислоты и перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре, затем 1 ч при 60°C и 30 мин при 80°C. Полученную жёлтую суспензию кипятили при интенсивном перемешивании ещё 2 ч, затем охлаждали, осадок отфильтровывали, промывали водой, сушили и хроматографировали на колонке с силикагелем, используя толуол в качестве элюента.

2-(3-Метил-4-нитрозо-5-фенил-1H-пиразол-1-ил)бензо[d]тиазол (4а). Выход 0.229 г (65%), зелёные кристаллы, т.пл. 201–203°C (CCl_4). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1551, 1349 (N=O). Электронный спектр (CHCl_3), λ_{max} (ϵ), нм: 712 (68) (N=O). Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 2.32 с (3H, CH_3), 7.40–7.93 м (9H_{аром}). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 13.71, 121.51, 123.87, 126.03, 126.25, 126.89, 128.30, 131.15, 131.87, 134.00, 150.65, 158.73, 159.58. Найдено, %: C 63.77; H 3.78; N 17.40; S 9.99. $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{OS}$. Вычислено, %: C 63.73; H 3.78; N 17.49; S 10.01.

2-(3-Метил-4-нитрозо-5-п-толил-1H-пиразол-1-ил)бензо[d]тиазол (4б). Выход 0.139 г

(38%), зелёные кристаллы, т.пл. 198–200°C (CCl_4). Электронный спектр (CHCl_3), λ_{max} (ϵ), нм: 710 (63) (N=O). Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 2.30 с (3H, CH_3), 2.49 с (3H, PhCH_3), 7.36–7.86 м (8H_{аром}). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 159.66, 158.79, 153.58, 150.65, 141.69, 138.10, 134.03, 131.85, 129.06, 126.82, 125.97, 123.87, 123.13, 121.47, 21.82, 13.69. Найдено, %: C 64.56; H 4.18; N 16.81; S 9.51. $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{OS}$. Вычислено, %: C 64.65; H 4.22; N 16.75; S 9.59.

2-[3-Метил-4-нитрозо-5-(4-фторфенил)-1H-пиразол-1-ил]бензо[d]тиазол (4с). Выход 0.189 г (51%), зелёные кристаллы, т.пл. 181–183°C (CCl_4). Электронный спектр (CHCl_3), λ_{max} (ϵ), нм: 713 (62) (N=O). Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 2.31 с (3H, CH_3), 7.36–7.86 м (8H_{аром}). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 13.65, 115.57 д (J 22.2 Гц), 121.54, 122.33, 123.81, 126.09, 126.96, 133.90, 134.18 д (J 8.7 Гц), 138.18, 150.70, 152.19, 158.91, 159.55, 164.69 д (J 252.2 Гц). Найдено, %: C 60.39; H 3.26; N 16.55; S 9.52. $\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{FN}_4\text{OS}$. Вычислено, %: C 60.34; H 3.28; N 16.56; S 9.48.

2-[3-Метил-4-нитрозо-5-(4-хлорфенил)-1H-пиразол-1-ил]бензо[d]тиазол (4д). Выход 0.14 г (36%), зелёные кристаллы, т.пл. 214–216°C (CCl_4). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1551, 1340 (N=O). Электронный спектр (CHCl_3), λ_{max} (ϵ), нм: 715 (60) (N=O). Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 2.31 с (3H, CH_3), 7.41–7.90 м (8H_{аром}). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 13.63, 121.55, 123.85, 124.77, 126.12, 126.98, 128.58, 133.27, 133.90, 137.63, 138.19, 143.37, 150.71, 158.89, 159.40. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 356 (40) [$M + 2$]⁺, 355 (23) [$M + 1$]⁺, 354 (100) [M]⁺. Найдено, %: C 57.48; H 3.11; N 15.81; S 9.09. $\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{ClN}_4\text{OS}$. Вычислено, %: C 57.55; H 3.12; N 15.79; S 9.04.

2-[5-(4-Бромфенил)-3-метил-4-нитрозо-1H-пиразол-1-ил]бензо[d]тиазол (4е). Выход 0.167 г (38%), зелёные кристаллы, т.пл. 224–226°C (CCl_4 – CHCl_3). Электронный спектр (CHCl_3), λ_{max} (ϵ), нм: 715 (64) (N=O). Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 2.30 с (3H, CH_3), 7.41–7.87 м (8H_{аром}). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 13.63, 121.54, 123.85, 125.22, 126.07, 126.12, 126.98, 131.52, 133.42, 133.87, 138.17, 150.69, 151.88, 158.86, 159.30. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 401 (19) [$M + 3$]⁺, 400 (100) [$M + 2$]⁺, 398 (92) [M]⁺. Найдено,

%; С 51.20; Н 2.78; N 13.98; S 8.00. C₁₇H₁₁BrN₄OS. Вычислено, %: С 51.14; Н 2.78; N 14.03; S 8.03.

2-(3,5-Диметил-4-нитрозо-1*H*-пиразол-1-ил)-бензо[*d*]тиазол (4f). В реакционный сосуд загрузили 0.1 г (0.61 ммоль) 2-гидразинилбензотиазола (**1**), 0.079 г (0.61 ммоль) 3-гидроксиминопентан-2,4-диона (**2f**) и 1 мл ледяной уксусной кислоты. Реакционную массу перемешивали в течение 6 мин при нагревании на водяной бане (65–70°C), затем выливали в воду (5 мл) и высаливали хлоридом натрия (0.06 г). Полученный осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили. Продукт очищали методом колоночной хроматографии, в качестве элюента использовали толуол. Выход 0.028 г (18%), зелёные кристаллы, т.пл. 153–154°C (CCl₄). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1560, 1340 (N=O). Электронный спектр (CHCl₃), λ_{\max} (ϵ), нм: 699 (66) (N=O). Спектр ЯМР ¹H (600 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 2.33 с (3H, CH₃), 3.61 с (3H, CH₃), 7.42–8.02 м (4H_{аром.}). Спектр ЯМР ¹³C (150 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 12.35 (CH₃), 13.41 (CH₃), 121.63, 123.42, 125.79, 126.96, 133.19, 151.47, 160.36, 160.55. Найдено, %: С 55.63; Н 3.88; N 21.76; S 12.44. C₁₂H₁₀N₄OS. Вычислено, %: С 55.80; Н 3.90; N 21.69; S 12.41.

2-(4-Нитрозо-3,5-дифенил-1*H*-пиразол-1-ил)-бензо[*d*]тиазол (4g). Раствор 0.417 г (1.65 ммоль) 2-гидроксимино-1,3-дифенилпропан-1,3-диона (**2g**), 0.01 мл трифторуксусной кислоты и 0.182 г (1.1 ммоль) 2-гидразинилбензотиазола (**1**) в 3 мл этанола кипятили при перемешивании в течение 7.5 ч, затем растворитель упаривали и остаток растворяли в 1 мл ледяной уксусной кислоты. Реакционную массу кипятили при перемешивании в течение 2 ч, охлаждали, выливали в воду и отделяли смолу, которую затем хроматографировали на колонке с силикагелем (70–230 меш, элюент толуол). Выход 0.118 г (28%), светло-зелёные кристаллы, т.пл. 182–184°C (разл.) (CCl₄). Электронный спектр (CHCl₃), λ_{\max} (ϵ), нм: 745 (67) (N=O). Спектр ЯМР ¹H (600 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 7.40–7.77 м (11H_{аром.}), 7.85 д (1H_{аром.}, J 7.7 Гц), 7.89–8.00 м (2H_{аром.}). Спектр ЯМР ¹³C (150 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 121.50, 123.95, 126.08, 126.29, 126.87, 128.31, 128.64, 129.13, 129.44, 129.91, 130.52, 130.91, 131.36, 134.24, 141.93, 143.38, 145.39, 150.70, 157.88, 158.85. Найдено, %: С 69.15; Н 3.67; N

14.60; S 8.37. C₂₂H₁₄N₄OS. Вычислено, %: С 69.09; Н 3.69; N 14.65; S 8.38.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ранее неизвестной циклоконденсацией 2-гидразинилбензотиазола с 2-гидроксимино-1,3-дикетонами впервые получены и охарактеризованы 7 *N*-бензотиазолил-4-нитрозопиразолов с алкильными и арильными заместителями в 3-м и 5-м положении пиразольного цикла. Ранее неизвестные бензотиазолилнитрозопиразолы представляют интерес в качестве исходных соединений для синтеза новых биологически активных веществ. Строение впервые полученных соединений доказано методами электронной, ИК, ЯМР ¹H, ¹³C спектроскопии, масс-спектрометрии и элементным анализом.

БЛАГОДАРНОСТИ

Регистрация спектров ЯМР проводилась для Института химии и химической технологии Сибирского отделения Российской академии наук на оборудовании Красноярского регионального центра коллективного пользования Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук».

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Регистрация спектров ЯМР проводилась в рамках бюджетного проекта № 0287-2021-0012.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Бобров Павел Сергеевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3465-2536>

Кондрасенко Александр Александрович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3885-8400>

Субоч Георгий Анатольевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2027-8512>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Roy M., Biswal D., Sarkar O., Pramanik N.R., Drew M.G.B., Sadhukhan P., Kundu M., Sil P.C., Chakrabarti S. *J. Inorg. Biochem.* **2019**, *199*, 110755. doi 10.1016/j.jinorgbio.2019.110755

- Sayed A.R., Gomha S.M., Abdelrazek F.M., Farghaly M.S., Hassan S.A., Metz P. *BMC Chem.* **2019**, *13*, 116. doi 10.1186/s13065-019-0632-5
- Bala R., Kumari P., Sood S., Kumar V., Singh N., Singh K. *J. Heterocycl. Chem.* **2018**, *55*, 2507–2515. doi 10.1002/jhet.3282
- Abdelhamid A.O., El Sayed I.E., Zaki Y.H., Hussein A.M., Mangoud M.M., Hosny M.A. *BMC Chem.* **2019**, *13*, 48. doi 10.1186/s13065-019-0566-y
- Aggarwal R., Kumar V., Tyagi P., Singh S.P. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 1785–1791. doi 10.1016/j.bmc.2005.10.026
- Singh S.P., Kumar D. *Heterocycles.* **1990**, *31*, 855–860. doi 10.3987/COM-90-5325
- Badahdah K.O., Abdel Hamid H.M., Nouredin S.A. *J. Heterocycl. Chem.* **2015**, *52*, 67–74. doi 10.1002/jhet.1986
- Wolff L. *Lieb. Ann.* **1902**, *325*, 129–195. doi 10.1002/jlac.19023250202
- Neufville R., Pechmann H.V. *Ber.* **1890**, *23*, 3378.
- Bobrov P.S., Kirik S.D., Krasnov P.O., Lyubyashkin A.V., Suboch G.A., Tovbis M.S. *ChemistrySelect.* **2020**, *5*, 8289–8294. doi 10.1002/slct.202002574

Synthesis of *N*-Benzothiazolyl-4-Nitrosopyrazoles

P. S. Bobrov^{a, *}, A. A. Kondrasenko^b, and G. A. Suboch^a

^a Reshetnev Siberian State University of Science and Technology,
Krasnoyarskii Rabochii prosp., 31, Krasnoyarsk 660037, Russia

^b Institute of Chemistry and Chemical Technology SB RAS,

Federal Research Center 'Krasnoyarsk Science Center SB RAS', Akademgorodok, 50/24, Krasnoyarsk 660036, Russia

*e-mail: pavel.bobrov96@mail.ru

Received March 22, 2022; revised March 28, 2022; accepted March 29, 2022

New cyclocondensation of 2-hydrazinylbenzothiazole with 2-hydroxyimino-1,3-diketones leads to previously unknown 3-R²-5-R¹-1-(benzothiazol-2-yl)-4-nitrosopyrazoles (R¹ = Ph, 4-Me-C₆H₄, 4-F-C₆H₄, 4-Cl-C₆H₄, 4-Br-C₆H₄, Me; R² = Ph, Me). Cyclocondensation of 2-hydrazinylbenzothiazole with 1-aryl-2-hydroxyimino-1,3-butanediones gives only one of the two possible regioisomers. Obtained benzothiazolylnitrosopyrazoles were characterized by UV-Vis, IR, ¹H, ¹³C NMR spectroscopy, MS, and elemental analysis.

Keywords: benzothiazole, pyrazole, cyclocondensation, nitrosopyrazole, hetarylpyrazole, hetarylhydrazine