

СИНТЕЗ И РЕАКЦИЯ ГЕТЕРОЦИКЛИЗАЦИИ ТРИБЕНЗИЛБЕНЗОЛСУЛЬФОНИМИНОХЛОРИДА С РАЗЛИЧНЫМИ ПОЛЯРОФИЛАМИ

© 2023 г. А. А. Махмудова*

Азербайджанский государственный педагогический университет, Азербайджан, 1000 Баку, ул. Гаджибейли, 68
*e-mail: iradam@rambler.ru

Поступила в редакцию 12.07.2022 г.

После доработки 23.07.2022 г.

Принята к публикации 26.07.2022 г.

Разработан новый способ получения многофункциональных пиразолов реакцией 1,3-диполярного при соединении трибензилсульфонилимино хлорида к полярофилам. Имин получен взаимодействием трибензиламина с *N*-хлорбензолсульфамидом (хлорамин-Б). Проведенное исследование показало, что активизация метиленовых групп трибензиламина при помощи электроноакцепторной сульфамидной группы и ароматического ядра приводит к увеличению скорости реакции циклизации.

Ключевые слова: пиразол, пиридазин, сульфамид, трибензиламин, трибензилсульфонил-иминохлорид, полярофил, хлорамин-Б

DOI: 10.31857/S0514749223040134, **EDN:** ATCYFN

ВВЕДЕНИЕ

Пиразол содержащие сульфамиды обладают различными видами биологической активности. Так, 3,2,1-бензоксоконденсированные бициклические сульфонамидопиразолы могут применяться в качестве мощных селективных и эффективных ингибиторов γ -секретазы [1]. Другие функциональнозамещенные пиразолы обладают анальгетическим действием и могут применяться при воспалении [2]. Сульфамиды, содержащие карбамидный фрагмент и пиразоловый гетероцикл, проявили высокую противодиабетическую активность [3].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Основным методом синтеза пиразолов является гетероциклизация функционально замещенных гидразинов с 1,3-полярофилами [4, 5].

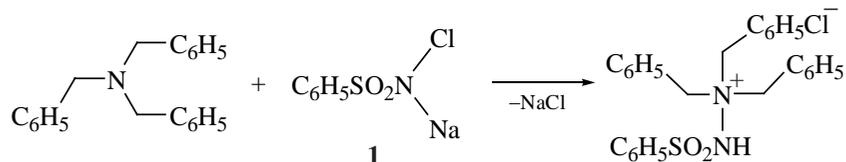
Для синтеза производных диазолсульфонамида [6] проведена трехкомпонентная реакция ацилгидразина, изоцианата и сульфонилхлорида в присутствии фосфазина.

При проведении реакции гетероциклизации и толилизацианата с 2-(4-*R*-бензоилметил)-3-(фуран-2-ил) акрилгидразидом были получены пиразолы [7]. В этой реакции сульфамидный фрагмент не участвует.

2-Аминофенил-1*H*-пиразол использован в качестве отщепляемой бидентантной направляющей группы для медь-инициируемого аэробного окислительного амидирования $C(sp^2-H)$ связи [8]. Однако синтез гетарилсульфамидов, содержащих разнообразные гетероциклы и полигетероциклические соединения, реакцией четвертичных аммониевых солей с полярофилами исследован недостаточно. Разработаны методы синтеза пиридин-*N*-иминов, полученных реакцией пиридина с гидразинсульфонатом [9], аминокислотами [10]. Разработан новый метод синтеза *N*-иминов [11]. Пиридин-*N*-имины также получены реакцией пиридина с *N*-монохлораминами [12].

Исследована реакция гетероциклизации пиридин-*N*-имина с производными алкенов и алкинов [13, 14]. Пиридин-*N*-имины легко циклизуются

Схема 1



даже с диполярфилами, образуя пиразолопиридину [15–18].

В литературе нами не найдены данные по синтезу *N*-иминов с использованием других третичных аминов и их свойствах в реакциях диполярного присоединения.

Нами исследована реакция присоединения трибензиламина к хлорамину-Б (схема 1) [19].

Под влиянием электрооакцепторного сульфамидного фрагмента протоны метиленовых групп бензила активизируются и в присутствии щелочи в протонном растворителе синхронно гетероциклизуются с полярфилами. Образование пиразольного или пиридазинового гетероцикла зависит от состава и структуры полярфилов.

При взаимодействии трибензиламинобензолсульфонилиминохлорида (**1**) с полярфилами образуются пиразолы (схема 2).

Вероятно, в реакции имина **1** с хлорсодержащими полярфилами, такими как 1,2-дихлор-3-бензолсульфамидпропан (**2**), 2-бромпропионовая кислота (**3**), 1-хлор-2,3-дигидроксипропан (**4**) и хлорацетонитрил, гетероциклизация начинается с замещения галоида водородом сульфамидного фрагмента с последующей циклизацией через метиленовую группу бензила.

В ПМР спектрах *N'*-метилфенил-2-*N''*-фенилсульфамид-3-метил-4-оксо-5-фенилпиразола в растворе ДМСО, протоны метильных групп

проявляются в области 2.00 м.д. протоны CH₂-N, 2H находятся в области 3.90 м.д., а протоны 3 ароматических колец проявляются вместе в области 7.20–7.39 м.д. Интегральная интенсивность соответствует количеству протонов в молекуле.

А в случае 1-*N'*-фенилметил-2-*N''*-фенилсульфонилиамид-4-метиленфенилсульфамид-5-фенилпиразола, в ПМР спектрах протоны метиленовой группы пиразола в виде синглета находятся в области 1.50 м.д., 2CH протоны пиразола в виде дуплета находятся в области 2.95 м.д. Протоны CH₂-N под действием электрооакцепторного сульфамидного фрагмента попадают в более слабую область – 3.60 м.д. рядом с пиком ДМСО. Водород N–H в виде дуплета проявляется при 5.20 м.д. Протоны 4 фенильных групп проявляются совместно в области 7.20–7.70 м.д.

Несмотря на 1,3-диполярность ацетилацетона, реакция гетероциклизации проходит с образованием пятичленного цикла. Вероятно, сначала в присутствии щелочи образуется карбанион. С участием водорода сульфамидной группы отщепляется вода и происходит присоединение образовавшегося непредельного кетона к метиленовой группе бензила с замыканием цикла. В отличие от ацетилацетона, 2-пентанон-4-метил-4-окси (диацетоновый спирт) с имином образует пиридазин **7** (схема 3).

При реакции гетероциклизации трибензиламинобензолсульфанилиминохлорида (**1**) с 1-хлорме-

Схема 2

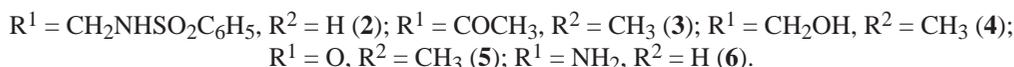
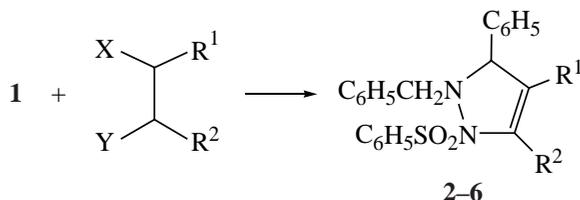


Схема 3

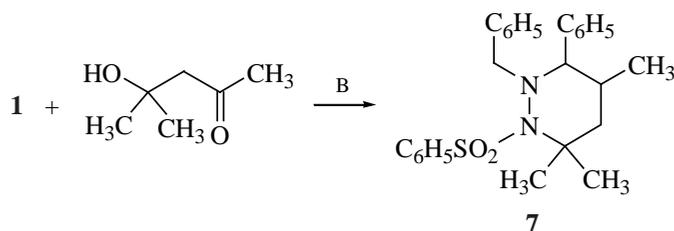
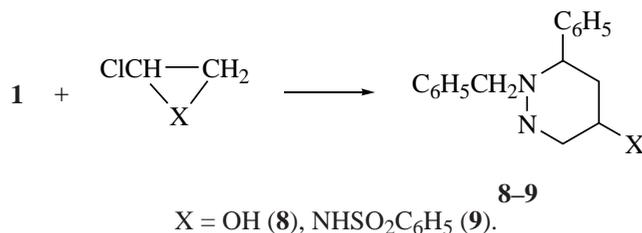


Схема 4



тилбензолсульфонилазиридином и эпихлоргидрином происходит синхронная гетероциклизация с образованием тетрагидрапиридазинов (схема 4).

В ПМР спектре 1-*N*¹-метилфенил-2-*N*²-фенилсульфамидо-4-гидрокси-6-фенилпиридазола протоны 2CH₂- и 2CH-групп проявляются совместно с ДМСО в области 3.06–3.80 м.д. Протон аминогрупп в виде дуплета находится в области 5.46 м.д. Протоны 4 ароматических колец в неразрешенном виде проявляются в области 7.02–7.56 м.д. фенилпиридазола.

Реакция имина **1** с димедоном проходит синхронно с получением бензпиразола **10** (схема 5).

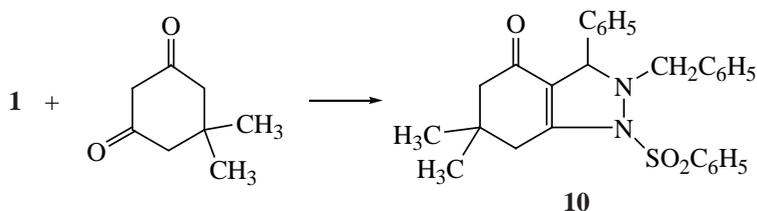
Проведенное исследование показало, что увеличение напряженности реакционного центра молекулы вследствие отталкивания сульфамидной группы и ароматического ядра приводит к увеличению скорости реакции. Создание сульфамидсодержащих активных диполярофилов дает возможность синхронного присоединения их к полярофилам по принципу [3+2] или [4+2], что позволяет легко синтезировать 5- и 6-членные гетероциклы.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры сняты на приборе «Nicolet iS-10» (США), спектры ЯМР ¹H синтезированных сульфамидов регистрировали на спектрометре Tesla-BC 567 с рабочей частотой 90 МГц. Масс-спектрометрический анализ 1-*N*¹-метилфенил-2-*N*²-фенилсульфонил-4-гидроксифенилпиридазин-4-она проводили на хромато-масс-спектрометре марки Agilent-5977 (США) с плазменно-ионизационным детектором. Величина подаваемой пробы – 1–2 л, продолжительность анализа – 30 мин. Анализ проводили в капиллярных колонках размером 50×0.25 мм, заполненных неподвижной жидкой фазой «Silikon HP-1», при программированном интервале температуры 60–300°С со скоростью 1–2 мл/мин, газ-носитель – гелий.

Трибензиламинобензолсульфонилиминохлорид (1). Смесь 28.7 г (0.1 моль) трибензиламина со 100 мл этанола подкисляли соляной кислотой до pH 5.0 и при 65–70°С прибавляли 29.4 г (0.11 моль) хлорамина-Б. Прибавляли 20 мл воды. Смесь кипятили 1–2 ч, отгоняли смесь этанол–вода

Схема 5



до половины объема, охлаждали (до 0°C) до полного осаждения кристаллов, после чего перекристаллизовывали из этанола. Выход 38.7 г (80.9%), т.пл. 85–87°C. Найдено, %: N 5.28. $C_{27}H_{27}N_2O_2S$. Вычислено, %: N 5.85.

1-N'-Фенилметил-2-N'-фенилсульфонил-амид-4-метил-фенилсульфамид-5-фенилпиразол (2) (общая методика). Растворяли 4.8 г (1 ммоль) трибензиламинобензолсульфонилиминохлорида (1) в 10–15 мл абсолютного этанола, добавляли 2.3 г 1,2-дихлор-3-N-бензолсульфонилпропана (1 ммоль) и чуть больше рассчитанного количества щелочи – 0.4 г. Реакционную массу кипятили 3–4 ч, фильтровали в горячем виде, охлаждали, осажденные кристаллы отфильтровывали и перекристаллизовывали из 85%-ного этанола. Выход 70.8%, т.пл. 115–117°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1450 (SO_2N), 1160. Найдено, %: N 7.27; S 11.37. $C_{29}H_{29}N_3O_4S_2$. Вычислено, %: N 7.68; S 11.70.

1-N'-Метилфенил-2-N''-фенилсульфамид-3-метил-4-оксо-5-фенилпиразол (3). Растворяли 4.8 г (1 ммоль) трибензиламинобензолсульфонилиминохлорида (1) в 10–15 мл абсолютного этанола, добавляли 1 ммоль или 1.5 г 2-бромпропионовой кислоты, щелочи – 0.4 г. Реакционную массу кипятили 3–4 ч, фильтровали в горячем виде, охлаждали, осажденные кристаллы отфильтровывали и перекристаллизовывали из 85%-ного этанола. Выход 74.2%, т.пл. 102–104°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1695 ($C=O$), 1451 (SO_2N), 1150. Найдено, %: N 6.79; S 7.12. $C_{25}H_{23}N_2O_3S$. Вычислено, %: N 7.68; S 11.70.

1-N'-Метилфенил-2-N''-фенилсульфамид-3-метил-4-гидроксиметил-5-фенилпиразол (4). 4.8 г (1 ммоль) трибензиламинобензолсульфонилиминохлорида (1) растворяли в 10–15 мл абсолютного этанола, добавляли 1.1 г 1-хлор-2,3-дигидропропана (1 ммоль), щелочи – 0.6 г. Реакционную массу кипятили 3–4 ч, фильтровали в горячем виде, охлаждали, осажденные кристаллы отфильтровывали и перекристаллизовывали из изопропилового спирта. Выход 69.4%, т.пл. 106–108°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3381 ($C-OH$), 1454 (SO_2N), 1120. Найдено, %: N 7.02; S 7.68. $C_{23}H_{24}N_3O_4S$. Вычислено, %: N 6.86; S 7.84.

1-N'-Метилфенил-2-N''-фенилсульфамид-3-метил-6-фенилпиразолон-4 (5) получен по общей методике, однако в качестве полярофила

брали ацетилацетона в количестве 1 г и 0.1 ммоль щелочи. Выход 71.2%, т.пл. 163–165°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1659 ($C=O$), 1453 (SO_2N), 1119. Найдено, %: N 7.23; S 7.56. $C_{23}H_{22}N_2O_3S$. Вычислено, %: N 6.90; S 7.88.

1-N'-Метилфенил-2-N''-фенилсульфамид-4-амино-5-фенилпиразол (6) получен по аналогичной методике, однако в качестве полярофила брали хлорацетонитрила (1.02 г) и чуть больше рассчитанного количества щелочи – 0.4 г. Выход 73.9%, т.пл. 82–84°C. Найдено, %: N 10.57; S 7.92. $C_{22}H_{21}N_3O_2S$. Вычислено, %: N 10.74; S 8.18.

1-N'-Метил-фенил-2-N'-фенилсульфамид-3,3,4-триметил-6-фенилпиридазол (7). Методика синтеза аналогична способу получения пиразолов. Однако, в качестве полярофила брали (диацетонный спирт) и чуть больше рассчитанного количества щелочи NaOH 0.44 г (1.1 ммоль). Выход 59.8%, т.пл. 185–187°C. Найдено, %: N 6.69; S 7.87. $C_{26}H_{28}N_2O_2S$. Вычислено, %: N 6.48; S 7.41.

1-N'-Метил-фенил-2-N''-фенилсульфамид-4-гидрокси-6-фенилпиридазол (8) получен по аналогичной методике, однако вместо 4-метил-4-оксипентанон-2 брали эпихлоргидрин и 0.44 г NaOH (1.1 ммоль). Выход 67.9%, т.пл. 113–115°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3392 ($C-OH$), 1461 (SO_2N), 1156. Найдено, %: N 7.29; S 11.46. $C_{23}H_{23}N_2O_3S$. Вычислено, %: N 7.68; S 11.70.

1-N'-метил-фенил-4-фенилсульфонил-амид-6-фенил дигидрокси-придазин (9) и 1-N'-метил-фенил-2-N'-фенилсульфамид-5,5-диметил-бензипиразол-7,9-дион (10) получены по аналогичной методике, однако вместо 4-метил-4-оксипентанон-2 соответственно брали 2-хлоразиринбензолсульфамида и димедон. Для соединения **9** выход составил 69.8%, т.пл. 112–114°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3348 ($C-NH$), 1450 (SO_2N), 1150. Найдено, %: N 7.79; S 5.92. $C_{29}H_{29}N_3O_4S_2$. Вычислено, %: N 8.16; S 6.21.

Для соединения **10** выход составил 68.3%, т.пл. 183–185°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1709.5 ($C=O$), 1454 (SO_2N), 1175. Найдено, %: N 5.63; S 6.59. $C_{27}H_{28}N_2O_3S$. Вычислено, %: N 5.98; S 6.84.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработан новый способ получения многофункциональных пиразолов реакцией 1,3-дипо-
ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 59 № 4 2023

лярного присоединения трибензилсульфонилиминохлорида к полярофилам. Проведенное исследование показало, что активизация метиленовых групп трибензиламина при помощи электроноакцепторной сульфамидной группы и ароматического ядра приводит к увеличению скорости реакции циклизации. Создание сульфамидсодержащих активных диполярофилов дает возможность синхронного присоединения их к полярофилам по принципу [3+2] или [4+2], что позволяет легко синтезировать 5- и 6-членные гетероциклы.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Махмудова Адила Али Елдаш кызы, ORCID:
<https://orcid.org/0000-0003-2326-1994>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ye X.M., Konradi A.W., Sun M., Yuan Sh., Aubelle D.L., Dappen M., Dressen D., Garofalo A.W., Jagodzinski J.J., Latimer L., Probst G.D., Sham H.L., Wone D., Xu Y.-z., Ness D., Brigham E., Kwong G.T., Willtis C., Tonn G., Goldbach E., Quinn K.P., Zhang H.H., Sauer J.-M., Bova M., Basi G.S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, 23, 996–1000. doi 10.1016/j.bmcl.2012.12.039
2. Lundy K.M., Cheng H., Sakya S.M., Li J., Minich M.L., Uchida Ch. Пат. US6531492B1 (2000). США.
3. Soliman R., Faid-Allah H.M., El Sadany S.K. *J. Pharm. Sci.* **1987**, 76, 626–632. doi 10.1002/jps.2600760808
4. Talley J.J., Penning T.D., Collins P.W., Rogier D.J. Jr., Malecha J.W., Miyashiro J.M., Bertenshaw S.R., Khanna I.K., Graneto M.J., Rogers R.S., Carter J.S., Doster S.H., Stella S.Yu. Пат. US6586603B1 (2002). США.
5. Talley J.J., Penning T.D., Collins P.W., Rogier D.J. Jr., Malecha J.W., Miyashiro J.M., Bertenshaw S.R., Khanna I.K., Graneto M.J., Rogers R.S., Carter J.S., Doster S.H., Stella S.Yu. Пат. US6492411B1 (2002). США.
6. Baxendale I.R., Ley S.V., Martinelli M. *Tetrahedron.* **2005**, 61, 5323–5349. doi 10.1016/j.tet.2005.03.062
7. Hamad A.-S.S., Hashem A.I. *J. Heterocycl. Chem.* **2002**, 33, 1325–1328. doi 10.1002/jhet.5570390634
8. Lee W.-C.C., Shen Y., Gutierrez D.A., Li J.J. *Org. Lett.* **2016**, 18, 2660–2663. doi 10.1021/acs.orglett.6b01105
9. Omietanski G.M., Sisler H.H. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, 78, 1211–1213. doi 10.1021/ja01587a033
10. Killer R.N., Smith P.A.S. *J. Am. Chem. Soc.* **1946**, 68, 899–902. doi 10.1021/ja01209a060
11. Tamura Y., Minamikawa J., Miki Y., Matsugashita S., Ikeda M. *Tetrahedron Lett.* **1972**, 13, 4133–4135. doi 10.1016/S0040-4039(01)94256-X
12. Мамедов С.А., Фарзалиев В.М., Шахгельдиева Л.М., Ладохина Н.П., Фатализде Ф.А. *Азерб. хим. ж.* **2007**, 3, 100–103. [Mamedov S.A., Farzaliyev V.M., Shakhgeldieva L.M., Ladokhina N.P., Fatalizade F.A. *Azerbaijan Chem. J.* **2007**, 3, 100–103.]
13. Rovnyak G., Shu V., Schwartz J. *J. Heterocycl. Chem.* **1981**, 18, 327–331. doi 10.1002/jhet.5570180219
14. Tamura Y., Sumida Y., Miki S., Ikeda M. *J. Chem. Soc., Perkin. Trans. 1.* **1975**, 406–409. doi 10.1039/P19750000406
15. Харанеко А.О., Харанеко О.И. *ЖОрХ.* **2019**, 55, 341–346. [Kharaneko A.O., Kharaneko O.I. *Russ. J. Org. Chem.* **2019**, 55, 291–295.] doi 10.1134/S1070428019030023
16. Игнатович Ж.В., Ермолинская А.Л., Ольховик В.К., Матвеев Ю.В., Королева Е.В. *ЖОрХ.* **2019**, 55, 583–590. [Ignatovich Zh.V., Ermolinskaya A.L., Ol'khovik V.K., Matveenko Yu.V., Koroleva E.V. *Russ. J. Org. Chem.* **2019**, 55, 487–492.] doi 10.1134/S1070428019040110
17. Никонова В.С., Калиев А.Р., Бородин Т.Н., Смирнов В.И., Розенцвейг И.Б., Корчевин Н.А. *ЖОрХ.* **2019**, 55, 1926–1932. [Nikonova V.S., Kaliev A.R., Borodina T.N., Smirnov V.I., Rosenzveig I.B., Korchevin N.A. *Russ. J. Org. Chem.* **2019**, 55, 1912–1917.] doi 10.1134/S1070428019120170
18. Мамедов С.А., Шахгельдиева Л.М., Мамедова С.И., Ладохина Н.П., Гусейнов И.Ш. *ЖОрХ.* **2012**, 46, 1385–1386. [Mamedov S.A., Shakhgel'dieva L.M., Mamedova S.I., Ladokhina N.P., Guseinov I.Sh. *Russ. J. Org. Chem.* **2012**, 46, 1382–1383.] doi 10.1134/S1070428012100223
19. Mamedova G., Mahmudova A., Mamedov S., Erden Y., Taslimi P., Tüzün B., Tas R., Farzaliyev V., Sujayev A., Alwasel S.H., Gulçin I. *Bioorg. Chem.* **2019**, 93, 103313. doi 10.1016/j.bioorg.2019.103313

Synthesis and Heterocyclization Reaction of Tribenzylbenzene Sulfonylimino Chloride with Various Polarophiles

A. A. Makhmudova*

*Institute of Chemistry of Additives named after A.Kuliyev of the National Academy of Sciences of Azerbaijan,
ul. Hajibayli, 68, Baku, 1000 Azerbaijan
e-mail: iradam@rambler.ru

Received July 12, 2022; revised July 23, 2022; accepted July 26, 2022

A new method has been developed for the preparation of multifunctional pyrazoles by the reaction of 1,3-dipolar addition of tribenzylsulfonyliminochloride to polarophiles. This imine was obtained by reacting tribenzylamine with *N*-chlorobenzenesulfamide (chloramine-B). Regardless of the structure and composition of polarophiles, the cyclization reaction takes place in the presence of alkali for 6–8 h of boiling, which proves the activation of the methylene groups of tribenzylamine with the help of an electron-withdrawing sulfamide group.

Keywords: pyrazole, pyridazine, sulfamide, tribenzylamine, tribenzylsulfonamide chloride, polarophile, chloramine-B