

Продукты присоединения ацетоуксусного эфира или ацетилацетона к 3-нитро-2*H*-хроменам – аксиально хиральные *транс,транс*-2,3,4-тризамещенные хромы и пиразолы на их основе

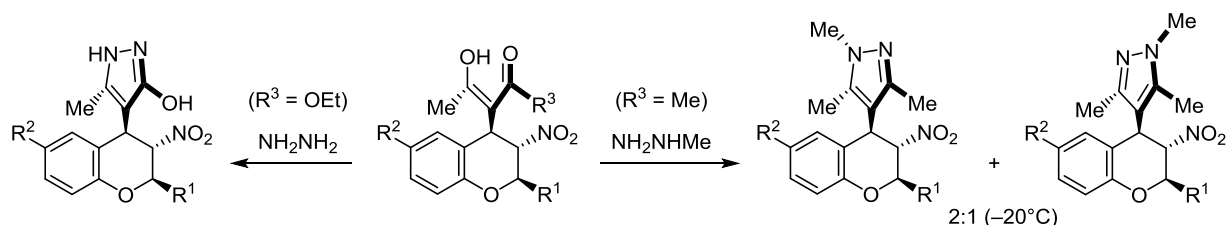
Владислав Ю. Коротаев¹, Игорь Б. Кутяшев¹, Алексей Ю. Барков¹,
Марина А. Ежикова², Михаил И. Кодесс², Вячеслав Я. Сосновских^{1*}

¹ Институт естественных наук Уральского федерального университета
им. первого Президента России Б. Н. Ельцина,
пр. Ленина, 51, Екатеринбург 620000, Россия; e-mail: vy.sosnovskikh@urfu.ru

² Институт органического синтеза им. И. Я. Постовского УрО РАН,
ул. Софьи Ковалевской, 22 / Академическая, 20, Екатеринбург 620990, Россия;
e-mail: nmr@ios.uran.ru

Поступило 13.07.2015

Принято 5.08.2015



Описанные нами ранее *транс,транс*-2,3,4-тризамещенные хромы, полученные присоединением ацетоуксусного эфира или ацетилацетона по активированной двойной связи 2-замещенных 3-нитро-2*H*-хроменов, являются аксиально хиральными молекулами из-за затрудненного вращения вокруг связи $C(sp^3)-C(sp^2)$.

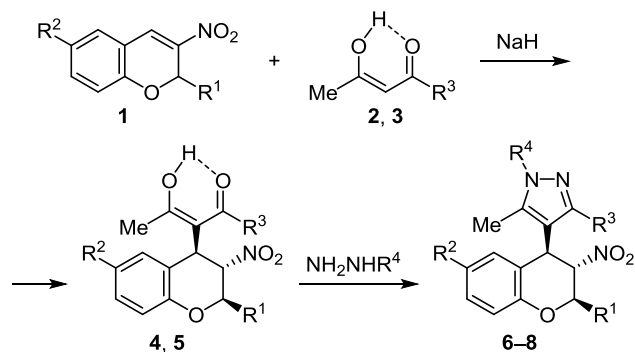
Ключевые слова: 1,3-дикарбонильные соединения, 3-нитро-2*H*-хромены, пиразолы, хромы, атропоизомерия, нуклеофильное присоединение.

Внутреннее вращение вокруг одинарных связей, соединяющих два sp^2 -гибридизованных атома углерода, осуществляется значительно труднее по сравнению с вращением вокруг связей $C(sp^3)-C(sp^2)$. Это обусловлено достаточно жесткой фиксацией заместителей при атомах $C(sp^2)$, в результате чего усиливаются взаимодействия между валентно-несвязанными атомами, расположенными по обе стороны связи $C(sp^2)-C(sp^2)$. По этой причине стабильные ротамеры наиболее часто встречаются среди производных бифенила, образуя обширную группу атропоизомеров биарильного типа.¹ Затрудненное вращение вокруг связи $C(sp^3)-C(sp^2)$ относится к более редкому случаю и достаточно хорошо изучено в ряду 9-арилфлуоренов² и (диалкил)арилкарбинолов.³ Оба типа атропоизомерии встречаются и у природных хроменов, проявляющих высокую биологическую активность.⁴

Ранее⁵ мы описали взаимодействие 2-замещенных 3-нитро-2*H*-хроменов **1** с ацетоуксусным эфиром (**2**) и ацетилацетоном (**3**). Последние присоединяются по активированной двойной связи хроеновой системы с образованием *транс,транс*-2,3,4-тризамещенных хро-

манов **4** и **5** с экваториальным расположением объемных заместителей. Обработка этих соединений гидразином или метилгидразином привела к образованию 2-*R*¹-3-нитро-4-(пиразол-4-ил)хроменов **6–8** с такой же *транс,транс*-конфигурацией пиранового цикла (схема 1).

Схема 1



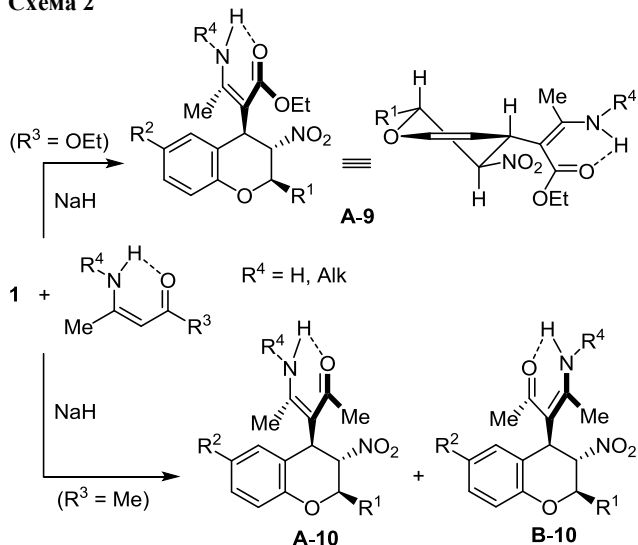
$R^1 = CF_3, CCl_3, Ph; R^2 = H, OMe, Br, NO_2;$

2, 4 $R^3 = OEt$, **3, 5** $R^3 = Me;$

6 $R^3 = OH, R^4 = H;$ **7** $R^3 = Me, R^4 = H;$ **8** $R^3 = R^4 = Me$

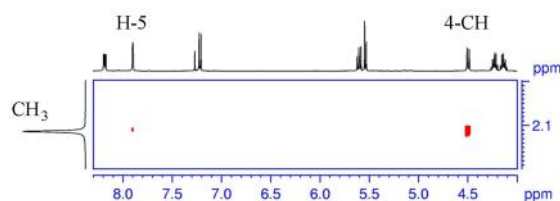
Изучив аналогичную реакцию хроменов **1** с первичными и вторичными енамими ацетоуксусного эфира и ацетилацетона, мы обнаружили,⁶ что и в этом случае аддукты **9** и **10** имеют *транс,транс*-конфигурацию атомов C-2/C-3 и C-3/C-4 с псевдоэкваториальным расположением аминоенонового фрагмента. Однако в силу стерической перегруженности в этих соединениях вращение вокруг связи (C-4)(*sp*³)-(C-3')(*sp*²) при обычных условиях становится невозможным, что позволяет отнести их к новому классу конфигурационно стабильных *анти*- и *син*-атропоизомеров **A** и **B**. Интересно, что с енаминами ацетоуксусного эфира реакция протекала с высокой аксиально хиральной стереоселективностью и давала аддукты **9** почти исключительно в виде атропоизомера **A-9**, в то время как с енаминами ацетилацетона всегда образовывалась смесь атропоизомеров **A-10** и **B-10** в соотношении 3:2 при R⁴ = H или 2:3 при R⁴ = Alk (схема 2).

Схема 2



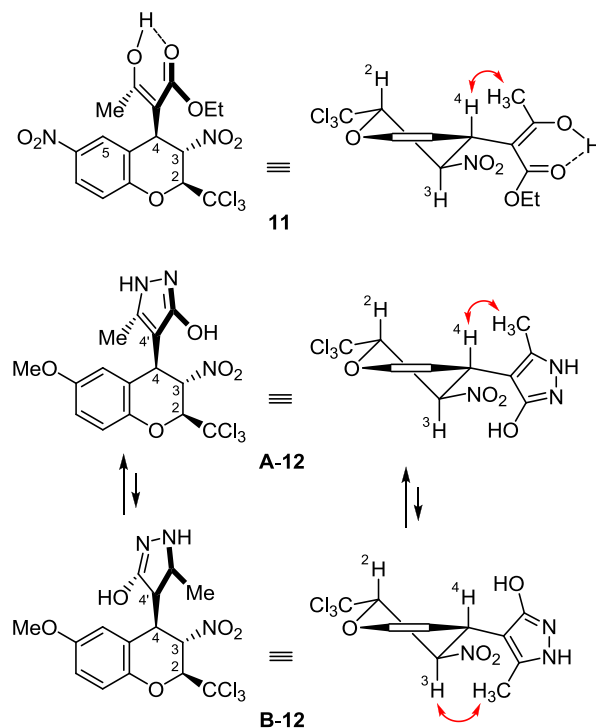
В свете этих данных стереохимия полученных нами ранее⁵ соединений **4–8** требовала дополнительного исследования. В хроменах **5** и **7** заместители при атоме C-4 симметричны, в результате чего ротамеры оказываются идентичными и не различаются в спектрах ЯМР ¹H. Однако, поскольку метильные группы в ацетилацетоновых производных **5** и в полученных из них пиразолах **7** являются диастереотопными и существенно отличаются по своим химическим сдвигам (1.75–2.00 и 2.19–2.27 м. д. в CDCl₃ для соединений **5**, 1.83–1.94 и 1.99–2.06 м. д. в DMSO-*d*₆ для соединений **7**), то можно заключить, что заторможенное вращение вокруг центральной связи C(*sp*³)-C(*sp*²) при замене аминоенонового фрагмента на кетоенольный или пиразольный сохраняется. В таком случае возникает вопрос о стабильности конформационных ротамеров, а при переходе от симметричных заместителей при атоме C-4 хромановой системы к несимметричным – и о конфигурации вдоль хиральной оси в соединениях **4**, **6**, **8**.

Ответы на поставленные вопросы были получены при проведении экспериментов по наблюдению ЯЭО и

Рисунок 1. Фрагмент спектра 2D ¹H–¹H NOESY (500 МГц, CDCl₃) аддукта **11**.

динамических экспериментов ЯМР для ряда репрезентативных образцов. Так, спектр 2D ¹H–¹H NOESY аддукта **11** (существующего исключительно в енольной форме, что весьма примечательно),⁷ показал интенсивный кросс-пик CH₃ ↔ H-4 и слабый кросс-пик CH₃ ↔ H-5 при полном отсутствии корреляции с протоном H-3. Этот результат однозначно указывает на существование хромена **11** в виде практически одного конфигурационно стабильного атропоизомера с *анти*-расположением протона H-4 и группы CO₂Et как в кристалле,⁵ так и в растворе (рис. 1, схема 3). Сравнение химических сдвигов метильных групп в соединениях **4** (2.08–2.17 м. д.) и **11** (2.11 м. д.) позволяет распространить этот вывод на весь ряд хроменов **4**, описанных нами ранее.⁵

Схема 3



В связи с установлением тонкой структуры хроменов **4** логично было предположить, что полученные из них реакцией с гидразином пиразолы **6** также существуют в виде одной стабильной атропоизомерной формы. Однако в спектре 2D NOESY пиразола **12**, помимо ожидаемых кросс-пиков CH₃ ↔ H-4 (сильный) и CH₃ ↔ H-5 (слабый), характерных для атропо-

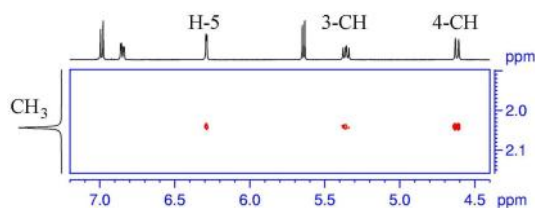


Рисунок 2. Фрагмент спектра 2D ^1H - ^1H NOESY (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) пиразола **12**.

изомера **A-12**, наблюдался еще один слабый кросс-пик $\text{CH}_3 \leftrightarrow \text{H-3}$, указывающий на появление второго ротамера **B-12** вследствие уменьшения барьера вращения вокруг хиральной оси (C-4)–(C-4'), вызванного геометрией пятичленного цикла⁸ (рис. 2).

Значение барьера вращения ΔG^\ddagger для 4-пиразолилхроманов удалось определить для случая вырожденного обмена в пиразоле **13**. Температурные измерения спектров ЯМР ^1H проведены в диапазоне 233–308 К, коалесценция сигналов метильных групп наблюдалась при $T_c \approx 290$ К. На основании симуляции формы линии, выполненной в программе DNMR TopSpin v. 3.0, вычислено значение барьера вращения при коалесценции ΔG^\ddagger 13.5 ккал/моль (рис. 3, схема 4).

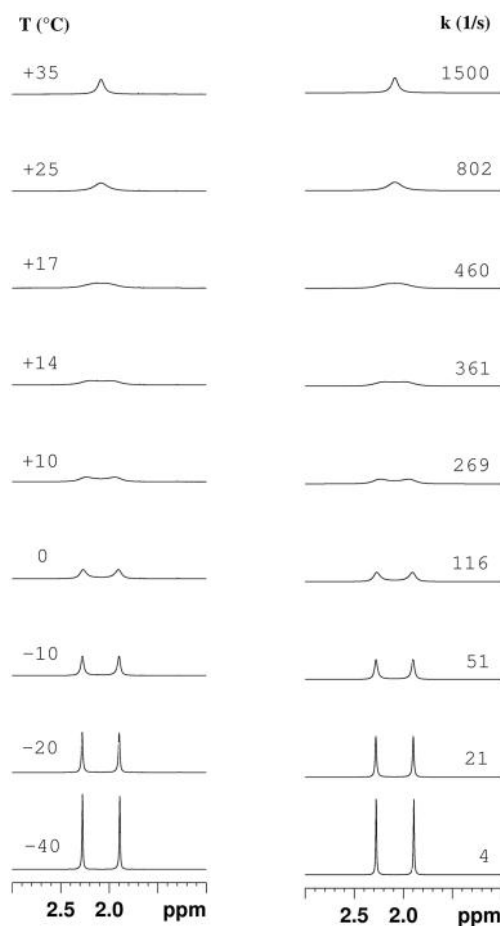
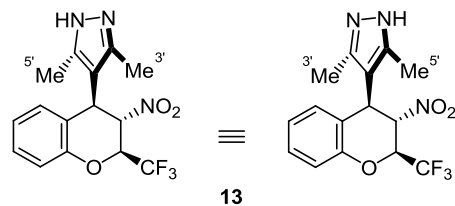


Рисунок 3. Экспериментальные спектры протонов метильных групп (слева; 500 МГц, CD_2Cl_2) соединения **13** в зависимости от температуры и рассчитанные спектры (справа) при различных значениях константы скорости.

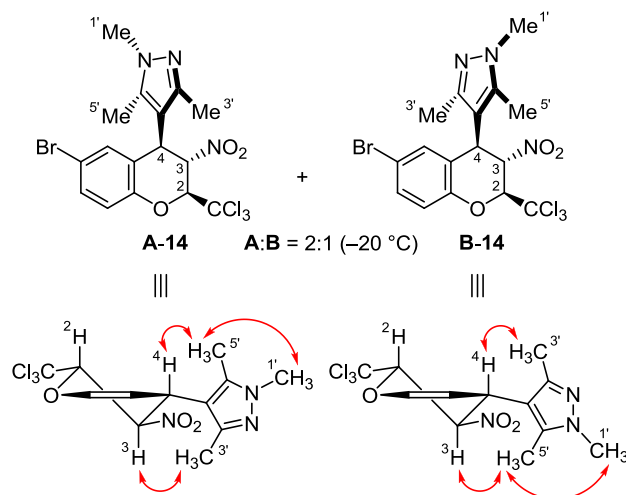
Схема 4



13

Затрудненное вращение вокруг связи (C-4)–(C-4') наблюдается и в *N*-метилпиразолах **7**, полученных из хроманов **5** и метилгидразина. Так, в спектре ЯМР ^1H 4-[6-бром-3-нитро-2-(трихлорметил)хроман-4-ил]-1,3,5-триметил-1*H*-пиразола (**14**) уже при комнатной температуре присутствует двойной набор сигналов протонов H-3 и H-4, а при небольшом охлаждении начинают проявляться четкие и хорошо разрешенные спектры двух ротамеров **A-14** и **B-14** в соотношении 2:1 (схема 5). В спектре 2D NOESY этого соединения в CD_2Cl_2 при -20 °C наблюдался ряд кросс-пиков ЯЭО, которые позволили однозначно отнести сигналы всех метильных групп и определить конфигурацию относительно связи (C-4)–(C-4') (рис. 4).

Схема 5



По рис. 4а, на котором показаны кросс-пики с метильной группой при атоме азота (1'- CH_3), видно, что в преобладающем изомере **A-14** в слабом поле находится группа 5'- CH_3 , а в минорном изомере – группа 3'- CH_3 . Более того, для этого изомера наблюдались интенсивные кросс-пики 5'- $\text{CH}_3 \leftrightarrow \text{H-4}$ и 3'- $\text{CH}_3 \leftrightarrow \text{H-3}$, а следовательно, группа 5'- CH_3 сближена с протоном H-4, а группа 3'- CH_3 – с протоном H-3; в минорном изомере **B-14** все наоборот: тут имеются кросс-пики 5'- $\text{CH}_3 \leftrightarrow \text{H-3}$ и 3'- $\text{CH}_3 \leftrightarrow \text{H-4}$ (рис. 4б). Аналогичная картина наблюдалась и для 4-[3-нитро-2-(трифторметил)хроман-4-ил]-1,3,5-триметил-4-*H*-пиразола (**14а**), в этом случае соотношение ротамеров **A** и **B** также составляло 2:1.

Следует отметить, что такие однозначные корреляции наблюдаются только при пониженной температуре, когда обменные процессы замедлены и свободное вращение вокруг связи, соединяющей гетероциклические фрагменты, становится затрудненным из-за

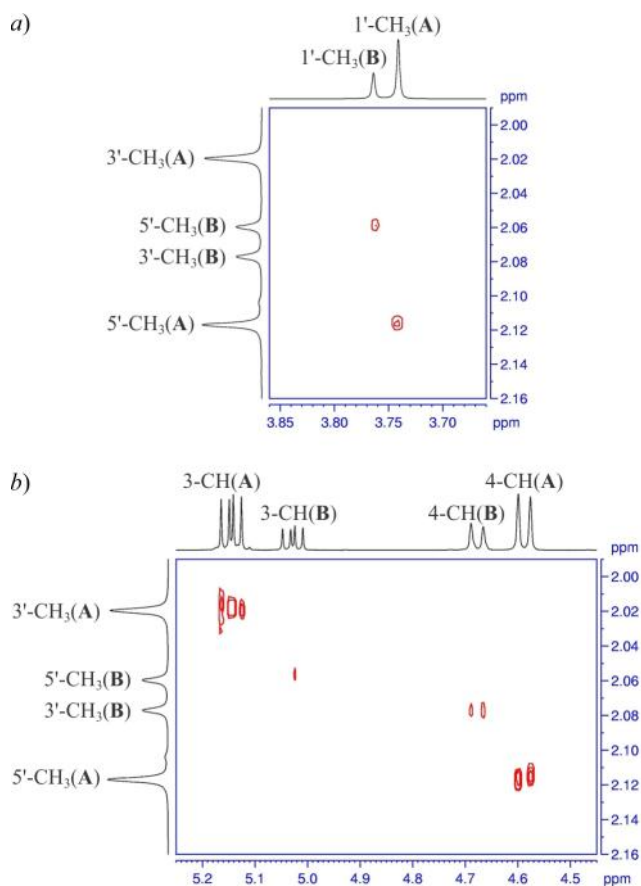


Рисунок 4. Фрагменты спектра 2D ^1H - ^1H NOESY (500 МГц, CD_2Cl_2 , 253 К) пиразола **14**.

стерических взаимодействий, возникающих между атомом Н-5 и нитрогруппой с одной стороны, и псевдоэкваториальным пиразольным кольцом с другой стороны. Интересно, что присоединение 2-метил- и 2-фенил-индолов к 2-арил-3-нитро-2H-хроменам **1** ($\text{R}^1 = \text{Ar}$) не ведет к появлению аксиально хиральных диастереомеров, так как в полученных *цис,транс*- и *транс,цис*-аддуктах индольный цикл при атоме С-4 занимает псевдоаксиальное положение.⁹

Далее мы исследовали образец, представляющий собой смесь *транс,транс*-хромана **15** и хромана **16** в соотношении 3:7.⁵ Для данной смеси был записан спектр 2D ^1H - ^1H NOESY, который показал, что в растворе CDCl_3 эти соединения существуют в енольной форме в виде заторможенных ротамеров, синглеты метильных групп которых проявляются при 1.78 и 2.27 м. д. (соединение **15**) и 1.97 и 2.04 м. д. (соединение **16**) (схема 6, рис. 5).

Схема 6

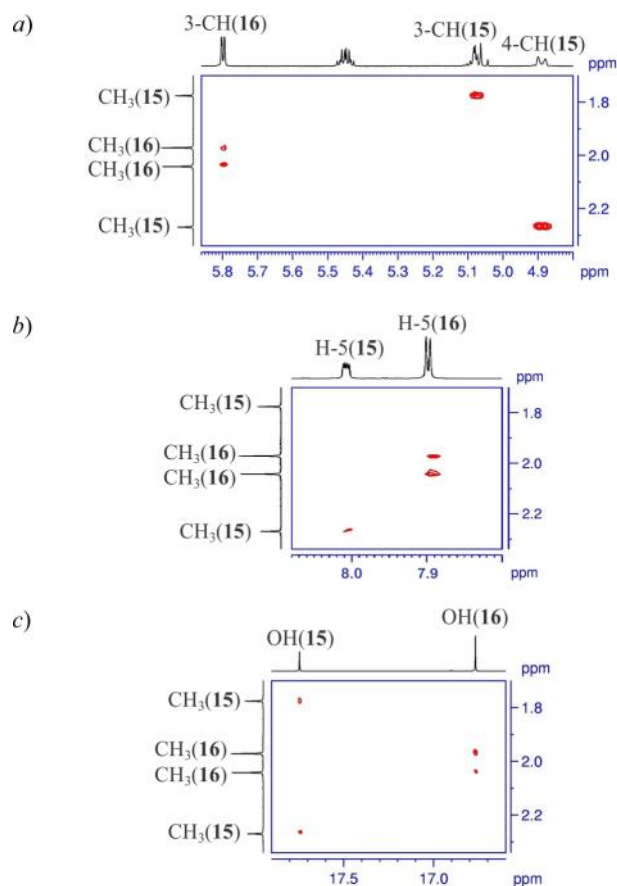
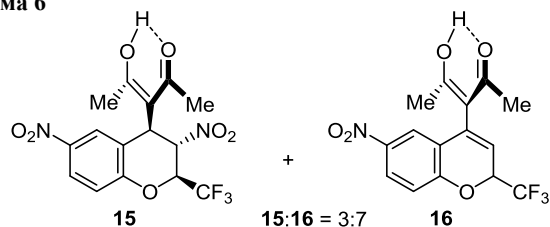


Рисунок 5. Фрагменты спектра 2D ^1H - ^1H NOESY (500 МГц, CDCl_3) смеси соединений **15** и **16**.

В минорном хромане **15** для слабополярной метильной группы мы наблюдали кросс-пики с протонами Н-4 (сильный пик, рис. 5а) и Н-5 (слабый пик, рис. 5б), а для сильнополярной метильной группы – только с протоном Н-3 (сильный пик, рис. 5а). В мажорном хромане **16** оба химически неэквивалентных диастереотопных метила дают слабые кросс-пики с протоном Н-3 и сильные – с протоном Н-5, который главным образом и дестабилизирует планарную конформацию и затрудняет вращение β -дикарбонильного фрагмента. Оптимизация соединений **15** и **16** при помощи теории функционала плотности B3LYP с базисом $6\text{-}31\text{G}$ показывает, что в стабильных конформациях взаимное расположение плоскостей бензольного цикла и енольной формы ацетилацетона близко к перпендикулярному (двугранные углы 80.5° и 87.4° соответственно). Кросс-пики между метильными и енольными протонами свидетельствуют о быстром $[1,5]\text{-H}$ сдвиге в дикетонном фрагменте соединений **15** и **16** (рис. 5с).

При нагревании этой смеси в растворе $\text{DMSO-}d_6$ от 300 до 390 К с целью определения значения барьера вращения вокруг связи (С-4)–(С-3') выяснилось, что устойчивым в данных условиях является только хроман **16**. Два синглета его метильных групп с повышением температуры сначала уширяются, потом сливаются, а затем их общий сигнал сужается. Температура коалесценции составила 363 К, откуда следует

значение барьера вращения 18.4 ккал/моль. Хроман **15** при этих температурах распадается до исходных соединений.

Таким образом, при описании *транс,транс*-2,3,4-тризамещенных хроманов, продуктов нуклеофильного присоединения 1,3-дикарбонильных соединений к 2-*R*¹-3-нитро-2*H*-хроманам, а также полученных на их основе 4-гетарилхроманов, необходимо считаться с возможностью существования этих соединений в виде пары диастереомерных атропоизомеров и привлекать метод динамических экспериментов ЯМР для получения полной информации об их строении.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ¹H, ¹³C и ¹⁹F записаны на спектрометре Bruker Avance-500 (500, 125 и 470 МГц соответственно), внутренние стандарты – ТМС (для ядер ¹H и ¹³C) и C₆F₆ (для ядер ¹⁹F). Время смешения в экспериментах NOESY – 1.0 с (соединения **11**, **12** и смесь **15+16**) и 0.8 с (соединения **14**, **14a**). Соединения **11–16** описаны ранее.⁵ Полученные в ходе настоящей работы новые спектральные данные представлены ниже.

3,5-Диметил-4-[(2*S,3*S**,4*R**)-3-нитро-2-(трифторметил)хроман-4-ил]-1*H*-пиразол (**13**).** Спектр ЯМР ¹H (CD₂Cl₂, *T* 223.2 К), δ, м. д. (*J*, Гц): 1.90 (3H, с, CH₃); 2.28 (3H, с, CH₃); 4.91 (1H, д, *J* = 10.6, 4-CH); 5.02 (1H, д, *J* = 10.6, *J* = 9.8, 3-CH); 5.08 (1H, д, κ, *J* = 9.8, *J* = 5.2, 2-CH); 6.94 (1H, д, *J* = 7.6, H-5); 7.03 (1H, τ, *J* = 7.6, H-6); 7.07 (1H, д, *J* = 8.2, H-8); 7.30 (1H, τ, *J* = 7.6, H-7); 13.38 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ¹³C (CD₂Cl₂, *T* 223.2 К), δ, м. д. (*J*, Гц): 10.1 (CH₃); 13.1 (CH₃); 37.7 (C-4); 74.0 (κ, ²*J*_{CF} = 32.8, C-2); 82.3 (C-3); 109.3 (C-4'); 116.9 (C-8); 121.1 (C-4a); 122.6 (κ, ¹*J*_{CF} = 281.1, CF₃); 123.6 (C-6); 128.7 (C-5); 129.5 (C-7); 140.9, 146.3 (оба уш. с, C-3',5'); 151.2 (C-8a). Спектр ЯМР ¹⁹F (CD₂Cl₂, *T* 223.2 К), δ, м. д. (*J*, Гц): 84.9 (д, *J* = 5.2, CF₃).

4-[(2*S,3*S**,4*R**)-6-Бром-3-нитро-2-(трихлорметил)хроман-4-ил]-1,3,5-триметил-1*H*-пиразол (**14**).** Спектр ЯМР ¹H (CD₂Cl₂, *T* 253.2 К), δ, м. д. (*J*, Гц): ротамер **A** (67%): 2.02 (3H, с, 3'-CH₃); 2.12 (3H, с, 5'-CH₃); 3.74 (3H, с, 1'-CH₃); 4.59 (1H, д, *J* = 11.6, 4-CH); 5.14 (1H, д, *J* = 11.6, *J* = 7.7, 3-CH); 5.53 (1H, д, *J* = 7.7, 2-CH); 7.01 (1H, д, *J* = 2.4, *J* = 1.4, H-5); 7.04 (1H, д, *J* = 8.6, H-8); 7.43 (1H, д, *J* = 8.6, *J* = 2.4, *J* = 0.9, H-7); ротамер **B** (33%): 2.06 (3H, с, 5'-CH₃); 2.08 (3H, с, 3'-CH₃); 3.76 (3H, с, 1'-CH₃); 4.68 (1H, д, *J* = 11.6, 4-CH); 5.03 (1H, д, *J* = 11.6, *J* = 7.7, 3-CH); 5.55 (1H, д, *J* = 7.7, 2-CH); 7.04 (1H, д, *J* = 8.6, H-8); 7.05 (1H, д, *J* = 2.5, *J* = 1.4, H-5); 7.44 (1H, д, *J* = 8.6, *J* = 2.5, *J* = 0.9, H-7).

1,3,5-Триметил-4-[(2*S,3*S**,4*R**)-3-нитро-2-(трифторметил)хроман-4-ил]-1*H*-пиразол (**14a**).** Спектр ЯМР ¹H (C₆D₅CD₃, *T* 253.2 К), δ, м. д. (*J*, Гц): ротамер **A** (67%): 1.62 (3H, с, 3'-CH₃); 1.66 (3H, с, 5'-CH₃); 2.97 (3H, с, 1'-CH₃); 3.98 (1H, д, κ, *J* = 10.2, *J* = 5.2, 2-CH); 4.25 (1H, д, *J* = 11.1, 4-CH); 5.01 (1H, τ, *J* = 10.7, 3-CH); 6.53–6.60 (2H, м, H-5,6); 6.73 (1H, д, *J* = 7.9, H-8); 6.78 (1H, τ,

J = 7.7, H-7); ротамер **B** (33%): 1.08 (3H, с, 5'-CH₃); 2.26 (3H, с, 3'-CH₃); 2.89 (3H, с, 1'-CH₃); 3.84 (1H, м, 2-CH); 4.40 (1H, д, *J* = 11.2, 4-CH); 4.89 (1H, τ, *J* = 10.8, 3-CH); 6.53–6.60 (2H, м, H-5,6); 6.72–6.80 (2H, м, H-7,8). Спектр ЯМР ¹³C (C₆D₅CD₃, *T* 253.2 К), δ, м. д. (*J*, Гц): ротамер **A**: 8.5 (5'-CH₃); 13.0 (3'-CH₃); 35.5 (1'-CH₃); 38.2 (C-4); 73.6 (κ, ²*J*_{CF} = 32.8, C-2); 82.2 (C-3); 109.4 (C-4'); 116.8 (C-8); 121.5 (C-4a); 123.0 (C-6); 123.0 (κ, ¹*J*_{CF} = 281.1, CF₃); 128.3 (C-5); 128.9 (C-7); 138.4 (C-5'); 144.4 (C-3'); 151.3 (C-8a); ротамер **B**: 9.7 (5'-CH₃); 11.4 (3'-CH₃); 35.3 (1'-CH₃); 37.8 (C-4); 73.6 (κ, ²*J*_{CF} = 34.4, C-2); 82.6 (C-3); 110.2 (C-4'); 116.7 (C-8); 122.2 (C-4a); 123.1 (C-6); 128.3 (C-5); 128.9 (C-7); 135.4 (C-5'); 147.0 (C-3'); 151.3 (C-8a) (сигнал CF₃ не обнаружен). Спектр ЯМР ¹⁹F (C₆D₅CD₃, *T* 253.2 К), δ, м. д. (*J*, Гц): ротамер **A** (67%): 85.9 (д, *J* = 5.2, CF₃); ротамер **B** (33%): 85.9 (д, *J* = 5.2, CF₃) (в спектре ЯМР ¹⁹F ротамеры **A** и **B** неразличимы).

Результаты работы получены в рамках выполнения государственного задания Министерства образования и науки России при частичной финансовой поддержке РФФИ (проект 14-03-00179).

Список литературы

- Bringmann, G.; Price Mortimer, A. J.; Keller, P. A.; Gresser, M. J.; Garner, J.; Breuning, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 5384.
- (a) Nakamura, M.; Ōki, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1980**, *53*, 2977. (b) Nakamura, M.; Nakamura, N.; Ōki, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1977**, *50*, 2986. (c) Mori, T.; Ōki, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1981**, *54*, 1199.
- (a) Casarini, D.; Coluccini, C.; Lunazzi, L.; Mazzanti, A. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 5098. (b) Lomas, J. S.; Dubois, J.-E. *Tetrahedron* **1978**, *34*, 1597.
- (a) Saito, A.; Nakajima, N.; Tanaka, A.; Ubukata, M. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 7829. (b) Selenski, C.; Pettus, T. R. R. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 5298. (c) Sawadjoon, S.; Kittakoop, P.; Kirtikara, K.; Vichai, V.; Tanticharoen, M.; Thebtaranonth, Y. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5470. (d) Marcos, M.; Villaverde, M. C.; Riguera, R.; Castedo, L.; Stermitz, F. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 7477. (e) Kloser, E.; Böhmendorfer, S.; Brecker, L.; Kählig, H.; Netscher, T.; Mereiter, K.; Rosenau, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 2450.
- Korotaev, V. Yu.; Sosnovskikh, V. Ya.; Kutyashev, I. B.; Kodess, M. I. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2006**, *55*, 2020. [*Изв. АН, Сер. хим.* **2006**, 1945.]
- Korotaev, V. Yu.; Barkov, A. Yu.; Ezhikova, M. A.; Kodess, M. I.; Sosnovskikh, V. Ya. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2015**, *51*, 531. [*Химия гетероцикл. соединений* **2015**, *51*, 531.]
- Ghiviriga, I.; Martinez, H.; Kuhn, C.; Zhang, L.; Dolbier, W. R., Jr. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 882.
- Moreno-Mañas, M.; Gonzalez, A.; Marquet, J.; Sanchez-Ferrando, F. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1988**, *61*, 1827.
- (a) Korotaev, V. Yu.; Sosnovskikh, V. Ya.; Kutyashev, I. B. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2007**, *56*, 2054. [*Изв. АН, Сер. хим.* **2007**, 1985]. (b) Habib, P. M.; Kavala, V.; Raju, B. R.; Kuo, C.-W.; Huang, W.-C.; Yao, C.-F. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 4503. (c) Lin, C.; Hsu, J.; Sastry, M. N. V.; Fang, H.; Tu, Z.; Liu, J.-T.; Ching-Fa, Y. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 11751.