

DOI: 10.17516/1998-2836-0312

EDN: REUZIV

УДК 547.789.61 + 547.775 + 615.31

Novel *N*-Benzothiazolylpyrazole Derivatives with Pronounced Antioxidant Activity

Pavel S. Bobrov^{*a}, Denis S. Anenko^b,
Ivan P. Kodonidi^c, Irina L. Abisalova^c,
Elena O. Sergeeva^c, Lyubov A. Sajaya^c,
Ivan V. Peterson^d and Georgii A. Suboch^a

^a*Reshetnev Siberian State University of Science and Technology
Krasnoyarsk, Russian Federation*

^b*Federal State Autonomous Educational Institution
for Higher Education «North-Caucasus Federal University»
Stavropol, Russian Federation*

^c*Pyatigorsk Medical Pharmaceutical Institute –
Branch of Volgograd State Medical University
Pyatigorsk, Russian Federation*

^d*Institute of Chemistry and Chemical Technology SB RAS
Federal Research Center ‘Krasnoyarsk Science Center SB RAS’
Krasnoyarsk, Russian Federation*

Received 28.09.2022, received in revised form 17.10.2022, accepted 20.10.2022

Abstract. This article describes the gramm-scale synthesis of novel 2-(3-methyl-4-nitroso-5-phenyl-1H-pyrazol-1-yl)benzo[d]thiazole by cyclocondensation of hydrazinylbenzothiazole with 2-hydroxyimino-1,3-butanedione. We show the possibility of transformation of 1-(benzothiazol-2-yl)-4-nitrosopyrazole to new nitro-, amino-, imino-, amido- and arylazo derivatives. The obtained for the first time compounds were characterized by using IR, ¹H NMR, ¹³C NMR, COSY, HSQC, HMBC, UV–Vis spectroscopy and chromatography-mass spectrometry. The study of the antioxidant activity of new benzothiazolylpyrazoles showed that azomethine derivatives have very good activity, which is compared to hesperidin and ferulic acid.

Keywords: C-nitroso compounds, hetarylpyrazole, benzothiazole, functionalization, nitrogen heterocycles, antioxidant activity, drug-likeness.

© Siberian Federal University. All rights reserved

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License (CC BY-NC 4.0).

* Corresponding author E-mail address: pavel.bobrov96@mail.ru

Acknowledgements. Registration of NMR spectra was carried out within the framework of the budget project 0287–2021–0012 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., Anenko, D.S., Kodonidi, I.P., Abisalova, I.L., Sergeeva, E.O., Sajaya, L.A., Peterson, I.V., Suboch, G. A. Novel N-benzothiazolylpyrazole derivatives with pronounced antioxidant activity. J. Sib. Fed. Univ. Chem., 2022, 15(4), 496–506. DOI: 10.17516/1998-2836-0312



Новые производные *N*-бензотиазолилпиразола с выраженной антиоксидантной активностью

П. С. Бобров^а, Д. С. Аненко^б,
И. П. Кодониди^в, И. Л. Абисалова^в, Е. О. Сергеева^в,
Л. А. Саджая^в, И. В. Петерсон^г, Г. А. Субоч^а

^аСибирский государственный университет науки
и технологий имени академика М. Ф. Решетнева
Российская Федерация, Красноярск

^бСеверо-Кавказский федеральный университет
Российская Федерация, Ставрополь

^вПятигорский медико-фармацевтический институт –
филиал Волгоградского государственного медицинского университета
Министерства здравоохранения Российской Федерации
Российская Федерация, Пятигорск

^гИнститут химии и химической технологии СО РАН –
обособленное подразделение ФИЦ КНЦ СО РАН
Российская Федерация, Красноярск

Аннотация. Осуществлено масштабирование синтеза ранее неизвестного 2-(3-метил-4-нитрозо-5-фенил-1Н-пиразол-1-ил)бензо[*d*]тиазола циклоконденсацией гидразинилбензотиазола с 2-гидроксимино-1,3-бутандионом до граммовых масштабов. Показана возможность перехода от производного 1-(бензотиазол-2-ил)-4-нитрозопиразола к ранее неизвестным нитро-, amino-, имино-, амидо- и арилазопроизводным. Впервые полученные соединения охарактеризованы с использованием методов ИК, ЯМР ¹H, ЯМР ¹³C, COSY, HSQC, HMBC, электронной спектроскопии и хромато-масс-спектрометрии. Изучение антиоксидантной активности производных бензотиазолилпиразола показало, что активность азометиновых производных превосходит гесперидин и феруловую кислоту.

Ключевые слова: С-нитрозосоединения, гетарилпиразол, бензотиазол, функционализация, азотистые гетероциклы, антиоксидантная активность, лекарствовоподобие.

Благодарности. Регистрация спектров ЯМР проводилась в рамках бюджетного проекта 0287–2021–0012 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. Новые производные N-бензотиазолилпиразола с выраженной антиоксидантной активностью / П. С. Бобров, Д. С. Аненко, И. П. Кодониди, И. Л. Абисалова, Е. О. Сергеева, Л. А. Саджая, И. В. Петерсон, Г. А. Субоч // Журн. Сиб. федер. ун-та. Химия, 2022, 15(4). С. 496–506. DOI: 10.17516/1998-2836-0312

Введение

Соединения с N-бензотиазолилпиразольным фрагментом обладают цитотоксической [1, 2], антибактериальной [3, 4], противогрибковой [3, 4] и антиоксидантной [3] активностью. Вместе с тем повышенную антиоксидантную активность проявляют различные азолы, содержащие амидную группу [5], арилазогруппу [6] и иминогруппу [7].

В настоящее время изучение антиоксидантных свойств, потенциальных терапевтических эффектов соединений, а также механизма действия и корреляция молекулярной структуры и фармакологических эффектов предлагаемых структур представляет значительный интерес и привлекает внимание как химиков, так и фармакологов. Знания о фармакофорах и установление корреляций параметров химической структуры исследуемых соединений с проявляемыми биохимическими эффектами в организме человека весьма полезны для прогнозирования структуры потенциальных фармацевтических препаратов и для понимания механизмов биологических эффектов соединений.

Нами разработан эффективный метод синтеза N-бензотиазолил-4-нитрозопиразолов [8], которые могут стать универсальными синтонами при получении ранее неизвестных бензотиазолилпиразолов с различными фармакофорными группами в пиразольном ядре. Учитывая актуальность поиска новых биологически активных соединений, в настоящей работе впервые исследована возможность синтеза ранее неизвестных нитро-, имино-, амидо- и арилазобензотиазолилпиразолов на основе нитрозобензотиазолилпиразола, а также осуществлено изучение антиоксидантной активности ранее неизвестных соединений.

Результаты и обсуждение

Прогностическая часть

Нами были осуществлены исследования *in silico* для прогноза лекарствовоподобия виртуальных структур I–IX согласно правилу Липински (рис. 1). Если прогнозируемые результаты соответствуют хотя бы трем из четырех критериев правила, то можно судить о перспективности дальнейших исследований по синтезу и изучению биологической активности веществ.

В табл. 1 приведены результаты анализа молекулярных дескрипторов лекарствовоподобия.

Все исследуемые соединения удовлетворяют правилу Липински. Молекулярная масса всех веществ не более 500 г/моль, логарифм коэффициента n-октанол–вода не более 5, количество доноров водородной связи не более 5 и количество акцепторов водорода менее 10.

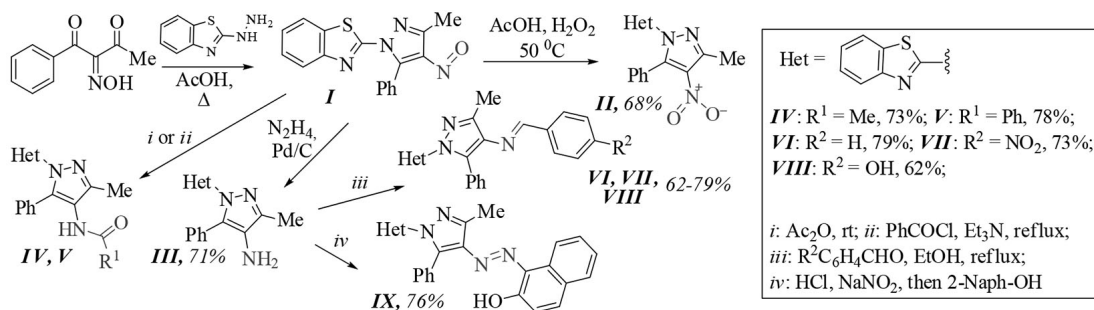


Рис. 1. Схема синтеза исходных соединений и целевых продуктов

Fig. 1. Synthesis of starting compounds and target products

Таблица 1. Молекулярные дескрипторы синтезированных бензотиазолилпиразолов

Table 1. Molecular descriptors of synthesized benzothiazolypyrazoles

Соединение	MW	Log P	NHD	NHA	Правило Липински	Соединение	MW	Log P	NHD	NHA	Правило Липински
I	320	3.16	0	5	+	VI	394	4.54	0	4	+
II	336	2.75	0	6	+	VII	439	3.52	0	7	+
IV	348	3.23	1	4	+	VIII	410	3.98	1	4	+
V	410	4.38	1	4	+	IX	461	4.69	1	5	+

Синтетическая часть

Синтезы исходного бензотиазолилнитропиразола **I** и ранее неизвестных производных **II–IX** осуществлены в соответствии со схемой на рис. 1.

Масштабирование разработанной нами методики синтеза исходного бензотиазолилнитропиразола **I** [8] показало, что циклоконденсация 2-гидроксимино-1-фенилбутандиона-1,3 с 2-гидразинилбензотиазолом может быть успешно осуществлена в граммовом масштабе с выходом 57 % (выход указан после хроматографической очистки). Трудоемкая очистка методом колоночной хроматографии успешно заменена на более быструю флэш-хроматографию.

Окисление нитрозосоединения **I** с помощью пероксида водорода в уксусной кислоте при нагревании привело к ранее неизвестному 1-бензотиазолил-4-нитропиразолу **II** с выходом 68 %. В масс-спектре полученного соединения присутствует пик иона [M+1]⁺ с интенсивностью 100 %, что подтверждает строение впервые полученного соединения. Результаты спектроскопии ЯМР ¹H, ¹³C, COSY, HSQC и HMBC соответствуют приведённой структуре **II** (рис. 1). В ¹H-¹³C HMBC-спектре присутствуют корреляционные пики между протонами CH₃-группы при 2.72 м.д. и атомами углерода при 133.89, 148.76 м.д., которые можно отнести к C3 и C4 пиразольного цикла.

Восстановление бензотиазолилнитропиразола **I** проводили в соответствии с методом [14], предполагающим использование гидразингидрата и катализатора Pd/C (0.5 %). В результате получен ранее неизвестный аминопиразол **III** с хорошим выходом 71 %.

Исследование взаимодействия амина **III** с бензальдегидами в этаноле при 78 °С показало, что конденсация протекает успешно с образованием ранее неизвестных иминов **VI–VIII** с выходом 62–79 %. При этом время реакции варьируется от 3.5 ч (для 4-нитробензальдегида) до 14 ч (для 4-гидроксибензальдегида).

Ацилирование и бензоилирование аминбензотиазолилпиразола **III** приводит к ранее неизвестным амидам **IV, V** с хорошим выходом 73 и 78 % соответственно. На спектре ^1H - ^{13}C НМВС ацетамида **IV** имеется корреляция между сигналом карбонильного углерода при 169.60 м.д. и сигналом протонов метильной группы при 1.95 м.д., что позволяет отнести её к ацетамидному заместителю.

Диазотирование аминбензотиазолилпиразола **III** нитритом натрия в соляной кислоте и последующее азосочетание с 2-нафтолом привело к ярко-красному азосоединению **IX** с выходом 76 %, электронный спектр которого содержит максимум поглощения в области 445 нм ($\epsilon = 18880$), а в масс-спектре присутствует пик молекулярного иона с интенсивностью 100 %. Соотношение интенсивностей пика $[\text{M}]^+$ и изотопных пиков $[\text{M}+1]^+$, $[\text{M}+2]^+$ подтверждают брутто-формулу соединения **IX**.

Фармакологическая часть

Скрининговые исследования антиоксидантной активности индивидуальных веществ показали, что все новые соединения обладают антиоксидантной активностью, однако она выражена в разной степени (табл. 2).

Исходный нитропиразол **I** и азопроизводное **IX** эффективно ингибируют ПОЛ, превосходя референтный препарат гесперидин.

Можно заметить, что наличие нитрогруппы значительно уменьшает проявление антиоксидантной активности у тестируемых бензотиазолилпиразолов – у **II**, имеющего нитрогруппу

Таблица 2. Антиоксидантная активность новых бензотиазолилпиразолов

Table 2. Antioxidant activity of novel benzothiazolylpyrazoles

Соединение	Концентрация, моль/л	% снижения ПОЛ			M±m
		1	2	3	
Контроль-спирт					
IV	10^{-3}	41,09	29,83	29,67	33,53
V	10^{-3}	10,42	28,08	27,04	21,84
VI	10^{-3}	93,63	75,73	89,81	86,39±5,44
VII	10^{-3}	7,69	41,02	30,76	26,49±9,85
VIII	10^{-3}	96,15	97,43	71,79	88,46±8,34
Контроль-хлороформ					
I	10^{-3}	77,90	66,17	86,79	76,95±5,97
II	10^{-3}	10,15	18,06	14,95	14,38±2,30
IX	10^{-3}	73,78	79,60	74,10	75,83±1,88
Контроль-ДМСО					
Гесперидин	10^{-3}	84,77	71,39	59,60	71,92±7,27
Феруловая кислота	10^{-3}	85,30	85,96	64,65	78,64±6,70

в пиразольном скаффолде, и у **VII**, содержащего нитрогруппу в *n*-положении азометинового фрагмента молекулы.

У амидных бензотиазолилпиразолов **IV** и **V** значения ингибирования ПОЛ также наблюдаются достаточно низкими, 33,53 % и 21,84 % соответственно.

Соединениями-лидерами являются азометиновые бензотиазолилпиразолы **VI** и **V**, которые превосходят препараты сравнения гесперидин и феруловую кислоту. Наличие гидроксильной группы у **VIII** не привнесло значительный вклад в увеличение антиоксидантной активности по сравнению с **VI**.

Соединения-лидеры можно расположить в следующем порядке: **VIII**>**VI**>**I**>**IX**. Соединения под шифрами **VI** и **VIII** превысили антиоксидантную активность гесперидина на 20 % и 23 % соответственно. Антиоксидантная активность соединений **IX** и **I** была эквивалентна феруловой кислоте.

Экспериментальная часть

Прогностическая часть

Хемоинформационный анализ молекулярных дескрипторов лекарствовоподобия виртуальных соединений был осуществлен с помощью веб-сервисов SwissADME и ADMETlab 2.0.

Синтетическая часть

Синтез исходного 2-гидроксимино-1-фенилбутандиона-1,3 [9] и 2-гидразинилбензотиазола [10] осуществляли по известным методикам. Ход реакций и чистоту получаемых 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 растворителя (CDCl_3 : $\delta = 7.26$ (^1H) и 77.16 м.д. (^{13}C); DMSO-d_6 : $\delta = 2.50$ (^1H) и 39.5 м.д. (^{13}C)). Электронные спектры соединения **IX** записывали на спектрофотометре HELIOS OMEGA в кварцевой кювете 1 см при концентрации 0.5×10^{-4} моль/л для 350–800 нм в CHCl_3 , и при концентрации 1×10^{-2} моль/л для соединения **I**. Масс-спектры записаны на приборе Finnigan MAT 8200 (ионизация ЭУ, 70 эВ). ВЭЖХ-МС анализ осуществлён на приборе Shimadzu LC/MS-2020 с колонкой RAPTOR ARC-18 (100). ИК-спектры регистрировали с помощью ИК-микроскопа SpecTRA TECH InspectIR на базе ИК-Фурье спектрофотометра Impact 400.

2-(3-метил-4-нитрозо-5-фенил-1H-пиразол-1-ил)бензо[d]миазол I. Раствор 2-гидразинилбензотиазола (1.343 г, 8.1 ммоль) и 2-гидроксимино-1-фенилбутандиона-1,3 (1.547 г, 8.1 ммоль) в ледяной уксусной кислоте (7.4 мл) перемешивали 1 ч при комнатной температуре, затем 1 ч при 60 °С и 0.5 ч при 80 °С. Полученную жёлтую суспензию кипятили с обратным холодильником 2 ч при интенсивном перемешивании, реакционную массу охлаждали, зелёный осадок отфильтровывали и промывали уксусной кислотой (2 x 2 мл), затем водой (20 мл) и сушили на воздухе. Технический продукт растворяли в кипящем толуоле (130 мл), раствор охлаждали и очищали флэш-хроматографией на силикагеле (элюент: толуол). Выход 1.47 г (57 %), зелёные кристаллы, т.пл. 201–203 °С (CCl_4). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1551, 1349 (N=O). Электронный

спектр (CHCl_3), λ_{max} (ϵ), нм: 712 (68) ($\text{N}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H (600 MHz, CDCl_3), δ , м.д.: 2.32 с (3H, CH_3), 7.41 т ($1\text{H}_{\text{аром}}$, $J = 7.3$ Hz), 7.46 т ($1\text{H}_{\text{аром}}$, $J = 7.3$ Hz), 7.56 т ($2\text{H}_{\text{аром}}$, $J = 7.8$ Hz), 7.64 т ($1\text{H}_{\text{аром}}$, $J = 7.5$ Hz), 7.81 д ($1\text{H}_{\text{аром}}$, $J = 8.1$ Hz), 7.84 д ($1\text{H}_{\text{аром}}$, $J = 8.0$ Hz), 7.93 д ($2\text{H}_{\text{аром}}$, $J = 8.3$ Hz). Спектр ЯМР ^{13}C (151 MHz, CDCl_3), δ , м.д.: 159.58, 158.72, 150.65, 134.00, 131.87, 131.15, 128.30, 126.88, 126.25, 126.03, 123.87, 121.51, 13.71.

2-(3-метил-4-нитро-5-фенил-1H-пиразол-1-ил)бензо[d]тиазол II. Нитрозопиразол I (0.417 г, 1.3 ммоль) суспендировали в 50 мл уксусной кислоты, смесь нагревали до 50 °С и вводили по каплям при перемешивании 35 % H_2O_2 (6 мл). По окончании реакции через 2.5 ч реакционную массу упаривали до 3 мл при пониженном давлении, осадок отфильтровывали и промывали уксусной кислотой (1 мл), затем водой (5 мл). Аналитический образец получали перекристаллизацией из CCl_4 . Выход 0.297 г (68 %), жёлтые кристаллы, т.пл. 170–172 °С (CCl_4). ВЭЖХ/МС (6 kV), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 337 (100) $[\text{M}+1]^+$, 338 (25) $[\text{M}+2]^+$. Спектр ЯМР ^1H (600 MHz, CDCl_3), δ , м.д.: 2.72 с (3H, CH_3), 7.36 т ($1\text{H}_{\text{аром}}$, $J = 7.5$ Hz), 7.41 т ($1\text{H}_{\text{аром}}$, $J = 7.2$ Hz), 7.47–7.52 м ($4\text{H}_{\text{аром}}$), 7.57 т ($1\text{H}_{\text{аром}}$, $J = 7.4$ Hz), 7.72 д ($1\text{H}_{\text{аром}}$, $J = 8.1$ Hz), 7.76 д ($2\text{H}_{\text{аром}}$, $J = 8.0$ Hz). Спектр ЯМР ^{13}C (151 MHz, CDCl_3), δ , м.д.: 157.97, 150.23, 148.76 (C 4- Pyr), 143.22, 133.89 (C 3- Pyr), 130.69, 130.30, 128.58, 126.84, 126.54, 126.01, 123.84, 121.39, 14.35 (CCH_3).

4-амино-1-(бензо[d]тиазол-2-ил)-3-метил-5-фенил-1H-пиразол III. В раствор бензотиазолилнитрозопиразола I (0.3 г, 0.94 ммоль) в дихлорметане (15 мл) вводили катализатор Pd/C 0.5 % (0.15 г), затем по каплям вводили гидразингидрат (0.094 г, 1.9 ммоль) и перемешивали 2 ч. По окончании реакции катализатор отфильтровывали, фильтрат упаривали и твёрдый остаток обрабатывали минимальным количеством диэтилового эфира. Выход 0.213 г (71 %), светло-жёлтые кристаллы, т.пл. 160–162 °С (EtOH). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3427, 3336 (NH_2). ВЭЖХ/МС (6 kV), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 305 (100) $[\text{M}-1]^+$, 306 (40) $[\text{M}]^+$. Спектр ЯМР ^1H (600 MHz, CDCl_3), δ , м.д.: 2.34 с (3H, CH_3), 3.04 с (2H, NH_2), 7.24 т ($1\text{H}_{\text{аром}}$, $J = 7.3$ Hz), 7.31 т ($1\text{H}_{\text{аром}}$, $J = 7.2$ Hz), 7.44–7.48 м ($5\text{H}_{\text{аром}}$), 7.60 д ($1\text{H}_{\text{аром}}$, $J = 8.1$ Hz), 7.72 д ($1\text{H}_{\text{аром}}$, $J = 7.9$ Hz). Спектр ЯМР ^{13}C (151 MHz, CDCl_3), δ , м.д.: 160.50, 151.24, 144.13, 133.03, 130.29, 129.62, 129.41, 128.75, 128.58, 128.48, 126.02, 124.26, 122.56, 121.04, 11.44.

N-(1-(бензо[d]тиазол-2-ил)-3-метил-5-фенил-1H-пиразол-4-ил)ацетамид IV. В раствор аминопиразола III (0.1 г, 0.33 ммоль) в этилацетате (3 мл) при перемешивании вводили этановый ангидрид (0.168 г, 1.65 ммоль). После окончания реакции через 2 ч осадок отфильтровывали и сушили на воздухе. Выход 0.084 г (73 %), белые кристаллы, т.пл. 227–228 °С (EtOH). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3250 (NH), 1658 ($\text{C}=\text{O}$). ВЭЖХ/МС (6 kV), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 349 (100) $[\text{M}+1]^+$, 350 (25) $[\text{M}+2]^+$, 351 (7) $[\text{M}+3]^+$. Спектр ЯМР ^1H (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 1.95 с (3H, $\text{CCH}_3=\text{O}$), 2.17 с (3H, CH_3), 7.36–7.52 м ($8\text{H}_{\text{аром}}$), 8.03 д ($1\text{H}_{\text{аром}}$, $J = 7.9$ Hz), 9.34 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (151 MHz, $\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 169.60 ($\text{NH}-\text{C}=\text{O}$), 160.20, 150.26 (C 4- Pyr), 139.33, 132.66, 129.80, 128.93, 127.82, 127.76, 126.37, 124.86, 122.07, 121.85, 121.33 (C 3- Pyr), 22.30 ($\text{CCH}_3=\text{O}$), 11.40 (PyrcCH_3).

N-(1-(бензо[d]тиазол-2-ил)-3-метил-5-фенил-1H-пиразол-4-ил)бензамид V. В раствор аминопиразола III (0.2 г, 0.65 ммоль) в хлороформе (7 мл) вводили триэтиламин (0.4 мл) и бензоилхлорид (0.216 г, 1.54 ммоль). Реакционную массу кипятили 6 ч. По окончании реакции смесь охлаждали, промывали 5 % водным раствором Na_2CO_3 (20 мл), затем насыщенным раствором NaCl. Органический слой сушили безводным Na_2SO_4 и упаривали. Полученный остаток обрабатывали этанолом, осадок отфильтровывали, сушили и хроматографировали на колонке с силикагелем

в системе толуол-ацетонитрил. Выход 0.21 г (78 %), белые кристаллы, т.пл. 244–246 °C (CCl₄). ИК-спектр, ν , см⁻¹: 3267 (NH), 1643 (C=O). ВЭЖХ/МС (6 kV), m/z (Iотн,%): 411 (100) [M+1]⁺, 412 (30) [M+2]⁺, 413 (9) [M+3]⁺. Спектр ЯМР ¹H (600 MHz, CDCl₃), δ , м.д.: 2.41 с (3H, CH₃), 7.19 с (1H, NH), 7.30 т (1H_{аром}, $J = 7.3$ Hz), 7.36 т (1H_{аром}, $J = 7.2$ Hz), 7.42–7.56 м (8H_{аром}), 7.66 д (1H_{аром}, $J = 8.1$ Hz), 7.76–7.80 м (3H_{аром}). Спектр ЯМР ¹³C (151 MHz, CDCl₃), δ , м.д.: 167.06, 160.10, 150.96, 150.25, 139.81, 133.80, 133.50, 132.29, 130.45, 129.63, 128.93, 128.44, 127.43, 126.25, 124.90, 123.09, 121.24, 12.49.

1-(бензо[d]тиазол-2-ил)-N-бензилиден-3-метил-5-фенил-1H-пиразол-4-амин VI. В раствор аминопиразола III (0.2 г, 0.65 ммоль) в этаноле (15 мл) вводили бензальдегид (0.173 г, 1.63 ммоль). Смесь кипятили при перемешивании 7 ч, затем охлаждали и выдерживали при –13 °C до полной кристаллизации продукта. Кристаллы отфильтровывали, промывали холодным этанолом (2 x 0.5 мл) и сушили на воздухе. Выход 0.205 г (79 %), жёлтые кристаллы, т.пл. 168–170 °C (EtOH). ИК-спектр, ν , см⁻¹: 1600 (C=N). ВЭЖХ/МС (6 kV), m/z (Iотн,%): 395 (100) [M+1]⁺, 396 (33) [M+2]⁺, 397 (7) [M+3]⁺. Спектр ЯМР ¹H (600 MHz, CDCl₃), δ , м.д.: 2.54 с (3H, CH₃), 7.30–7.77 м (12H_{аром}), 7.81 м (2H_{аром}), 8.33 с (1H, CH=N). Спектр ЯМР ¹³C (151 MHz, CDCl₃), δ , м.д.: 159.53, 157.92, 151.13, 136.67, 134.58, 131.11, 129.90, 129.16, 128.85, 128.39, 127.90, 126.45, 125.33, 123.31, 121.25, 12.96.

1-(бензо[d]тиазол-2-ил)-3-метил-N-(4-нитробензилиден)-5-фенил-1H-пиразол-4-амин VII. В реакционный сосуд загружали аминопиразол III (0.1 г, 0.327 ммоль), *n*-нитробензальдегид (0.049 г, 0.327 ммоль) и 4 мл этанола, смесь кипятили в течение 3.5 часов. Осадок отфильтровывали, промывали этанолом (3 мл) и сушили на воздухе. Выход 0.106 г (73 %), красные кристаллы, т.пл. 187–189 °C (EtOH). ИК-спектр, ν , см⁻¹: 1604 (C=N), 1517, 1347 (NO₂). Масс-спектр (70 eV), m/z (Iотн,%): 439 (100) [M]⁺, 440 (29) [M+1]⁺, 441 (9) [M+2]⁺. Спектр ЯМР ¹H (600 MHz, DMSO-d₆), δ , м.д.: 2.52 с (3H, CH₃), 7.37–7.55 м (8H_{аром}), 8.03 м (3H_{аром}), 8.32 д (2H_{аром}, $J = 8.7$ Hz), 8.82 с (1H, CH=N). Спектр ЯМР ¹³C (151 MHz, DMSO-d₆), δ , м.д.: 160.37, 159.64, 150.62, 149.04, 145.70, 142.11, 137.25, 133.59, 133.04, 131.05, 129.89, 129.41, 128.35, 128.03, 126.86, 125.36, 124.39, 122.52, 122.30, 13.23.

4-((1-(бензо[d]тиазол-2-ил)-3-метил-5-фенил-1H-пиразол-4-илимино)метил)фенол VIII. В раствор аминопиразола III (0.25 г, 0.82 ммоль) в этаноле (17 мл) вводили *n*-гидроксibenзальдегид (0.249 г, 2.04 ммоль) и уксусную кислоту (0.2 мл). Смесь кипятили при перемешивании 14 ч, затем охлаждали и выдерживали при –13 °C до полной кристаллизации продукта. Кристаллы отфильтровывали, промывали холодным этанолом (0.5 мл) и сушили на воздухе. Выход 0.206 г (62 %), жёлтые кристаллы, т.пл. 226–228 °C (EtOH). ИК-спектр, ν , см⁻¹: 1608 (C=N). ВЭЖХ/МС (6 kV), m/z (Iотн,%): 409 (100) [M-1]⁺, 410 (30) [M]⁺, 411 (40) [M+1]⁺. Спектр ЯМР ¹H (600 MHz, CDCl₃), δ , м.д.: 2.69 с (3H, CH₃), 6.95 д (2 H_{аром}, $J = 8.6$ Hz), 7.34–7.80 м (12H). Спектр ЯМР ¹³C (151 MHz, CDCl₃), δ , м.д.: 161.36, 150.39, 147.19, 133.28, 132.13, 130.47, 129.96, 128.87, 128.23, 126.09, 124.78, 123.06, 121.09, 115.79, 12.27.

1-((1-(бензо[d]тиазол-2-ил)-3-метил-5-фенил-1H-пиразол-4-ил)дiazенил)2-гидроксиафталин IX. В реакционный сосуд загружали при перемешивании аминопиразол III (0.306 г, 1 ммоль) и соляную кислоту 17 % (1.83 мл). Реакционную массу охлаждали до 0 °C и вводили по каплям водный раствор NaNO₂ (0.076 г в 0.2 мл воды), перемешивали при охлаждении в течение 30 минут. В полученную соль диазония вводили холодный раствор 2-нафтаола (0.158 г, 1.1 ммоль) в водном NaOH (0.31 г в 3.4 мл воды) при интенсивном перемешивании,

затем в реакционную массу вводили 35 % HCl (1 мл). Продукт отфильтровывали, промывали водой, горячим этанолом и сушили на воздухе. Аналитический образец получен перекристаллизацией из смеси CCl₄-CHCl₃. Выход 0.352 г (76 %), красные кристаллы, т.пл. 274–276 °C (CCl₄-CHCl₃). Электронный спектр (CHCl₃), λ_{\max} (ϵ), нм: 445 (18880) (N=N). Масс-спектр (70 eV), m/z (I_{отн}, %): 461 (100) [M]⁺, 462 (30) [M+1]⁺, 463 (8) [M+2]⁺. Спектр ЯМР ¹H (600 MHz, CDCl₃), δ , м.д.: 2.87 с (3H, CH₃), 7.07 д (1H_{аром}, J = 9.1 Hz), 7.34–7.80 м (12H_{аром}), 7.91 м (1H_{аром}), 8.55 д (1H_{аром}, J = 8.2 Hz). Спектр ЯМР ¹³C (151 MHz, CDCl₃), δ , м.д.: 153.04, 150.93, 145.27, 141.93, 141.00, 136.07, 135.09, 131.40, 130.72, 129.79, 128.63, 128.40, 127.65, 126.53, 125.29, 124.52, 123.38, 122.92, 121.92, 121.89, 121.33, 120.30, 119.18, 15.94.

Фармакологическая часть

Антиоксидантное действие исследуемых соединений было изучено *in vitro* на модели Fe²⁺-индуцированного ПОЛ, используя в качестве субстрата желточные липопротеиды. Концентрация липидов в полученном субстрате составляла 40 мг/мл [11].

При изучении индуцированного (Fe²⁺-зависимого) ПОЛ инкубационная среда содержала 740 мкл ФБ, состоящего из 40мМ КН₂Р₄ и 0,5 мМКл, рН 7,45; 100 мкл железа 25мМ FeSO₄*7Н₂О, который растворяли в 0,002нHCl. Реакцию проводили на водяной бане при 37 °С. Уровень продуктов ПОЛ определяли, как описано Владимировым и Арчаковым [12]. Для этого в нулевое время и через 15 минут инкубации отбирали по 0,5 мл суспензии, смешивали на холоде с 1 мл 20 % раствора трихлоруксусной кислоты. Полученную смесь центрифугировали при 3 тыс. об./ мин. 15 минут. К надосадочной жидкости добавляли 2 мл 0,5 % раствора тиобарбитуровой кислоты, приготовленной на додецилсульфате натрия, и нагревали на водяной бане 15 минут при 100 °С. После охлаждения до комнатной температуры записывали спектр поглощения ТБК-активных продуктов на приборе СФ при 532 нм и рассчитывали количество ТБК-активных продуктов, используя коэффициент молярной экстинкции МДА $-1,56 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ см}^{-1}$ [13].

Эффективность антиоксидантного действия оценивали по степени ингибирования интенсивности ПОЛ в системе желточных липопротеидов в опытных образцах по отношению к контрольным. В опытные пробы вносили исследуемые соединения в виде растворов (в ДМСО, либо спирте этиловом, либо хлороформе) в конечной концентрации 10⁻³ моль/л. В контрольные пробы добавляли только растворитель (ДМСО, либо спирт этиловый, либо хлороформ соответственно). Рассчитывали процент торможения ПОЛ по отношению к контрольной пробе.

Статистическая обработка результатов эксперимента

Для статистической обработки результатов использовали пакет программ «StatPlus 2009». Результаты опытов обрабатывались методом вариационной статистики. Для определения достоверности количественных различий результатов опытов вычисляли среднее арифметическое (M) и среднюю ошибку среднего арифметического (m).

Заключение

Таким образом, в результате исследований успешно осуществлено масштабирование синтеза исходного 2-(3-метил-4-нитрозо-5-фенил-1H-пиразол-1-ил)бензо[d]тиазола. Показано, что из бензотиазолилнитрозопиразола могут быть успешно синтезированы ранее неизвестные нитро-, ами-

но-, *N*-ацетиламино-, имино-, бензамидо- и азопроизводные. Строение впервые полученных соединений подтверждено современными физическими и физико-химическими методами.

Виртуальные структуры полученных соединений обладают высокой степенью лекарственного подобия согласно правилу Липински, что позволяет судить о них как о потенциальных кандидатах в лекарственные средства.

В результате исследования нами было проведено сопоставление структуры, молекулярных параметров исследуемых соединений и уровня их антиоксидантной активности, а также установлено влияние конформационных особенностей и наличия функциональных групп, обуславливающих антиоксидантную активность соединений. Выявлены соединения-лидеры, которые обладают выраженной антиоксидантной активностью.

Список литературы / References

1. Roy M., Biswal D., Sarkar O., Pramanik N.R., Drew M.G.B., Sadhukhan P., Kundu M., Sil P.C., Chakrabarti S. New mononuclear and binuclear oxomolybdenum(V) complexes containing NN chelator: Syntheses, DFT calculations, interaction with BSA protein and in vitro cytotoxic activity. *J. Inorg. Biochem.* 2019. Vol.199, 110755. DOI: 10.1016/j.jinorgbio.2019.110755.
2. Sayed A.R., Gomha S.M., Abdelrazek F.M., Farghaly M.S., Hassan S.A., Metz P. Design, efficient synthesis and molecular docking of some novel thiazolyl-pyrazole derivatives as anticancer agents. *BMC Chemistry.* 2019. 13, 116. DOI: 10.1186/s13065-019-0632-5.
3. Bala R., Kumari P., Sood S., Kumar V., Singh N., Singh K. Phthaloyl Dichloride–DMF Mediated Synthesis of Benzothiazole-based 4-Formylpyrazole Derivatives: Studies on Their Antimicrobial and Antioxidant Activities. *J. Heterocycl. Chem.* 2018. 55, 2507–2515. DOI: 10.1002/jhet.3282.
4. Abdelhamid A.O., El Sayed I.E., Zaki Y.H., Hussein A.M., Mangoud M.M., Hosny M.A. Utility of 5-(furan-2-yl)-3-(*p*-tolyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazole-1-carbothioamide in the synthesis of heterocyclic compounds with antimicrobial activity. *BMC Chemistry.* 2019. 13, 48. DOI: 10.1186/s13065-019-0566-y.
5. Durgamma S., Reddy P.R., Padmavathi V., Padmaja A. Synthesis and Antioxidant Activity of Amido-Linked Benzoxazolyl/Benzothiazolyl/Benzimidazolyl-Pyrazoles and Isoxazoles. *J. Heterocyclic Chem.* 2016. 53, 738–747. DOI: 10.1002/jhet.2347.
6. Mohammadi A., Khalili B., Tahavor M. Novel push–pull heterocyclic azo disperse dyes containing piperazine moiety: Synthesis, spectral properties, antioxidant activity and dyeing performance on polyester fibers. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy.* 2015. 150, 799–805. DOI: 10.1016/j.saa.2015.06.024.
7. Fekri A., Keshk E.M., Khalil A-G.M., Taha I. Synthesis of novel antioxidant and antitumor 5-aminopyrazole derivatives, 2D/3D QSAR, and molecular docking. *Mol Divers.* 2022. 26, 781–800. DOI: 10.1007/s11030-021-10184-9.
8. Бобров П.С., Кондрасенко А.А., Субоч Г.А. Синтез *N*-бензотиазолил-4-нитрозопиразолов. *ЖОрХ* 2022, Т. 58(10). [Bobrov P.S., Kondrasenko A.A., Suboch G.A. Synthesis of *N*-Benzothiazolyl-4-Nitrosopyrazoles. *Russian Journal of Organic Chemistry* 2022, 58(10).]
9. Bobrov P.S., Kirik S.D., Lyubyashkin A.V., Suboch G.A., Tovbis M.S. Molecular packing peculiarities in 2-hydroxyimino-1,3-diketones by X-ray powder diffraction. *Butlerov Communications B* 2022. Vol.3 (2), Id.1. DOI: 10.37952/ROI-jbc-B/22-3-2-1.

10. Badahdah K.O., Abdel Hamid H. M., Nouredin S. A. Functionalized 2-Hydrazinobenzothiazole with Isatin and Some Carbohydrates under Conventional and Ultrasound Methods and Their Biological Activities. *J. Heterocycl. Chem.* 2015. Vol.52, P. 67–74. DOI: 10.1002/jhet.1986.

11. Мельянцева Л.П. Влияние фосфатидилхолинхолестериновых липосом на рост некоторых бактериальных культур. *Журн. микробиологии эпидемиологии и иммунобиологии.* 1994. Vol. 2, P. 14–17. [Melyantseva L.P. Effect of phosphatidylcholinesterol liposomes on the growth of some bacterial cultures. *Zhurn. mikrobiologii epidemiologii i immunobiologii.* 1994. Vol.2, P. 14–17.]

12. Владимиров Ю.А., Арчаков А. И. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. М.: Наука, 1972. 252 с. [Vladimirov Yu.A., Archakov A. I. Perekisnoye okisleniye lipidov v biologicheskikh membranakh [Peroxidation of biological membrane lipids]. Moscow: Nauka, 1972. 252 p. (in Russ.)]

13. Орехович В.Н. Современные методы в биохимии. М.: Медицина, 1977. 392 с. [Orekhovich V.N. Sovremennyye metody v biokhimii [Modern methods in biochemistry]. Moscow: Medicina, 1977. 392 p. (in Russ.)]

14. Bobrova A.V., Krasnov P.O., Povarov I.G., Bobrov P.S., Lyubyashkin A. V., Suboch G. A., Tovbis M. S. Facile synthesis and sulfonylation of 4-aminopyrazoles. *Journal of Molecular Structure* 2021. Vol. 1230, 129912. DOI: 10.1016/j.molstruc.2021.129912.