

СИНТЕЗ ПИРАЗОЛИН- И ПИРАЗОЛСОДЕРЖАЩИХ ПОЛИЦИКЛИЧЕСКИХ ПРОИЗВОДНЫХ НИТРОСУЛЬФОЛЕНА

Герасимов Д.Р., Ефремова И.Е.

Российский государственный педагогический университет
им. А. И. Герцена, Санкт-Петербург, Россия

Актуальным направлением современной органической химии является синтез практически значимых полициклических структур. Настоящее исследование посвящено разработке способов конструирования новых типов полициклических пиразолин- и пиразолсодержащих производных на основе химической модификации нитросульфодиенов.

Ключевые слова: 2-бензилиден-3-метил-4-нитро-3-тиолен-1,1-диоксид, *C*-аддукты Михаэля, ацетилацетон, *CH*-кислоты, гидразингидрат, *N,N*-бинуклеофилы, пиразолидин, пиразол.

SYNTHESIS OF PYRAZOLINES AND PYRAZOLE-CONTAINING POLYCYCLIC DERIVATIVES OF NITROSULFOLENE

Gerasimov D.R., Efremova I.E.

A.I. Herzen Russian State Pedagogical University, Saint Petersburg, Russia

The actual direction of modern organic chemistry is the synthesis of practically significant polycyclic structures. The present study is devoted to the development of methods for constructing new types of polycyclic pyrazoline and pyrazole-containing derivatives based on chemical modification of nitrosulfodienes.

Keywords: 2-benzylidene-3-methyl-4-nitro-3-thiolene-1,1-dioxide, Michael *C*-adducts, acetylacetone, *CH*-acids, hydrazine hydrate, *N,N*-binucleophiles, pyrazolidine, pyrazole.

Тиолен-1,1-диоксиды являются удобными прекурсорами в построении полициклических соединений, среди которых можно выделить вещества с практически полезными свойствами [1-4]. Удобными исходными субстратами для построения полициклических производных нитросульфолана, с кольцами пиразолидина и пиразола являются *s*-транс-фиксированные бензилиденнитротиолендиоксиды [5-8]. Синтезированные на их основе сульфолансодержащие полициклы представляют интерес в плане потенциальной биологической активности.

В качестве прекурсоров целевых сульфоланопиразолинов нами использовались сульфоланопиразолидины **2a-d**. Синтез этих веществ осуществлен путем взаимодействия нитросульфодиенов **1a-d** с гидразингидратом в этаноле при комнатной температуре, протекающего по схеме домино-процесса, первой стадией которого является межмолекулярное 1,4-присоединение с образованием аддукта аза-Михаэля, претерпевающего изомеризацию и последующий акт внутримолекулярного нуклеофильного присоединения при участии второго нуклеофильного центра гидразингидрата (схема 1). По данным спектров ЯМР ¹H 6a-метил-6-нитро-3-арилгексагидро-1H-тиено[3,2-*c*]пиразол-4,4-диоксидов **2a-d** стереооднородны.

Целевые сульфоланопиразолины-2 получены в мягких условиях путем окисления бициклов **2a-d** бромом в среде абсолютного метанола при комнатной температуре в течение 3 часов (схема 1). Соединения **3a-d** выделены в виде одного диастереомера.

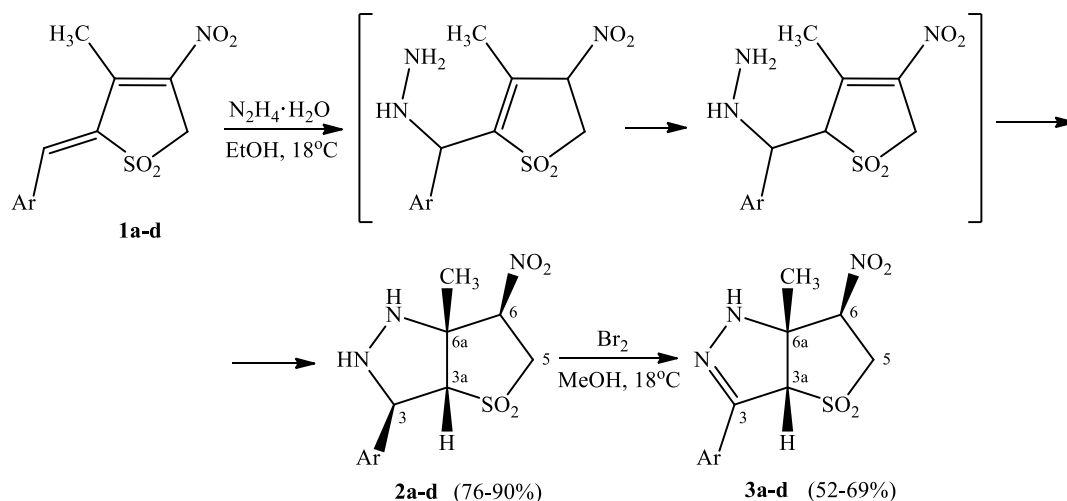


Схема 1. **1, 2, 3** : Ar = Ph (**a**), 4-ClC₆H₄ (**b**), 4-BrC₆H₄ (**c**), 4-MeC₆H₄ (**d**)

Пиразолсодержащие производные нитросульфолена в литературе неизвестны. Исследованная нами схема синтеза целевых структур основана на введении в молекулу нитросульфодиена β-дикарбонильного фрагмента. С этой целью путем 1,4-присоединения ацетилацетона к диенам **1a-e** получены аддукты Михаэля **4a-e**.

Дальнейшая модификация C-аддуктов заключалась в их взаимодействии с *N,N*-бинуклеофилом – гидразингидратом. Действие двухкратного избытка нуклеофила при комнатной температуре в метаноле приводит к образованию неаннелированных пиразолсодержащих производных δ-2-нитросульфолена **5a-e**. По данным спектров ЯМР ¹H бициклы **5** выделены в виде смеси диастереомеров в близком соотношении (схема 2).

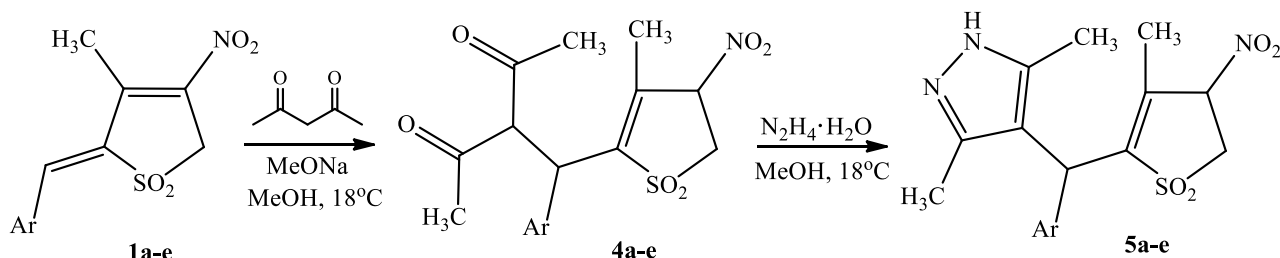


Схема 2. **1, 4, 5** : Ar = Ph (**a**), 4-ClC₆H₄ (**b**), 4-BrC₆H₄ (**c**), 4-MeC₆H₄ (**d**), 4-MeO₂CC₆H₄ (**e**)

Строение полученных продуктов **2a-d**, **3a-d**, **4a-e** проведен с помощью физико-химических методов ЯМР ¹H, ¹³C{¹H}, ¹H-¹H COSY, ¹H-¹H NOESY, ¹H-¹³C HMQC, ¹H-¹³C HMBC спектроскопии. Конфигурация хиральных центров для соединений **2a-d**, **3a-d** и **4a-e** установлена на основании гомоядерного ¹H-¹H NOESY эксперимента (для соединений **4a-e** были выбраны сигналы доминирующих изомеров) (рисунок).

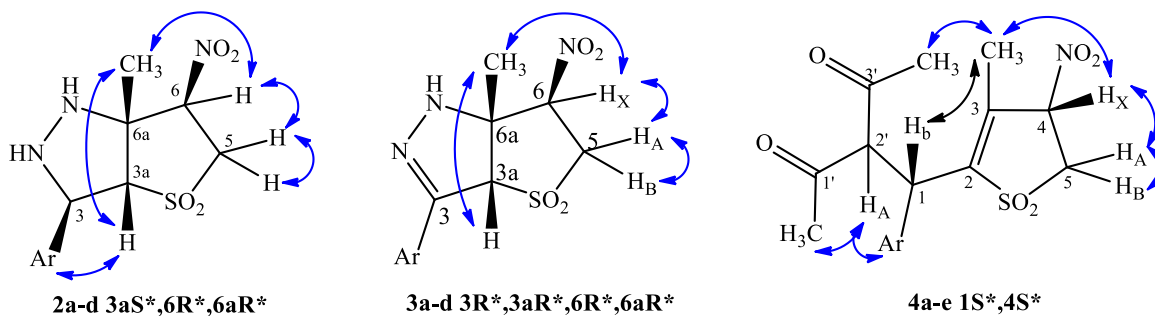


Рис. NOE в соединениях **2a-d**, **3a-d**, **4a-e**

Таким образом, в результате настоящего исследования разработаны подходы к синтезу пиразолин- и пиразолсодержащих полициклических производных нитросульфолена.

Библиографический список

1. Толстиков Г. А. и др. Синтез и биологическая активность аналогов антибиотиков ряда гидрированного антрахинона //Химико-фармацевтический журнал. – 1991. – Т. 25. – №. 11. – С. 39-42.
2. Patil S. T. et al. Activation of mGlu2/3 receptors as a new approach to treat schizophrenia: a randomized Phase 2 clinical trial //Nature medicine. – 2007. – Т. 13. – №. 9. – С. 1102-1107. – DOI: 10.1038/nm1007-1264.
3. Bezuglyi Y. V. et al. Sulfur-containing derivatives of five-membered cyclic sulfones. Intramolecular cyclization of isothioureidothiolene-1,1-dioxide salts //Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 1988. – Т. 24. – С. 92-95. – DOI: 10.1007/bf00475560.
4. Brant M. G., Wulff J. E. A rigid bicyclic platform for the generation of conformationally locked neuraminidase inhibitors //Organic Letters. – 2012. – Т. 14. – №. 23. – С. 5876-5879. – DOI: 10.1021/ol3027939.
5. Ефремова И. Е. и др. Синтез полициклических систем на основе сульфолонов //Журнал общей химии. – 2020. – Т. 90. – №. 8. – С. 1153–1172. – DOI: 10.31857/S0044460X20080028.
6. Савельев И. И. и др. Синтез сульфоланооктагидрохроменонов на основе 2-бензилиден-3-метил-4-нитро-3-тиолен-1,1-диоксидов //Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 2022. – Т. 58. – №. 1. – С. 58–63. – DOI: 10.31857/S0044460X20080028.
7. Berestovitskaya V. M. et al. Synthesis of bicyclic systems containing fused sulfolane and isoxazolidine rings //Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 2018. – Т. 54. – С. 76–82. – DOI: 10.1007/3946.
8. Efremova I. E. et al. Synthesis of sulfolanopyranochromenones by the reaction of 2-benzylidene-3-methyl-4-nitro-2,5-dihydrothiophene-1,1-dioxides with 4-hydroxycoumarin //Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 2022. – Т. 58. – №. 8. – С. 449–453. – DOI: 10.1007/6864.

Об авторах

Герасимов Даниил Романович
магистр, Российский государственный педагогический университет им. А. И. Герцена,
191186, г. Санкт-Петербург, наб. р. Мойки, 48, Chem@istry.ru

Ефремова Ирина Евгеньевна
доктор химических наук, профессор,
Российский государственный педагогический университет им. А. И. Герцена,
191186, г. Санкт-Петербург, наб. р. Мойки, 48, eie2000@mail.ru

About the authors

Gerasimov Daniil Romanovich
Master's degree, A.I. Herzen Russian State Pedagogical University,
191186, 48, Emb. of the river Moika, Saint Petersburg, Chem@istry.ru

Efremova Irina Evgenyevna
Doctor of Chemical Sciences, professor, A.I. Herzen Russian State Pedagogical University,
191186, 48, Emb. of the river Moika, Saint Petersburg, eie2000@mail.ru