

УДК 547.732

СИНТЕЗ НОВЫХ ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ РЯДА СУЛЬФОЛАНОПИРАЗОЛИДИНОВ

© 2019 г. И. Е. Ефремова^{a,*}, А. В. Серебрянникова^a, А. В. Беляков^b, Л. В. Лапшина^c

^a Российский государственный педагогический университет имени А. И. Герцена,
наб. р. Мойки 48, Санкт-Петербург, 191186 Россия
*e-mail: kohrgpu@yandex.ru

^b Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет),
Санкт-Петербург, Россия

^c Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

Поступило в Редакцию 15 ноября 2018 г.

После доработки 15 ноября 2018 г.

Принято к печати 21 ноября 2018 г.

На основе реакций 2-бензилиден-3-метил-4-нитро-3-тиолен-1,1-диоксида и его замещенных аналогов с гидразином получены 3-арил-6а-метил-6-нитрогексагидротиено[2,3-*d*]пиразол-4,4-диоксиды – новые представители оригинальных бициклических структур, сочетающих в молекуле конденсированные пиразолидиновое и сульфолановое кольца. Строение полученных бициклов установлено на основании комплексного анализа данных ИК, ЯМР ¹H, ¹³C{¹H}, ¹H–¹³C НМРС, ¹H–¹³C НМВС спектроскопии и квантово-химических расчетов.

Ключевые слова: сульфоланы, пиразолидины, бициклы, гидразин, нуклеофильное присоединение, аза-реакция Михаэля

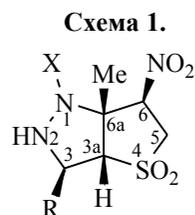
DOI: 10.1134/S0044460X19030211

Гетероциклические системы ряда пиразола и его гидрированных производных являются ключевыми фрагментами алкалоидов [1], витаминов [2], макроциклических структур [3], β-лактамов [4] и других практически значимых соединений. Среди соединений данного ряда довольно редкую и труднодоступную группу составляют бициклические производные с кольцами пиразолина и сульфолана, получаемые на основе 1,3-диполярного циклоприсоединения диазометана к 2-тиолен-1,1-диоксидам в жестких условиях [5, 6].

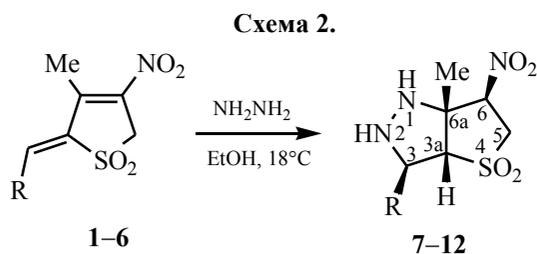
Новый тип бициклов, в структурах которых нитросульфолановое кольцо аннелировано с пиразолидиновой системой, впервые был получен путем взаимодействия 2-бензилиден-3-метил-4-нитро-3-тиолен-1,1-диоксида и его аналогов [7] с семикарбазидом [8] и фенилгидразином [9], протекающего в мягких условиях (18°C, этанол или ДМСО, 24–72 ч). Было установлено, что сульфоланопиразолидины в этих реакциях выделяются преимущественно в виде одного

диастереомера с конфигурацией 3*R**, 3*aR**, 6*aR**, 6*R** (схема 1). Факторами, способствующими образованию данных бициклов, являются основность реагента и электронодефицитность субстрата. На основании литературных данных [10–13] для этих превращений предложен механизм домино-процесса [8, 9], инициируемого аза-реакцией Михаэля (aza-MIRC).

Учитывая легкость образования целевых сульфоланопиразолидинов в реакциях с указанными N,N-бинуклеофилами, представлялось важным расширить круг реагентов и выявить границы



X = C(O)NH₂, Ph.



R = Ph (**1**, **7**), 4-BrC₆H₄ (**2**, **8**), 4-O₂NC₆H₄ (**3**, **9**), 4-MeC₆H₄ (**4**, **10**), 4-НОС₆H₄ (**5**, **11**), фур-2-ил (**6**, **12**).

применимости исследуемого взаимодействия. С этой целью, а также для подтверждения принятого механизма и его закономерностей нами изучены реакции 2-бензилиден-3-метил-4-нитро-3-тиолен-1,1-диоксидов **1–6** с гидразингидратом.

Высокая основность выбранного бинуклеофила способствовала увеличению эффективности процесса по сравнению с ранее изученными реакциями [8, 9], что позволило ввести в данное взаимодействие соединения **5** и **6** с электронодонорными ароматическими заместителями и сократить время образования бициклов **7–9** из более электронодефицитных диенов **1–3** до 5 ч. В результате был получен довольно широкий ряд гексагидро-3*H*-тиено[2,3-*d*]пиразол-4,4-диоксидов **7–12**, выделяемых в виде одного диастереомера с выходом до 90% (схема 2).

Данные ИК, ЯМР ¹H, ¹³C{¹H}, ¹H-¹³C НМРС, ¹H-¹³C НМВС спектроскопии подтвердили принятые структуры бициклов **7–12** и обнаружили полную аналогию с характеристиками ранее полученных гексагидро-3*H*-тиено[2,3-*d*]пиразол-4,4-диоксидов [8, 9].

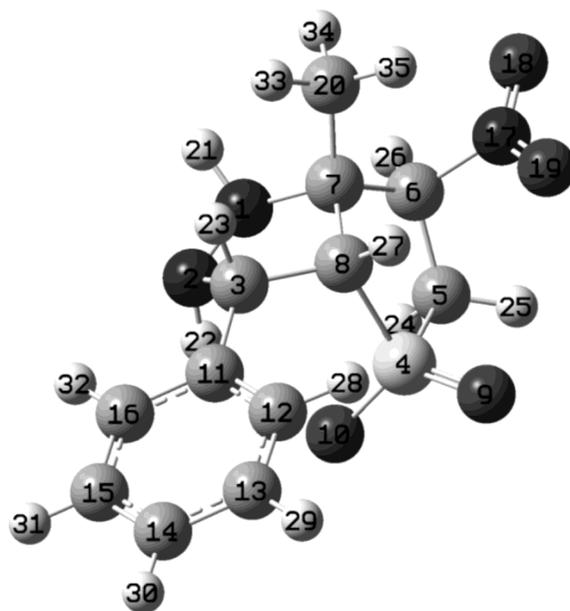
Структурные параметры бицикла **7** и его модельного N-фенилсодержащего аналога, исследованного ранее методом РСА [9], получены на основании квантово-химических расчетов при помощи программы Gaussian 09 [14] на теоретическом уровне V3LYP/6-311++G** [15]. Молекулярная модель, соответствующая оптимизированному набору геометрических параметров молекулы **7**, показана на рисунке. Расчет силовых постоянных подтвердил, что минимуму на поверхности потенциальной энергии соответствуют структуры соединения **7** и его модельного аналога с (*R*)-конфигурацией всех хиральных центров. На основании полного подобия спектров ЯМР ¹H всего ряда бициклов **7–12** логично предположить,

что относительная конфигурация данных соединений 3*R**,3*aR**,6*R**,6*aR**.

В целом, установлено, что реакции 2-бензилиден-3-метил-4-нитро-3-тиолен-1,1-диоксидов с гидразином, как и с его производными (фенилгидразином, семикарбазидом), подчиняются общим закономерностям и хорошо согласуются с принятым механизмом. Мягкие условия и стереоселективность взаимодействия, а также высокие выходы продуктов позволяют рассматривать данные превращения в качестве препаративно удобного метода синтеза оригинального типа пиразолидинсодержащих бициклов – гексагидро-3*H*-тиено[2,3-*d*]пиразол-4,4-диоксидов.

Общая методика синтеза сульфоланопиразолидинов 7–12. К суспензии 1 ммоль бензилиденнитротиолен-1,1-диоксида **1–6** в 7 мл этанола прибавляли 1 ммоль (в случае соединений **4–6** – 2 ммоль) гидразингидрата. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5–24 ч. Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали этанолом и сушили на воздухе.

6a-Метил-6-нитро-3-фенилгексагидротieno[2,3-*d*]пиразол-4,4-диоксид (7). Время реакции – 5 ч. Выход 0.23 г (77%), белый порошок, т. пл. 138–140°C. ИК спектр, ν, см⁻¹: 1134, 1309 (SO₂), 1369, 1555 (NO₂), 1603 (C=C), 3279, 3296 (NH). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 1.44 с (3H, Me), 3.56 д. д (1H, C⁵H₂, ²*J* = 13.4, ³*J* = 6.1), 3.85 д. д (1H, C⁵H₂,



Молекулярная модель соединения **7** по результатам квантово-химических расчетов.

$^2J = 13.4$, $^3J = 12.2$), 4.30 д (1H, $C^{3a}H$, $^3J = 5.2$), 4.65–4.72 м (2H, C^3H , N^2H), 4.09 д (1H, N^1H , $^3J = 9.7$), 5.19 д. д (1H, C^6H , $^3J = 6.1$, $^3J = 12.2$), 7.22–7.44 м (5H, Ph). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_C , м. д.: 19.49 (Me), 53.26 (C^5), 68.48 (C^3), 75.00 (C^{3a}), 76.83 (C^{6a}), 88.31 (C^6), 127.36, 128.22, 128.41, 135.33 (Ar). Найдено, %: C 48.04; H 5.32; N 14.04. $C_{12}H_{15}N_3O_4S$. Вычислено, %: C 48.48; H 5.09; N 14.13.

3-(4-Бромфенил)-6а-метил-6-нитрогексагидроотиено[2,3-*d*]пиразол-4,4-диоксид (8). Время реакции – 5 ч. Выход 0.23 г (60%), белый порошок, т. пл. 140–143°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1123, 1318 (SO_2), 1368, 1551 (NO_2), 1592 (C=C), 3272, 3302 (NH). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 1.42 с (3H, Me), 3.57 д. д (1H, C^5H_2 , $^2J = 13.4$, $^3J = 6.1$), 3.86 д. д (1H, C^5H_2 , $^2J = 13.4$, $^3J = 12.2$), 4.29 д (1H, $C^{3a}H$, $^3J = 5.8$), 4.60–4.76 м (2H, C^3H , N^2H), 4.10 уш. с (1H, N^1H), 5.18 д. д (1H, C^6H , $^3J = 6.1$, $^3J = 12.2$), 7.29 д и 7.49 д (4H, 4-BrC₆H₄, $^3J = 8.5$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_C , м. д.: 19.05 (Me), 53.20 (C^5), 67.87 (C^3), 74.44 (C^{3a}), 76.51 (C^{6a}), 88.26 (C^6), 120.67, 128.65, 131.19, 134.01 (Ar). Найдено, %: C 38.52; H 4.01; N 11.27. $C_{12}H_{14}BrN_3O_4S$. Вычислено, %: C 38.31; H 3.75; N 11.17.

6а-Метил-3-(4-нитрофенил)-6-нитрогексагидроотиено[2,3-*d*]пиразол-4,4-диоксид (9). Время реакции – 5 ч. Выход 0.30 г (90%), светло-желтый порошок, т. пл. 134–138°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1129, 1314 (SO_2), 1350, 1558 (NO_2), 1601 (C=C), 3276, 3315 (NH). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 1.49 с (3H, Me), 3.66 д. д (1H, C^5H_2 , $^2J = 13.4$, $^3J = 5.9$), 3.95 д. д (1H, C^5H_2 , $^2J = 13.4$, $^3J = 12.2$), 4.45 д (1H, $C^{3a}H$, $^3J = 5.2$), 4.82–4.88 м (2H, C^3H , N^2H), 4.20–4.23 м (1H, N^1H), 5.25 д. д (1H, C^6H , $^3J = 5.9$, $^3J = 12.2$), 7.64 д и 8.24 д (4H, 4-O₂NC₆H₄, $^3J = 8.5$). Найдено, %: C 42.03; H 4.50; N 15.83. $C_{12}H_{14}N_4O_6S$. Вычислено, %: C 42.10; H 4.12; N 16.37.

6а-Метил-3-(4-метилфенил)-6-нитрогексагидроотиено[2,3-*d*]пиразол-4,4-диоксид (10). Время реакции – 24 ч. Выход 0.15 г (47%), белый порошок, т. пл. 148–151°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1133, 1309 (SO_2), 1363, 1552 (NO_2), 1614 (C=C), 3274, 3294 (NH). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 1.43 с (3H, Me), 2.30 с (3H, MeAr), 3.55 д. д (1H, C^5H_2 , $^2J = 13.4$, $^3J = 5.8$), 3.84 д. д (1H, C^5H_2 , $^2J = 13.4$, $^3J = 12.2$), 4.27 д (1H, $C^{3a}H$, $^3J = 5.5$), 4.57–4.71 м (2H, C^3H , N^2H), 4.06 д (1H, N^1H , $^3J = 9.2$), 5.18 д. д (1H, C^6H , $^3J = 5.8$, $^3J = 12.2$), 7.14 д и 7.25 д (4H, 4-MeC₆H₄, $^3J = 8.5$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_C , м. д.:

20.19 (Me), 53.25 (C^5), 68.30 (C^3), 74.67 (C^{3a}), 76.66 (C^{6a}), 88.49 (C^6), 126.53, 128.83, 131.42, 137.11 (Ar). Найдено, %: C 50.49; H 5.25; N 12.96. $C_{13}H_{17}N_3O_4S$. Вычислено, %: C 50.15; H 5.50; N 13.50.

3-(4-Гидроксифенил)-6а-метил-6-нитрогексагидроотиено[2,3-*d*]пиразол-4,4-диоксид (11). Время реакции – 24 ч. Выход 0.13 г (43%), белый порошок, т. пл. 143–145°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1123, 1329 (SO_2), 1341, 1558 (NO_2), 1613 (C=C), 3123 (OH), 3174, 3297 (NH). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 1.42 с (3H, Me), 2.14 уш. с (1H, OH), 3.55 д. д (1H, C^5H_2 , $^2J = 13.2$, $^3J = 6.1$), 3.83 д. д (1H, C^5H_2 , $^2J = 13.2$, $^3J = 12.2$), 4.23 д (1H, $C^{3a}H$, $^3J = 5.8$), 4.55–4.67 м (2H, C^3H , N^2H), 4.06 д (1H, N^1H , $^3J = 9.2$), 5.18 д. д (1H, C^6H , $^3J = 6.1$, $^3J = 12.2$), 6.74 д и 7.20 д (4H, 4-HOC₆H₄, $^3J = 8.5$). Найдено, %: C 45.82; H 4.91; N 13.75. $C_{12}H_{15}N_3O_5S$. Вычислено, %: C 46.00; H 4.83; N 13.41.

6а-Метил-6-нитро-3-(фуран-2-ил)гексагидроотиено[2,3-*d*]пиразол-4,4-диоксид (12). Время реакции – 24 ч. Выход 0.10 г (38%), белый порошок, т. пл. 123–126°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1134, 1315 (SO_2), 1364, 1552 (NO_2), 1614 (C=C), 3279, 3313 (NH). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 1.48 с (3H, Me), 3.67 д. д (1H, C^5H_2 , $^2J = 13.4$, $^3J = 6.1$), 3.95 д. д (1H, C^5H_2 , $^2J = 13.4$, $^3J = 12.0$), 4.16–4.18 м (1H, $C^{3a}H$), 4.40–4.43 м (2H, C^3H , N^2H), 4.60–4.63 м (1H, N^1H), 5.25 д. д (1H, C^6H , $^3J = 6.1$, $^3J = 12.0$), 6.42–6.45 м и 7.48–7.50 м (3H, фуран). Найдено, %: C 42.16; H 4.04; N 14.11. $C_{10}H_{13}N_3O_5S$. Вычислено, %: C 41.81; H 4.56; N 14.63.

Физико-химические исследования выполнены с использованием оборудования Центра коллективного пользования Российского государственного педагогического университета им. А.И. Герцена.

Спектры ЯМР 1H , $^{13}C\{^1H\}$, 1H - ^{13}C НМРС, 1H - ^{13}C НМВС получены на спектрометре Jeol EСХ400А с рабочими частотами 399.78 (1H) и 100 (^{13}C) МГц в CD_3CN с использованием остаточного сигнала нейтрерированного растворителя как внутреннего стандарта. ИК спектры получены на Фурье-спектрометре Shimadzu IR Prestige-21 в таблетках KBr. Элементный анализ выполнен на анализаторе Eurovector EA 3000 (CHN Dualmode).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Tufariello J.J.* In: Nitrones in 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry / Ed. A. Padwa. New York: Wiley, 1984. Vol. 2. P. 83.
2. *Confalone P.N., Huie E.M.* // Org. React. 1988. Vol. 36. P. 1. doi 10.1002/0471264180.or036.01
3. *Asaoka M., Mukuta T., Takei H.* // Tetrahedron Lett. 1981. Vol. 22. N 8. P. 735. doi 10.1016/0040-4039(81)80137-2
4. *Padwa A., Koehler K.F., Rodriguez A.* // J. Org. Chem. 1984. Vol. 49. N 2. P. 282. doi 10.1021/jo00176a013
5. *Chuang T.-H., Sharpless K.B.* // Helv. Chim. Acta. 2000. Vol. 83. N 8. P. 1734. doi 1522-2675(20000809)83:8<1734::AID-HLCA1734>3.0.CO;2-E
6. *Pietrusiewicz K. M., Hozody W., Koprowski M., Cicchi S., Goti A., Brandi A.* // Phosphorus, Sulfur, Silicon, Relat. Elem. 1999. Vol. 144. P. 389. doi 10.1080/10426509908546263
7. *Берестовицкая В.М.* // ЖОХ. 2000. Т. 70. С. 1512.
8. *Ефремова И.Е., Серебрянникова А.В., Лапшина Л.В., Гуржий В.В., Берестовицкая В.М.* // ЖОХ. 2016. Т. 86. Вып. 3. С. 481; *Ефремова И.Е., Серебрянникова А.В., Лапшина Л.В., Гуржий В.В., Берестовицкая В.М.* // Rus. J. Gen. Chem. 2016. Vol. 86. N 3. P. 622. doi 10.1134/S1070363216030191
9. *Berestovitskaya V.M., Efremova I.E., Lapshina L.V., Serebryannikova A.V., Gurzhiy V.V., Abzianidze V.V.* // Mendeleev Commun. 2015. Vol. 25. P. 191. doi 10.1016/j.mencom.2015.05.010
10. *Рулёв А.Ю.* // Усп. хим. 2011. Т. 80. № 3. С. 211; *Rulev A.Yu.* // Russ. Chem. Rev. 2011. Vol. 80. N 3. P. 197. doi 10.1070/RC2011v080n03ABEH0004162
11. *Горобец Е.В., Муфтахов М.С., Валеев Ф.А.* // Усп. хим. 2000. Т. 69. № 12. С. 1091; *Gorobets E.V., Miftakhov M.S., Valeev F.A.* // Russ. Chem. Rev. 2000. Vol. 69. N 12. P. 1001. doi 10.1070/RC2000v069n12ABEH000614
12. *Baldwin J.E.* // J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1976. P. 734.
13. *Берестовицкая В.М., Ефремова И.Е., Трухин Е.В., Беркова Г.А.* // ЖОХ. 1993. Т. 29. Вып. 2. С. 368.
14. *Frisch M.J., Trucks G.W., Schlegel H.B., Scuseria G.E., Robb M.A., Cheeseman J.R., Scalmani G., Barone V., Mennucci B., Petersson G.A., Nakatsuji H., Caricato M., Li X., Hratchian H.P., Izmaylov A.F., Bloino J., Zheng G., Sonnenberg J.L., Hada M., Ehara M., Toyota K., Fukuda R., Hasegawa J., Ishida M., Nakajima T., Honda Y., Kitao O., Nakai H., Vreven T., Montgomery J.A., Jr., Peralta J.E., Ogliaro F., Bearpark M., Heyd J.J., Brothers E., Kudin K.N., Staroverov V.N., Keith T., Kobayashi R., Normand J., Raghavachari K., Rendell A., Burant J.C., Iyengar S.S., Tomasi J., Cossi M., Rega N., Millam J.M., Klene M., Knox J.E., Cross J.B., Bakken V., Adamo C., Jaramillo J., Gomperts R., Stratmann R.E., Yazyev O., Austin A.J., Cammi R., Pomelli C., Ochterski J.W., Martin R.L., Morokuma K., Zakrzewski V.G., Voth G.A., Salvador P., Dannenberg J.J., Dapprich S., Daniels A.D., Farkas O., Foresman J.B., Ortiz J.V., Cioslowski J., Fox D.J.* Gaussian 09, Revision D01, Gaussian Inc., Wallingford CT, 2013.
15. *Becke A.D.* // J. Chem. Phys. 1993. Vol. 98. P. 5648. doi 10.1063/1.464913

Synthesis of New Sulfolanopyrazolidines

I. E. Efremova^{a*}, A. V. Serebryannikova^a, A. V. Belyakov^b, and L. V. Lapshina^c

^a Herzen State Pedagogical University of Russia, nab. r. Moiki 48, St. Petersburg, 191186 Russia

*e-mail: kohrgpu@yandex.ru

^b St. Petersburg State Institute of Technology (Technical University), St. Petersburg, Russia

^c S.M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia

Received November 15, 2018; revised November 15, 2018; accepted November 21, 2018

3-Aryl-6a-methyl-6-nitrohexahydrothieno[2,3-*d*]pyrazole-4,4-dioxides, new representatives of original bicyclic structures combining fused pyrazolidine and sulfolane rings in a molecule, were obtained through the reactions of 2-benzylidene-3-methyl-4-nitro-3-thiolene-1,1-dioxide and its substituted analogues with hydrazine. Structure of the bicycles obtained was established on the basis of a comprehensive analysis of IR, ¹H, ¹³C{¹H}, ¹H-¹³C HMQC, ¹H-¹³C HMBC spectroscopy data, and quantum-chemical calculations.

Keywords: sulfolanes, pyrazolidines, bicycles, hydrazine, nucleophilic addition, aza-Michael reaction