

Реакции тиранов с NH-гетероциклами

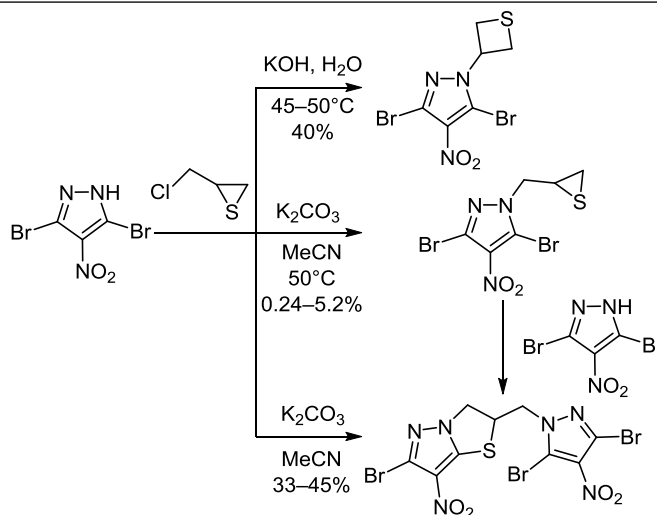
1. Исследование реакции 2-хлорметилтиирана с 3,5-дибром-4-нитропиразолом

Феркат А. Халиуллин¹, Елена Э. Клен^{1*}, Надежда Н. Макарова¹,
Светлана О. Шепилова¹, Ирина П. Байкова²

¹ Башкирский государственный медицинский университет,
ул. Ленина, 3, Уфа 450008, Россия; e-mail: klen_elena@yahoo.com

² Уфимский институт химии Уфимского федерального исследовательского центра РАН,
пр. Октября, 71, Уфа 450054, Россия; e-mail: poljr@anrb.ru

Поступило 4.03.2020
Принято 23.03.2020



Исследована реакция 2-хлорметилтиирана с 3,5-дибром-4-нитропиразолом в H₂O и апротонном растворителе – MeCN – в присутствии оснований. Установлено, что в водной среде протекает тиран-тиетановая перегруппировка с образованием 3,5-дибром-4-нитро-1-(тиетан-3-ил)-1H-пиразола. В MeCN образуется 3,5-дибром-4-нитро-1-(тииран-2-илметил)-1H-пиразол и продукт его взаимодействия с исходным пиразолом – 6-бром-2-[(3,5-дибром-4-нитро-1H-пиразол-1-ил)метил]-7-нитро-2,3-дигидропиразоло[5,1-*b*]тиазол, выходы которых зависят от мольного соотношения реагентов.

Ключевые слова: 2,3-дигидропиразоло[5,1-*b*]тиазол, пиразол, тиетан, тииран, алкилирование, тиран-тиетановая перегруппировка.

Пиразол относится к привилегированным структурам медицинской химии и используется в направленном конструировании новых лекарственных средств,¹ что обусловлено разнообразием его химических свойств и широким спектром фармакологической активности.²⁻⁴ Пиразолсодержащие лекарственные средства проявляют противоопухолевую (кризотиниб), антикоагулянтную (апиксабан), анорексигенную (римонабант), противовоспалительную (целекоксиб, лоназолак), антидепрессантную (фезоламин), гипогликемическую (тенелиглиптин), анксиолитическую (мепипразол) активность (рис. 1).

Распространенным способом получения производных пиразола являются реакции алкилирования галогеналканами,^{5,6} галогенкетонами,^{7,8} галогенкарбонными кислотами.^{9,10} Для синтеза *N*-замещенных пиразолов применяются также спирты,^{11,12} 3-иодоазетидин,¹³ 1,3-дегидроадамтан,¹⁴ оксираны¹⁵ и др. Реакции пиразолов с тиранами до настоящего времени не изучены. В данной статье рассмотрено взаимодействие 2-хлорметилтиирана с 3,5-дибром-4-нитропиразолом.

2-Хлорметилтииран является биелектрофильным реагентом и может взаимодействовать с нуклеофилами как по связи углерод–хлор, так и по связи углерод–сера

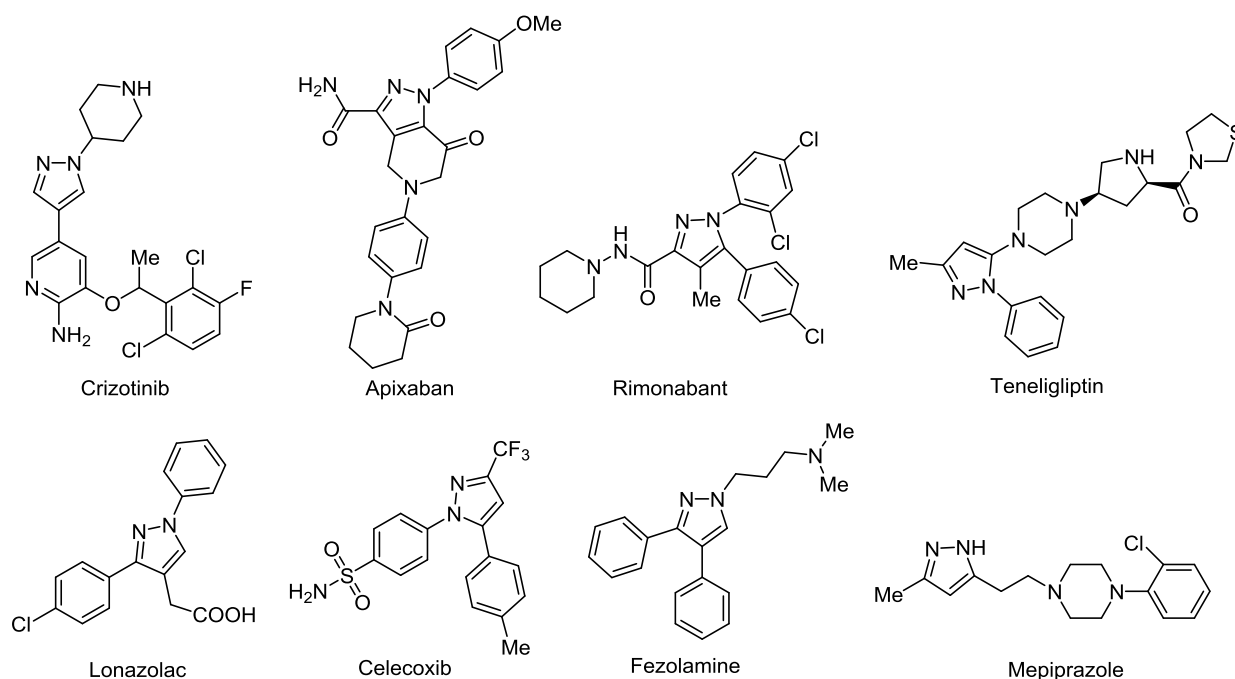


Рисунок 1. Некоторые пиразолосодержащие лекарственные средства.

с раскрытием тиранового цикла,¹⁶ на строение продуктов его реакций с нуклеофилами влияет природа нуклеофила и полярность растворителя.¹⁷ В предыдущих работах^{18–21} показано, что азолы взаимодействуют с 2-хлорметилтираном в полярных апротонных растворителях с образованием *N*-(тиран-1-илметил)азолов и дигидропиазолоазолов, а в H₂O – с образованием продуктов тиран-тиетановой перегруппировки – *N*-(тиетан-3-ил)азолов.

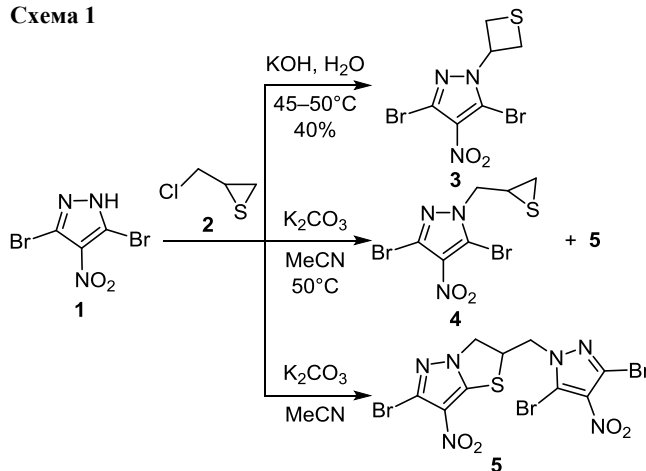
Реакция 3,5-дибром-4-нитропиразола (**1**) и 2-хлорметилтирана (**2**) в H₂O в присутствии KOH в результате тиран-тиетановой перегруппировки приводит к образованию тиетанилпиразола **3** с выходом 40% (схема 1). Образование тиетанового цикла подтверждается наличием в спектрах ЯМР ¹H и ¹³C продукта характерных сигналов:²² трех мультиплетов протонов в интервалах 3.31–3.34 и 4.09–4.13 м. д. (2S(CH)₂), 5.79–5.86 м. д. (NCH); сигналов ядер углерода при 33.1 (S(CH₂)₂) и 56.0 м. д. (NCH).

В результате реакции пиразола **1** и тирана **2** в апротонном полярном растворителе MeCN в присутствии K₂CO₃ образуются два продукта: тиранилметилпиразол **4** и дигидропиразолотиазол **5** (схема 1), выходы которых зависят от соотношения реагентов (табл. 1).

При эквимолярном соотношении реагентов **1** и **2** образуются следовые количества тиранилметилпиразола **4** (0.24%). При увеличении количества тирана **2** до 5-кратного мольного избытка тиранилметилпиразол **4** удалось получить с выходом 5.2%.

Структура соединения **4** подтверждена данными спектров ЯМР ¹H и ¹³C:²³ протоны тиранового цикла регистрируются в виде двух дублетов дублетов при 2.47 и 2.60 м. д. (SCH₂) и мультиплета в интервале 3.26–3.32 м. д. (SCH), сигналы ядер углерода при 24.0 (SCH₂) и 30.6 м. д. (SCH).

Схема 1

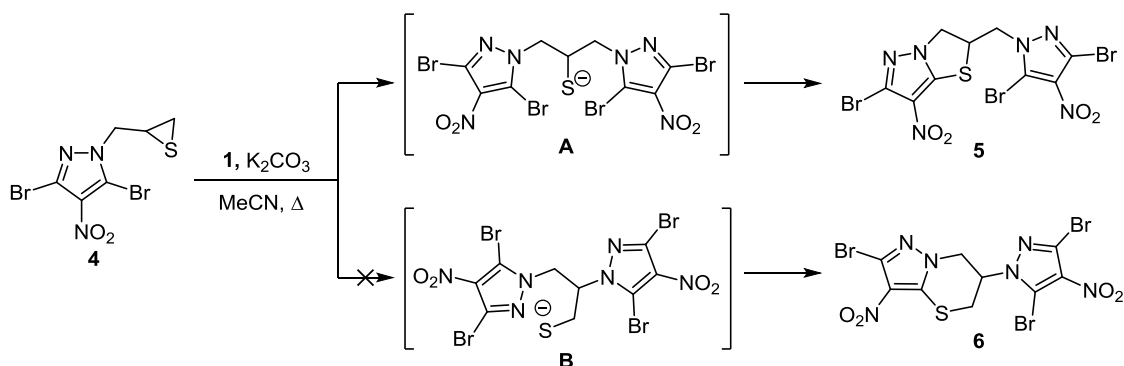
Таблица 1. Условия реакций получения и выходы соединений **4** и **5**

Опыт	Соотношение реагентов, моль 1:2 :K ₂ CO ₃	Условия реакции	Выход*, %	
			4	5
1	1:1:1	MeCN, 50 °C, 3 ч	0.24	33
2	1:5:1	MeCN, 50 °C, 3 ч	5.2	37
3	1:0.6:1	MeCN, Δ, 2 ч	–	37.5

* Выделено из реакционной смеси.

Небольшой выход соединения **4** можно объяснить его реакцией с исходным пиразолом **1** с образованием соединения **5** в результате региоселективного раскрытия тиранового цикла у наиболее гидрированного атома углерода (схема 2). Образующийся тиолят-анион **A** циклизуется в 2,3-дигидропиразоло[5,1-*b*]тиазол **5**. Продуктов раскрытия тиранового цикла с образованием тиолят-аниона **B** и продукта его циклизации –

Схема 2



6,7-дигидропиразоло[5,1-*b*]тиазина **6** – не обнаружено, что подтверждается данными спектроскопии ЯМР ^1H и ^{13}C .

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C подтверждают образование соединения **5**. Протоны дигидропиразольного цикла регистрируются в виде двух дублетов дублетов при 4.58 и 4.64 м. д. (NCH_2) и мультиплета в интервале 4.98–5.08 м. д. (SCH), сигналы атомов углерода при 50.7 (SCH) и 53.7 м. д. (NCH_2).

Отнесение сигналов подтверждено корреляциями в спектре ^1H – ^{13}C НМВС (рис. 2). Наиболее информативными являются кросс-пики сигналов протонов с химическими сдвигами 4.58 и 4.64 м. д. (NCH_2) с сигналом атома углерода C-7а, сигналов протонов с химическими сдвигами 4.71 и 4.76 м. д. (2-CH_2) с сигналом атома C-5', а также кросс-пик сигнала протона группы SCH с сигналом атома C-7а, наличие которых подтверждает отнесение сигналов протонов групп NCH_2 и 2-CH_2 . Отсутствие в спектре кросс-пиков сигнала протона 6-Н дигидропиразинового цикла и сигнала атома углерода C-5', сигналов протонов группы SCH_2 и сигнала атома C-3а, ожидаемых для дигидропиразолотиазина **6**, свидетельствует об образовании дигидропиразолотиазола **5**.

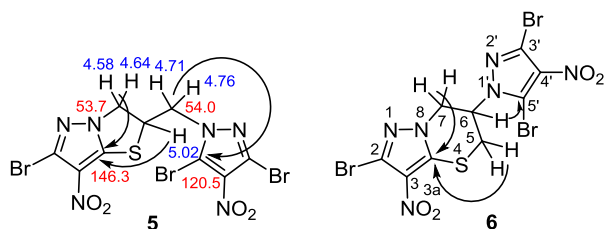


Рисунок 2. Основные корреляции в спектре ^1H – ^{13}C НМВС соединения **5** и ожидаемые корреляции в структуре соединения **6**.

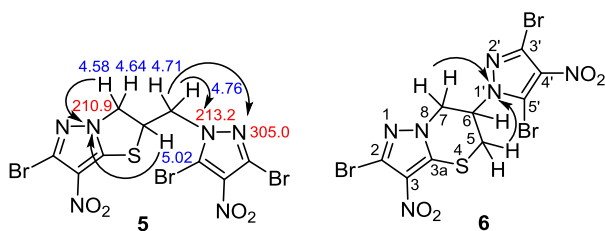


Рисунок 3. Основные корреляции в спектре ^1H – ^{15}N НМВС соединения **5** и ожидаемые корреляции в структуре соединения **6**.

С помощью эксперимента ^1H – ^{15}N НМВС для соединения **5** была установлена корреляция сигналов протонов групп NCH_2 и SCH с сигналом атома N-4 конденсированного пиразольного цикла, сигналов протонов группы 2-CH_2 с сигналами атомов N-1' и N-2' пиразольного цикла (рис. 3). Отсутствие в спектре кросс-пики сигналов протонов группы NCH_2 с сигналом атома N-1' пиразольного цикла, ожидаемых для дигидропиразолотиазина **6**, свидетельствует об образовании дигидропиразолотиазола **5**.

При эквимольном соотношении реагентов **1** и **2** выход дигидропиразолотиазола **5** составил 33%, при 5-кратном мольном избытке тирана **2** – 37%, при уменьшении мольного количества тирана **2** до 0.6-кратного – 37.5%. В ИК спектрах образцов соединения **5** наблюдается полное совпадение полос поглощения.

Для доказательства образования дигидропиразолотиазола **5** из тирана **4** мы провели реакцию последнего с исходным пиразолом **1** (схема 2). Установлено, что при нагревании эквимольных количеств тирана **4** и пиразола **1** в MeCN в присутствии K_2CO_3 дигидропиразолотиазол **5** образуется с выходом 45%. Проба смешения этого соединения **5** с образцом, полученным из тирана **2** и пиразола **1**, не дает депрессии температуры плавления, а в их ИК спектрах наблюдается полное совпадение полос поглощения.

Таким образом, реакция 2-хлорметилтирана с 3,5-дибром-4-нитропиразолом в водной среде в результате тиран-тиетановой перегруппировки приводит к 3,5-дибром-4-нитро-1-(тиетан-3-ил)-1*H*-пиразолу, а в апротонном растворителе MeCN – к 3,5-дибром-4-нитро-1-(тиран-2-илметил)-1*H*-пиразолу и продукту его дальнейших превращений – 6-бром-2-[(3,5-дибром-4-нитро-1*H*-пиразол-1-ил)метил]-7-нитро-2,3-дигидропиразоло[5,1-*b*]тиазолу. Полученные соединения могут быть использованы в синтезе новых биологически активных веществ.

Экспериментальная часть

ИК спектры записаны на фурье-спектрометре Инфралюм ФТ-02 в таблетках КВг. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C записаны на импульсном спектрометре Bruker Avance III (500 и 125 МГц соответственно) с использованием 5 мм датчика с Z-градиентом РАВВО при постоянной температуре образца 298 К. Химические

сдвиги в спектрах ЯМР ^1H , ^{13}C приведены относительно сигнала внутреннего стандарта ТМС или остаточных сигналов растворителя (ДМСО- d_6 : 2.50 м. д. для ядер ^1H , 39.5 м. д. для ядер ^{13}C ; CDCl_3 : 7.26 м. д. для ядер ^1H , 77.0 м. д. для ядер ^{13}C). Отнесения сигналов в спектрах ЯМР ^{13}C проведены на основании экспериментов DEPT-90 и DEPT-135. Двумерные спектры ^1H - ^{13}C HMBC и HSQC и двумерный спектр ^1H - ^{15}N HMBC соединения **5** зарегистрированы в стандартных режимах многоимпульсных последовательностей программного обеспечения. Химические сдвиги в спектрах ЯМР ^{15}N приведены относительно сигнала внешнего стандарта – жидкого NH_3 . Элементный анализ выполнен на анализаторе Nekatech Euro3000. Температуры плавления определены на приборе Stuart SMP30. Контроль за ходом реакций и чистотой полученных соединений осуществлен методом ТСХ на пластинах Sorbfil П-А-УФ, проявление в парах иода и УФ свете.

3,5-Дибром-4-нитро-1-(тиетан-3-ил)-1H-пиразол (3). К раствору 0.34 г (6 ммоль) КОН в 20 мл H_2O добавляют 1.35 г (5 ммоль) пиразола **1** и при перемешивании нагревают до 45 °С. Затем добавляют 0.65 г (6 ммоль) тирана **2**. Реакционную смесь перемешивают при температуре 45–50 °С в течение 1 ч, охлаждают до комнатной температуры. Осадок отфильтровывают, промывают 5% раствором КОН, H_2O , сушат. Выход 0.69 г (40%), белый порошок, т. пл. 143.0–144.6 °С (*i*-PrOH). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 833.1, 1319.0 и 1524.7 (NO_2), 1398.5, 1428.7, 1447.9, 1462.9 (C=N, C=C). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 3.31–3.34 (2H, м, S(CH_2)); 4.09–4.13 (2H, м, S(CH_2)); 5.79–5.86 (1H, м, NCH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 33.1 (S(CH_2)); 56.0 (NCH); 114.4 (C пиразол); 124.3 (C пиразол). Найдено, %: C 21.24; H 1.59; N 12.08; S 9.49. $\text{C}_6\text{H}_5\text{Br}_2\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: C 21.01; H 1.47; N 12.25; S 9.35.

3,5-Дибром-4-нитро-1-(тиран-2-илметил)-1H-пиразол (4). К раствору 4.06 г (15 ммоль) пиразола **1** в 75 мл MeCN добавляют 2.07 г (15 ммоль) K_2CO_3 и при перемешивании нагревают до 50 °С. Затем добавляют 8.14 г (75 ммоль) тирана **2**. Реакционную смесь перемешивают при температуре 50 °С в течение 3 ч, охлаждают до комнатной температуры, фильтруют. Фильтрат упаривают досуха при пониженном давлении. К остатку добавляют 25 мл CHCl_3 , выпавший осадок соединения **5** отфильтровывают. Фильтрат CHCl_3 промывают 5% раствором K_2CO_3 и упаривают при пониженном давлении досуха. Маслянистый остаток нагревают с 80 мл гексана, фильтруют. Фильтрат охлаждают, выпавший осадок соединения **4** отфильтровывают, промывают гексаном, сушат. Выход 0.27 г (5.2%), белый порошок, т. пл. 79.9–80.9 °С (гексан). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 840.4, 1326.1 и 1515.6 (NO_2), 1404.1, 1447.5, 1461.0 (C=N, C=C). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (*J*, Гц): 2.47 (1H, д, д, $^2J = 1.7$, $^3J = 5.0$, SCH $_2$); 2.60 (1H, д, д, $^2J = 1.1$, $^3J = 6.3$, SCH $_2$); 3.26–3.32 (1H, м, SCH); 4.25 (1H, д, д, $^2J = 14.2$, $^3J = 7.2$, 1-CH $_2$); 4.60 (1H, д, д, $^2J = 14.3$, $^3J = 5.5$, 1-CH $_2$). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 24.0 (SCH $_2$); 30.6 (SCH); 56.7 (1-CH $_2$);

116.1 (C пиразол); 124.3 (C пиразол). Найдено, %: C 20.78; H 1.58; N 12.28; S 9.19. $\text{C}_6\text{H}_5\text{Br}_2\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: C 21.01; H 1.47; N 12.25; S 9.35.

6-Бром-2-[(3,5-дибром-4-нитро-1H-пиразол-1-ил)-метил]-7-нитро-2,3-дигидропиразоло[5,1-*b*]тиазол (5). Метод I. Осадок соединения **5** (от синтеза соединения **4**) промывают CHCl_3 , сушат. Выход 1.48 г (37%), белый порошок, т. разл. 218.9 °С (Me_2CO –гексан). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 836.9, 1308.3, 1329.5 и 1518.7 (NO_2), 1398.34, 1471.5 (C=N, C=C). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMFSO-}d_6$), δ , м. д. (*J*, Гц): 4.58 (1H, д, д, $^2J = 12.0$, $^3J = 4.0$, NCH $_2$); 4.64 (1H, д, д, $^2J = 12.0$, $^3J = 8.0$, NCH $_2$); 4.71 (1H, д, д, $^2J = 14.5$, $^3J = 7.5$, 2-CH $_2$); 4.76 (1H, д, д, $^2J = 14.9$, $^3J = 6.5$, 2-CH $_2$); 4.98–5.08 (1H, м, SCH). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMFSO-}d_6$), δ , м. д.: 50.7 (SCH); 53.7 (NCH $_2$); 54.0 (2-CH $_2$); 120.5 (C-5'); 124.1 (C-6(3')); 124.3 (C-3'(6)); 127.5 (C-7); 132.0 (C-4'); 146.3 (C-7a). Спектр ЯМР ^{15}N ($\text{DMFSO-}d_6$), δ , м. д.: 210.9 (N-4); 213.2 (N-1'); 305.0 (N-2'). Найдено, %: C 20.56; H 1.04; N 15.50; S 6.10. $\text{C}_9\text{H}_5\text{Br}_3\text{N}_6\text{O}_4\text{S}$. Вычислено, %: C 20.28; H 0.95; N 15.77; S 6.02.

Метод II. К раствору 0.68 г (2.5 ммоль) пиразола **1** в 13 мл MeCN добавляют 0.35 г (2.5 ммоль) K_2CO_3 и кипятят в течение 10 мин. Затем добавляют 0.16 г (1.5 ммоль) тирана **2** и кипятят в течение 2 ч, охлаждают до комнатной температуры, фильтруют. Фильтрат упаривают при пониженном давлении досуха. Остаток растирают с Et_2O , фильтруют, сушат. Выход 0.25 г (37.5%), белый порошок, т. разл. 216.8 °С (Me_2CO –гексан).

Метод III. К раствору 0.14 г (0.5 ммоль) пиразола **1** в 5 мл MeCN добавляют 0.07 г (0.5 ммоль) K_2CO_3 и кипятят в течение 10 мин. Затем добавляют 0.17 г (0.5 ммоль) тирана **4** и кипятят в течение 2.5 ч, фильтруют. Фильтрат упаривают при пониженном давлении досуха. Остаток растирают с Et_2O , осадок отфильтровывают, промывают 5% раствором K_2CO_3 и H_2O , сушат. Выход 0.12 г (45%), белый порошок, т. разл. 217.9 °С (Me_2CO –гексан).

Файл сопроводительных материалов, содержащий спектры ЯМР ^1H и ^{13}C соединений **3–5**, доступен на сайте журнала <http://hgs.osi.lv>.

Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант 18-33-00663).

Список литературы

1. Yet, L. *Privileged Structures in Drug Discovery: Medicinal Chemistry and Synthesis*; John Wiley & Sons, 2018, p. 3.
2. Khan, M. F.; Alam, M. M.; Verma, G.; Akhtar, W.; Akhter, M.; Shaquiquzzaman, M. *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, *120*, 170.
3. Dwivedi, J.; Sharma, S.; Jain, S.; Singh, A. *Mini-Rev. Med. Chem.* **2018**, *18*, 918.
4. Karrouchi, Kh.; Radi, S.; Ramli, Y.; Taoufik, J.; Mabkhot, Y. N.; Al-aizari F. A.; Ansar, M. *Molecules* **2018**, *23*, 134.
5. Baltayan, A. O.; Rstakyan, V. I.; Antanosyan, S. K.; Kinoyan, F. S.; Attaryan, O. S.; Asratyan, G. V. *Russ. J. Gen. Chem.* **2009**, *79*, 2417. [*Журн. общ. химии* **2009**, *79*, 1895.]

6. Zatonskaya, L. V.; Schepetkin, I. A.; Petrenko, T. V.; Ogorodnikov, V. D.; Khlebnikov, A. I.; Potapov, A. S. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2016**, 52, 388. [Химия гетероцикл. соединений **2016**, 52, 388.]
7. Wright, S. W.; Arnold, E. P.; Yang, X. *Tetrahedron Lett.* **2018**, 59, 402.
8. 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. [Химия гетероцикл. соединений **2015**, 51, 819.]
9. Ivanova, A. E.; Burgart, Y. V.; Saloutin, V. I. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2013**, 49, 1128. [Химия гетероцикл. соединений **2013**, 1212.]
10. Vydzhak, R. N.; Panchishin, S. Y.; Brovarets, V. S. *Russ. J. Gen. Chem.* **2017**, 87, 231. [Журн. общ. химии **2017**, 87, 255.]
11. Mosallanejad, A.; Lorthioir, O. *Tetrahedron Lett.* **2018**, 59, 1708.
12. Zyuzin, I. N.; Suponitsky, K. Y.; Dalinger, I. L. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2017**, 53, 702. [Химия гетероцикл. соединений **2017**, 53, 702.]
13. Iškauskienė, M.; Ragaitė, G.; Sløk, F. A.; Šačkus, A. *Mol. Diversity* **2019**. DOI: 10.1007/s11030-019-09987-8.
14. Butov, G. M.; Lysykh, B. A.; Dalinger, I. L.; Vatsadze, I. A.; Shkineva, T. K.; Klimochkin, Yu. N.; Osyanin, V. A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2014**, 50, 752. [Химия гетероцикл. соединений **2014**, 816.]
15. Duprez, V.; Neumann, A. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 5697.
16. Tomashevskii, A. A.; Sokolov, V. V.; Potekhin, A. A. *Russ. J. Org. Chem.* **2003**, 39, 226. [Журн. орган. химии **2003**, 39, 249.]
17. Sokolov, V. V.; Butkevich, A. N.; Yuskovets, V. N.; Tomashevskii, A. A.; Potekhin, A. A. *Russ. J. Org. Chem.* **2005**, 41, 1023. [Журн. орган. химии **2005**, 39, 1046.]
18. Khaliullin, F. A.; Kataev, V. A.; Stokin, Yu. V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1991**, 27, 410. [Химия гетероцикл. соединений **1991**, 516.]
19. Klen, E. E.; Khaliullin, F. A.; Iskhakova, G. F. *Russ. J. Org. Chem.* **2005**, 41, 1847. [Журн. орган. химии **2005**, 41, 1881.]
20. Klen, E. E.; Khaliullin, F. A. *Russ. J. Org. Chem.* **2009**, 45, 468. [Журн. орган. химии **2009**, 45, 477.]
21. Khaliullin, F. A.; Valieva, A. R.; Magadeeva, G. F. *Russ. J. Org. Chem.* **2015**, 51, 91. [Журн. орган. химии **2015**, 51, 94.]
22. Leśniak, S.; Kinart, W. J.; Lewkowski, J. In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry III*; Katritzky, A. R.; Ramsden, Ch. A.; Scriven, E. F. V.; Taylor, R. J. K., Eds.; Elsevier: New York, 2008, vol. 2, p. 394.
23. El Ashry, E. S. H.; Boraie, A. T. A.; Duerkop, A. *J. Heterocycl. Chem.* **2017**, 54, 95.