УДК 547.747 + 543.429.23

О ВЗАИМОДЕЙСТВИИ АРИЛАЛЬДИМИНОВ МЕТИЛОВОГО ЭФИРА α-АЛАНИНА С ВИНИЛ(МЕТИЛ)-СУЛЬФОНОМ

© 2019 г. В. А. Васин^а, В. А. Калязин^а, П. С. Петров^{а, *}, Н. В. Сомов^b

^а ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва», 430005, Россия, Республика Мордовия, г. Саранск, ул. Большевистская 68 *e-mail: petrovps83@gmail.com

> ^b ФГБОУ ВО «Нижегородский государственный университет им. Н.И Лобачевского», 603950, Россия, г. Нижний Новгород, пр. Гагарина 23

> > Поступила в редакцию 29 января 2018 г. После доработки 11 февраля 2019 г. Принята к публикации 17 февраля 2019 г.

Винил(метил)сульфон реагирует с арилальдиминами метилового эфира α -аланина в толуоле при 20°С в присутствии ацетата серебра и полуторакратного избытка триэтиламина с образованием продуктов 1,3диполярного циклоприсоединения – метил ($2S^*, 4S^*, 5S^*$)-5-арил-4-метилсульфонил-2-пирролидинкарбоксилатов с небольшой (8–25%) примесью метил ($2S^*, 4R^*, 5S^*$)-5-арил-4-метилсульфонил-2-пирролидинкарбоксилатов. Те же продукты получаются при кипячении арилальдиминов с винил(метил)сульфоном в толуоле, но здесь малой примесью оказывается ($4S^*$)-диастереомер. Стереоселективность циклоприсоединения интерпретирована с привлечением данных DFT/PBE расчетов энергий конечных продуктов и переходных состояний реакций.

Ключевые слова: винил(метил)сульфон, 1,3-диполярное циклоприсоединение, пирролидин, спектроскопия ЯМР, диастереомер, квантово-химические расчеты.

DOI: 10.1134/S0514749219040025

Одним из удобных и надежных препаративных способов создания производных пирролидина с акцепторными заместителями является реакция 1,3-диполярного циклоприсоединения азометинилидов к активированным алкенам-диполярофилам [1]. Регио-, стерео- и энантиоселективность такого присоединения определяется многими факторами. В обзорах [2, 3] и работах [4-10] подробно обсуждаются различные аспекты использования на практике азометинилидов в виде *N*-металлодиполей. генерируемых ИЗ арилальдиминов сложных эфиров а-аминокислот с применением специфических катализаторов, содержащих в своем составе соли цинка, серебра, одновалентной меди или лития, а также хиральных комплексообразователей, позволяющего осуществлять реакции в сравнительно мягких условиях с достаточно высокими выходами. Вместе с тем, известны примеры циклоприсоединения азометинилилов. образующихся из арилальдиминов сложных эфиров α-аминокислот в условиях термического инициирования, завершающегося иным стереохимическим исходом [11].

Мы провели сравнительное изучение стереоселективности 1,3-диполярного циклоприсоединения к винил(метил)сульфону 1 азометинилидов, полученных из арилальдиминов метилового эфира α -аланина 2а-е двумя способами: в виде металлодиполей в толуоле при действии ацетата серебра и полуторакратного избытка триэтиламина, ср. [10], или же непосредственно при кипячении в толуоле [11].

Интерес к соединению 1 был вызван тем, что этот простейший непредельный сульфон является удобной моделью для экспериментального и теоретического изучения закономерностей образования функционально замещенных пирролидинов, но ранее в этих целях практически не использовался. Вместе с тем, присутствие в пирролидине метилсульфонильной группы может существенным образом повлиять на свойства соединения, в том



числе и на его физиологическую активность, ср. [12], и реакционную способность.

Реакция сульфона 1 с металлодиполями, возникающими из соединений 2a-e при действии CH₃COOAg в присутствии Et₃N,осуществлялась при 20°C без доступа света в течение 40–48 ч и привела к получению рацематов пирролидинов (±)3a-e с примесью (8–25%) диастереомеров (±)4a-e, обнаруживаемых в реакционных смесях с помощью ЯМР и TCX. При кипячении в толуоле смеси непредельного сульфона 1 с соединениями 2a-e в течение 25–30 ч были получены те же продукты (±)3a-e, (±)4a-e, но в этом случае зафиксировано существенное преобладание (на 84– 91%) последних из них (схема 1).

Соединения $(\pm)3a-e$, $(\pm)4a-e$ выделены как мажорные компоненты реакционных смесей хроматографированием на колонке с силикагелем и кристаллизацией. Их строение устанавливали методами ИК, ЯМР ¹Н и ¹³С спектроскопии, в том числе, с применением корреляционных экспериментов (¹H-¹H COSY, ¹H-¹H NOESY, ¹H-¹³C HMQC, ¹Н–¹³С НМВС). В частности, спектры ¹Н–¹Н СОЅҮ позволили определить спиновые взаимодействия четырех различающихся по окружению протонов пирролидинового кольца. С помощью ¹Н–¹³С НМQС корреляций были соотнесены сигналы ядер углерода и водорода, непосредственно связанных друг с другом, что позволило также определить четвертичные и безводородные атомы углерода. Окончательное строение углеродного скелета пирролидинов установлено с помощью ¹Н–¹³С НМВС корреляции. Конфигурацию соединений определяли по результатам ¹Н–¹Н NOESY эксперимента.

В качестве примера на рис. 1 приведен фрагмент спектра ${}^{1}\text{H}{-}^{1}\text{H}$ NOESY одного из продуктов *экзо*-присоединения – производного **4a**. Кросс-пик *a* в спектре отвечает взаимодействию пространственно сближенных протонов группы СН₃ и H⁵, что указывает на *цис*-ориентацию фенильной и метоксикарбонильной групп в рассматриваемом соединении. Кросс-пики *в* и *с* отвечают взаимодействиям между протонами H⁴ и H³ и H⁴ и H^{3'} соответственно. Отсутствие



Рис. 1. Фрагмент спектра ¹H–¹H NOESY метил (2*S**,4*R**,5*S**)-2-метил-4-метилсульфонил-5-фенилпирролидин-2-карбоксилата **4**а.



Рис. 2. Фрагмент спектра ¹H–¹H NOESY метил (2*S**,4*S**,5*S**)-2-метил-4-метилсульфонил-5-(4-нитрофенил)пирролидин-2-карбоксилата **3**е.

взаимодействия между протонами H^4 и H^5 свидетельствует о *транс*-расположении фенильной и метилсульфонильной групп. В спектре обнаруживается также кросс-пик *d*, указывающий на взаимодействие протонов метилсульфонильной группы и H^5 , находящихся в *цис*-положении.

На рис. 2. представлен фрагмент спектра ${}^{1}\text{H}{-}{}^{1}\text{H}$ NOESY одного из продуктов эндо-присоединения – пирролидина **3e**, в котором нет взаимодействия типа *d*, что рассматривается как указание на *цис*-расположение метилсульфонильного и арильного заместителей. Однако в этом случае обнаруживаются кросспик *e*, отвечающий взаимодействию протона H^{4} с протоном H^{5} , и кросс-пик *f*, возникающий из-за его взаимодействия с протонами метильной группы при атоме C^2 , находящейся с ним в *цис*-положении.

Отличительной особенностью спектров ЯМР ¹Н диастереомеров является то, что сигналы протонов метилсульфонильной группы пирролидинов **3** примерно на 0.35 м.д. смещены в сильное поле относительно сигналов той же группы в пирролидинах **4**. По-видимому, это смещение связано с экранирующим влиянием арильного заместителя при атоме C^4 , находящегося в *цис*-положении.

Однозначное подтверждение строения и правильности произведенного нами конфигура-



Рис. 3. Пространственное строение метил ($2S^*$, $4S^*$, $5S^*$)-5-(4'-бромфенил)-2-метил-4-метилсульфонилпирролидин-2-карбоксилата **3b** (a) и метил ($2S^*$, $4R^*$, $5S^*$)-2-метил-4-метилсульфонил-5-фенилпирролидин-2-карбоксилата **4a** (δ) по данным PCA.

Параметр	Пирролидин 3b	Пирролидин 4а	
Формула	C ₁₄ H ₁₈ BrNO ₄ S	$C_{14}H_{19}NO_4S$	
Молекулярная масса, а.е.м.	376.26	297.37	
Т, К	293(2)	293(2)	
Внешний вид	Бесцветные иглы	Бесцветные иглы	
Размеры кристалла, мм	0.2796×0.1848×0.1654	0.3376×0.2604×0.2293	
Тип решетки	Моноклинная	Ромбическая	
Пространственная группа.	$P2_1/c$	Pbca	
Число формульных единиц Z	4	8	
<i>a</i> , <i>b</i> , <i>c</i> , Å	11.0752(2), 10.4369(2), 14.7957(3)	11.2585(3),8.6658(3), 30.8279(8)	
α, β, γ, град	90, 111.495(2), 90	90, 90, 90	
Объем ячейки V , Å ³	1591.30(5)	3007.69(15)	
Плотность D_x , г/см ³	1.571	1.313	
Коэффициент поглощения µ, мм ⁻¹	2.728	0.227	
<i>F</i> (000)	768	1264	
Излучение	$MoK_{\alpha} (\lambda 0.71073 \text{ Å})$	Mo <i>K</i> _α (λ 0.71073 Å)	
Область съемки	–15≤h≤15, –14≤k≤14,–21≤l≤21	–16≤ <i>h</i> ≤16, –12≤ <i>k</i> ≤12, –44≤ <i>l</i> ≤44	
Количество рефлексов всего/независимых/с ${>}2\sigma F$	29623/4854/3909, R _{int} 0.0249	51130/4586/4220, R _{int} 0.0465	
Область сбора данных по θ, град.	3.37-30.5	3.57–30.5	
S по F^2	1.041	1.187	
$R\left[I > 2\sigma(I)\right]$	$R(F)0.0346, wR(F^2) 0.0809$	$R(F)$ 0.1104, $wR(F^2)$ 0.2611	
<i>R</i> (Весь массив)	$R(F)0.0467, wR(F^2)0.0863$	$R(F) 0.1158, wR(F^2) 0.2582$	
Остаточная электронная плотность (мин./макс.), e/Å ³	-0.64/0.601	-0.419/0.6	

Таблица 1. Кристаллографические данные, характеристики дифракционного эксперимента и параметры уточнения структуры соединений **3b** и **4**а.

ционного отнесения получено РСА монокристаллов пирролидинов **3b** и **4a**, рис. 3, табл. 1.

Таким образом, реакции винилсульфона 1 с изученными арилальдиминами метилового эфира α-аланина обнаруживают высокую региоселективность при циклоприсоединении, которая, очевидно, определяется стерическим и электронным эффектом акцепторной метилсульфонильной группы. Стреоселективность же этих реакций зависит от способа генерирования азометинилида. Согласно литературным данным, азометинилид, образующийся из арилальдиминов α-аминокислот при действии кислот Льюиса, существует в виде металлодиполя *син,син*-конфигурации из-за координации катиона металла с карбонильной группой И иминным атомом азота. что обеспечивает высокую избирательность его подхода к молекуле диполярофила по пути согласованного 1,3-диполярного циклоприсоединения [13], так и в некоторых случаях по пути двухступенчатого анионного [3+2]-циклоприсоединения [14]. При термическом инициировании из арилальдиминов α-аминокислот получается азометинилид сходной конфигурации. и его реакция с активированными алкенами происходит по согласованному механизму [15]. При этом в каждом случае возможен как эндо-, так и экзоподход реактантов друг к другу.



Рис. 4. Строение переходных состояний ПС1 (*a*) и ПС2 (*б*) при образовании стереоизомеров 3a и 4a соответственно, по данным DFT/PBE/L1 квантово-химических расчетов.

Для объяснения различий стереохимических результатов термического и металлокатализируемого циклоприсоединения нами проведены методом DFT/PBE квантово-химические расчеты геометрии и полных энергий исходных молекул и конечных продуктов **3а–е**, **4а–е** (для одного из энантиомеров в каждом случае). Кроме того, тем же методом была определена координата реакции, оценены энергии переходных состояний для различных направлений подхода азометинилидов, генерированных при нагревании или в условиях катализа ионами серебра, к диполярофилу.

Оптимизацию геометрии пирролидиновых соединений начинали с выявления для них наиболее устойчивого конформера с использованием алгоритма молекулярной механики MMFF94 [16], входящего пакет программ MarvinBeans 15.5.4 [17]. Далее геометрию конформеров с минимальной энергией уточняли в рамках полуэмпирического метода RM1 [18], реализованного в программе МОРАС2012 [19]. Окончательные структуры изомеров **3а–е**, **4а–е** получали при помощи программы PRIRODA 06 [20] в приближении DFT/PBE с базисным набором rL1 для атомов серы и серебра и L1 [21] для остальных атомов. При поиске переходных состояний при термическом циклоприсоединении в качестве внутренней координаты реакции было выбрано изменение длин связей между атомами C^2-C^3 и C^4-C^5 производных пирролидина **3а–е**, **4а–е**.

На рис. 4 приведено установленное квантовохимическим расчетом строение переходных состояний, возникающих при взаимодействии винилсульфона 1 с азометинилидами, генерируемыми из альдимина 2a. Переходные состояния различаются относительной ориентацией диполярофила и азометинилида: эндо-ориентация при образовании пирролидина 3a, и экзо-ориентация в случае соединения 4a.

Переходное состояние	Межатомное расстояние, Å (порядок связи)					
	$C^2 - C^3$	$C^4 - C^5$	Ag–OC	Ag–OS	Ag–N	
ПС1	2.125 (0.40)	2.698 (0.21)	_	_	_	
ПС2	2.127 (0.41)	2.573 (0.22)	_	_	_	
ПС3	1.889 (0.60)	2.929 (0.12)	2.438 (0.27)	2.230 (0.42)	2.274 (0.39)	
ПС4	1.989 (0.51)	2.437 (0.26)	2.381 (0.31)	_	2.185 (0.52)	

Таблица 2. Избранные геометрические параметры переходных состояний при образовании пирролидинов **3a** и **4a** в условиях термического инициирования и металлокомплексного катализа.

ВАСИН и др.

Таблица 3. Сумма полных энергий наиболее устойчивых конформеровсульфона 1 и имина 2 (E_1+E_2), полная энергия переходных состояний ПС1 и ПС2, полная энергия E_3 и E_4 пирролидинов 3 и 4, в а.е., энергии активации E_{akt}^1 и E_{akt}^2 , относительная энергия пирролидинов 3 и 4 (ΔE), в ккал/моль.

Ar	$E_1 + E_2$, a.e.	<i>Е</i> _{ПС1} , a.e.	<i>Е</i> ¹ _{акт} , ккал/моль	<i>E</i> ₃ , a.e.	<i>Е</i> _{ПС2} , a.e.	$E_{\rm акт}^2,$ ккал/моль	<i>E</i> ₄ , a.e.	Δ <i>Е</i> , ккал/моль
Ph	-1299.009613	-1298.993955	9.8	-1299.044105	-1299.003506	3.8	-1299.051652	4.7
4-F-C ₆ H ₄	-1398.296469	-1398.279887	10.4	-1398.333839	-1398.289929	6.3	-1398.337711	2.4
4-Cl-C ₆ H ₄	-1759.923982	-1759.907851	10.1	-1759.961608	-1759.917751	3.9	-1759.965305	2.3
4-Br-C ₆ H ₄	-3904.939283	-3904.923302	10.0	-3904.977133	-3904.933234	3.8	-3904.980825	2.3
4-NO2-C6H4	-1503.523561	-1503.508693	9.3	-1503.561557	-1503.518542	6.2	-1503.564768	2.0

В табл. 2 приведены значения межатомных расстояний и порядки связей C^2-C^3 и C^4-C^5 в переходных состояниях при образовании циклоаддуктов **3a**, **4a** из винилсульфона **1** и альдимина **2a** при термолизе. В **П**С1 из-за стерического взаимодействия *эндо*-ориентированной сульфонильной группы с фенильным заместителем расстояние C^4-C^5 несколько больше, чем в **П**С2.

Термодинамическую стабильность пирролидинов **3a**, **4a** и соответствующих им переходных состояний **ПС1**, **ПС2** оценивали по полной энергии оптимизированных структур с учетом энергии нулевого колебательного уровня (ZPE), табл. 3.



Рис. 5. Активационные барьеры образования и относительные энергии пирролидинов **3a** и **4a** по данным квантово-химического расчета DFT/PBE.

На рис. 5 в качестве примера представлена диаграмма энергий переходных состояний и продуктов термического 1,3-диполярного циклоприсоединения альдимина **2a** к винилсульфону **1**. Энергетический профиль реакций соединения **1** с другими альдиминами аналогичен.

По результатам расчетов можно констатировать, что стереоизомеры конфигурации **3** термодинамически менее стабильны по сравнению с изомерами конфигурации **4**. В то же время, переходное состояние **ПС1**, ведущее к соединению **3**, менее выгодно переходного состояния **ПС2**, отвечающего за образование пирролидина **4**, что вытекает из сравнения энергий активации $E_{aкт}^1$ и $E_{aкт}^2$. Высокую экзо-стереоселективность реакции термического циклоприсоединения альдиминов **2а-е** к метилвинилсульфону **1** можно объяснить значительным стерическим отталкиванием метилсульфонильной и арильной групп в переходном состоянии **ПС1**.

Квантово-химические расчеты переходных состояний ПСЗ и ПС4, соответствующих образованию пирролидинов **За** и **4а** из винилсульфона **1** и альдимина **2а** при катализе ионами серебра, свидетельствуют о существенных различиях между ними. На рис. 6 представлено пространственное строение этих переходных состояний.

В переходном состоянии ПС3 при эндо-подходе 1,3-диполя к винилсульфону 1 обнаруживается координация иона Ag⁺ с кислородными атомами карбонильной и сульфо-группы, а также атомом



Рис. 6. Строение переходных состояний ПС3 (а) и ПС4 (б) при образовании стереоизомеров **3a** и **4a** соответственно, по данным DFT/PBE/L1 квантово-химических расчетов.

азота. При экзо-подходе в переходном состоянии **ПС**4 координация с кислородным атомом группы SO₂ отсутствует. Межатомные расстояния и порядки связей обсуждаемых взаимодействий приведены в табл. 2. Координация с ионом серебра в **ПС**3 приводит к снижению его активационного барьера и благоприятствует образованию пирролидина конфигурации **3** в этом и других рассматриваемых случаях. По нашим расчетам для реакции альдимина **2а** активационный барьер **ПС**3 по сравнению с **ПС**4 ниже на 11.6 ккал/моль.

Результаты наших теоретических исследований хорошо согласуются с выводами работ [14, 22], в которых изучались квантово-химическими методами переходные состояния и продукты термических и литий-катализируемых реакций 1,3-диполярного циклоприсоединения иминовсложных эфиров α-аминокислот к нитроалкенам.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ¹Н, ¹³С, ¹Н–¹Н СОЅҮ, ¹Н–¹Н NOESY, ¹Н–¹³С НМQС и ¹Н–¹³С НМВС получены на спектрометре JEOL JNM-ECX400 (400 и 100 МГц соответственно) в CDCl₃. Химические сдвиги измерены относительно сигналов остаточных протонов ($\delta_{\rm H}$ 7.26 м.д.) или углеродных атомов ($\delta_{\rm C}$ 77.16 м.д.) CDCl₃. ИК спектры сняты на фурьеспектрометре ИнфраЛЮМ ФТ-02 в таблетках КВг. Элементные анализы выполнены на CHNSанализаторе VarioMICRO. Масс-спектры получены с использованием системы KONIK RBK-HRGC 5000B-MSQ12 фирмы KONIXBERTHI-TECH, S.А (Испания). Ионизация электронным ударом, $U_{\rm нон.}$ 70 эВ. Условия аналитической TCX: адсорбент – Silufol UV-254, элюент – петролейный эфирэтилацетат, 2:1, проявление в УФ свете или парами йода. Для колоночной хроматографии использовали силикагель L 40/60 µ; элюент – легкий петролейный эфир-этилацетат, 4:1.

Винил(метил)сульфон **1** [23] и *N*-арилальдимины метилового эфира аланина [11] получали по литературным методикам.

Реакции винилсульфона (1) с арилальдиминами (2а-е) в присутствии ацетата серебра (общая методика). К защищенному от света раствору 10 ммоль арилальдимина 2а-е в 20 мл абсолютного толуола в атмосфере аргона при интенсивном перемешивании добавили 2.5 г (15 ммоль) безводного СН₃СООАд. Через 15 мин прилили раствор 1.85 г (11 ммоль) винилсульфона 1 в 10 мл абсолютного толуола. К полученной суспензии быстро прибавили 2 мл (15 ммоль) безводного Et₃N. Перемешивание продолжили в инертной атмосфере в защищенной от света колбе в течение двух сут. Реакционную смесь разбавили двукратным по объему количеством CH₂Cl₂ и фильтровали. Фильтрат промыли 2×20 мл насыщенного раствора NH₄Cl и водой. Органическую фазу сушили MgSO₄. Растворитель отогнали на роторном испарителе.Остаток анализировали по ТСХ и ЯМР. Пирролидины За-е, 4а-е получили в соотношении 92:8, 91:9, 89:11, 75:25 и 68:32 соответственно. Хроматографированием на колонке с силикагелем и кристаллизацией из смеси легкого петролейного эфира и CH₂Cl₂, 4:1, выделили пирролидины За-е в индивидуальном виде. Пирролидины 4а-е идентифицировали по спектрам ЯМР ¹Н сравнением с образцами, полученными при термическом циклоприсоединении, см. ниже.

Метил (25*,45*,55*)-2-метил-4-метилсульфонил-5-фенилпирролидин-2-карбоксилат (**3a**). Выход 58%, т.пл. 138–139°С. ИК спектр, см⁻¹: 3306 сл (NH), 3291сл, 1744 с, 1732 о.с (С=О), 1455 ср. 1435 ср, 1300 с (асимм. SO₂), 1273 ср, 1258 ср, 1146 с, 1130 с (*симм*. SO₂), 768 ср. Спектр ЯМР ¹Н. δ. м.д.: 1.55 с (3Н, СН₃), 2.01 с (3Н, СН₃SO₂), 2.32 д.д. (1H, H³, J 8.3 и 15.1 Гц), 3.16 д.д (1H, H^{3'}, J 4.4 и 15.1 Гц), 3.45 уш.с (1H,NH), 3.67–3.71 м (1H, H⁴), 3.82 с (3H, OCH₃), 4.74 д (1H, H⁵, J 6.2 Гц), 7.31-7.46 м (5H, H_{аром}). Спектр ЯМР ¹³С, δ, м.д.: 27.3 (CH₃), 37.3 (C³), 40.4 (CH₃SO₂), 52.7 (OCH₃), 63.1 (C²), 64.1 (C⁴), 67.8 (C⁵), 127.8 (2CH_{apon}), 128.5 (СНаром), 128.7 (2СНаром), 135.6 (Саром), 175.1 (С=О). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 297 (1.4) $[M]^{+}$, 238 (38.6), 237 (27), 158 (100), 143 (19.5), 131 (29.4), 115 (21.6), 91 (12.6). Найдено, %: С 56.65, Н 6.43, N 4.77, S 10.68. С14Н19NO4S. Вычислено, %: С 56.55, H 6.44, N 4.71, S 10.78. M 297.37.

(25*,45*,55*)-5-(4'-бромфенил)-2-Метил метил-4-метилсульфонилпирролидин-2-карбоксилат (3b). Выход 62%, т.пл. 125-126°С. ИК спектр, см⁻¹: 3306 сл (NH), 1732 о.с (С=О), 1493 сл, 1435 ср. 1300 с (асимм. SO₂), 1253 ср. 1153 с. 1134 ср (*симм*. SO₂), 768 ср. Спектр ЯМР ¹Н, б, м.д.: 1.53 с (3H, CH₃), 2.18 с (3H, CH₃SO₂), 2.31 д.д (1H, H³, J 8.3 и 15.1 Гц), 3.12 д.д (1Н, Н^{3'}, *J* 4.8 и 15.1 Гц), 3.15 уш.с (1H, NH), 3.69–3.73 м (1H, H⁴), 3.82 с (3H, ОСН₃), 4.71 д (1H, H⁵, J 6.2 Гц), 7.35 д (2H, H_{аром}, J 8.2 Гц), 7.52 д (2H, H_{аром}, J 8.2 Гц). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 27.1 (CH₃), 37.3 (C³), 40.6 (CH₃SO₂), 52.8 (OCH₃), 62.1 (C²), 63.9 (C⁴), 67.3 (C⁵),122.4 (CH_{аром}), 129.7 (2СН_{аром}), 131.7 (2СН_{аром}), 135.1 (С_{аром}), 174.9 (С=О). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн}, %): 376 $(0.2) [M+H]^+$, 375 (0.3) $[M]^{+\bullet}$, 317 (35.1), 315 (35.2), 270 (16.5), 269 (12.2), 238 (61.8), 237 (100), 236 (73), 210 (19.2), 208 (18.4), 157 (26.1), 156 (21.9), 115 (24.5), 89 (12.2), 82 (6.5), 63 (4.9). Найдено, %: С 44.74; H 4.77; N 3.80; S 8.57. C₁₄H₁₈BrNO₄S. Вычислено, %: С 44.69; Н 4.82; N 3.72; S 8.52. М 376.37.

Метил (2*S**,4*S**,5*S**)-2-метил-4-метилсульфонил-5-(4-хлорфенил)пирролидин-2-карбоксилат (3с). Выход 51%, т.пл. 126–127°С. ИК спектр, см⁻¹: 3348 сл (NH), 1734 ср (С=О), 1492 сл, 1430 сл, 1301 с (*асимм*. SO₂), 1258 сл, 1160 сл, 1130 о.с (*симм*. SO₂), 780 сл. Спектр ЯМР ¹Н, δ, м.д.: 1.54 с (3H, CH₃), 2.17 с (3H, CH₃SO₂), 2.32 д.д (1H, H³, *J* 8.7 и 14.9 Гц), 3.13 д.д (1H, H³', *J* 5.0 и 14.9 Гц), 3.31 уш.с (NH), 3.70–3.75 м (1H, H⁴), 3.81 с (3H, OCH₃), 4.76 д (1H, H⁵, *J* 6.4 Гц), 7.35 д (2H, H_{аром}, *J* 8.7 Гц), 7.41 д (2H, H_{аром}, *J* 8.4 Гц). Спектр ЯМР ¹³С, δ, м.д.: 27.1 (CH₃), 37.4 (C³), 40.8 (CH₃SO₂), 53.0 (OCH₃), 62.4 (C²), 64.2 (C⁴), 67.4 (C⁵), 128.9 (2CH_{аром}), 129.5 (2CH_{аром}), 134.4 (С_{аром}), 134.5 (С_{аром}), 175.1 (C=O). Найдено, %: С 50.60; Н 5.50; N 4.24; S 9.63. С₁₄H₁₈ClNO₄S. Вычислено, %: С 50.68; Н 5.47; N 4.22; S 9.66.

Метил (2S*,4S*,5S*)-2-метил-4-метилсульфонил-5-(4-фторфенил)пирролидин-2-карбоксилат **(3d).** Выход 55%, т.пл. 141–142°С. ИК спектр, см⁻¹: 3344 сл (NH), 1759 о.с (С=О), 1508 ср, 1435 сл, 1296 с (асимм. SO₂), 1219 ср. 1176 ср. 1138 с (симм. SO₂), 771 cp. Cneктр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1.53 c (3H, CH₃), 2.13 с (3H, CH₃SO₂), 2.31 д.д (1H, H³, *J* 8.7 и 14.9 Гц), 3.11 д.д (1Н, Н³', J 4.6 и 14.9 Гц), 3.30 уш.с (1H, NH), 3.68–3.72 м (1H, H⁴), 3.80 с (3H, ОСН₃), 4.76 д (1H, H⁵, J 6.4 Гц), 7.07 т (2H, H_{аром}, J 8.7 Гц), 7.44 д.д (2H, H_{аром}, J 5.0 и 8.7 Гц). Спектр ЯМР ¹³С, б, м.д.: 27.1 (СН₃), 37.3 (С³), 40.7 (CH₃SO₂), 53.0 (OCH₃), 62.4 (C²), 64.2 (C⁴), 67.4 (С⁵), 115.7 д (2СН_{аром}, *J* 21.1 Гц), 129.81 д (2СН_{аром}, J 8.6 Гц), 131.7 д (Саром, J 2.9 Гц), 162.6 д (FCаром, J 247.3 Гц),175.1 (С=О). Найдено, %: С 53.38; Н 5.72; N 4.41; S 10.11. С₁₄Н₁₈FNO₄S. Вычислено, %: С 53.32; H 5.75; N 4.44; S 10.17.

Метил (28*,48*,58*)-2-метил-4-метилсульфонил-5-(4-нитрофенил)пирролидин-2-карбоксилат (3е). Выход 54%, т.пл. 196-197°С. ИК спектр, см⁻¹: 3245сл (NH), 1743 с (С=О), 1529 о.с (асимм. NO₂), 1354 о.с (симм. NO₂), 1294 с (асимм. SO₂), 1210 сл, 1188 ср, 1134 о.с (симм. SO₂), 857 ср. Спектр ЯМР ¹Н (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 1.45 с (3H, СН₃), 2.29 д.д (1Н, Н³, *J* 8.2 и 13.7 Гц), 2.56 с (3Н, СН₃SO₂),2.83 д.д (1Н, Н³', *J* 7.3 и 13.7 Гц), 3.53 д (1H, NH, J 7.3 Гц), 3.73 с (3H, OCH₃), 4.27 д.д (1H, Н⁴, *J* 7.3 и 15.1 Гц), 4.93 уш.т (1Н, Н⁵, *J* 7.3 Гц), 7.71 д (2H, H_{аром}, J 8.7 Гц), 8.17 д (2H, H_{аром}, J 8.7 Гц). Спектр ЯМР ¹³С (ДМСО-*d*₆), б, м.д.: 25.4 (СН₃), 36.6 (C³), 40.9 (CH₃SO₂), 52.2 (OCH₃), 60.4 (C⁵), 63.3 (C²), 65.1 (C⁴), 122.5 (2CH_{apon}), 129.8 (2CH_{apon}), 146.7 (С_{аром}), 146.8 д (С_{аром}), 174.9 (С=О). Найдено, %: С 49.03; Н 5.4; N 8.34; S 9.44. С₁₄Н₁₈N₂O₆S. Вычислено, %: С 49.12; Н 5.30; N 8.18; S 9.36.М 342.37.

Термические реакции винилсульфона (1) с арилальдиминами (2а-е) (общая методика). Смесь 2.9 г (27.5 ммоль) винилсульфона 1 и 25 ммоль арилальдимина 2а-е кипятили в 10 мл абсолютного толуола в атмосфере аргона в течение 25–30 ч. Ход реакции контролировали методом TCX по исчезновению исходных соединений. По ее окончании растворитель удаляли в вакууме водоструйного насоса, твердый продукт анализировали методом ЯМР ¹Н. Пирролидины **3а-е**, **4а-е** получили в соотношении 5:95, 7:93, 13:87, 9:91, 16:84 соответственно. Соединения **4а-е** выделили в индивидуальном виде колоночной хроматографией и кристаллизацией из смеси легкого петролейного эфира и CHCl₃, 4:1. Соединения **3а-е** идентифицировали в реакционных смесях по спектрам ЯМР ¹³С сравнением с заведомыми образцами.

Метил (2*S**,4*R**,5*S**)-2-метил-4-(метилсульфонил)-5-фенилпирролидин-2-карбоксилат (4а). Выход 78%, т.пл. 105–106°С. ИК спектр, см⁻¹: 3306 сл (NH), 1732 о.с (С=О), 1455 ср, 1435 ср, 1300 с (*асимм*. SO₂), 1273 ср, 1258 ср, 1146 с, 1130 с (*симм*. SO₂), 768 ср. Спектр ЯМР ¹Н, б, м.д.: 1.55 с (3H, CH₃), 2.39 д.д (1H, H³, *J* 10.5, 13.3 Гц), 2.43 с (3H, CH₃SO₂), 2.64 уш.с (NH), 2.86 д.д (1H, H³', *J* 8.2, 13.5 Гц), 3.66–3.73 м (1H, H⁴), 3.74 с (3H, OCH₃), 4.61 д (1H, H⁵, *J* 9.2 Гц), 7.28–7.45 м (5H, H_{аром}). Спектр ЯМР ¹³С, δ, м.д.: 26.0 (CH₃), 37.6 (C³), 41.1 (CH₃SO₂), 52.9 (OCH₃), 63.8 (C²), 64.7 (C⁴), 69.0 (C⁵), 127.7 (2CH_{аром}), 128.9 (CH_{аром}), 129.3 (2CH_{аром}), 139.5 (С_{аром}), 176.2 (С=О). Найдено, %: С 56.65; H 6.50; N 4.77; S 10.62. С₁₄Н₁₉NO₄S. Вычислено, %: C 56.55; H 6.44; N 4.71; S 10.78.

(2S*,4R*,5S*)-5-(4'-бромфенил)-2-Метил метил-4-(метилсульфонил)пирролидин-2-карбоксилат (4b). Выход 71%, т.пл. 95-96°С. ИК спектр, см⁻¹: 3306 сл (NH), 1728 о.с (С=О), 1491 сл, 1435 ср, 1304 с (асимм. SO₂), 1250 ср, 1137 ср, 1149 с (симм. SO₂), 768 ср. Спектр ЯМР⁻¹Н (ДМСО-d₆), δ, м.д.: 1.56 с (3H, CH₃), 2.36 д.д (1H, H³, J 10.5 Гц, J 13.5 Гц), 2.54 с (3H, CH₃SO₂), 2.78 уш.с (1H, NH), 2.87 д.д (1Н, Н³', *J* 8.2 Гц, *J* 13.7 Гц), 3.64–3.71 м (1Н, H⁴), 3.76 с (3H, OCH₃), 4.66 д (1H, H⁵, J 8.7 Гц), 7.35 д (2H, H_{аром}, J 8.2 Гц), 7.49 д (2H, H_{аром}, J 8.2 Гц). Спектр ЯМР ¹³С (ДМСО-*d*₆), б, м.д.: 25.7 (СН₃), 37.9 (C^3) , 41.2 (CH₃SO₂), 53.0 (OCH₃), 62.6 (C²), 65.0 (C⁴), 69.0 (C⁵), 122.7 (CH_{аром}), 129.4 (2CH_{аром}), 132.3 (2CH_{аром}), 138.9 (С_{аром}), 175.9 (С=О). Найдено, %: С 44.64; H 4.87; N 3.69; S 8.65. C₁₄H₁₈BrNO₄S. Вычислено, %: С 44.69; Н 4.82; N 3.72; S 8.52.

Метил (2*S**,4*R**,5*S**)-2-метил-4-(метилсульфонил)-5-(4-хлорфенил)пирролидин-2-карбоксилат (4с). Выход 64%, т.пл. 94–95°С. ИК спектр, см⁻¹: 3352 сл (NH), 1732 ср (С=О), 1489 сл, 1435 сл, 1296 с (*асимм*. SO₂), 1250 сл, 1165 сл, 1138 о.с (*симм*. SO₂), 779 сл. Спектр ЯМР ¹Н, δ, м.д.: 1.55 с (3H, СН₃), 2.35 д.д (1H, H³, *J* 10.5 Гц, *J* 13.5 Гц), 2.54 с (3H, CH₃SO₂), 2.65 уш.с (1H, NH), 2.86 д.д (1H, H³', *J* 8.2 Гц, *J* 13.3 Гц), 3.63–3.69 м (1H, H⁴), 3.73 с (3H, OCH₃), 4.66 д (1H, H⁵, *J* 8.7 Гц), 7.33 д (2H, H_{аром}, *J* 8.7 Гц), 7.41 д (2H, H_{аром}, *J* 8.4 Гц). Спектр ЯМР ¹³С, δ , м.д.: 25.8 (CH₃), 38.0 (C³), 41.2 (CH₃SO₂), 52.9 (OCH₃), 62.5 (C²), 64.9 (C⁴), 69.1 (C⁵), 129.0 (2CH_{аром}), 129.3 (2CH_{аром}), 134.4 (С_{аром}), 138.7 (С_{аром}), 176.0 (C=O). Найдено, %: С 50.61; H 5.43; N 4.25; S 9.62. С₁₄H₁₈CINO₄S. Вычислено, %: С 50.68; H 5.47; N 4.22; S 9.66.

Метил (2S*,4R*,5S*)-2-метил-4-(метилсульфонил)-5-(4-фторфенил)пирролидин-2-карбоксилат (4d). Выход 76%, т.пл. 108-109°С. ИК спектр, см⁻¹: 3348 сл (NH), 1724 о.с (С=О), 1516 ср, 1458 ср. 1296 о.с (асимм. SO₂), 1253 ср. 1226 ср. 1134 с (*симм*. SO₂), 976 ср. 763 сл. Спектр ЯМР ¹Н. δ, м.д.: 1.54 с (3H, CH₃); 2.35 д.д (1H, H³, J 10.5 и 13.5 Гц), 2.50 с (3H, CH₃SO₂), 2.81 уш.с (1H, NH), 2.85 д.д (1Н, Н³', J 8.2 и 13.5 Гц), 3.62–3.69 м (1Н, H⁴), 3.73 с (3H, OCH₃), 4.65 д (1H, H⁵, J 9.2 Гц), 7.04 т (2H, Н_{аром}, *J* 8.7 Гц), 7.44 д.д (2H, Н_{аром}, *J* 5.5 и 8.7 Гц). Спектр ЯМР ¹³С, δ, м.д.: 25.8 (CH₃), 37.8 (C^3) , 41.1 (CH₃SO₂), 52.9 (OCH₃), 62.6 (C²), 64.7 (C⁴), 69.1 (C⁵), 116.1 д (2СН_{аром}, *J* 22.0 Гц), 129.4 д (2СН_{аром}, *J* 7.7 Гц), 135.67 д (С_{аром}, *J* 2.9 Гц), 162.7 д (FC_{аром}, J 247.3 Гц),176.1 (С=О). Найдено, %: С 53.30; H 5.77: N 4.43: S 10.11. C₁₄H₁₈FNO₄S. Вычислено, %: C 53.32; H 5.75; N 4.44; S 10.17

(2S*,4R*,5S*)-2-метил-4-(метилсуль-Метил фонил)-5-(4-нитрофенил)пирролидин-2-карбоксилат (4е). Выход 63%, желто-оранжевое маслообразное вещество. ИК спектр, см⁻¹: 3346 сл (NH), 1734 о.с (C=O), 1520 о.с (асимм. NO₂), 1349 с (симм. NO₂), 1296 с (асимм. SO₂), 1205 сл, 1170 сл, 1137 с (*симм*. SO₂). 858 ср.Спектр ЯМР ¹Н. б. м.д.: 1.59 с (3H, CH₃), 2.32 д.д (1H, H³, J 10.1 и 13.3 Гц), 2.73 с (3H, CH₃SO₂), 2.92 д.д (1H, H³', J 8.2 и 13.3 Гц), 3.72 с (3H, OCH₃), 3.75–3.81 м (1H, H⁴), 4.93 д (1H, Н⁵, *J* 7.8 Гц), 7.72 д (2Н, Н_{аром}, *J* 8.7 Гц), 8.18 д (2Н, Н_{аром}, J 8.7 Гц). Спектр ЯМР ¹³С, δ, м.д.: 25.3 (СН₃), 39.0 (C³), 41.0 (CH₃SO₂), 52.9 (OCH₃), 61.5 (C²), 65.8 (C^4) , 69.5 (C^5) , 124.0 $(2CH_{apom})$, 128.6 $(2CH_{apom})$, 147.8 (Саром), 148.2 (Саром), 175.4 (С=О). Найдено, %: C 49.02; H 5.35; N 8.27; S 9.43. C₁₄H₁₈N₂O₆S. Вычислено. %: С 49.12: Н 5.30: N 8.18: S 9.36.

Рентгеноструктурное исследование молекул пирролидинов (3b) и (4a). Эксперимент выполнен на дифрактометре Oxford Diffraction Xcalibur Gemini S, графитовый монохроматор, CCD детектор SAPPHIRE III. Определение параметров ячейки и измерение интенсивностей дифракционных отражений произведено с использованием пакета программ CrisAlisPro [24]. Поглощение учтено эмпирически с использованием алгоритма SCALE 3 ABSPACK [25]. Структура расшифрована прямым методом и уточнена полноматричным МНК по F^2 в неводородных анизотропном ЛЛЯ атомов приближении по комплексу программ SHELX-97 [26] и WinGX [27]. Положение атомов водорода при атомах углерода рассчитано геометрически с уточнением изотропных тепловых параметров и Кристаллографические координат. атомных данные, характеристики дифракционного эксперимента и параметры уточнения структуры соединений 3b и 4а приведены в табл. 1. Эти данные депонированы в Кембриджском банке структурных данных (ССDC 1527283 и 1527285 соответственно). Молекулярная графика выполнена с помощью программы ORTEP-3 [28]. Пространственное строение молекул приведено на рис. 2.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена частично в рамках базовой части государственного задания высшим учебным заведениям и научным организациям в сфере научной деятельности, проект № 3.6502.2017/БЧ.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Nájera C., Sansano J.M. Angew. Chem., Int. Ed. 2005, 44, 6272. doi 10.1002/anie.200501074
- 2. Pandey G., Banerjee P., Gadre S.R. *Chem. Rev.* 2006, *106*, 4484. doi 10.1021/cr050011g
- 3. Singh M. Sh, Chowdhury S., Koley S. *Tetrahedron*. **2016**, *72*, 1603. doi 10.1016/j.tet.2016.02.031
- 4. Gothelf A.S., Gothelf K.V., Hazell R.G., Jørgensen K.A. Angew. Chem., Int. Ed. 2002, 41, 4236. doi 10.1002/1521-3773(20021115)41:22<4236::AID-ANIE4236>3.0.CO;2-W
- Longmire J.M., Wang B., Zhang X. J. Am. Chem. Soc. 2002, 124, 13400. doi 10.1021/ja025969x
- Chen C., Li X., Schreiber S.L. J. Am. Chem. Soc. 2003, 125, 10174. doi 10.1021/ja036558z
- Knöpfel T.F., Aschwanden P., Ichikawa T., Watanabe T., Carreira E.M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 5971. doi 10.1002/anie.200461286

- Stohler R., Wahl F., Pfaltz A. Synthesis. 2005, 1431. doi 10.1055/s-2005-865313
- Zeng W., Zhou Y.-G. Org. Lett. 2005, 7, 5055. doi 10.1021/ol0520370
- Dogan Ö., Koyuncu H., Garner P., Bulut A., Youngs W.J., Panzner M. Org. Lett. 2006, 8, 4687. doi 10.1021/ol061521f
- Blaney P., Grigg R., Rankovic Z., Thornton–Pett M., Xu J. *Tetrahedron*. 2002, 58, 1719. doi 10.1016/S0040-4020(02)00029-7
- Kudryavtsev K.V., Bentley M.L., McCafferty D.G. Bioorg. Med. Chem. 2009, 17, 2886. doi 10.1016/ j.bmc.2009.02.008
- Casas J., Grigg R., Najera C., Sansano J.M. Eur. J. Org. Chem. 2001, 123, 1971. doi 10.1002/1099-0690 (200105)2001:10<1971::AID-EJOC1971>3.0.CO;2-U
- Vivanco S., Lecea B., Arrieta A., Prieto P., Morao I., Linden A., Cossío F.P. J. Am. Chem. Soc. 2000, 122, 6078. doi 10.1021/ja9945360
- Arrieta A., Otaegui D., Zubia A., Cossío F.P., Díaz-Ortiz A., de la Hoz A., Herrero M.A., Prieto P., Foces-Foces C., Pizarro J.L., Arriortua M.I. J. Org. Chem. 2007, 72, 4313. doi 10.1021/j0062672z
- Halgren T.A. J. Comp. Chem. 1996. 17, 490. doi 10.1002/(SICI)1096-987X(199604)17:5/6<490::AID-JCC1>3.0.CO;2-P
- 17. Chemaxon Marvin Beans, web: www.chemaxon.com.
- Rocha G.B., Freire R.O., Simaset A.M. J. Comp. Chem. 2006, 27, 1101. doi 10.1002/jcc.20425
- 19. MOPAC2012. J.J.P. Stewart, Stewart Computational Chemistry. Colorado Springs, CO, USA. *web:* www.openmopac.net.
- Лайков Д.Н., Устынюк Ю.А. Изв. РАН. Сер. хим. 2005, 804. [Laikov D.N. Ustynyuk Yu.A. Russ. Chem. Bull. 2005, 54, 820.] doi 10.1007/s11172-005-0329-x
- 21. Laikov D.N. Chem. Phys. Lett. 2005, 416, 116. doi 10.1016/j.cplett.2005.09.046
- 22. Ayerbe M., Arrieta A., Cossío F.P. J. Org. Chem. 1998, 63, 1795. doi 10.1021/jo971212q
- 23. Gaillot J.-M., Gelas-Mialhe Y., Vessiere R. *Can. J. Chem.* **1979**, *57*, 1958. doi 10.1139/v79-314
- Oxford Diffraction Ltd (version 1.171.36.21, release 14-08-2012 CrysAlis171.NET).
- 25. Clark R.C., Reid J.S. *Acta Cryst.* **1995**, *A51*, 887. doi 10.1107/S0108767395007367
- 26. Sheldrick G. M. Acta Cryst. 2008, A64, 112. doi 10.1107/S0108767307043930
- 27. Farrugia L.J. J. Appl. Cryst. 1999, 32, 837. doi 10.1107/ S0021889899006020
- Burnett M.N., Johnson C.K. ORTEP-III: Oak Ridge Thermal Ellipsoid Plot Program for Crystal Structure Illustrations, Oak Ridge National Laboratory Report ORNL-6895, 1996. doi 10.2172/369685

The Interaction of Arylaldymines of Methyl Ester α-Alanine with Methyl(vinyl)sulphone

 $\overline{V. A. Vasin^a}$, V. A. Kalyazin^a, P. S. Petrov^{a, *}, N. V. Somov^b

^a National Research Ogarev Mordovia State University, 430005, Russia, Republic of Mordovia, Saransk, ul. Bolshevistskaya 68 *e-mail: petrovps83@gmail.com

^b Lobachevsky State University of Nizhni Novgorod, 603950, Russia, Nizhnii Novgorod, pr. Gagarina 23

Received January 29, 2018 Revised February 11, 2019 Accepted February 17, 2019

Methyl(vinyl)sulfone reacts with arylaldimines of methyl ether of α -alanine in toluene at 20°C in the presence of silver acetate and a one and a half times excess of triethylamine to form products of 1,3-dipolar cycloaddition methyl (2*S**,4*S**,5*S**)-5-aryl-4-methylsulfonyl-2-pyrrolidine carboxylates with a small admixture (8–25%) of methyl (2*S**,4*R**,5*S**)-5-aryl-4-methylsulfonyl-2-pyrrolidine carboxylates. The same products are obtained by boiling arylaldimines with methyl(vinyl)sulfone in toluene, with a small admixture is (4*S**)-diastereomer. Stereoselectivity of the cycloaddition is interpreted using the DFT/PBE data for calculating the energies of the final products and transition states of the reactions.

Keywords: methyl(vinyl)sulfon, 1,3-dipolar cycloaddition, pyrrolidine, NMR spectroscopy, diastereomer, quantum chemical calculations