

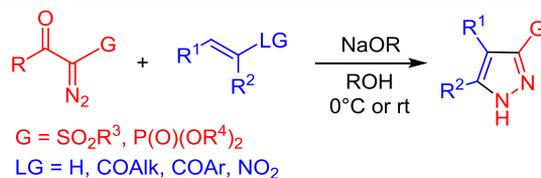
Синтез пиразолов из α -диазо- β -кетосульфонов и α -диазо- β -кетофосфонатов

Екатерина Ю. Левашова¹, Даниил Д. Жуковский¹,
Дмитрий В. Дарьин¹, Михаил Ю. Красавин^{1*}

¹ Институт химии, Санкт-Петербургский государственный университет,
Университетский пр., 26, Петергоф 198504, Россия; e-mail: m.krasavin@spbu.ru

Поступило 15.04.2020

Принято 23.04.2020



Рассмотрены реакции циклоприсоединения α -диазо- β -кетосульфонов и α -диазо- β -кетофосфонатов с различными диполярофилами.

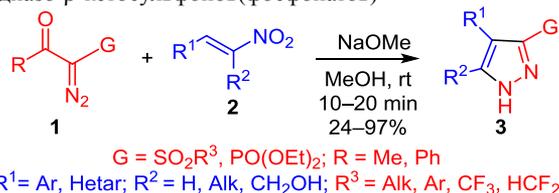
Ключевые слова: α -диазо- β -кетосульфоны, α -диазо- β -кетофосфонаты, деацилирование, 1,3-диполярное циклоприсоединение.

Одним из классических методов синтеза пиразолов является реакция 1,3-диполярного циклоприсоединения диазосоединений к кратным связям диполярофилов. В эти реакции активно вступают как диазоалканы^{1,2} (прежде всего диазометан, а также его арил- и алкилзамещенные производные), так и диазокарбонильные соединения³ (диазоуксусный эфир, диазокетоны и др.). В последнее десятилетие активно развиваются исследования использования в таких реакциях α -дiazосульфонильных соединений и α -дiazофосфонатов (реагентов Бестманна–Охиры),⁴ что является предметом настоящего мини-обзора.

Как α -диазо- β -кетосульфоны,^{5,6} так и реагенты Бестманна–Охиры^{7,8} в мягких условиях способны региоселективно взаимодействовать с нитроалкенами с образованием соответствующих 3-сульфонил- или 3-фосфорилпиразолов с высокими выходами (схема 1).

Важно отметить, что для протекания реакции необходимо присутствие в реакционной смеси нуклео-

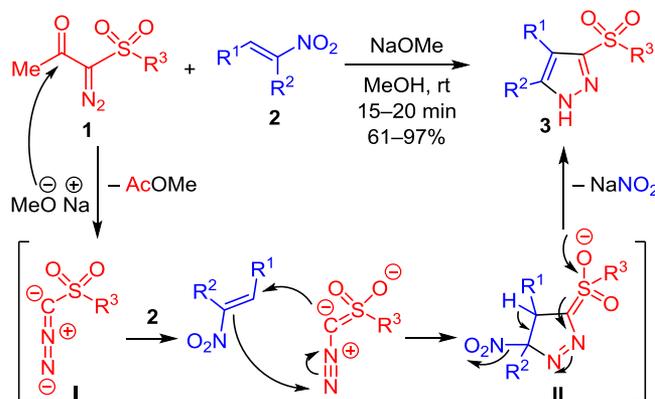
Схема 1. Получение замещенных пиразолов из нитроалкенов и α -диазо- β -кетосульфонов(фосфонатов)



* Здесь и далее в номере фамилия автора, с которым следует вести переписку, отмечена звездочкой.

фильного основания. Предполагаемый механизм реакции включает стадию деацилирования диазосоединения **1** с образованием высоко реакционноспособного диазоаниона **I**, стабилизированного соседней электроноакцепторной группой. В результате 1,3-диполярного циклоприсоединения аниона **I** к активированному алкену **2** происходит образование циклоаддукта – пиразолина **II**, который претерпевает элиминирование NaNO_2 и дальнейшую таутомеризацию в пиразол **3** (схема 2).

Схема 2. Предполагаемый механизм образования пиразолов из α -диазо- β -кетосульфонов и нитроалкенов

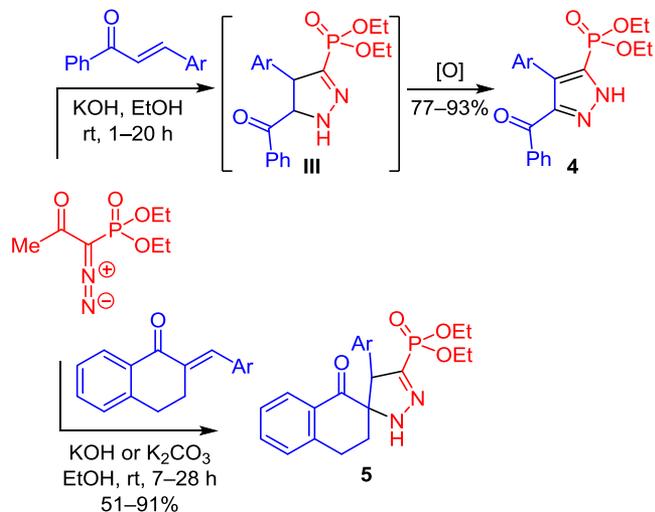


В качестве уходящей группы, наряду с нитрогруппой, могут выступать и другие группы. Так, для реагента Бестманна–Охиры описано циклоприсоедине-

ние с участием бромбензотропона⁹ и винилазида,¹⁰ а для α -диазо- β -кетосульфонов известна реакция с винилсульфонами.¹¹

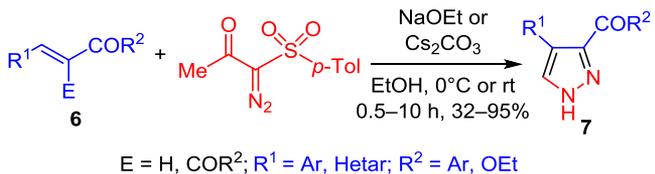
При реакции α -диазо- β -кетосулфононатов с алкенами, не содержащими хорошо уходящих групп, происходит окисление образующегося пиразолина **III** на воздухе с образованием целевого пиразола **4**. Если такое окисление невозможно, то пиразолин оказывается конечным продуктом реакции, как в случае соединения **5** (схема 3).⁹

Схема 3. Взаимодействие реагента Бестманна–Охиры с различными халконами



В то же время в синтезах с участием диазосульфонов сульфонильная группа сохраняется в целевом пиразоле только при наличии хорошо уходящей группы в дипольрофиле. Было показано, что если такой группы нет, как, например, в халконах или арилиденмалонатах **6**, то при ароматизации промежуточного пиразолина отщепляется сульфонильная группа (схема 4). Данный подход с использованием α -диазо- β -кетосульфонов в качестве синтетических эквивалентов диазометана стал удобным способом синтеза 3-ацил-4-(гетеро)арилпиразолов и 4-(гетеро)арилпиразол-3-карбоксилатов **7**.¹²

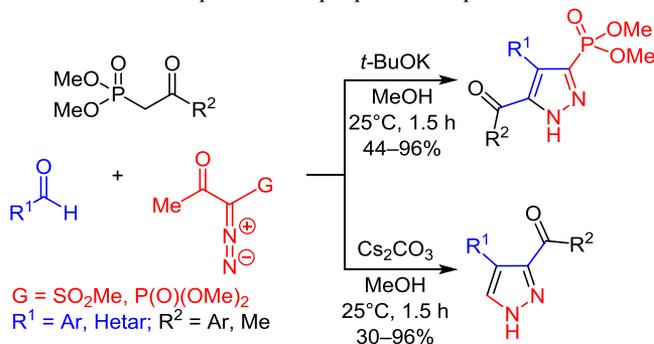
Схема 4. Синтез пиразолов из халконов/арилиденмалонатов и диазосульфонов



Несомненным достоинством реакции циклоприсоединения с участием алкенов является возможность ее проведения в трехкомпонентном формате, в ходе которого исходные олефины генерируются *in situ* в результате различных превращений, таких как конденсация Кляйзена,¹³ реакция Кнёвенагеля¹⁴ и реакция Хорнера–Вадсворта–Эммонса.^{15,16} В последнем случае

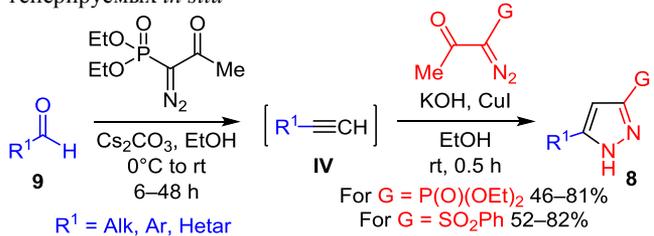
наглядно проявляется различие в протекании реакций с участием α -диазо- β -кетосульфонов и реагентов Бестманна–Охиры: промежуточный пиразолин окисляется кислородом воздуха в случае фосфонатов,¹⁵ но отщепляет сульфидат в случае диазосульфонов¹⁶ (схема 5).

Схема 5. Трехкомпонентное получение пиразолов с использованием реакции Хорнера–Вадсворта–Эммонса



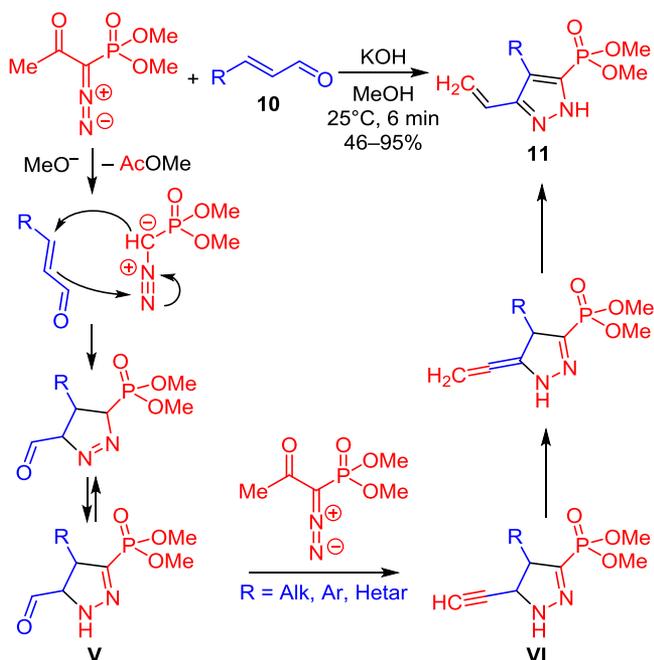
Алкины, наряду с алкенами, также могут вступать в реакции циклоприсоединения с участием α -диазо- β -кетосульфонов и реагентов Бестманна–Охиры с образованием пиразолов **8**. В то время как дизамещенные ацетилены (интернальные алкины) вводятся в реакцию в готовом виде,¹⁷ для терминальных алкинов **IV** (схема 6) более удобным является их получение *in situ* под действием реагента Бестманна–Охиры из соответствующих альдегидов **9**.¹⁸

Схема 6. Получение пиразолов из ацетиленов, генерируемых *in situ*

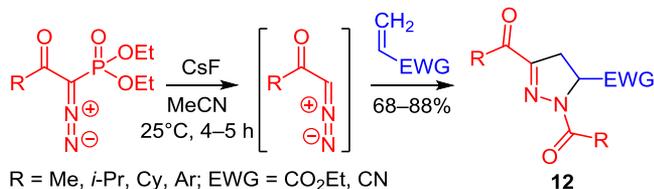


Интересно отметить, что в ходе реакции с участием реагента Бестманна–Охиры и α,β -непредельных альдегидов **10** сначала происходит циклоприсоединение к кратной связи. Образующийся имидазолинкарбальдегид **V** затем взаимодействует с еще одной молекулой реагента Бестманна–Охиры, образуя этинил-имидазолин **VI**, который таутомеризуется в выделяемый в качестве продукта реакции винилпиразол **11** (схема 7). Предполагаемый механизм был подтвержден проведением реакции с 1 экв. диазофосфоната, продуктом которой, наряду с винилпиразолом, стал пиразолкарбальдегид.¹⁹

Все описанные выше превращения начинаются с деацетилирования исходного диазосубстрата под действием нуклеофильного основания. Однако было показано, что для реагентов Бестманна–Охиры возможно протекание аналогичных реакций с отщеплением фосфоната, а не ацетильной группы, под действием фторид-иона.²⁰ В частности, в данных условиях в

Схема 7. Получение винилпиразолов из α,β -непредельных альдегидов

присутствии активированных алкенов удалось получить соответствующие пиразолины **12**, ацилированные по атому азота, как полагают авторы, под действием исходного реагента Бестманна–Охиры (схема 8).

Схема 8. Дефосфонилирование α -диазо- β -кетосулфонофосфонатов под действием фторид-иона

Таким образом, можно констатировать, что использование реакций 1,3-диполярного циклоприсоединения с участием α -диазо- β -кетосульфонофосфонатов и разнообразных диполярофилов является удобным способом получения широкого спектра различных пиразольных скаффолдов, имеющих центральное значение в синтетической и медицинской химии.²¹ Несмотря на общую схожесть реакционной способности обсуждаемых α -дiazосульфонофосфонатов и α -дiazосульфонофосфонатов, в некоторых превращениях они ведут себя по-разному из-за легкого отщепления сульфита в соответствующих имидазолиновых интермедиатах.

Работа выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант 19-33-90016).

Список литературы

- Sievekings, I.; Thomas, P.; Estévez, J. C.; Quiñones, N.; Cuéllar, M. A.; Villena, J.; Espinosa-Bustos, C.; Fierro, A.; Tapia, R. A.; Maya, J. D.; López-Muñoz, R.; Cassels, B. K.; Estévez, R. J.; Salas, C. O. *Bioorg. Med. Chem.* **2014**, *22*, 4609.
- Sanders, D. C.; Marczak, A.; Melendez, J. L.; Shechter, H. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 5622.
- Raj, J. P.; Gangaprasad, D.; Karthikeyan, K.; Rengasamy, R.; Kesavan, M.; Venkateswarulu, M.; Vajjiravel, M.; Elangovan, J. *Tetrahedron Lett.* **2018**, *59*, 4462.
- Baiju, T. V.; Namboothiri, N. N. *Chem. Rec.* **2017**, *17*, 939.
- Kumar, R.; Namboothiri, I. N. N. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4016.
- Das, P.; Gondo, S.; Tokunaga, E.; Sumii, Y.; Shibata, N. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 558.
- Muruganatham, R.; Mobin, S. M.; Namboothiri, I. N. N. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1125.
- Muruganatham, R.; Namboothiri, I. N. N. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 2197.
- Verma, D.; Mobin, S.; Namboothiri, I. N. N. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 4764.
- Madugula, A. K.; Mahendran, V.; Sridhara, A. M.; Rangaiah, G. *Orient. J. Chem.* **2016**, *32*, 2533.
- Kumar, R.; Nair, D.; Namboothiri, I. N. N. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 1794.
- Nair, D.; Pavashe, P.; Namboothiri, I. N. N. *Tetrahedron* **2018**, *74*, 2716.
- Martin, A. R.; Mohanan, K.; Toupet, L.; Vasseur, J.-J.; Smietana, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 3184.
- Mohanan, K.; Martin, A. R.; Toupet, L.; Smietana, M.; Vasseur, J.-J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 3196.
- Ahamad, S.; Kant, R.; Mohanan, K. *ChemistrySelect* **2016**, *1*, 5276.
- Ahamad, S.; Patidar, R. K.; Kumar, A.; Kant, R.; Mohanan, K. *ChemistrySelect* **2017**, *2*, 11995.
- Pramanik, M. M. D.; Kant, R.; Rastogi, N. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 5214.
- Kumar, R.; Verma, D.; Mobin, S. M.; Namboothiri, I. N. N. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 407