ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ, 2022, том 58, № 9, с. 926–935

УДК 547.775

РЕАКЦИИ ТИИРАНОВ С NH-ГЕТЕРОЦИКЛАМИ: II[1]. С-БРОМ/НИТРО-1-(ТИЕТАН-3-ИЛ)ПИРАЗОЛЫ – УДОБНЫЕ СИНТОНЫ ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ ЗАМЕЩЕННЫХ 1-(ТИЕТАН-3-ИЛ)ПИРАЗОЛОВ

© 2022 г. Е. Э. Клен[a], *, Н. Н. Макарова[a], Ф. А. Халиуллин[a], С. О. Шепилова[a], А. Р. Ишкинина[a], И. П. Байкова[b], **

[a] *ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 450008 Уфа, ул. Ленина, 3*

[b] *Уфимский Институт химии – обособленное структурное подразделение ФГБНУ «Уфимского федерального исследовательского центра РАН», Россия, 450054 Уфа, просп. Октября, 71*

**e-mail: klen_elena@yahoo.com*

***e-mail: poljr@anrb.ru*

Поступила в редакцию 19.11.2021 г.
После доработки 13.12.2021 г.
Принята к публикации 16.12.2021 г.

Изучены реакции 2-хлорметилтиирана с симметричными С-бром/нитропиразолами в воде в присутствии оснований. В результате тииран-тиетановой перегруппировки синтезированы 4-бром/нитро-, 3,5-дибром-4-бром/нитро-1-(тиетан-3-ил)-1*H*-пиразолы, представляющие собой удобные синтоны для дальнейших превращений. Показаны возможные направления их модификации в реакциях: окисления серы с образованием 1-(1-оксотиетан-3-ил)- и 1-(1,1-диоксотиетан-3-ил)пиразолов; с *O*- и *N*-нуклеофилами с образованием тиетансодержащих 5-метокси- и 5-морфолино-1*H*-пиразолов; восстановления с образованием 4-амино-3-бром-5-морфолино-1-(тиетан-3-ил)-1*H*-пиразола.

Ключевые слова: пиразол, тииран, тиетан, алкилирование, сульфоксид, сульфон, амины, спирты, восстановление

DOI: 10.31857/S0514749222090026, **EDN:** JLBRWG

ВВЕДЕНИЕ

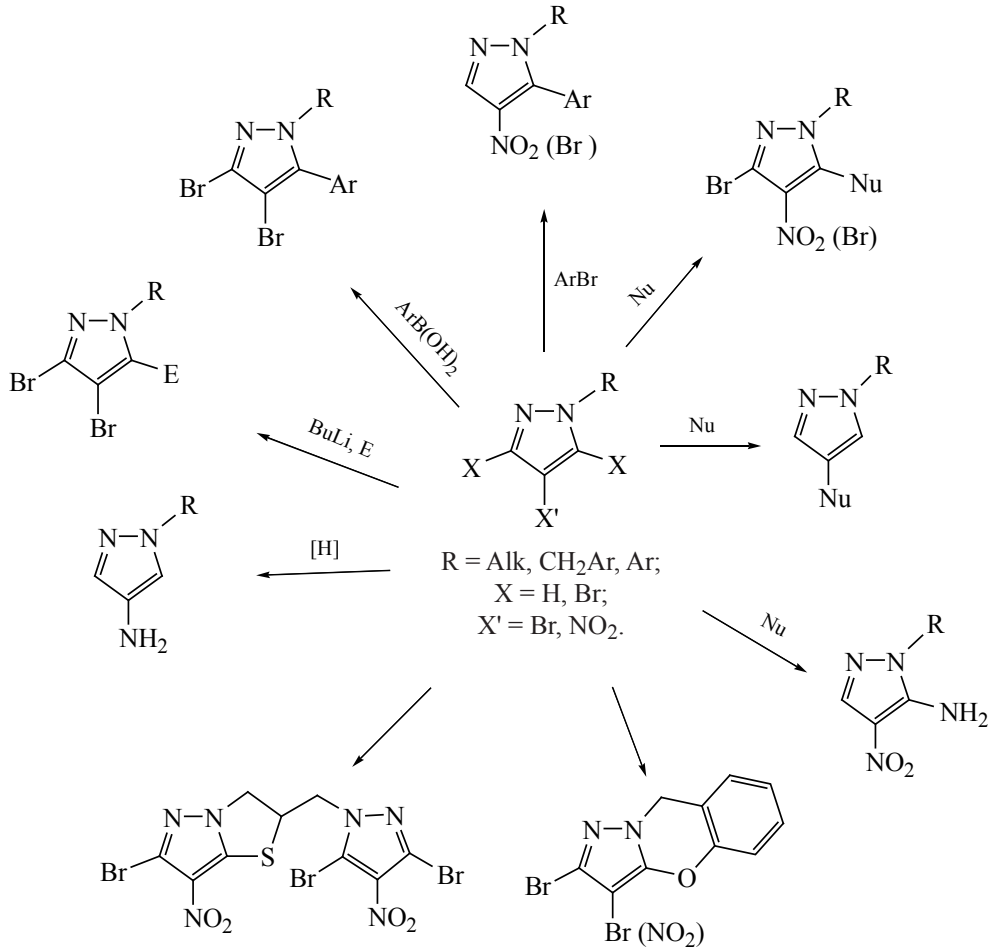
В настоящее время для направленного конструирования новых биологически активных соединений используют полифункциональные гетероциклические соединения, содержащие несколько реакционных центров [2, 3]. Такими гетероциклами являются 1-замещенные пиразолы, содержащие С-бром- и/или С-нитрогруппы, для которых исследованы реакции: нуклеофильного замещения с образованием 5-амино- [4–8] и 4-аминопроизводных [9, 10], кросс-сочетания с образованием 3,4,5-арилпиразолов [11–13] и 5-метилпиразолов [14], восстановления [15–17], а также циклизации с образованием конденсированных гетероциклических соединений (схема 1) [1, 18, 19]. Примеры некоторых реакций 1-замещенных С-бром- и С-нитропиразолов приведены на схеме 1.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Пиразолы, содержащие С-галоген- и С-нитрогруппы, продукты их дальнейших превращений, применяются как лекарственные средства (рис. 1). Например, сульфафеназол (Sulfaphenazole), получаемый из 5-амино-1-фенилпиразола, проявляет антибактериальную активность, а 5-пиперазино-

[1] Сообщение I см. [1].

Схема 1



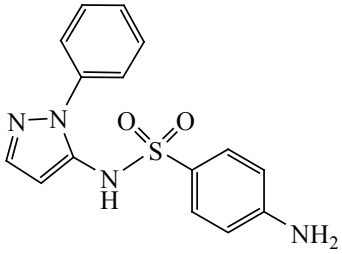
производное тенелиглиптин (Teneligliptin) ингибирует дипептидилпептидазу-4 и используется в терапии сахарного диабета [20]. Противовоспалительная активность характерна для 1,5-дифенилпиразолов (целекоксиб, Celecoxib) [20]. Производное 4-бромпиразола – нелотансерин (Nelotanserin) – позиционирован для лечения деменции [21]. Конденсированные производные пиразола применяются в терапии онкологических заболеваний (ларотректиниб, Larotrectinib) и эректильной дисфункции (силденафил, Sildenafil) [20].

Распространенным способом получения 1-замещенных С-галоген/нитропиразолов является алкилирование и арилирование N-незамещенных пиразолов [22–26], в результате нередко образуются смеси изомерных N^1- и N^2-продуктов. Использование в качестве субстратов симметричных легкодоступных 4-бром-, 4-нитро-, 3,4,5-трибром- и 3,5-дибром-4-нитропиразолов позволяет решить эту проблему, поскольку в результате реакций образуются только продукты N^1-замещения.

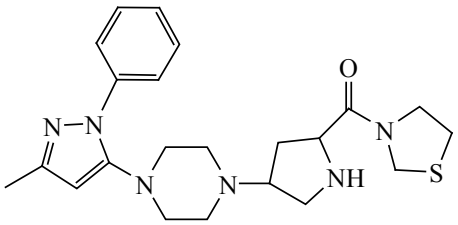
Поэтому синтез новых симметричных 1-замещенных С-бром/нитропиразолов и изучение их реакционной способности является одной из актуальных задач современной органической и медицинской химии.

В данной статье рассмотрены способы получения 4-бром/нитро-, 3,5-дибром-4-бром/нитро-1-(тиетан-3-ил)-1*H*-пиразолов, представлены некоторые направления их модификации.

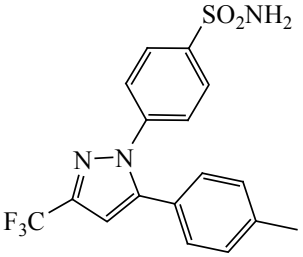
Ранее нами показано [1], что 3,5-дибром-4-нитропиразол (**1a**) реагирует с 1,2-кратным мольным избытком 2-хлорметилтиирана (**2**) в воде в присутствии гидроксида калия с образованием тиетанилпиразола (**3a**) (схема 2). В продолжение этих исследований изучены реакции 3,4,5-трибром- (**1b**), 4-нитро- (**1c**), 4-бромпиразолов (**1d**) с 2-хлорме-



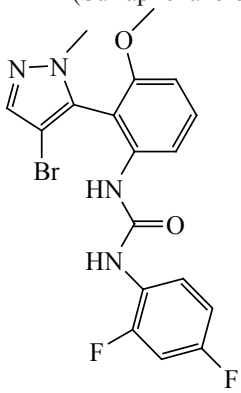
Сульфафеназол
(Sulfaphenazole)



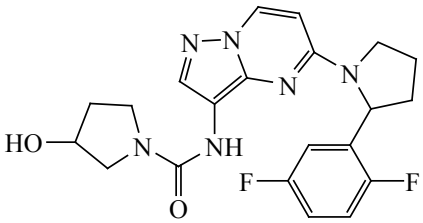
Тенелиглиптин
(Teneligliptin)



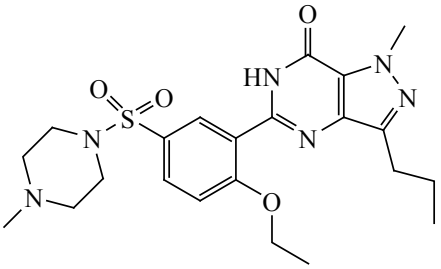
Целекоксиб
(Celecoxib)



Нелотансерин
(Nelotanserin)



Ларотректиниб
(Larotrectinib)



Силденафил
(Sildenafil)

Рис. 1. Лекарственные средства, производные пиразола

тилтииираном (**2**) в аналогичных условиях. Во всех случаях в результате тииран-тиетановой перегруппировки получены 1-(тиетан-3-ил)пиразолы **3b–d** с выходами 25–47% (схема 2).

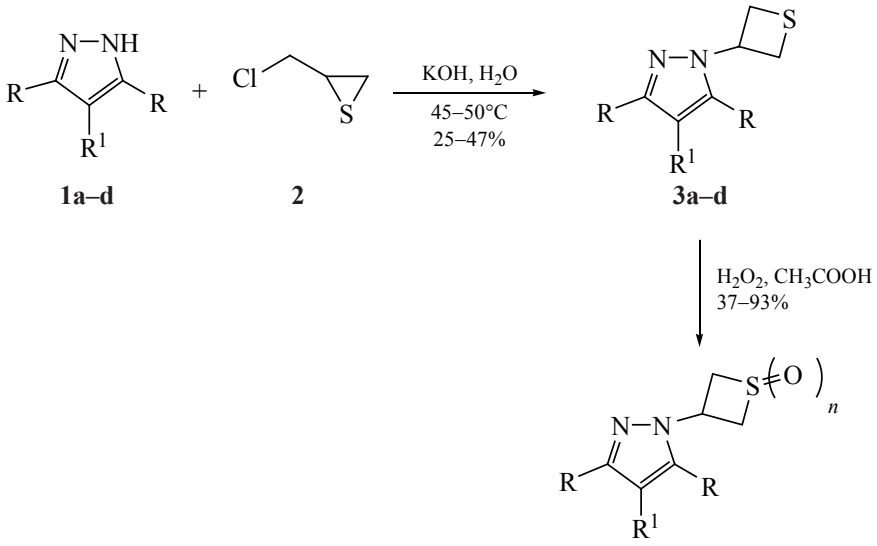
Образование тиетанового цикла подтверждается наличием в спектрах ЯМР ^{1}H и ^{13}C соединений **3b–d** характерных сигналов: 3 мультиплетов протонов в интервалах 3.3–3.4 и 3.9–4.1 м.д. [2S(CH)$_2$], 5.5–5.7 м.д. (NCH); сигналов ядер углерода – около 33–35 м.д. [S(CH$_2$)$_2$] и 56–58 м.д. (NCH) [27].

Нами изучены реакции окисления тиетанового цикла пиразолов **3a–d**. Показано [28, 29], что для окисления тиетанилазолов до сульфоксидов и сульфонов можно использовать доступный реагент – пероксид водорода в среде уксусной кислоты. Синтез 1-(1-оксотиетан-3-ил)пиразолов **4a–d** осуществлен при использовании 2-кратного мольного избытка пероксида водорода при 25°C (схема 2). Сульфоксиды **4a–d** образуются с выходами до 92% в виде 2 диастереомеров (рис. 2), на что указывает удвоение сигналов в спектрах ЯМР ^{1}H и ^{13}C. Преобладающим в случае соединений **4a–c** является *транс*-изомер, доля которого составляет около 90% для соединений **4a**, **c** и 80% для соединения **4b**. В случае соединения **4d** содержание *транс*-изомера равно 23%.

В спектрах ЯМР ^{1}H сульфоксидов **4a–d** сигналы 2 групп S(CH)$_2$ *цис*-изомера регистрируются в области около 3.6–3.9 и 4.1–4.2 м.д., а *транс*-изомера – около 3.6–3.7 и 3.9 м.д. Протон группы NCH *транс*-изомера пространственно сближен с атомом кислорода группы S=O и, как следствие, мультиплет смещен в область слабого поля на 0.7–1.4 м.д. по сравнению с мультиплетом *цис*-изомера [30]. Надежным критерием отнесения сигналов изомеров является сигнал ядра углерода группы NCH тиетаноксидного цикла в спектрах ЯМР ^{13}C. Согласно [31], химические сдвиги ядра углерода C^3 тиетаноксидного цикла *цис*-изомеров смещены в область сильных полей на 6.3–9.9 м.д. относительно сигналов *транс*-изомеров. В спектрах ЯМР ^{13}C соединений **4a–d** сигналы ядер углерода NCH-группы *цис*-изомеров регистрируются около 44–45 м.д., а *транс*-изомеров – около 54 м.д.

В ИК спектрах соединений **4a–d** появляется узкий интенсивный сигнал в области 1042–

Схема 2



1a–d **2** **3a–d** **4a–d**, **5a–d**

n = 1 (**4**), 2 (**5**); R = Br, R^1 = NO_2 (**a**); R = Br, R^1 = Br (**b**);
R = H, R^1 = NO_2 (**c**); R = H, R^1 = Br (**d**);

1065 $см^{-1}$, соответствующий валентным колебаниям S=O группы.

Для синтеза сульфонов **5a–d** количество пероксида водорода увеличили до 10-кратного мольного избытка и реакции проводили при кипячении реагентов в течение 30–45 мин (схема 2). Сульфоны **5a–d** образуются с выходом 67–83%. В спектрах ЯМР ^{1}H соединений **5a–d** наблюдается характерное смещение сигналов протонов 2 групп $S(CH)_2$ тиетандиоксидного цикла в область слабых полей на 0.5 и 0.9–1.1 м.д. и сигнала протона группы NCH в область сильных полей на 0.6 м.д. относительно сигналов неокисленных тиетанилпиразолов **3a–d**. В спектрах ЯМР ^{13}C сульфонов **5a–d** также наблюдается характерное смещение сигнала группы $S(CH_2)_2$ в область слабых полей на 37 м.д., а сигнала NCH группы – в область сильных полей на 15 м.д.

По сравнению со спектрами исходных тиетанов в ИК спектрах сульфонов **5a–d** появляются узкие интенсивные полосы поглощения валентных колебаний SO_2 группы в области 1133–1146 и 1305–1332 $см^{-1}$.

Реакции с O- и N-нуклеофилами синтезированных тиетанилпиразолов изучены на примере пиразолов **3a** и **5a**. Реакцию пиразола **3a** с эквимольным количеством метилата натрия проводили в метаноле при комнатной температуре. 5-Метоксипиразол **6a** образовался с выходом 77% (схема 3).

Согласно [4–6], реакции 1-алкил-3,5-дибром-4-нитропиразолов с аминами легко протекают при нагревании в этаноле. Реакцию пиразола **3a** с морфолином проводили при кипячении реагентов в этаноле в мольном соотношении 1:3 (схема 3). В результате синтезировали 5-морфолинопиразол **6b** с выходом 85%. В аналогичных условиях реакция сульфона **5a** с морфолином привела к образованию 5-морфолинопиразола **6c** с выходом 96%. В спектрах ЯМР ^{1}H соединений **6a**, **b**, **c**, кроме сигналов протонов тиетанового цикла, регистрируются сигналы протонов метоксигруппы (соединение **6a**) и 2 мультиплета фрагмента морфолина (соединения **6b**, **c**). В спектрах ЯМР ^{13}C соединений **6a**, **b**, **c** сигнал ядра углерода C^5 смещен в область слабых полей на 31–35 м.д.

Синтез тиетансодержащих 4-аминопиразолов рассмотрен на примере 4-нитропиразола **6a**. Для восстановления нитрогруппы использовали метод

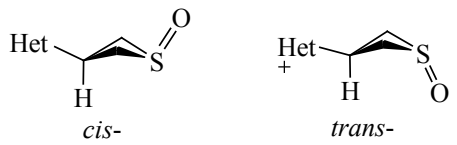
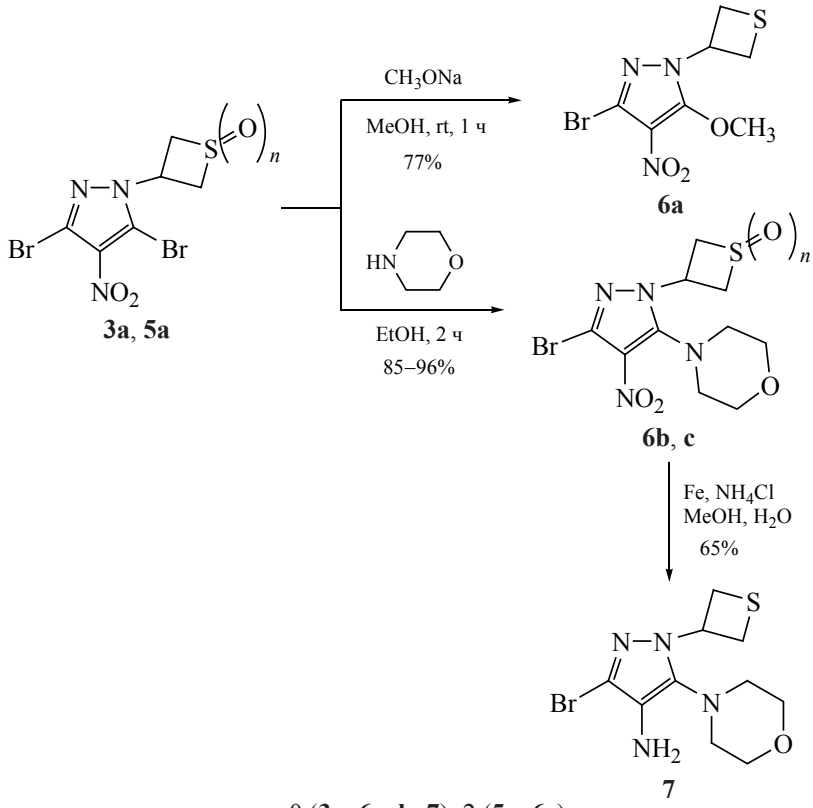


Рис. 2. *цис*- и *транс*-Изомеры соединений **4a–d**

Схема 3



n = 0 (**3a**, **6a**, **b**, **7**); 2 (**5a**, **6c**).

восстановления железом в присутствии аммония хлорида [17]. Выход 4-аминопиразола **7** составил 65% (схема 3). В ИК спектре 4-аминопиразола **7** появляются полосы поглощения валентных колебаний NH_2 группы при 3323.3, 3401.5 см$^{-1}$, а в спектре ЯМР ^{13}C регистрируется сильнопольный сдвиг сигналов ядер углерода пиразольного цикла на 4–9 м.д. в сравнении с аналогичными сигналами соединения **6a**.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записаны на Фурье-спектрометре Инфралюм ФТ-02 (Россия) в таблетках KBr. Спектры ЯМР ^{1}H и ^{13}C записаны на импульсном спектрометре «Bruker» Avance III (США) с рабочей частотой 500.13 (^{1}H) и 125.47 (^{13}C) МГц с использованием 5 мм датчика с Z-градиентом PABBO при постоянной температуре образца 298 K. Химические сдвиги в спектрах ЯМР ^{1}H ^{13}C, приведены в м.д. относительно сигнала внутреннего стандарта тетраметилсилана (ТМС) или остаточных сигналов растворителя (ДМСО-d_6 – 2.50 м.д. для ядер ^{1}H, 39.5 м.д. для ядер ^{13}C; $CDCl_3$ – 7.26 м.д. для ядер ^{1}H, 77.0 м.д. для ядер ^{13}C). Редактирование спектров ЯМР ^{13}C проводили на основании экспериментов DEPT-90 и DEPT-135.

Элементный анализ выполнен на анализаторе Hekatech Euro3000 (Германия). Температуры плавления определены на приборе Stuart SMP30 (Великобритания). Контроль за ходом реакций и чистотой полученных соединений осуществлен методом ТСХ на пластинах Sorbfil П-А-УФ (Россия), проявление в парах йода и УФ свете.

Соединение **3a** получено ранее [1]. В работе использовали коммерчески доступные реагенты с чистотой не менее 96%.

1-(Тиетан-3-ил)пиразолы 3a–d (*общая методика*). К раствору 2.69 г (48 ммоль) KOH в 100 мл воды добавляли 40 ммоль пиразола **1a–d** и нагревали при перемешивании до 45°C. Затем добавляли 5.20 г (48 ммоль) тиирана **2**. Реакционную смесь перемешивали при температуре 45–50°C в течение 1–1.5 ч, охлаждали до комнатной темпе-

ратуры. Осадок продуктов **3a–c** отфильтровывали, промывали 5%-ным раствором KOH, водой, сушили. В случае пиразола **3d** реакционную смесь подщелачивали до pH 9.0–10.0 и экстрагировали хлороформом 3 раза по 15 мл. Хлороформный экстракт промывали водой, сушили магния сульфатом и упаривали при пониженном давлении досуха. Маслянистый остаток кристаллизовали из гексана.

3,5-Дибром-4-нитро-1-(тиетан-3-ил)-1*H*-пиразол (3a). Выход 13.72 г (40%), белый порошок, т.пл. 143.0–144.6°C (*i*-PrOH). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 1524.7, 1319.0 (NO_2), 1462.9, 1447.9, 1428.7, 1398.5 (C–N, C=C, C=N). Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$), δ, м.д.: 3.31–3.34 м [2H, $S(CH)_2$] и 4.09–4.13 м [2H, $S(CH)_2$], 5.79–5.86 м (1H, NCH). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ, м.д.: 56.0 (NCH), 33.1 [$S(CH_2)_2$], 114.4 ($C_{руг}$), 124.3 ($C_{руг}$). Найдено, %: C 21.04; H 1.43; N 12.18; S 9.30. $C_6H_5Br_2N_3O_2S$. Вычислено, %: C 21.01; H 1.47; N 12.25; S 9.35.

3,4,5-Трибром-1-(тиетан-3-ил)-1*H*-пиразол (3b). Выход 7.05 г (47%), белый порошок, т.пл. 120.2–122.5°C (*i*-PrOH). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 1483.0, 1447.1, 1356.4, 1248.2 (C–N, C=C, C=N). Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$), δ, м.д.: 3.28–3.31 м [2H, $S(CH)_2$] и 4.06–4.10 м [2H, $S(CH)_2$], 5.66–5.73 м (1H, NCH). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ, м.д.: 33.9 [$S(CH_2)_2$], 56.1 (NCH), 100.4 ($C_{руг}$), 115.0 ($C_{руг}$), 128.91 ($C_{руг}$). Найдено, %: C 19.01; H 1.29; N 7.33; S 8.61. $C_6H_5Br_3N_2S$. Вычислено, %: C 19.12; H 1.34; N 7.43; S 8.51.

4-Нитро-1-(тиетан-3-ил)-1*H*-пиразол (3c). Выход 2.62 г (35%), белый порошок, т.пл. 72.1–74.1°C (гексан). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 1524.1, 1310.5 (NO_2), 1503.0, 1405.0, 1133.4 (C–N, C=C, C=N). Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$), δ, м.д.: 3.42–3.45 м [2H, $S(CH)_2$] и 3.94–3.98 м [2H, $S(CH)_2$], 5.52–5.59 м (1H, NCH), 8.11 с (1H, $H_{руг}$), 8.22 с (1H, $H_{руг}$). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ, м.д.: 33.7 [$S(CH_2)_2$], 58.2 (NCH), 126.7 ($CH_{руг}$), 136.1 ($CH_{руг}$). Найдено, %: C 38.79; H 3.88; N 22.58; S 17.42. $C_6H_7N_3O_2S$. Вычислено, %: C 38.91; H 3.81; N 22.69; S 17.31.

4-Бром-1-(тиетан-3-ил)-1*H*-пиразол (3d). Выход 2.16 г (25%), белый порошок, т.пл. 65.4–67.4 °C (гексан). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 1450.6, 1386.8, 1265.2 (C–N, C=C, C=N). Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$), δ, м.д.: 3.37–3.40 м [2H, $S(CH)_2$] и 3.91–3.95 м [2H, $S(CH)_2$], 5.46–5.53 м (1H, NCH), 7.50 с (1H, $H_{руг}$), 7.51 с (1H, $H_{руг}$). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ, м.д.: 34.5 [$S(CH_2)_2$], 57.8 (NCH), 93.7 ($C_{руг}$), 127.6 ($CH_{руг}$), 140.4 ($CH_{руг}$). Найдено, %: C 32.75; H 3.29; N 12.68; S 14.73. $C_6H_7BrN_2S$. Вычислено, %: C 32.89; H 3.22; N 12.79; S 14.63.

1-(1-Оксотиетан-3-ил)пиразолы 4a–d (*общая методика*). К раствору 3.1 ммоль пиразола **3a–d** в 10 мл ледяной уксусной кислоты добавляли 0.59 г (6.2 ммоль) 36%-ного раствора пероксида водорода и перемешивали при 25°C в течение 1.5 ч. Реакционную смесь охлаждали до 15°C, нейтрализовали аммиаком до pH 8.0. Осадок отфильтровывали, промывали водой, сушили.

3,5-Дибром-4-нитро-1-(1-оксотиетан-3-ил)-1*H*-пиразол (4a). Выход 0.82 г (74%), белый с желтоватым оттенком порошок, т.разл. 212.5°C (*i*-BuOH). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 1522.9, 1329.7 (NO_2), 1515.8, 1461.2, 1400.1 (C–N, C=C, C=N), 1056.9 (SO). Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6), δ, м.д.: 3.56–3.61 м [2H, $S(CH)_2$, *цис*], 3.67–3.72 м [2H, $S(CH)_2$, *транс*], 3.93–3.96 м [2H, $S(CH)_2$, *транс*], 4.21–4.24 м [2H, $S(CH)_2$, *цис*], 5.26–5.32 м (1H, NCH, *цис*), 5.92–5.97 м (1H, NCH, *транс*). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО-d_6), δ, м.д.: 45.3 (NCH, *цис*), 53.6 (NCH, *транс*), 56.4 [$S(CH_2)_2$, *транс*], 59.0 [$S(CH_2)_2$, *цис*], 119.2 ($C_{руг}$), 124.7 ($C_{руг}$), 132.1 ($C_{руг}$). Найдено, %: C 19.92; H 1.46; N 11.62; S 8.71. $C_6H_5Br_2N_3O_3S$. Вычислено, %: C 20.07; H 1.40; N 11.71; S 8.93.

3,4,5-Трибром-1-(1-оксотиетан-3-ил)-1*H*-пиразол (4b). Выход 1.13 г (93%), белый порошок, т.пл. 170.2–171.9°C (EtOH–H_2O). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 1480.4, 1430.6, 1360.9, 1246.4 (C–N, C=C, C=N), 1065.0 (SO). Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$), δ, м.д.: 3.54–3.58 м [2H, $S(CH)_2$, *транс*], 3.90–3.98 м [2H, $S(CH)_2$, *цис* и *транс*], 4.10–4.14 м [2H, $S(CH)_2$, *цис*], 4.75–4.82 м (1H, NCH, *цис*), 6.03–6.09 м (1H, NCH, *транс*). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ, м.д.: 44.0 (NCH, *цис*), 53.8 (NCH, *транс*), 56.1 [$S(CH_2)_2$, *транс*], 59.2 [$S(CH_2)_2$, *цис*], 101.1 ($C_{руг}$), 116.3 ($C_{руг}$), 129.9 ($C_{руг}$). Найдено, %: C 18.45; H 1.21; N 7.20; S, 8.07. $C_6H_5Br_3N_2OS$. Вычислено, %: C 18.34; H 1.28; N 7.13; S 8.16.

4-Нитро-1-(1-оксотиетан-3-ил)-1*H*-пиразол (4c). Выход 0.23 г (37%), белый с желтоватым

оттенком порошок, т.пл. 187.2–188.9°C (EtOH). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 1541.6, 1309.4 (NO_2), 1512.6, 1414.2, 1139.7, 1064.4 (C–N, C=C, C=N), 1042.2 (SO). Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6), δ, м.д.: 3.62–3.70 м [2H, $S(CH)_2$, *цис* и *транс*], 3.89–3.93 м [2H, $S(CH)_2$, *транс*], 4.22–4.26 м [2H, $S(CH)_2$, *цис*], 4.99–5.07 м (1H, NCH, *цис*), 5.79–5.84 м (1H, NCH, *транс*), 8.39 с (1H, $H_{руг}$), 8.99 с (1H, $H_{руг}$). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО-d_6), δ, м.д.: 45.1 (NCH, *цис*), 54.4 (NCH, *транс*), 57.0 [$S(CH_2)_2$, *транс*], 59.5 [$S(CH_2)_2$, *цис*], 131.0 ($CH_{руг}$), 135.6 ($C_{руг}$), 136.9 ($CH_{руг}$). Найдено, %: C 35.70; H 3.59; N 20.77; S 16.01. $C_6H_7N_3O_3S$. Вычислено, %: C 35.82; H 3.51; N 20.89; S 15.93.

4-Бром-1-(1-оксотиетан-3-ил)-1*H*-пиразол (4d). Выход 0.36 г (49%), белый порошок, т.пл. 150.1–152.0°C (EtOH). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 1447.1, 1388.7, 1265.9 (C–N, C=C, C=N), 1048.3 (SO). Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6), δ, м.д.: 3.56–3.64 м [2H, $S(CH)_2$, *цис* и *транс*], 3.82–3.85 м [2H, $S(CH)_2$, *транс*], 4.18–4.22 м [2H, $S(CH)_2$, *цис*], 4.87–4.92 м (1H, NCH, *цис*), 5.59–5.73 м (1H, NCH, *транс*), 7.68 с (1H, $H_{руг}$, *транс*), 7.70 с (1H, $H_{руг}$, *цис*), 8.10 с (1H, $H_{руг}$, *транс*), 8.14 с (1H, $H_{руг}$, *цис*). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО-d_6), δ, м.д.: 45.0 (NCH, *цис*), 53.4 (NCH, *транс*), 57.5 [$S(CH_2)_2$, *транс*], 60.2 [$S(CH_2)_2$, *цис*], 92.8 ($C_{руг}$), 130.4 ($CH_{руг}$, *цис*), 130.7 ($CH_{руг}$, *транс*), 140.7 ($CH_{руг}$). Найдено, %: C 30.48; H 3.09; N 12.01; S 13.44. $C_6H_7BrN_2OS$. Вычислено, %: C 30.65; H 3.00; N 11.92; S 13.64.

1-(1,1-Диоксотиетан-3-ил)пиразолы 5a–d (*общая методика*). К 2.5 ммоль пиразола **3a–d** в 10 мл ледяной уксусной кислоты добавляли 2.36 г (25 ммоль) 36%-ного раствора пероксида водорода и кипятили 30–45 мин. Реакционную смесь охлаждали. Осадок отфильтровывали, промывали водой, сушили.

3,5-Дибром-1-(1,1-диоксотиетан-3-ил)-4-нитро-1*H*-пиразол (5a). Выход 0.70 г (75%), белый порошок, т.пл. 219.9–220.2°C (*i*-BuOH). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 1522.5, 1328.6 (NO_2), 1466.2, 1402.9, 1223.9 (C–N, C=C, C=N), 1328.6, 1145.8 (SO_2). Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6), δ, м.д.: 4.75–4.85 м [4H, $S(CH)_2$], 5.53–5.59 м (1H, NCH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО-d_6), δ, м.д.: 41.9 (NCH), 71.0 [$S(CH_2)_2$], 120.3 ($C_{руг}$), 124.0 ($C_{руг}$), 132.5 ($C_{руг}$). Найдено, %: C 18.93; H 1.54; N 11.01; S 8.28. $C_6H_5Br_2N_3O_4S$. Вычислено, %: C 19.22; H 1.34; N 11.21; S 8.55.

3,4,5-Трибром-1-(1,1-диоксотиетан-3-ил)-1*H*-пиразол (5b). Выход 0.85 г (83%), белый порошок, т.пл. 236.1–237.2°C (BuOH). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 1488.4, 1454.3, 1361.4, 1219.1 (C–N, C=C, C=N), 1313.8, 1142.2 (SO_2). Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6), δ, м.д.: 4.69–4.73 м [2H, $S(CH)_2$], 4.76–4.81 м [2H, $S(CH)_2$], 5.41–5.47 м (1H, NCH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО-d_6), δ, м.д.: 41.6 (NCH), 71.2 [$S(CH_2)_2$], 100.8 ($C_{руг}$), 119.0 ($C_{руг}$), 128.4 ($C_{руг}$). Найдено, %: C 17.28; H 1.44; N 6.63; S 7.58. $C_6H_5Br_3N_2O_2S$. Вычислено, %: C 17.62; H 1.23; N 6.85; S 7.84.

1-(1,1-Диоксотиетан-3-ил)-4-нитро-1*H*-пиразол (5c). Выход 0.39 г (72%), белый порошок, т.пл. 209.9–211.4°C (EtOH). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 1532.6, 1304.9 (NO_2), 1498.7, 1412.7, 1223.4 (C–N, C=C, C=N), 1304.9, 1132.9 (SO_2). Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6), δ, м.д.: 4.71–4.75 м [2H, $S(CH)_2$], 4.79–4.84 м [2H, $S(CH)_2$], 5.39–5.45 м (1H, NCH), 8.41 с (1H, $H_{руг}$), 9.07 с (1H, $H_{руг}$). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО-d_6), δ, м.д.: 43.0 (NCH), 71.3 [$S(CH_2)_2$], 131.4 ($CH_{руг}$), 135.8 ($C_{руг}$), 136.9 ($CH_{руг}$). Найдено, %: C 32.96; H 3.32; N 19.13; S 14.58. $C_6H_7N_3O_4S$. Вычислено, %: C 33.18; H 3.25; N 19.35; S 14.76.

4-Бром-1-(1,1-диоксотиетан-3-ил)-1*H*-пиразол (5d). Выход 0.42 г (67%), белый порошок, т.разл. 236.4°C (ацетонитрил). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 1452.5, 1390.3, 1271.3 (C–N, C=C, C=N), 1316.1, 1144.6 (SO_2). Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6), δ, м.д.: 4.62–4.65 м [2H, $S(CH)_2$], 4.73–4.78 м [2H, $S(CH)_2$], 5.30–5.34 м (1H, NCH), 7.70 с (1H, $H_{руг}$), 8.17 с (1H, $H_{руг}$). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО-d_6), δ, м.д.: 42.0 (NCH), 71.3 [$S(CH_2)_2$], 93.1 ($C_{руг}$), 131.0 ($CH_{руг}$), 140.8 ($CH_{руг}$). Найдено, %: C 28.59; H 2.88; N 11.06; S 12.66. $C_6H_7BrN_2O_2S$. Вычислено, %: C 28.70; H 2.81; N 11.16; S 12.77.

3-Бром-5-метокси-4-нитро-1-(тиетан-3-ил)-1*H*-пиразол (6a). К 12 мл MeOH добавляли 0.048 г (2.1 ммоль) металлического натрия и перемешивали до прекращения выделения пузырьков газа. Затем добавляли 0.65 г (1.9 ммоль) пиразола **3a** и перемешивали при комнатной температуре 1 ч. К реакционной смеси добавляли 80 мл воды и охлаждали. Осадок отфильтровывали, промывали водой, сушили. Выход 0.43 г (77%), белый порошок, т.пл. 73.2–73.7°C (EtOH–H_2O в объемном соотношении 6:1). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 1561.5, 1345.9 (NO_2), 1463.7, 1401.8, 1254.6 (C–O, C–N, C=C,

C=N). Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$), δ, м.д.: 3.23–3.27 м [2H, $S(CH)_2$], 4.03–4.07 м [2H, $S(CH)_2$], 4.20 с (3H, OCH_3), 5.59–5.66 м (1H, NCH). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ, м.д.: 33.2 [$S(CH_2)_2$], 52.4 (NCH), 63.9 (OCH_3), 122.8 ($C_{руг}$), 149.8 ($C_{руг}$). Найдено, %: C 28.69; H 2.69; N 14.37; S 10.85. $C_7H_8BrN_3O_3S$. Вычислено, %: C 28.58; H 2.74; N 14.29; S 10.90.

4-[3-Бром-4-нитро-1-(тиетан-3-ил)-1*H*-пиразол-5-ил]морфолин (6b). К 0.86 г (2.5 ммоль) пиразола **3a** в 35 мл EtOH добавляли 0.65 г (7.5 ммоль) морфолина и кипятили 2 ч. К реакционной смеси добавляли 35 мл воды и охлаждали. Осадок отфильтровывали, промывали водой, сушили. Выход 0.74 г (85%), желтоватый порошок, т.пл. 155.7–157.1°C (EtOH). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 1540.2, 1345.4 (NO_2), 1494.7, 1427.3, 1257.6 (C–O, C–N, C=C, C=N). Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$), δ, м.д.: 3.08–3.17 м [4H, $N(CH_2)_2$], 3.21–3.27 м [2H, $S(CH)_2$], 3.81–3.90 м [4H, $O(CH_2)_2$], 4.06–4.12 м [2H, $S(CH)_2$], 5.79–5.88 м (1H, NCH). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ, м.д.: 33.6 [$S(CH_2)_2$], 49.5 [$N(CH_2)_2$], 52.5 (NCH), 66.7 [$O(CH_2)_2$], 123.5 ($C_{руг}$), 127.4 ($C_{руг}$), 145.9 ($C_{руг}$). Найдено, %: C 34.26; H 3.70; N 16.14; S 9.25. $C_{10}H_{13}BrN_4O_3S$. Вычислено, %: C 34.39; H 3.75; N 16.04; S 9.18.

4-[3-Бром-1-(1,1-диоксотиетан-3-ил)-4-нитро-1*H*-пиразол-5-ил]морфолин (6c). Получали аналогично соединению **6b** из 0.45 г (1.2 ммоль) пиразола **5a** и 0.31 г (3.6 ммоль) морфолина. Выход 0.44 г (96%), желтоватый порошок, т.пл. 192.2–194.0°C (EtOH). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 1547.5, 1331.9 (NO_2), 1499.0, 1433.6, 1258.8, 1222.4, 1107.9 (C–O, C–N, C=C, C=N), 1331.9, 1146.9 (SO_2). Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6), δ, м.д.: 3.07–3.09 м [4H, $N(CH_2)_2$], 3.71–3.73 м [4H, $O(CH_2)_2$], 4.69–4.74 м [2H, $S(CH)_2$], 4.79–4.84 м [2H, $S(CH)_2$], 5.50–5.56 м (1H, NCH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО-d_6), δ, м.д.: 38.3 (NCH), 49.0 [$N(CH_2)_2$], 66.6 [$O(CH_2)_2$], 71.0 [$S(CH_2)_2$], 123.0 ($C_{руг}$), 127.2 ($C_{руг}$), 148.3 ($C_{руг}$). Найдено, %: C 31.20; H 3.66; N 14.42; S 8.23. $C_{10}H_{13}BrN_4O_5S$. Вычислено, %: C 31.51; H 3.44; N 14.70; S 8.41.

4-[4-Амино-3-бром-1-(тиетан-3-ил)-1*H*-пиразол-5-ил]морфолин (7). К 50 мл метанола добавляли 1.01 г (2.9 ммоль) пиразола **6b**, раствор 0.78 г (14.5 ммоль) аммония хлорида в 13 мл воды, 0.80 г (14.5 ммоль) железных стружек и кипятили 6 ч. Реакционную смесь охлаждали, фильтровали. Фильтрат упаивали при пониженном давлении. К полученному остатку добавляли смесь метилена хлористого и метанола (объемное соотношение 10:1) и фильтровали. Фильтрат упаривали при пониженном давлении. Остаток растирали с водой, отфильтровывали, сушили. Выход 0.60 г (65%), коричневатый порошок, т.пл. 169.8–171.1°C (*i*-BuOH). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3401.5, 3323.3 (NH_2), 1622.9, 1582.8, 1485.0, 1466.6, 1395.2, 1261.3, 1107.2 (C–O, C–N, C=C, C=N). Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6), δ, м.д.: 2.97 уш.с [4H, $N(CH_2)_2$], 3.24–3.27 м [2H, $S(CH)_2$], 3.65–3.68 м [4H, $O(CH_2)_2$], 3.75–3.78 м [2H, $S(CH)_2$], 5.58–5.65 м (1H, NCH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО-d_6), δ, м.д.: 34.3 [$S(CH_2)_2$], 50.2 [$N(CH_2)_2$], 52.0 (NCH), 67.1 [$O(CH_2)_2$], 119.2 ($C_{руг}$), 122.5 ($C_{руг}$), 136.3 ($C_{руг}$). Найдено, %: C 37.35; H 4.78; N 17.35; S 9.92. $C_{10}H_{15}BrN_4OS$. Вычислено, %: C 37.62; H 4.74; N 17.55; S 10.04.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Реакцией 2-хлорметилтиирана с С-бром/нитропиразолами синтезированы С-бром/нитро-1-(тиетан-3-ил)-1*H*-пиразолы, которые могут быть использованы в синтезе новых биологически активных веществ.

БЛАГОДАРНОСТИ

ЯМР спектры записаны на оборудовании ЦКП «Химия» УфИХ УФИЦ РАН и РЦКП «Агидель» УФИЦ РАН.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена в рамках темы Госзадания № АААА-А20-120012090029-0.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Клен Елена Эдмундовна, ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7538-6030

Макарова Надежда Николаевна, ORCID: https://orcid.org/0000-0003-0404-6324

Халиуллин Феркат Адельзянович, ORCID: https://orcid.org/0000-0003-0564-4246

Шепилова Светлана Олеговна, ORCID: https://orcid.org/0000-0002-6332-1122

Ишкинина Азалия Расулевна, ORCID: https://orcid.org/0000-0003-2222-7348

Байкова Ирина Петровна, ORCID: http://orcid.org/0000-0001-9572-0702

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Халиуллин Ф.А., Клен Е.Э., Макарова Н.Н., Шепилова С.О., Байкова И.П. *ХГС*. **2020**, *56*, 1213–1217. [Khaliullin F.A., Klen E.E., Makarova N.N., Shepilova S.O., Baikova I.P. *Chem. Heterocycl. Compd*. **2020**, *56*, 1213–1217.] doi 10.1007/s10593-020-02800-7
2. Alanzy A., Bakhotm D., Abdel-Rahman R. *Int. J. Org. Chem*. **2020**, *10*, 39–62. doi 10.4236/ijoc.2020.102003
3. Братенко М.К., Чорноус В.А., Волошин Н.П., Вовк М.В. *ХГС*. **1999**, *35*, 1219–1221. [Bratenko M.K., Chornous V.A., Voloshin N.P., Vovk M.V. *Chem. Heterocycl. Compd*. **1999**, *35*, 1075–1077.] doi 10.1007/BF02251799
4. Neunhoeffer H., Gerstung S., Clausen Th., Balzer W.R. Пат. 5534267A (**1996**). США.
5. Fessmann Th., Terranova E. Европ. заявка EP 1406874A1 (**2004**).
6. Dahlgren R.M., Laidig W.D., Lim Mu-ill, Murphy P.M., Zhang G. Пат. 7850742 (**2010**). США.
7. Лопырев В.А., Елохина В.Н., Крылова О.В., Нахманович А.С., Ларина Л.И., Сорокин М.С., Вокин А.И. *ХГС*. **1999**, *35*, 1254–1256. [Lopyrev V.A., Elokhina V.N., Krylova O.V., Nakhmanovich A.S., Larina L.I., Sorokin M.S., Vokin A.I. *Chem. Heterocycl. Compd*. **1999**, *35*, 1109–1110.] doi 10.1007/BF02251807
8. Елохина В.Н., Крылова О.В., Ларина Л.И., Нахманович А.С., Сорокин М.С., Волкова К.А., Лопырев В.А. *ХГС*. **2000**, *36*, 551–552. [Elokhina V.N., Krylova O.V., Larina L.I., Nakhmanovich A.S., Sorokin M.S., Volkova K.A., Lopyrev V.A. *Chem. Heterocycl. Compd*. **2000**, *36*, 476–477.] doi 10.1007/bf02269549
9. Khan K.M., Maharvi G.M., Khan M.T.H., Perveen Sh., Choudhary M. I., Atta-ur-Rahman. *Mol. Divers*. **2005**, *9*, 15–26. doi 10.1007/s11030-005-1299-5
10. Usami Y., Tatsui Y., Yoneyama H., Harusawa S. *Molecules*. **2020**, *25*, 4634. doi 10.3390/molecules25204634
11. Brahim M., Ben Ammar H., Soulé J.-Fr., Doucet H. *Tetrahedron Lett*. **2016**, *72*, 4312–4320. doi 10.1016/j.tet.2016.05.079
12. Iaroshenko V.O., Gevorgyan A., Davydova O., Villinger A. Langer P. *J. Org. Chem*. **2014**, *79*, 2906–2915. doi 10.1021/jo4025418
13. Khera R. Ah., Ali A., Rafique H., Hussain M., Tatar J., Saed A., Villinger A., Langer P. *Tetrahedron Lett*. **2011**, *67*, 5244–5253. doi 10.1016/j.tet.2011.05.036
14. Iddon B., Tønder J. E., Hosseini M., Begtrup M. *Tetrahedron Lett*. **2007**, *63*, 56–61. doi 10.1016/j.tet.2006.10.009
15. Дьяченко В.С., Данилов Д.В., Шкинева Т.К., Вацадзе И.А., Бурмистров В.В., Бутов Г.М. *ХГС*. **2019**, *55*, 129–134. [D'yachenko V.S., Danilov D.V., Shkineva T.K., Vatsadze I.A., Burmistrov V.V., Butov G.M. *Chem. Heterocycl. Compd*. **2019**, *55*, 129–134.] doi 10.1007/s10593-019-02428-2
16. Zabierek A.A., Konrad K.M., Haidle A.M. *Tetrahedron Lett*. **2008**, *49*, 2996–2998. doi 10.1016/j.tetlet.2008.02.169
17. Estrada A.A., Feng J.A., Lyssikatos J.P., Sweeney Z.K., De Vicente Fidalgo J. Междунар. заявка WO 2017218843 (**2017**).
18. Осянин В.А., Накушнов В.Ю., Климочкин Ю.Н. *ХГС*. **2011**, *47*, 913–916. [Osyanin V.A., Nakushnov V.Y., Klimochkin Y.N. *Chem. Heterocycl. Compd*. **2011**, *47*, 755–757.] doi 10.1007/s10593-011-0830-0
19. Osipov D.V., Osyanin V.A., Voskressensky L.G., Klimochkin Y.N. *Synthesis*. **2017**, *49*, 2286–2296. doi 10.1055/s-0036-1588411
20. *Pharmaceutical Substances Online Version* (updated December). Ed. D. Reichert, B. Kutscher, J. Engel, A. Kleeman. Stuttgart: Thieme. **2020**.
21. Teegarden B.R., Li H., Jayakumar H., Strah-Pleynet S., Dosa P.I., Selaya S.D., Kato N., Elwell K.H., Davidson J., Cheng K., Saldana H., Frazer J.M., Whelan K., Foster J., Espitia S., Webb R.R., Beeley N.R.A., Thomsen W., Morairty S.R., Kilduff Th.S., Al-Shamma H.A. *J. Med. Chem*. **2010**, *53*, 1923–1936. doi 10.1021/jm9007328
22. Далингер И.Л., Корманов А.В., Вацадзе И.А., Шкинева Т.К., Козеев А.М., Аверкиев Б.Б., Шереметев А.Б. *ХГС*. **2015**, *51*, 819–828. [Dalinger I.L., Kormanov A.V., Vatsadze I.A., Shkineva T.K., Kozeev A.M., Averkiev B.B., Sheremetev A.B. *Chem. Heterocycl. Compd*. **2015**, *51*, 819–828.] doi 10.1007/s10593-015-1781-7
23. Xu D., Frank L., Nguyen T., Stumpf A., Russell D., Angelaud R., Gosselin F. *Synlett*. **2020**, *31*, 595–599. doi 10.1055/s-0039-1690160
24. Петко К.И., Соколенко Т.М., Филатов А.А., Половинко В.В., Русанов Э.Б., Дудко В.А., Ягупольский Ю.Л. *ХГС*. **2019**, *55*, 359–366. [Petko K.I., Sokolenko T.M., Filatov A.A. Polovinko V.V., Rusanov E.B., Dudko V.A., Yagupolskii Y.L. *Chem.*

Heterocycl. Compd. **2019**, *55*, 359–366.] doi 10.1007/s10593-019-02465-x

25. Nicolaou K.C., Rhoades D., Wang Y., Totokotsopoulos S., Bai R., Hamel E. *Chem. Med. Chem*. **2015**, *10*, 1974–1979. doi 10.1002/cmdc.201500401
26. Зайцев А.А., Вацадзе И.А., Далингер И.Л., Качала В.В., Нелюбина Ю.В., Шевелев С.А. *Изв. АН. Сер. хим*. **2009**, *58*, 2045–2053. [Zaitsev A.A., Vatsadze I.A., Dalinger I.L. Kachala V.V., Nelyubina Yu.V., Shevelev S.A. *Russ. Chem. Bull*. **2009**, *58*, 2109–2117.] doi 10.1007/s11172-009-0288-8
27. Leśniak S., Kinart W.J., Lewkowski J. *Compr. Heterocycl. Chem. III*. **2008**, *2*, 389–428. doi 10.1016/B978-008044992-0.00207-8
28. Гуревич К.Г., Ураков А.Л., Клен Е.Э., Самородов А.В., Никитина И.Л., Халиуллин Ф.А., Небогатова В.А., Макарова Н.Н., Шепилова С.О., Баширова Л.И., Халимов А.Р. *Хим.-фарм. ж*. **2020**, *54*, 3–10. [Gurevich K.G., Urakov A.L., Klen E.E., Samorodov A.V., Nikitina I.L., Khaliullin F.A., Nebogatova V.A., Makarova N.N., Shepilova S.O., Bashirova L.I., Khalimov A.R. *Pharm. Chem. J*. **2020**, *54*, 213–219.] doi 10.1007/s11094-020-02182-2
29. Клен Е.Э., Халиуллин Ф.А. *ЖОрХ*. **2009**, *45*, 138–141. [Klen E.E., Khaliullin F.A. *Russ. J. Org. Chem*. **2009**, *45*, 135–138.] doi 10.1134/S1070428009010187
30. Contreras J.G., Hurtado M.S., Gerli L.A., Madariaga S.T. *J. Mol. Struct. THEOCHEM*. **2005**, *713*, 207–213. doi 10.1016/j.theochem.2004.10.014
31. Dittmer D.C., Patwardhan B.H., Bartholomew J.T. *Org. Magn. Reson*. **1982**, *18*, 82–86. doi 10.1002/mrc.1270180207

Reactions of Thiiranes with NH-Heterocycles: II. C-Bromo/nitro-1-(thietan-3-yl)pyrazoles – Convenient Synthons for Synthesis Substituted 1-(Thietan-3-yl)pyrazoles

E. E. Klen[a], *, N. N. Makarova[a], F. A. Khaliullin[a], S. O. Shepilova[a], A. R. Ishkinina[a], and I. P. Baikova[b], **

[a] *Bashkir State Medical University, ul. Lenina, 3, Ufa, 450008 Russia*
[b] *Ufa Institute of Chemistry Subdivision of the Ufa Federal Research Centre of Russian Academy of Sciences, prosp. Octyabrya, 71, Ufa, 450054 Russia*
**e-mail: klen_elena@yahoo.com*
***e-mail: poljr@anrb.ru*

Received November 19, 2021; revised December 13, 2021; accepted December 16, 2021

The reactions of 2-chloromethylthiirane with symmetric C-bromo/nitropyrazoles in water in the presence of bases have been studied. As a result of thiirane-thietane rearrangement, 4-bromo/nitro-, 3,5-dibromo-4-bromo/nitro-1-(thietan-3-yl)-1*H*-pyrazoles were synthesized, which are convenient synthons for further transformations. Possible directions of their modification are shown: the reactions of sulfur oxidation with the formation of 1-(1-oxothietan-3-yl)- and 1-(1,1-dioxothietan-3-yl)pyrazoles; reactions with O- and N-nucleophiles to form thietane-containing 5-methoxy and 5-morpholino-1*H*-pyrazoles; reduction reaction with the formation of 4-amino-3-bromo-5-morpholino-1-(thietan-3-yl)-1*H*-pyrazole.

Keywords: pyrazole, thiirane, thietane, alkylation, sulfoxide, sulfone, amines, alcohols, reduction