УДК 547.791.8

А.С. Потапов, А.И. Хлебников

ТЕОРЕТИЧЕСКОЕ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ РЕАКЦИОННОЙ СПОСОБНОСТИ 1,2-ДИ(ПИРАЗОЛ-1-ИЛ)-1,2-ДИХЛОРЭТАНОВ В РЕАКЦИЯХ ЗАМЕЩЕНИЯ И ЭЛИМИНИРОВАНИЯ

Пиразолсодержащие 1,2-дихлорэтаны представляют интерес в качестве полупродуктов для получения широкого круга хелатообразующих лигнадов. Наличие вицинальных атомов галогена делает возможными для них как реакции нуклеофильного замещения с образованием производных этана, так и элиминирования, приводящего к пиразолил-замещенным этиленам.

В данной работа была исследована реакция нуклеофильного замещения атомов галогена в 1,2-бис(пиразол-1-ил)-1,2-дихлорэтанах в суперосновной среде КОН-ДМСО.

При взаимодействии 3,5-диметилпиразола и дихлорпроизводного **3** с двумя метильными группами в пиразольных циклах был впервые получен 1,1,2,2-тетракис(3,5-диметилпиразол-1-ил)этан **4** (схема 1), недоступный по реакции 3,5-диметилпиразола с 1,1,2,2-тетрабромэтаном. Объемные заместители в этом лиганде должны придавать ему способность специфической координации, что является важным для построения кристаллических структур с заданной топологией.

В отличие от незамещенного 1,1,2,2-*тетракис*(пиразол-1-ил)этана, лиганд **4** растворим во многих органических растворителях, что существенно облегчает проведение реакций с его участием, в частности – синтеза координационных соединений. В соответствии со значительными стерическими затруднениями, неоптимизированный выход соединения **4** составлял только 2 %, а основным продуктом реакции являлся *трис*(3,5-диметилпиразол-1-ил)этен **5**.

Пиразолсодержащие 1,2-дихлорэтаны являются удобными полупродуктами для синтеза несимметричных 1,1,2,2-тетра(пиразол-1-ил)этанов с разными парами пиразольных циклов. Так, например, при взаимодействии дихлорпроизводного **1** с двумя эквивалентами 3,5-диметилпиразола в среде КОН-ДМСО был получен 1,2-бис(3,5-диметилпиразол-1-ил)-1,2-бис(пиразол-1-ил)этан **6** (схема 2).

В связи с наличием двух стереогенных центров для соединения **6** возможно существования двух диастереомеров, оба из которых образовались в результате реакции в практически равных количествах (по данным ЯМР, см. таблицу).

Следует отметить, что диастереомерный состав полученных продуктов (50:50) отличается от состава исходного хлорпроизводного **1** (60:40), это позволяет делать предположения о механизме замещения. При полностью бимолекулярном механизме S_N2 соотношение диастереомеров не должно изменяться.

Наблюдаемое при образовании соединения **6** соотношение диастереомеров 50:50, говорит о происходящей в процессе замещения рацемизации

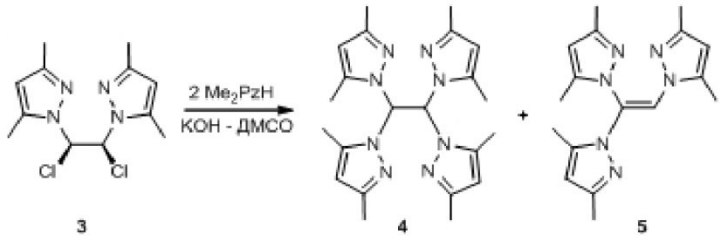
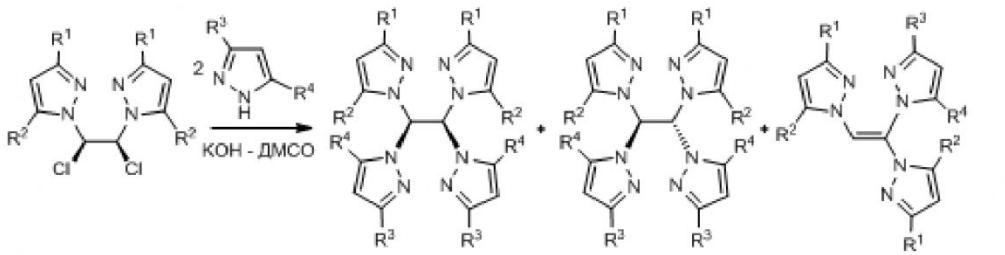


Схема 1



1 ($R^1 = R^2 = H$)
2 ($R^1 = Me$; $R^2 = H$)
3 ($R^1 = R^2 = Me$)

6 ($R^1 = R^2 = H$; $R^3 = R^4 = Me$)
7 ($R^1 = Me$; $R^2 = H$; $R^3 = R^4 = H$)

8 ($R^1 = R^2 = H$; $R^3 = R^4 = Me$)
9 ($R^1 = R^2 = Me$; $R^3 = R^4 = H$)
10 ($R^1 = Me$; $R^2 = H$; $R^3 = R^4 = H$)
11 ($R^1 = Me$; $R^2 = H$; $R^3 = R^4 = Me$)

Схема 2

Таблица. Продукты взаимодействия пиразолсодержащих 1,2-дихлорэтанов **1-3** с пиразолами в суперосновной среде ДМСО-КОН

Дихлорпроизводное	Продукт замещения (выход)	Соотношение диастереомеров	Продукт элиминирования
1	**6** (15 %)	50:50	**8** (90 %)
3	**6** (21 %)	60:40	**9** (86 %)
2	**7** (16 %)	60:40	**10** (56 %)
2	–	–	**11** (88 %)

и свидетельствует в пользу мономолекулярного механизма с равновероятной атакой нуклеофила по обе стороны плоскости карбокатиона [1]. Помимо продукта замещения **6** в результате реакции образуется также продукт элиминирования – алкен **7**, причем из двух возможных стереоизомеров (*E*- или *Z*-) образуется только один.

Соединение **6** также было получено другим путем – взаимодействием диметилзамещенного производного 1,2-дихлорэтана **3** с пиразолом (схема 2).

При этом увеличивается выход продукта, что связано, по видимому, с меньшим объемом нуклеофила. Отличается также диастереомерный состав продуктов – один из диастереомеров несколько преобладает над другим (см. таблицу). Учитывая то, что субстрат нуклеофильного замещения представлял собой один диастереомер (*мезо*-форма), в случае бимолекулярного механизма следовало ожидать образования только *мезо*-формы соединения **6**. Небольшой диастереомерный избыток говорит о преобладании мономолекулярного механизма замещения с небольшой долей бимолекулярного, либо, учитывая значительный объем заместителей в субстрате и объем самого нуклеофила, о более предпочтительной атаке пиразолат-иона с одной из сторон карбокатиона.

Продукт элиминирования **8** (схема 2), как и в предыдущем случае, образуется только в виде одного геометрического изомера (см. таблицу).

Аналогично описанным выше протекает реакция с участием 3-метилзамещенного субстрата **2** – при этом образуется 1,1,2,2-*тетракис*(пиразол-1-ил)этан **9** с соотношением диастереомеров 60:40 (см. таблицу) и один из изомеров алкена **10** (схема 2).

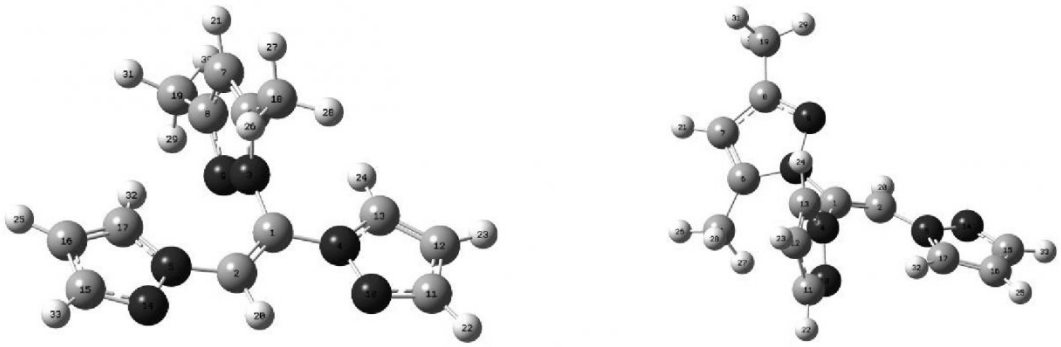
При увеличении объема нуклеофила (3,5-диметилпиразол) продукт замещения выделен не был, а образовался только продукт элиминирования – алкен **11** (схема 2).

Для установления строения несимметричных трис(пиразол-1-ил)этенов, **8**, **10**, **11** мы применили подход, включающий сравнение корреляций экспериментальных химических сдвигов и вычисленных методами квантовой химии. Как видно из молекулярных моделей *E*- и *Z*-изомеров алкена **7** (рисунок 1), полученных оптимизацией геометрии в рамках ТФП (функционал BP86, базисный набор TZVPP), в Z-изомере два незамещенных пиразольных цикла находятся практически в одной плоскости с двойной связью этиленового линкера (торсионные углы NNCC 9.8° и 28.8°), а плоскость 3,5-диметил-пиразольного цикла почти перпендикулярна ей (угол NNCC 90.4°). В связи с этим атомы водорода в положениях *5* пиразольных циклов (атомы номер 24 и 32 на рисунке 1) оказываются экранированными кольцевым током 3,5-диметилпиразольного цикла и их расчетные химические сдвиги находятся в относительно сильном поле. В молекуле *E*-изомера **7** в область экранирования попадает только один атом водорода (номер 32 на рисунке 1), причем из-за расположения соседнего пиразольного цикла это экранирование гораздо слабее (химический сдвиг протона 7.67 м. д.

В экспериментальном ЯМР ^{1}H спектре соединения **7** в области сильного поля ароматических протонов зарегистрировано пять сигналов – синглет протона в положении *4* замещенного пиразольного цикла, два триплета протонов в положениях *4* незамещенных пиразольных циклов и два дублета, положения которых хорошо согласуются с вычисленными для атомов водорода в положениях *5* незамещенных пиразольных колец. Исходя из этого, соединению **7** следует приписать строение *Z*-изомера.

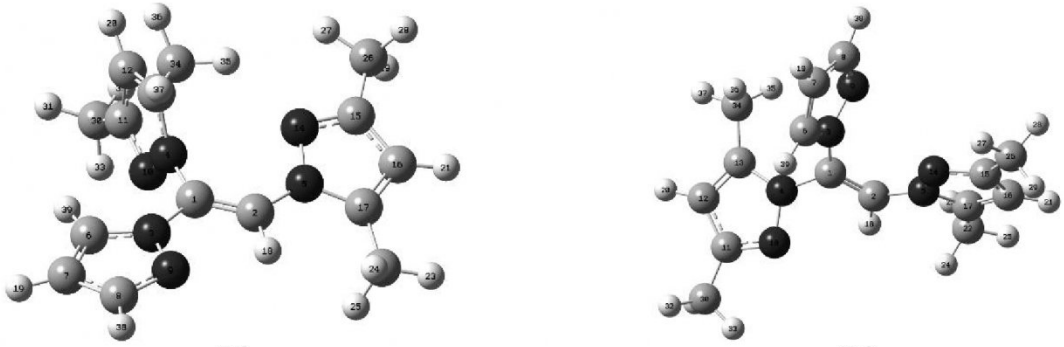
В экспериментальном спектре соединения **8** дублеты протонов в положениях *3* и *5* пиразольных циклов находятся в характерном для них слабом поле (7.86 и 7.74 м. д. соответственно). В то же время, синглет протона этиленового линкера смещен в более сильное поле (6.94 м. д.) по сравнению с соответствующим сигналом в спектре соединения **7** (7.96 м. д.). Также в несколько более сильном поле, чем обычно, находятся сигналы двух метильных групп (1.89 м. д.).

Эти особенности спектра хорошо воспроизводятся квантово-химическими расчетами, выполненными для *E*-изомера алкена **8**. В соответствии с рисунком 2, метильные группы в положении *5* пиразольного цикла Pz^2 и положении *3* цикла Pz^1 находятся в области экранирования незамещенным пиразольным циклом, что объясняет нахождение их сигналов в сильном поле (расчетные значения химических



Z-**7** *E*-**7**

Рис.1. *Молекулярные модели E- и Z-изомеров алкена 7, полученные оптимизацией геометрии в рамках модели DFT BP86 TZVPP*



Z-**8** *E*-**8**

Рис.2. *Молекулярные модели E- и Z-изомеров алкена **8**, полученные оптимизацией геометрии в рамках модели DFT BP86 TZVPP*

сдвигов 1.80 и 2.15 м. д.). В *E*-изомере соединения **8** 3,5-диметилпиразольные циклы выведены из плоскости двойной связи (углы NNCC 37.8° и 18.4°), поэтому они не оказывают дезэкранирующего действия на этиленовый протон (атом номер 18 на рисунке 2, расчетный химический сдвиг 7.26 м. д.). Напротив, в Z-изомере незамещенный пиразольный цикл лежит в одной плоскости с двойной связью (угол NNCC 12.4°) и дезэкранирует этиленовый протон (расчетный химический сдвиг 8.42 м. д.). Таким образом, на основании изложенного соединению **8** следует относить строение *E*-изомера, что подтверждается также хорошей корреляцией расчетных и экспериментальных значений химических сдвигов.

В спектрах ЯМР ^{1}H алкенов **10** и **11** сигналы протонов в положении 5 одного из пиразольных колец находятся в сильном поле. Равновесные структуры, полученные оптимизаций геометрии *E*- и *Z*- изомеров этих соединений, указывает, что экранирование указанных протонов возможно для соединений *E*-**10** и *Z*-**11**.

Таким образом, во всех четырех рассмотренных реакциях взаимодействия пиразолсодержащих 1,2-дихлорэтанов и пиразолов (схема 2) образуются трис(пиразол-1-ил)этены, в молекулах которых пиразольные циклы из исходного производного 1,2-дихлорэтана находятся по разные стороны двойной связи.

Наблюдаемую стереоспецифичность можно объяснить на основании вероятного механизма реакции. Очевидно, что трис(пиразол-1-ил)этены образуются в результате элиминирования молекулы HCl из 1,1,2-трис(пиразол-1-ил)-2-хлорэтанов **A** (схема 3), для которых, в следстиве наличия двух неэквивалентных стереогенных центров, возможно существование четырех стереоизомеров, образующих две диастереомерные пары оптических антиподов (*эритро*- и *трео*-формы). В результате анти-дегидрохлорирования *эритро*-форма образует алкен, в котором одинаковые пиразольные циклы находятся по одну сторону двойной связи, в *трео*-форма – по разные.

Стреоспецифичное получение алкенов с одинаковыми пиразольными циклами по разные стороны двойной связи говорит о предпочтительном образовании *трео*-формы промежуточного продукта **A** (схема 3). Частичная рацемизация, наблюдаемая в процессе нуклеофильного замещения атомов хлора на пиразольные остатки свидетельствует о неравновероятной атаке нуклеофила на разные стороны плоскости карбокатиона **B**, образующегося из исходного дихлорпроизводного (схема 3).

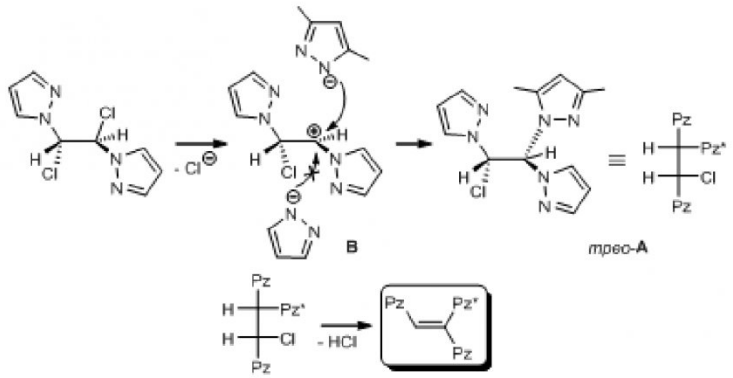


Схема 3

Для оценки пространственных затруднений, возникающей при атаке катиона **B** по одну и другую сторону плоскости была выполнена оптимизация его геометрии в рамках ТФП, из которой следует, что карбокатионный центр сверху плоскости экранирован атомом хлора при соседнем атоме углерода, поэтому в этом направлении атака объемного пиразолат-аниона оказывается невозможной. В то же время, снизу плоскости карбониевый центр является доступным для нуклеофильной атаки, в результате которой образуется *трео*-диастереомер соединения **A**, дегидрохлорирование которого приводит к геометрическому изомеру алкена с одинаковыми пиразольными циклами по разные стороны двойной связи (схема 3).

Таким образом, нами предложен способ получения трис(пиразол-1-ил)этенов – представителей практически неизученного класса соединений – поли(азолил)этиленов, включающий взаимодействие пиразолов с 1,2-бис(пиразолил)-1,2-дихлорэтанами и позволяющий получать алкены с различными азольными остатками, причем при этом образуется только один из возможных геометрических изомеров.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР регистрировали на приборе Bruker AV-300 (рабочая частота 300 МГц для протонов, 75 МГц для ядер ^{13}C).

1,2-Бис(пиразол-1-ил)-1,2-дихлорэтаны синтезировали по ранее описанной методике [2].

1,1,2,2-*Тетракис*(3,5-диметилпиразол-1-ил)этан (**4**). Смесь 0.533 г (5.55 ммоль) 3,5-диметилпиразола и 0.622 г (11.1 ммоль) порошкообразного KOH в 6 мл ДМСО перемешивали при 80 °C в течение 30 мин., затем, после охлаждения до комнатной температуры, добавляли 0.794 г (2.78 ммоль) дихлорпроизводного **3**. Реакционную смесь перемешивали при 80 °C 24 ч, разбавляли 25 мл воды, выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой и высушивали. Выход 0.020 г (2 %), бесцветные кристаллы, т. пл. 210-212 °C. Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6), δ, м. д.: 2.02 с (12H, 3-Me-Pz), 2.32 с (12H, 5-Me-Pz), 5.64 с (4H, H^4-Pz), 7.46 с (2H, CH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО-d_6), δ, м. д.: 10.3 (5-Me-Pz), 13.4 (3-Me-Pz), 66.5 (CH), 105.2 (C^4-Pz), 139.6 (C^3-Pz), 147.2 (C^5-Pz).

***Трис*(3,5-диметилпиразол-1-ил)этен** (**5**). Фильтрат, полученный при выделении соединения **4** обрабатывали хлороформом (5 × 15 мл), экстракт высушивали над хлоридом кальция, после удаления растворителя получали 0.95 г (84 %) соединения **5**. Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$), δ, м. д.: 1.76, 1.77, 1.89, 2.04, 2.11, 2.16 с (18H, 3-Me-Pz, 5-Me-Pz), 5.70, 5.77, 5.84 с (3H, H^4-Pz), 7.01 с (1H, C=CH). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ, м. д.: 10.4 (5-Me-Pz), 13.3 (3-Me-Pz), 106.4, 106.7, 108.1 (C^4-Pz), 115.9 (**C**H=C), 125.4 (CH=**C**), 140.7, 141.0, 142.2 (C^3-Pz), 149.5, 150.5, 150.8 (C^5-Pz).

1,2-Бис(3,5-диметилпиразол-1-ил)-1,2-бис(пиразол-1-ил)этан (**6**). Метод А. Смесь 0.415 г (4.328 ммоль) пиразола, 0.485 г (8.656 ммоль) тонко растертого гидроксида калия и 4.5 мл ДМСО перемешивали при 80 °C в течение 30 мин. 0.5 г (2.164 ммоль) соединения **3** разделили на три части, добавляли каждые 30 мин. После этого систему перемешивали при 80 °C еще 7 ч, разбавляли 45 мл воды, нейтрализовали соляной кислотой. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой, высушивали на воздухе. Масса осадка (соединение **6** в виде смеси диастереомеров) 0.155 г (21 %). Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$), δ, м. д.: 2.14-2.16 (6H, 3-Me-Pz), 2.34-2.36 (6H, 5-Me-Pz), 5.59-5.62 (2H, H^4-PzMe$_2$), 6.10-6.12 (2H, H^4-Pz), 7.36-7.48 (2H, H^3), 7.59-7.69 (2H, H^5), 7.73-7.82 (2H, CH).

Метод Б. Взаимодействие 0.96 г (10 ммоль) 3,5-диметилпиразола, 1.16 г (5 ммоль) дихлорпроизводного **1** и 1.12 г (20 ммоль) KOH в 10 мл ДМСО осуществляли аналогично методу А. В результате получили 0.262 г (15 %) соединения **6** (смесь диастереомеров).

(*Z*)-1-(3,5-Диметилпиразол-1-ил)-1,2-*бис*(пиразол-1-ил)этен (**7**). Фильтрат, полученный после выделения продукта **6** (метод Б) обрабатывали хлороформом (4×10 мл), экстракт промывали водой (2×10 мл), высушивали над безводным хлоридом кальция, упаривали в вакууме. Выход 90 %. Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$), δ,

м. д.: 1.87 с (3H, 3-Me-Pz), 2.23 с (3H, 5-Me-Pz), 5.97 с (1H, H^4-Me_2Pz), 6.15 т (1H, H^4-Pz, *J* 2 Гц), 6.26 т (1H, H^4-Pz, *J* 2 Гц), 6.42 д (1H, H^5-Pz, *J* 2 Гц), 7.09 д (1H, H^5-Pz, *J* 2 Гц), 7.50 д (1H, H^3-Pz, *J* 2 Гц), 7.57 д (1H, H^3-Pz, *J* 2 Гц), 7.96 с (C=CH). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ, м. д.: 10.0 (5-Me-Pz), 13.5 (3-Me-Pz), 107.4 (C^4-Me_2Pz, C^4-Pz), 108.3 (C^4-Pz), 118.2 (C=**C**H), 122.8 (**C**=CH), 127.8 (C^5-Pz), 128.2 (C^5-Pz), 141.2 (C^3-Pz), 141.6 (C^5-Pz), 142.2 (C^5-Me_2Pz), 152.1 (C^3-Me_2Pz).

(*E*)-1,2-бис(3,5-Диметилпиразол-1-ил)-1-(пиразол-1-ил)этен (**8**). Фильтрат, полученный при синтезе соединения **6** (метод А) обрабатывали хлороформом (4×10 мл), экстракт промывали водой (2×10 мл), высушивали над безводным хлоридом кальция, упаривали в вакууме. Масса твердого остатка (соединение **8**) 0.423 г (86 %). Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$), δ, м. д.: 1.87 с (3H, 3-Me-Pz), 1.89 с (3H, 3-Me-Pz), 2.19 (3H, 5-Me-Pz), 2.27 (3H, 5-Me-Pz), 5.79 (1H, H^4-PzMe$_2$), 5.96 (1H, H^4-PzMe$_2$), 6.29 (1H, H^4-Pz), 6.94 (1H, H^3), 7.26 (1H, H^5), 7.63 с (1H, CH).

1,2-*Бис*(3-метилпиразол-1-ил)-1,2-бис(пиразол-1-ил)этан (**9**) получен аналогично соединению **6** из 1.29 г (5 ммоль) дихлорпроизводного **2**, 0.68 г (10 ммоль) пиразола и 1.12 г (20 ммоль) KOH в 10 мл ДМСО. Выход соединения **9** (смесь диастереомеров) 0.259 г (16 %), бесцветные кристаллы. Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6), δ, м. д.: 2.04 (3H, Me-Pz), 2.06 (3H, Me-Pz), 5.89 (1H, H^4-MePz), 5.93(1H, H^4-MePz), 6.10 (1H, H^4-Pz), 6.14 (1H, H^4-Pz), 7.36 (1H, H^5-MePz), 7.39 (1H, H^5-MePz), 7.97 (1H, H^5-Pz), 8.01 (1H, H^5-Pz), 8.07 (3H, H^3-Pz, CH), 8.13 (1H, H^3-Pz). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО-d_6), δ, м. д.: 13.3 (CH_3-Pz), 72.6 (CH), 105.7 (C^4-MePz, C^4-Pz), 130.4 (C^5-MePz), 131.2 (C^5-Pz), 139.8 (C^3-MePz), 148.4 (C^3-Pz).

(*E*)-1,2-бис(3-Метилпиразол-1-ил)-1-(пиразол-1-ил)этен (**10**) выделен в качестве побочного продукта при синтезе соединения **9** аналогично алкенам **7** и **8**. Выход 56 %. Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$), δ, м. д.: 2.20, 2.32 с (6H, CH_3-Pz), 5.96 д (1H, H^4-MePz, *J* 2 Гц), 6.24 д (1H, H^4-MePz, *J* 2 Гц), 6.29 т (1H, H^4-Pz, *J* 2 Гц), 6.36 д (1H, H^5-MePz, *J* 2 Гц), 7.19 д (1H, H^5-MePz, *J* 2 Гц), 7.31 (1H, H^3-Pz), 7.40 д (1H, H^5-Pz, *J* 2 Гц), 7.74 (C=CH). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ, м. д.: 13.2, 13.6 (CH_3-Pz), 107.5 (C^4-MePz), 108.5 (C^4-Pz), 117.6 (C=**C**H), 123.8 (**C**=CH), 125.1 (C^5-Pz), 128.3 (C^5-Pz), 132.9 (C^3-Pz), 141.6 (C^5-Pz), 150.6 (C^5-MePz), 152.5 (C^3-MePz).

(*Z*)-1-(3,5-Диметилпиразол-1-ил)-1,2-бис(3-метилпиразол-1-ил)этен (**11**). Смесь 0.384 г (4 ммоль) 3,5-диметилпиразола, 0.448 г (8 ммоль) порошкообразного KOH и 4 мл ДМСО перемешивали при 80 °C в течение 30 мин, затем охлаждали до комнатной температуры и прибавляли 0.518 г (2 ммоль) дихлорпроизводного **2**. После этого реакцинную смесь перемешивали при 80 °C 24 ч, разбавляли 40 мл воды, обрабатывали хлороформом (4×10 мл), экстракт промывали водой (2×10 мл), высушивали над безводным хлоридом кальция, упаривали в вакууме. Выход 0.49 г (88 %). Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$), δ, м. д.: 1.93-2.33 (12H, 3-Me-Pz, 5-Me-Pz), 5.96 д (1H, H^4-MePz, *J* 2 Гц), 5.99 с (1H, H^4-Me_2Pz), 6.07 д (1H, H^4-MePz, *J* 2 Гц), 6.29 д (1H, H^5-MePz, *J* 2 Гц), 6.96 д (1H, H^5-MePz, *J* 2 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ, м. д.: 10.1-13.5 (CH_3-Pz), 107.2 (C^4-MePz, C^4-Me_2Pz), 108.3 (C^4-MePz), 117.4 (C=**C**H), 121.9 (**C**=CH), 128.3 (C^5-MePz), 128.7 (C^5-MePz), 142.1 (C^5-Me_2Pz), 150.3 (C^3-MePz), 151.1 (C^3-MePz), 151.8 (C^3-Me_2Pz).

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 13-03-98033 р_сибирь_а.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Shiner, V. J.* α-Deuterium effects on the rates of solvolysis of a 2-adamantyl sulfonate ester / V. J. Shiner, R. D. Fisher // J. Am. Chem. Soc. – 1971. – V. 93.– P. 2553-2554.

2. *Каросева, М. Ю.* Исследование взаимодействия пиразолсодержащих диолов с тионилхлоридом / М.Ю. Каросева, А.С. Потапов, А.И. Хлебников // Ползуновский вестник. – 2011. – № 4-1. – С. 6-9.

□Авторы статьи:

Потапов
Андрей Сергеевич,
д.х.н., доцент, зав. каф.«Химия и химическая технология»,
Алтайский государственный технический университет им. И.И. Ползунова, г. Барнаул ,
e-mail: asp99@yandex.ru

Хлебников
Андрей Иванович,
д.х.н., профессор, декан факультета пищевых и химических производств,
Алтайский государственный технический университет им. И.И. Ползунова, г. Барнаул,
e-mail: aikhl@nm.ru