



Научная статья

УДК 547.775

DOI: 10.52957/2782-1900-2025-6-1-8-14

СВОЙСТВА 4-НИТРОЗОПИРАЗОЛОВ С ПЕРФТОРАЛКИЛЬНЫМ ЗАМЕСТИТЕЛЕМ

Е. В. Роот^{1,2}, А. А. Кукушкин³, Д. С. Волкова⁴, К. Ю. Кучина¹,
Т. В. Полиенко¹, А. В. Оберенко³

Евгений Владимирович Роот, к.х.н., заведующий кафедрой ОХТ; Алексей Александрович Кукушкин, к.х.н., доцент; Дарья Сергеевна Волкова, м.н.с., аспирант; Ксения Юрьевна Кучина, магистрант; Татьяна Викторовна Полиенко, магистрант; Андрей Витальевич Оберенко, к.х.н., доцент.

¹ФГБОУ ВО «Сибирский государственный университет науки и технологий имени академика М.Ф. Решетнева», 660037, Россия, Красноярский край, г. Красноярск, просп. им. газеты "Красноярский рабочий", д. 31; ku4ina.ksusha@ya.ru, polienkot27@mail.ru

²ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрав России, 660022, Россия, Красноярский край, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; rootev@mail.ru

³ФГАОУ ВО «Сибирский федеральный университет», 660041, Россия, Красноярский край, г. Красноярск, пр. Свободный, д. 79; alekseykukushkin@bk.ru, aoberenko@sfu-kras.ru

⁴АНОО ВО «Университет «Сириус», Научный центр трансляционной медицины, 354349, Россия, Краснодарский край, федеральная территория «Сириус», Олимпийский проспект, д. 1; dasha_21_dasha@mail.ru

Ключевые слова:
нитрозосоединения;
константа
кислотности; ЯМР-
спектроскопия;
хромато-масс-
спектрометрия;
перфторалкильные
заместители

Аннотация. В работе исследуется строение и физико-химические свойства нитрозопиразолов с перфторалкильными заместителями. Особое внимание уделяется влиянию атомов фтора на физико-химические свойства соединений и их кислотность. Существование димера 4-нитрозопиразолов подтверждается ИК-спектроскопией. При установлении строения фрагментационных ионов масс-спектра было предположено, что распад соединений сопровождается азиридиновой перегруппировкой. Определение pK_a для синтезированных гидроксимино- β -дикетонов и нитрозопиразолов проводили спектрофотометрическим методом. Оптическую плотность растворов определяли на спектрофотометре. Константу кислотности определяли графическим и аналитическим методами.

Для цитирования: Роот Е.В., Кукушкин А.А., Волкова Д.С., Кучина К.Ю., Полиенко Т.В., Оберенко А.В. Свойства 4-нитрозопиразолов с перфторалкильным заместителем // *От химии к технологии шаг за шагом*. 2025. Т. 6, вып. 1. С. 8-14. URL: <https://chemintech.ru/ru/nauka/issue/5879/view>

Введение

Пиразол является одним из наиболее распространенных гетероциклических соединений и нашел свое применение в качестве противогрибкового средства в агропромышленности и модификатора различных материалов [1-3]. Наличие нитрозогруппы в такой молекуле позволяет получать различные органические вещества,

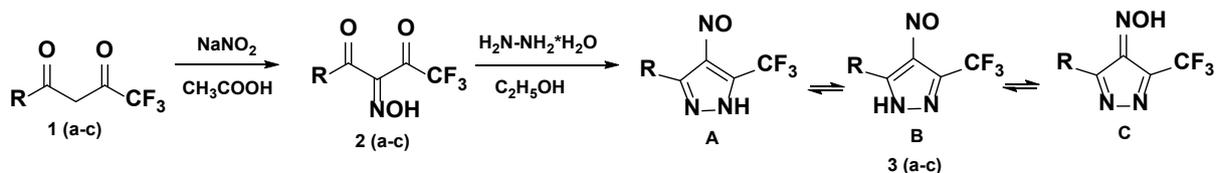


менять их функциональные группы, при этом изменяя биологическую активность [4-7]. По этой причине синтез и исследование свойств нитрозопиразолов с различными функциональными группами [8] является интересной задачей синтетической органической химии. Так, введение атомов фтора в боковую цепь замещенного нитрозопиразола часто используется для точного изменения физико-химических свойств таких соединений: изменение значений pK_a функциональных групп, повышение стабильности, эффективности и возможности селективного использования вещества [9, 10]. Все это связано с высокой прочностью связи C-F и ее полярностью.

Ранее нами были синтезированы 3(5)-(тиофен-2-ил)-4-нитрозо-5(3)-(трифторметил)-1*H*-пиразол, 3(5)-фенил-4-нитрозо-5(3)-(трифторметил)-1*H*-пиразол, 3(5)-(нафталин-2-ил)-4-нитрозо-5(3)-(трифторметил)-1*H*-пиразол, строение которых не было доказано. Целью данной работы является доказательство строения и изучение свойств полученных ранее нитрозопиразолов с перфторалкильным заместителем. Одним из свойств, характеризующих меру химической активности соединения, является способность отдавать протон, имеющая количественное выражение через показатель кислотности (pK_a). В данной работе константу кислотности определяли графическим и аналитическим методами. Для доказательства строения синтезированных соединений были записаны спектры ЯМР 1H , ЯМР ^{13}C , ИК-спектры, хромато-масс-спектры, УФ-спектры и определена температура плавления полученных пиразолов.

Основная часть

Ранее нами нитрозированием β -дикетонов **1** (a-c) с последующей циклоконденсацией образующихся полифторированных оксимов **2** (a-c) впервые были получены нитрозопиразолы **3** (a-c) [11] (схема 1).



1, **2**, **3 a** – R = 2-тиенил, **b** – R = Ph, **c** – R = 2-нафтил

Схема 1. Нитрозирование полифторированных β -дикетонов

Полученные соединения **3** (a-c) представляют собой кристаллы зеленого и синезеленого цветов.

В УФ-спектрах синтезированных 4-нитрозопиразолов **3** (a-c) присутствуют полосы поглощения в области 713-716 нм, характерные для $n-\pi^*$ перехода нитрозогруппы.

Для соединений **3** (a-c) характерны три таутомерных формы **A**, **B** и **C** (схема 1). В то же время для гидроксиминного таутомера **C** возможна *E,Z*-изомерия (рис. 1).

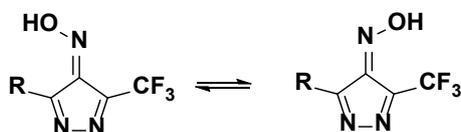


Рис. 1. *E,Z*-изомерия гидроксиминного таутомера **C** соединений **3** (a-c)



Существование димеров 4-нитропиразолов **3** (а-с) подтверждено ИК-спектроскопией. В ИК-спектрах полученных соединений **3** (а-с) наблюдаются характеристические полосы поглощения нитрозогруппы для *цис*-димера в области 1414-1390 см^{-1} , а соответствующие полосы *транс*-формы при 1300-1250 см^{-1} отсутствуют. Гидроксиминовой группе соединений **3** (а-с) соответствуют пики 3512-3501 см^{-1} (NOH), 956-936 см^{-1} (N-O), в тоже время сигнал нитрозогруппы зафиксирован в области 1606-1601 см^{-1} , что также доказывает нахождение 4-нитропиразолов **3** в трех таутомерных формах (схема 1).

На спектрах, полученных методом LCMS, зарегистрированы пики *m/z* для соединения **3a** – 494.01, **3b** – 482.09, **3c** – 582.12 с интенсивностью 100%, соответствующие димерам полученных нитропиразолов (рис. 2).

Нахождение димера в форме (I) возможно из-за наличия неподеленной электронной пары на атоме азота нитрозогруппы соединений **3**. Однако температура проведения реакции (75 °С) мала для разрыва кратной связи N=N, обладающей энергией 420 кДж/моль. Также связи азот-кислород семиполярные, т.е. на каждый атом азота должен приходиться полный положительный заряд, поэтому образование кратной ковалентной связи маловероятно. Таким образом, структуре димера присвоена форма (II), представленная на рис. 2.

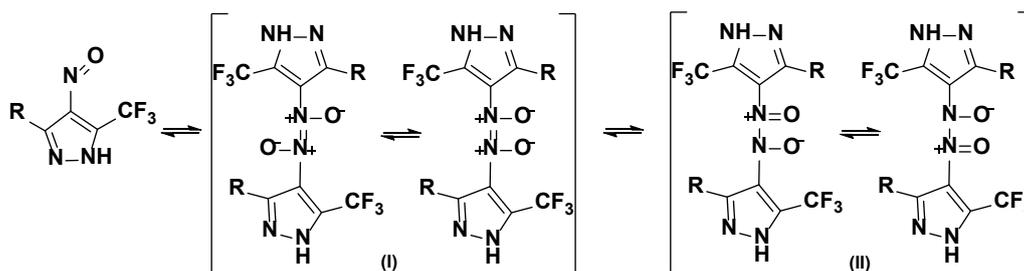


Рис. 2. Димеры полученных нитропиразолов **3**

При помощи ГХ-МС зарегистрированы молекулярные ионы всех синтезированных 4-нитропиразолов. На рис. 3 представлен предполагаемый фрагментационный распад соединений **3** (а, b), который может протекать по трем направлениям для каждого из указанных соединений.

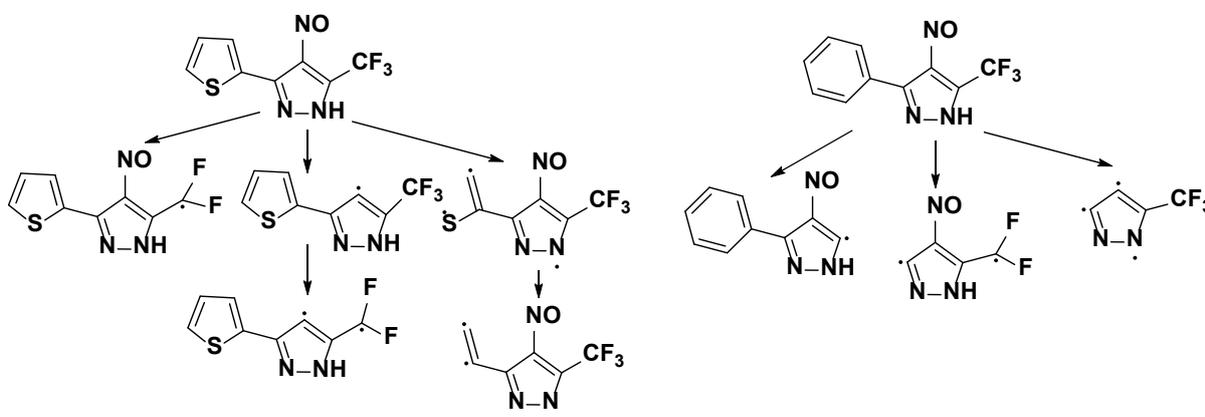


Рис. 3. Предполагаемый фрагментационный распад соединений **3** (а, b)



При установлении строения фрагментационных ионов было предположено, что распад соединений сопровождается азиридиновой перегруппировкой (рис. 4) [10].

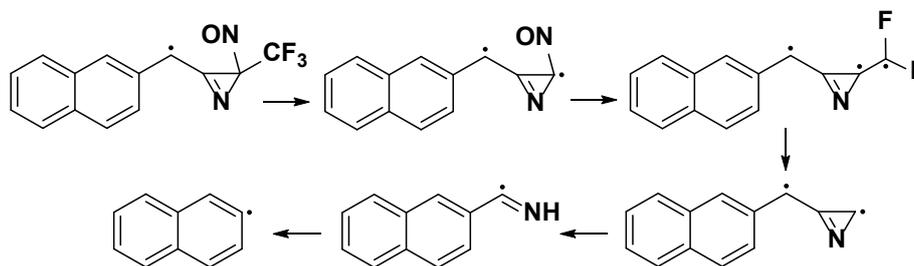


Рис. 4. Азиридиновая перегруппировка 3(5)-(нафталин-2-ил)-4-нитрозо-5(3)-(трифторметил)-1H-пиразола **3c**

Для доказательства строения полученных веществ были записаны спектры ЯМР ^1H и ЯМР ^{13}C . В ЯМР ^1H спектрах 3(5)-(тиофен-2-ил)-4-нитрозо-5(3)-(трифторметил)-1H-пиразола **3a**, 3(5)-фенил-4-нитрозо-5(3)-(трифторметил)-1H-пиразола **3b**, 3(5)-(нафталин-2-ил)-4-нитрозо-5(3)-(трифторметил)-1H-пиразола **3c** в области 7.03-8.83 м.д. зарегистрированы сигналы атомов водорода ароматических колец, которые относятся к тиенильной, фенильной и нафталиновой группам, соответственно. В более слабом поле в области от 8.83 м.д. до 15.15 м.д. были обнаружены сигналы атомов водорода пиразольного цикла. Теоретическое расположение сигналов протона соответствует полученным данным. Стоит отметить, что в каждом спектре было обнаружено 4-кратное увеличение количества протонов, что связано с возможностью кольчато-цепной таутомерии.

В ЯМР ^{13}C спектре синтезированных веществ **3 (a-c)** были обнаружены сигналы всех атомов углерода, находящихся в полученных молекулах органических соединений. Наибольшие химические сдвиги имеют пики, относящиеся к четвертичным атомам углерода.

Во всех ^1H - ^{13}C HSQC спектрах 4-нитрозопиразолов **3** присутствует 2 набора сигналов, отнесенных к оптическим изомерам соединений.

Для исследования свойств полученных соединений были определены их константы кислотности (pK_a).

Исследование кислотности для ряда синтезированных трифторсодержащих оксимов β -дикетонных **2** и 4-нитрозопиразолов **3** проводили спектрофотометрическим методом при $25 \pm 0,1$ °C в фосфатных буферных растворах для соединений **2** и в цитратных для структур **3** [12-15]. Оптическую плотность растворов определяли на спектрофотометре в интервале длин волн 320-510 нм. Рабочая концентрация спиртовых растворов исследуемых соединений 10^{-4} моль/л.

Для определения аналитических длин волн соединений **2** и **3** на спектрофотометре получали график зависимости оптической плотности (D) от длины волны (λ). После чего готовили серию буферных растворов, значение оптической плотности которых определяли по длине волны с $D_{\text{макс}}$ в 0.2N NaOH ($\lambda = 325$ нм).

Полученные pK_a соединений **2** и **3** приведены в табл. 1, в которую для сравнения включены следующие соединения: ацетилацетон, трифторацетилацетон, соединения **1 (a, b)**, незамещенный 1H-пиразол, 3,5-диметил-4-нитрозо-1H-пиразол и 3-(нафталин-1-ил)-4-нитрозо-1H-пиразол [16-21].



Таблица 1. Константы кислотности

Соединение	R ¹	R ²	R ³	<i>pK_a</i>
Ацетилацетон	-	-	-	8.93
Трифторацетилацетон	-	-	CF ₃	6.79
1a	тиофен-2-ил	-	CF ₃	6.35±0.03
2a	тиофен-2-ил	NOH	CF ₃	5.61±0.05
1b	фенил	-	CF ₃	6.54
2b	фенил	NOH	CF ₃	5.61±0.03
2c	нафталин-2-ил	NOH	CF ₃	5.87±0.06
Пиразол	-	-	-	14.21
Диметилнитрозопиразол	CH ₃	NO	CH ₃	9.14
3a	тиофен-2-ил	NO	CF ₃	3.50±0.04
3b	фенил	NO	CF ₃	3.52±0.04
Нафталиннитрозопиразол	нафталин-1-ил	NO	-	8.41±0.01
3c	нафталин-2-ил	NO	CF ₃	3.74±0.04

В ходе эксперимента получали значения ионизационного отношения I , которые представляют собой отношения концентрации нитрозопиразолят-иона к концентрации недиссоциированной формы в зависимости от величин pH растворов. После этого рассчитывали значения lgI при каждом значении pH буферных растворов не менее 5-6 раз так, чтобы они перекрывали область, в которой нитрозопиразолы ионизированы наполовину.

На графике для 3-(тиофен-2-ил)-4-нитрозо-5-(трифторметил)-1*H*-пиразола зависимость lgI от pH оказалась линейной с тангенсом угла наклона прямой, близким к единице. Следовательно, мы наблюдаем процесс ионизации молекул, и этот процесс описывается уравнением: $lgI = pH - pK_a$.

Так как значение pK_a почти численно равно значению pH раствора, можно сделать вывод о присутствии протонированной и депротонированной форм соединений **2** и **3** в равных концентрациях.

Пиразол является амфотерным соединением, в котором атом N – центр основности, а NH-группа – кислотности. Однако, значение pK_a незамещенного пиразола составляет 14.21, что говорит о большей проявленности кислотных свойств. Итак, сравнивая значения pK_a , можно сделать вывод об увеличении кислотности соединений, содержащих фтор, по сравнению с их нефторированными аналогами. Так, например, введение трифторметильного заместителя в молекулу нафталиннитрозопиразола значительно снижает pK_a с 8.41 до 3.74. Введение гидроксиминогруппы в соединения **1 (a, b)** увеличивает кислотность структур **2 (a, b)** на ≈ 1 .

Заключение

Было изучено влияние перфторированного заместителя на константу кислотности соединений: введение в молекулу заместителя, содержащего фтор, повышает кислотность вещества. В результате исследований впервые установлено строение синтезированных соединений **3 (a-c)**, установлено наличие изомерных форм относительно нитрозогруппы и заместителей в 3 и 5 положениях.



Экспериментальная часть

Спектры ^1H , ^{13}C ЯМР и ^1H - ^{13}C HSQC зарегистрированы в Красноярском региональном центре коллективного пользования ФИЦ КНЦ СО РАН на Фурье-спектрометре Bruker Avance III с частотой 600 МГц (150.9 МГц), оснащенный чувствительными гелиевыми зондами диаметром 5 мм и 1.7 мм. В качестве внутреннего стандарта применен ТМС.

Хромато-масс-спектры получены на приборах ISQ 7610 Single Quadrupole GC-MS и Shimadzu LC/MS-2020. В качестве подвижной фазы применяли метиловый спирт. Метод ионизации – электронный удар (EI).

ИК-спектры регистрировались на ИК Фурье-спектрометре ФТ-801 (FT-801) «СИМЕКС» со спектральным диапазоном от 450 до 5700 cm^{-1} .

УФ-спектры регистрировали на спектрофотометре HELIOS OMEGA, оснащенный вольфрамово-галогенной лампой, в кварцевых кюветках диаметром 1 см при концентрации $1 \cdot 10^{-4}$ моль/л для 200-400 нм и концентрации $1 \cdot 10^{-2}$ моль/л для 400-800 нм в этаноле.

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

Нитропиразолы с перфторалкильным заместителем **3 (а-с)** получены по методике [11].

Список источников

1. Ahlrwalia V.K., Sharma H.R., Tyaqi R. Synthesis and antimicrobial activities of some new 1-substituted 3-methyl-5-(2-naphthyl)-4-[p-(substituted sulphamyl)benzeneazo]pyrazoles. *Indian J. Chem.*, 1989, 20(34), 195-197.
2. Tang Y., He C., Shreeve J.M. A furazan-fused pyrazole N-oxide via unusual cyclization. *J. Mater. Chem.*, 2017, 5(9), 4314–4319. DOI: 10.1039/c7ta00846e. URL: <https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2017/ta/c7ta00846e>
3. Duan Y., Zhao Q., Yang Y., Zhang J., Tao X., Shen Y. Design and Synthesis of Novel Organic Luminescent Materials Based on Pyrazole Derivative. *J. Het. Chem.*, 2019, 56(4), 1464-1471. DOI: 10.1002/jhet.3343. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jhet.3343> (дата обращения: 23.10.2024)
4. Naim M.J., Alam O., Nawaz F., Alam M.J., Alam P. Current status of pyrazole and its biological activities. *J. Pharm. BioAllied Sci.*, 2016, 8(1), DOI: 10.4103/0975-7406.171694. URL: https://journals.lww.com/jpbs/fulltext/2016/08010/current_status_of_pyrazole_and_its_biological.2.aspx (дата обращения: 23.10.2024)
5. Ebenezer O., Shapi M., Tuszyński J.A. A Review of the Recent Development in the Synthesis and Biological Evaluations of Pyrazole Derivatives. *Biomedicines*, 2022, 10(5), 1124. DOI: 10.3390/biomedicines10051124. URL: <https://www.mdpi.com/2227-9059/10/5/1124> (дата обращения: 23.10.2024)
6. Kabi A. K., Sravani S., Gujjarappa R., Garg A., Vodnala N., Tyagi U., Kaldhi D., Singh V., Gupta S. & Chandi C. Malakar. Overview on Biological Activities of Pyrazole Derivatives. In: Swain, B.P. (eds) Nanostructured Biomaterials. Materials Horizons: From Nature to Nanomaterials. Springer, Singapore, 2022, 229-306 p. DOI: 10.1007/978-981-16-8399-2_7.
7. Wang D., Fan L., Zheng C., Fang Z. Synthesis and anti-microbial activity of some new fluorinated 1H-pyrazoles. *J. Fluorine Chem.*, 2010, 131(5), 584-586. DOI: 10.1016/j.jfluchem.2010.01.005.
8. Filyakova V.I., Boltacheva N.S., Slepukhin P.A., Charushin V.N. Efficient one-pot synthesis of 3-(polyfluoroalkyl)pyrazol-4-amines. *Chem. Heterocycl. Compd.*, 2023, 59(8), 546-553. DOI: 10.1007/s10593-023-03232-9.



9. **Becerra D., Abonia R., Castillo J.C.** Recent Applications of the Multicomponent Synthesis for Bioactive Pyrazole Derivatives. *Molecules*, 2022, 27(15), 4723. DOI: 10.3390/molecules27154723. URL: <https://www.mdpi.com/1420-3049/27/15/4723> (дата обращения: 23.10.2024).
10. **Karrouchi K., Radi S., Ramli Y., Taoufik J., Mabkhot Y. N., Al-Aizari F. A., Ansar M.** Synthesis and Pharmacological Activities of Pyrazole Derivatives: A Review. *Molecules*, 2018, 23(1), 134. DOI: 10.3390/molecules23010134. URL: <https://www.mdpi.com/1420-3049/23/1/134> (дата обращения: 23.10.2024).
11. **Зырянов М.А., Медведев С.О., Кукушкин А.А., Пономарев И.С., Гаврилова Н.А., Волкова Д.С., Роот Е.В.** Повышение эффективности использования биомассы дерева за счет придания специальных свойств. *Sib. Journal of Life Sciences and Agriculture*, 2023, 15(6), 180-196. <https://doi.org/10.12731/2658-6649-2023-15-6-965>. URL: <https://discover-journal.ru/jour/index.php/sjlsa/article/view/965> (дата обращения: 23.10.2024)
12. **Альберт А., Сергент Е.** Константы ионизации кислот и оснований. М.: Химия, 1964, 180 с.
13. **Кукушкин А.А., Привалихин А.П., Роот Е.В., Слацинин Д.Г., Субоч Г.А., Товбис М.С.** Кислотность перзамещенных пара-нитрозофенолов, содержащих пиридиновый заместитель. *Успехи соврем. естествозн.*, 2017, (6), 18-22. URL: https://s.natural-sciences.ru/pdf/2017/2017_6.pdf (дата обращения: 23.10.2024)
14. **Швабе К.** Основы техники измерения рН. М.: Издательский центр «Издательство «ИТЭЛ»», 1962, 472 с.
15. **Кукушкин А.А., Краснов П.О., Роот Е.В., Субоч Г.А., Товбис М.С.** Связь между геометрическим строением и кислотными свойствами перзамещенных нитрозофенолов с пиридиновыми заместителями. *J. Sib. Fed. Univ.*, 2017, 10(4), 580-586. DOI: 10.17516/1998-2836-0050.
16. **Фиалков Ю.А., Юфа П.А., Горюшко А.Г., Давиденко И.К., Ягупольский Л.М.** *Ж. Орг. Хим.*, 1975, 11(4), 1066-1069.
17. **Van Uitert L.G., Fernelius W.C., Douglas B.E.** Studies on Coordination Compounds. III. The Chelating Tendencies of β -Diketones with the Chlorides of Copper (II), Nickel and Barium in Water — Dioxane Solutions. *J. Am. Chem. Soc.*, 1953, 75(2), 247-460.
18. **Jones J. R., Patel S. P.** An Anomalous Broensted relationship for β -diketones. *J. Am. Chem. Soc.*, 1974, 96(2), 574-575.
19. **Jones J. R., Patel S. P.** The acidities of weak acids. Part III. Some 3-benzoyl-1,1,1-trifluoroacetones. *J. Chem. Soc., Perkin Trans*, 1975, 2(11), 1231-1234.
20. **Бобров П.С., Андреева А.В., Косицына А.С., Слацинин Д.Г., Любяшкин А.В.** Определение константы кислотности 3-метил-5-(1-нафтил)-4-нитрозо-1H-пиразола. Лесной и химический комплексы - проблемы и решения: Сборник материалов по итогам Всероссийской научно-практической конференции. Красноярск: ФГБОУ ВО «Сибирский государственный университет науки и технологий имени академика М.Ф. Решетнева», 2017, 431-433.
21. **Заборцева Ю.А., Волкова Д.С., Роот Е.В.** Спектрофотометрическое определение константы кислотности 3(5)-фенил-4-нитрозо-5(3)-пиридин-3-ил-1H-пиразола. Молодые ученые в решении актуальных проблем науки: Сборник материалов Всероссийской научно-практической конференции студентов, аспирантов и молодых ученых. Красноярск: ФГБОУ ВО «Сибирский государственный университет науки и технологий имени академика М.Ф. Решетнева», 2019, 427-428.

Поступила в редакцию 08.11.2024

Одобрена после рецензирования 06.02.2025

Принята к опубликованию 13.02.2025