

В. М. Головатюк, Ю. В. Безуглий, В. І. Кашковський

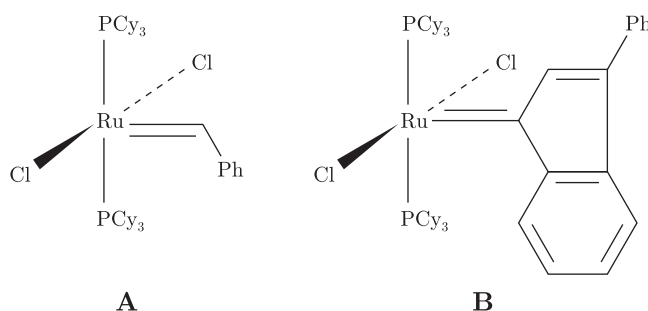
Синтез нових сульфоніламідних похідних п'ятичленних циклічних сульфонів шляхом метатезису із закриттям циклу

(Представлено академіком НАН України В. П. Кухарем)

Вперше в Україні синтезовано рутенійкарбенові каталізатори метатезису олефінів. З їх допомогою проведено реакції метатезису із закриттям циклу діаліламідосульфонільних похідних тіолан- і тіолен-1,1-діоксидів. Показано перспективність застосування цих каталізаторів для синтезу нових піроліновмісних похідних п'ятичленних циклічних сульфонів.

Реакції метатезису олефінів є одним з найбільш зручних методів синтетичної органічної хімії, що застосовується для формування нових подвійних вуглецевих зв'язків. Особливо широкого розвитку метод набув завдяки відкриттю рутенійкарбенових каталізаторів метатезису олефінів, які мають високу стабільність відносно повітря, вологи, підвищеної температури та є толерантними до багатьох функціональних груп, що можуть бути присутні в молекулах вихідних субстратів [1, 2]. У результаті інтенсивних досліджень останнього десятиріччя відкрито кілька типів реакцій метатезису і, зокрема, метатезис із закриттям циклу, який приводить до утворення нових карбо- або гетероциклічних олефінів [3–5]. Досить детально вивчено реакції метатезису із закриттям циклу діалкеніламідів ароматичних сульфонових кислот, внаслідок чого утворюються циклоалкенілсульфонаміди з різними розмірами циклів [6–8]. У той самий час в літературних джерелах відсутні відомості про такі взаємодії в ряду гетероциклічних та аліфатичних діалілсульфоніламідів. Проте продукти таких реакцій метатезису можуть бути цікавими як потенційно біологічно активні сполуки або напівпродукти для їх отримання. Це зумовило дослідження можливостей отримання нових похідних п'ятичленних циклічних сульфонів шляхом метатезису із закриттям циклу їх діаліламідосульфонільних похідних.

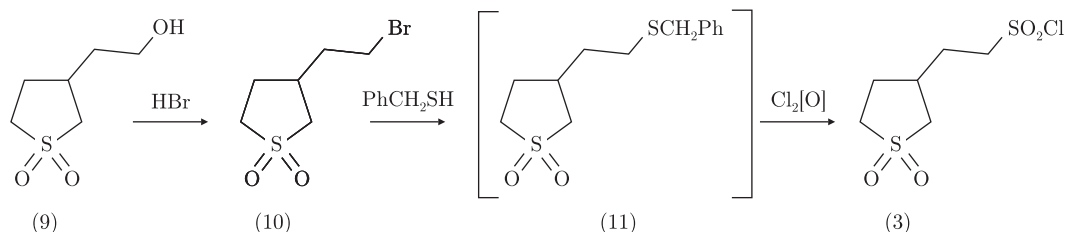
Для досягнення цієї мети за методами, описаними в статтях [9, 10], нами вперше в Україні синтезовано бензиліденовий (**A**) та інденіліденовий (**B**) фосфіновмісні комплекси рутенію:



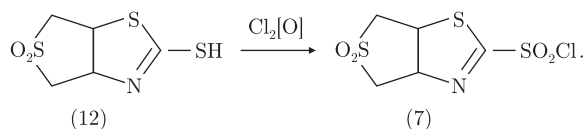
Результати дослідження можливостей застосування рутенійкарбенових каталізаторів для отримання нових піроліновмісних похідних п'ятичленних циклічних сульфонів наведе-

но в табл. 1. Вихідні діалілсульфоніламіди (13)–(19) синтезовано нами вперше шляхом взаємодії діаліламіну з відповідними сульфонілхлоридами (1)–(7). Структуру сполук (13)–(19) підтверджено ЯМР спектроскопією на ядрах ^1H . Співвідношення ізомерів положення подвійного зв'язку (17) й (18) встановлено за співвідношенням інтегральних інтенсивностей сигналів відповідних протонів тіолен-1,1-діоксидних циклів. Сульфонілхлорид (1) отримано методом, описаним в публікації [11]. Про синтез сполук (2), (4)–(6) повідомлялося раніше [12, 13].

Сульфонілхлорид (3) синтезовано нами вперше. Для цього було проведено окиснювальне хлорування відповідного сульфиду (11) за схемою 1:



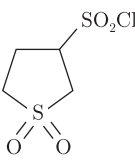
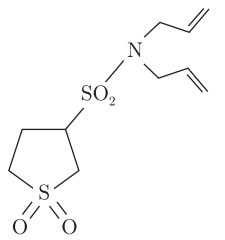
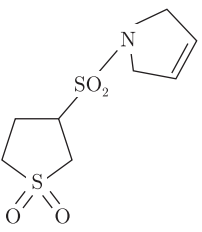
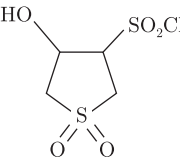
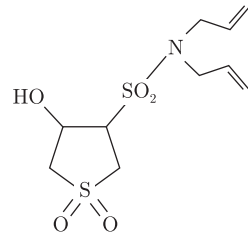
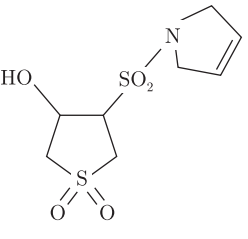
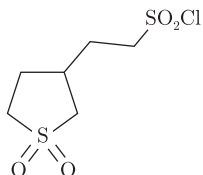
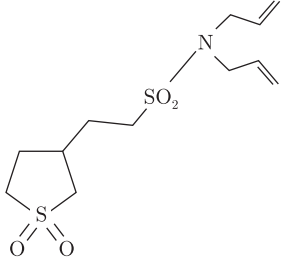
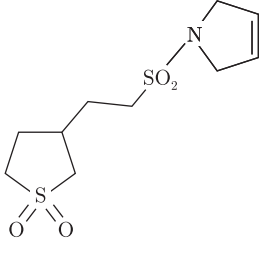
Сульфонілхлорид (7) також було синтезовано нами вперше при перебігу реакції окиснювального хлорування відповідного біциклічного сульфону (12) газоподібним хлором у сумішній воді з оцтовою кислотою при 2–5 °С за схемою 2:



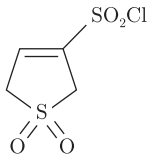
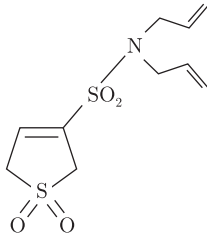
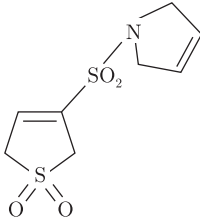
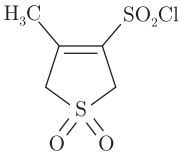
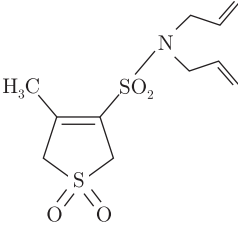
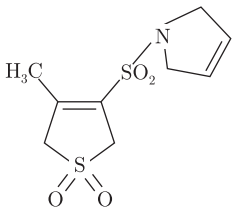
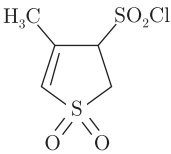
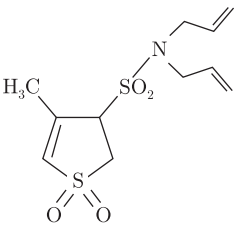
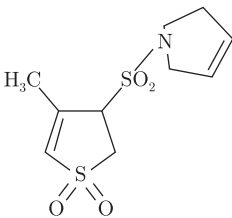
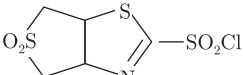
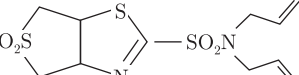
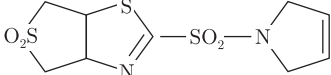
Реакції метатезису із закриттям циклу сульфоніламідів (13)–(19) відбувалися в розчинах дихлорометану при 20 °С (див. табл. 1). Завершення реакцій визначали по припиненню виділення етилену з реакційної суміші, після чого розчини хроматографічно очищали від залишків каталізатора (Al_2O_3 , елюент — хлороформ), елюент упарювали, а отримані продукти (20)–(26) перекристалізовували з 50%-го водного етанолу. Структури синтезованих сполук було підтверджено ЯМР спектроскопією на ядрах ^1H . На перебіг реакцій метатезису вихідних сульфоніламідів (13)–(19) у напрямі утворення піроліновмісних продуктів (23)–(26) вказує зникнення сигналів чотирьох протонів кінцевих CH_2 -груп алільних замісників при 5,2–5,3 м. ч. та поява характерних для піролінового циклу сигналів двох вільних протонів в області 5,7–6,0 м. ч.

Було встановлено, що всі діаліламідосульфонільні похідні (13)–(19) при взаємодії з каталізаторами (**A**, **B**) швидко та з високими (близько 90%) виходами утворюють нові піроліновмісні продукти (20)–(26) (див. табл. 1). Деякі невеликі відмінності у виходах продуктів можуть бути зумовлені різними втратами при їх остаточному очищенні кристалізацією. З наведених даних видно, що інденіліденовий каталізатор (**B**) у реакціях метатезису із закриттям циклу виявляє більш високу активність, ніж його бензиліденовий аналог (**A**). Так, при використанні каталізатора (**B**) близькі виходи цільових продуктів реакції досягаються за вдвічі коротший час та у значно меншій (у шість разів) кількості. Очевидно, що наявність у молекулах субстратів гідроксильної групи, подвійного зв'язку в тіолен-1,1-діоксидному циклі та тіазолінового кільця не впливають на активність каталізаторів і не заважають перебігу реакції метатезису із закриттям циклу.

Таблиця 1

Формула сульфонілхлориду	Формула вихідного сульфоніламіду	Вихід, %	Формула продукту	Каталізатор % (мол.)	Час реакції, хв	Вихід, %
1	2	3	4	5	6	7
 (1)	 (13)	73	 (20)	A (3) B (0,5)	20 10	93 95
 (2)	 (14)	68	 (21)	A (3) B (0,5)	20 10	94 94
 (3)	 (15)	75	 (22)	A (3) B (0,5)	20 10	92 94

Таблиця 1. Продовження

1	2	3	4	5	6	7
 (4)	 (16)	73	 (23)	A (3) B (0,5)	20 10	89 87
 (5)	 (17) 70%	70	 (24)	A (3) B (0,5)	20 10	90 91
 (6)	 (18) 30%	70	 (25)	A (3) B (0,5)	20 10	90 91
 (7)	 (19)	67	 (26)	A (3) B (0,5)	20 10	87 89

Таким чином, у результаті проведених досліджень встановлено, що рутенієві каталізатори метатезису олефінів можуть успішно застосовуватись для проведення реакцій метатезису із закриттям циклу в діаліламідосульфонільних похідних п'ятичленних циклічних сульфонів, що відкриває зручні шляхи для отримання нових піроліновмісних похідних, які можуть бути потенційно біологічно активними сполуками або напівпродуктами.

Експериментальна частина. Спектри ЯМР на ядрах ^1H було знято на спектрометрі Varian Mercury M400 (робоча частота 400 МГц). Сполуки (9)–(10) синтезовано методом, описаним у статті [14]. Сульфон (12) отримано методом, наведеним у публікації [15].

2-(1,1-діоксотетрагідро-3-тієніл)етансульфонілхлорид (3). До розчину 0,4 г (0,01 моль) гідроксиду натрію в 15 мл води додавали 1,24 г (0,01 моль) бензилмеркаптану при 25–30 °С. Через 10 хв до утвореного розчину бензилмеркаптиду натрію при енергійному перемішуванні додавали трьома порціями 2,26 г (0,01 моль) бромиду (10) (див. схему 1). Реакційну суміш перемішували при 25–30 °С впродовж 30 хв. Після охолодження до 10–15 °С маслоподібний продукт (11) відділяли від розчину декантуванням. Отримано 2,6 г (96,7%) сульфиду (11).

У розчин цього сульфиду в суміші 15 мл оцтової кислоти з 5 мл води при 2–5 °С та енергійному перемішуванні впродовж 1 год пропускали газоподібний хлор. Після завершення хлорування реакційну суміш виливали в холодну воду (80 мл) та відфільтровували осад сульфонілхлориду (3). Осад промивали на фільтрі 5 мл гексану та висушували на повітрі при 20–25 °С. Отримано 2,2 г продукту (3). Вихід 89,8%. Т. топл. = 82–83 °С. ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 3,75 (t, 2H), 3,33 (m, 2H), 3,11 (m, 1H), 2,76 (t, 1H), 2,66 (m, 1H), 2,45 (m, 1H), 2,28 (m, 2H), 1,94 (m, 1H).

2-Хлоросульфоніл-4,6,7,8-тетрагідротієно[3,4-d]-тіазол-5,5-діоксид (7). У суспензію 2,08 г (0,01 моль) біциклу (12) у суміші 15 мл оцтової кислоти з 5 мл води при 0–5 °С та енергійному перемішуванні впродовж 2 год пропускали газоподібний хлор. Після цього реакційну суміш виливали в холодну воду (80 мл), відфільтровували осад сульфонілхлориду (7) та висушували на повітрі при 20–25 °С. Отримано 2,39 г продукту (7). Вихід 87,0% (від теоретичного). Т. топл. = 183–184 °С. ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 5,17 (m, 1H), 4,69–4,62 (m, 1H), 4,06 (m, 1H), 3,78 (m, 1H), 3,58 (m, 1H), 3,36–3,32 (m, 1H).

Загальний метод синтезу діалілдисульфоніламідів (13)–(19). До розчину 0,01 моль відповідного сульфонілхлориду (1)–(7) у 20 мл дихлорометану при 5–10 °С та енергійному перемішуванні додавали по краплях 0,02 моль діаліламіну. Суміш перемішували впродовж 10–15 хв, після чого упарювали розчинник при 20–22 мм рт. ст. Залишок обробляли 20–25 мл води та відфільтровували осад відповідного сульфоніламіду, який висушували на повітрі при кімнатній температурі. Виходи продуктів (13)–(19) наведено в табл. 1.

Загальний метод синтезу піролінопохідних (20)–(26). До розчину (0,001 моль) відповідного діалілсульфоніламіду (13)–(15) у 5 мл дихлорометану додавали 0,025 г (0,00003 моль) каталізатора (**A**) при 20 °С та витримували суміш до завершення виділення етилену впродовж 20 хв. До розчину (0,004 моль) сульфоніламіду (13)–(19) у 10 мл дихлорометану додавали 0,019 г (0,00002 моль) каталізатора (**B**) та витримували суміш впродовж 10 хв. Після закінчення реакції реакційну суміш пропускали через хроматографічну колонку (Al_2O_3 , хлороформ). Отримані розчини упарювали в низькому вакуумі (20–25 мм рт. ст.) при кімнатній температурі. Сухі залишки продуктів (20)–(26) перекристалізовували з 50%-го водного етанолу. Виходи продуктів наведено в табл. 1.

1-[(1,1-діоксидтетрагідро-3-тієніл)сульфоніл]-2,5-дигідро-1H-пірол (20): ^1H ЯМР (DMSO-d_6) — δ 5,80 (m, 2H), 4,40 (m, 1H), 4,19 (m, 4H), 3,59 (m, 1H), 3,37 (m, 1H), 3,18 (m, 2H), 2,47 (m, 1H), 2,31 (m, 1H).

4-(2,5-дигідро-1H-пірол-1-ілсульфонілтетрагідротіофен)-3-ол-1,1-діоксид (21): ^1H ЯМР (DMSO- d_6) — δ 5,85 (m, 2H), 4,95 (m, 1H), 4,29 (m, 4H), 3,94 (m, 1H), 3,85–3,68 (2H), 3,63 (m, 1H), 3,50 (m, 1H), 3,27 (m, 1H).

1-[[2-(1,1-діоксидтетрагідро-3-тієніл)етил]сульфоніл]-2,5-дигідро-1H-пірол (22): ^1H ЯМР (DMSO- d_6) — δ 5,87 (m, 2H), 4,11 (m, 4H), 3,30 (m, 1H), 3,20–3,17 (m, 3H), 3,04 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,46 (m, 1H), 2,29 (m, 1H), 1,88 (m, 2H), 1,77 (m, 1H).

1-[(1,1-діоксид-2,5-дигідро-3-тієніл)сульфоніл]-2,5-дигідро-1H-пірол (23): ^1H ЯМР (DMSO- d_6) — δ 6,92 (m, 1H), 5,88 (m, 2H), 4,15–4,12 (m, 4H), 3,33 (m, 4H).

1-[(4-метил-1,1-діоксид-2,5-дигідро-3-тієніл)сульфоніл]-2,5-дигідро-1H-пірол (24): ^1H ЯМР (DMSO- d_6) — δ 5,78 (m, 2H), 4,37 (d, 2H), 4,29 (d, 2H), 4,21 (m, 4H), 2,30 (s, 3H).

1-[(4-метил-1,1-діоксид-2,3-дигідро-3-тієніл)сульфоніл]-2,5-дигідро-1H-пірол (25): ^1H ЯМР (DMSO- d_6) — δ 6,62 (s, 1H), 5,82 (m, 2H), 4,45 (m, 1H), 4,28 (m, 4H), 3,71 (m, 2H).

2-(2,5-дигідро-1H-пірол-1-ілсульфоніл)-3а,4,6,6а-тетрагідротієно[3,4-*d*][1,3]тіазол-5,5-діоксид (26): ^1H ЯМР (DMSO- d_6) — δ 5,89 (m, 2H), 4,85 (m, 1H), 4,65 (m, 1H), 4,15 (m, 4H), 3,87 (m, 1H), 3,55 (m, 2H), 3,49 (m, 1H).

1. Grubbs R. H., Chang S. Recent advances in olefin metathesis and its application in organic synthesis // Tetrahedron. – 1998. – **54**, Is. 18. – P. 4413–4450.
2. Clavier H., Grela K., Kirschning A. et al. Sustainable Concepts in Olefin Metathesis // Angewandte Chem. Inter. Ed. – 2007. – **46**, Is. 36. – P. 6786–6801.
3. Alcaide B., Almendros P., Luna A. Grubbs' Ruthenium-Carbenes Beyond the Metathesis Reaction: Less Conventional Non-Metathetic Utility // Chem. Rev. – 2009. – **109**, No 8. – P. 3817–3858.
4. Deiters A., Martin S. F. Synthesis of Oxygen and Nitrogen-Containing Heterocycles by Ring-Closing Metathesis // Ibid. – 2004. – **104**, Is. 5. – P. 2199–2238.
5. Samojowicz C., Bieniek M., Grela K. Ruthenium-Based Olefin Metathesis Catalysts Bearing N-Heterocyclic Carbene Ligands // Ibid. – 2009. – **109**, Is. 8. – P. 3708–3742.
6. Kingsbury J. S., Harrity J. P. A., Bonitatebus P. J. et al. A Recyclable Ru-Based Metathesis Catalyst // J. Am. Chem. Soc. – 1999. – **121**, No 4. – P. 791–799.
7. Yao Q., Zhang Y. Poly(fluoroalkyl acrylate)-Bound Ruthenium Carbene Complex: A Fluorous and Recyclable Catalyst for Ring-Closing Olefin Metathesis // Ibid. – 2004. – **126**, No 1. – P. 74–75.
8. Lipshutz B. H., Ghorraia S. PQS-2: ring-closing- and cross-metathesis reactions on lipophilic substrates; in water only at room temperature, with in-flask catalyst recycling // Tetrahedron. – 2010. – **66**, Is. 5. – P. 1057–1063.
9. Schwab P., Grubbs R. H., Ziller J. W. Synthesis and Applications of $\text{RuCl}_2(\text{CHR}')(\text{PR}_3)_2$: The Influence of the Alkylidene Moiety on Metathesis Activity // J. Am. Chem. Soc. – 1996. – **118**, No 1. – P. 100–110.
10. Schanz H.-J., Jafarpour L., Stevens E. D., Nolan S. P. Coordinatively Unsaturated 16-Electron Ruthenium Allenylidene Complexes: Synthetic, Structural, and Catalytic Studies // Organometallics. – 1999. – **18**, No 24. – P. 5187–5190.
11. Безменова Т. Э., Варшавец Т. Н., Матяш Л. П. Синтез и некоторые свойства тиолов, сульфидов и дисульфидов сульфоланового ряда // Химия гетероцикл. соединений. – 1975. – № 2. – С. 188–191.
12. Безуглый Ю. В., Тухарь А. А., Безменова Т. Э. и др. Синтез 3-гидрокси-1,1-диоксотилоланил-4-сульфонилхлорида // Журн. орган. химии. – 1986. – **22**, вып. 4. – С. 880.
13. Безуглый Ю. В., Тухарь А. А., Безменова Т. Э. и др. Получение 1,1-диоксотилолан- и 1,1-диоксотилоленсульфонилгалогенидов // Укр. хим. журн. – 1986. – **52**, № 11. – С. 1218–1222.
14. Faith H. E., Kautsky M. P., Abreu B. E. Tetrahydrothiophene 1,1-Dioxide Derivatives // J. Org. Chem. – 1962. – **27**, No 8. – P. 2889–2897.
15. Дульнев П. Г., Безменова Т. Э., Малюк Л. Г. Способ получения 3-бутилсульфолано[3,4-*d*]тиазолидин-2-тиона / А. С. 622814 СССР. – Опубл. 1978, Бюл. № 33.

V. M. Holovatiuk, Yu. V. Bezugly, V. I. Kashkovsky

Synthesis of new sulfonylamide derivatives of five-member cyclic sulfones via ring-closing metathesis

Ruthenium carbene catalysts of the metathesis of olefines are first synthesized in Ukraine. The ring-closing metathesis reactions of thiolane- and thiolene-1,1-dioxides diallylamidesulfonyl derivatives are carried out using these ruthenium carbene complexes. The perspective of ruthenium catalysts in the synthesis of new pyrroline-containing five-member cyclic sulfones has been shown.