

Д. К. Хлопунова (науч. орд.) ^а, С. О. Шепилова (к.фарм.н., н.с.) ^б, Е. Э. Клен (д.фарм.н., доц., зав.каф.) ^а, И. Л. Никитина (д.м.н., проф.) ^б, Ф. А. Халиуллин (д.фарм.н., проф.) ^а

ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДА ИНФРАКРАСНОЙ СПЕКТРОСКОПИИ ДЛЯ АНАЛИЗА СТРУКТУРЫ 3,4,5-ЗАМЕЩЕННЫХ 1-(1,1-ДИОКСОТИЕТАНИЛ-3)-1Н-ПИРАЗОЛОВ

Башкирский государственный медицинский университет Минздрава России,

^а кафедра фармацевтической, аналитической и токсикологической химии;

*^б лаборатория поиска малых таргетных молекул; ^б кафедра фармакологии
450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3, e-mail: svetikshepilova@mail.ru*

D. K. Khlopunova, S. O. Shepilova, E. E. Klen, I. L. Nikitina, F. A. Khaliullin

APPLICATION OF INFRARED SPECTROSCOPY FOR THE ANALYSIS OF THE STRUCTURE OF 3,4,5-SUBSTITUTED 1-(1,1-DIOXOTHIETANYL-3)-1H-PYRAZOLES

Bashkir State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation

3, Lenina Str., 450008, Ufa, Russia; e-mail: svetikshepilova@mail.ru

Методом ИК-спектроскопии изучены спектральные характеристики ранее синтезированных 3,4,5-замещенных 1-(1,1-диоксотиетил-3)-1Н-пиразолов. Идентифицированные характеристические полосы поглощения структурных фрагментов упомянутых соединений подтверждают целесообразность использования ИК-спектроскопии для идентификации 3,4,5-замещенных 1-(1,1-диоксотиетил-3)-1Н-пиразолов и новых лекарственных кандидатов на их основе.

Ключевые слова: амины; 1,1-диоксотиетан; идентификация; ИК-спектроскопия; пиразол

The spectral characteristics of previously synthesized 3,4,5-substituted 1-(1,1-dioxothietanyl-3)-1H-pyrazoles were studied by infrared spectroscopy. The identified characteristic absorption bands of the structural fragments of the studied compounds confirm the expediency of using IR spectroscopy to identify 3,4,5-substituted 1-(1,1-dioxothietanyl-3)-1H-pyrazoles and new drug candidates based on them.

Key words: amines; 1,1-dioxothietane; identification; IR spectroscopy; pyrazole

Среди гетероциклических соединений особое значение имеет класс пиразолов, который является одним из наиболее исследуемых и применяемых в области разработки лекарственных средств ¹. Известны более 40 лекарственных препаратов на основе пиразола, среди которых нестероидный противовоспалительный препарат целекоксиб, антикоагулянт аписабан, нейролептик СДРРВ, анальгетик дифенамизол и ряд других ² (рис. 1).

Как известно ^{3, 4}, 5-аминозамещенные 3-бром-4-нитро-1Н-пиразолы обладают выраженной антидепрессивной активностью, не уступаю-

щей по эффективности эталонному препарату – амитриптилину, поэтому исследование структуры вышеупомянутых веществ современными инструментальными методами анализа для последующей разработки на их основе перспективных лекарственных кандидатов, является актуальным. Одним из ключевых методов, регламентированных ведущими фармакопеями, является ИК-спектроскопия ⁵.

Целью настоящего исследования является изучение спектральных характеристик и выявление характеристических полос поглощения в ИК-спектрах 3,4,5-замещенных 1-(1,1-диоксотиетил-3)-1Н-пиразолов для их идентификации.

Дата поступления 30.10.25

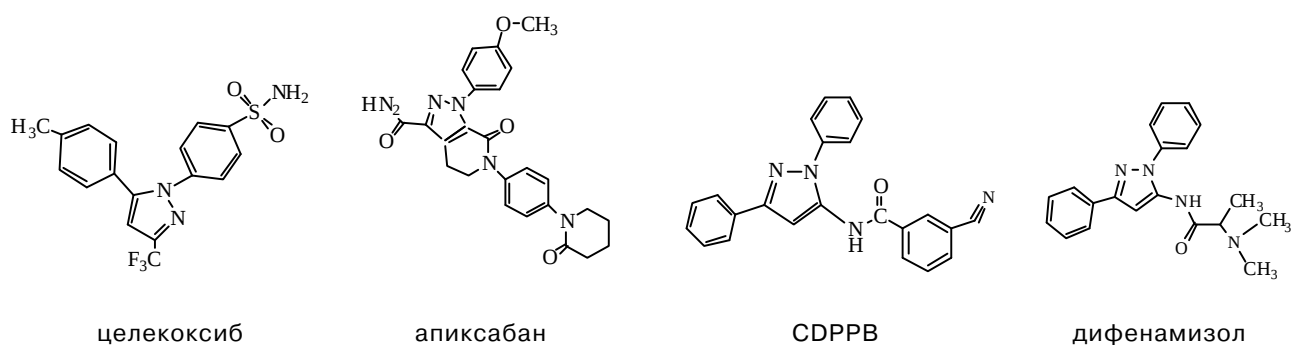


Рис. 1. Лекарственные средства на основе производных пиразола

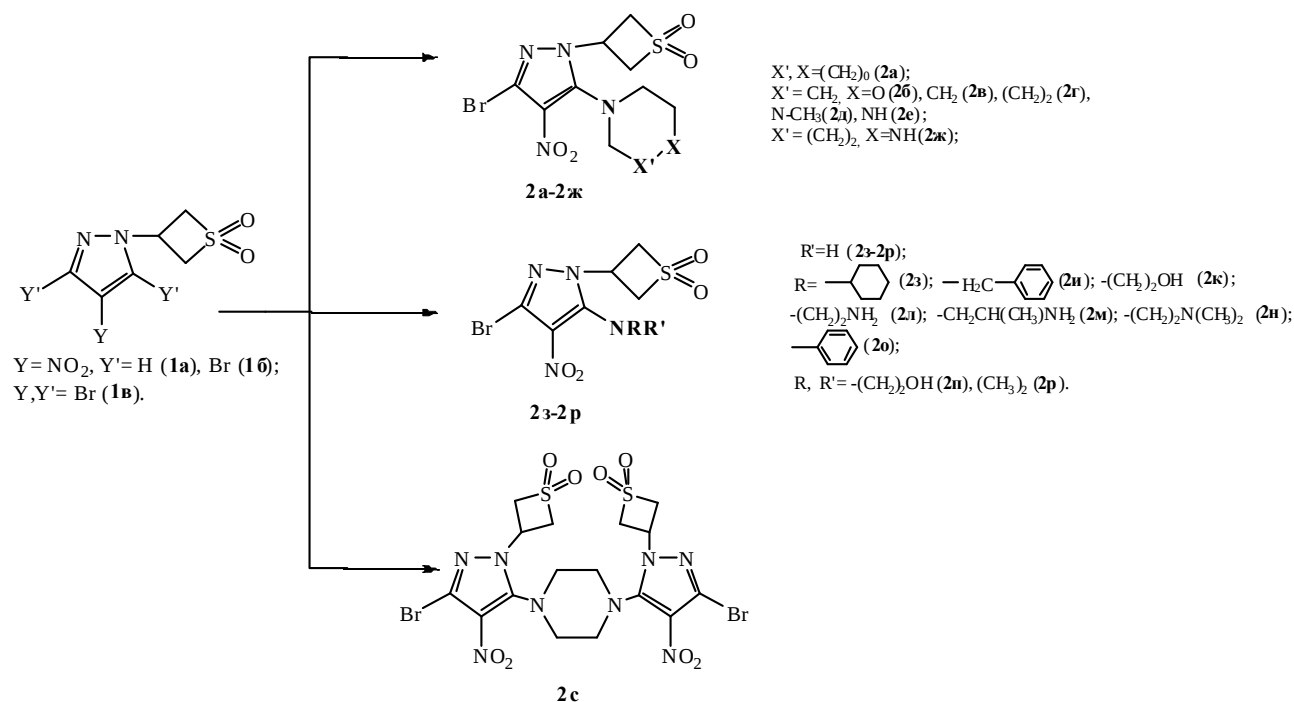


Рис. 2. Структура 3,5-замещенных 1-(1,1-диоксоэтилетил-3)-4-нитро-1H-пиразолов 1a-в, 2a-с

Материалы и методы исследования

В работе изучены 3,5-замещенные 1-(1,1-диоксоэтилетил-3)-4-нитропиразолы **1a-в**, **2a-с** (рис. 2), синтезированные нами ранее ^{6, 7}.

ИК-спектры были записаны на ИК-Фурье спектрометре «Инфракром ФТ-02, ЛЮМЭКС» (ООО «Люмэкс», г. Санкт-Петербург) в области 400-4000 см⁻¹. Образцы исследовались в виде таблеток с бромидом калия KBr по методике ⁸. Положения полос поглощения интерпретировали с привлечением литературных данных ^{9, 10}.

Результаты и их обсуждение

Целевые соединения были синтезированы в две стадии. На первой стадии окисление 3,4,5-замещенных 1-(тиетанил-3)-1H-пиразолов 10-кратным мольным избытком пероксида водорода по

методике ⁶ привело к образованию 1-(1,1-диоксоэтилетил-3) производных **1a-в**. На второй стадии взаимодействие соединения **1b** с алифатическими, гетероциклическими и ароматическими аминами позволило получить 5-аминозамещенные 3-бром-4-нитропиразолы **2a-с** ^{4, 7}.

Проведенный сравнительный анализ ИК-спектров соединений **1a-в** и **2a-с** показал, что, несмотря на их схожесть, обусловленную наличием пиразольного цикла и заместителей в положениях 3 и 4, между ними отмечаются существенные различия.

Так, наличие полос поглощения пиразольного цикла в ИК-спектрах (1361-1655 см⁻¹ для колебаний ν_{C=C/C=N} и 1215-1232 см⁻¹ для ν_{C-N}) подтверждает структуру всех синтезированных соединений. При этом наблюдается зависимость положения полос от электронных свойств заместителя в положении C₅, как, например, в слу-

Основные колебательные частоты (см^{-1}) в ИК-спектрах 3,4,5-замещенных 1-(1,1-диоксотетан-3-ил)-1Н-пиразолов 1а-в, 2а-с

Соед-е	ИК-спектр, ν , см^{-1} (таб. KBr)									
	C-S	C-Br	C-N _(пир)	C-N _(амин)	SO ₂	C=C, C=N	NO ₂	C-H _(алиф.)	C-H _(ароматич.)	NH
1а	757	-	1223	-	1133; 1305	1499; 1533	1314; 1413	2956-3158	-	-
1б	756	1022	1224	-	1141; 1326	1466; 1523	1326; 1403	2950-3041	-	-
1в	772	1025	1216	-	1142; 1314	1361; 1454; 1488	-	2930-3050	-	-
2а	750	1054	1224	1267	1144; 1327	1496; 1545	1341; 1438	2876-2996	3022	-
2б	747	1059	1222	1259	1147; 1317	1499; 1548	1332; 1434	2834-2942	2961-3066	-
2в	734	1051	1216	1259	1139; 1328	1541; 1547	1349; 1437	2860-2941	3002-3059	-
2г	766	1045	1223	1260	1134; 1319	1496; 1542	1332; 1437	2860-2930	3020-3060	-
2д	773	1049	1227	1267	1144; 1311	1422; 1505; 1551	1337; 1446	2722-2974	3031	-
2е	753	1042	1232	1264	1144; 1323	1494; 1545	1337; 1440	2838-2981	2991-3021	3238-3659
2ж	765	1045	1228	1254	1141; 1317	1496; 1561; 1655	1345; 1445	2843-2988	3002-3038	3348
2з	750	1047	1223	1266	1140; 1322	1483; 1559	1339; 1549	2859-2965	3021-3032	3307
2и	764	1053	1226	1260	1138; 1328	1529; 1554; 1581; 1594	1337; 1478	2953-2961	3034	3314
2к	735	1054	1223	1259	1140; 1319	1535; 1567; 1575	1344; 1481	2871-2957	3034-3059	3333
2л	756	1055	1226	1248	1138; 1318	1540; 1616	1318; 1480	2868-2960	2993-3058	3371-3428
2м	763	1060	1225	1247	1140; 1323	1519; 1619	1323; 1478	2876-3963	3017-3069	3170-3419
2н	761	1056	1223	1246	1143; 1323	1444; 1511; 1609; 1617	1328; 1480	2786-2896	2923-3007	3183-3316
2о	740	1054	1215	1274	1136; 1313	1530; 1575; 1593	1336; 1483	2879-2955	3024	3329
2п	750	1045	1228	1253	1138; 1327	1494; 1542; 1578	1327; 1447	2765-2994	3007-3053	-
2р	744	1057	1230	1246	1141; 1318	1451; 1486; 1596	1338; 1452	2809-2955	2996-3035	-
2с	757	1055	1225	1265	1141; 1323	1525; 1543; 1586	1323; 1440	2848-2995	3032	-

чае соединения **2ж** с гомопиперазиновым фрагментом полосы $\nu_{\text{C=C/C=N}}$ смещены в область 1496-1655 см^{-1} 5, 11.

Валентные колебания заместителей в положениях 3 и 4 пиразольного цикла служат отличительным признаком для соединений **1б, в** и **2а-с**: симметричные (ν_s) и асимметричные (ν_{as}) колебания NO_2 -группы для соединений **1б, в** регистрируются в областях 1314-1326 см^{-1} и 1403-1413 см^{-1} , тогда как для соединений **2а-с**, содержащих фрагмент амина, наблюдаются смещение ν_{as} колебаний в область 1434-1549 см^{-1} .

Общим для соединений **1а-в** и **2а-с** является наличие в ИК-спектрах интенсивных полос ва-

лентных колебаний: сульфонильной группы S(=O)_2 (ν_s 1136-1147 см^{-1} , ν_{as} 1305-1328 см^{-1} 12), связи C-Br (1022-1060 см^{-1} 7), а также смещенные в высокочастотную область полосы колебаний C-S (735-773 см^{-1}) по сравнению с титансодержащими 5-аминозамещенными 3-бром-4-нитропиразолами 13.

Таким образом, идентификация характерных полос поглощения для 3,4,5-замещенных 1-(1,1-диоксотетан-3-ил)-1Н-пиразолов доказывает целесообразность применения ИК-спектроскопии для подтверждения их подлинности.

Литература

1. Bansal N., Sathish E., Babu M. A., Bushi G., Gaidhane A. M., Singh T. G., Singh, D., Alasiri G., Fareed M., Kumar B. Pyrazole in drug development: A medicinal-chemistry based analysis of USFDA-approved drugs in last decade // *Molecular Diversity*.– 2025.– V.30.– Pp.197–220.
2. Li G., Cheng Y., Han C., Song C., Huang N., Du Y. Pyrazole-containing pharmaceuticals: target, pharmacological activity, and their SAR studies // *RSC Medicinal Chemistry*.– 2022.– V.13, №11.– Pp.1300-1321.
3. Патент №2817972 РФ. 5-Аминозамещенные 3-бром-4-нитро-1-(тиетан-3-ил)-1Н-пиразолы, проявляющие антидепрессивную активность / Клен Е. Э., Никитина И. Л., Шепилова С. О., Никитина Е. А., Халиуллин Ф. А., Павлов В. Н. // Б.И.– 2024.– №12.

References

1. Bansal N., Sathish E., Babu M. A., Bushi G., Gaidhane A. M., Singh T. G., Singh, D., Alasiri G., Fareed M., Kumar B. [Pyrazole in drug development: A medicinal-chemistry based analysis of USFDA-approved drugs in last decade]. *Molecular Diversity*, 2026, vol.30, pp.197-220.
2. Li G., Cheng Y., Han C., Song C., Huang N., Du Y. [Pyrazole-containing pharmaceuticals: target, pharmacological activity, and their SAR studies]. *RSC Medicinal Chemistry*, 2022, vol.13, no.11, pp.1300-1321.
3. Klen E.E., Nikitina I.L., Shepilova S.O., Nikitina E.A., Khaliullin F.A., Pavlov V.N. *5-Aminozameshennyye 3-brom-4-nitro-1-(tieta-3-il)-1N-pirazoly, proyavlyayushhie antidepressivnuyu aktivnost'* [5-Amino-substituted 3-bromo-4-nitro-1-(thietan-3-yl)-1H-pyrazoles exhibiting antidepressant activity]. Patent RF no.2817972, 2024.

4. Патент №2827025 РФ. 5-Аминозамещенные тиетансодержащие 3-бром-4-нитропиразолы с антидепрессивной активностью / Клен Е. Э., Никитина И. Л., Шепилова С. О., Никитина Е. А., Павлов В. Н., Самородов А. В., Халиуллин Ф. А. // Б.И. – 2024. – №26.
5. Наканиси К. Инфракрасные спектры и строение органических соединений. – М.: Мир, 1965. – 219 с.
6. Клен Е.Э., Макарова Н.Н., Халиуллин Ф.А., Шепилова С.О., Ишкинина А.Р., Байкова И.П. Реакции тиранов с NH-гетероциклами: II. С-бром/нитро-1-(тиетан-3-ил)пиразолы – удобные синтоны для получения замещенных 1-(тиетан-3-ил)пиразолов // ЖОрХ. – 2022. – Т.58, №9. – С.926-935.
7. Клен Е.Э., Никитина И.Л., Халиуллин Ф.А., Шепилова С.О., Никитина Е.А., Гайсина Г.Г., Уразбаев М.А., Самородов А.В., Павлов В.Н. Синтез и антидепрессивная активность 5-аминозамещенных 3-бром-1-(1,1-диоксотииетан-3-ил)-4-нитро-1Н-пиразолов // Химико-фармацевтический журнал. – 2023. – Т.57, №8. – С.33-40.
8. <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/1/1-2/1-2-1/1-2-1-1-metody-spektralnogo-analiza/spektrometriya-v-sredney-infrakrasnoy-oblasti>
9. Преч Э., Бюльманн Ф., Аффольтер К. Определение строения органических соединений. Таблицы спектральных данных. – М.: Мир; БИНОМ. Лаб. знаний, 2006. – 439 с.
10. Katritzky A.R. The infrared spectra of heteroaromatic compounds // Quarterly Reviews, Chemical Society. – 1959. – Т.13, №4. – С.353-373.
11. Katritzky A.R., Taylor P. J. Infrared spectroscopy of heterocycles // Physical Methods in Heterocyclic Chemistry. – 1971. – Pp.265-434.
12. Lesniak S., Kinart W. J., Lewkowski J. Thietanes and thietes: Monocyclic // Comprehensive Heterocyclic Chemistry III. – 2008. – Pp.389-428.
13. Шепилова С.О., Клен Е.Э., Халиуллин Ф.А. Исследование строения 5-аминозамещенных 3-бром-4-нитро-1-(тиетанил-3)-1Н-пиразолов методом ИК-спектроскопии // Баш. хим. ж. – 2022. – Т.29, №3. – С.40-43.
4. Klen E.E., Nikitina I.L., Shepilova S.O., Nikitina E.A., Pavlov V.N., Samorodov A.V., Khaliullin F.A. 5-Aminozameshchennyye tietansoderzhashhie 3-brom-4-nitropirazoly s antidepressivnoy aktivnost'yu [5-Amine-substituted thietane-containing 3-bromo-4-nitropyrzoles with antidepressant activity]. Patent RF no.2827025, 2024.
5. Nakanisi K. *Infrakrasnye spektry i stroenie organicheskikh soedineniy* [Infrared spectra and structure of organic compounds]. Moscow, Mir Publ., 1965, 219 p.
6. Klen E.E., Makarova N.N., Khaliullin F.A., Shepilova S.O., Ishkinina A.R., Baikova I.P. [Reactions of thiranes with NH heterocycles: II. C-bromo/nitro-1-(thietan-3-yl)pyrazoles as convenient synthons for substituted 1-(thietan-3-yl)pyrazoles]. *Russian Journal of Organic Chemistry*, 2022, vol.58, no.9, pp.1192-1199.
7. Klen E.E., Nikitina I.L., Khaliullin F.A., Shepilova S.O., Nikitina E.A., Gaisina G.G., Urazbaev M.A., Samorodov A.V., Pavlov V.N. [Synthesis and antidepressant activity of 5-amine-substituted 3-bromo-1-(1,1-dioxothietan-3-yl)-4-nitro-1H-pyrzoles]. *Pharmaceutical Chemistry Journal*, 2023, vol.57, no.8, pp.1202-1209..
8. <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/1/1-2/1-2-1/1-2-1-1-metody-spektralnogo-analiza/spektrometriya-v-sredney-infrakrasnoy-oblasti>
9. Prech E., Byul'mann F., Affol'ter K. *Opredeleyeniye stroyeniya organicheskikh soyedineniy. Tablitsy spektral'nykh dannyykh. Metody v khimii* [Determination of the structure of organic compounds. Spectral data tables. Methods in chemistry]. Moscow, Mir Publ., 439 p.
10. Katritzky A.R. [The infrared spectra of heteroaromatic compounds]. *Quarterly Reviews, Chemical Society*, 1959, vol.13, no.4, pp.353-373.
11. Katritzky A. R., Taylor P. J. [Infrared spectroscopy of heterocycles]. *Physical Methods in Heterocyclic Chemistry*, 1971, Pp.265-434.
12. Lesniak S., Kinart W. J., Lewkowski J. [Thietanes and thietes: Monocyclic]. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry III*, 2008, pp.389-428.
13. Shepilova S.O., Klen E.E., Khaliullin F.A. *Issledovaniye stroyeniya 5-aminozameshchennykh 3-brom-4-nitro-1-(tiyetanil-3)-1H-pirazolov metodom IK-spektroskopii* [Study of the structure of 5-amino-substituted 3-bromo-4-nitro-1-(thietanyl-3)-1H-pyrzoles by IR spectroscopy]. *Bashkirskii khimicheskii zhurnal* [Bashkir Chemical Journal], 2022, vol.29, no.3, pp.40-43.