ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ, 2021, том 57, № 3, с. 446–450

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

УДК 547.35 ≈547.25 + 547.362 + 547.422 + 547.491.4 + 547.741

СИНТЕЗ И НЕОЖИДАННАЯ ТРАНСФОРМАЦИЯ 5-[(1,3-ДИОКСОЛАН-2-ИЛМЕТИЛ)СУЛЬФАНИЛ]-1*H*-ПИРРОЛ-2-АМИНА В 5-{[2-(2-ГИДРОКСИЭТОКСИ)-ЭТЕНИЛ]СУЛЬФАНИЛ}-1*H*-ПИРРОЛ-2-АМИН В ПРИСУТСТВИИ СУПЕРОСНОВАНИЯ

© 2021 г. Н. А. Недоля*, О. А. Тарасова, А. И. Албанов, Б. А. Трофимов

ФГБУН «Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН», Россия, 664033 Иркутск, ул. Фаворского, 1
**e-mail: na_nedolya@mail.ru*

Поступила в редакцию 16.01.2021 г.
После доработки 18.01.2021 г.
Принята к публикации 20.01.2021 г.

Последовательные реакции между монолитиированным *N*,*N*-диэтил-2-пропин-1-амином, 2-(винилокси)-этилизотиоцианатом и 2-(бромметил)-1,3-диоксоланом приводят к 1-[2-(винилокси)этил]-5-[(1,3-диоксолан-2-илметил)сульфанил]-*N*,*N*-диэтил-1*H*-пиррол-2-амину с выходом 91%. Процесс реализуется в одну препаративную стадию. При взаимодействии синтезированного пиррола с системой *t*-BuOK–ДМСО (комнатная температура, 1 ч) вместо ожидаемого 1-винилпроизводного получен 1-[2-(винилокси)этил]-5-{[2-(2-гидроксиэтокси)этенил]сульфанил}-*N*,*N*-диэтил-1*H*-пиррол-2-амин с выходом 68%.

Ключевые слова: функционализированные пирролы, пропаргиламин, 2-(винилокси)этилизотиоцианат, 2-(бромметил)-1,3-диоксолан, сверхоснования, литиирование, циклизация, алкилирование, расщепление

DOI: 10.31857/S0514749221030150

Ранее нами была обнаружена неожиданная трансформация 1-[2-(винилокси)этил]-1*H*-пирролов в 1-винилпирролы в системе *t*-BuOK–ДМСО, реализующаяся в беспрецедентно мягких условиях – при комнатной температуре или кратковременном нагревании [1, 2]. Так, реакция 1-[2-(винилокси)этил]-*N*,*N*-диметил-5-(метилсульфанил)-1*H*-пиррол-2-амина **1**, полученного из монолитиированного *N*,*N*-диметил-2-пропин-1-амина, 2-(винилокси)этилизотиоцианата и метилиодида в одну препаративную стадию с выходом 77%, с 2 эквивалентами *t*-BuOK в ДМСО при комнатной температуре приводит к 1-винил-*N*,*N*-диметил-5-(метилсульфанил)-1*H*-пиррол-2-амину **2** с выходом 91% [1].

Процесс включает депротонирование [2-(винилокси)этильного] заместителя, расщепление связи C–O и элиминирование винилового спирта.

Использование 2-(бромметил)-1,3-диоксолана в качестве алкилирующего агента в реакции монолитиированных пропаргиламинов с изотиоцианатами позволило легко ввести фармакофорный и высокореакционноспособный 1,3-диоксолановый цикл в структуру 1*H*-пиррол-2-амина. Так, из *N*,*N*-диэтилпроп-2-ин-1-амина, 2-(винилокси)этилизотиоцианата и 2-(бромметил)-1,3-диоксолана получен 1-[2-(винилокси)этил]-5-[(1,3-диоксолан-2-илметил)сульфанил]-*N*,*N*-диэтил-1*H*-пиррол-2-амин **3** с препаративным выходом 91% (схема 2).

Схема 1

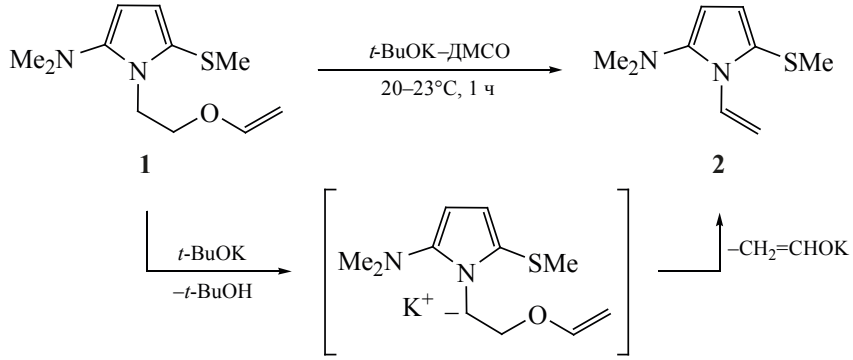
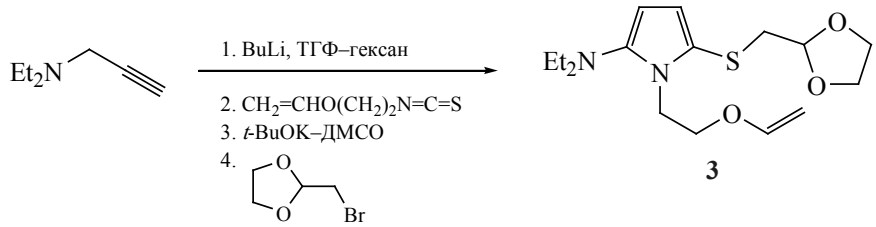


Схема 2

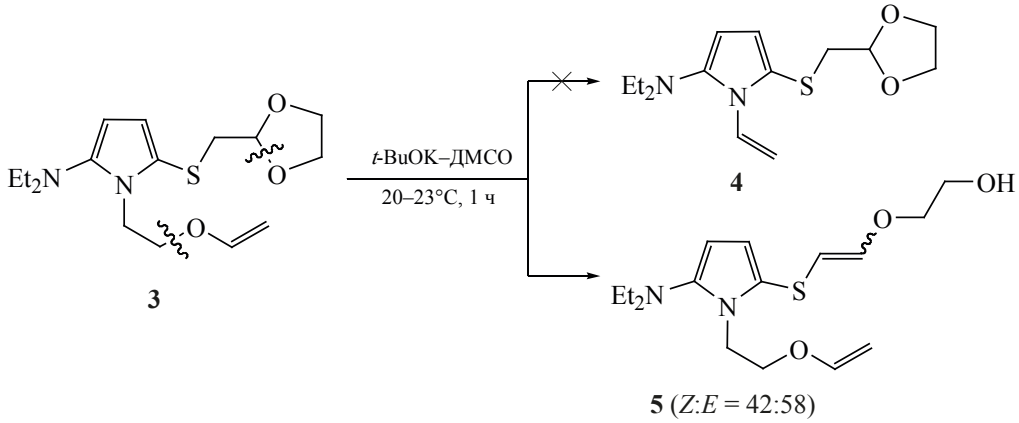


Однако обработка пиррола **3** системой *t*-BuOK–ДМСО при комнатной температуре привела к неожиданному результату. Вместо 1-винил-5-[(1,3-диоксолан-2-илметил)сульфанил]-*N*,*N*-диэтил-1*H*-пиррол-2-амина **4** получен 1-[2-(винилокси)этил]-5-{[2-(2-гидроксиэтокси)этенил]сульфанил}-*N*,*N*-диэтил-1*H*-пиррол-2-амин **5** с выходом 68% (условия не оптимизированы) (схема 3).

Образование соединения **5** обусловлено наличием в структуре пиррола **3**, кроме 1-[2-(винилокси)этильной] группы, конкурентного реакционного центра, как выяснилось, также чувствительного к сверхосновной системе *t*-BuOK–ДМСО, а именно 5-[(1,3-диоксолан-2-илметил)сульфанильного] заместителя. Очевидно, что SCH_2 группа депротонируется легче, чем NCH_2 группа, вследствие известной стабилизации образующегося карбанионного центра соседним атомом серы, а также, что связь C–O в карбанионном фрагменте $S–C^{-}HCH–O$, генерируемом под действием *трет*-бутоксида калия, оказывается существенно менее прочной, чем связь C–O в карбанионном фрагменте, содержащем атом азота в β-положении к атому кислорода, $N–C^{-}HCH_2–O$, что и приводит к высокоселективному раскрытию диоксоланового цикла и образованию соединения **5** (схема 3).

Данные элементного анализа, ИК, ЯМР (^{1}H, ^{13}C, ^{1}H–^{1}H-COSY, ^{1}H–^{13}C-HSQC, ^{1}H–^{13}C-HMBC,

Схема 3



^{1}H–^{15}N-HMBC) и масс-спектров согласуются с составом и структурой соединений **3** и **5**.

1-[2-(Винилокси)этил]-5-[(1,3-диоксолан-2-илметил)сульфанил]-*N*,*N*-диэтил-1*H*-пиррол-2-амин (3). Раствор 17.5 ммоль BuLi в 7 мл гексана прибавляли при перемешивании к раствору 2.20 г (19.8 ммоль) *N*,*N*-диэтилпроп-2-ин-1-амина в 20 мл ТГФ при –60°C в атмосфере аргона. После повышения температуры до 0°C к реакционной массе одной порцией прибавляли смесь 1.95 г (15.1 ммоль) 2-(винилокси)этилизотиоцианата и 3 мл ТГФ, перемешивали 5 мин при 40–45°C, охлаждали до –40°C, прибавляли раствор 1.80 г (16.0 ммоль) *t*-BuOK в 8.5 мл ДМСО и перемешивали 5 мин при 50–55°C. Затем реакционную массу охлаждали до 0°C, прибавляли 2.63 г (15.7 ммоль) 2-бромметил-1,3-диоксолана, нагревали до 10°C (температура повышалась до 25°C), перемешивали 70 мин при комнатной температуре и ещё 10 мин после кратковременного нагревания до 42°C. Реакционную массу обрабатывали 20 мл насыщенного водного раствора NH_4Cl. После отделения органического слоя, продукты реакции из водной фракции экстрагировали эфиром (2×30 мл), объединённую органическую фракцию промывали насыщенным водным раствором NH_4Cl (3×30 мл), сушили $MgSO_4$. Растворитель удаляли при пониженном давлении (сначала на роторном испарителе, затем при 1 мм рт.ст.) на горячей бане. В остатке получили 4.91 г (~100%) коричневой маслянистой жидкости, – по спектру ЯМР ^{1}H, практически чистый пиррол **3**. После дополнительной очистки методом колоночной хроматографии на основном Al_2O_3 (элюент – гексан, гексан–эфир, 10:1, 3:1) выделили 4.46 г (91%) пиррола **3**; маслянистая прозрачная коричневая жидкость, содержание основного вещества 99%, n_D^{22} 1.5251. ИК спектр (плёнка), ν, см$^{-1}$: 3110, 2969 с, 2931 с, 2881 с, 2825 пл, 1618 с, 1538 с, 1445 с, 1403 с, 1381 пл, 1316 с, 1197 с, 1133 с, 1089 пл, 1037 с, 968 с, 950 пл, 820 с, 760 с, 700 ср, 639 сл, 563 сл, 463 сл. Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 0.97 т [6H, $N(CH_2C\underline{H}_3)_2$, ^3J 7.1 Гц], 2.77 д (2H, SCH_2, ^3J 4.7 Гц), 2.86 к [4H, $N(C\underline{H}_2CH_3)_2$, ^3J 7.1 Гц], 3.85–3.96 м (4H, OCH_2CH_2O), 3.89 т (2H, $NCH_2C\underline{H}_2O$, ^3J 6.8 Гц), 3.97 д.д, 4.20 д.д (2H, $OCH{=}C\underline{H}_2$, $^3J_{транс}$ 14.3, $^3J_{цис}$ 6.8, $^2J_{гем}$ 2.1 Гц), 4.31 т (2H, $NC\underline{H}_2CH_2O$, ^3J 6.8 Гц), 4.98 т (1H, OCHO, ^3J 4.7 Гц), 5.78 д (1H, H^3, ^3J 3.9 Гц), 6.36 д (1H, H^4, ^3J 3.9 Гц), 6.41 д.д (1H, $OC\underline{H}{=}CH_2$, $^3J_{транс}$ 14.3, $^3J_{цис}$ 6.8 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 12.94 [$N(CH_2\underline{C}H_3)_2$], 41.48 ($SCH_2$), 41.61 ($N\underline{C}H_2CH_2O$), 49.64 [$N(\underline{C}H_2CH_3)_2$], 65.34 ($OCH_2CH_2O$), 67.14 ($NCH_2\underline{C}H_2O$), 86.93 ($OCH{=}\underline{C}H_2$), 100.37 (C^3), 103.22 (OCHO), 115.05 (C^5), 117.39 (C^4), 143.97 (C^2), 151.59 ($O\underline{C}H{=}CH_2$). Отнесение сигналов в спектрах ЯМР ^{1}H и ^{13}C сделано с помощью 2D спектров COSY, HSQC и HMBC. Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 327 (12) $[M + 1]^+$, 326 (59) $[M]^+$, 240 (13), 239 (57), 207 (11), 194 (12), 193 (100), 167 (21), 138 (10), 137 (19), 96 (10), 79 (13), 73 (20), 45 (33), 43 (22). Найдено, %: C 58.77; H 7.88; N 8.43; S 9.71. $C_{16}H_{26}N_2O_3S$. Вычислено, %: C 58.87; H 8.03; N 8.58; S 9.82.

1-[2-(Винилокси)этил]-5-{[2-(2-гидроксиэтокси)этенил]сульфанил}-*N*,*N*-диэтил-1*H*-пиррол-2-амин (5). Смесь 0.65 г (1.99 ммоль) пиррола **3**, 0.45 г (4.00 ммоль, 2 экв) *t*-BuOK и 1.6 мл ДМСО перемешивали 1 ч при комнатной температуре, обрабатывали 20 мл воды, продукты реакции экстрагировали эфиром (4×15 мл). Объединённую органическую фракцию промывали водой (3×15 мл), сушили $MgSO_4$. Растворитель удаляли при пониженном давлении (сначала на роторном испарителе, затем при 1 мм рт.ст.) на горячей бане. В остатке получили 0.60 г зеленовато-коричневой жидкости, содержащей 74% пиррола **5** (смесь *Z*- и *E*-изомеров, 42:58) и 26% непрореагировавшего пиррола **3** (по спектру ЯМР ^{1}H). Из смеси методом колоночной хроматографии на основном Al_2O_3 (элюент – гексан–эфир, 10:1, 3:1, 1:1, 1:3, эфир) выделили 0.41 г пиррола **5**. Выход 68%, жидкость тёмно-зелёного цвета. ИК спектр (плёнка), ν, см$^{-1}$: 3419 с, 3111 сл, 3053 сл, 2969 с, 2932 с, 2873 с, 2832 пл, 1620 о.с, 1539 ср, 1449 с, 1403 ср, 1378 пл, 1319 ср, 1293 пл, 1197 с, 1170 с, 1109 пл, 1078 с, 1012 пл, 944 сл, 896 сл, 823 ср, 763 ср, 700 сл, 633 сл, 606 сл, 567 сл, 510 сл. Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д. (*Z*-изомер): 0.97 т [6H, $N(CH_2C\underline{H}_3)_2$, ^3J 7.1 Гц], 2.58 с (1H, OH), 2.86 к [4H, $N(C\underline{H}_2CH_3)_2$, ^3J 7.1 Гц], 3.74–3.79 м (2H, $OC\underline{H}_2CH_2OH$), 3.88 т (2H, $NCH_2C\underline{H}_2O$, ^3J 6.8 Гц), 3.85–3.92 м (2H, $OCH_2C\underline{H}_2OH$), 3.99 д.д, 4.22 д.д (2H, $OCH{=}C\underline{H}_2$, $^3J_{транс}$ 14.3, $^3J_{цис}$ 6.9, $^2J_{гем}$ 2.1 Гц), 4.26 т (2H, $NC\underline{H}_2CH_2O$, ^3J 6.8 Гц), 4.91 д (1H, $SC\underline{H}{=}CHO$, ^3J 5.3 Гц), 5.78 д (1H, H^4, ^3J 3.9 Гц), 6.18 д (1H, $SCH{=}C\underline{H}O$, ^3J 5.3 Гц), 6.34 д (1H, H^3, ^3J 3.9 Гц), 6.41 д.д (1H, $OC\underline{H}{=}CH_2$, $^3J_{транс}$ 14.3, $^3J_{цис}$

6.9 Гц). Спектр ЯМР $^{13}C_{Jmod}$, δ, м.д. (*Z*-изомер): 12.63 [N($CH_2\underline{C}H_3)_2$], 41.03 (N$\underline{C}H_2CH_2O$), 49.23 [N($\underline{C}H_2CH_3)_2$], 61.53 (O$\underline{C}H_2CH_2OH$), 66.73 ($NCH_2\cdot\underline{C}H_2O$), 74.21 ($OCH_2\underline{C}H_2OH$), 86.93 (OCH=$\underline{C}H_2$), 103.13 (S$\underline{C}$H=CHO), 99.99 ($C^4$), 114.18 ($C^2$), 116.02 ($C^3$), 143.91 ($C^5$), 144.66 (SCH=$\underline{C}$HO), 151.00 (O$\underline{C}$H=$CH_2$). Спектр ЯМР ^{15}N, δ, м.д. (*Z*-изомер): –332.1 (NEt_2), –219.7 ($N_{пиррол}$). Спектр ЯМР ^1H, δ, м.д. (*E*-изомер): 0.97 т [6H, N($CH_2C\underline{H}_3)_2$, ^3J 7.1 Гц], 2.28 с (1H, OH), 2.86 к [4H, N($C\underline{H}_2CH_3)_2$, ^3J 7.1 Гц], 3.74–3.79 м (4H, OCH_2CH_2OH), 3.90 т (2H, $NCH_2\cdot C\underline{H}_2O$, ^3J 6.8 Гц), 3.99 д.д, 4.20 д.д (2H, OCH=$C\underline{H}_2$, $^3J_{транс}$ 14.3, $^3J_{цис}$ 6.9, $^2J_{гем}$ 2.1 Гц), 4.25 т (2H, $NC\underline{H}_2\cdot CH_2O$, ^3J 6.8 Гц), 5.35 д (1H, S$\underline{C}$H=CHO, ^3J 12.2 Гц), 5.77 д (1H, H^4, ^3J 3.9 Гц), 6.31 д (1H, H^3, ^3J 3.9 Гц), 6.41 д.д (1H, O$\underline{C}$H=CH_2, $^3J_{транс}$ 14.3, $^3J_{цис}$ 6.9 Гц), 6.68 д (1H, SCH=C$\underline{H}$O, ^3J 12.2 Гц). Спектр ЯМР $^{13}C_{Jmod}$, δ, м.д. (*E*-изомер): 12.63 [N($CH_2\underline{C}H_3)_2$], 41.03 (N$\underline{C}H_2CH_2O$), 49.21 [N($\underline{C}H_2CH_3)_2$], 61.01 (O$\underline{C}H_2CH_2OH$), 66.76 ($NCH_2\underline{C}H_2O$), 70.82 ($OCH_2\cdot\underline{C}H_2OH$), 86.77 (OCH=$\underline{C}H_2$), 99.39 (S$\underline{C}$H=CHO), 99.96 ($C^4$), 115.30 ($C^2$), 115.70 ($C^3$), 143.76 ($C^5$), 151.23 (SCH=$\underline{C}$HO), 151.32 (O$\underline{C}$H=$CH_2$). Спектр ЯМР ^{15}N, δ, м.д. (*E*-изомер): –332.1 (NEt_2), –220.1 ($N_{пиррол}$). Отнесение сигналов в спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C сделано с помощью 2D спектров COSY, HSQC и HMBC. Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 327 (20) $[M + 1]^+$, 326 (100) $[M]^+$, 293 (40), 281 (20), 255 (43), 209 (13), 207 (19), 196 (10), 193 (32), 183 (25), 181 (13), 179 (11), 177 (14), 168 (11), 167 (18), 166 (18), 165 (11), 163 (12), 154 (13), 153 (12), 151 (19), 149 (41), 139 (13), 138 (14), 137 (19), 136 (14), 135 (19), 126 (12), 121 (15), 110 (21), 108 (12), 107 (18), 96 (15), 80 (16), 79 (47), 73 (25), 71 (15), 45 (77), 43 (23). Найдено, %: C 58.94; H 8.07; N 8.45; S 9.90. $C_{16}H_{26}N_2O_3S$. Вычислено, %: C 58.87; H 8.03; N 8.58; S 9.82.

Спектры ЯМР зарегистрированы на приборе Bruker DPX-400 (Германия) [400.13 (^1H) и 100.62 (^{13}C) МГц]; гомо- и гетероядерные корреляции COSY, HSQC и HMBC проведены на приборе Bruker AV-400 (Германия) в $CDCl_3$, рабочая частота ^{15}N – 40.6 МГц, внутренние стандарты – ГМДС (δ_H 0.05 м.д.), $CDCl_3$ (δ_C 77.00 м.д.) и $MeNO_2$ (δ_N 0.00 м.д.). ИК спектры записаны на спектрометре Varian 3100 FT-IR (США). Масс-спектры электронной ионизации (70 эВ) получали на приборе Shimadzu GCMSQP5050A (Япония). Ход реакций контролировали методами ТСХ (на пластинах Silica gel 60 F_{254}) и ЯМР ^1H.

ТГФ очищали диспергированным KOH (~50 г/л), кипячением и перегонкой над Na в присутствии бензофенона в атмосфере аргона. *N*,*N*-Диэтил-2-пропин-1-амин и 2-(винилокси)этилизотиоцианат синтезированы по методикам [3] и [4, 5] соответственно. Бутиллитий (2.5 М раствор в гексане) и другие использованные в работе реагенты и растворители – коммерческие препараты. Для охлаждения применяли жидкий азот.

ВЫВОДЫ

Обнаруженная структурная реорганизация 5-[(1,3-диоксолан-2-илметил)сульфанил]-1*H*-пиррол-2-амина при контакте с системой *t*-BuOK–ДМСО может стать основой концептуально новой методологии атом-экономного синтеза ранее недоступных 5-{[2-(2-гидроксиэтокси)этенил]сульфанил}-1*H*-пиррол-2-аминов – многоцелевых строительных блоков и перспективных объектов для биологических исследований.

БЛАГОДАРНОСТИ

Работа выполнена с использованием оборудования Байкальского аналитического центра коллективного пользования СО РАН.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Nedolya N.A., Tarasova O.A., Albanov A.I., Trofimov B.A. *Tetrahedron Lett*. **2010**, *51*, 5316–5318. doi 10.1016/j.tetlet.2010.07.179
2. Тарасова О.А., Недоля Н.А., Албанов А.И., Трофимов Б.А. *ЖОрХ*. **2010**, *46*, 777–780. [Tarasova O.A., Nedolya N.A., Albanov A.I., Trofimov B.A. *Russ. J. Org. Chem*. **2010**, *46*, 773–776.] doi 10.1134/S1070428010050337
3. Brandsma L. *Best Synthetic Methods: Synthesis of Acetylenes, Allenes and Cumulenes: Methods and Techniques*. Amsterdam: Elsevier, **2004**.
4. Trofimov B.A., Nedolya N.A., Gerasimova V.V., Voronkov M.G. *Sulfur Lett*. **1988**, *8*, 73–78.
5. Трофимов Б.А., Недоля Н.А., Папшева Н.П., Герасимова В.В., Воронков М.Г. *ЖОрХ*. **1988**, *24*, 1771–1772.

Synthesis and Unexpected Transformation of 5-[(1,3-Dioxolan-2-ylmethyl)sulfanyl]-1*H*-pyrrol-2-amine into 5-{[2-(2-Hydroxyethoxy)ethenyl]sulfanyl}-1*H*-pyrrol-2-amine in the Presence of Superbase

N. A. Nedolya*, O. A. Tarasova, A. I. Albanov, and B. A. Trofimov

A.E. Favorsky Irkutsk Institute of Chemistry, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, ul. Favorskogo, 1, Irkutsk, 664033 Russia
**e-mail: na_nedolya@mail.ru*

Received January 16, 2021; revised January 18, 2021; accepted January 20, 2021

Consecutive reactions of monolithiated *N*,*N*-diethyl-2-propyn-1-amine, 2-(vinyloxy)ethyl isothiocyanate, and 2-(bromomethyl)-1,3-dioxolane lead to 5-[(1,3-dioxolan-2-ylmethyl)sulfanyl]-*N*,*N*-diethyl-1-[2-(vinyloxy)-ethyl]-1*H*-pyrrol-2-amine in 91% yield. Process realizes in one preparative step. When synthesized pyrrole reacts with system *t*-BuOK–DMSO (rt, 1 h), instead of expected 1-vinyl-derivative, 5-{[2-(2-hydroxyethoxy)-ethenyl]sulfanyl}-1*H*-pyrrol-2-amine was obtained in 68% yield.

Keywords: functionalized pyrroles, propargylamine, 2-(vinyloxy)ethyl isothiocyanate, 2-(bromomethyl)-1,3-dioxolane, superbases, lithiation, cyclization, alkylation, cleavage