



На правах рукописи

**ШАТРОВА**  
Александра Александровна

**ТИО- И СЕЛЕНОАЦЕТАЛИЗАЦИЯ ПИРАЗОЛКАРБАЛЬДЕГИДОВ В  
ПРИСУТСТВИИ АЛКИЛХЛОРСИЛАНОВ**

Специальность 02.00.03 – органическая химия

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата химических наук

16 МАЙ 2013

Иркутск – 2013

Работа выполнена  
в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки  
Иркутском институте химии им. А. Е. Фаворского  
Сибирского отделения РАН

Научный руководитель

доктор химических наук  
Паперная Любовь Константиновна

Официальные оппоненты:

доктор химических наук, профессор  
Корчевин Николай Алексеевич  
ФГБОУ ВПО Иркутский государственный  
университет путей сообщения,  
заведующий кафедрой химии

доктор химических наук  
Шагун Людмила Герасимовна  
ФГБУН Иркутский институт химии  
им. А.Е. Фаворского СО РАН,  
старший научный сотрудник лаборатории  
элементоорганических соединений

Ведущая организация

ФГБОУ ВПО Национальный  
исследовательский Иркутский  
государственный технический университет

Защита состоится 21 мая 2013 года в 9 часов на заседании диссертационного  
совета Д 003.052.01 на базе Иркутского института химии им. А. Е. Фаворского СО РАН  
по адресу: 664033, Иркутск, ул. Фаворского, 1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Иркутского института химии  
им. А. Е. Фаворского СО РАН (ИрИХ СО РАН).

Автореферат разослан 16 апреля 2013 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета  
д.х.н.



Тимохина Людмила Владимировна

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность работы.** Химия карбонильных соединений является одним из важнейших направлений современной органической химии благодаря неисчерпаемому синтетическому потенциалу. Вследствие электрофильной природы атома углерода карбонильной группы возникает проблема защиты С=О функции в процессе синтеза лекарственных препаратов, углеводов и других мультифункциональных органических молекул. Ацетализация выступает универсальным инструментом, обеспечивающим формирование защитных групп, благодаря высокой устойчивости оксатио- и дитиоацеталей как в кислых, так и в основных средах.

Особую значимость с этих позиций представляет химия гетерилкарбальдегидов, открывающая большие возможности для получения разнообразных би- и полициклических производных, включающих тиофеновый, селенофеновый, пиррольный, пирозольный фрагменты и одновременно насыщенные О-, S-, Se-содержащие циклы. Такие продукты являются перспективными для конструирования новых биологически активных веществ и сложных полифункциональных структур. Кроме того, циклические тио- и селеноацетали представляют теоретический интерес, так как являются удобными объектами для стереохимических исследований.

В свою очередь производные тио- и оксатиоацеталей нашли применение в качестве ценных реагентов в синтезе полизамещенных алленов, соединений класса бензофуранов и индолов, широко используемых в медицинской практике, ненасыщенных β-лактамов с антибактериальной активностью и стабилизаторов полиолефинов, в реакциях тризамещенных фуранов и пирролов.

Многие О-, S-, Se-ацетали имеют прикладное значение: дитиолановый фрагмент является составной частью липоевой кислоты, по характеру фармакологического действия близкой к витаминам группы В. Оксатиолановое и оксаселенолановое кольца входят в состав нуклеозидных аналогов, обладающих антивирусной активностью, в частности, в состав препарата Ламивудин, широко применяемого в клинической практике для лечения гепатита В и ВИЧ-инфекции. Известны соединения, содержащие дитиолан-, дитиановые фрагменты, влияющие на уровень белкового синтеза в клетках организма, проявляющие противоопухолевую, противолейшманиозную, гепатопротекторную активность, обладающие свойствами антиконвульсантов, радиопротекторов. Таким образом, разработка новых препаративных путей синтеза новых О-, S-, Se-ацеталей гетероароматического ряда из доступных реагентов, несомненно, является актуальной задачей.

К началу наших исследований сотрудниками Иркутского института химии им. А. Е. Фаворского СО РАН (ИрИХ СО РАН) получены первые примеры синтеза тио- и селеноацеталей карбальдегидов тиофенового ряда в присутствии триметилхлорсилана. До этого времени в литературе отсутствовала информация об использовании алкилхлорсиланов в качестве катализатора подобных процессов. Настоящая работа является продолжением систематических фундаментальных исследований, проводимых в ИрИХ СО РАН, и направлена на изучение реакций тио- и селеноацетализации гетерилкарбальдегидов в присутствии алкилхлорсиланов.

Исследования, проведенные в рамках настоящей диссертационной работы, выполнены в соответствии с планом НИР ИрИХ СО РАН по теме: «Развитие методов синтеза, исследование свойств, строения и реакционной способности новых функциональнозамещенных линейных и гетероциклических халькоген-, кремний- и

галогенсодержащих соединений», номер государственной регистрации 01201061740. Часть исследований проводилась при финансовой поддержке РФФИ (грант 10-03-00256 «Закономерности формирования полигетероциклических структур при ацетализации формилзамещенных гетероаренов в среде триметилхлорсилана»).

**Цель работы.** Изучение ацетализации пиразолкарбальдегидов и биспиразолкарбальдегидов S,O-, S,S-, Se,Se-, Se,O-, N,O-бинуклеофилами в присутствии алкилхлорсиланов, выявление основных закономерностей протекания реакционных процессов и возможного практического использования синтезированных соединений.

**Научная новизна и практическая значимость.** В результате проведенных исследований получена новая фундаментальная информация о возможностях использования алкилхлорсиланов в качестве катализатора реакции ацетализации пиразол- и биспиразолкарбальдегидов.

- На примере *o*-, *m*- и *n*-нитробензальдегидов систематически изучена ацетализация меркаптоэтанолом в присутствии алкилхлорсиланов и показано, что все исследуемые хлорсиланы (триметил-, диметилдихлор- и метилтрихлорсилан) катализируют процесс конденсации альдегидов с меркаптоспиртом. Установлена зависимость направления реакции от соотношения реагентов, температуры, природы растворителя, катализаторов. Это послужило основой для разработки хемоселективного метода синтеза бис(2-гидроксиэтил)дитиоацеталей и соответствующих арилоксатиолонов.

- Впервые осуществлен синтез устойчивых водорастворимых гидрохлоридов бис(2-гидроксиэтил)дитиоацеталей из пиразолкарбальдегидов и 2-меркаптоэтанола под действием триметилхлорсилана, что открывает новые возможности для получения перспективных биологически активных веществ.

- Разработаны условия селективного синтеза гидрохлоридов 2-(пиразол-4-ил)-1,3-оксатиолонов.

- Разработан метод получения 2-(пиразол-4-ил)-1,3-диселенонов, 5-гидрокси-2-(пиразол-4-ил)-1,3-диселенонов и 2-(пиразол-4-ил)-1,3-оксаселеноланов реакцией серии 4-формилпиразолов с диселенолами и селеноспиртом. Проведено изучение стереоспецифичности констант спин-спинового взаимодействия  $^{77}\text{Se}-^1\text{H}$  в синтезированных 1,3-диселенонах.

- Впервые осуществлен синтез биспиразолил-1,3-диселеноновых систем на основе реакций 1,1'-линейносвязанных биспиразолкарбальдегидов с пропандиселенолом.

- Предложен препаративный метод синтеза ранее неизвестных арил- и гетарил-1,4,6-оксадитиоканов, основанный на взаимодействии 2,2'-димеркаптоэтилового эфира с нитробензальдегидами и пиразолкарбальдегидами в присутствии триметилхлорсилана.

- Для доказательства строения синтезированных соединений использованы методы ЯМР ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{77}\text{Se}$ , в том числе 2D методики NOESY, COSY, HMBSC), ИК, масс-спектрометрии.

Большинство из полученных соединений являются потенциально биологически активными веществами, аналоги которых находят применение в различных областях медицины и фармацевтики. На основании компьютерного прогнозирования биологической активности полученных соединений с помощью программы PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances) определен спектр наиболее вероятных

видов биологического действия бис(2-гидроксиэтил)дитиоацеталей, 1,3-оксаселеноланов и 1,3-диселеноланов пиразольного ряда.

**Личный вклад автора.** Весь объем экспериментального исследования по разработке методов синтеза и идентификации новых соединений, по подготовке образцов для физико-химических исследований выполнен лично соискателем. Автор принимал непосредственное участие в разработке планов исследований, обсуждении результатов, формулировке выводов и подготовке публикаций по теме диссертационной работы.

**Апробация работы и публикации.** По материалам диссертации опубликовано 8 статей в международных и ведущих отечественных журналах. Результаты работы представлены на III Международной конференции «Химия гетероциклических соединений», посвященной 95-летию со дня рождения профессора А.Н. Коста (Москва, 2010), IV Международной конференции «Современные аспекты химии гетероциклов» (Санкт-Петербург, 2010), 53rd Experimental NMR Conf. (Miami, 2012), XV Молодежной школе-конференции по органической химии (Уфа, 2012).

**Объем и структура работы.** Диссертация изложена на 172 страницах, включая 12 таблиц, 107 схем, состоит из введения, 3 глав, выводов и списка цитируемой литературы из 219 наименований. Первая глава (обзор литературы) посвящена обобщению и анализу известных литературных данных о методах синтеза открытоцепных и циклических тио- и селеноацеталей. Во второй главе изложены результаты собственных исследований автора. Третья глава включает типичные методики синтезов, разработанные в ходе настоящего исследования, и детали физико-химического анализа.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Триметилхлорсилан широко используется в реакциях карбонильных соединений, таких как альдольная конденсация, гетероциклизация, в синтезе иминов, хинолинов, пиримидинов и других биологически важных веществ. Ценным качеством этого силана является высокая водосвязывающая способность, что позволило успешно применять его и в других процессах.

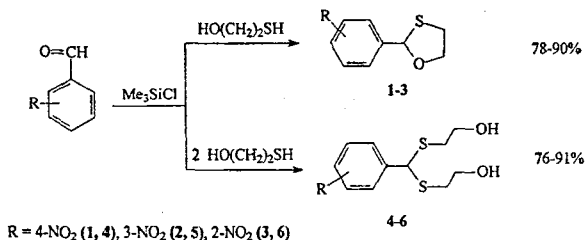
Основными преимуществами подхода с использованием триметилхлорсилана является его коммерческая доступность, мягкие условия проведения реакций и отсутствие побочных процессов, растворимость в большинстве органических растворителей, отсутствие необходимости использования каких-либо водопоглощающих агентов. Вода, выделяющаяся в реакционных процессах, связывается  $\text{Me}_3\text{SiCl}$  с образованием гексаметилдисилоксана и хлороводорода, что способствует смещению равновесия в сторону образования конечных продуктов, а гексаметилдисилоксан и избыток  $\text{Me}_3\text{SiCl}$  легко отделяются от продуктов реакции после её завершения. Вышесказанное свидетельствует о высокой значимости и перспективности использования  $\text{Me}_3\text{SiCl}$  в реакциях ацетализации.

В настоящей диссертационной работе продолжено ранее начатое систематическое исследование применения триметилхлорсилана в реакциях тио- и селеноацетализации. В частности, изучено влияние различных метилхлорсиланов на процесс ацетализации *o*-, *m*- и *n*-нитробензальдегидов, выбранных в качестве модельных объектов, с целью расширения границ применимости разработанного подхода к синтезу S,O-, S,S-, Se,O-, Se,Se-ацеталей формилзамещенных гетероаренов на примере карбальдегидов пиразольного ряда.

## 1. Исследование влияния алкилхлорсиланов на ацетализацию нитробензальдегидов 2-меркаптоэтанолом

С целью изучения каталитического действия  $\text{Me}_3\text{SiCl}$  и других алкилхлорсиланов на протекание процессов ацетализации, мы впервые исследовали реакции выбранных в качестве модельных соединений *o*-, *m*-, *p*-нитробензальдегидов с меркаптоэтанолом в присутствии метилхлорсиланов и установили, что в зависимости от соотношения исходных реагентов образуются циклические – нитрофенилоксатиолановые 1-3 или открытоцепные бис(2-гидроксиэтил)дитиоацетальные 4-6 структуры (Схема 1).

Схема 1



На примере взаимодействия *p*-нитробензальдегида с меркаптоэтанолом исследовано влияние соотношения реагентов, природы хлорсилана и его количества, температуры, строения хлорорганического растворителя на выходы целевых продуктов 1 и 4 (таблицы 1, 2).

Таблица 1. Ацетализация *p*-нитробензальдегида 2-меркаптоэтанолом (МЭ) при использовании хлорсиланов (время реакции 30 мин)

№ опыта	Соотношение альдегид/МЭ/хлорсилан, моль	Хлорсилан	Растворитель	Т реакции, °С	Выход 1 (4), %	Селективность 1/4
1.	1/1/4	$\text{Me}_3\text{SiCl}$	—	20-22	88	100/0
2.	1/1/4	$\text{Me}_3\text{SiCl}$	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	35-40	90	100/0
3.	1/1/4	$\text{Me}_3\text{SiCl}$	$\text{CCl}_4$	60-65	81	100/0
4.	1/1/4	$\text{MeSiCl}_3$	—	20-22	67	92/8
5.	1/2/6	$\text{Me}_3\text{SiCl}$	—	20-22	(91)	0/100
6.	1/2/4	$\text{Me}_2\text{SiCl}_2$	—	20-22	(87)	7/93
7.	1/2/4	$\text{Me}_2\text{SiCl}_2$	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	35-40	(90)	0/100

Показано, что в реакции *p*-нитробензальдегида с 2-меркаптоэтанолом при эквимольном соотношении реагентов и температуре от 20 °С до 40 °С (30 мин) в присутствии 4-х кратного мольного избытка  $\text{Me}_3\text{SiCl}$  образуется 1,3-оксатиолан 1 с оптимальным выходом 88-90% (пример 1, 2, табл. 1).

В реакциях *p*-нитробензальдегида с двукратным мольным количеством 2-меркаптоэтанола под действием как  $\text{Me}_3\text{SiCl}$  (пример 5, табл. 1, пример 4, табл. 2), так и  $\text{Me}_2\text{SiCl}_2$  (пример 6, табл. 1) без нагревания образуется открытоцепной дитиоацеталь 4 с выходом 91, 87%, соответственно. В присутствии 4-х кратного избытка диметилдихлорсилана в реакции наблюдалось образование  $\approx 7\%$  циклического производного 1. В то же время, конденсация альдегида с 2-меркаптоэтанолом (4-кратный избыток  $\text{Me}_2\text{SiCl}_2$ , 35-40 °С) в растворе  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$

приводит к селективному формированию бис(2-гидроксиэтил)дитиоацетала 4 с выходом 90% (пример 7, табл. 1).

Аналогично в реакции *o*- и *m*-нитробензальдегидов с меркаптоэтанолом в зависимости от соотношения реагентов образуют два типа продуктов – открытоцепные 5, 6 или циклические – нитрофенилоксатиолоновые 2, 3 структуры, выход которых в оптимальных условиях достигает 89% (табл. 2).

Таблица 2. Синтез 1,3-оксатиоацеталей (1-3) и дитиоацеталей (4-6) нитробензальдегидов в присутствии  $\text{Me}_3\text{SiCl}$

№ опыта	Соотношение альдегид/МЭ/хлорсилан, моль	Метод <sup>а</sup>	Продукт	Выход (%)	Селективность 1/4, 2/5, 3/6
1.	1/1/4	А	1	88	100/0
2.	1/1/4	В	1	90	100/0
3 <sup>б</sup> .	1/1/4	В	1	81	100/0
4.	1/2/6	А	4	91	0/100
5.	1/1/4	А	2	85	98/5
6.	1/2/6	А	5	76	2/98
7.	1/2/4	В	3	84	0/100
8.	1/1/4	А	3	83	100/0
9.	1/2/6	А	6	89	0/100

<sup>а</sup> Метод А: 22 °С, 30 мин.; В: 35-40 °С, 30 мин.,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ .

<sup>б</sup> Реакция проводилась в  $\text{CCl}_4$  (60-65 °С)

Все исследуемые хлорсиланы (триметил-, диметил- и метил-) катализируют процесс конденсации нитробензальдегидов с меркаптоспиртом, но при этом селективность в случае реакции с диметилдихлорсиланом и метилтрихлорсиланом либо понижается (примеры 4, 6, табл. 1), либо зависит от присутствия растворителя (примеры 6 и 7 табл. 1).

Установлено, что бис(2-гидроксиэтил)дитиоацетали неожиданно трансформируются в соответствующие 1,3-оксатиоланы с элиминированием меркаптоспирта при длительном хранении без внешнего воздействия. В свою очередь, оксатиоланы стабильны при хранении в течение длительного времени. Аналогичная трансформация наблюдается при электронной и химической ионизациях дитиоацеталей в условиях получения масс-спектров, что свидетельствует об их термодинамической неустойчивости.

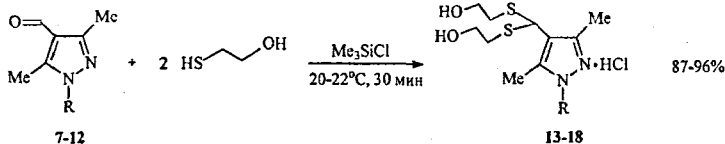
Таким образом, разработан простой и эффективный метод синтеза бис(2-гидроксиэтил)дитиоацеталей и 1,3-оксатиоацеталей из нитробензальдегидов и меркаптоэтанола в присутствии  $\text{Me}_3\text{SiCl}$  и  $\text{Me}_2\text{SiCl}_2$ , при этом определяющую роль в строении конечных продуктов имеет соотношение исходных реагентов.

## 2. Взаимодействие 4-формилпиразолов с 2-меркаптоэтанолом

Полученные данные о направлении взаимодействия нитробензальдегидов и 2-меркаптоэтанола в зависимости от условий были использованы при исследовании ацетализации альдегидов пиразольного ряда в системе тиол- $\text{Me}_3\text{SiCl}$  на примере 4-формилпиразолов, для которых такие процессы не были изучены.

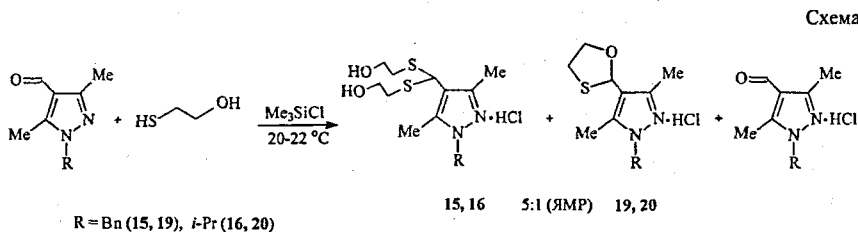
Мы установили, что ацетализация пиразолкарбальдегидов 7-12 двукратным избытком 2-меркаптоэтанола в оптимальных условиях синтеза бис(2-гидроксиэтил)дитиоацеталей нитробензальдегидов (4-кратный мольный избыток

$\text{Me}_3\text{SiCl}$ , комнатная температура) гладко протекает с образованием водорастворимых гидрохлоридов бис(2-гидроксиэтил)дитиоацеталей пиразольного ряда 13-18 (Схема 2).



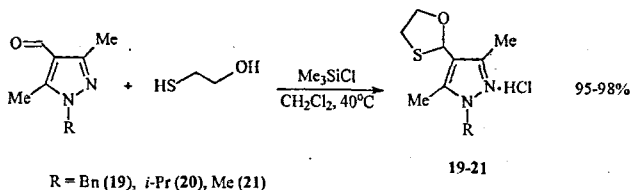
$\text{R} = \text{Me}$  (7, 13),  $\text{Pr}$  (8, 14),  $\text{Bn}$  (9, 15),  $i\text{-Pr}$  (10, 16),  $\text{All}$  (11, 17),  $4\text{-NO}_2\text{-C}_6\text{H}_4$  (12, 18)

В то же время, реакция эквимольных количеств альдегидов 9, 10 и 2-меркаптоэтанола в оптимальных условиях синтеза нитрофенил оксатиоланов неожиданно приводит к образованию смеси гидрохлоридов бис(2-гидроксиэтил)дитиоацетала 15, 16 и соответствующего 4-(1,3-оксатиолан-2-ил)пиразола 19, 20 в соотношении 3-5:1 (ЯМР  $^1\text{H}$ ) (Схема 3).



Таким образом, в отличие от нитробензальдегидов, образующих с хорошей селективностью арил-1,3-оксатиоланы при взаимодействии с эквимольным количеством 2-меркаптоэтанола без нагревания, реакция пиразолкарбальдегидов в аналогичных условиях осуществляется с преимущественным образованием дитиоацеталей 15, 16, аналогично его взаимодействию с двукратным количеством меркаптоэтанола. Данный факт свидетельствует о большей склонности карбальдегидной группы 4-формилпиразолов к взаимодействию с тиольным фрагментом меркаптоспирта в соответствии с принципом жестких и мягких кислот и оснований (ЖМКО) в присутствии триметилхлорсилана. Солеобразование с выделившимся  $\text{HCl}$ , по-видимому, также способствует стабилизации бис(2-гидроксиэтил)дитиоацеталей.

Схема 4



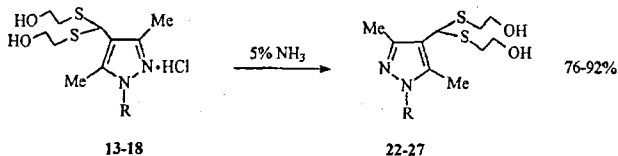
2-(Пиразол-4-ил)-1,3-оксатиоланы в виде гидрохлоридов 19-21 получены с количественным выходом при нагревании соответствующего пиразолкарбальдегида с



эквимольным количеством меркаптоэтанола в хлористом метиле в присутствии 4-х кратного мольного избытка триметилхлорсилана (Схема 4).

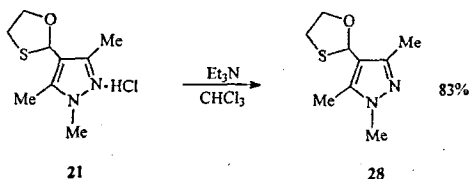
Гидрохлориды **13-18** переходят в свободные основания – 4-[бис(2-гидроксиэтилсульфанил)метил]пиразолы **22-27** при обработке 5%-ным водным раствором аммиака (Схема 5), либо раствором триэтиламина в хлороформе (в случае гидрохлорида **21**) (Схема 6).

Схема 5



R = Me (**13**, **22**), Pr (**14**, **23**), Bn (**15**, **24**), *i*-Pr (**16**, **25**), All (**17**, **26**), 4-NO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**18**, **27**)

Схема 6



В нейтральной молекуле пропилазамещённого пиразола **23** химические сдвиги в спектре ЯМР <sup>15</sup>N равны –177.5 (N-1) и –110.7 (N-2) м. д. Протонирование приводит к значительному сильнополюльному сдвигу на 70 м. д. атома N-2 и относительно небольшому экранированию на 10 м. д. атома N-1. Наличие широкой полосы колебаний NH<sup>+</sup> в ИК спектрах при 2500–2800 см<sup>-1</sup> также указывает на протонирование атома N-2 гетероцикла.

Таким образом, нами впервые найдены мягкие и доступные условия получения бис(2-гидроксиэтил)дитиоацеталей пиразолкарбальдегидов и 2-(пиразол-4-ил)-1,3-оксатиоланов, а также их водорастворимых гидрохлоридов. Пиразолы являются важными строительными блоками в синтезе современных фармацевтических препаратов, обладающих болеутоляющим, противовоспалительным, антибактериальным, антидепрессантным и др. действием, инсектоакарицидов, красителей, люминофоров, лигандов и, несомненно, найденные условия получения их водорастворимых производных имеют особую практическую значимость.

### 3. Квантовохимическое исследование механизмов взаимодействия 1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-карбальдегида с 2-меркаптоэтанолом

С целью более полного выявления основных особенностей в механизмах формирования бисдитиоацетальных и 1,3-оксатиолановых структур методом квантовой химии (MP2/6-311+G\*\*//B3LYP/6-31+G\*\*) исследованы конкурентные реакционные каналы формирования пиразолил-1,3-оксатиолана и бис(2-

\* Исследования выполнены совместно с к.х.н. В.А. Шагун

гидроксиэтил)дитиоацетата в процессе взаимодействия 1,3,5-триметил-1*H*-пирозол-4-карбальдегида с 2-меркаптоэтанолом.

В качестве реагента 2-меркаптоэтанол потенциально способен взаимодействовать с 1,3,5-триметил-1*H*-пирозол-4-карбальдегидом (I) как в мономерном виде, так и димерном состоянии. Согласно расчетам, кинетически контролируемое формирование бис(2-гидроксиэтил)дитиоацетата (IV) связано с концентрационным наличием в реакционной среде димерных образований 2-меркаптоэтанолоа (D). Постепенное взаимодействие карбальдегида (I) с молекулами меркаптоэтанолоа (II) приводит к предпочтительному формированию 2-(пирозол-4-ил)-1,3-оксатиолоновых структур (III). Термодинамические и кинетические характеристики этих процессов приведены на рис. 1.

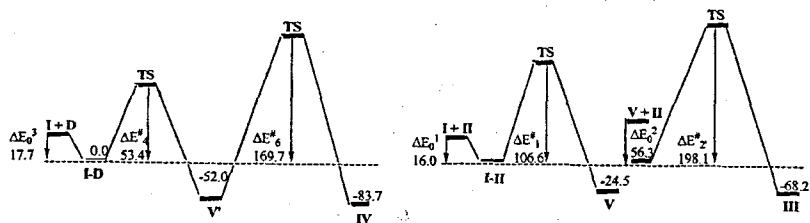


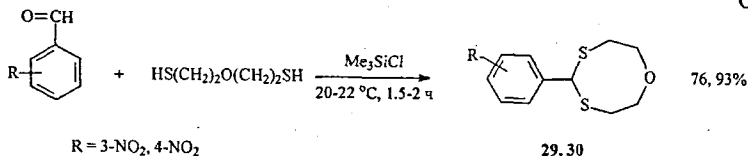
Рис. 1. Схематическое представление энергетического профиля формирования структур III и IV, по данным MP2/6-311++G\*\*//B3LYP/6-31+G\*\*. Значения  $\Delta E_0$  и  $\Delta E^*$  даны в кДж/моль.

Таким образом, при реакции пирозолкарбальдегида (I) с димером 2-меркаптоэтанолоа предпочтительно образование дитиоацетата (IV), тогда как образование 1,3-оксатиолоана (III) энергетически более выгодно при реакции (I) с мономерной формой 2-меркаптоэтанолоа.

Следовательно, одним из основных факторов, способным оказывать влияние на выбор реакционного канала при взаимодействии 4-пирозолкарбальдегида с 2-меркаптоэтанолом, является наличие в реакционной смеси димерных образований меркаптоэтанолоа. Вследствие этого при заданном соотношении реагентов разбавление реакционных смесей или нагревание будет способствовать традиционному протеканию реакций, что было подтверждено экспериментом.

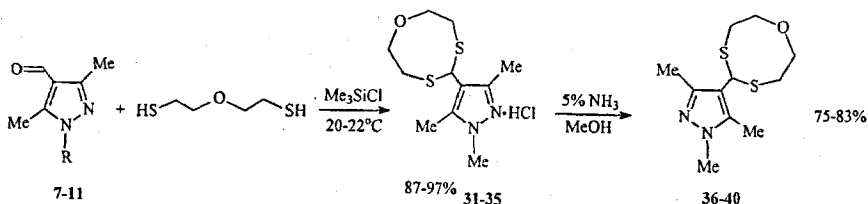
#### 4. Синтез арил- и гетарил-1,4,6-оксидитиоканов

С целью разработки как способов получения макроциклов, так и для приемов защиты карбонильной группы мы изучили реакцию арен- и гетаренкарбальдегидов с 2,2'-димеркаптоэтиловым эфиром, представителем 1,5-дитиолов. Исследуемые реакции нитробензальдегидов с 2,2'-димеркаптоэтиловым эфиром осуществляли в среде 4-х кратного избытка  $\text{Me}_3\text{SiCl}$ . Установлено, что процесс протекает с образованием неизвестных ранее 5-(4-нитрофенил)- и 5-(3-нитрофенил)-1,4,6-оксидитиоканов 29, 30 (выход 76, 93%) (Схема 7).



В аналогичных условиях пиразолкарбальдегиды 7-11 реагируют с 2,2'-димеркаптоэтиловым эфиром с селективным образованием гидрохлоридов ранее неизвестной пиразолил-1,4,6-оксатидиоановой системы 31-35 (выход 87-97%), которые при обработке метанольных растворов 5%-ным раствором аммиака превращаются в свободные основания (Схема 8).

Схема 8



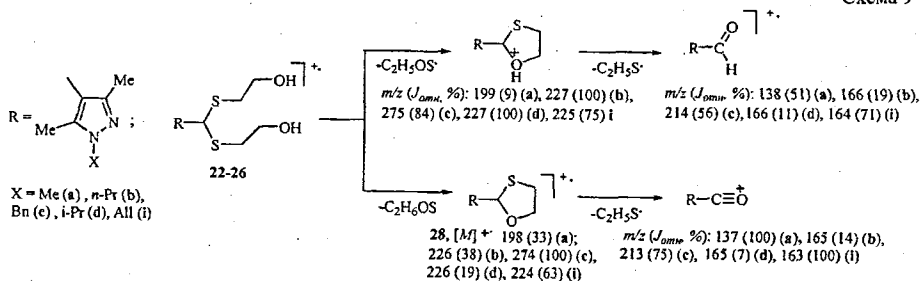
R = Me (7, 31), Pr (8, 32), Bn (9, 33), *i*-Pr (10, 34), All (11, 35)

Таким образом, разработаны удобные препаративные методы синтеза ранее неизвестных 2-(пиразол-4-ил)-1,4,6-оксатидиоанов. Полученные соединения являются потенциальными биологически активными веществами и представляют интерес в качестве прекурсоров и реагентов для конструирования сложных полифункциональных структур.

### 5. Основные закономерности фрагментации дитио- и оксатидиоацеталей пиразолкарбальдегидов при электронной и химической ионизации†

Для выявления аналитических ионов, позволяющих проводить надежную масс-спектрометрическую идентификацию, впервые изучено поведение ранее неизвестных пиразолилзамещенных бис(2-гидроксиэтил)дитиоацеталей 22-26, 1,3-оксатиолана 28 и 1,4,6-оксатидиоанов 36-40 при электронной (ЭИ) и химической ионизации (ХИПИ).

Схема 9

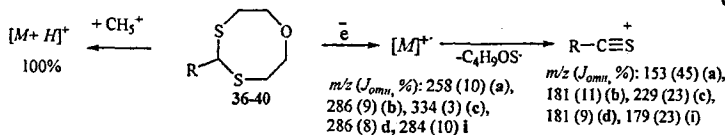


Образующийся молекулярный ион бис(2-гидроксиэтил)дитиоацеталей 22-26 в момент ионизации электронами распадается с разрывом связи C<sub>α</sub>-S<sub>β</sub>. Основное направление фрагментации, обусловленное элиминированием радикала C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>S<sup>•</sup> или молекулы C<sub>2</sub>H<sub>6</sub>OS, приводит к образованию катон-радикала соответствующего 1,3-

† Исследование выполнено совместно с к.х.н. Л.В. Клыба, к.х.н. Е.Р. Санжесовой.

оксатиолана или его протонированной молекулы. Масс-спектры ЭИ (прямой ввод) синтезированных соединений **22** и **28** совпадают (Схема 9).

В спектрах ЭИ 1,4,6-оксидитиоканов **36-40** присутствуют пики молекулярных ионов незначительной интенсивности, распад которых связан с расщеплением насыщенного гетероциклического кольца и элиминированием радикала  $C_4H_9OS^{\bullet}$  (Схема 10).

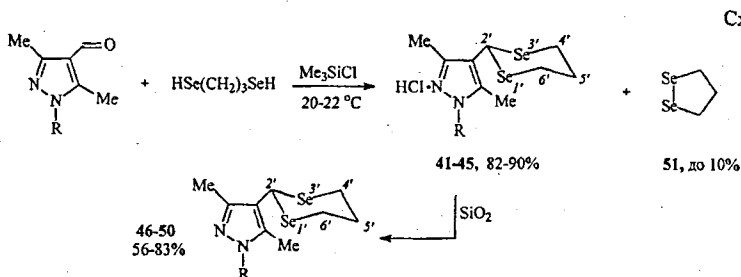


Основные направления фрагментации молекулярных ионов исследуемых ацеталей в условиях ЭИ и химической ионизации метаном (ХИПИ) совпадают. Однако, в отличие от масс-спектров ХИПИ ацеталей **22-26**, в спектрах ХИПИ соединений **36-40** наблюдаются максимальные по интенсивности пики протонированного молекулярного иона, дальнейший распад которого происходит с выбросом радикала  $C_4H_9OS^{\bullet}$  и образованием нечетноэлектронного иона тиоальдегида пиразола, что нетипично для химической ионизации. Дальнейшая фрагментация последнего протекает согласно закономерностям, установленным для пятичленных гетероароматических структур.

## 6. Селеноацетализация 4-формилзамещенных пиразолов в присутствии триметилхлорсилана

Реакции формилпиразолов с Se,Se-бинуклеофилами до настоящей работы не были изучены.

Нами установлено, что взаимодействие пропан-1,3-диселенола с пиразол-4-карбальдегидами в 4-6 кратном избытке  $Me_3SiCl$  при комнатной температуре (5-10 мин) приводит к новым гетероциклическим соединениям – 4-(1,3-диселенан-2-ил)-пиразолам, образующимся в виде гидрохлоридов **41-45** (выход 82-90%) (Схема 11).



R = Bn (**41, 46**), All (**42, 47**), Me (**48**), Pr (**49**), *t*-Pr (**50**)

При этом в процессе не наблюдалось образования как открытоцепных бис(3-селанилпропил)диселеноацеталей, так и продукта присоединения бисселенола к аллильной группе пиразолкарбальдегида **42**.

На примере 1-бензил-3,5-диметилпиразол-4-карбальдегида **9** показано, что использование растворителя ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) практически не влияет на выход диселенана **41**, (табл. 3, пример 2,4). Уменьшение количества  $\text{Me}_3\text{SiCl}$  до эквивольного приводит к снижению выхода целевого 1,3-диселенана **41** до 69%.

Таблица 3. Оптимизация условий реакции Se,Se-ацетализации 1-бензил-3,5-диметил-1H-пиразол-4-карбальдегида и пропан-1,3-диселенола в присутствии  $\text{Me}_3\text{SiCl}$

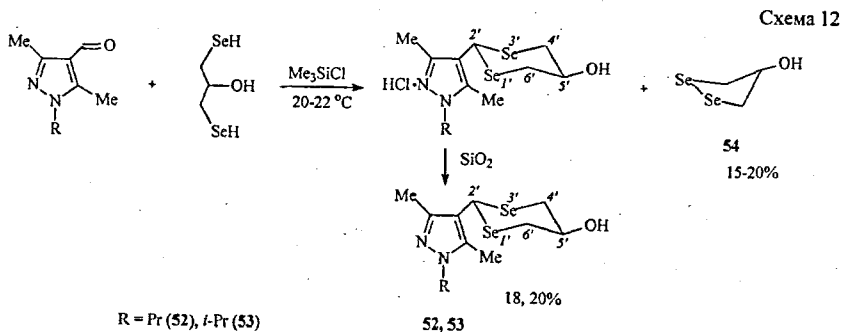
№ опыта	Соотношение альдегид: диселенол: $\text{Me}_3\text{SiCl}$ (моль)	Растворитель	Выход <b>41</b> , % <sup>a,b,c</sup>
1.	1:1:6	—	87
2.	1:1:4	—	86
3.	1:1:1	—	69
4.	1:1:4	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	88

Примечание: <sup>a</sup> Выход в расчете на выделенный чистый продукт; <sup>b</sup> Время реакции 5 мин; <sup>c</sup> Т комн.

В реакционных смесях, помимо соединений **41-45**, в качестве побочного продукта идентифицирован и выделен 1,2-диселенолан **51** (до 10%), образование которого обусловлено окислением исходного диселенола. Гидрохлориды при очистке методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюент  $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}=95:5$ ) переходят в свободные основания - 2-(пиразол-4-ил)-1,3-диселенаны **46-50**.

Введение функциональной OH группы в пропан-1,3-диселенол расширяет возможности гетероциклизации с участием различных функциональных групп и может привести к получению соответствующих диселенанов или оксаселенанов.

Мы установили, что взаимодействие пиразол-4-карбальдегидов **8**, **10** с 1,3-диселанил-2-пропанолом в оптимальных условиях синтеза 1,3-диселенанов приводит к образованию 2-(пиразол-4-ил)-5-гидрокси-1,3-диселенанов **52**, **53**, но с существенно меньшей селективностью. Наряду с целевыми гидрохлоридами идентифицирован 1,2-диселенолан-4-ол **54** (выход 15-20%) – продукт окисления 1,3-диселанил-2-пропанола (Схема 12).



Понижение температуры реакции до  $-15\text{ }^\circ\text{C}$  и варьирование мольного избытка  $\text{Me}_3\text{SiCl}$  от 8 до 0.5 эквивалентов не привело к увеличению выхода соединений **52**, **53**. Меньшая селективность процесса и более низкие выходы диселенанов **52**, **53** обусловлены, по-видимому, не только протеканием конкурирующей реакции

окисления диселенола в диселенолан **54**, но и связаны со стерическими и электронными эффектами в 1,3-диселанил-2-пропанол, вызванными влиянием OH-группы.

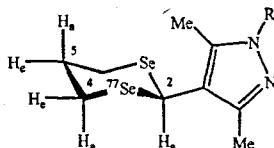
1,3-Диселеноновый фрагмент соединений **46-50** по данным спектроскопии ЯМР  $^1\text{H}$  представляет собой спектр шестичленного цикла в конформации кресла (с экваториальной ориентацией пиразольного заместителя). В двумерных корреляционных спектрах HMBC-гр ( $^{77}\text{Se}-^1\text{H}$ ) наблюдаются кросс-пики экваториальных протонов у 4 (6) – и 5-углеродов с атомами Se.

Наибольшее значение KCCB (~30 Гц) относится к  $^2J(\text{Se}-\text{H}_{4(6)})$ , а наименьшее значение константы – к  $^3J(\text{Se}-\text{H}_5)$ . Отсутствие спин-спинового взаимодействия атома Se с  $\text{C}_2-\text{H}_5$ , а также исчезновение меньшей KCCB (~10 Гц) при замене экваториального протона у атома  $\text{C}_5$  на OH-группу (соединение **53**), свидетельствует о взаимодействии атома Se с экваториальными протонами цикла.

Таблица 4. Экспериментальные значения констант спин-спинового взаимодействия  $^{77}\text{Se}-^1\text{H}$  (Гц) 2-пиразолил-1,3-диселенонов (**46-50**) ( $\text{CDCl}_3$ , 25 °C), измеренные по двумерным корреляционным спектрам HMBC ( $^{77}\text{Se}-^1\text{H}$ )

Соединение	$^2J(\text{Se}, \text{H}_{2a})$	$^2J(\text{Se}, \text{H}_{4a})$	$^2J(\text{Se}, \text{H}_{4e})$	$^3J(\text{Se}, \text{H}_{5a})$	$^3J(\text{Se}, \text{H}_{5e})$
<b>46</b>	2.1	1.3	30.5	3.6	11.1
<b>47</b>	2.5	1.4	30.7	2.9	10.8
<b>48</b>	2.0	1.1	31.1	3.2	9.7
<b>49</b>	2.2	0.8	30.9	3.0	10.9
<b>50</b>	2.1	1.0	31.0	3.1	10.7

Из табл. 4 видно, что во всех исследованных соединениях геминальные взаимодействия, включающие экваториальный протон C-4,  $^2J(\text{Se}, \text{H}_{4e})$  равны 30-31 Гц, в то время как взаимодействия, включающие аксиальные протоны при C-2 или C-4,  $^2J(\text{Se}, \text{H}_{2a})$  и  $^2J(\text{Se}, \text{H}_{4a})$ , намного меньше и равны 1-2 Гц. Тот же эффект наблюдается для констант спин-спинового взаимодействия вицинальных  $^{77}\text{Se}-^1\text{H}$ : для экваториального протона C-5 константы  $^3J(\text{Se}, \text{H}_{5e})$  равны 10-11 Гц, а для аксиального протона в C-5 положении константы  $^3J(\text{Se}, \text{H}_{5a})$  значительно меньше и равны примерно 2-3 Гц.



R = Bn (**46**), All (**47**), Me (**48**), Pr (**49**), i-Pr (**50**)

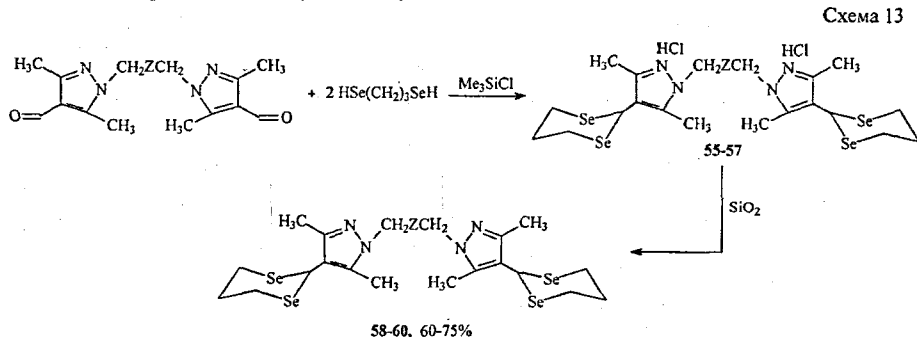
Полученные экспериментальные данные хорошо согласуются с квантовохимическими расчетами, выполненными методом поляризационного пропагатора второго порядка (SOPPA) геминальных и вицинальных  $^{77}\text{Se}-^1\text{H}$  KCCB $^\ddagger$ . Получены зависимости значения констант от величины двугранного угла. Установлено, что для всех исследуемых соединений основным фактором, регулирующим стереохимическое поведение геминальных констант относительно

$^\ddagger$  Исследование выполнено совместно с д.х.н., проф. Л.Б. Кривдиным, к.х.н. Ю.Ю. Русаковым.

двугранного угла, является ориентационный эффект неподеленной электронной пары атома селена. Стереохимическое поведение vicинальных констант отвечает классическому уравнению Карплуса. Это объясняет резкое различие обоих типов констант, включающих аксиальные и экваториальные протоны в 1,3-диселеноановой и 1,2-диселенолановой структурах.

### 7. Синтез биспирозолил-1,3-диселеноановых систем

Общность процесса формирования 1,3-диселеноанов под действием избытка  $\text{Me}_3\text{SiCl}$  продемонстрирована нами на примере реакций 1,1'-линейно связанных биспирозолкарбальдегидов с пропан-1,3-диселенолом при комнатной температуре и соотношении реагентов 1:2 (Схема 13).



$Z = \text{C}_6\text{H}_4$  (55, 58),  $\text{C}_4\text{H}_8$  (56, 59),  $\text{CH}_2\text{OCH}_2$  (57, 60)

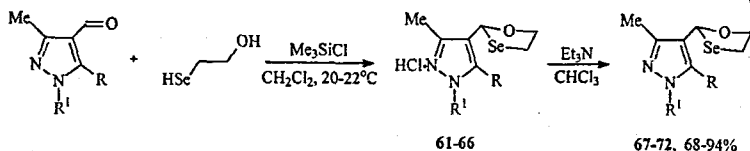
Синтезированные дигидрохлориды биспирозолил-1,3-диселеноановых систем **55-57** аналогично гидрохлоридам **41-45** при очистке методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюент  $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}=95:5$ ) переходят в соответствующие свободные основания **58-60** (выход 60-75%).

Таким образом, разработаны удобные препаративные методы синтеза ранее неизвестных полициклических бис[2-(пирозол-4-ил)-1,3-диселеноанов], являющихся потенциальными биологически активными веществами, прекурсорами и реагентами для конструирования сложных полифункциональных структур.

### 8. Реакции 4-пирозолкарбальдегидов с 2-селеноэтанолом

Подобно сернистым аналогам, пятичленное оксаселенолановое кольцо входит в состав нуклеозидных аналогов, обладающих антивирусной активностью в отношении гепатита В и ВИЧ-инфекции. Однако известно крайне ограниченное число производных 1,3-оксаселеноланов, что обусловлено тем, что синтетические подходы к ним трудоемки, многостадийны и часто ограничены доступностью и устойчивостью исходных селенолов.

Мы установили, что в отличие от 2-меркаптоэтанола, 2-селеноэтанол реагирует с альдегидами пирозольного ряда при комнатной температуре (1 ч.) с образованием гидрохлоридов 1,3-оксаселеноланов **61-66** в качестве единственных продуктов (Схема 14).



R = Me, R<sup>1</sup> = Bn (61, 67), Me (62, 68), Pr (63, 69), *i*-Pr (64, 70), All (65, 71),  
R = Cl, R<sup>1</sup> = Ph (66, 72)

Использование в реакции двойного мольного избытка селеноспирта, по аналогии с 2-меркаптоэтанолом, не привело к образованию открытоцепных бис(2-гидроксиэтил)диселеноацеталей. Различие в протекании реакций селеноэтанола и меркаптоэтанола с формилпиразолами обусловлено, по-видимому, стерическим эффектом, возникающим за счет наличия более объемного атома селена по сравнению с атомом серы.

Гидрохлориды 61-66 крайне неустойчивы и под действием влаги воздуха подвергаются гидролизу с образованием исходных соединений. Дегидрохлорирование соединений 61-66 путем добавления раствора триэтиламина в хлороформе позволяет получить труднодоступные 1,3-оксаселеноланы 67-72 с выходами 68-94%.

### 9. Исследование реакции пиразолкарбальдегидов с 2-аминоэтанолом

С целью разработки путей синтеза новых гетероциклических систем на основе пиразола, нами впервые изучена реакция формилпиразолов с представителем N,O-бинуклеофилов – 2-аминоэтанолом. Показано, что в условиях, оптимальных для синтеза бис(2-гидроксиэтил)дитиоацеталей или 1,3-оксатиололанов из пиразолкарбальдегидов и 2-меркаптоэтанола (20-22 °С, 4-х кратный избыток триметилхлорсилана), и при повышении температуры до 55-60 °С, пиразолкарбальдегид 11 с 2-аминоэтанолом не реагирует, несмотря на варьирование температурного режима.

В отсутствие Me<sub>3</sub>SiCl при нагревании раствора 4-(1-аллил-3,5-диметил-1H-пиразолил)карбальдегида и 2-аминоэтанола в хлористом метиле был получен соответствующий азометин 73 (Схема 15).

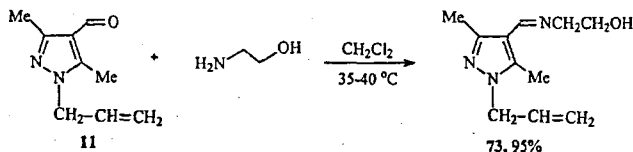


Схема 15

Отличие в протекании реакций формилпиразолов с 2-аминоэтанолом, по сравнению с 2-меркаптоэтанолом, связано, по-видимому, с дезактивирующим действием триметилхлорсилана на 2-аминоэтанол.

### Выводы

1. Систематически изучены реакции тио- и селеноацетализации пиразолилкарбальдегидов в присутствии алкилхлорсиланов, разработаны



- избирательные методы получения гидрохлоридов открытоцепных дитиоацеталей, бициклических пиразолилксатиолонов, -дитиоканов, -диселенанов, -оксаселеноланов. Для всех синтезированных гидрохлоридов найдены условия получения свободных оснований.
2. На модельном ряде соединений – *o*-, *m*- и *p*-нитробензальдегидах – изучена ацетализация меркаптоэтанолом в присутствии триметилхлор-, диметилдихлор- и метилтрихлорсилана в зависимости от растворителя, соотношения реагентов, температуры, катализаторов. Получены первые примеры синтеза бис(2-гидроксиэтил)дитиоацеталей из нитробензальдегидов. Разработаны условия хемоселективного образования соответствующих арилоксатиолонов.
    - Установлено, что селективность образования 1,3-оксатиолонов или бис(2-гидроксиэтил)дитиоацеталей из нитробензальдегидов в присутствии  $\text{Me}_3\text{SiCl}$  определяется преимущественно соотношением реагентов.
    - Показано, что все исследуемые хлорсиланы (триметил-, диметил- и метил-) катализируют процесс конденсации альдегидов с меркаптоспиртом, но при этом селективность в случае реакции с диметилдихлорсиланом и метилтрихлорсиланом либо понижается, либо зависит от присутствия растворителя.
  3. Впервые найдены мягкие и доступные условия получения ранее неизвестных устойчивых водорастворимых гидрохлоридов бис(2-гидроксиэтил)дитиоацеталей из пиразолкарбальдегидов и 2-меркаптоэтанола под действием триметилхлорсилана. Оптимизированы условия хемоселективного синтеза гидрохлоридов 1,3-оксатиолонов пиразольного ряда. Методом квантовой химии  $\text{MP2/6-311+G**//B3LYP/6-31+G**}$  выявлены конкурентные реакционные каналы формирования пиразолил-1,3-оксатиолана и/или бис(2-гидроксиэтил)дитиоацетала в этих реакциях.
  4. Впервые реализован эффективный метод синтеза 1,4,6-оксидитиоканов на основе реакции нитробензальдегидов и пиразолкарбальдегидов с 2,2'-димеркаптоэтиловым эфиром в присутствии триметилхлорсилана.
  5. Разработан хемоселективный метод получения гидрохлоридов 2-(пиразол-4-ил)-1,3-диселенанов и -1,3-оксаселеноланов реакцией серии 4-формилпиразолов с различными заместителями в положениях 1,3,5 с диселенолами и селеноспиртом.
  6. Реакцией 1,1'-линейносвязанных биспиразолкарбальдегидов с пропан-1,3-диселенолом получены ранее неизвестные дигидрохлориды полигетероциклических ансамблей, содержащие два диселеноновых фрагмента.

**Основные результаты работы изложены в следующих публикациях:**

1. Паперная Л.К., Шатрова А.А., Албанов А.И., Левковская Г.Г. Первый пример синтеза бис(2-гидроксиэтил)дитиоацеталей из нитробензальдегидов и меркаптоэтанола в присутствии метилхлорсилана // ЖОРХ – 2011. – Т. 47, вып. 2. – С. 305-306.
2. Паперная Л.К., Шатрова А.А., Албанов А.И., Рудякова Е.В., Левковская Г.Г. Неожиданное образование гидрохлоридов дитиоацеталей пиразолкарбальдегидов // ЖОРХ – 2011. – Т. 47, вып. 3. – С. 467-468.

3. Паперная Л.К., Шатрова А.А., Албанов А.И., Рудякова Е.В., Левковская Г.Г. Синтез и свойства гидрохлоридов бис(2-гидроксиэтил)дитиоацеталей пиразолкарбальдегидов // ХГС. – 2011. – Т. 47, № 11. – С. 1681-1691.
4. Клыба Л.В., Паперная Л.К., Санжеева Е.Р., Шатрова А.А., Рудякова Е.В., Левковская Г.Г. Основные закономерности фрагментации дитио- и оксатиоацеталей пиразолкарбальдегидов при электронной и химической ионизации // ЖОрХ. – 2011. – Т. 47, вып. 12. – С. 1813-1822.
5. Rusakov Yu.Yu., Krivdin L.B., Papernaya L.K., Shatrova A.A. Stereochemical behavior of  $^{77}\text{Se}$ - $^1\text{H}$  spin-spin coupling constants in pyrazolyl-1,3-diselenanes and 1,2-diselenolane // Magn. Reson. Chem. – 2012. – Vol. 50. – P. 169-173.
6. Papernaya L.K., Shatrova A.A., Albanov A.I., Klyba L.V., Levkovskaya G.G. Nitroaromatic bis(hydroxyethyl)dithioacetals and oxathioacetals using 2-mercaptoethanol in the presence of chlorosilanes // Arkivoc. – 2012. – Vol. vi. – P. 173-184.
7. Паперная Л.К., Шатрова А.А., Леванова Е.П., Албанов А.И., Рудякова Е.В., Левковская Г.Г. Синтез первого представителя 2-пиразолил-1,3-диселеноанов – 4-(1,3-диселеноан-2-ил)-3,5-диметил-1-проп-2-ен-1-ил-1H-пиразола // ЖОрХ. – 2012. – Т. 48, вып. 9. – С. 1259-1260.
8. Шагун В.А., Шатрова А.А., Паперная Л.К., Левковская Г.Г. Квантово-химическое исследование механизмов взаимодействия 1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-карбальдегида с 2-меркаптоэтанолом // ЖОрХ. – 2013. – Т. 49, вып. 2. – С. 284-289.
9. Паперная Л.К., Шатрова А.А., Клыба Л.В., Жанчипова Е.Р. Нитроароматические дитиоацетали и оксатиоацетали из 2-меркаптоэтанола: синтез и масс-спектрометрическое исследование // III Международная конференция «Химия гетероциклических соединений» – Тезисы докл. – Москва, 2010. – С. 157.
10. Паперная Л.К., Шатрова А.А. Закономерности формирования 5-8 членных гетероциклических структур при ацетализации арен- и гетаренкарбальдегидов. В кн. Химия и биологическая активность синтетических и природных соединений, «Современные аспекты химии гетероциклов». Материалы международной конференции. Под ред. д.х.н., академика РАЕН В.Г. Карцева. ICSPS press. – Москва, 2010. – С. 449-450.
11. Шатрова А.А., Санжеева Е.Р., Клыба Л.В., Паперная Л.К. Основные закономерности фрагментации дитио- и оксатиоацеталей пиразолкарбальдегидов при электронной и химической ионизации // IV Всероссийская конференция с международным участием «Масс-спектрометрия и ее прикладные проблемы». – Тезисы докл. – Москва, 2011. – С.120.
12. Krivdin L.B., Rusakov Yu.Yu., Papernaya L.K., Shatrova A.A. Stereochemical behavior of  $^{77}\text{Se}$ - $^1\text{H}$  spin-spin coupling constants in pyrazolyl-1,3-diselenanes and 1,2-diselenolane // 53rd Experimental NMR Conf. – Abs. – Miami, 2012. – P. 79.
13. Шатрова А.А., Паперная Л.К. Направленный синтез полигетероциклических структур из формилзамещенных гетероаренов при иницировании триметилхлорсиланом // XV Молодежная школа-конференция по органической химии. – Тезисы докл. – Уфа, 2012. – С. 82-83.

Подписано в печать 12.04.13. Формат 60x80/ 1/16

Бумага писчая белая. Печать RISO. Условно печ.л. 1.6

Отпечатанно в типографии ИЗК СО РАН

Тираж 100 экз.

Заказ № 900.