

Journal of Siberian Federal University. Chemistry 2 (2019 12) 240-247

~ ~ ~

УДК 547.773+66.095.115

Synthesis of Sulphanylamides from New Derivatives of Aminopyrazoles

**Ilya G. Povarov, Viktor V. Efimov,
Alexey V. Lyubyashkin, Anna S. Kositsyna,
Georgy A. Suboch and Mikhail S. Tovbis***

*Reshetnev Siberian State University of Science and Technology
31 Krasnoyarsky Rabochy, Krasnoyarsk, 660037, Russia*

Received 23.12.2018, received in revised form 29.12.2018, accepted 01.04.2019

For the newly synthesized 3-aryl-5-methoxymethyl-4-amino-1H-pyrazoles the sulfonylation reaction of the amino group by p-acetamidobenzenesulfonyl chloride was carried out. As a result, sulfanilamide derivatives of substituted aminopyrazoles identified using NMR¹H, IR spectroscopy and mass spectrometry were obtained for the first time.

Keywords: Pyrazole, aminopyrazole, sulfonamide, sulfonylation, NMR¹H, IR spectroscopy, mass spectrometry.

Citation: Povarov I.G., Efimov V.V., Lyubyashkin A.V., Kositsyna A.S., Suboch G.A., Tovbis M.S. Synthesis of sulphanylamides from new derivatives of aminopyrazoles, J. Sib. Fed. Univ. Chem., 2019, 12(2), 240-247. DOI: 10.17516/1998-2836-0122.

© Siberian Federal University. All rights reserved

* Corresponding author E-mail address: povarov_i@mail.ru, tovbis@bk.ru

Получение сульфаниламидов на основе новых производных аминопиразолов

**И.Г. Поваров, В.В. Ефимов, А.В. Любяшкин,
А.С. Косицына, Г.А. Субоч, М.С. Товбис**
*Сибирский государственный университет науки
и технологий им. академика М.Ф. Решетнева
Россия, 660037, Красноярск,
пр. имени газеты «Красноярский рабочий», 31*

*Для недавно синтезированных 3-арил-5-метоксиметил-4-амино-1H-пиразолов проведена реакция сульфонилирования по аминогруппе *n*-ацетамидобензолсульфохлоридом. В результате впервые получены сульфаниламидные производные замещенных аминопиразолов, идентифицированные с использованием ИК-, ЯМР¹H-спектроскопии и масс-спектрометрии.*

Ключевые слова: Пиразол, аминопиразол, сульфаниламид, сульфонилирование, ЯМР¹H-, ИК-спектроскопия, масс-спектрометрия.

Введение

Сульфаниламидные препараты являются основными лекарственными средствами, позволившими впервые проводить успешную профилактику и лечение разнообразных бактериальных инфекций [1-3]. В настоящее время синтезировано множество новых сульфаниламидных лекарственных веществ, однако из-за привыкания микроорганизмов к их действию постоянно приходится применять все новые и новые препараты. Следовательно, синтез новых веществ подобного строения – актуальная задача.

На кафедре органической химии и технологии органических веществ СибГУ им. Решетнева ранее был синтезирован ряд аминопиразолов с арильными, алкоксильными и алкильными заместителями [4] и доказана их фармакологическая активность [5].

Настоящая статья посвящена синтезу ранее неизвестных сульфаниламидных производных аминопиразолов, обладающих потенциальной биологической активностью. Для этого нами были синтезированы аминопиразолы с различными заместителями и после обработки *n*-ацетамидобензолсульфохлоридом были впервые выделены сульфаниламидные производные аминопиразолов, доказано их строение с использованием современных физических методов анализа.

Результаты и их обсуждение

Недавно были синтезированы нитрозопиразолы 2 (рис. 1) по реакции циклоароматизации изонитрозо-β-дикетонов с общей формулой 1 с гидразингидратом в минимальном объеме спиртового раствора; при восстановлении нитрозопиразолов 2 гидразингидратом в хлористом метиле на катализаторе Pd/C получили соответствующие аминопроизводные 3 [4].

В настоящей работе мы провели реакцию сульфонилирования аминопиразолов 3a-d и получили сульфаниламидные производные 4a-d с выходами от 55-79 % в виде белых либо светло-бежевых кристаллов с высокими температурами плавления. Строение синтезированных веществ доказывали с помощью ИК-, ЯМР¹H-спектров и масс-спектрометрии. В ИК-спектрах всех соединений присутствовали валентные колебания S=O-связей сульфонамидных групп в области 1153-1163 см⁻¹. В масс-спектрах соединений (4a-d) имелись сигналы, соответствующие молекулярному иону [M]⁺ и ионам [M+1]⁺, [M+2]⁺, соотношение которых подтверждает состав, соответствующий рассчитанному. Ниже приведена вероятная схема фрагментации молекул

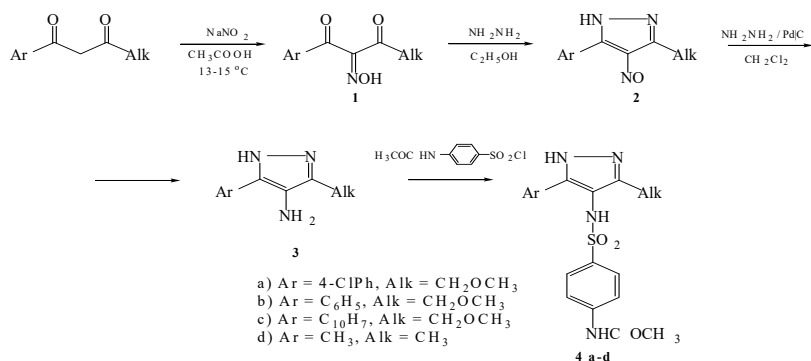


Рис. 1. Схема получения сульфонилированных производных аминопиразолов

Fig. 1. Scheme for obtaining sulfonyl derivatives of aminopyrazoles

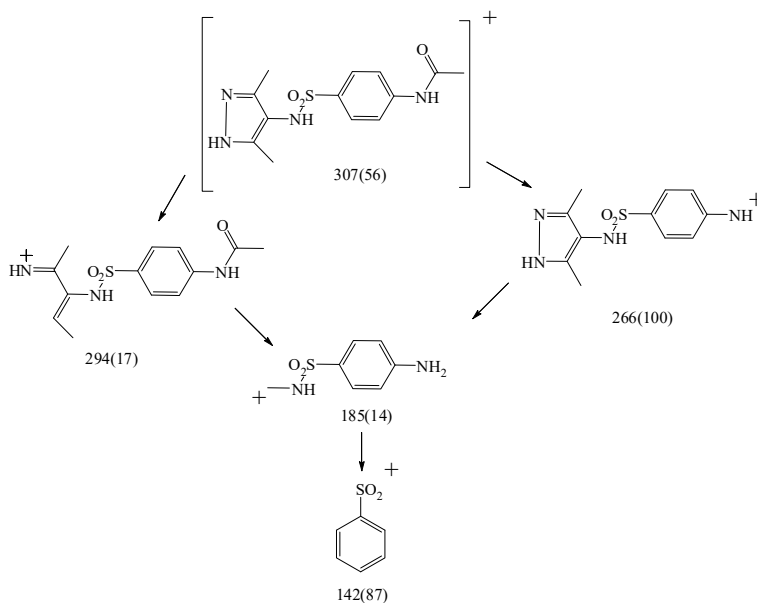


Рис. 2. Схема фрагментационного распада N-(4-(N-(3,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)сульфамойл)фенил)ацетамида (4d)

Fig. 2. Scheme of the fragmentation decomposition of N-(4-(N-(3,5-dimethyl-1H-pyrazol-4-yl)sulfamoyl)phenyl)acetamide (4d)

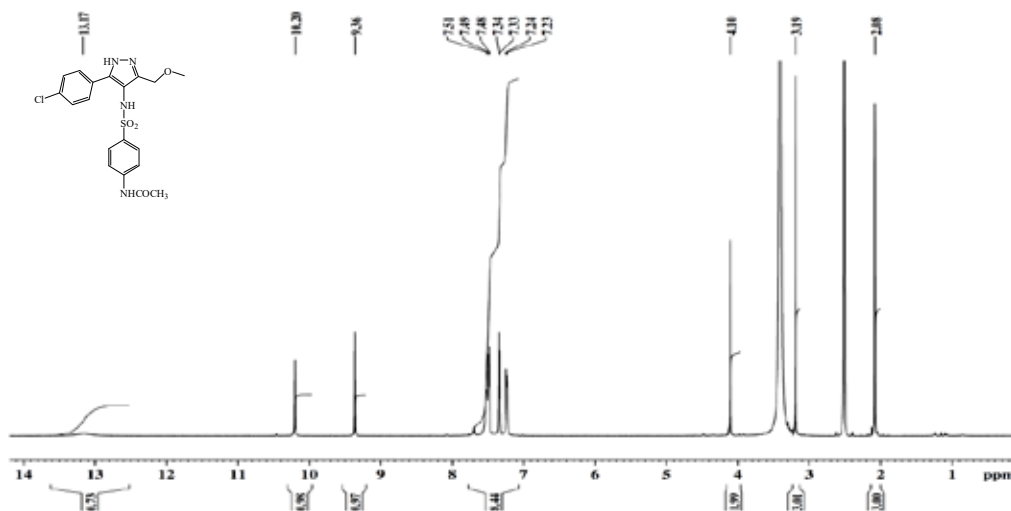


Рис. 3. ЯМР¹H-спектр N-(4-(N-(5-(4-хлорфенил)-3-(метоксиметил)-1H-пиразол-4-ил)сульфамоил)фенил)ацетамида

Fig. 3. NMR¹H-spectrum of N-(4-(N-(5-(4-chlorophenyl)-3-(methoxymethyl)-1H-pyrazol-4-yl)sulfaoyl)phenyl)acetamide

соединения (4d) в результате ионизации электроспреем при применении метода ВЭЖХ-МС [6, 7]. Для соединений (4a,b) картина выглядела аналогично.

Важнейшая информация была получена по итогам записи и анализа ЯМР¹H-спектров. Так, в ЯМР¹H-спектре N-(4-(N-(5-(4-хлорфенил)-3-(метоксиметил)-1H-пиразол-4-ил)сульфамоил)фенил)ацетамида, приведенного на рис. 3, присутствует сигнал в области 2.08 м.д., соответствующий протонам метильной группы в составе ацетильного заместителя. Протоны метоксиметильного заместителя представлены двумя синглетами с хим. сдвигами 3.19 м.д. для метильной и 4.10 м.д. для метиленовой групп. В области от 7.23 до 7.51 м.д. регистрируется мультиплет, принадлежащий протонам двух замещенных фенильных колец. Синглет с хим. сдвигом 9.36 м.д. принадлежит атому водорода ацетамидного заместителя, а синглет в области 10.20 м.д. – протону сульфамидной группы. В области слабого поля наблюдается синглет в области 13.17 м.д. – сигнал протона пиразольного кольца.

В ЯМР¹H-спектре N-(4-(N-(3-(метоксиметил)-5-фенил-1H-пиразол-4-ил)сульфамоил)фенил)ацетамида на рис. 4 протоны метильной группы ацетамидного фрагмента представлены в виде синглета с хим. сдвигом 2.08 м.д. Сигналы в виде синглетов с хим. сдвигами 3.17 и 4.05 м.д. соответствуют метильной и метиленовой группам в составе метоксиметильного заместителя. В области 7.23-7.53 м.д. находится мультиплет ароматических протонов. Синглет в области 9.33 – протон ацетамидной группы. Атом водорода сульфамидного фрагмента дает синглет с хим. сдвигом 10.19 м.д., а протон пиразольного кольца представлен синглетом в области 13.07 м.д.

В ЯМР¹H-спектре N-(4-(N-(3-(метоксиметил)-5-(нафталин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)сульфамоил)фенил)ацетамида на рис. 5 в области 1.99 м.д. присутствует сигнал в виде синглета, соответствующий протонам метильной группы в составе ацетамидного заместителя. Синглет в области 3.23 м.д. принадлежит протонам метильной группы, а синглет с хим. сдвигом

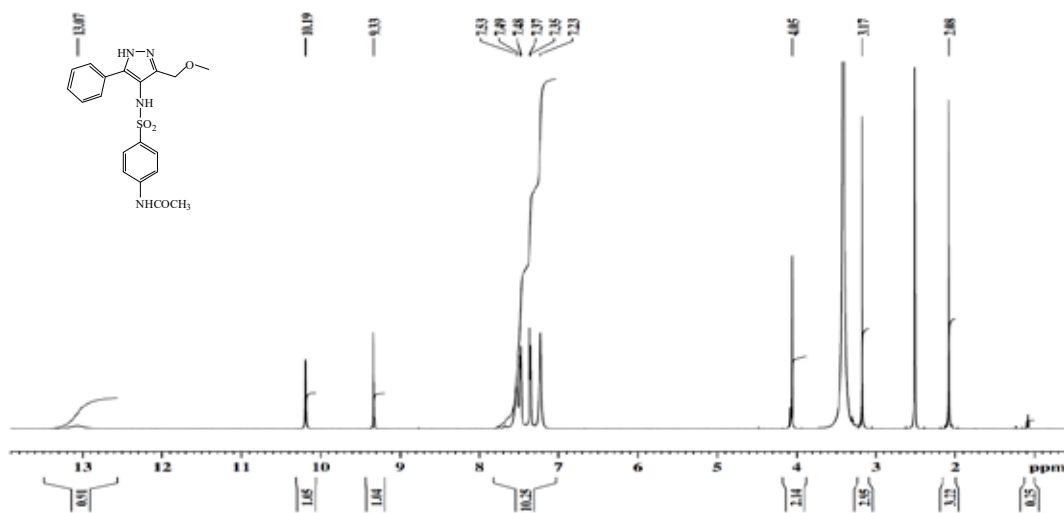


Рис. 4. ЯМР¹H-спектр N-(4-(N-(3-(метоксиметил)-5-фенил-1H-пиразол-4-ил)сульфоил)фенил)ацетамида

Fig. 4. NMR¹H spectrum of N-(4-(N-(3-(methoxymethyl)-5-phenyl-1H-pyrazole-4-yl)sulfamoyl)phenyl)acetamide

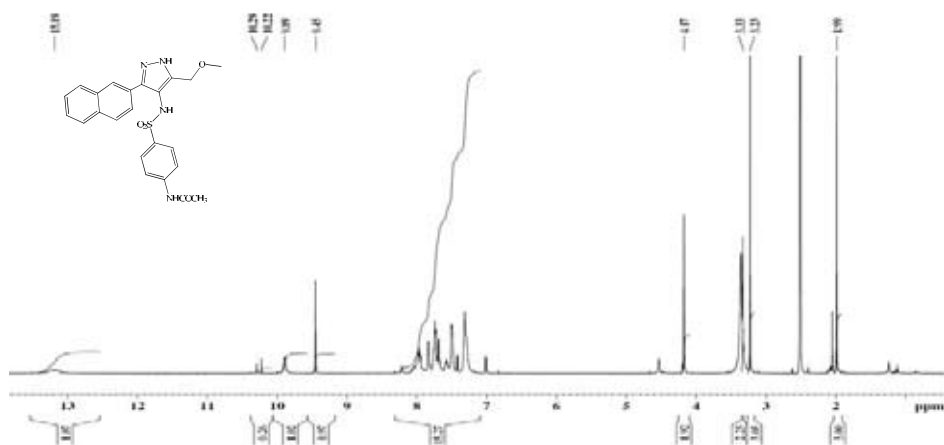


Рис. 5. ЯМР¹H-спектр N-(4-(N-(3-(метоксиметил)-5-(нафталин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)сульфоил)фенил)ацетамида

Fig. 5. NMR¹H spectrum N-(4-(N-(3-(methoxymethyl)-5-(naphthalen-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)sulfamoyl)phenyl)acetamide

4.17 м.д. – протонам метиленовой группы в составе метоксиметильного заместителя. Протоны ароматических колец дают мультиплет в области от 7.4 до 8.3 м.д. Сигнал в виде синглета в области 9.45 м.д. соответствует протону ацетамидной группы. Атом водорода сульфамидного фрагмента соответствует синглету в области 9.89 м.д. В области слабого поля (13.19 м.д.) расположен синглет, характерный для атома водорода пиразольного кольца.

ЯМР¹H-спектр N-(4-(N-(3,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)сульфоил)фенил)ацетамида приведен на рис. 6. В области сильного поля в спектре отчетливо видны два сигнала в виде синглетов с хим. сдвигами 1.86 и 2.09 м.д., первый из которых соответствует шести протонам двух

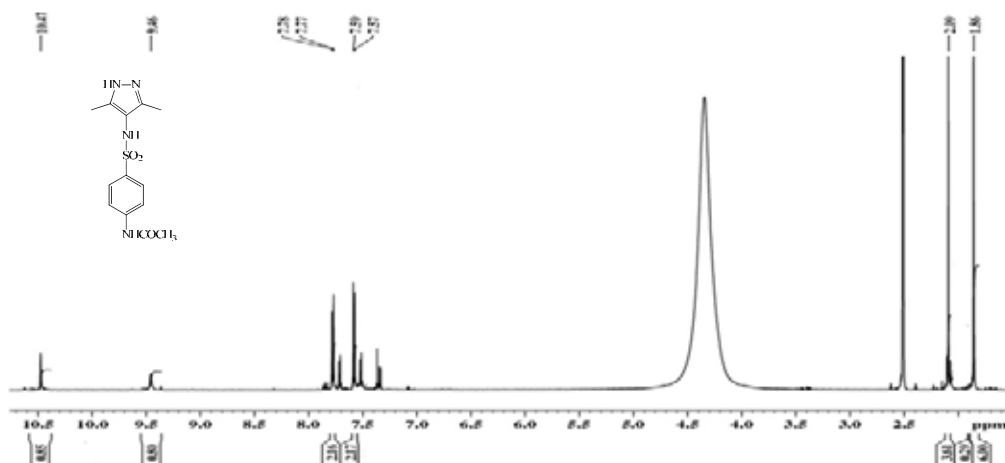


Рис. 6. ЯМР¹H-спектр N-(4-(N-(3,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)сульфамоил)фенил)ацетамида

Fig. 6. NMR¹H spectrum of N-(4-(N-(3,5-dimethyl-1H-pyrazol-4-yl)sulfamoyl)phenyl)acetamide

метильных групп при пиразольном кольце, второй – протонам метильной группы ацетамидного заместителя. Протоны ароматического кольца представлены двумя дублетами в области 7.57-7.59 и 7.77-7.78 м.д. Сигнал в области 9.46 м.д. в виде синглета принадлежит протону при атоме азота ацетамидной группы. Протон, связанный с атомом азота при сульфамидной группе, представлен в области слабого поля в виде синглета 10.47 м.д.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР регистрировали на приборе Bruker Avance III 600 MHz Центра коллективного пользования Красноярского научного центра СО РАН.

Запись масс-спектров проводилась на приборе Shimadzu LC/MS-2020 с колонкой RAPTOR ARC-18 100. Хроматографирование проводили в изократическом режиме при температуре 35 °С в термостатируемой колонке. Масс-спектры получали прямым вводом образца и элюата, подаваемого хроматографом со скоростью 0,001 см³/мин, с ионизацией на электронапылителем источнике (ESI). Были выбраны следующие условия масс-детектирования: положительная и отрицательная поляризации, напряжение электроспрея 6 кВ, потенциал декластеризации и потенциал ввода – 60В при давлении газа завесы 5,0 л/мин и газа распыления 5,0 л/мин [6, 7]. Диапазон сканирования составлял 20-500 Да.

ИК-спектры получены на ИК-микроскопе SpecTRA TECH InspectIR на базе ИК-Фурье-спектрофотометра Impact 400. Пробу вещества помещали на позолоченную пластину, раскатывали роликовым ножом, помещали на столик микроскопа и снимали спектр НПВО. Детектор МСТ/А, объектив Si Carplugs, диапазон волновых чисел 4000-650 см⁻¹, разрешение 1.928 см⁻¹, количество сканирований 64, программное обеспечение OMNIC 5.1 E.S.P.

N-(4-(N-(5-(4-хлорфенил)-3-(метоксиметил)-1H-пиразол-4-ил)сульфамоил)фенил)ацетамид (4a). 0,1 г (0,23 ммоль) амина растворяли в 6 мл воды. После растворения небольшими порциями попеременно добавляли 0,1 г (0,43 ммоль) хлорангидрида *n*-ацетаминобензолсульфокислоты и 0,032 г (0,30 ммоль) соды при непрерывном перемешивании.

вании и поддержании температуры 30 °С. Добавив расчетное количество хлорангидрида и соды, увеличивали температуру до 60 °С и перемешивали смесь в течение двух часов. Затем охлаждали и добавляли соляную кислоту при комнатной температуре. Перемешивали в течение 30 мин, отфильтровывали и промывали водой до нейтральной среды. Выход: 0,17 г (69 %), $T_{пл.} = 186-188$ °С. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1596, 1543 (C_6H_4), 1161 (SO_2), 1091 (СОС). Спектр ЯМР¹H, δ , м. д.: 2.08 с (3H, $CH_3C(O)$), 3.19 с (3H, CH_3O), 4.10 с (2H, CH_2), 7.23-7.51 м (8H_{аром.}), 9.36 с (1H, NHCO), 10.20 с (1H, $NHSO_2$), 13.17 с (1H, NH). Спектр ЯМР¹³C, δ , м. д.: 24.38, 57.93, 112.73, 118.42, 127.86, 128.43, 133.90, 143.27, 169.09. Масс-спектр m/z ($I_{отн.}$, %): 434 (25) [M^+], 425 (9), 374 (61), 349 (25), 273 (100), 194 (96), 152 (14).

***N*-(4-(*N*-(3-(метоксиметил)-5-фенил-1H-пиразол-4-ил)сульфамойл)фенил)ацетамид (4b).** 0.1 г (0,25 ммоль) амина растворяли в 6 мл воды. После растворения небольшими порциями попеременно добавляли 0.14 г (0,60 ммоль) хлорангидрида *n*-ацетаминобензолсульфокислоты и 0.04 г (0,38 ммоль) соды, как в предыдущем примере. Далее обрабатывали аналогично **4a**. Выход: 0,13 г. (62 %), $T_{пл.} = 138-140$ °С. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1591, 1530 (C_6H_5), 1153 (SO_2), 1074 (СОС). Спектр ЯМР¹H, δ , м. д.: 2.08 с (3H, $CH_3C(O)$), 3.17 с (3H, CH_3O), 4.05 с (2H, CH_2), 7.23-7.53 м (9H_{аром.}), 9.33 с (1H, NHCO), 10.19 с (1H, $NHSO_2$), 13.07 с (1H, NH). Спектр ЯМР¹³C, δ , м. д.: 24.37, 57.87, 112.56, 118.48, 126.89, 127.87, 128.20, 134.03, 143.11, 169.12. Масс-спектр m/z ($I_{отн.}$, %): 400 (38) [M^+], 390 (5), 357 (100), 328 (6), 313 (12), 297 (14), 183 (13).

***N*-(4-(*N*-(3-(метоксиметил)-5-(нафталин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)сульфамойл)фенил)ацетамид (4c).** 0.1 г (0,23 ммоль) амина растворяли в 6 мл воды. После растворения небольшими порциями попеременно добавляли 0.1 г (0,43 ммоль) хлорангидрида *n*-ацетаминобензолсульфокислоты и 0.037 г (0,35 ммоль) соды, как в предыдущем примере. Далее обрабатывали аналогично **4a**. Выход: 0,11 г (55 %), $T_{пл.} = 226-228$ °С. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1594, 1543 ($C_{10}H_7$), 1153 (SO_2), 1091 (СОС). Спектр ЯМР¹H, δ , м. д.: 1.99 с (3H, $CH_3C(O)$), 3.23 с (3H, CH_3O), 4.17 с (2H, CH_2), 7.4-8.3 м (H_{аром.}), 9.45 с (1H, NHCO), 9.89 с (1H, $NHSO_2$), 13.19 с (1H, NH).

***N*-(4-(*N*-(3,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)сульфамойл)фенил)ацетамид (4d).** 1.0 г (0,32 ммоль) амина растворяли в 9 мл воды. После растворения небольшими порциями попеременно добавляли 2.3 г (0,99 ммоль) хлорангидрида *n*-ацетаминобензолсульфокислоты и 0.69 г (6,51 ммоль) соды, как в предыдущем примере. Далее обрабатывали аналогично **4a**. Выход: 0,89 г (79 %), $T_{пл.} = 202-204$ °С. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1586, 1526 (C_6H_4), 1158 (SO_2), 1092 (СОС). Спектр ЯМР¹H, δ , м. д.: 1.86 с (6H, 2 CH_3), 2.09 с ($CH_3C(O)$), 7.57-7.78 м (4H_{аром.}), 9.46 с (1H, NHCO), 10.74 с (1H, $NHSO_2$). Масс-спектр m/z ($I_{отн.}$, %): 307 (56) [M^+], 294 (17), 266 (100), 183 (14), 142 (87).

Список литературы

1. Машковский М.Д. Лекарственные средства. В 2-х частях. 14-е изд., перераб. и доп. М.: Медицина, 2000. Т. 1, 736 с. Т. 2, 688 с. [Mashkovsky M.D. Medicinal products. In 2 parts. 14 th ed., rev. M.: Medicine, 2000. Vol. 1, 736 p. Vol. 2, 688 p. (In Russ.)]
2. Солдунов Г.Н. Сульфаниламидные препараты. Учебное пособие по фармацевтической химии ЦМС ВолгГМУ, 2012. 57 с. [Soldunov G.N. Sulfanilamide preparations. A manual on pharmaceutical chemistry CMS VolgGMU, 2012. 57 p. (In Russ.)]

3. Беликов В.Г. Фармацевтическая химия. Учебное пособие по фармацевтической химии. М.: МЕДпресс-информ, 2007. 216 с. [Belikov V.G. Pharmaceutical Chemistry, Manual on Pharmaceutical Chemistry. M.: MEDpress-Inform, 2007. 216 p. (In Russ.)]
4. Ефимов В.В., Любяшкин А.В., Субоч Г.А., Товбис М.С. Синтез новых алкоксиметилзамещенных 4-амино-1Н-пиразолов и их ацилирование. *Журнал органической химии* 2016. Т. 56, С. 52-54 [Efimov V.V., Lyubiashkin A.V., Suboch G.A., Tovbis M.S. Synthesis of new alkoxyethyl-substituted 4-amino-1H-pyrazoles and their acylation. *Journal of Organic Chemistry* 2016. Vol. 56, P. 52-54. (In Russ.)]
5. Любяшкин А.В., Поваров И.Г., Субоч Г.А., Товбис М.С. Ацилирование и сульфонилирование некоторых азотосодержащих соединений: Монография: СибГУ им. Решетнева 2018. 184 с. [Lyubiashkin A.V., Povarov I.G., Suboch G.A. Tovbis M.S. Acylation and sulfonylation of some nitrogen-containing compounds: Monograph of Reshetnev SibSU 2018. 184 p. (In Russ.)]
6. Бочкарев В.Н., Поливанов А.Н., Фалько В.С. Масс-спектры положительных и отрицательных ионов линейных метил фенилсилоксанов. *Журнал общей химии* 1978. Т. 48, С. 858-861. [Bochkarev V.N., Polivanov A.N., Fal'ko V.S. Mass spectra of positive and negative ions of linear methyl phenylsiloxanes. *Log general chemistry* 1978. Т. 48, С. 858-861. (In Russ.)]
7. Chinnaraja D., Rajalakshmi R., Latha V., Manikandan H. Synthesis, spectral characterization and biological evaluation of 1-thiocarbamoyl-3-phenyl-5-hydroxy-5-(2-pyridyl)-4-pyrazolines via michael addition. *Journal of Saudi Chemical Society* 2016, Vol. 20, P. 599-605. doi:10.1016/j.jscs.2013.04.006