

С. О. Шепилова (асп.), Е. Э. Клен (д.фарм.н., доц., зав.каф.), Ф. А. Халиуллин (д.фарм.н., проф.)

ИССЛЕДОВАНИЕ СТРОЕНИЯ 5-АМИНОЗАМЕЩЕННЫХ 3-БРОМ-4-НИТРО-1-(ТИЕТАНИЛ-3)-1Н-ПИРАЗОЛОВ МЕТОДОМ ИК-СПЕКТРОСКОПИИ

Башкирский государственный медицинский университет Минздрава России,
кафедра фармацевтической химии с курсами аналитической и токсикологической химии
450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3; e-mail.ru: svetikshepilova@mail.ru

S. O. Shepilova, E. E. Klen, F. A. Khaliullin

INVESTIGATION OF THE STRUCTURE OF 5-AMINO SUBSTITUTED 3-BROMO-4-NITRO-1- (THIETANYL-3)-1H-PYRAZOLES BY IR SPECTROSCOPY

Bashkir State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation
3, Lenina Str., 450008, Ufa, Russia; e-mail.ru: svetikshepilova@mail.ru

Среди синтезированных ранее 5-аминозамещенных 3-бром-4-нитро-1-(тиетанил-3)-1Н-пиразолов выявлены перспективные соединения с антиагрегантной активностью. Для разработки на их основе перспективных лекарственных кандидатов проведено исследование структурных особенностей соединений методом инфракрасной спектроскопии (ИК). В ИК-спектрах 5-аминозамещенных 3-бром-4-нитро-1-(тиетанил-3)-1Н-пиразолов определены основные полосы поглощения, характерные для пиразольного и тиетанового циклов, а также полосы поглощения заместителей. Полученные данные представляют интерес для идентификации 5-аминозамещенных тиетанилпиразолов.

Ключевые слова: амины; идентификация; пиразол; ИК-спектроскопия; тиетан.

Among the previously synthesized 5-amino-substituted 3-bromo-4-nitro-1-(thietanyl-3)-1H-pyrazoles, promising compounds with antiaggregant activity were identified. To develop promising drug candidates on their basis, a study of the structural features of substances by infrared spectroscopy (IR) was carried out. In the IR spectra of 5-amino-substituted 3-bromo-4-nitro-1-(thietanyl-3)-1H-pyrazoles, the main absorption bands characteristic of the pyrazole and thietane rings, as well as the absorption bands of the substituents, were determined. The obtained IR spectroscopy data are of interest for the identification of 5-amino-substituted thietanylpyrazoles.

Key words: amines; identification; IR spectroscopy; pyrazole; thietane.

Производные пиразола представляют значительный интерес в качестве объектов для поиска новых биологически активных веществ, поскольку они обладают широким спектром биологической активности. Пиразол входит в структуру лекарственных средств, проявляющих антикоагулянтную ¹, противовоспалительную ², антибактериальную ³ и противоопухолевую активности ⁴, а также применяющихся для лечения болезни Альцгеймера ⁵ (рис.1).

В продолжение исследований по поиску новых биологически активных веществ среди тиетанилазолов, нами синтезированы 5-аминозамещенные 3-бром-4-нитро-1-(тиетанил-3)-1Н-пи-

разолы (**1a-n**), среди которых выявлены соединения с антиагрегантной активностью ⁶. Для разработки на их основе перспективных лекарственных кандидатов требуется исследование структуры вещества с использованием современных инструментальных физико-химических методов анализа, к которым относится инфракрасная спектроскопия (ИК), которая включена во все ведущие фармакопей ⁷.

Целью данной работы является анализ ИК-спектров новых биологически активных 5-аминозамещенных 3-бром-4-нитро-1-(тиетанил-3)-1Н-пиразолов **1a-n** для разработки методов определения их подлинности.

Дата поступления 24.06.22

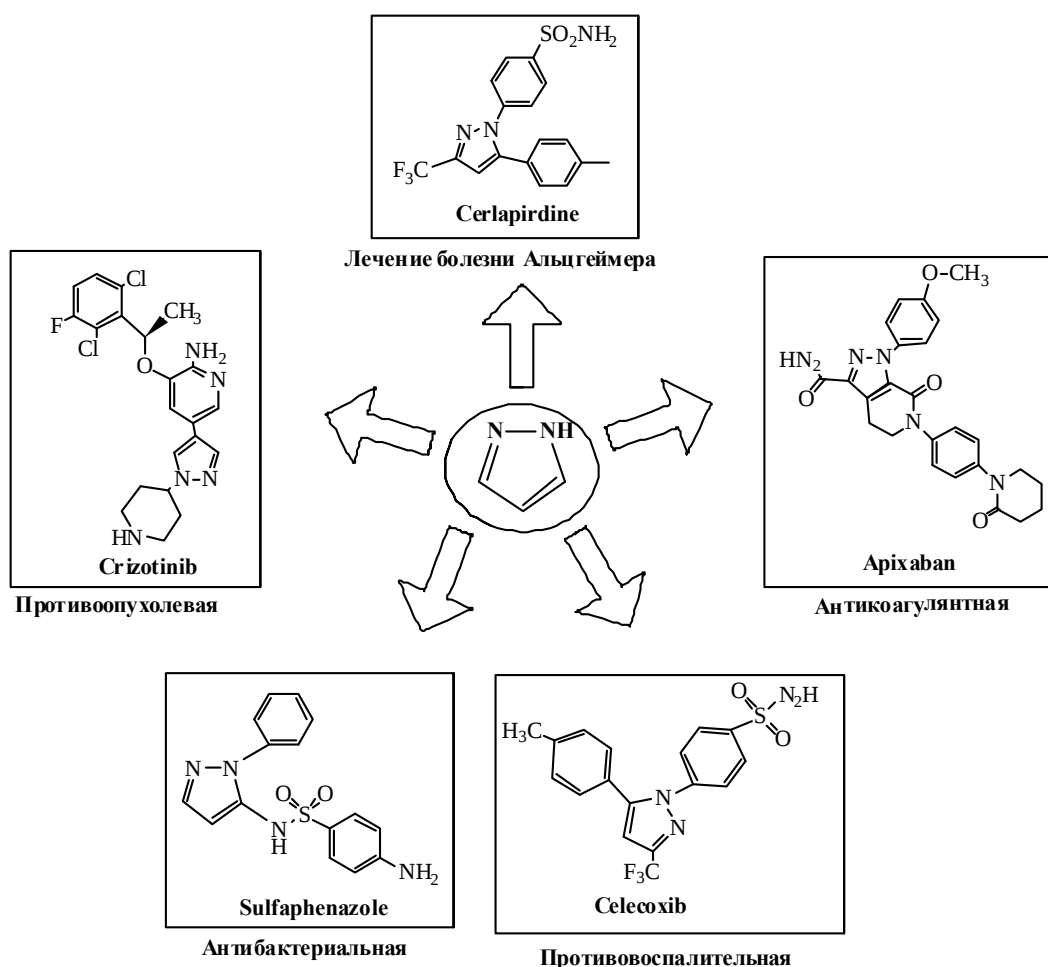


Рис.1. Лекарственные средства, являющиеся производными пиразола

Материалы и методы

Объектами исследования являются 5-аминозамещенные 3-бром-4-нитро-1-(тиетанил-3)-1Н-пиразолы **1a-n** (рис. 2), синтезированные в результате взаимодействия 3,5-дибром-4-нитро-1-(тиетанил-3)-1Н-пиразола с 3-кратным мольным избытком алифатических, гетероциклических и ароматических аминов по методике, описанной в работе ⁶. Строение полученных 5-аминозамещенных 3-бром-4-нитро-1-(тиетанил-3)-1Н-пиразолов **1a-n** подтверждено данными ИК-спектроскопии (табл. 1).

Регистрацию ИК-спектров проводили на спектрометре Инфралюм ФТ-02 в таблетках с KBr в интервале 400-4000 см⁻¹ с разрешением 4 см⁻¹. Вещество (2 мг), предназначенное для испытания, растирали с 150–200 мг тщательно измельченного и высушенного бромида калия, добиваясь необходимой однородности, и прессовали в диск в течение 2–5 мин. Отнесение полос поглощения в ИК-спектре осуществлялось в соответствии с литературными данными ^{8,9}.

Результаты и их обсуждение

В ИК спектрах соединений **1a-n** можно выделить несколько групп полос поглощения, принадлежащих пиразольному и тиетановому циклам, и заместителям: 4-нитрогруппе, бром в положении С³ и фрагменту амина по положению С⁵.

Согласно литературным данным, в молекуле незамещенного пиразола валентные колебания пиразольного цикла регистрируются при 1552 см⁻¹ (C=C) и 1646 см⁻¹ (C=N) ¹⁰, тогда как в случае 5-аминопроизводных положение полос поглощения смещается в низкочастотную область и наблюдается около 1495-1520 см⁻¹ и 1560 см⁻¹ ⁹. В спектрах соединений **1a-n** интенсивные полосы поглощения валентных колебаний связей C=N и C=C пиразольного цикла регистрируются в диапазоне 1489-1621 см⁻¹. Следует отметить, что положение полос зависит от природы амина в положении С⁵. Так, для пиразолов **1a-f,n**, содержащих вторичные гетероциклические амины и диэтиламин, полосы поглощения валентных колебаний C=N, C=C-связей регистрируются в интервале 1489-1548 см⁻¹. В случае остатков первичных аминов соединений

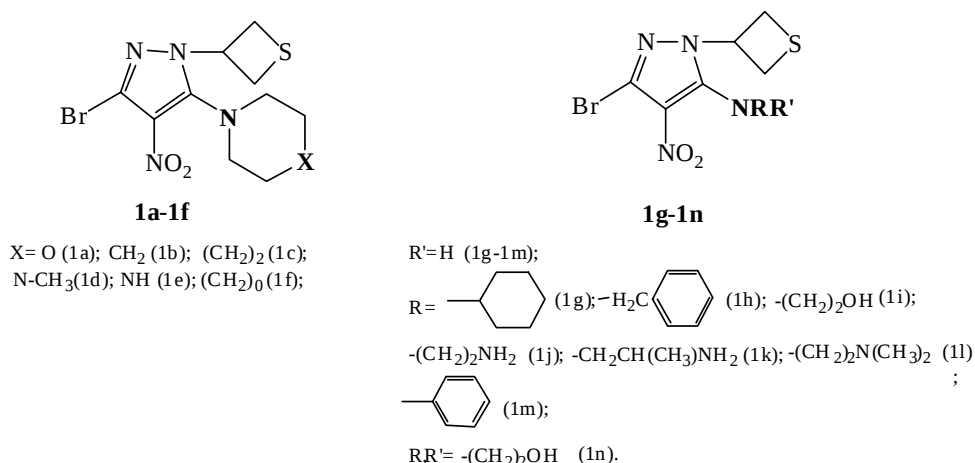


Рис. 2. Структуры 5-аминозамещенных 3-бром-4-нитро-1-(тиетанил-3)-1H-пиразолов 1a-n

Таблица 1

Основные колебательные частоты (см⁻¹) в ИК-спектрах
5-аминозамещенных 3-бром-4-нитро-1-(тиетанил-3)-1H-пиразолов 1a-n

Соединение	ИК-спектр, ν, см ⁻¹ (таб. KBr)								
	S(CH ₂) ₂	C-Br	C-N	C=C, C=N	NO ₂	CH	NH	OH	C-O
1a	662	1026	832; 1257	1494; 1540	1345; 1427	2857 - 2970	-	-	-
1b	662	1043	832; 1251	1495; 1538	1334; 1427	2802 - 2973	-	-	-
1c	662	1036	836; 1258	1493; 1541	1342; 1431	2822 - 2987	-	-	-
1d	662	1047	832; 1254	1497; 1541	1345; 1433	2702 - 2800	-	-	-
1e	662	1025	836; 1251	1493; 1536	1343; 1426	2790 - 2977	-	-	-
1f	662	1047	833; 1257	1493; 1548	1337; 1435	2819 - 3000	-	-	-
1g	653	1041	836; 1239	1527; 1591	1329; 1479	2828 - 2977	3325	-	-
1h	651	1061	839; 1236	1533; 1603	1329; 1479	2819 - 3000	3331	-	-
1i	670	1044	832; 1234	1525; 1603	1328; 1475	2873 - 3024	3262	3536	1166
1j	679	1041	833; 1234	1508; 1621	1328; 1475	2858 - 2946	3262 - 3429	-	-
1k	656	1041	824; 1228	1500; 1606	1321; 1474	2836 - 2981	3380	-	-
1l	679	1030	836; 1248	1508; 1603	1333; 1473	2702 - 2800	3263	-	-
1m	651	1033	836; 1246	1407; 1508; 1569	1329; 1474	2936 - 3045	3286	-	-
1n	667	1038	837; 1335	1489; 1547	1353; 1442	2869 - 3028	-	3413	1171

1g-m поглощение смещается в область высоких частот примерно на 40 см⁻¹.

Присутствие в ИК-спектрах соединений **1a-n** слабых низкочастотных полос поглощения валентных колебаний S(CH₂)₂-группы в интервале 651-679 см⁻¹ подтверждает наличие тиетанового цикла ¹¹.

Характерными полосами поглощения для соединений **1a-n** являются полосы поглощения за-

местителей. Валентные колебания NO₂-группы регистрируются в интервалах 1321-1353 см⁻¹ (симметричные), 1426-1479 см⁻¹ (антисимметричные) и 824-839 см⁻¹ (νC-N). Валентные колебания C-Br-связи наблюдаются в интервале 1025-1061 см⁻¹ ⁸.

К полосам поглощения фрагмента амина по положению C⁵ в ИК-спектрах соединений **1g-m** можно отнести полосу поглощения колебаний

$\nu\text{C}-\text{N}$ -связи в интервале $1228-1258\text{ см}^{-1}$. В области $3262-3429\text{ см}^{-1}$ регистрируются валентные колебания NH -группы вторичных алифатических и ароматических аминов.

Для соединений **1i,n**, содержащих фрагмент этаноламина, в ИК-спектрах полосы поглощения гидроксильной группы наблюдаются около $3413-3536\text{ см}^{-1}$, а валентные колебания $\text{C}-\text{O}$ группы – около $1166-1171\text{ см}^{-1}$.

Таким образом, с помощью метода ИК-спектроскопии определены основные полосы поглощения для 5-аминозамещенных 3-бром-4-нитро-1-(тиетанил-3)-1H-пиразолов, характерные для пиразольного, тиетанового циклов, а также полосы поглощения заместителей. Установлено, что ИК-спектрометрия может быть использована для подтверждения подлинности и для установления структуры молекулы при идентификации 5-аминозамещенных тиетанилпиразолов **1a-n**.

Литература

1. Siddiqui M. U., Scalzitti D., Naeem Z. Apixaban in comparison to warfarin for stroke prevention in nonvalvular atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis of observational Studies // *Cardiology Research and Practice*. – 2019. – V.2019. – Pp.1-7.
2. Isiordia-Espinoza M. A., Franco-Gonzalez M. A., Alonso-Castro A. J., Franco-de la Torre L. Analgesic effectiveness and safety of celecoxib versus non-opioid active controls after third molar surgery: A meta-analytical evaluation // *J. Stomatol. Oral Maxillofac. Surg.* – 2022. – V.123, №3. – Pp.e1-e9.
3. Chen H., Wang B., Li P., Yan H., Li G., Huang H., Lu Y. The optimization and characterization of functionalized sulfonamides derived from sulfaphenazole against mycobacterium tuberculosis with reduced CYP 2C9 inhibition // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2021. – V.40. – Pp.1-6.
4. Heigener D. F., Reck M. Crizotinib // *Recent results in cancer research. Fortschritte der Krebsforschung. Progres dans les recherches sur le cancer*. – 2018. – V.211. – Pp.57-65.
5. Lalut J., Karila D., Dallemagne P., Rochais C. Modulating 5-HT4 and 5-HT6 receptors in Alzheimer's disease treatment // *Future Medicinal Chemistry*. – 2017. – V.9, №8. – Pp.781-795.
6. Халиуллин Ф. А., Клен Е. Э., Павлов В. Н., Самородов А. В., Шепилова С. О., Макарова Н. Н., Нурланова С. Н., Абзалилов Т. А. Синтез и биологическая активность 5-алкокси 5-аминозамещенных 3-бром-4-нитро-1-(тиетан-3-ил)-1H-пиразолов // *Хим.-фарм. журн.* – 2022. – Т.56, №3. – С.316-320.
7. Arzamastsev A. P., Sadchikova N. P., Titova A. V. Current state of IR spectroscopy applied to pharmaceutical analysis // *Pharm. Chem. J.* – 2008. – V.42, №8. – Pp.466-470.
8. Преч Э., Бюльманн Ф., Аффольтер К. Определение строения органических соединений. Таблицы спектральных данных. – М.: Мир, БИНОМ. Лаб. знаний, 2006. – 439 с.
9. Katritzky A. R., Taylor P. J. Infrared spectroscopy of heterocycles // *Physical Methods in Heterocyclic Chemistry*. – 1971. – Pp.265-434.
10. Khan I. M., Alam K., Afshan M., Shakya S., Islam M. Thermodynamic and structural studies of newly prepared CT complex between pyrazole as a donor and salicylic acid as acceptor at various temperatures in ethanol // *J. Mol. Struct.* – 2020. – V.1206. – Pp.1-10.
11. Lesniak S., Kinart W. J., Lewkowski J. Thietanes and Thietes: Monocyclic // *Comprehensive Heterocyclic Chemistry III*. – 2008. – Pp.389-428.

References

1. Siddiqui M. U., Scalzitti D., Naeem Z. [Apixaban in comparison to warfarin for stroke prevention in nonvalvular atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of observational studies]. *Cardiology Research and Practice*, 2019, vol.2019, pp.1-7.
2. Isiordia-Espinoza M. A., Franco-Gonzalez M. A., Alonso-Castro A. J. [Analgesic effectiveness and safety of celecoxib versus non-opioid active controls after third molar surgery: A meta-analytical evaluation]. *J. Stomatol. Oral Maxillofac. Surg.*, 2022, vol.123, no.3, pp.e1-e9.
3. Chen H., Wang B., Li P., Yan H., Li G., Huang H., Lu Y. [The optimization and characterization of functionalized sulfonamides derived from sulfaphenazole against Mycobacterium tuberculosis with reduced CYP 2C9 inhibition]. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2021, vol.40, pp.1-6.
4. Heigener D. F., Reck M. [Crizotinib]. *Recent results in cancer research. Fortschritte der Krebsforschung. Progres dans les recherches sur le cancer*, 2018, vol.211, pp.57-65.
5. Lalut J., Karila D., Dallemagne P., Rochais C. [Modulating 5-HT4 and 5-HT6 receptors in Alzheimer's disease treatment]. *Future Medicinal Chemistry*, 2017, vol.9, no.8, pp.781-795.
6. Khaliullin F. A., Klen E. E., Pavlov V. N., Samorodov A. V., Shepilova S. O., Makarova N. N., Nurlanova S. N., Abzalilov T. N. [Synthesis and Biological Activity of 5-alkoxy- and 5-amino-substituted 3-bromo-4-nitro-1-(thietan-3-yl)-1H-pyrazoles]. *Pharmaceutical Chemistry Journal*, 2022, vol.56, no.3, pp.316-320.
7. Arzamastsev A. P., Sadchikova N. P., Titova A. V. [Current state of IR spectroscopy applied to pharmaceutical analysis]. *Pharmaceutical Chemistry Journal*, 2008, vol.42, no.8, pp.466-470.
8. Presch E., Bulmann F., Affolter K. *Opredelenie stroeniya organicheskikh soedineniy. Tablitsy spektral'nykh dannykh* [Structure determination of organic compounds. Tables of spectral data]. Moscow, Mir, BINOM Publ., 2006, 439 p.
9. Katritzky A. R., Taylor P. J. [Infrared Spectroscopy of Heterocycles]. *Physical Methods in Heterocyclic Chemistry*, 1971, pp.265-434.
10. Khan I. M., Alam K., Afshan M., Shakya S., Islam M. [Thermodynamic and structural studies of newly prepared CT complex between pyrazole as a donor and salicylic acid as acceptor at various temperatures in ethanol]. *J. Mol. Struct.*, 2020, vol.1206, pp.1-10.
11. Lesniak S., Kinart W. J., Lewkowski J. [Thietanes and Thietes: Monocyclic]. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry III*, 2008, pp.389-428.