

ОСОБЕННОСТИ РЕАКЦИЙ 3-НИТРО-6-ФЕНИЛГЕКСА-3,5-ДИЕН-2-ОНА С ТИОФЕНОЛАМИ

© 2020 г. Р. И. Байчурин^а, В. Д. Сергеев^а, Н. И. Абоскалова^а,
Л. В. Байчурина^б, С. В. Макаренко^{а,*}

^а Российский государственный педагогический университет имени
А. И. Герцена, наб. р. Мойки, 48, Санкт-Петербург, 191186 Россия

^б Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова, Санкт-Петербург, 194044 Россия

* e-mail: kohrgpu@yandex.ru

Поступило в Редакцию 23 декабря 2019 г.

После доработки 23 декабря 2019 г.

Принято к печати 25 декабря 2019 г.

При взаимодействии 3-нитро-6-фенилгекса-3,5-диен-2-она с 4-метил- и 4-хлортиофенолами получены продукты 1,4- и 1,6-присоединения по сопряженной диеновой системе. На примере аддукта 1,4-присоединения 4-метилтиофенола зафиксировано его превращение в растворе в продукт 1,6-присоединения. На основе реакции 3-нитро-6-фенилгекса-3,5-диен-2-она с *о*-аминотиофенолом осуществлен синтез 4-метил-3-нитро-2-стирил-2,3-дигидробензо[*b*][1,4]тиазепина.

Ключевые слова: нитродienesны, 1,4-присоединение, 1,6-присоединение, тиофенол, *о*-аминотиофенол, 2,3-дигидробензо[*b*][1,4]тиазепин

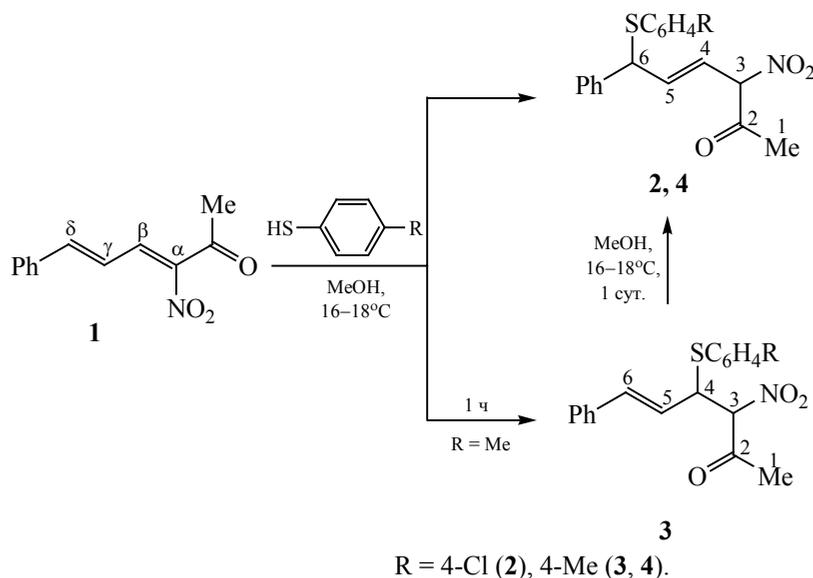
DOI: 10.31857/S0044460X20050017

В последнее десятилетие интерес к химии карбонил- [1–4] и нитросодержащих диенов [5–16] неуклонно возрастает, что, несомненно, связано с их широкими синтетическими возможностями. Кроме того, присутствие в молекулах этих веществ двух сопряженных связей C=C делает их удобными моделями для исследования проблем региоселективности реакций нуклеофильного присоединения. Вместе с тем, известно, что простейший 1-нитро-1,3-бутадиен [17–19], а также 1-нитро-4-фенил-1,3-бутадиен [20] и 2-нитро-5-фенил-2,4-пентадиен [21] в реакциях с S-нуклеофилами (этилтиолом, тиофенолом, бензилтиолами, метил-меркаптоацетатом, тиоуксусной кислотой) образуют преимущественно продукты сопряженного 1,4-присоединения (атака в β-положение по отношению к нитрогруппе). Вместе с тем, на основе реакции 1-нитро-4-фенил-1,3-бутадиена с 2-меркаптохинолин-3-карбальдегидом получен стирилсодержащий тиопиранохинолин – продукт тандемного процесса 1,4-присоединение–реакция Анри [22].

Следует отметить, что сведения о химических превращениях нитробутадиенов, содержащих геминально расположенные карбонильную и нитрогруппу, в литературе отсутствуют.

Нами впервые изучено взаимодействие препаративно доступного (3*Z*,5*E*)-3-нитро-6-фенилгекса-3,5-диен-2-она **1** [23] с представителями ароматических тиолов – 4-хлор- и 4-метилтиофенолами в условиях, аналогичных ранее использованным для 2-арил-1-нитроэтанов, содержащих в *гем*-положении к нитрофункции ацильную [24] или этоксикарбонильную [25] группы. Оказалось, что результат реакций, протекающих при эквимольном соотношении реагентов в растворе метанола при 16–18°C, зависит от природы используемого тиола и времени проведения процесса (схема 1). Так, взаимодействие нитродиенона **1** с 4-хлортиофенолом в течение 1 ч (выход 41%, метод *а*) или 1 сут (выход 49%, метод *б*) завершается выделением продукта сопряженного 1,6-присоединения **2** (атака в δ-положение по отношению к нитрогруппе). В то

Схема 1.



же время в реакции нитродиена **1** с 4-метилтиофенолом при выдержке в течение 1 ч образуется продукт сопряженного 1,4-присоединения **3** (кинетический контроль, выход 82%), а при выдержке в течение суток – продукт 1,6-присоединения **4** (термодинамический контроль, выход 76%).

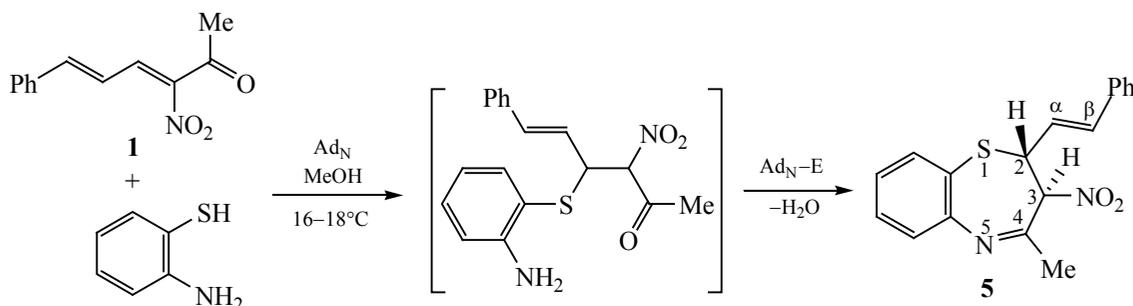
Следует отметить, что выдержка продукта 1,4-присоединения **3** в растворе метанола в течение суток приводит к выделению продукта 1,6-присоединения **4**.

Судя по данным спектроскопии ЯМР ^1H , соединения **2–4** являются диастереооднородными. Значение вицинальной константы спин-спинового взаимодействия (KССВ) между олефиновыми протонами (15.0–15.7 Гц) свидетельствует о *транс*-конфигурации стирольного фрагмента в аддуктах **2–4**.

Взаимодействие нитродиена **1** с *o*-аминотиофенолом протекает при 16–18°C в метаноле в течение 1 ч и завершается образованием 4-метил-3-нитро-2-стирил-2,3-дигидробензо[*b*][1,4]тиазепина **5** с выходом 36% (схема 2). Ранее в подобных условиях на основе реакций 2-арил(фурил)-1-ацетил-1-нитро-*gem*-ацетилнитростирола с *o*-аминотиофенолом был получен ряд представителей 2-арил(фурил)-3-нитро-2,3(2,5)-дигидробензо[*b*]-[1,4]тиазепинов [26–28].

По-видимому, процесс протекает по тандемной схеме Ad_N-Ad_N-E. Большая нуклеофильность тиольной серы в *o*-аминотиофеноле обуславливает предпочтительное нуклеофильное присоединение по кратной связи C³=C⁴ (атака в β-положение по отношению к нитрогруппе) с образованием S-аддукта, который далее при участии amino- и карбонильной групп претерпевает гетероциклизацию.

Схема 2.



Характер проявления сигналов протонов в спектре ЯМР ^1H 2,3-дигидробензотиазепина **5** близок к проявлению протонов в спектре продукта 1,4-присоединения **3**. КССВ метиновых протонов H^2 и H^3 , равная 11.3 Гц, свидетельствует об их *транс*-ориентации.

Таким образом, представитель электронодефицитных нитродиеенов – 3-нитро-6-фенилгекса-3,5-диен-2-он при взаимодействии с ароматическими тиолами демонстрирует высокую реакционную способность. На примере реакции нитродиеена с 4-метилтиофенолом открывается возможность сопряженного 1,4- или 1,6-присоединения. Взаимодействие нитродиеена с *о*-аминотиофенолом, содержащим второй нуклеофильный центр, приводит к синтезу нитросодержащего 4-метил-2-стирил-2,3-дигидробензо[*b*][1,4]тиазепина. Последний может быть рекомендован для фармакологических испытаний, так как в медицинской практике широко известны лекарственные средства, молекулы которых содержат бензо[*b*][1,4]тиазепиновый (1,5-бензотиазепиновый) гетероцикл (дилтиазем, кветиапин) [29, 30].

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

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

Спектры ЯМР ^1H , $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, ^1H - ^{13}C НМРС и ^1H - ^{13}C НМВС регистрировали на спектрометре Jeol ECH400A с рабочими частотами 399.78 МГц (^1H) и 100.53 (^{13}C), растворитель – хлороформ-*d*. В качестве внутреннего стандарта использовали сигналы остаточных протонов недеитерированного растворителя. ИК спектры получены на Фурье-спектрометре Shimadzu IR-Prestige-21 в хлороформе (*c* = 40 мг/мл). Элементный анализ выполнен на анализаторе EuroVector EA 3000 (CHN Dual).

3-Нитро-6-фенил-6-(4-хлорфенилсульфанил)гекс-4-ен-2-он (2). *a.* К 0.217 г (1 ммоль) 3-нитро-6-фенилгекса-3,5-диен-2-она **1** [23] прибавляли 0.15 г (1 ммоль) 4-хлортиофенола, растворенного в 5 мл безводного метанола. Смесь оставляли при комнатной температуре на 1 ч, затем отфильтровывали 0.122 г светло-желтых кристал-

лов соединения **2**. Из маточного раствора дополнительно выделяли 0.025 г соединения **2**. Общий выход 0.147 г (41%), т. пл. 118–120°C (гексан). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1741 (C=O), 1564, 1360 (NO_2). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.00 с [3H, C(O)CH₃], 4.83 д (H^6 , $^3J_{5,6} = 8.9$ Гц), 5.54 д (H^3 , $^3J_{3,4} = 9.7$ Гц), 5.73 д. д (H^4 , $^3J_{3,4} = 9.7$, $^3J_{4,5} = 15.2$ Гц), 6.22 д. д (H^5 , $^3J_{5,6} = 8.9$, $^3J_{4,5} = 15.2$ Гц), 7.25 д и 7.30 д (4H, C₆H₅, $^3J = 8.7$ Гц), 7.29–7.40 м (5H, C₆H₅). Спектр ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, δ_{C} , м. д.: 26.24 [C(O)CH₃], 55.62 (C⁶), 95.28 (C³), 119.67 (C⁴), 140.91 (C⁵), 127.85 (C^o), 128.45 (Cⁿ), 129.18 (C^m), 137.58 (Cⁿ); 129.34, 132.29, 134.51, 134.75 (C₆H₄); 194.75 (C=O). Найдено N, %: 3.97. C₁₈H₁₆ClNO₃S. Вычислено N, %: 3.87.

б. К 0.217 г (1 ммоль) 3-нитро-6-фенилгекса-3,5-диен-2-она **1** прибавляли 0.15 г (1 ммоль) 4-хлортиофенола, растворенного в 5 мл безводного метанола, и смесь оставляли при комнатной температуре на 1 сут. Твердый кристаллический продукт светло-желтого цвета отфильтровывали и сушили на фильтре. Выход 0.176 г (49%), т. пл. 118–120°C (гексан). Проба смешения с образцом, полученным по методике *a*, не давала депрессии температуры плавления.

4-(4-Метилфенилсульфанил)-3-нитро-6-фенилгекс-5-ен-2-он (3). К 0.217 г (1 ммоль) 3-нитро-6-фенилгекса-3,5-диен-2-она **1** прибавляли 0.15 г (1 ммоль) 4-метилтиофенола, растворенного в 5 мл абсолютного метанола. Смесь оставляли при комнатной температуре на 1 ч, затем отфильтровывали 0.25 г светло-желтых кристаллов соединения **3**. Из маточного раствора дополнительно выделяли 0.03 г соединения **3**. Общий выход 0.28 г (82%), т. пл. 96–98°C (гексан). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1738 (C=O), 1561, 1360 (NO_2). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.30 с [3H, C(O)CH₃], 2.36 с (3H, CH₃), 4.35 д. д (H^4 , $^3J_{3,4} = 9.4$, $^3J_{4,5} = 9.5$ Гц), 5.30 д (H^3 , $^3J_{3,4} = 9.4$ Гц), 5.94 д. д (H^5 , $^3J_{5,6} = 15.7$, $^3J_{4,5} = 9.5$ Гц), 6.33 д (H^6 , $^3J_{5,6} = 15.7$ Гц), 7.15 д (H^m), 7.36 д (H^o) [4H, CH₃C₆H₄, $^3J = 8.0$ Гц], 7.23–7.33 м (5H, C₆H₅). Спектр ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, δ_{C} , м. д.: 21.37 (CH₃), 28.19 [C(O)CH₃], 51.82 (C⁴), 95.83 (C³), 122.22 (C⁵), 134.44 (C⁶); 126.74 (C^o), 128.57 (Cⁿ), 128.79 (C^m), 135.66 (Cⁿ) [C₆H₅]; 126.96 (Cⁿ), 130.18 (C^m), 135.89 (C^o), 139.86 (Cⁿ) [CH₃C₆H₄]; 194.79 (C=O). Найдено, %: C 66.61; H 5.73; N 3.99. C₁₉H₁₉NO₃S. Вычислено, %: C 66.86; H 5.57; N 4.11.

6-(4-Метилфенилсульфанил)-3-нитро-6-фенилгекс-4-ен-2-он (4). К 0.217 г (1 ммоль) 3-нитро-6-фенилгекса-3,5-диен-2-она **1** прибавляли 0.15 г (1 ммоль) 4-метилтиофенола, растворенного в 5 мл абсолютного метанола. Смесь оставляли при комнатной температуре на 1 сут. Твердый кристаллический продукт желтого цвета отфильтровывали и сушили на фильтре. Выход 0.26 г (76%), т. пл. 136–138°C (гексан). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1741 (C=O), 1564, 1360 (NO₂). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 1.90 с [3H, C(O)CH₃], 2.32 с (3H, CH₃), 4.82 д (H⁶, ³J_{5,6} = 9.2 Гц), 5.51 д (H³, ³J_{3,4} = 9.8 Гц), 5.64 д. д (H⁴, ³J_{3,4} = 9.8, ³J_{4,5} = 15.0 Гц), 6.20 д. д (H⁵, ³J_{5,6} = 9.2, ³J_{4,5} = 15.0 Гц), 7.09 д (H^m), 7.28 д (H^o), (4H, CH₃C₆H₄, ³J = 8.0 Гц), 7.29–7.33 м (Hⁿ), 7.34–7.39 м (H^{o,m}) (5H, C₆H₅). Спектр ЯМР ¹³C{¹H}, δ_{C} , м. д.: 21.22 (CH₃), 26.17 [C(O)CH₃], 55.80 (C⁶), 95.50 (C³), 119.00 (C⁴), 141.37 (C⁵); 127.82 (C^o), 128.25 (Cⁿ), 129.10 (C^m), 137.97 (C^u) [C₆H₅]; 129.95 (C^m), 130.23 (C^u), 133.82 (C^o), 138.57 (Cⁿ) [CH₃C₆H₄]; 194.85 (C=O). Найдено, %: С 66.71; Н 5.69; N 4.01. С₁₉H₁₉NO₃S. Вычислено, %: С 66.86; Н 5.57; N 4.11.

4-Метил-3-нитро-2-стирил-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин (5) получали аналогично из 0.217 г (1 ммоль) 3-нитро-6-фенилгекса-3,5-диен-2-она **1** и 0.13 г (1 ммоль) *o*-аминотиофенола (3 мл MeOH, 1 ч). Выход 0.115 г (36%), т. пл. 110–112°C (гексан). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1644 (C=N), 1559, 1363 (NO₂). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 2.42 с (3H, CH₃), 4.93 д. д (H², ³J_{2,3} = 11.3, ³J_{2, α} = 9.0 Гц), 5.08 д (H³, ³J_{2,3} = 11.3 Гц), 6.13 д. д (C ^{α} H, ³J _{α,β} = 15.6, ³J_{2, α} = 9.0 Гц), 6.54 д (C ^{β} H, ³J _{α,β} = 15.6 Гц), 7.21–7.36 м (C₆H₅, H⁹), 7.16 д. т (H⁸, *J* = 7.6, 1.1), 7.49 д. т (H⁷, *J* = 7.7, 1.2), 7.65 д. д (H⁶, *J* = 7.7, 0.9). Спектр ЯМР ¹³C{¹H}, δ_{C} , м. д.: 22.08 (CH₃), 58.24 (C²), 90.49 (C³), 124.46 (C ^{α}), 132.92 (C ^{β}), 119.58 (C^{9a}), 124.32 (C⁹), 126.27 (C⁸), 131.04 (C⁷), 135.54 (C⁶), 150.14 (C^{5a}); 126.92 (C^o), 128.58 (Cⁿ), 128.73 (C^m), 135.54 (C^u), 162.99 (C=N). Найдено, %: С 66.54; Н 4.71; N 8.84. С₁₈H₁₆N₂O₂S. Вычислено %: С 66.66; Н 4.93; N 8.64.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 18-33-01017).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Csáky A.G., de la Herrána G., Murcia M.C. // Chem. Soc. Rev. 2010. Vol. 39. N 11. P. 4080. doi 10.1039/B924486G
2. Silva E.M.P., Silva A.M.S. // Synthesis. 2012. Vol. 44. N 20. P. 3109. doi 10.1055/s-0032-1316778
3. Kowalczyk R., Boratyński P.J. // Adv. Synth. Catal. 2016. Vol. 358. N 8. P. 1289. doi 10.1002/adsc.201501138
4. Shaw S., White J.D. // Synthesis. 2016. Vol. 48. N 17. P. 2768. doi 10.1055/s-0035-1562103
5. Кабердин Р.В., Поткин В.И., Запольский В.А. // Усп. хим. 1997. Т. 66. № 10. С. 919; Kaberdin R.V., Potkin V.I., Zapol'skii V.A. // Russ. Chem. Rev. 1997. Vol. 66. N 10. P. 827. doi 10.1070/RC1997v066n10ABEH000310
6. Ballini R., Araújo N., Gil M.V., Román E., Serrano J.A. // Chem. Rev. 2013. Vol. 113. N 5. P. 3493. doi 10.1021/cr2002195
7. Peng J., Du D.-M. // Eur. J. Org. Chem. 2012. N 21. P. 4042. doi 10.1002/ejoc.201200382
8. Bianchi L., Giorgi G., Maccagno M., Petrillo G., Scapolla C., Tavani C. // Tetrahedron Lett. 2012. Vol. 53. N 7. P. 752. doi 10.1016/j.tetlet.2011.11.137
9. Muruganatham R., Namboothiri I. // J. Org. Chem. 2010. Vol. 75. N 5. P. 2197. doi 10.1021/jo902595e
10. He T., Wu X.-Y. // Synth. Comm. 2012. Vol. 42. N 5. P. 667. doi 10.1080/00397911.2010.529227
11. Vamisetti G.B., Chowdhury R., Kumar M., Ghosh S.K. // Org. Lett. 2016. Vol. 18. N 9. P. 1964. doi 10.1021/acs.orglett.6b00460
12. Shi D., Xie Y., Zhou H., Xia C., Huang H. // Angew. Chem., Int. Ed. 2012. Vol. 51. N 5. P. 1248. doi 10.1002/anie.201107495
13. Tsakos M., Elsegood M.R.J., Kokotos C.G. // Chem. Comm. 2013. Vol. 49. N 22. P. 2219. doi 10.1039/C3CC39165E
14. Ayyagari N., Jose D., Mobin S.M., Namboothiri I.N.N. // Tetrahedron Lett. 2011. Vol. 52. N 2. P. 258. doi 10.1016/j.tetlet.2010.11.017

15. *Biswas S., Dagar A., Srivastava A., Samanta S.* // Eur. J. Org. Chem. 2015. N 20. P. 4493. doi 10.1002/ejoc.201500470
16. *Tissot M., Alexakis A.* // Chem. Eur. J. 2013. Vol. 19. N 34. P. 11352. doi 10.1002/chem.201300538
17. *Вильдавская А.И., Ралль К.Б., Петров А.А.* // ЖОрХ. 1967. Т. 3. Вып. 3. С. 434; *Vil'davskaya A.I., Rall' K.B., Petrov A.A.* // J. Org. Chem. USSR. 1967. Vol. 3. N 3. P. 418.
18. *Bloom A.A., Mellor J.M.* // Tetrahedron Lett. 1986. Vol. 27. N 7. P. 873. doi 10.1016/S0040-4039(00)84124-6
19. *Bloom A.J., Mellor J.M.* // J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1. 1987. N 12. P. 2737. doi 10.1039/p19870002737
20. *Kowalczyk R., Nowak A.E., Skarzewski J.* // Tetrahedron Asym. 2013. Vol. 24. N 8. P. 505. doi 10.1016/j.tetasy.2013.03.007
21. *Yang W., Du D.-M.* // Org. Biomol. Chem. 2012. Vol. 10. N 34. P. 6876. doi 10.1039/C2OB26068A
22. *Wu L., Wang Y., Song H., Tang L., Zhou Z., Tang C.* // Adv. Synth. Cat. 2013. Vol. 355. N 6. P. 1053. doi 10.1002/adsc.201300086
23. *Байчурун Р.И., Ализада Л.М., Абоскалова Н.И., Макаренко С.В.* // ЖОХ. 2018. Т. 88. Вып. 1. С. 39; *Baichurin R.I., Alizada L.M., Aboskalova N.I., Makarenko S.V.* // Russ. J. Gen. Chem. 2018. Vol. 88. N 1. P. 36. doi 10.1134/S1070363218010061
24. *Байчурун Р.И., Абоскалова Н.И., Ализада Л.М., Берестов И.В., Берестовицкая В.М.* // ЖОрХ. 2016. Т. 52. Вып. 6. С. 832; *Baichurin R.I., Aboskalova N.I., Alizada L.M., Berestov I.V., Berestovitskaya V.M.* // Russ. J. Org. Chem. 2016. Vol. 52. N 6. P. 818. doi 10.1134/S1070428016060099
25. *Байчурун Р.И., Байчурина Л.В., Абоскалова Н.И., Трухин Е.В., Берестовицкая В.М.* // ЖОХ. 2014. Т. 84. Вып. 7. С. 1079; *Baichurin R.I., Baichurina L.V., Aboskalova N.I., Trukhin E.V., Berestovitskaya V.M.* // Russ. J. Gen. Chem. 2014. Vol. 84. N 7. P. 1277. doi 10.1134/S1070363214070056
26. *Байчурун Р.И., Абоскалова Н.И., Берестовицкая В.М.* // ЖОрХ. 2010. Т. 46. Вып. 10. С. 1583; *Baichurin R.I., Aboskalova N.I., Berestovitskaya V.M.* // Russ. J. Org. Chem. 2010. Vol. 46. N 10. P. 1590. doi 10.1134/S1070428010100295
27. *Берестовицкая В.М., Байчурун Р.И., Абоскалова Н.И., Лысенко К.А., Ананьев И.В.* // ЖОХ. 2011. Т. 81. Вып. 6. С. 970; *Berestovitskaya V.M., Baichurin R.I., Aboskalova N.I., Lysenko K.A., Anan'ev I.V.* // Russ. J. Gen. Chem. 2011. Vol. 81. N 6. P. 1163. doi 10.1134/S1070363211060156
28. *Berestovitskaya V.M., Baichurin R.I., Aboskalova N.I., Gurzhiy V.V.* // Mendeleev Commun. 2014. Vol. 24. N 6. P. 380. doi 10.1016/j.mencom.2014.11.025
29. *Машковский М.Д.* Лекарственные средства. М.: РИА «Новая волна», 2012. С. 429, 475.
30. *Chaffman M., Brogden R.N.* // Drugs. 1985. Vol. 29. N 5. P. 387. doi 10.2165/00003495-198529050-00001

Some Features of the Reactions of 3-Nitro-6-phenylhexa-3,5-dien-2-one with Thiophenols

R. I. Baichurin^a, V. D. Sergeev^a, N. I. Aboskalova^a, L. V. Baichurina^b, and S. V. Makarenko^{a,*}

^a Herzen State Pedagogical University of Russia, St. Petersburg, 191186 Russia

^b Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, 194044 Russia

*e-mail: kohrgpu@yandex.ru

Received December 23, 2019; revised December 23, 2019; accepted December 25, 2019

The reaction of 3-nitro-6-phenylhexa-3,5-diene-2-one with 4-methyl- and 4-chlorothiophenols yields 1,4- and 1,6-addition products at conjugated the dienone system. By the example of the 1,4-addition adduct of 4-methylthiophenol, its conversion in solution to the 1,6-addition product was recorded. Based on the reaction of 3-nitro-6-phenylhexa-3,5-dien-2-one with *o*-aminothiophenol, 4-methyl-3-nitro-2-styryl-2,3-dihydrobenzo[*b*]-[1,4]thiazepine was synthesized.

Keywords: nitrodienone, 1,4-addition, 1,6-addition, thiophenol, *o*-aminothiophenol, 2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]-thiazepine