

Удобный синтез тетрагидро-1*H*-тиено[3,2-*c*]пиразол-4,4-диоксидов

Ирина Е. Ефремова^{1*}, Анна В. Серебрянникова², Лидия В. Лапшина³,
Владислав В. Гуржий⁴, Аркадий Е. Рябинин¹

¹ Российский государственный педагогический университет им. А. И. Герцена,
наб. р. Мойки, 48, Санкт-Петербург 191186, Россия; e-mail: kohrgpu@yandex.ru

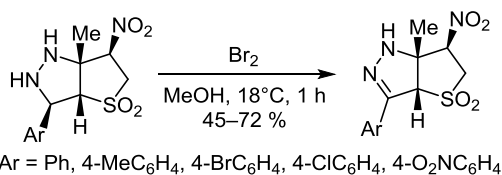
² Санкт-Петербургский государственный университет, Институт химии,
Университетский пр., 26, Петергоф, Санкт-Петербург 198504, Россия; e-mail: a.serebr@yandex.ru

³ Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова,
ул. Академика Лебедева, 6, Санкт-Петербург 194044, Россия; e-mail: lvlapchina@mail.ru

⁴ Санкт-Петербургский государственный университет,
Университетская наб., 7/9, Санкт-Петербург 199034, Россия
e-mail: vladgeol7@mail.ru

Поступило 10.05.2019

Принято после доработки 11.07.2019



Реакция окисления бромом 3-арил-6а-метил-6-нитрогексагидротieno[2,3-*d*]пиразол-4,4-диоксидов использована для синтеза их производных – 3-арил-6а-метил-6-нитро-3а,5,6,6а-тетрагидро-1*H*-тиено[3,2-*c*]пиразол-4,4-диоксидов, строение которых установлено методами спектроскопии ИК, ЯМР ¹H, ¹³C, ¹H-¹³C НМРС, ¹H-¹³C НМВС и рентгеноструктурного анализа.

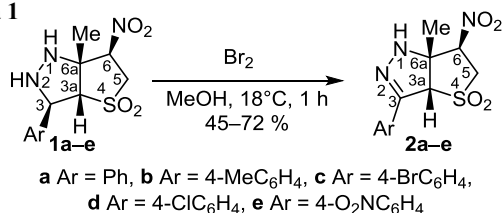
Ключевые слова: пиразолидины, пиразолины, сульфоланы, тино[2,3-*d*]пиразол-4,4-диоксиды, окисление.

Производные пиразола и его гидрированных форм представляют собой ключевые структурные фрагменты разнообразных биологически активных соединений.^{1–5} Наиболее труднодоступными среди соединений данного ряда являются бициклические производные пиразолина, в частности структуры, содержащие конденсированные циклы пиразолина и сульфолана, получаемые на основе 1,3-диполярного циклоприсоединения diazometana к 2-тиолен-1,1-диоксидам в жестких условиях.^{6,7} Представлялось целесообразным разработать эффективный альтернативный способ синтеза сульфоланопиразолинов на основе пиразолидин-содержащих предшественников, получаемых реакцией нитросульфодиенов ряда тиолен-1,1-диоксида с гидразином⁸ или его аналогами.^{9,10} Для решения поставленной задачи была выбрана реакция окисления, применяемая для 1,2-дизамещенных гидразинов.^{11–13}

Действительно, оригинальные бициклические структуры **2a–e** с аннелированными циклами нитросульфолана и 2-пиразолина были легко синтезированы окислением доступных (3*R**,3*aR**,6*R**,6*aR**)-3-арил-6а-метил-6-нитрогексагидротieno[2,3-*d*]пиразол-4,4-диоксидов **1a–e** двукратным избытком Br₂ в мягких

условиях (MeOH, 18 °C, 1 ч, схема 1). Выходы сульфоланопиразолинов **2a–e**, выделяемых в виде одного диастереомера, составили 45–72%.

Схема 1



Соединения **2a–e** представляют собой белые порошкообразные вещества, устойчивые при хранении. Их строение установлено на основании данных спектроскопии ИК, ЯМР ¹H, ¹³C, ¹H-¹³C НМРС, ¹H-¹³C НМВС. В частности, их ИК спектры характеризуются полосами поглощения несопряженной нитрогруппы (1363–1376, 1552–1566 см⁻¹), сульфонильной группы (1117–1133, 1309–1326 см⁻¹), а также кратной связи C=N (1590–1619 см⁻¹).

Спектры ЯМР ¹H продуктов **2a–e**, содержащие близкие по мультиплетности и значениям химических

сдвигов сигналы протонов всех структурных фрагментов, свидетельствуют о существовании этих соединений в виде одного диастереомера. Это характерно и для полученных ранее близких по структуре бициклов, содержащих фрагмент пирозолидина^{8–10} или изоксазолидина.¹⁴ Например, в спектре бицикла **2a** протоны метильной группы проявляются в виде синглета при 1.41 м. д., протоны метиленовой и нитрометиновой групп образуют АВХ-систему в виде дублета дублетов с химическими сдвигами 3.63, 3.96, 5.46 м. д. ($^2J_{AB} = 15.1$, $^3J_{AX} = 7.1$, $^3J_{BX} = 1.8$ Гц), сигнал метинового протона при атоме углерода С-3а проявляется в виде синглета при 4.85 м. д.

С помощью эксперимента ^1H - ^{13}C НМРС определены химические сдвиги атомов углерода метильной группы и атомов С-5, С-3а, С-6. Идентификация сигналов непротонированных атомов С-6а и С-3 выполнена на основании их корреляции в спектре ^1H - ^{13}C НМВС с сигналами протонов метильной группы и метинового протона 3а-СН соответственно. Характеристичным признаком спектров ЯМР ^{13}C полученных 2-пирозолинов является слабополюный сигнал sp^2 -гибридного атома С-3 (143.5–145.9 м. д.).

Предложенное строение бициклических продуктов с циклом 2-пирозолина подтверждено данными рентгеноструктурного анализа, согласно которым хиральные атомы соединения **2a** имеют конфигурацию 3аS*,6R*,6aR* (рис. 1). На основании полного подобия спектров ЯМР ^1H всех полученных сульфолано-пирозолинов логично предположить, что соединения **2b–e** также выделяются в виде 3аS*,6R*,6aR*-изомеров.

По данным рентгеноструктурного анализа, бензольный цикл в молекуле **2a** копланарен пирозолиновому (торсионные углы N(1)–N(2)–C(3)–C(3A) -1.8° , N(1)–N(2)–C(3)–C(13) 173.4° , N(2)–C(3)–C(13)–C(18) 0.9°), что создает возможность сопряжения в фенил-иминовом фрагменте Ph–C=N–NH.

Сульфолановый цикл практически перпендикулярен пирозолиновому (торсионный угол N(2)–C(3)–C(3A)–S(4) 95.9°). Нитрогруппа и метильная группа находятся в *цис*-положении (торсионный угол N(10)–C(6)–C(6A)–C(7) -42.3°). В кристалле соединения **2a** реализуется трехмерная система разных по силе межмолекулярных водородных взаимодействий: N(1)–H(1)···O(9), C(5)–H(5)В···N(2) и C(6)–H(6)···O(8).

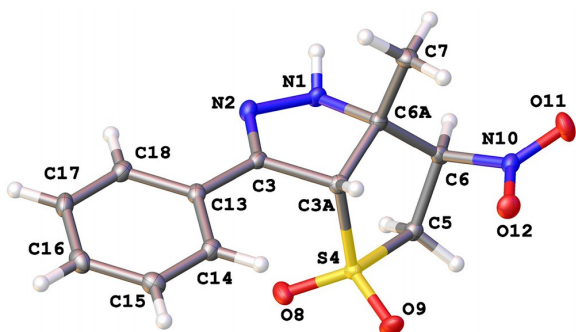


Рисунок 1. Молекулярная структура соединения **2a** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью.

Таким образом, в результате проведенного исследования найдены мягкие условия селективного синтеза оригинальных бициклических производных с конденсированными циклами пирозолина и нитросульфолана, что позволило расширить ряд ранее синтезированных структурно подобных аннелированных производных с препаративно значимыми выходами преимущественно в виде индивидуальных диастереомеров.

Экспериментальная часть

ИК спектры записаны на фурье-спектрометре Shimadzu IRPrestige-21 в таблетках КВг. Спектры ЯМР ^1H , ^{13}C , ^1H - ^{13}C НМРС, ^1H - ^{13}C НМВС зарегистрированы на спектрометре Jeol ECX400A с рабочими частотами 400 МГц для ядер ^1H и 100 МГц для ядер ^{13}C в растворе CD_3CN . В качестве стандарта использованы остаточные сигналы недеитерированного растворителя (1.92 м. д. для спектров ЯМР ^1H) и сигналы дейтерированного растворителя (1.8 и 118.3 м. д. для спектров ЯМР ^{13}C). Элементный анализ выполнен на анализаторе EuroVector EA 3000 (CHN Dualmode). Температуры плавления определены на приборе ПТП(М) ТУ 92-891.001-90.

Исходные сульфолано-пирозолидины **1a–e** получены по литературному методу.⁷

Получение соединений 2a–e (общая методика). К суспензии 0.5 ммоль бицикла **1a–e** в 5 мл абсолютного MeOH добавляют 160 мг (0.05 мл, 1 ммоль) Br_2 . Реакционную смесь перемешивают в течение 1 ч при температуре 18°C , образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают MeOH и сушат на воздухе.

(3aS*,6R*,6aR*)-6a-Метил-6-нитро-3-фенил-3a,5,6,6a-тетрагидро-1H-тиено[3,2-с]пирозол-4,4-диоксид (2a) получают из 150 мг (0.5 ммоль) бицикла **1a**. Выход 110 мг (72%), белый порошок, т. пл. 170 – 171°C (MeOH). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1120, 1316 (SO_2), 1371, 1558 (NO_2), 1605 (C=N). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.41 (3H, с, CH_3); 3.63 (1H, д, д, $^2J = 15.1$, $^3J = 7.1$, 5- CH_2); 3.96 (1H, д, д, $^2J = 15.1$, $^3J = 1.8$, 5- CH_2); 4.85 (1H, с, 3a-CH); 5.46 (1H, д, д, $^3J = 7.1$, $^3J = 1.8$, 6-CH); 6.69 (1H, уш. с, NH); 7.41–7.43 (3H, м, H Ph); 7.65–7.66 (2H, м, H Ph). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 19.4 (CH_3); 57.4 (C-5); 72.9 (C-3a); 77.0 (C-6a); 86.6 (C-6); 126.0 (C Ph); 128.9 (2C Ph); 129.6 (2C Ph); 131.7 (C Ph); 145.7 (C-3). Найдено, %: C 48.54; H 4.62; N 14.02. $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$. Вычислено, %: C 48.81; H 4.44; N 14.23.

(3aS*,6R*,6aR*)-6a-Метил-3-(4-метилфенил)-6-нитро-3a,5,6,6a-тетрагидро-1H-тиено[3,2-с]пирозол-4,4-диоксид (2b) получают из 155 мг (0.5 ммоль) бицикла **1b**. Выход 90 мг (60%), белый порошок, т. пл. 141 – 143°C (MeOH). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1133, 1309 (SO_2), 1363, 1552 (NO_2), 1619 (C=N). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.43 (3H, с, CH_3); 2.34 (3H, с, CH_3); 3.62 (1H, д, д, $^2J = 15.1$, $^3J = 7.1$, 5- CH_2); 3.97 (1H, д, д, $^2J = 15.1$, $^3J = 1.7$, 5- CH_2); 4.83 (1H, с, 3a-CH); 5.46 (1H, д, д, $^3J = 7.1$, $^3J = 1.7$, 6-CH); 6.58 (1H, уш. с, NH); 7.23 (2H, д, $^3J = 8.4$, H Ar); 7.63 (2H, д, $^3J = 8.4$, H Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 19.4 (CH_3); 20.5 (CH_3 Ar); 57.4 (C-5); 73.0 (C-3a); 76.9 (C-6a); 86.6 (C-6); 126.1 (2C Ar); 128.9 (C Ar); 129.6 (2C Ar); 140.0 (C Ar); 145.9 (C-3).

Найдено, %: С 50.11; Н 5.23; N 13.17. C₁₃H₁₅N₃O₄S. Вычислено, %: С 50.48; Н 4.89; N 13.58.

(3aS*,6R*,6aR*)-3-(4-Бромфенил)-6a-метил-6-нитро-3a,5,6,6a-тетрагидро-1H-тиено[3,2-с]пиразол-4,4-диоксид (2c) получают из 188 мг (0.5 ммоль) бицикла **1c**. Выход 130 мг (67%), белый порошок, т. пл. 154–157 °С (MeOH). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1122, 1324 (SO₂), 1376, 1560 (NO₂), 1610 (C=N). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (J, Гц): 1.42 (3H, с, CH₃); 3.63 (1H, д. д., ²J = 15.1, ³J = 7.1, 5-CH₂); 3.98 (1H, д. д., ²J = 15.1, ³J = 1.7, 5-CH₂); 4.84 (1H, с, 3a-CH); 5.47 (1H, д. д., ³J = 7.1, ³J = 1.7, 6-CH); 6.73 (1H, уш. с, NH); 7.57–7.59 (4H, м, H Ar). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 19.4 (CH₃); 57.3 (C-5); 72.8 (C-3a); 77.3 (C-6a); 86.6 (C-6); 126.0 (2C Ar); 128.9 (C Ar); 129.6 (2C Ar); 140.0 (2C Ar); 144.7 (C-3). Найдено, %: С 38.76; Н 3.70; N 10.86. C₁₂H₁₂BrN₃O₄S. Вычислено, %: С 38.52; Н 3.23; N 11.23.

(3aS*,6R*,6aR*)-6a-Метил-6-нитро-3-(4-хлорфенил)-3a,5,6,6a-тетрагидро-1H-тиено[3,2-с]пиразол-4,4-диоксид (2d) получают из 166 мг (0.5 ммоль) бицикла **1d**. Выход 90 мг (62%), белый порошок, т. пл. 146–148 °С (MeOH). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1117, 1309 (SO₂), 1375, 1566 (NO₂), 1624 (C=N). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (J, Гц): 1.40 (3H, с, CH₃); 3.62 (1H, д. д., ²J = 15.2, ³J = 7.1, 5-CH₂); 3.99 (1H, д. д., ²J = 15.2, ³J = 1.9, 5-CH₂); 4.84 (1H, с, 3a-CH); 5.47 (1H, д. д., ³J = 7.1, ³J = 1.9, 6-CH); 7.45 (2H, д., ³J = 8.4, H Ar); 7.64 (2H, д., ³J = 8.4, H Ar). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 19.4 (CH₃); 57.3 (C-5); 72.8 (C-3a); 77.2 (C-6a); 86.6 (C-6); 128.9 (2C Ar); 129.6 (2C Ar); 135.6 (C Ar); 135.9 (C Ar); 144.7 (C-3). Найдено, %: С 43.85; Н 3.92; N 12.38. C₁₂H₁₂ClN₃O₄S. Вычислено, %: С 43.71; Н 3.67; N 12.74.

(3aS*,6R*,6aR*)-6a-Метил-6-нитро-3-(4-нитрофенил)-3a,5,6,6a-тетрагидро-1H-тиено[3,2-с]пиразол-4,4-диоксид (2e) получают из 170 мг (0.5 ммоль) бицикла **1e**. Выход 80 мг (45%), белый порошок, т. пл. 169–173 °С (MeOH). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1114, 1323 (SO₂), 1368, 1556 (NO₂), 1599 (C=N). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (J, Гц): 1.44 (3H, с, CH₃); 3.63 (1H, д. д., ²J = 15.1, ³J = 7.1, 5-CH₂); 4.03 (1H, д. д., ²J = 15.1, ³J = 1.6, 5-CH₂); 4.94 (1H, с, 3a-CH); 5.52 (1H, д. д., ³J = 7.1, ³J = 1.6, 6-CH); 7.12 (1H, уш. с, NH); 7.84 (2H, д., ³J = 8.8, H Ar); 8.24 (2H, д., ³J = 8.8, H Ar). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 19.4 (CH₃); 57.3 (C-5); 72.6 (C-3a); 77.6 (C-6a); 86.6 (C-6); 124.2 (C Ar); 126.6 (2C Ar); 137.9 (2C Ar); 143.5 (C-3); 147.9 (C Ar). Найдено, %: С 41.87; Н 3.74; N 16.94. C₁₂H₁₂N₄O₆S. Вычислено, %: С 42.35; Н 3.55; N 16.46.

Рентгенструктурное исследование соединения 2a выполнено с использованием монокристаллического дифрактометра Rigaku Oxford Diffraction SuperNova Atlas при температуре 100 К. Кристаллы соединения, пригодные для РСА, получены кристаллизацией из MeCN. Пространственная группа P2₁/c; a 9.4183(3), b 10.6250(3), c 12.9844(3) Å; β 97.868(3)°; V 1287.11(6) Å³; Z 4; R₁ 4.5%. Данные проинтегрированы с поправками на поглощение Лоренца и поляризационные эффекты в

программном комплексе CrysAlisPro.¹⁵ Структура расшифрована прямыми методами и уточнена с использованием программ SHELX,¹⁶ встроенных в комплекс OLEX2.¹⁷ Положения атомов водорода рассчитаны по алгоритмам, заложенным в программном комплексе SHELX. Полные рентгенструктурные данные депонированы в Кембриджском банке структурных данных (депонент CCDC 1902317).

Файл сопроводительной информации, содержащий спектры ЯМР ¹H и ¹³C всех синтезированных соединений, а также спектры ¹H–¹³C НМРС и ¹H–¹³C НМВС соединения **2a**, доступен на сайте журнала <http://hgs.osi.lv>.

Рентгенструктурное исследование проведено с использованием оборудования ресурсного центра Санкт-Петербургского государственного университета "Рентгенодифракционные методы исследования".

Список литературы

1. Tufariello, J. J. In *Nitrones in 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry*; Padwa, A., Ed.; Wiley: New York, 1984, vol. 2, p. 83.
2. Confalone, P. N.; Huie, E. M. *Org. React.* **1988**, *36*, 1.
3. Asaoka, M.; Mukuta, T.; Takei, H. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 735.
4. Padwa, A.; Koehler, K. F.; Rodriguez, A. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 282.
5. Ivanova, A. E.; Burgart, Y. V.; Saloutin, V. I.; Orshanskaya, Y. R.; Zarubaev, V. V. *Mendeleev Commun.* **2018**, *28*, 52.
6. Chuang, T.-H.; Sharpless, K. B. *Helv. Chim. Acta* **2000**, *83*, 1734.
7. Pietrusiewicz, K. M.; Hozody, W.; Koprowski, M.; Cicchi, S.; Goti, A.; Brandi, A. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **1999**, *144*, 389.
8. Efremova, I. E.; Serebryannikova, A. V.; Belyakov, A. V.; Lapshina, L. V. *Russ. J. Gen. Chem.* **2019**, *89*, 536. [*Журн. общ. химии* **2019**, *89*, 468.]
9. Efremova, I. E.; Serebryannikova, A. V.; Lapshina, L. V.; Gurzhiy, V. V.; Berestovitskaya, V. M. *Russ. J. Gen. Chem.* **2016**, *86*, 622. [*Журн. общ. химии* **2016**, *86*, 481.]
10. Berestovitskaya, V. M.; Efremova, I. E.; Lapshina, L. V.; Serebryannikova, A. V.; Gurzhiy, V. V.; Abzianidze, V. V. *Mendeleev Commun.* **2015**, *25*, 191.
11. *Общая органическая химия*; Бартон, Д.; Оллис, У. Д., Ред.; Химия: Москва, 1985, т. 8, с. 491.
12. Coms, F. D.; Dougherty, D. A. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 3753.
13. Hogenkamp, D. J.; Greene, F. D. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5393.
14. Berestovitskaya, V. M.; Efremova, I. E.; Serebryannikova, A. V.; Lapshina, L. V.; Gurzhiy, V. V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2018**, *54*, 76. [*Химия гетероцикл. соединений* **2018**, *54*, 76.]
15. *CrysAlisPro, Version 1.171.38.46*; Rigaku Oxford Diffraction, 2015.
16. Sheldrick, G. M. *Acta Crystallogr., Sect. C: Struct. Chem.* **2015**, *C71*, 3.
17. Dolomanov, O. V.; Bourhis, L. J.; Gildea, R. J.; Howard, J. A. K.; Puschmann, H. *J. Appl. Crystallogr.* **2009**, *42*, 339.