

С. О. Шепилова (к.фарм.н., н.с.) ^а, Г. А. Розит (к.фарм.н., зав.лаб.) ^а, А. Ф. Идрисова (магистрант) ^б,
И. Л. Никитина (д.м.н., проф.) ^в, Е. Э. Клен (д.фарм.н., зав.каф.) ^б

ОПТИМИЗАЦИЯ УСЛОВИЙ СИНТЕЗА 3-БРОМ-1-(1,1-ДИОКСОТИЕТАН-3-ИЛ)-4-НИТРО- N-ФЕНИЛ-1Н-ПИРАЗОЛ-5-АМИНА

Башкирский государственный медицинский университет Минздрава России,

^а лаборатория поиска малых таргетных молекул

^б кафедра фармацевтической, аналитической и токсикологической химии

^в кафедра фармакологии

450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3; e-mail: svetiksheplova@mail.ru

S. O. Shepilova, G. A. Rozit, A. F. Idrisova, I. L. Nikitina, E. E. Klen

OPTIMIZATION OF THE SYNTHESIS CONDITIONS OF 3-BROMO-1-(1,1-DIOXOTHIETHANE-3-YL)-4-NITRO- N-PHENYL-1H-PYRAZOLE-5-AMINE

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

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

Изучена реакция 3,5-дибром-1-(1,1-диоксотиетан-3-ил)-4-нитро-1Н-пиразола с анилином в различных условиях с целью наработки перспективного соединения с антидепрессивной активностью – 3-бром-1-(1,1-диоксотиетан-3-ил)-4-нитро-N-фенил-1Н-пиразол-5-амин для проведения углубленных фармакологических исследований. Определены оптимальные условия, позволяющие получить целевой 3-бром-1-(1,1-диоксотиетан-3-ил)-4-нитро-N-фенил-1Н-пиразол-5-амин с практически количественным выходом и чистотой более 96%.

Ключевые слова: анилин; 1,1-диоксотиетан; оптимизация; пиразол.

Исследование выполнено при финансовой поддержке гранта Российского научного фонда (проект №23-25-00144 «Создание средства для коррекции депрессии при нарушении мозгового кровообращения»).

В результате систематических исследований в области поиска антидепрессантов в ряду тиетанилазолов найдены молекулы с антидепрессивной активностью, превышающей препараты сравнения ¹⁻⁴. Одним из перспективных соединений является 3-бром-1-(1,1-диоксотиетан-3-ил)-4-нитро-N-фенил-1Н-пиразол-5-амин (**3**), обладающий выраженным антидепрессивным эффектом, сравнимым с извест-

The reaction of 3,5-dibromo-1-(1,1-dioxothietan-3-yl)-4-nitro-1H-pyrazole with aniline under various conditions was studied in order to produce a promising compound with antidepressant activity – 3-bromo-1-(1,1-dioxothietan-3-yl)-4-nitro-N-phenyl-1H-pyrazol-5-amine for in-depth pharmacological studies. The optimal conditions were determined to obtain the target 3-bromo-1-(1,1-dioxothietan-3-yl)-4-nitro-N-phenyl-1H-pyrazol-5-amine with an almost quantitative yield and a purity of more than 96%.

Key words: aniline; 1,1-dioxothietane; optimization; pyrazole.

The study was carried out with the financial support of a grant from the Russian Science Foundation (project no.23-25-00144 «Creation of a means for correcting depression in cerebrovascular accidents»).

ным антидепрессантом амитриптилином ¹. Для проведения углубленных фармакологических исследований и оценки эффективности соединения **3** требуется наработка данной субстанции с хорошей степенью чистоты. Поэтому целью данной работы является исследование условий синтеза соединения **3** и оптимизация методики для увеличения выхода и чистоты целевого продукта.

Дата поступления 09.07.24

Материалы и методы исследования

Для синтеза использованы реактивы: анилин (чда, ГОСТ 5819-78) и синтезированный ранее 3,5-дибром-1-(1,1-диоксотетан-3-ил)-4-нитро-1Н-пиразол (**1**) (CAS 2965338-17-2) ⁵, растворители квалификации «ч» и «чда».

Микроволновой синтез выполнен в мономодовой микроволновой системе SEM Discover SP (США) с рабочей частотой 2,45 ГГц. Реакции проводили в реакционном сосуде объемом 35 мл со специальной крышкой. Температуру реакции контролировали встроенным ИК-датчиком по внешней поверхности реакционного сосуда.

Методики синтеза 3-бром-1-(1,1-диоксотетан-3-ил)-4-нитро-N-фенил-1Н-пиразол-5-амин (3).

Метод А. К раствору 0,42 г (1,1 ммоль) 1,1-диоксотетанилпиразола **1** в 10–26 мл соответствующего растворителя добавляли 0,32 г (3,4 ммоль) анилина **2** (0,52 г (5,6 ммоль) для опыта №4) и кипятили 4–10 ч. Реакционную смесь охлаждали, выпавший осадок отфильтровывали и промывали водой, сушили. Очищали кристаллизацией из изобутанола.

Метод Б. В реакционную пробирку помещали раствор 1,50 г (4,0 ммоль) 1,1-диоксотетанилпиразола **1** в 5 мл ДМФА и 5 мл этанола, добавляли 1,12 г (12,0 ммоль) анилина **2**, помещали в микроволновую печь SEM Discover на 28 мин при температуре 100 °С (мощность микроволнового излучения 100 W). Реакционную смесь охлаждали и добавляли 10 мл воды, выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой, сушили. Очищали кристаллизацией из изобутанола.

Контроль за ходом реакции осуществлен методом ТСХ на пластинках «Sorbfil» ПТСХ-П-А-УФ в системе хлороформ: метанол: аммиак (в объемном соотношении 9:1:0,1), пятна проявляли в ультрафиолетовом свете и в камере с парами иода.

Контроль за чистотой полученных соединений проводили методом ВЭЖХ на хроматографе «LC-20 Prominence» (США), снабженном УФ-детектором UVV-104M (АО «Аквилон», Россия). Элюирование осуществляли в изократическом режиме; колонка с Силасорб С-18 (4,0×125 мм; размер носителя 5 мкм, «ХроМасс», Россия). Подвижная фаза: ацетонитрил–деионизированная вода в объемном соотношении 50:50, продолжительность анализа 25 мин, температура колонки 25 °С, длины волн детектирования 220 и 270 нм. Объем пробы 20 мкл. Скорость элюции 1 мл/мин. В указанных условиях проводили хроматографирование соединения **3** и исходного вещества **1**.

Приготовление испытуемых растворов. Около 0,003 г испытуемого образца (точная навеска) растворяли в подвижной фазе в мерной колбе на 10 мл.

Результаты и их обсуждение

Для синтеза 5-аминозамещенных пиразолов обычно используют реакции нуклеофильного замещения легко уходящих групп в положении **5** 1-замещенных пиразолов. Реакции проводят с 3-кратным мольным избытком аминов при нагревании в среде этанола ⁶. Синтез 3-бром-1-(1,1-диоксотетан-3-ил)-4-нитро-N-фенил-1Н-пиразол-5-амин (**3**) проводился при нагревании соединения **1** с 3–5-кратным мольным избытком анилина в низших спиртах и ДМФА (схема 1) ^{1, 5}. Выходы соединения **3** представлены в табл. 1.

Таблица 1
Зависимость выхода 3-бром-1-(1,1-диоксотетан-3-ил)-4-нитро-N-фенил-1Н-пиразол-5-амин (3) от природы растворителя и соотношения реагентов

№ опыта	Растворитель (А), температура реакции	Соотношение реагентов 1:2, моль	Время, мин	Выход*, %	Содержание соединения 3, %**	Содержание соединения 1, %**
1	Этанол, Δ	1:3	360	86	70.6	29.4
2	Изобутанол, Δ	1:3	600	94	94.6	4.1
3	ДМФА, Δ	1:3	240	60	91.8	4.2
4	ДМФА/этанол, 100 °С	1:3	28	93	90.1	9.8
5	Изобутанол, Δ	1:5	600	89	96.6	2.4

Примечание: * – выделено из реакционной смеси; ** – содержание соединений вычислено методом внутренней нормализации по данным ВЭЖХ, за исключением опыта 1, где относительное содержание определено по данным ЯМР ¹Н спектра.

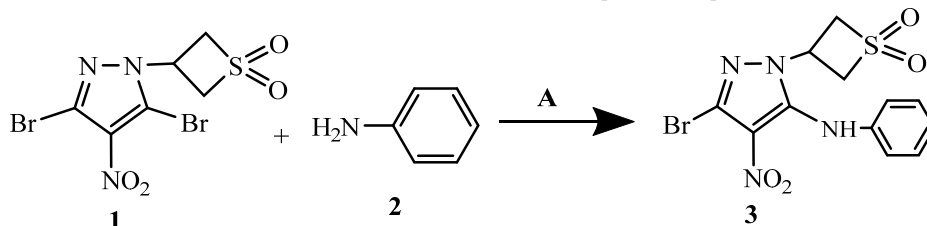


Схема 1

Для оценки чистоты целевого соединения **3** использовали ВЭЖХ. Предварительно установлено время удерживания 3-бром-1-(1,1-диоксотетан-3-ил)-4-нитро-N-фенил-1H-пиразол-5-амина (**3**) – 6.56 мин и исходного 3,5-дибром-1-(1,1-диоксотетан-3-ил)-4-нитро-1H-пиразола (**1**) – 5.66 мин.

Установлено, что при нагревании 3,5-дибром-1-(1,1-диоксотетан-3-ил)-4-нитро-1H-пиразола (**1**) с 3-кратным мольным избытком анилина (опыт 1) в течение 6 ч образовался продукт **3**, содержащий 29.4% примеси исходного соединения **1**. Замена растворителя (этанол ($T_{\text{кип.}}$ 78 °C) на более высококипящий изобутанол ($T_{\text{кип.}}$ 108 °C) позволила увеличить чистоту продукта **3** до 94.6%, а содержание исходного **1** в нем сократить до 4.1% (опыт 2). Дальнейшее повышение температуры реакции (растворитель ДМФА) привело к незначительному снижению чистоты продукта до 91.8%, однако его выход сократился до 60% (опыт

3). Была также предпринята попытка использования микроволновой активации, где в качестве растворителя использовали смесь ДМФА и этанола в объемном соотношении 1:1 (опыт 4). Установлено, что в этом случае реакция протекает за 28 мин с выходом 93%, однако продукт содержит 9.8% примеси исходного соединения **1**.

Наибольшая чистота продукта (96.6%) была достигнута при увеличении избытка анилина до 5-кратного мольного и проведении реакции в изобутаноле в течение 10 ч (опыт 5). При этом содержание исходного соединения **1** составило всего 2.4%.

Таким образом, наиболее оптимальным вариантом является проведение реакции с 5-кратным мольным избытком анилина в среде изобутанола в течение 10 ч, позволяющее получить целевой продукт **3** с количественным выходом и чистотой более 96%.

Литература

1. 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-диоксотетан-3-ил)-4-нитро-1H-пиразолов // Хим.-фарм. журн. – 2023. – Т.57, №8. – С.33-40.
2. База данных RU 2023622180. Библиотека влияния 3-замещенных тиетанов на антидепрессивную активность и показатели гемостаза / Клен Е.Э., Никитина И.Л., Уразбаев М.А., Шепилова С.О., Никитина Е.А., Розит Г.А., Гайсина Г.Г., Халиуллин Ф.А., Самородов А.В., Павлов В.Н. // РФ, 2023.
3. Патент №2801039 С1 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. // Оpubл. в 2023.
4. Никитина И.Л., Гайсина Г.Г., Клен Е.Э., Розит Г.А., Самородов А.В. Перспективы создания новых препаратов с антидепрессивной активностью в ряду тиетанов // Казанский медицинский журнал. – 2023. – Т.104, №5. – С.741-749.
5. 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.
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- и 5-аминозамещенных 3-бром-4-нитро-1-(тиетан-3-ил)-1H-пиразолов // Хим.-фарм. журн. – 2022. – Т.56, №3. – С.15-20.

References

1. 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-pyrazoles]. *Pharm. Chem.J.*, 2023, vol.57, no.8, pp.1202-1209.
2. Klen E.E., Nikitina I.L., Urazbayev M.A., Shepilova S.O., Nikitina E.A., Rozit G.A., Gaisina G.G., Khaliullin F.A., Samorodov A.V., Pavlov V.N. *Biblioteka vliyaniya 3-zameshchennykh tietanov na antidepressivnuyu aktivnost' i pokazateli gemostaza* [Library of the effect of 3-substituted thietanes on antidepressant activity and hemostasis parameters]. The database RF no.2023622180, 2023.
3. Klen E.E., Nikitina I.L., Shepilova S.O., Nikitina E.A., Pavlov V.N., Samorodov A.V., Khaliullin F.A. *5-Aminozameshchennye tietansoderzhashhie 3-brom-4-nitropirazoly s antidepressivnoy aktivnost'yu* [5-Amino-substituted thietane-containing 3-bromo-4-nitropyrazoles with antidepressant activity]. Patent RF no.2023622180, 2023.
4. Nikitina I.L., Gaisina G.G., Klen E.E., Rozit G.A., Samorodov A.V. *Perspektivy sozdaniya novykh dragkandidatov s antidepressivnoy aktivnost'yu v ryadu tietanov* [Prospects for the creation of new drug candidates with antidepressant activity among thietanes]. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal* [Kazan medical journal], 2023, vol.104, no.5, pp.741-749.
5. Klen E.E., Makarova N.N., Khaliullin F.A., Shepilova S.O., Ishkinina A.R., Baikova I.P. [Reactions of Thiiranes with NH Heterocycles: II. C-Bromo/Nitro-1-(thietan-3-yl)pyrazoles as Convenient Synthons for Substituted 1-(Thietan-3-yl)pyrazoles]. *Russ. J. Org. Chem.*, 2022, vol.58, no.9, pp.1192-1199.
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]. *Pharm. Chem.J.*, 2022, vol.56, no.3, pp.316-320.