

МИНИСТЕРСТВО ПРОСВЕЩЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«РОССИЙСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ  
ПЕДАГОГИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ им. А. И. ГЕРЦЕНА»



# Курсовая работа

**На тему: «Гетероциклические  
нитросульфодиены  
ряда тиолен-1,1-диоксида»**

Выполнил студент 3 курса:

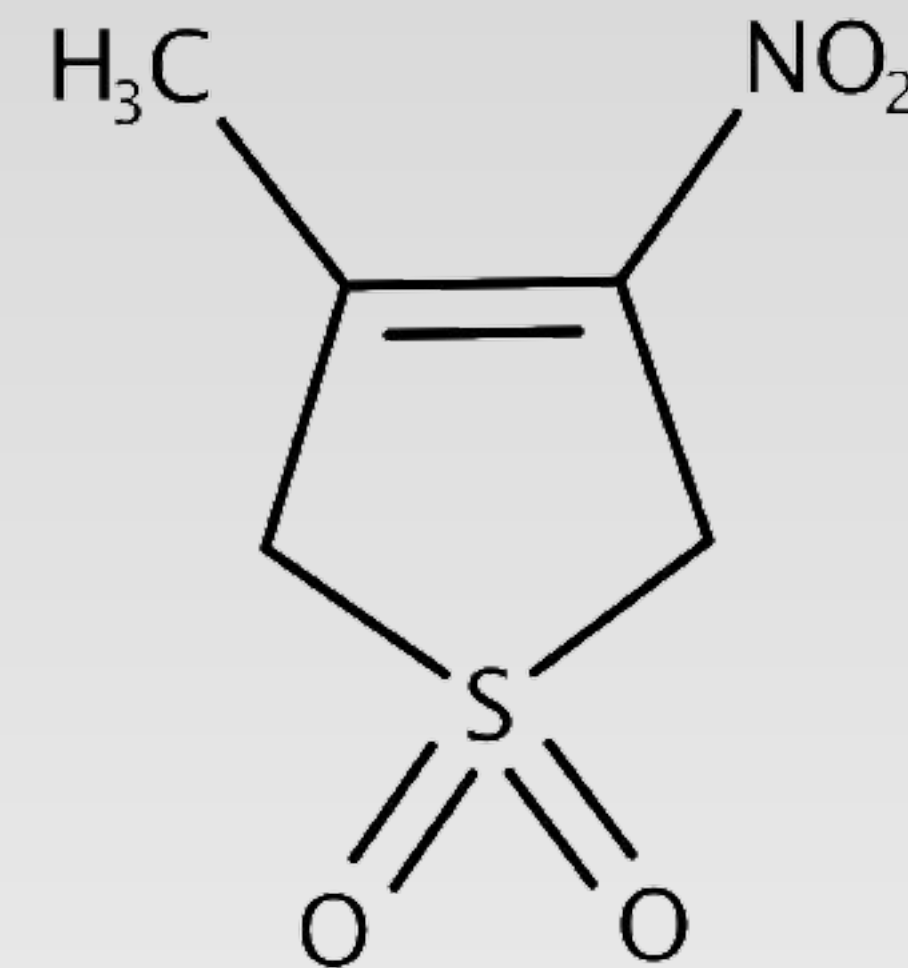
Герасимов Даниил Романович

Руководитель, д.х.н., профессор:

Ефремова Ирина Евгеньевна

Санкт-Петербург, 2022

В химии гетероциклических соединений большой интерес представляет тиолен-1,1-диоксид или сульфолен, а также его производные, так как данные соединения имеют практическую ценность, обладают обширным диапазоном использования.



На основе сульфоленов были получены антрациклиновые антибиотики с противомикробной и противоопухолевой способностью, пестициды, инсектициды, препараты с антипсихотическими антиоксидантными свойствами и блокирующие ферменты нейроминидазу гриппа.

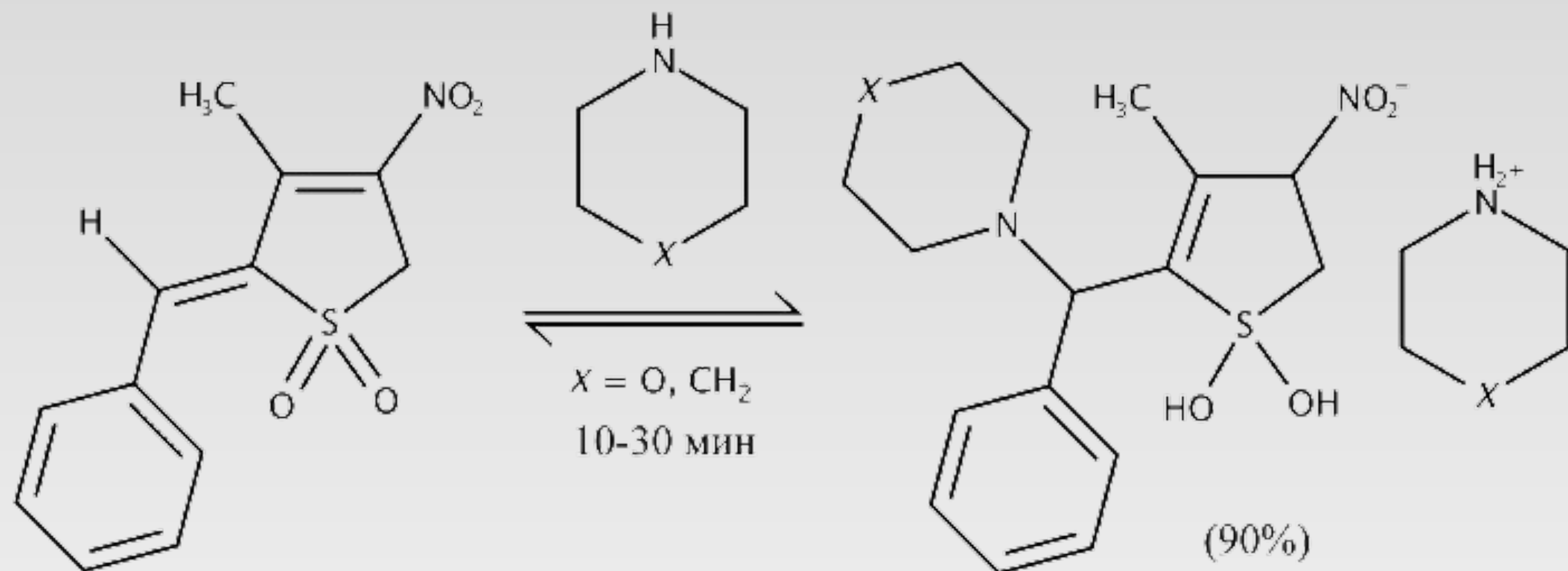
# Цели и задачи работы

**Целью** моей научной работы явился синтез 2-(4-фторбензилиден)-3-метил-4-нитро-3-тиолен-1,1-диоксида.

Достижение указанно цели осуществлялось путём решения следующих основных задач:

1. анализ уже известных литературных данных о синтезе и химических свойствах 2-бензилиден-3-метил-4-нитротиолен-1,1-диоксида и его производных;
2. наработка и оптимизация синтеза 2-(4-фторбензилиден)-3-метил-4-нитро-3-тиолен-1,1-диоксида;
3. анализ строения полученного БНТД

## Свойства 3-метил-4-нитро-3-тиолен-1,1-диоксида (НТД)



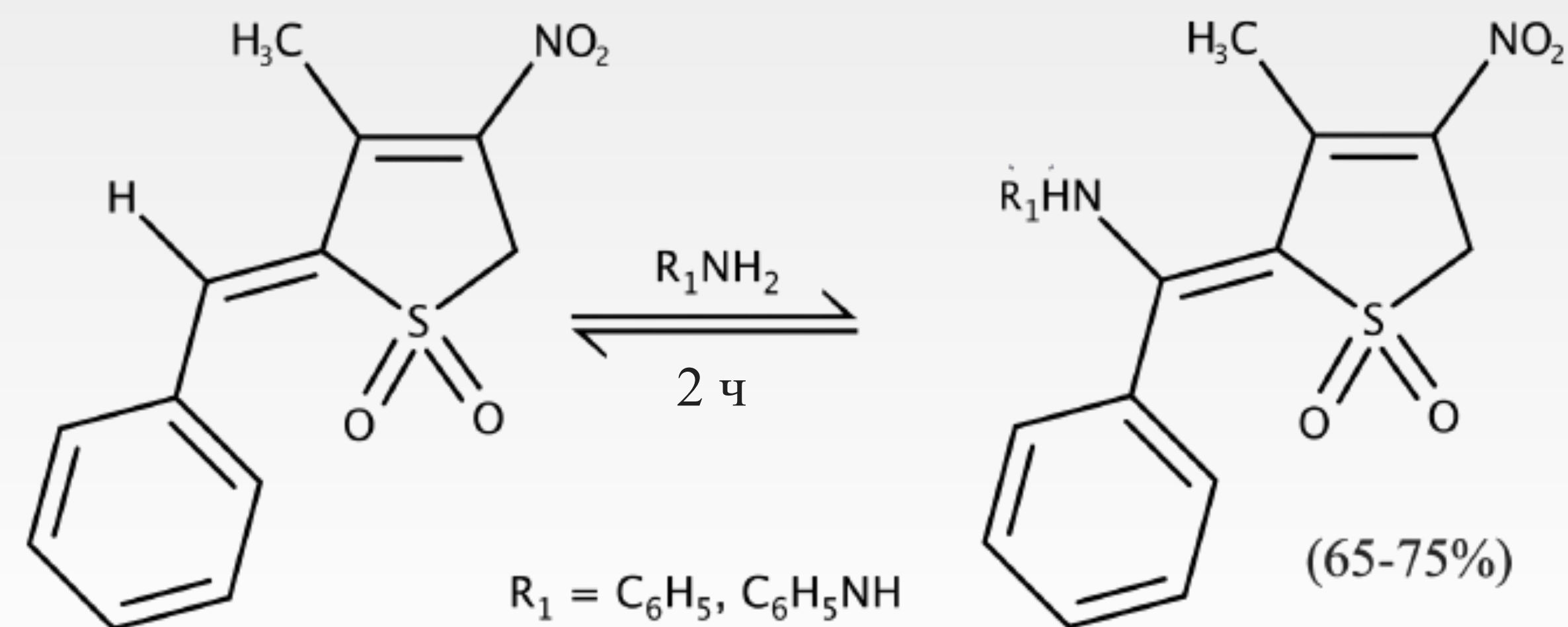
пиперидин ( $\text{pK}_{\text{HB}}^+ = 11,24$ )

морфолин ( $\text{pK}_{\text{HB}}^+ = 8,33$ )

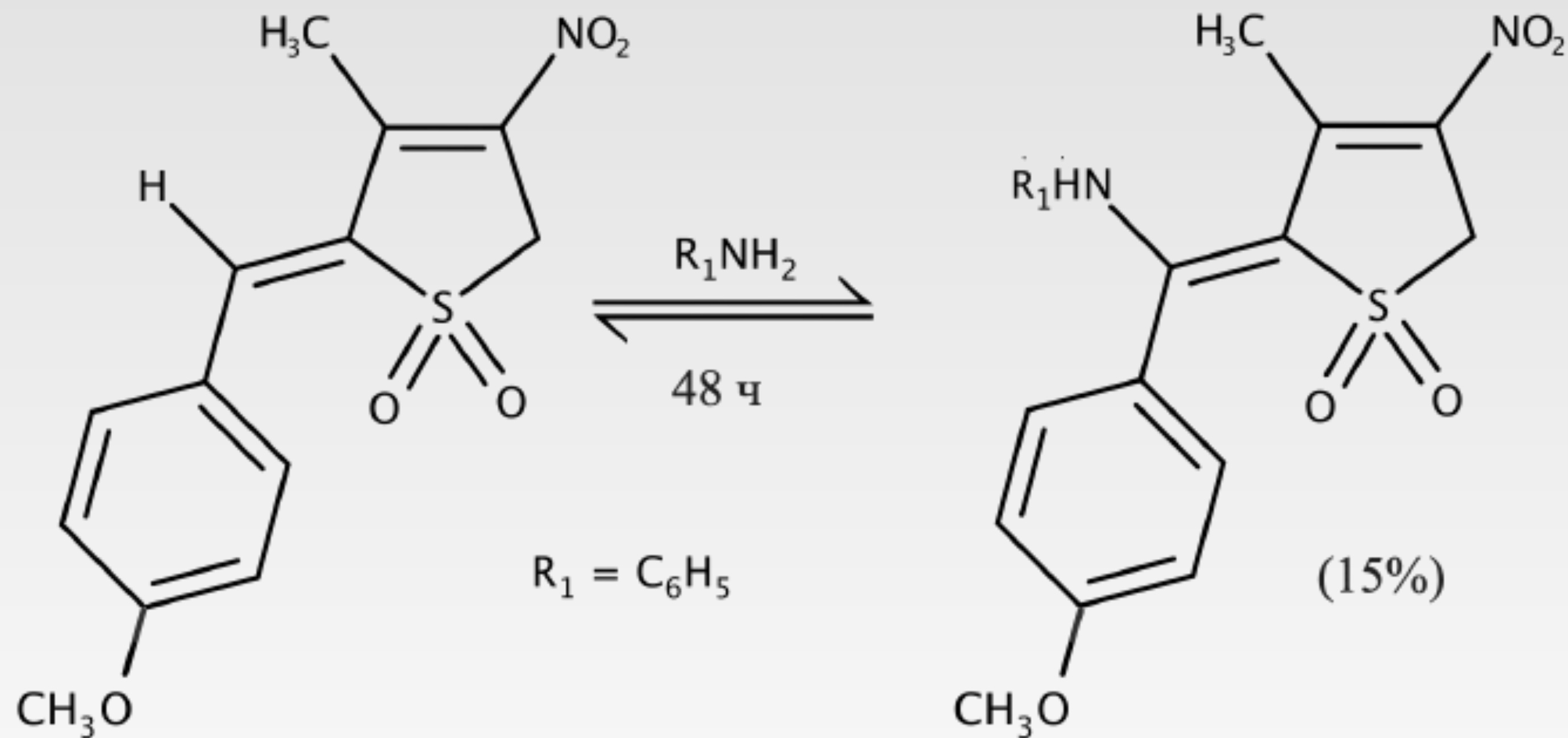
Продуктами реакции являются соли - нитронаты.

В реакциях с менее основными реагентами образуются соединения с ковалентной связью.

анилин ( $\text{pK}_{\text{HB}}^+ = 4,6$ )



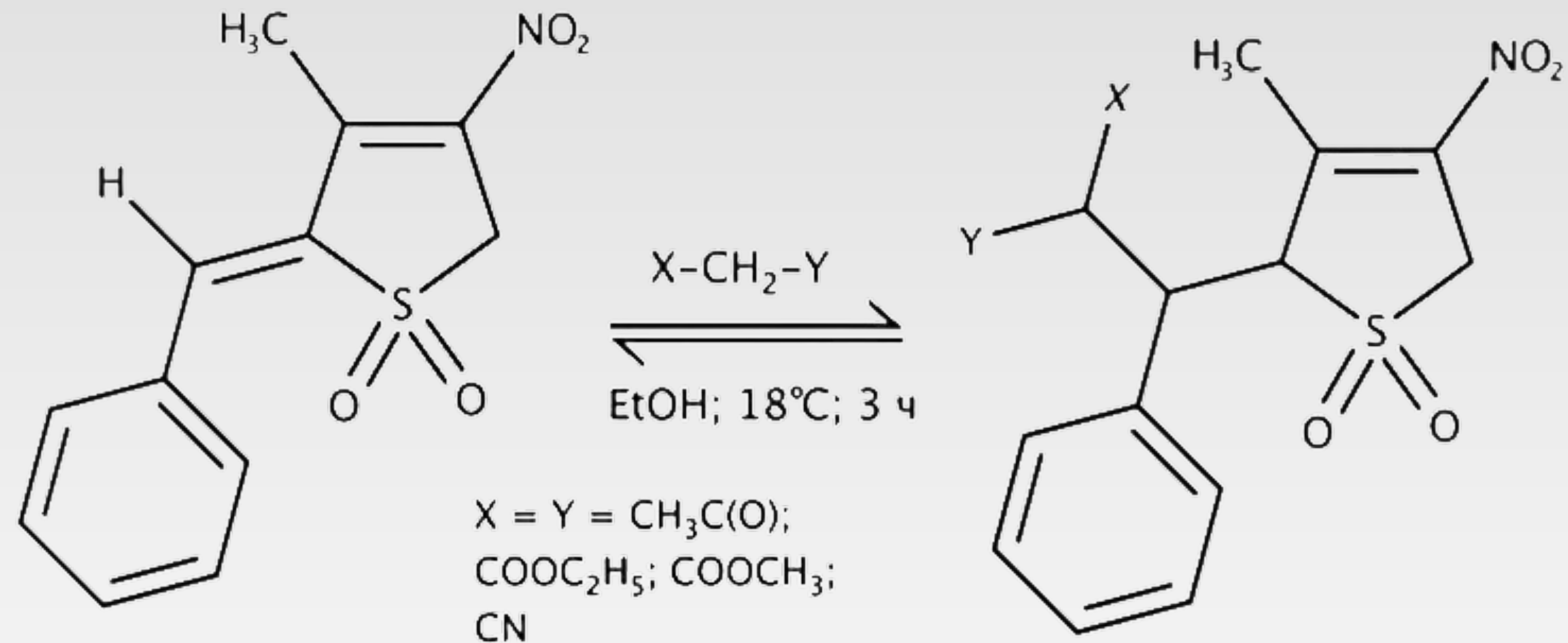
Соединения с очень малой основностью вообще не вступают в реакции с БНТД. Так нуклеофильное присоединение в тех же условиях п-нитроанилина, константа основности которого по сравнению с незамещённым анилином меньше примерно в 4000 раз ( $pK_{\text{HB}}^+ = 1,03$ ), не возможно.



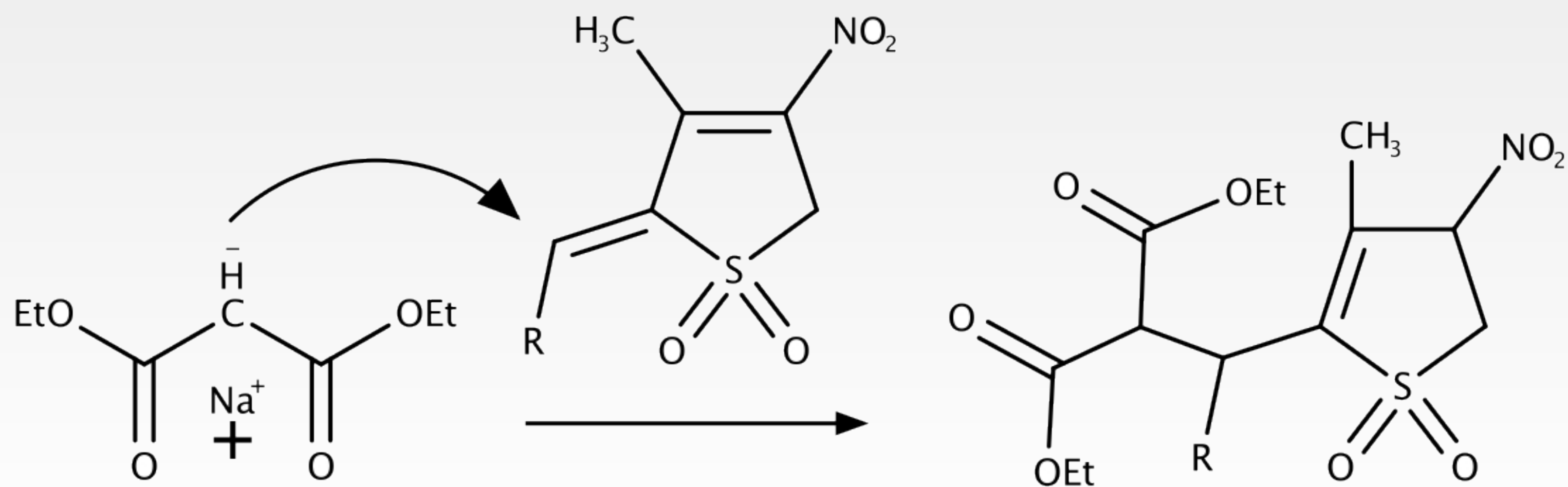
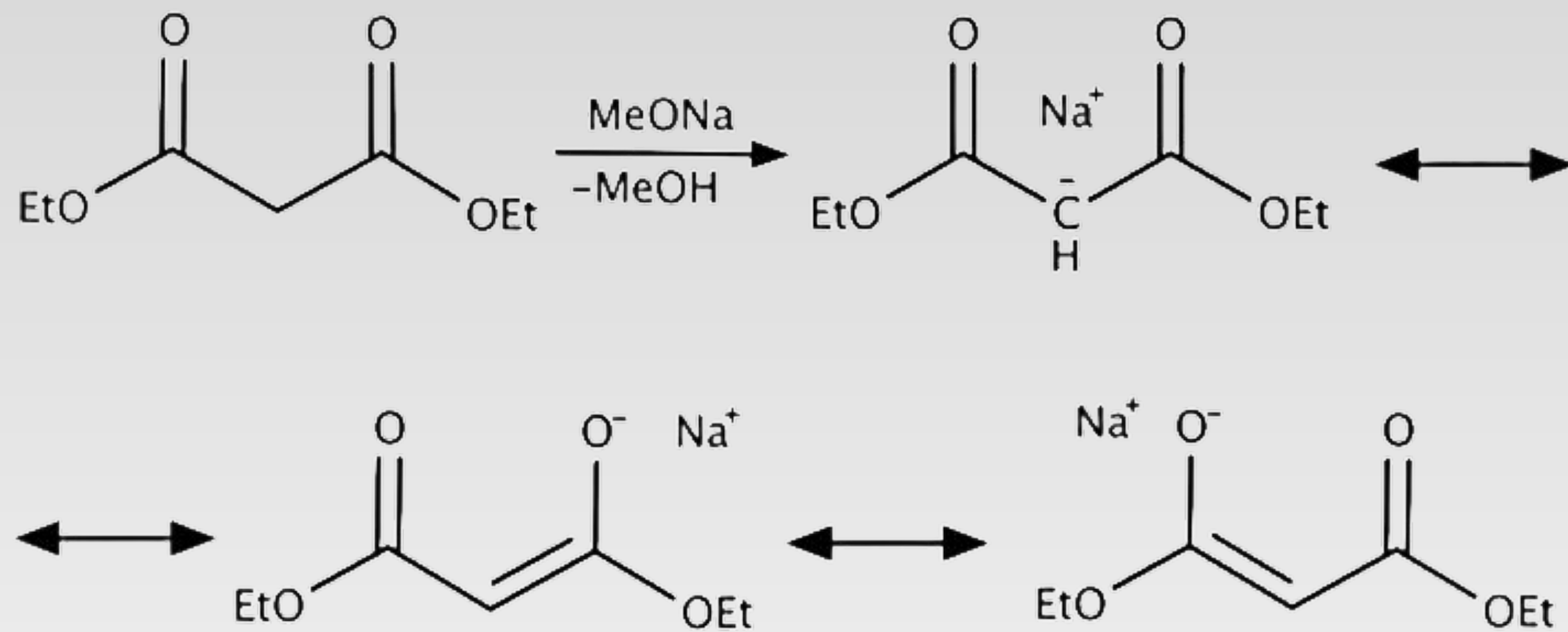
Присутствие электронодонорного заместителя в бензольном кольце БНТД значительно снижает выход реакции.

В реакции п-метокси-БНТД с анилином после 48 ч выход составил 15%.

Реакцию БНТД с  $\beta$ -дикарбонильными соединениями, например, ацетоуксусным эфиром или ацетилацетоном проводят в растворе спирта или эфира с метилатом натрия или триэтиламино. В результате получают продукты 1,4-присоединения.



Механизм данной реакции описан на примере диэтилового эфира малоновой кислоты на следующем слайде.

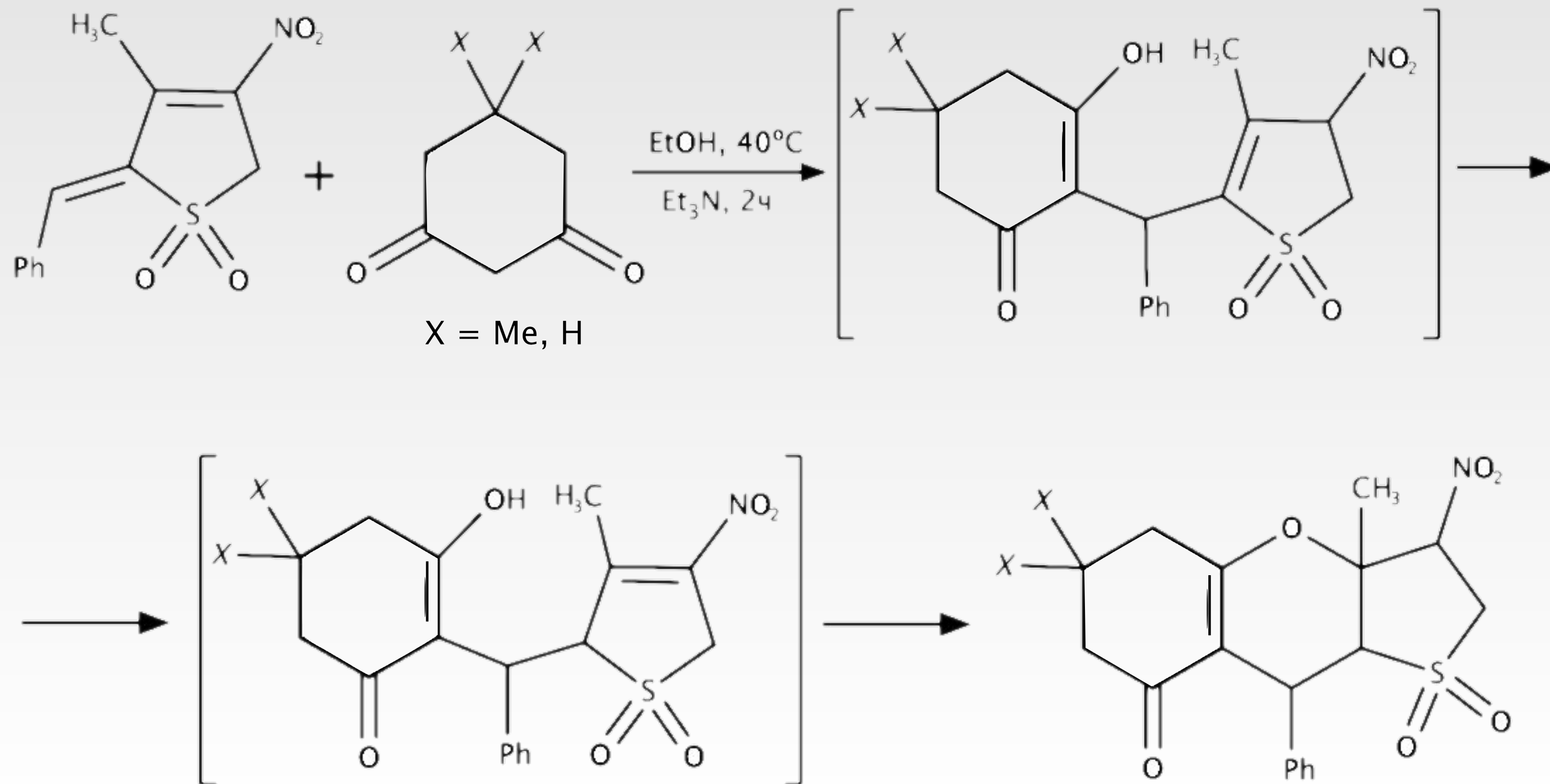


Таким образом, на основе литературных данных мы можем сделать вывод, что первостепенную роль в ходе реакций 1,4-присоединения играет основность реагента, которая определяет условия проведения процесса (требуется ли нагревание или присутствие других основных веществ) и определяет структуру продуктов. Чем большей основностью обладает реагент, тем легче идёт реакция. Также на условия реакции ощутимо влияют электронные эффекты заместителей в бензольном кольце БНТД: чем более электроноакцепторный заместитель, тем легче протекает реакция. Выявленные закономерности следует рассматривать как модельные при изучении свойств целевого фторзамещённого БНТД.



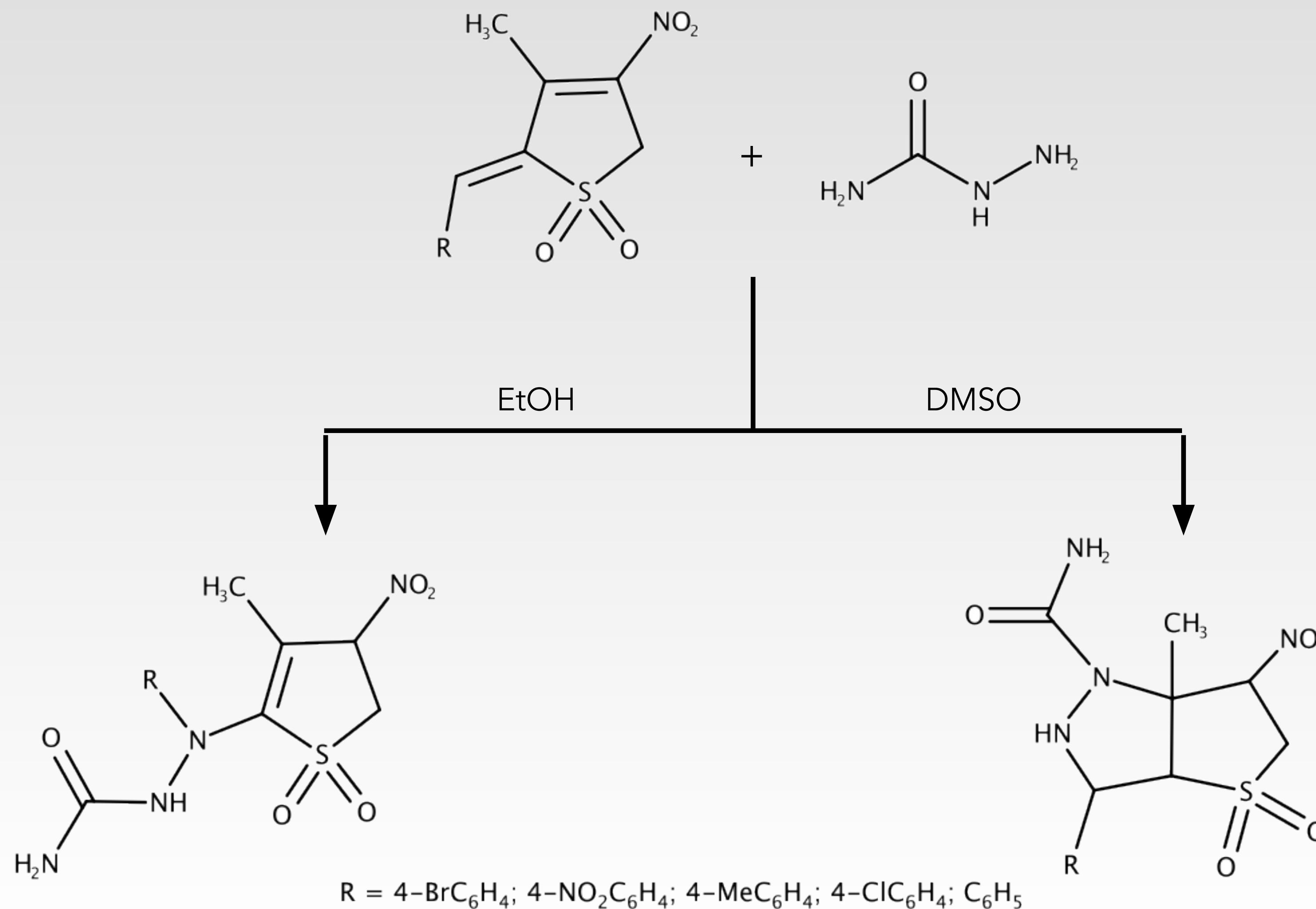
# Синтез полициклических систем на основе 2-бензилиден-3-метил-4-нитро-3-тиолен-1,1-диоксида (БНТД)

Взаимодействие БНТД с  $\beta$ -дикетонами (димедон и дигидрорезорцин) вследствие стерического фактора и способности нуклеофилов к енолизации, реакция с димедоном и дигидрорезорцином не останавливается на стадии присоединения в условиях реакции Михаэля. На втором этапе происходит

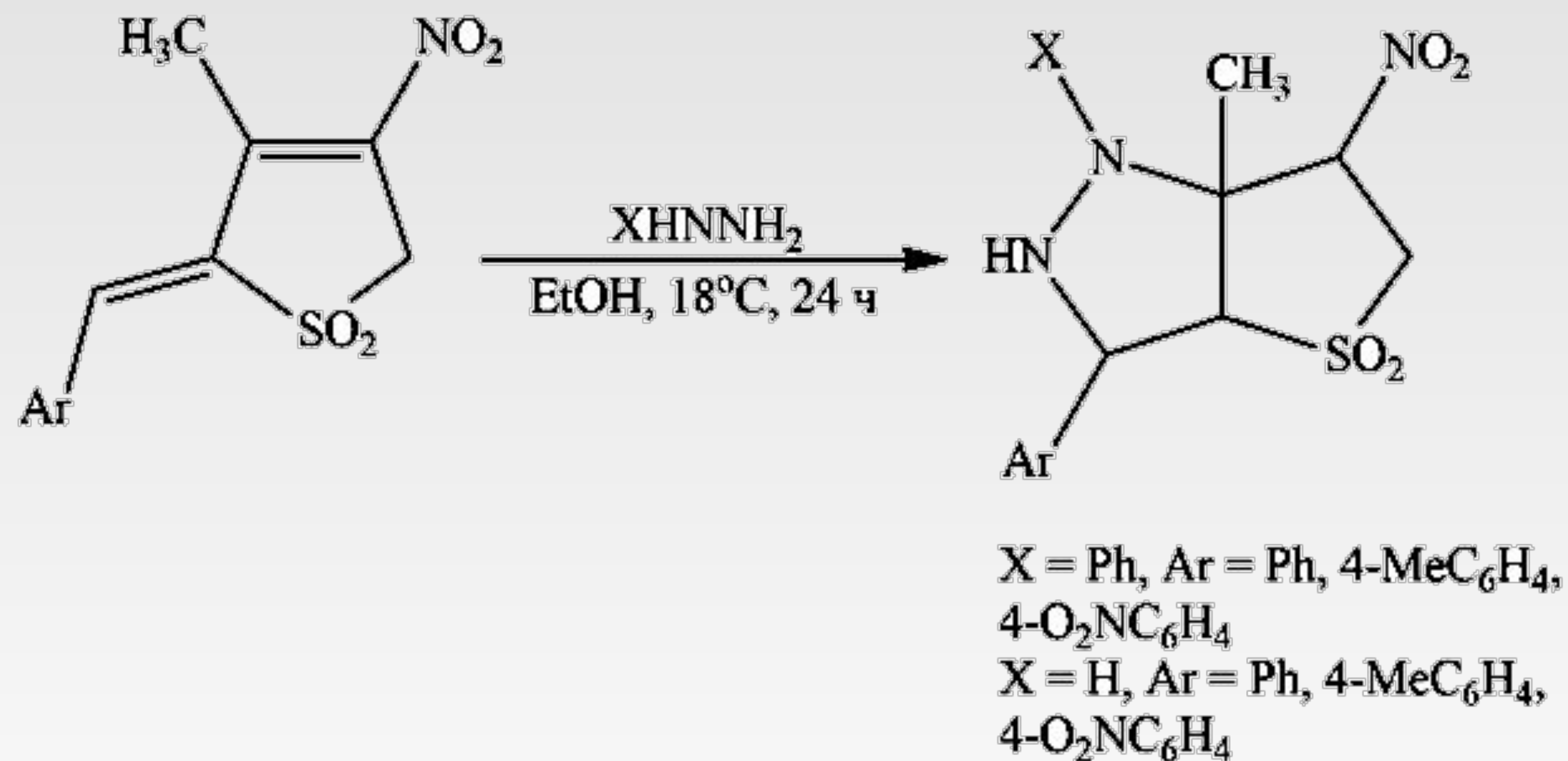


изомеризация кратной связи и нуклеофильная атака гидроксильной группы атома С<sup>3</sup> с последующей циклизацией. В результате образуются производные хромана.

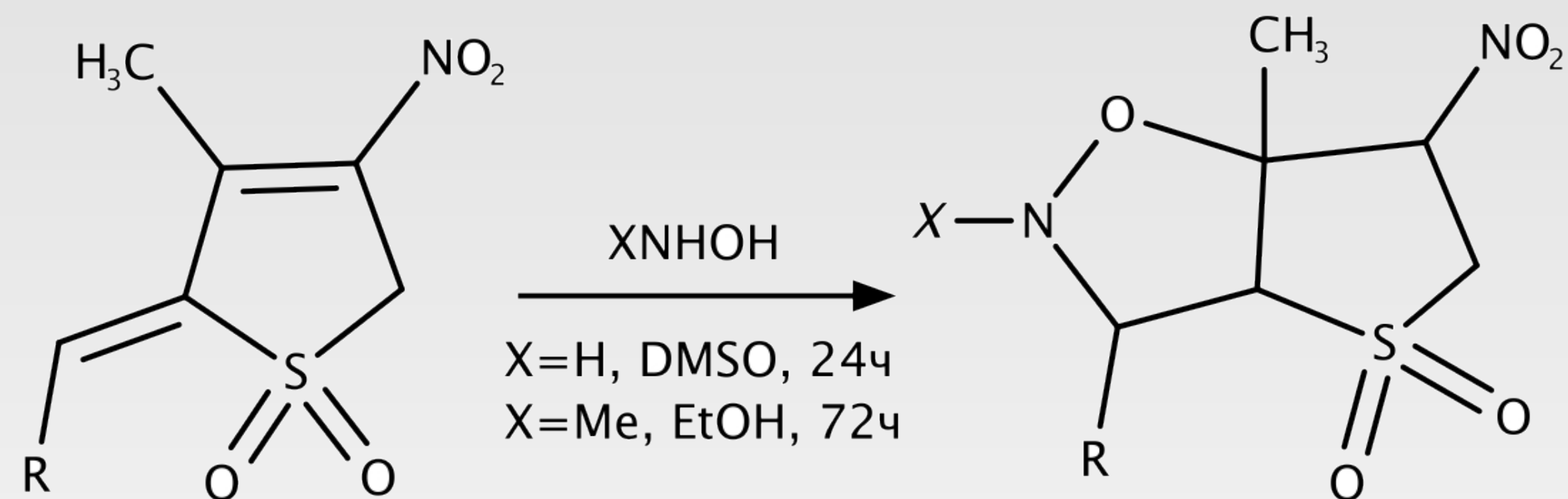
N,N-бинуклеофилы – семикарбазид ( $pK_{\text{HB}^+}=3.50$ ) и 4-нитрофенилгидразин ( $pK_{\text{HB}^+}=3.81$ ) в зависимости от условий приводили к разному выходу бициклических соединений с кольцами пиразолидина и сульфолана. В ходе изучения было выяснено, что продукт реакции зависит от применяемого растворителя и времени реакции.



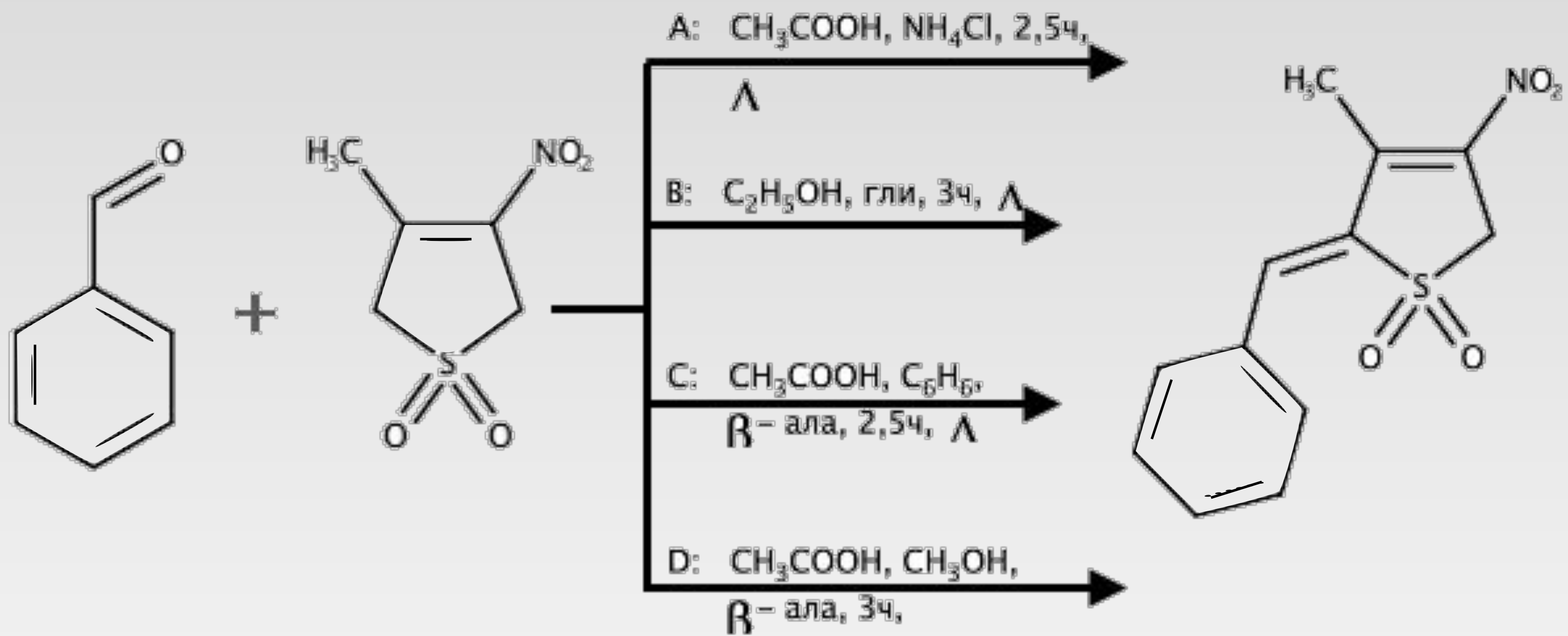
Взаимодействие с фенилгидразином ( $pK_{\text{HB}^+} = 5.2$ ) в этаноле при комнатной температуре в течение 24 часов приводило к выходу бициклических соединений в 30% в случае метилзамещённого БНТД и до 80% в случае нитрозамещённого БНТД. А с более основным гидразин гидратом ( $pK_{\text{HB}^+} = 8.18$ ) в тех же условиях достигался выход диастереоднородных соединений 90%.



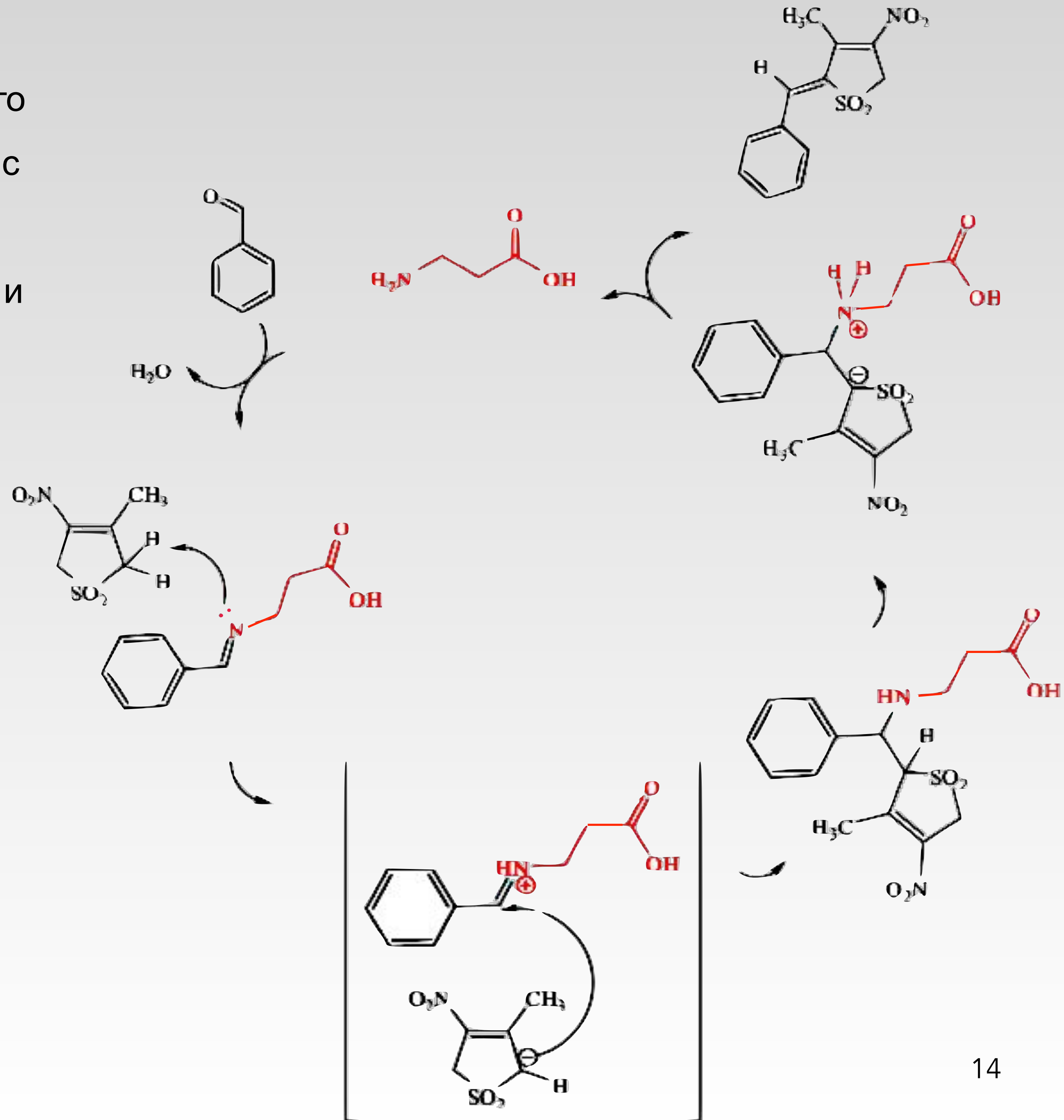
Реакции с N,O-бинуклеофилами – гидроксиламином и N- метилгидроксиламином ( $pK_{HB^+} = 5.9$ ) протекали аналогично реакциям при участии гидразина и его производных. Взаимодействие гидроксиламина с БНТД в этаноле заканчивалось образованием бициклических структур с выходом 43-77%. При использовании ДМСО были получены бициклические соединения с большим выходом (75%) .



Получение изоксалидинов имеет практически-значимый смысл. Данные вещества являются структурными частями антибиотиков, содержащих  $\beta$ -лактамные кольца, а также биологически активных веществ с антибактериальным и цитотоксическим свойствами.

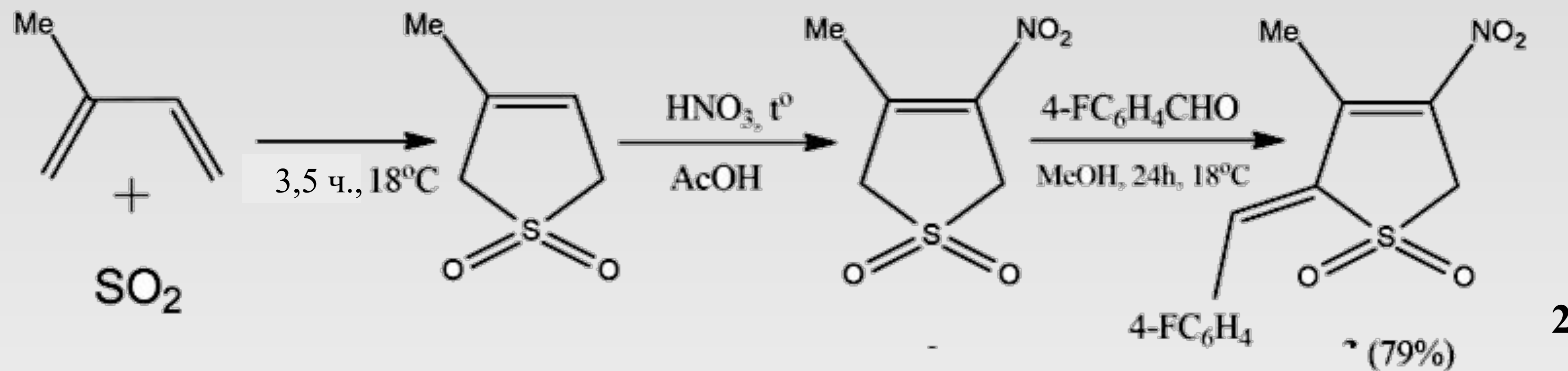


Эффективность действия β-аланина объясняется его склонностью к образованию основания Шиффа с исходным альдегидом, что облегчает депротонирование метиленовой компоненты и инициирует образование С-С-связи



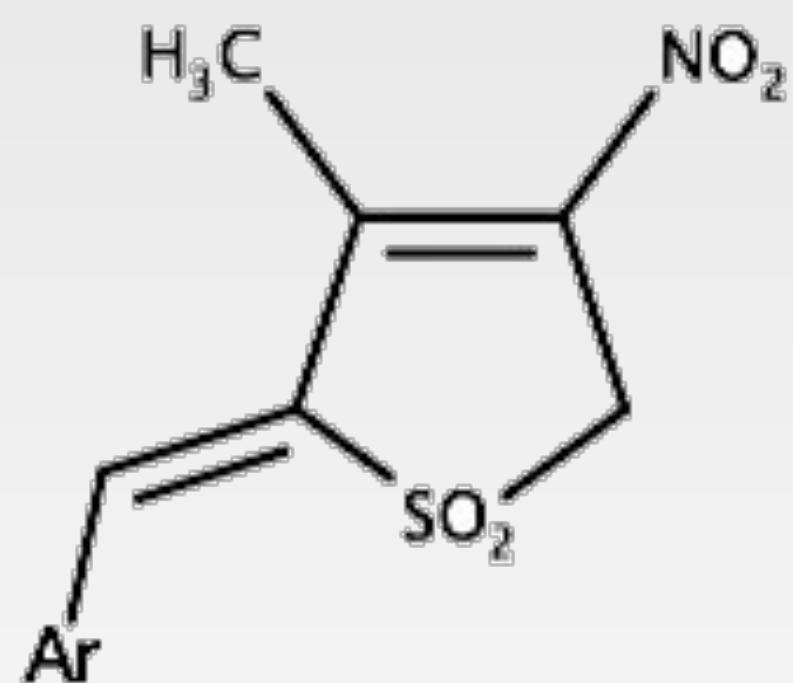
## Синтез 2-(4-фторбензилиден)-3-метил-4-нитро-3-тиолен-1,1-диоксида

Целевым диеном исследования явился 2-(4- фторбензилиден)-3-метил-4-нитро-3-тиолен-1,1-диоксид.

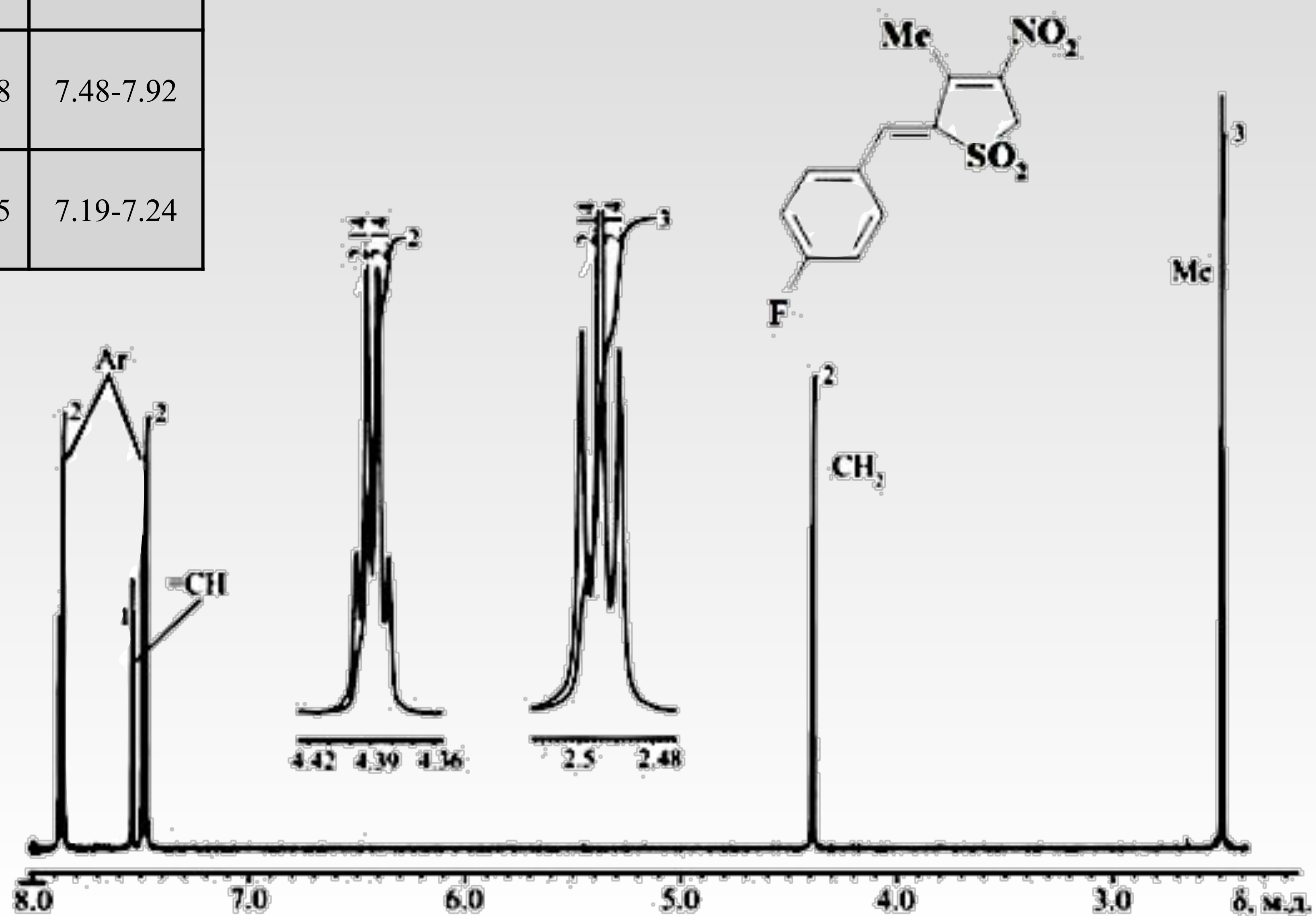


Синтезированный нами *p*-фторзамещённый нитросульфодиен 2 – высокоплавкое кристаллическое вещество желтоватого цвета. Его спектральные данные соответствуют полученному ранее аналогу 1 (БНТД), не содержащему заместителей в ароматическом кольце, что доказывает структуру синтезированного вещества.

№	Ar	УФ спектр,		Спектр ЯМР $^1\text{H}$ , $\delta$ , м.д.,			
		$\lambda_1$ , нм( $\epsilon_1$ )	$\lambda_2$ , нм( $\epsilon_2$ )	$\text{CH}_3$	$\text{CH}_2$	$\text{CH}$	Ar
1	$\text{C}_6\text{H}_5$	250 (3500)	365 (21800)	2.50	4.60	7.58	7.48-7.92
2	4-FC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	249 (10200)	362 (21800)	2.50	4.39	7.55	7.19-7.24

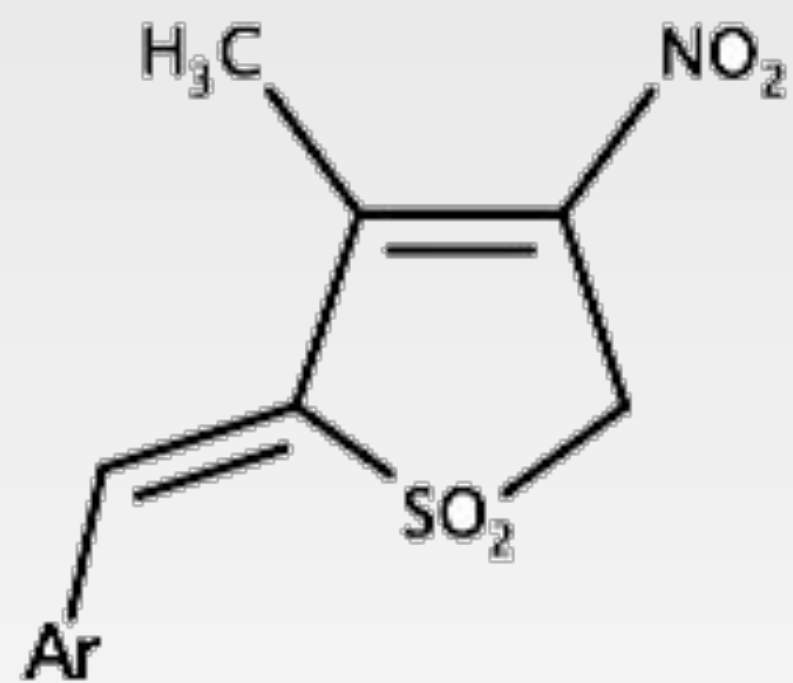


Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  соединения 2 в  $\text{CD}_3\text{CN}$

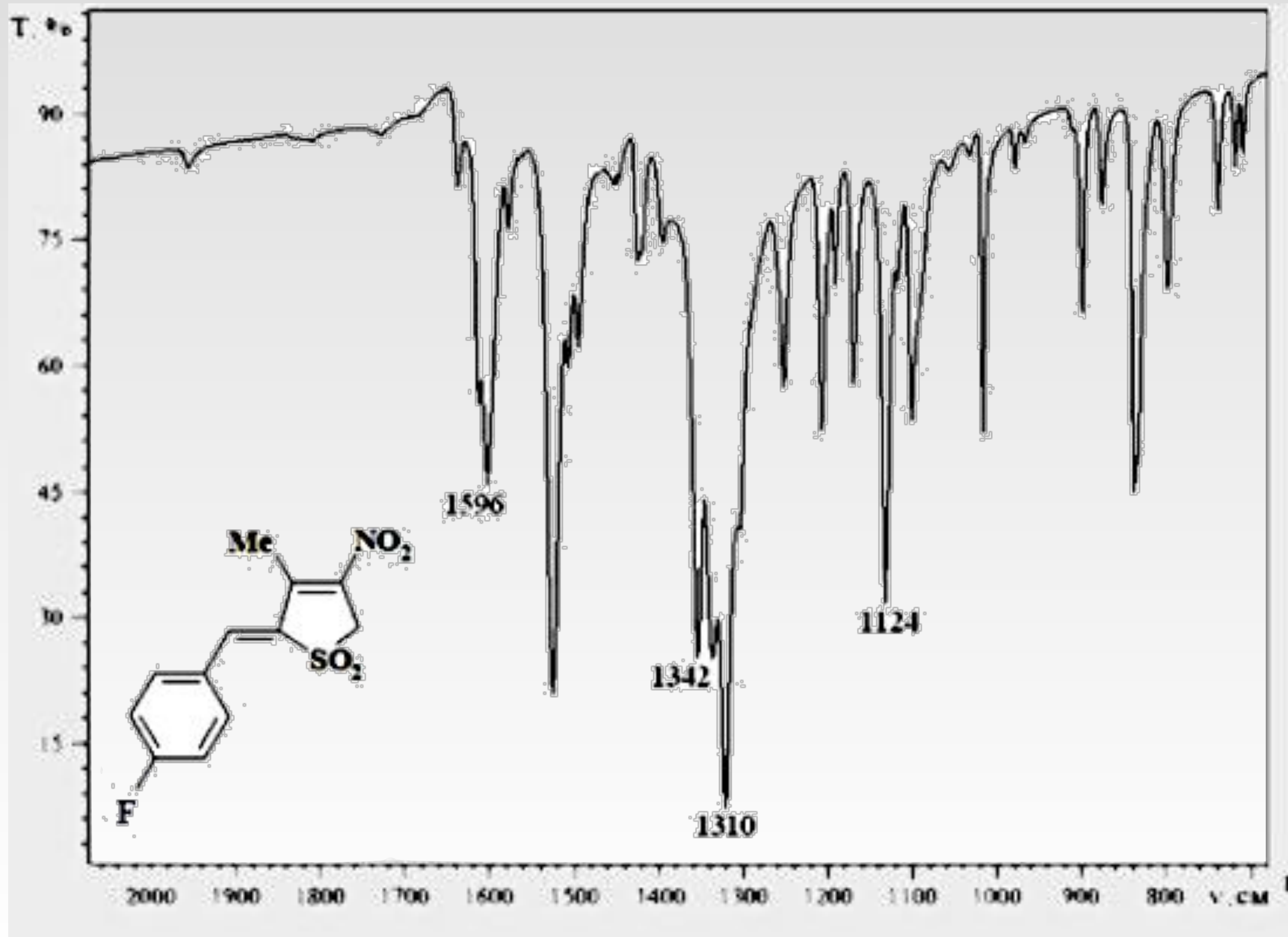




№	Ar	ИК спектр, $\nu$ , $\text{cm}^{-1}$ ,		
		$\text{SO}_2$	$\text{NO}_2$ $\text{NOO}^-$	$\text{C}=\text{C}$ $\text{C}=\text{N}^+$
1	$\text{C}_6\text{H}_5$	1324, 1319, 1291, 1126		1590
2	4-FC $_6\text{H}_5$	1327, 1307, 1122		1601, 1589

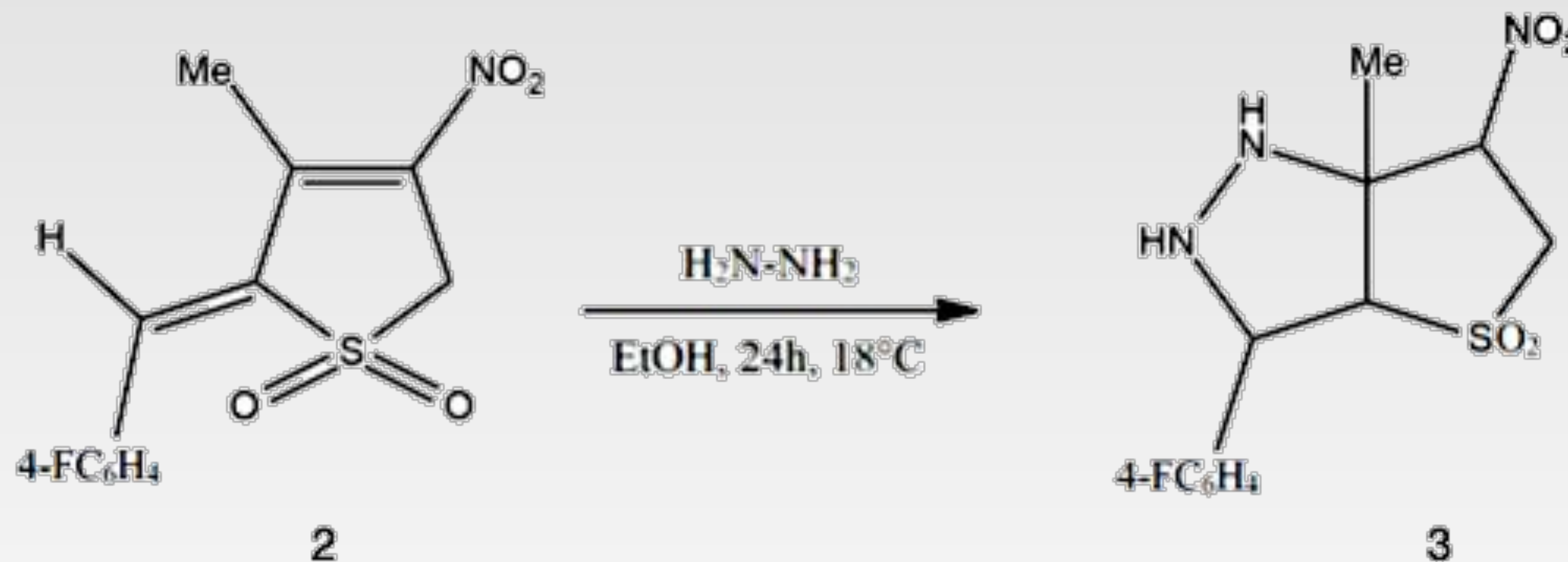


ИК спектр соединения 2 в таблетке KBr



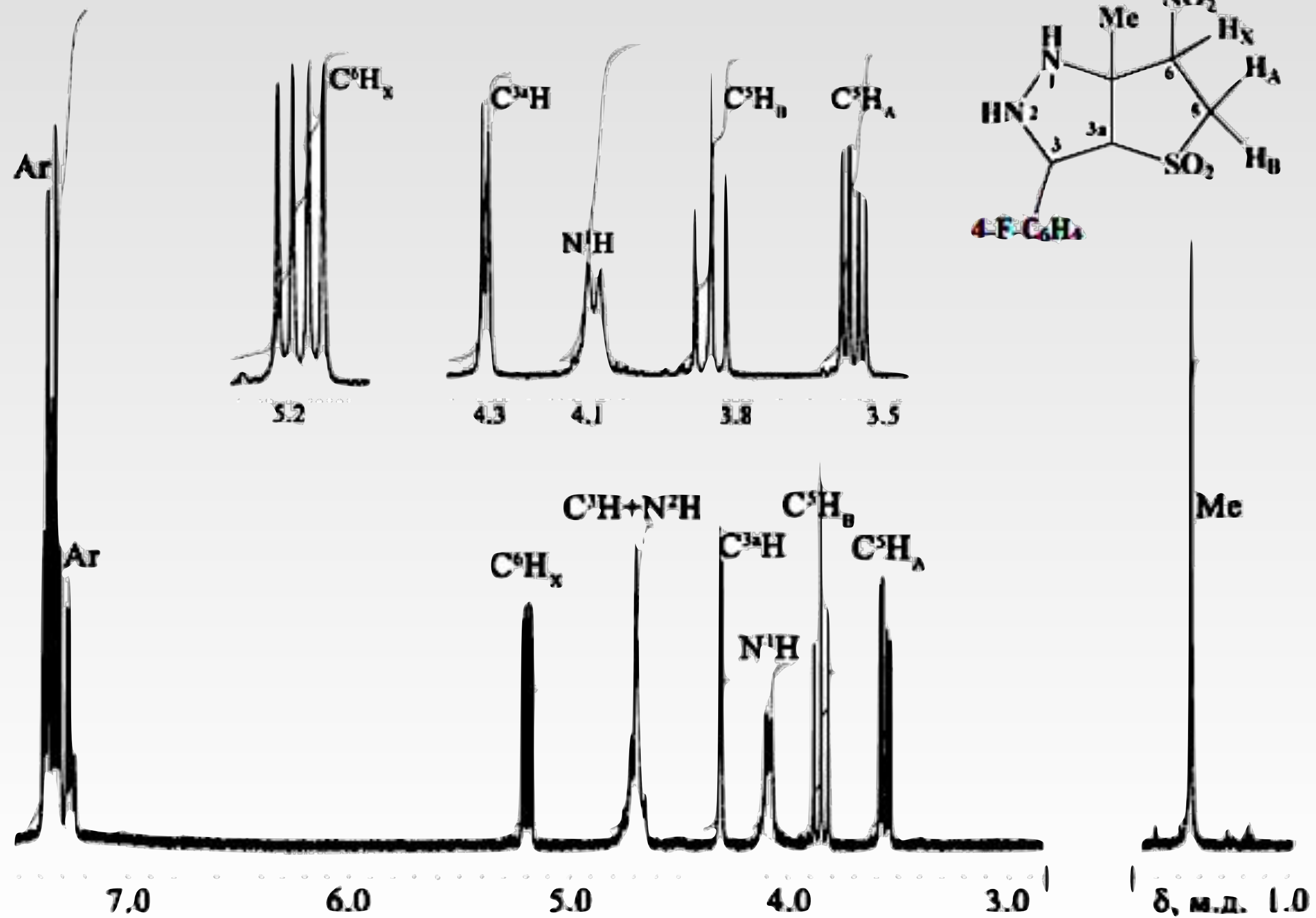
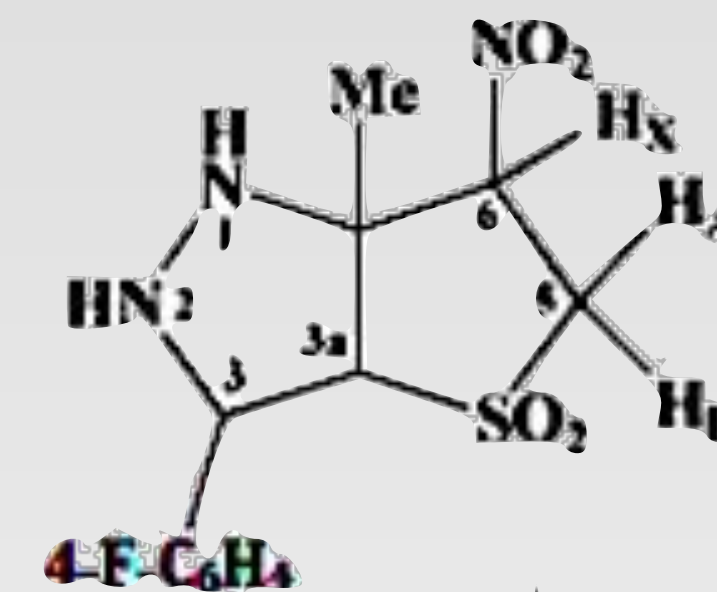
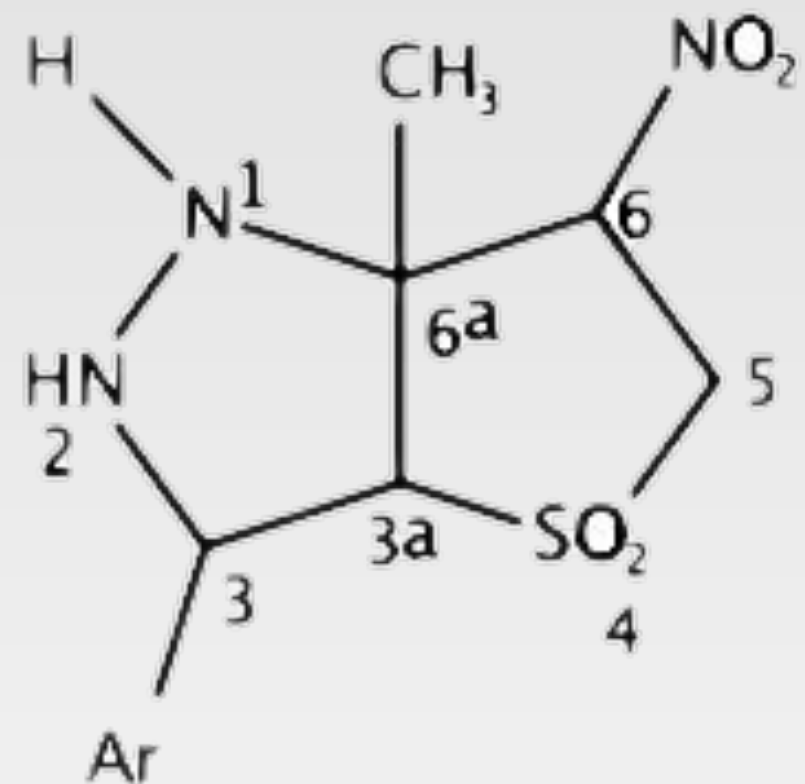
## Реакция 2-(4-фторбензилиден)-3-метил-4-нитро-3-тиолен-1,1-диоксида с гидразин гидратом

Реакцию с гидразин гидратом ( $pK_{\text{HB}^+} = 8.18$ ) проводили в этаноле при комнатной температуре в течение 24 часов, в результате образовался бицикл 3, содержащий конденсированные кольца нитросульфолана и пиразолидина, с выходом 71%.



№	Ar	Спектр ЯМР $^1\text{H}$ , $\delta$ , м.д.,							
		$\text{CH}_3$	$\text{C}_5\text{H}_A$	$\text{C}_5\text{H}_B$	$\text{C}_6\text{H}_X$	$\text{C}^{3a}\text{H}$	$\text{C}^3\text{H}$	NH	Ar
3	4 - FPh	1.43	3.56	3.86	5.19	4.09	4.28	4.64	7.06-7.10

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  соединения 3 в  $\text{CD}_3\text{CN}$



## ВЫВОД

1. Проведен анализ литературной информации, а именно изучено строение и химические свойства соединений ряда нитротиолен-1,1-диоксида.
2. Отработана методика синтеза представителя нитросульфодиенов - 2-п-фторбензилиден-3-метил-4-нитро-3-тиолен-1,1-диоксида.
3. Осуществлён синтез бицикла сульфоланопиразолидина реакцией между 4-Ф БНТД и гидразин гидрататом.
4. Строение синтезированных соединений принято на основании спектральных данных.

## ЛИТЕРАТУРА

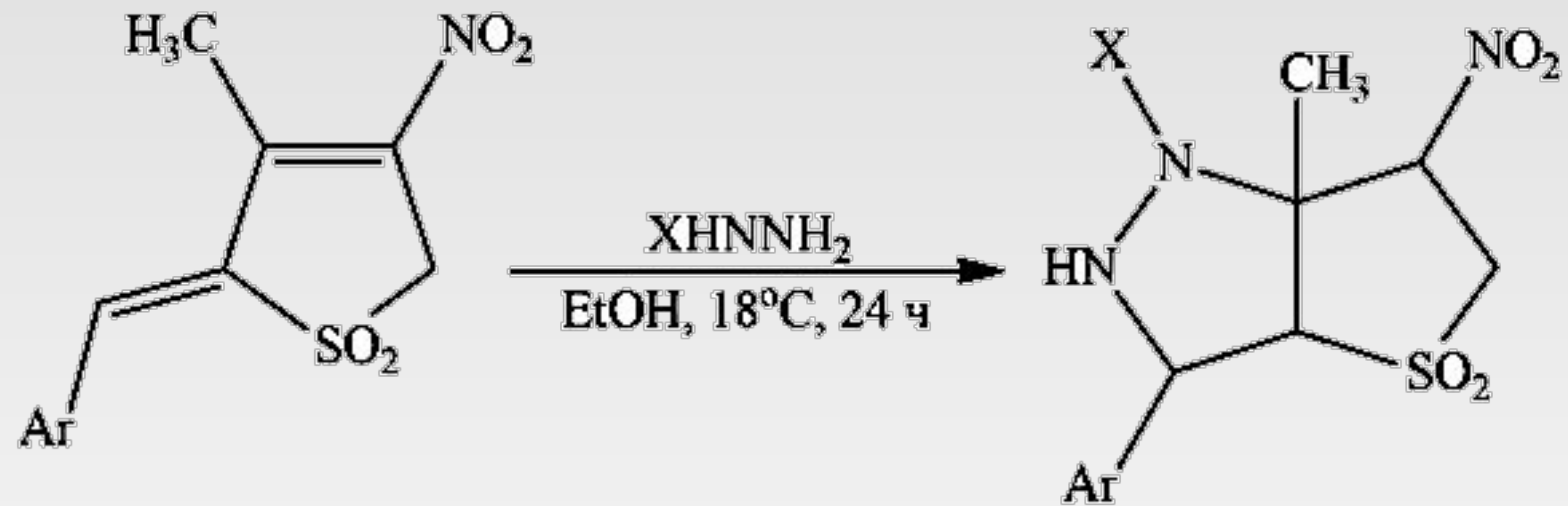
1. V. M. Berestovitskaya, M. V. Selivanova, M. I. Vakulenki, I. E. Efremova and G. A. Berkova. Reactions of 2-Benzylidene-3-methyl-4-nitro-2,5-dihydro- thiophene 1,1-Dioxide with CH Acids // Russian Journal of Organic Chemistry, 2009, Vol. 45, No. 12, pp. 1814–1817.
2. Игорь И. Савельев, Ирина Е. Ефремова, Владислав В. Гуржий, Руслан И. Байчурин. Синтез сульфоланооктагидрохроменонов на основе 2-бензилиден-3-метил-4-нитро-2,5-дигидротиофен-1,1-диоксидов // Химия гетероциклических соединений 2022, 58(1), 58–63.
3. Берестовицкая В.М., Ефремова И.Е., Трухин Е.В., Беркова Г.А. Изомерные превращения в ряду замещенных 4-нитро-2- и 3-тиолен-1,1-диоксидов // ЖОрХ. 1993. Т. 29. Вып. 2. С. 368 - 376.
4. Valentina M. Berestovitskaya, Irina E. Efremova, Lidiya V. Lapshina, Anna V. Serebryannikova, Vladislav V. Gurzhiy and Victoria V. Abzianidze. Synthesis of 3-aryl-6a-methyl-6-nitro-1-phenyl- hexahydrothieno[2,3-d]pyrazole 4,4-dioxides // Mendeleev Commun., 2015, 25, 191–192.
5. Валентина М. Берестовицкая, Ирина Е. Ефремова, Анна В. Серебрянникова, Лидия В. Лапшина, Владислав В. Гуржий. Синтез бициклов с конденсированными циклами сульфолана и изоксазолидина // Химия гетероциклических соединений 2018, 54(1), 76–82.
6. И. Е. Ефремова, А. В. Серебрянникова, А. В. Беляков, Л. В. Лапшина. Синтез новых представителей ряда сульфоланопиразолидинов // Журнал общей химии, 2019, том 89, No 3, с. 468–471.
7. Берестовицкая В.М.; Ефремова И.Е.; Трухин Е.В.; Беркова Г.А. Журнал Органической Химии, 1993, 29(2), 368.

8. И. Е. Ефремова, А. В. Серебрянникова, Л. В. Лапшина, В. В. Гуржий, В. М. Берестовицкая. Синтез новых представителей бициклов с конденсированными кольцами сульфолана и пиразолидина // Журнал общей химии. 2016. Т. 86. Вып. 3.
9. С. И. Грищенко, Л.В.Лапшина, И.Е.Ефремова. 3-метил-4-нитро-3-тиолен-1,1-диоксид в реакциях с производными гидразина // Санкт-Петербург, РГПУ им. А.И. Герцена.
10. Ефремова, И.Е., Берестовицкая, В.М. Функционализированные производные нитротиолен-1,1-диоксида // СПб: изд-во РГПУ им. А.И. Герцена, 2004. 106 с.
11. Ефремова И.Е., Берестовицкая В.М. Особенности реагирования 4- нитро-3-хлор-2- и -3-тиолен-1,1-диоксидов с нуклеофильными реагентами // ЖОрХ. 1985. Т. 21. Вып. 5. С. 1140-1141.
12. Берестовицкая В. М. Особенности реакционной способности нитротиолен-1,1-диоксидом // Журнал общей химии. 2000. Т. 70. Вып. 9. С. 1512-1529.

# Задач

а

Предложите маршрут образования сульфоланопиразолидинового бицикла на основе 2-бензилиден-3-метил-4-нитро-3-тиолен-1,1-диоксида и гидразина.



X = Ph, Ar = Ph, 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>,  
4-O<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>  
X = H, Ar = Ph, 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>,  
4-O<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

Реакций БНТД с бинуклеофилами ряда гидразина и гидроксилamina образование бициклических производных можно представить как результат домино-процесса, ключевыми стадиями которого являются два акта нуклеофильного присоединения. Первый – межмолекулярная реакция аза-Михаэля по 1,4-положениям диеновой системы БНТД, второй – внутримолекулярное присоединение при участии второго нуклеофильного центра реагента.

Учитывая предпочтительность 5-exo-trig-циклизации (правило Болдуина) и высокую подвижность кратной связи в нитротиоленидиоксидной системе, логично предположить стадию изомеризации промежуточного аза-аддукта II в форму III. Эффективность протекания первой стадии, очевидно, зависит от основности реагента и электронодефицитности исходного диена, а второй акт  $Ad_N$ , в большей степени определяется активностью бинуклеофила.

