

УДК 547.773+66.095.115

New Sulfamides Based on 1-Isopropyl-3- α -Naftyl-5-Methoxymethyl-4-Aminopyrazole and Determination of Their Structure

**Ilya G. Povarov^a,
Nikita A. Shilenkov^a, Ekaterina V. Neupokoeva^a,
Ivan V. Peterson^b, Georgy A. Suboch^a,
Alexey V. Lubyashkin^a and Mikhail S. Tovbis^a**

*^aReshetnev Siberian State University of Science and Technology
31 Ave. Krasnoyarsky Rabochy, Krasnoyarsk, 660037, Russia*

*^bInstitute of Chemistry and Chemical Technology
Federal research center "Krasnoyarsk Science Center SB RAS"
50/24 Akademgorodok, Krasnoyarsk, 660036, Russia*

Received 08.05.2019, received in revised form 14.05.2019, accepted 03.09.2019

*For the previously obtained 1-isopropyl-3- α -naphthyl-5-methoxymethyl-4-nitrosopyrazole, a reduction reaction with hydrazine hydrate was performed. It was first synthesized by 1-isopropyl-3- α -naphthyl-5-methoxymethyl-4-aminopyrazole which was then sulfonated by *p*-acetamidobenzenesulfonyl chloride and *p*-toluenesulfonic chloride. As a result previously unknown sulfonated derivatives of *N*-alkylated aminopyrazoles were obtained. The composition and structure are confirmed by modern methods of analysis such as IR, ¹H NMR spectroscopy and mass spectrometry.*

Keywords: nitrosopyrazole, reduction, aminopyrazole, sulfonamide, ¹H NMR, IR spectroscopy, mass spectrometry.

Citation: Povarov I.G., Shilenkov N.A., Neupokoeva E.V., Peterson I.V., Suboch G.A., Lubyashkin A.V., Tovbis M.S. New sulfamides based on 1-isopropyl-3- α -naftyl-5-methoxymethyl-4-aminopyrazole and determination of their structure, J. Sib. Fed. Univ. Chem., 2019, 12(3), 405-412. DOI: 10.17516/1998-2836-0137.

© Siberian Federal University. All rights reserved

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

Новые сульфамиды на основе 1-изопропил-3- α -нафтил-5-метоксиметил-4-аминопиразола и установление их строения

**И.Г. Поваров^а, Н.А. Шиленков^а,
Е.В. Неупокоева^а, И.В. Петерсон^б,**

Г.А. Субоч^а, А.В. Любяшкин^а, М.С. Товбис^а

*^аСибирский государственный университет науки
и технологий имени академика М.Ф. Решетнева*

Россия, 660037, Красноярск,

пр. имени газеты «Красноярский рабочий», 31

^бИнститут химии и химической технологии СО РАН

ФИЦ «Красноярский научный центр СО РАН»

Россия, 660036, Красноярск, Академгородок, 50/24

*Для ранее полученного 1-изопропил-3- α -нафтил-5-метоксиметил-4-нитрозопиразола проведена реакция восстановления гидразингидратом. Впервые был синтезирован 1-изопропил-3- α -нафтил-5-метоксиметил-4-аминопиразол, который затем сульфонилировали *n*-ацетамидобензолсульфохлоридом и *n*-толуолсульфохлоридом. В результате получены ранее неизвестные сульфонилированные производные *N*-алкилированных аминопипразолов. Состав и строение подтверждены современными методами анализа, такими как ИК-, ЯМР ¹H-спектроскопия и масс-спектрометрия.*

Ключевые слова: нитрозопиразол, восстановление, аминопипразол, сульфаниламид, ЯМР ¹H-, ИК-спектроскопия, масс-спектрометрия.

Введение

Аминопипразолы – соединения, представляющие практический интерес, поскольку производные этих веществ служат основой для большого числа лекарственных препаратов, которые имеют жаропонижающие, анальгетические и противовоспалительные свойства [1].

Введение различных заместителей усиливает свойства данных соединений. Так, например, введение простых эфирных групп способствует усилению биологической активности [2].

Однако несмотря на все достоинства производные аминопипразолов обладают существенными недостатками: плохой растворимостью, затруднением выводимости продуктов метаболизма и, как следствие, токсичностью для организма [3].

Одним из известных способов синтеза аминопипразолов выступает восстановление соответствующих нитрозопиразолов подходящими восстановителями [4, 5].

Ранее мы сообщали о синтезе сульфонилированных 4-амино-1H-пиразолов, не замещенных по атому азота пиразольного цикла [6]. К настоящему времени известно получение неко-

торых аминопиразолов и их сульфониламидных производных [7, 8]. Сульфамидные производные – эффективные антибактериальные средства [9]. Введение алкильного заместителя при атоме азота может существенно изменить биологическую активность сульфонильного производного, в частности усилить его бактерицидное действие, что впоследствии можно будет установить экспериментальным путем на различных бактериальных культурах.

В настоящей работе поставлена цель: получить N-алкилированный аминопиразол с альфа-нафтильным и метоксиметильным заместителями с помощью восстановления нитрозогруппы и впервые провести реакции его сульфонилирования.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР регистрировали на приборе «Bruker Avance III 600» (Центр коллективного пользования ФИЦ КНЦ СО РАН) в ДМСО- d_6 .

ИК-спектры получены на ИК-микроскопе SpecTRA TECH InspecIR на базе ИК-Фурье-спектрофотометра Impact 400. Пробу вещества на позолоченной пластине раскатывали роликовым ножом, помещали на столик микроскопа и снимали спектр НПВО. Детектор МСТ/А, объектив Si Carlugs, диапазон волновых чисел 4000-650 cm^{-1} , разрешение 1.928 cm^{-1} , количество сканирований 64, программное обеспечение OMNIC 5.1 E.S.P.

Запись масс-спектров проводили на приборе Shimadzu LC/MS-2020 с колонкой RAPTORARC-18 100. Образец концентрацией 0,01 мг/мл в ацетонитриле, хроматографирование проводили в изократическом режиме при $t=35$ °С в термостатируемой колонке. Для регистрации масс-спектров использовали квадрупольный масс-спектрометр с электронапылителем источником ионов (ESI) при прямом вводе образца и элюата, подаваемого хроматографом со скоростью 20 мкл/мин.

Были выбраны следующие условия масс-детектирования: положительная и отрицательная поляризации, напряжение электроспрея 6 кВ, потенциал декластеризации и потенциал ввода – 60 В при давлении газа завесы 5,0 л/мин и газа распыления 5,0 л/мин, скорость 20 мкл/мин [4, 5]. Диапазон сканирования составлял 20-500 Да.

1-изопропил-3- α -нафтил-5-метоксиметил-4-аминопипразол. 0,4 г (0,13 ммоль) нитрозопипразола растворяли в 6 мл этилацетата при температуре 60 °С. После растворения добавляли 0,12 г катализатора (палладий на угле). Далее при непрерывном перемешивании порционно вводили расчетное количество избытка гидразингидрата – 0,13 г (0,4 ммоль). Смесь перемешивали в течение трех часов. Затем реакционную массу оставляли на сутки. Полученное соединение отфильтровывали, растворитель упаривали. Образовывалась желтая маслянистая жидкость. Очистку производили затиранием петролейным эфиром. В результате образовался бело-желтый порошок. Контроль реакции осуществляли методом ТСХ в системе толуол: этилацетат (1:1). Выход составил 0,321 г (84 %). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3000 (NH_2), 1507 ($C_{10}H_7$), 1092 (СОС). Спектр ЯМР¹H, δ , м. д.: 1.18-1.23 д (6H, 2 – CH_3 изопропильного заместителя), 3.87-3.91 м (1H, -CH-(CH_3)₂), 8.06с (2H, NH_2), 7.49-8.05 м (7H_{аром.}), 3.33 с (3H, -O- CH_3), 4.44 с (2H, - CH_2 -O-). Масс-спектр m/z ($I_{отн.}$, %): 296,20 (0,04) [M^+], 265,20 (0,32), 264,20 (1,97), 252,80 (0,41), 236,80 (0,72), 222,20 (1,77), 94,20 (0,46).

1-изопропил-3- α -нафтил-5-метоксиметил-4-гозиламино-1H-пипразол. 0,1 г (0,39 ммоль) 1-изопропил-3- α -нафтил-5-метоксиметил-4-амино-1H-пипразола растворяли в 6 мл воды. Затем

при температуре 30 °С прибавляли поочередно 0,025 г (0,22 ммоль) соды и 0,07 г (0,22 ммоль) *n*-толуолсульфохлорида, следя за тем, чтобы реакция среды оставалась нейтральной. После окончания прибавления реагентов температуру поднимали до 60 °С и перемешивали еще два часа. По окончании процесса раствор охлаждали, а далее при перемешивании прибавляли концентрированную соляную кислоту до кислой реакции по Конго. Перемешивание проводили в течение 30 мин. Затем к полученному раствору прибавляли воду. Выпавший осадок фильтровали, промывали водой до нейтральной реакции, сушили. Выход составил 0,058 г (39 %). Мелкие кристаллы светло-бежевого цвета. $T_{пл.}$ =142-144 °С. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 3300 (NH), 1322 (SO₂). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 9.35 с (1H, NH), 6.65-7.96 м (11H_{аром.}), 3.29 с (3H, O-CH₃), 4.21 и 4.39 с (2H, CH₂-O), 1.04-1.05 и 1.30-1.31 д (6H, CH₃ изопропильного заместителя). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 21.2, 21.2, 23.3, 50.7, 57.8, 62.3, 114.9, 124.9, 125.4, 125.6, 126.1, 126.2, 126.9, 124.4, 128.8, 129.3, 129.6, 131.7, 133.2, 137.9, 138.5, 141.8, 146.9. Масс-спектр m/z ($I_{отн.}$, %): 448,15 (100) [M⁺], 435,15 (4,70), 434,15 (15,98), 432,10 (6,34), 311,15 (15,85), 295,10 (12,46), 20,90 (21,91).

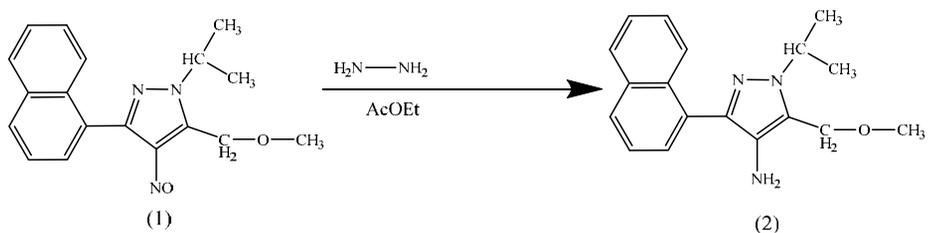
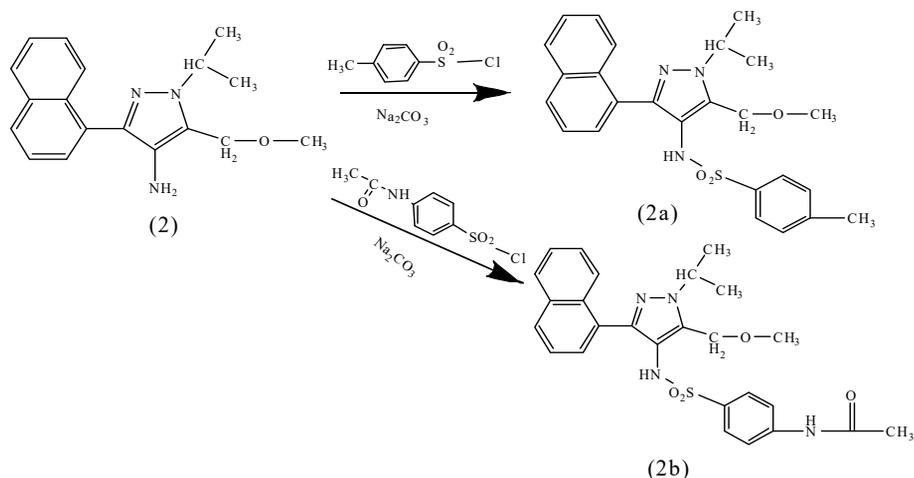
1-изопропил-3- α -нафтил-5-метоксиметил-N-(4-ацетидабензолсульфонил)-4-амино-1H-пиразол. 0,1 г (0,33 ммоль) 1-изопропил-3- α -нафтил-5-метоксиметил-4-амино-1H-пиразола растворяли в 6 мл воды. Затем при температуре 30 °С прибавляли поочередно 0,025 г (0,22 ммоль) соды и 0,08 г (0,36 ммоль) 4-ацетидабензолсульфохлорида, следя за тем, чтобы реакция среды оставалась нейтральной. После окончания прибавления реагентов температуру поднимали до 60 °С и перемешивали еще два часа. По окончании процесса раствор охлаждали, а далее при перемешивании прибавляли концентрированную соляную кислоту до кислой реакции по Конго. Перемешивание проводили в течение 30 мин. После к полученному раствору прибавляли воду. Осадок фильтровали, промывали водой до нейтральной реакции, сушили. Выход составил 0,094 г, 56 %. Светлый порошок. $T_{пл.}$ =218-220 °С. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 3300-3400 (NH), 1373 (SO₂). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 9.95 с (1H, NH ацетамидного заместителя), 9.40 с (1H, NH амидной группы аминопиразола), 10.12 с (1H, NH), 3.78 с (6H, SOCH₃), 7.38-7.56 д (4H тозилъного кольца), 2.39 с (3H, CH₃тозилъного кольца), 1.87 с (6H, CH₃ аминифенольного кольца), 7.1-8.1 с (7H_{аром.}), 1.15 и 1.30-1.40 с (6H, изопропильного заместителя), 3.25 с (3H метильного заместителя). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 21.3, 23.4, 24.4, 50.7, 57.8, 65.2, 115.0, 117.9, 124.8, 125.3, 125.6, 126.2, 126.9, 127.2, 128.4, 129.3, 129.8, 131.7, 138.6, 142.4, 146.8, 168.9. Масс-спектр m/z ($I_{отн.}$, %): 491,20 (100) [M⁺], 269,90 (1,03), 267,95 (1,52), 233,95 (0,83), 231,95 (2,47).

Результаты и их обсуждение

1-Изопропил-3- α -нафтил-5-метоксиметил-4-аминопиразол (2) синтезирован из соответствующего нитропиразола (1) путем восстановления гидразингидратом в среде этилацетата на катализаторе Pd/C (рис. 1).

Полученный аминопиразол (2) вводили в реакцию сульфонилирования *n*-ацетидабензолсульфохлоридом и *n*-толуолсульфохлоридом (рис. 2).

В результате были синтезированы тозилированное производное (2a) и сульфаниламидное производное (2b) с выходами от 40–60 % в виде белых либо светло-бежевых кристаллов (рис. 2). Строение полученных веществ доказывали с помощью ИК-, ЯМР¹H-, ЯМР¹³C-спектров. В ИК-спектрах всех соединений присутствовали валентные колебания S=O-связей сульфониламидных

Рис. 1. Схема получения 1-изопропил-3- α -нафтил-5-метоксиметил-4-аминопиразолаFig. 1. Scheme for the preparation of 1-isopropyl-3- α -naphthyl-5-methoxymethyl-4-aminopyrazoleРис. 2. Схема получения сульфаниламидных производных 1-изопропил-3- α -нафтил-5-метоксиметил-4-аминопиразолаFig. 2. Scheme for the production of sulfanilamide derivatives of 1-isopropyl-3- α -naphthyl-5-methoxymethyl-4-aminopyrazole

групп в области 1153-1163 cm^{-1} , валентные колебания NH_2 и NH группы аминопиразола в области 3300-3400 cm^{-1} .

Основные доказательства строения синтезированных соединений были получены после анализа ЯМР-спектров.

Так, в ^1H ЯМР-спектре 1-изопропил-3- α -нафтил-5-метоксиметил-4-аминопиразола (рис. 3) присутствует сигнал протонов аминогруппы в виде синглета с хим. сдвигом 8.06 м.д. В области от 7.49 до 8.05 м.д. регистрируется мультиплет, принадлежащий протонам нафтильного кольца. Синглет в области 4.44 м.д. принадлежит протонам метиленовой группы. Протоны CH -группы в составе изопропильного заместителя представлены в виде мультиплета с хим. сдвигом 3.87-3.91 м.д. Синглет с хим. сдвигом 3.33 м.д. принадлежит атомам водорода метильной группы метоксиметильного заместителя, а синглет с хим. сдвигом 3.33 м.д. – атомам водорода метильной группы метоксиметильного заместителя. Протоны метильных групп в составе изопропильного заместителя представлены в виде дублета с хим. сдвигом 1.18-1.23 м.д., причем сигналы «двоятся» из-за взаимодействия с соседней метоксиметильной группой.

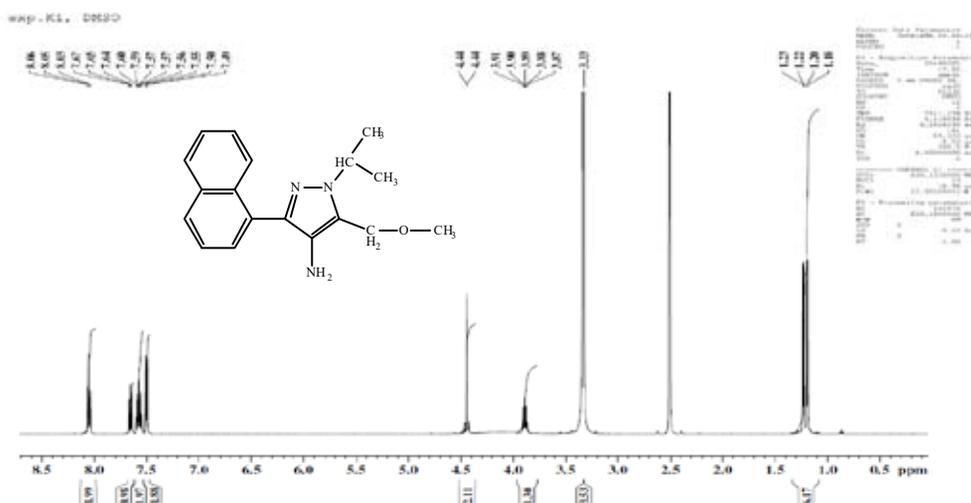


Рис. 3. ЯМР ^1H -спектр 1-изопропил-3- α -нафтил-5-метоксиметил-4-аминопиразола
 Fig. 3. NMR ^1H spectrum of 1-isopropyl-3- α -naphthyl-5-methoxymethyl-4-aminopyrazole

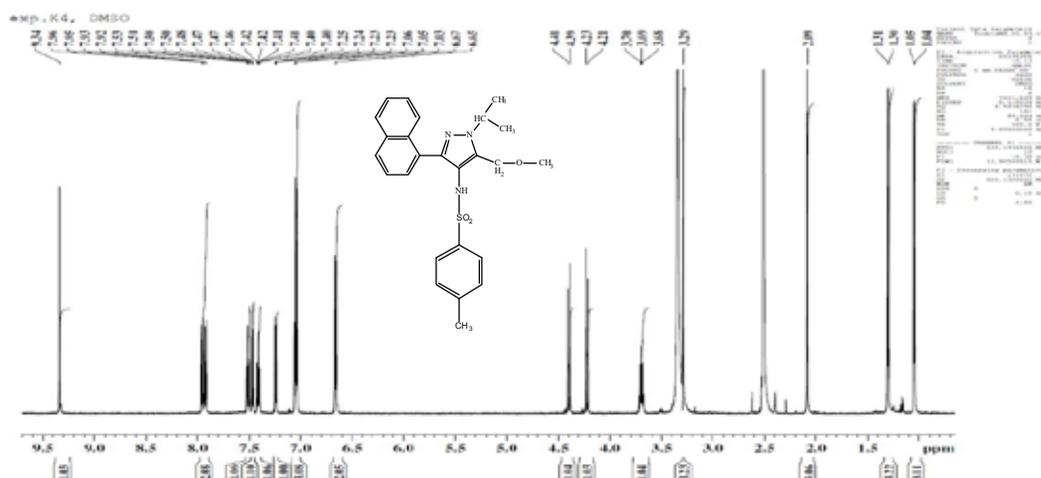


Рис. 4. ЯМР ^1H 1-изопропил-3- α -нафтил-5-метоксиметил-4-тозиламино-1H-пиразола
 Fig. 4. NMR ^1H spectrum 1-isopropyl-3- α -naphthyl-5-methoxymethyl-4-tosylamino-1H-pyrazole

В ^1H ЯМР-спектре 1-изопропил-3- α -нафтил-5-метоксиметил-4-тозиламино-1H-пиразола (рис. 4) в слабом поле наблюдается синглет в области 9.35 м.д., принадлежащий протону сульфониламидной группы. Сигналы протонов ароматических колец наблюдаются в области 6.65-7.96 м.д. В виде двух синглетов присутствует сигнал протонов метиленовой группы с хим. сдвигами 4.21 и 4.39 м.д. Сигнал протона в виде мультиплета с хим. сдвигом 3.68-3.70 м.д. – CH -группы изопропильного заместителя. Синглет с хим. сдвигом 3.29 м.д. принадлежит протонам метильной группы метоксиметильного заместителя. В области 2.09 м.д. присутствует сигнал в виде синглета, соответствующий протонам метильной группы в составе тозилного кольца. Сигнал в виде дублета с хим. сдвигами 1.04 и 1.31 м.д. соответствует протонам метильных

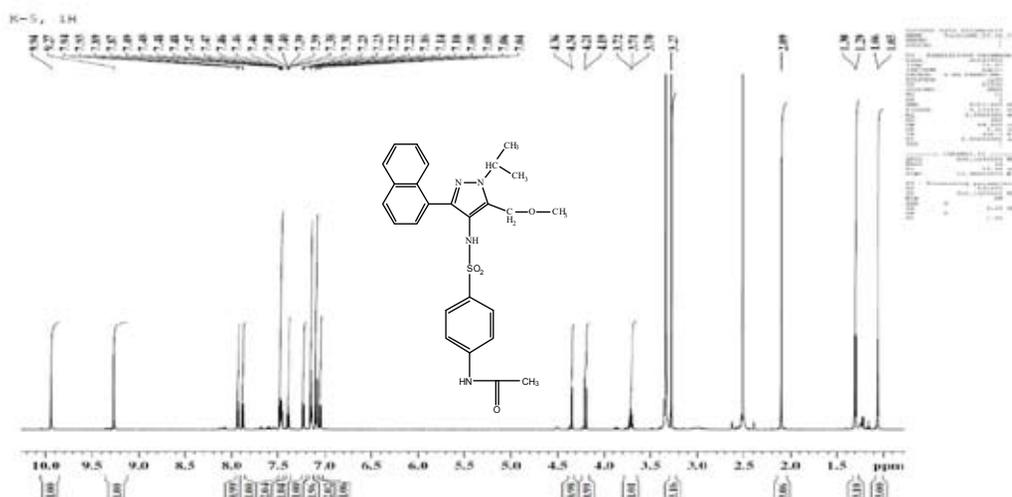


Рис. 5. ЯМР ^1H -спектр 1-изопропил-3- α -нафтил-5-метоксиметил-N-(4-ацетамидобензолсульфонил)-4-амино-1H-пиразола

Fig. 5. ^1H NMR spectrum of 1-isopropyl-3- α -naphthyl-5-methoxymethyl-N-(4-acetamido-benzenesulfonyl)-4-amino-1H-pyrazole

групп. В ЯМР ^{13}C -спектре присутствуют сигналы всех атомов углерода, соответствующих приведенной формуле.

В ЯМР ^1H -спектре 1-изопропил-3- α -нафтил-5-метоксиметил-4-N-(4-ацетамидобензолсульфонил)-4-амино-1H-пиразола (рис. 5) в слабом поле присутствует синглет с хим. сдвигом 9.94 м.д., соответствующий амидной группе ацетамидного заместителя, синглет с хим. сдвигом 9.27 соответствует аминогруппе пиразольного кольца. В области 7.4–7.94 м.д. – мультиплет протонов ароматических колец. Сигналы в виде двух синглетов с хим. сдвигами 4.21 и 4.34 м.д. – метиленовой группе, а сигнал в виде синглета с хим. сдвигом 3.27 м.д. соответствует сигналам протонов метильной группы метоксиметильного заместителя. Протоны метильных группы изопропильного заместителя представлены в виде дублета с хим. сдвигом 1.05-1.06 и 1.29-1.30 м.д.

Заключение

В результате проведенной работы впервые синтезирован N-изопропил-аминопиразол. С использованием современных методов анализа: ИКС-, ЯМР ^1H -, масс-спектрометрии – установлены состав и строение исходного аминопиразола и его тозил- и сульфанилпроизводных. Полученные соединения потенциально могут проявлять высокую антибактериальную активность.

Список литературы

1. Данилов Е.А., Исляйкин М.К. Введение в химию и технологию химико-фармацевтических препаратов. Иваново, 2002. 284 с. [Danilov E.A., Islyaykin M.K. Introduction to the Chemistry and Technology of Chemical Pharmaceuticals. Ivanovo, 2002. 284 p. (In Russ.)]

2. Солдатенков А.Т. Основы органической химии лекарственных веществ. М.: Мир, 2003. 191 с. [Soldatenkov A.T. Fundamentals of Organic Chemistry of Medicinal. M., Mir, 2003. 191 p. (In Russ.)]
3. Зарецкий М.М., Черникова Н.М. Агранулоцитоз: от диагностики к выбору лечебной тактики. *Therapia* 2011. Т.54(1), С. 27-29 [Zaretsky M.M. Chernikova N.M. Agranulocytosis: from diagnosis to the choice of treatment tactics. *Therapia* 2011. Vol. 54(1), P. 27-29 (In Russ.)]
4. Вейганд К. Методы эксперимента в органической химии: в 2 т Т. 2. М.: Изд-во иностр. лит., 1952. С. 241 [K. Weigand. Experimental methods in organic chemistry in 2 vol. M.: Foreign literature, vol. 2, 1952. P. 241 (In Russ.)]
5. Любяшкин А.В., Товбис М.С. Синтез нафтилзамещенных аминопиразолов. *Изв. ВУ-Зов. Химия и химическая технология*. 2010. Т. 4, С. 3-5 [Lyubyashkin A.V., Tovbis M.S. Synthesis of naphthyl-substitutedaminopyrazoles. *Tidings of Universities. Chemistry and Chemical Technology* 2010. Vol. 4, P. 3-5 (In Russ.)]
6. Povarov I. G., Lyubyashkin A. V., Kositsyna A. S., Suboch G. A., Tovbis M.S. Synthesis of sulfonylated 4-amino-1H-pyrazoles with aryl and methoxymethyl substituents. *Journal of Siberian Federal University. Chemistry* 2017. Vol.10 (3), P. 298-303.
7. Castelli L.A., Nguye N.P.; Macreadie I.G. Sulfa drug screening in yeast: fifteen sulfa drugs compete with *p*-aminobenzoate in *Saccharomyces cerevisiae*. *FEMS Microbiology Letters* 2001. Vol. 199 (2), P.181–184.
8. B’hatt H., Sharma S. Synthesis and antimicrobial activity of pyrazole nucleus containing 2-thioxothiazolidin-4-one derivatives. *Arabian Journal of Chemistry* 2017. Vol.10 (2), P. 1590-1596.
9. Солодунова Г.Н. Сульфаниламидные препараты. Волгоград: ВолгГМУ, 2012. 57 с. [Solodunova G.N. Sulfanilamide drugs. Volgograd, VolgGMU, 2012. 57 p. (In Russ.)]