

Ю.В. Новожилов, О.А. Ясинский, М.В. Дорогов, М.К. Корсаков, М.В. Блюмина

### Теоретическое обоснование особенностей реакционной способности некоторых 1-фенилпиразолов в реакции сульфохлорирования и синтез сульфамидов на их основе

Проведён синтез ранее не описанных сульфопроизводных 1-фенилпиразолов, а также была проанализирована реакционная способность 1-фенил-пиразола и 1-фенил-3,5-диметилпиразола в реакциях сульфирования и сульфохлорирования. В рамках полуэмпирической схемы PM6 показано, что региоселективность этих реакций определяется стабильностью соответствующих  $\sigma$ -комплексов. На основе синтезированных сульфохлоридов получены новые сульфамидные производные.

**Ключевые слова:** пиразол, 1-фенилпиразол, сульфохлорирование, региоселективность,  $\sigma$ -комплекс, электрофил, сульфамид, сульфохлорид,  $^1\text{H}$  ЯМР спектр, реакционный центр, сульфогруппа, гетероцикл.

Ju.V. Novozhilov, O.A. Yasinsky, M.V. Dorogov, M.K. Korsakov, M.V. Blumina

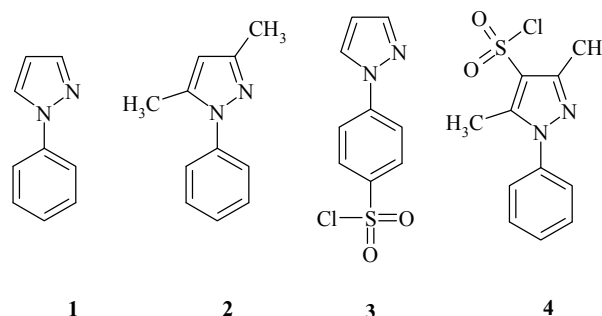
### Theoretical Explanation of Reactivity of Some 1-Phenylpyrazoles in Sulfochlorination Reaction and Preparation of Their Sulfamide Derivatives

Synthesis of new sulfo-derivatives of 1-phenylpyrazoles has been carried out, also reactivity of 1-phenyl-pyrazole and 1-phenyl-3,5-dimethylpyrazole in sulfonation and sulfochlorination reactions was analyzed. It has been shown, using PM6 calculations, that regioselectivity of these reactions is determined by stability of corresponding  $\sigma$ -complexes. Synthesized sulfo-derivatives were used to prepare new sulfamide derivatives.

**Key words:** pyrazole, 1-phenylpyrazole, sulfochlorination, regioselectivity,  $\sigma$ -complex, electrophile, sulfamide, sulfonylchloride,  $^1\text{H}$  NMR spectre, reaction center, sulfo-group, heterocycle.

Разработка методов синтеза сульфамидных производных, содержащих гетероциклический фрагмент, представляет особый интерес с точки зрения медицинской химии, поскольку такие молекулы интересны для исследований в качестве объектов для биоскрининга. В частности, производные пиразола представляют особый интерес для исследований, поскольку существует множество примеров проявления биологической активности пиразолсодержащими молекулами [1-4].

В ходе экспериментальных исследований по синтезу сульфамидных производных 1-фенилпиразолов молекулярные структуры 1-фенилпиразола **1** и 1-фенил-3,5-диметилпиразола **2** проявили интересные особенности в реакции сульфохлорирования. В частности, структура **1** при сульфировании давала при условиях реакции исключительно замещение в фениле и в пара-положение к пиразольному циклу **3**, сульфохлорирование структуры **2** приводило к 3,5-диметил-1-фенил-пиразол-4-сульфонил хлориду **4**.



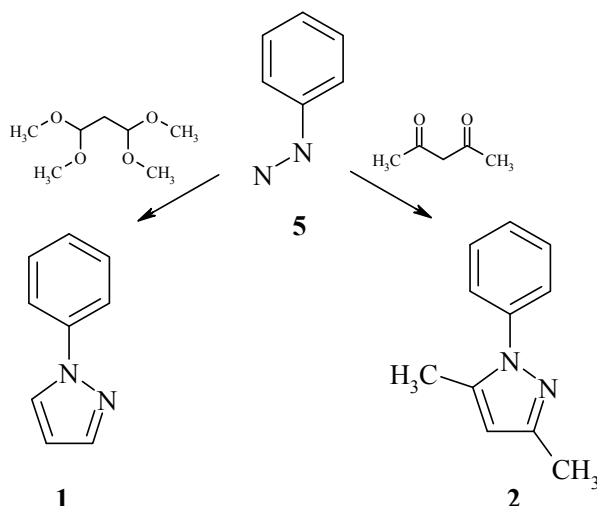
Наблюдаемые особенности в реакционной способности подобных структур требуют подробного рассмотрения и объяснения.

Сам пиразол – это пятичленный ароматический гетероцикл – аналог пиррола, где соседний атом углерода в состоянии  $sp^2$ -гибридизации замещён на атом азота в той же степени гибридизации. Введение гетероатомов в углеродный скелет повышает реакционную способность соответствующих гетероциклов, например, пиррол реагирует даже с такими слабыми электрофилами, как бензолдиазонийхлорид. Однако по данным [5], введение второго гетероатома в структуру пиррола не приводит к дальнейшему повышению реакционной способности по отношению

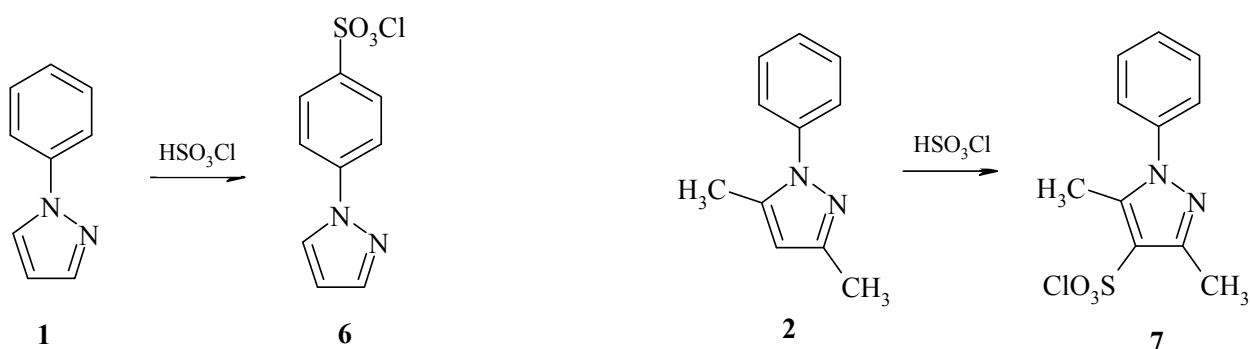
к электрофильным агентам и пиразол гораздо менее реакционноспособен в таких реакциях, чем пиррол. Очевидно, эффект большей электроотрицательности атомов азота по сравнению с атомами углерода перекрывает эффект сопряжения за счёт электронных пар, поставляемых ато-

мами азота в  $\pi$ -систему, и гетероцикл приобретает «катионный» характер [5].

Использованные в исследовании фенилпиразолы **1** и **2** были синтезированы из фенилгидразина и 1,1,3,3-тетраметоксипропана или ацетил-ацетона соответственно (схема 1).

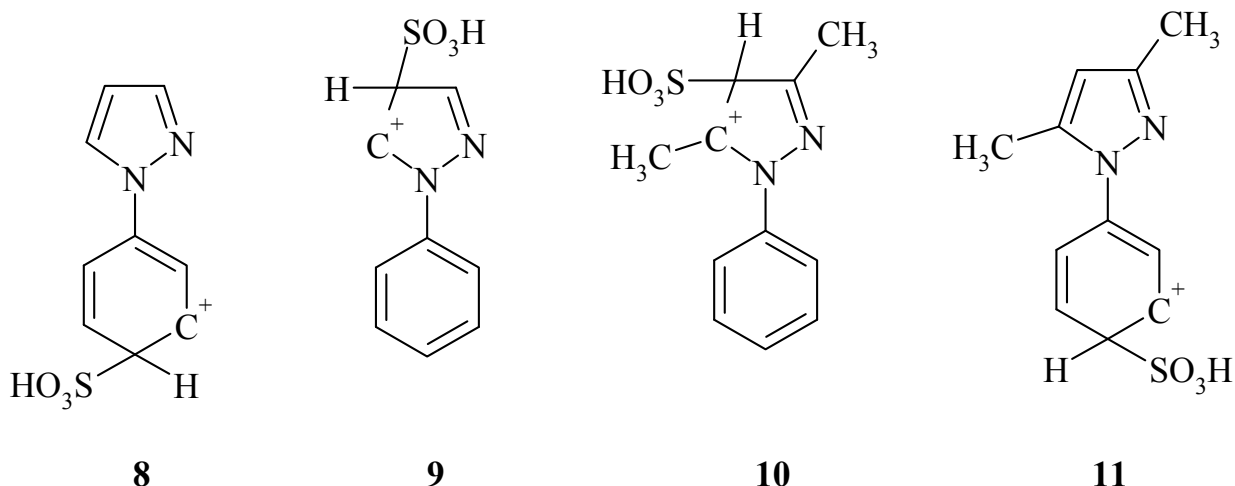


Реакцию сульфохлорирования полученных фенилпиразолов проводили в 10-кратном избытке хлорсульфоновой кислоты при 60 °С (схема 2).



В качестве критерия реакционной способности фенилпиразолов в реакции сульфирования мы выбрали стабильность  $\sigma$ -комплексов, которую оценивали по разности энтальпий образования ароматической структуры и соответствующего  $\sigma$ -аддукта с сульфорирующим агентом (величина  $\Delta H$ ).

Из данных расчёта (табл.) можно сделать следующие выводы: комплексы **8** и **9** сравнимы по стабильности и разница в величинах  $\Delta H$  очень невелика (~ 16 кДж/моль), что вполне может быть причиной кинетического или орбитального контроля реакции. Плотность  $p_z$ -орбитали в структуре **5** на реакционном центре 1 выше, чем на реакционном центре 2 (табл.), что и ведёт к преимущественному образованию продукта замещения в углеродном кольце. Субстрат **1**, таким образом, обладает двумя реакционными центрами, которые примерно одинаковы по реакционной способности.



Иначе обстоит дело с метилзамещённым субстратом:  $\sigma$ -комплекс с сульфогруппой в гетероцикле гораздо более стабилен ( $\approx 50$  кДж/моль), чем таковой в ароматическом кольце (табл.). Это совпадает с экспериментальными данными.

Таблица

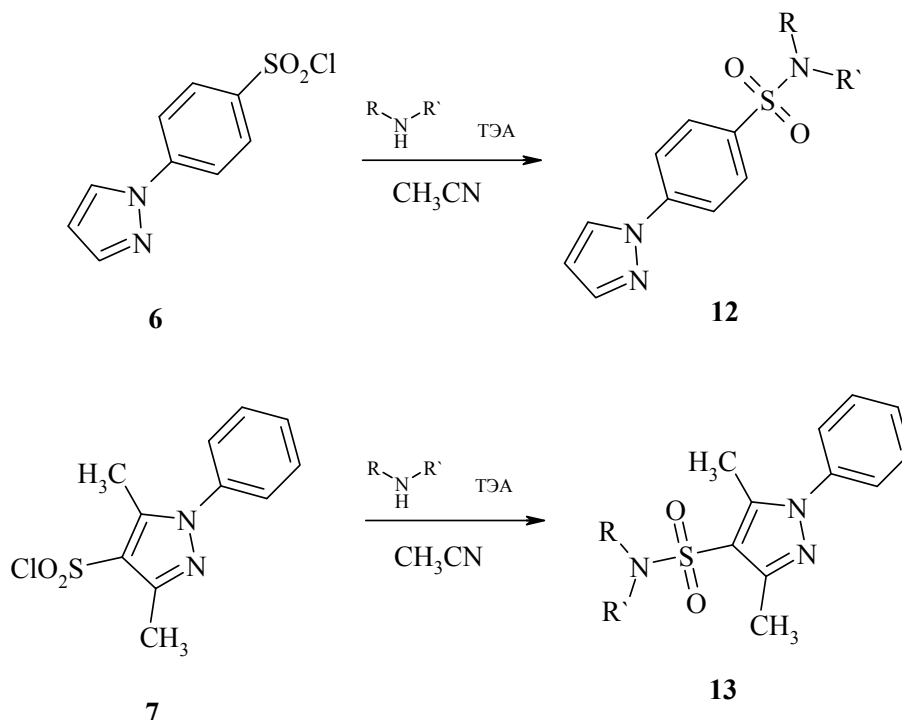
Структура	$\Delta H$ , кДж/моль	Плотность $\sigma_{pz}$ орбиталей реакционных центров в ВЗМО
<b>8</b>	524, 52	0,396 (C1)
<b>9</b>	508, 34	0,359 (C2)
<b>10</b>	372,11	0,377 (C1)
<b>11</b>	424,32	0,333 (C2)

Метильные группы стабилизируют комплекс **10** по сравнению со структурой **11**, что делает возможным преимущественное замещение в пиразольный гетероцикл (реакционный центр 2). В общем случае метильные группы в таких положениях должны затруднять вхождение реагента в гетероцикл, но, с другой стороны, они могут достаточно эффективно стабилизировать  $\sigma$ -комплекс за счёт своего индуктивного электронодонорного эффекта, причем в заряженных структурах этот эффект может значительно уси-

ливаться. Очевидно, в рассматриваемой реакции указанные причины и реализуются.

Строение полученных сульфохлоридов было доказано методом  $^1\text{H}$  ЯМР спектроскопии. В частности, для продукта **6** характерно наличие двух дуплетных сигналов в области 7,2 – 8,0 м.д., что соответствует четырем протонам фенильного фрагмента. Это подтверждает нахождение сульфогруппы в пара-положении. Для спектра сульфохлорида **7** характерно отсутствие синглетного сигнала 4H протона пиразольного цикла, что подтверждает присутствие сульфогруппы в положении 4- пиразольного цикла.

Наличие активного галогена в сульфогруппе подтверждается также реакцией сульфамидирования, в которую вступают продукты сульфохлорирования структур **1** и **2**. Путем взаимодействия полученных сульфохлоридов **6** и **7** с аминами различного строения (как алифатических, так и ароматических) нами показана возможность получения широкого ряда сульфамидных производных 1-фенилпиразолов (схема 3).



Нуклеофильное замещение галогена в сульфогруппе на амин проходит при комнатной температуре в течение 2 часов с образованием сульфамидных производных **12** и **13**. Для связывания выделяющегося хлороводорода в качестве основания был использован триэтиламин.

Таким образом, нами были показаны возможности теоретического обоснования различий в реакционной способности некоторых 1-фенилпиразолов в реакции сульфохлорирования с помощью полуэмпирического метода РМ6, а также были синтезированы сульфопроизводные 1-фенилпиразолов и показана возможность получения широкого структурного разнообразия молекулярной периферии этих производных с помощью реакции сульфамидирования.

#### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

**Синтез 1-фенил-1H-пиразола 1.** Эквимолярные количества солянокислого фенилгидразина и 1,1,3,3-тетраметоксипропана кипятили в этаноле 4 часа. Полученное после отгонки растворителя масло было использовано в следующей стадии без дополнительной очистки. Выход – 93 %. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ, м.д.: 6.46 (дд, 1H, J<sub>1</sub> = 2.4 Гц, J<sub>2</sub> = 1.8 Гц, H<sub>4</sub>), 7.29 (м, 1H), 7.45 (м, 2H), 7.70 (м, 3H), 7.92 (дд, 1H, J<sub>1</sub> = 2.4 Гц, J<sub>2</sub> = 0.5 Гц).

**3,5-диметил-1-фенил-1H-пиразол 2** был синтезирован аналогично соединению **1** за исключением того, что 1,1,3,3-тетраметоксипропан был заменен ацетилацетоном. Выход – 90%. <sup>1</sup>H ЯМР

(CDCl<sub>3</sub>) δ, м.д.: 2.25 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.27 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 5.95 (с, 1H, H<sub>4</sub>), 7.25-7.40 (м, 5H).

**Синтез сульфохлоридов 6,7.** К 10-кратному мольному избытку хлорсульфоновой кислоты порциями прибавляли соответствующий фенилгидразин при T = 5-10 °C. Далее реакционную смесь перемешивали 2 часа при 60 °C, охлаждали и выливали на лед. Продукт экстрагировали хлороформом, очищали флеш-хроматографией, растворитель упаривали.

**4-Пиразол-1-ил-бензолсульфонил хлорид 6.** Выход – 58 %. Т.пл. 94...6 °C. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ, м.д.: 6.60 (т, 1H, J = 2.2 Гц, H<sub>4</sub>), 7.81 (с, 1H), 8.12 (д, 2H, J = 9.2 Гц), 8.34 (д, 2H, J = 9.2 Гц), 8.66 (д, 1H, J = 2.2 Гц)

**3,5-Диметил-1-фенил-1H-пиразол-4-сульфонил хлорид 7.** Выход – 58 %. Т.пл. 94...6 °C. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ, м.д.: <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ, м.д.: 2.45 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.68 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 7.44-7.68 (м, 5H).

**Общая методика синтеза сульфамидов 12 и 13.** К смеси 0,011 моль амина и 0,011 моль триэтиламина в 5 мл сухого ацетонитрила прибавляли 0,01 моль соответствующего сульфохлорида **6** или **7**. Перемешивали полученную смесь при комнатной температуре 2 часа и заливали водой. Полученный осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из изопропилового спирта. Выход 50-80 %.

### Библиографический список

1. Graul, A.M. Martel, J. Castañer. Celecoxib. // *Drugs Fut* 1997, 22, 7, p.711.
2. Пат. № EP 0941994, JP 2000186090. (F. Hoffmann-La Roche AG). Pyrazolopyrimidines and pyrazolotriazines with 5-HT<sub>6</sub> receptor affinity. / H. Stadler, M. Boes, C. Riemer. // 2000.
3. Пат. № EP 0946508, WO 9828269. (DuPont Pharmaceuticals Co.) Nitrogen containing heteroaromatics as factor Xa inhibitors. / M.J. Orwat, J. Cacciola, Q. Han, J.M. Fevig, et al. // 2001.
4. T.D. Penning, J.J. Talley, S.R. Bertenshaw, et al. Synthesis and biological evaluation of the 1, 5-diarylpyrazole class of cyclooxygenase-2 inhibitors: Identification of 4-[5-(4-methylphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide (SC-58635, celecoxib). // *J. Med. Chem.* 1997, 40, 9, p.1347.
5. A.R. Katritzky, C.W. Rees. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry. Pyrazoles and their Benzo Derivatives*, Pergamon, 1997.