



## Кислотнокатализируемая реакция фенолов с N-(4,4-диэтоксибутил)сульфонамидами – новый метод синтеза 2-арил-1-сульфонилпирролидинов

Андрей В. Смолобочкин<sup>1</sup>, Альмир С. Газизов<sup>1</sup>\*, Екатерина А. Аникина<sup>2</sup>, Александр Р. Бурилов<sup>1</sup>, Михаил А. Пудовик<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Институт органической и физической химии им. А. Е. Арбузова КазНЦ РАН, ул. Академика Арбузова, 8, Казань 420088, Россия; e-mail: agazizov@iopc.ru

<sup>2</sup> Казанский национальный исследовательский технологический университет,

ул. Карла Маркса, 68, Казань 420015, Россия; e-mail: Smolobochkin@iopc.ru



Разработан новый метод синтеза 2-арил-1-сульфонилпирролидинов, основанный на взаимодействии различных фенолов с *N*-(4,4-диэтоксибутил)сульфонамидами в присутствии трифторуксусной кислоты. Структуры полученных продуктов подтверждены данными ЯМР <sup>1</sup>Н, <sup>13</sup>С, ИК спектроскопии и РСА.

Ключевые слова: *N*-(4,4-диэтоксибутил)сульфонамиды, 2-арил-1-сульфонилпирролидины, сульфонилхлориды, фенолы, 2-этоксипирролидины.

Производные пирролидина, содержащие сульфониламидную и арильную группы, являются важным классом органических соединений в связи с их высокой фармакологической активностью. Производные 2-арил-1-сульфонилпирролидинов могут быть использованы в качестве препаратов для лечения и профилактики тромбоэмболических<sup>1,2</sup> и нейродегенеративных заболеваний, таких как болезни Хантингтона, Паркинсона<sup>3,4</sup> и Альцгеймера.<sup>5</sup> Имеются данные о способности этих соединений ингибировать матриксную металлопротеиназу 2.<sup>6</sup>

Наиболее распространенным подходом к синтезу 2-арил-1-сульфонилпирролидинов является внутримолекулярная циклизация арилзамещенных непредельных соединений, содержащих сульфониламидную группу. В качестве примеров можно привести циклизацию производных 3-бутен-1-амина,<sup>7-14</sup> 3-бутин-1-амина<sup>15</sup> или 4-пентен-1-амина.<sup>16-18</sup> Описан синтез этих соединений окислительной циклизацией сульфониламидов,<sup>19–22</sup> карбонилированием производных *N*-тозилпентенамина,<sup>23,24</sup> взаимодействием 2-арилпирролидинов с сульфонилхлоридами.<sup>25</sup> В качестве катализаторов при этом наиболее часто используются соли палладия(II),<sup>7,8,21</sup> родия<sup>24</sup> или гипервалентные соеди-

нения иода.<sup>14,19–21</sup> Общими недостатками существующих методов синтеза 2-арил-1-сульфонилпирролидинов являются использование дорогостоящих катализаторов и реагентов, жесткие условия реакций, необходимость зачастую трудоемкого синтеза исходных соединений. Таким образом, разработка нового эффективного метода синтеза 2-арил-1-сульфонилпирролидинов представляет большой интерес.

Ранее нами был разработан метод синтеза 2-арил-1-карбоксамидопирролидинов, основанный на катализируемой трифторуксусной кислотой реакции 4,4-диэтоксибутилмочевин с фенолами и позволяющий получать целевые соединения с высокими выходами и в мягких условиях (схема 1).<sup>26–30</sup>

Так как амидная и сульфониламидная группы изостеричны и обладают сходными электронными



© 2017 Латвийский институт органического синтеза

Поступило 7.10.2016 Принято 23.01.2017 характеристиками, мы предположили, что использование в этой реакции *N*-(4,4-диэтоксибутил)сульфониламидов вместо 4,4-диэтоксибутилмочевин позволит нам осуществить синтез 2-арил-1-сульфонилпирролидинов. Наше предположение было дополнительно подтверждено имеющимися в литературе упоминаниями<sup>31,32</sup> об образовании гетероциклических продуктов при взаимодействии 4,4-диэтоксибутан-1-амина с арилсульфонилхлоридами.

Синтез исходных *N*-(4,4-диэтоксибутил)арилсульфониламидов **1a,b** осуществлялся в соответствии с ранее описанным методом,<sup>33</sup> заключающимся во взаимодействии 4,4-диэтоксибутан-1-амина с *пара*-толуол- и бензолсульфонилхлоридами в присутствии триэтиламина (схема 2). Кроме того, нами дополнительно были получены *N*-(4,4-диэтоксибутил)алкилсульфониламиды **1с,d** с целью выявить влияние природы заместителя у атома серы на возможность внутримолекулярной циклизации этих соединений.

Полученный ацеталь **1a** был вовлечен в реакцию с 4-хлоррезорцином, 2-нафтолом и 2,7-дигидроксинафталином в CHCl<sub>3</sub> в присутствии эквимолярного количества трифторуксусной кислоты (схема 2). Продуктами реакции оказались соответствующие 2-арил-1-*пара*-толуолсульфонилпирролидины **2a**, **3a** и **4a** (табл. 1).

На следующем этапе мы изучили взаимодействие 4-хлоррезорцина, 2-нафтола и 2,7-нафталиндиола с

ацеталями **1b**–d. Были получены соответствующие производные пирролидина **2c**,d, **3c**,d и **4c**,d. Выходы целевых соединений варьировались от 21 до 93% (табл. 1). Следует отметить, что, согласно данным спектроскопии ЯМР, содержание 2-арилпирролидинов **2a**,c,d, **3a**,c,d и **4a**,c,d в реакционных смесях составляло 80–95%, при этом какого-либо явно выраженного влияния структурных и электронных особенностей исходных N-(4,4-диэтоксибутил)сульфониламидов и фенолов на протекание реакции не наблюдалось. Значительное же различие в выходах индивидуальных соединений обусловлено их различной растворимостью, и, как следствие, потерями в ходе их очистки.

Соединения **2b**, **3b** и **4b**, согласно спектральным данным, присутствовали в реакционной смеси в крайне незначительном количестве, однако выделить их в индивидуальном виде нам не удалось.

Согласно литературным данным, 2-алкоксипирролидины в присутствии кислот Льюиса способны вступать в реакцию замещения с кремнийорганическими соединениями,<sup>34–38</sup> алкенами, активированными электроноакцепторными группами,<sup>39,40</sup> с карбонильными соединениями,<sup>41,42</sup> с пространственно-затрудненными фенолами<sup>43</sup> с образованием соответствующих 2-замещенных производных пирролидина.

Мы предположили, что использование1-сульфонил-2-этоксипирролидинов 5 вместо соответствующих аце-

rt. 12 h

,OEt

EtO.

Hal

нс





Схема 2

Фенол	Сульфонамид	Продукт	Выход, %
НООН	<b>1</b> a	2a	43
	1b	2b	_*
CI <sup>2</sup> ~	1c	2c	82
	1d	2d	45
ОН	1a	3a	93
	1b	3b	_*
~ ~	1c	3c	93
	1d	3d	21
HO	1a	<b>4</b> a	71
	1b	4b	_*
~ ~	1c	4c	62
	1d	4d	40



(For 2, 3, 4 a,b)

Method II

Ar–H

CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H

CHCl<sub>3</sub>

rt, 12 h



Фенол	Пирролидины	Продукт	Выход, %
НО	5a	2a	53
CI	5b	2b	79
OH	5a	3a	71
	5b	3b	64
HO	H 5a	4a	34
	5b	4b	26

\* Выделить продукт в индивидуальном виде не удалось.

талей **1** в этой реакции также будет приводить к образованию 2-арил-1-сульфонилпирролидинов **2–4** (схема 2).

В работе<sup>33</sup> описан метод получения 1-тозил-2-этоксипирролидина циклизацией *N*-(4,4-диэтоксибутил)-4-метилбензолсульфониламида в кислой среде. В результате проведенных нами исследований были подобраны условия, позволяющие получать 2-этоксипирролидин **5а** в одну стадию, без выделения промежуточного ацеталя **1а**. Аналогичным образом был синтезирован *N*-бензолсульфонил-2-этоксипирролидин **5b** (схема 2).

Было установлено, что взаимодействие 2-этоксипирролидина **5a** с 4-хлоррезорцином, 2-нафтолом и 2,7-нафталиндиолом в CHCl<sub>3</sub> в присутствии трифторуксусной кислоты приводит к образованию соответствующих 2-арил-1-сульфонилпирролидинов **2a**, **3a** и **4a** (схема 2, табл. 2). Следует отметить, что в результате взаимодействия 2-этоксипирролидина **5b** с соответствующими фенолами нам удалось выделить соединения **2b**, **3b** и **4b** с выходом 26–79%. Так же, как и в случае ацеталей **1a–d**, разница в выходах индивидуальных соединений **2a,b**, **3a,b** и **4a,b** объясняется не столько природой исходных соединений, сколько потерями при выделении и очистке продуктов.

Структуры полученных соединений были подтверждены методами ИК и ЯМР <sup>1</sup>Н, <sup>13</sup>С спектроскопии. Пространственное сроение соединения За было установлено методом рентгеноструктурного анализа кристаллов, полученных после перекристаллизации из ДМСО. Данные рентгеноструктурного анализа показали, что длины связей, валентные и торсионные углы находятся в пределах значений, стандартных для каждого типа связи (рис. 1). Интересной особенностью молекулярного строения данного соединения является образование "псевдоцикла" C1C2O23H23N1C11 в плоскости нафталинового фрагмента за счет внутримолекулярной водородной связи ОН… N типа: O(23)-H(23)···N(1), (расстояния H(23)···N(1) 1.80(6) Å, O(23)…N(1) 2.647(6) Å, угол O(23)-H(23)…N(1) 155(5)°). Упаковка молекул в кристалле (рис. 2) представляет собой слои, образованные взаимодействиями СН…О с участием атомов кислорода группы SO<sub>2</sub> (расстояния С…О составляют 3.249(6) и 3.448(7) Å) и п-п-взаимодействиями между бензольными и нафтольными циклами (расстояния между плоскостями взаимодействующих ароматических фрагментов 3.0–3.7 Å).

Таким образом, реакция *N*-(4,4-диэтоксибутил)сульфонамидов с фенолами бензольного ряда, а также нафтолами позволяет в мягких условиях получать 2-арил-1-сульфонилпирролидины, содержащие как ароматические, так и алифатические заместители у сульфонамидной группы.

## Экспериментальная часть

ИК спектры зарегистрированы на спектрометре UR-20 (400–3600 см<sup>-1</sup>) в таблетках КВг. Спектры ЯМР <sup>1</sup>Н записаны на спектрометре Bruker MSL 400 (400 МГц) в ДМСО- $d_6$ , CDCl<sub>3</sub> и CD<sub>3</sub>OD. Внутренний стандарт – сигналы остаточных протонов дейтерированного растворителя (для ДМСО- $d_6$   $\delta$  2.50, для CDCl<sub>3</sub>  $\delta$  7.26,



**Рисунок 1**. Молекулярная структура соединения **3**а в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью.



Рисунок 2. Упаковка молекул в кристалле соединения За.

для CD<sub>3</sub>OD  $\delta$  3.31 м. д.). Спектры ЯМР <sup>13</sup>С записаны на спектрометре Bruker Avance 600 (150 МГц) в ДМСО- $d_6$ , CDCl<sub>3</sub> и CD<sub>3</sub>OD. Внутренний стандарт – сигналы остаточных ядер дейтерированного растворителя (для ДМСО- $d_6 \delta$  39.5, для CDCl<sub>3</sub>  $\delta$  77.0, для CD<sub>3</sub>OD  $\delta$  49.0 м. д.). Элементный анализ выполнен на приборе Carlo Erba EA 1108. Содержание хлора и серы определялось методом Шёнигера.<sup>44</sup> Температуры плавления определены в стеклянных капиллярах на приборе Stuart SMP 10.

Синтез *N*-(4,4-диэтоксибутил)сульфонамидов 1а-d (общая методика). К раствору 20 ммоль соответствующего сульфонилхлорида и 3.5 мл  $Et_3N$  в 100 мл  $CH_2Cl_2$  при охлаждении (5–8 °C) добавляют 3.4 г (20 ммоль) 4,4-диэтоксибутан-1-амина. Потом реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 12 ч, после чего промывают 100 мл насыщенного раствора NaHCO<sub>3</sub>, органическую часть отделяют и остатки растворителей удаляют в вакууме.

*N*-(4,4-Диэтоксибутил)-4-метилбензолсульфонамид (1а). Выход 6.20 г (93%), желтое масло. Спектр ЯМР<sup>1</sup> H (CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д. (*J*, Гц): 1.19 (6H, т, *J* = 7.1, 2CH<sub>3</sub>); 1.54– 1.64 (4H, м, 2CH<sub>2</sub>); 2.44 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 2.94–3.01 (2H, м, CH<sub>2</sub>); 3.42–3.51 (2H, м, CH<sub>2</sub>); 3.58–3.66 (2H, м, CH<sub>2</sub>); 4.42 (1H, т, *J* = 5.1, CH); 4.88 (1H, уш. с, NH); 7.31 (2H, д, *J* = 8.0, H Ar); 7.76 (2H, д, *J* = 8.2, H Ar).

*N*-(4,4-Диэтоксибутил)бензолсульфонамид (1b). Выход 4.82 г (80%), желтое масло. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 1.11 (6H, т, *J* = 7.1, 2CH<sub>3</sub>); 1.44– 1.59 (4H, м, 2CH<sub>2</sub>); 2.92 (2H, кв, *J* = 6.5, CH<sub>2</sub>); 3.35–3.42 (2H, м, CH<sub>2</sub>); 3.50–3.59 (2H, м, CH<sub>2</sub>); 4.36 (1H, т, *J* = 5.1, CH); 5.41 (1H, с, NH); 7.44 (2H, т, *J* = 7.7, H Ph); 7.50 (1H, т, *J* = 7.4, H Ph); 7.81 (2H, д, *J* = 7.7, H Ph). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м. д.: 15.2; 15.3; 24.6; 30.8; 43.1; 61.4; 102.5; 126.9; 129.0; 132.4; 140.2.

*N*-(4,4-Диэтоксибутил)метансульфонамид (1с). Выход 3.76 г (97%), желтое масло. Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д. (*J*, Гц): 0.97 (6H, т, *J* = 7.1, 2CH<sub>3</sub>); 1.35– 1.51 (4H, м, 2CH<sub>2</sub>); 2.72 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 2.84–2.93 (2H, м), 3.21–3.33 (2H, м) и 3.36–3.50 (2H, м, 3CH<sub>2</sub>); 4.23–4.31 (1H, м, CH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С (CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д.: 15.1; 24.9; 30.6; 39.6; 42.8; 61.2; 102.4.

*N*-(4,4-Диэтоксибутил)этансульфонамид (1d). Выход 4.60 г (90%), желтое масло. Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д. (*J*, Гц): 1.17 (6H, т, *J* = 7.1, 2CH<sub>3</sub>); 1.20 (3H, т, *J* = 7.5, CH<sub>3</sub>); 1.45–1.59 (4H, м), 2.89 (2H, кв, *J* = 7.4), 2.96 (2H, кв, *J* = 5.9), 3.29–3.41 (2H, м) и 3.45–3.58 (2H, м, 6CH<sub>2</sub>); 4.34 (1H, т, *J* = 5.1, CH); 5.12 (1H, т, *J* = 5.4, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С (CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д.: 8.1; 15.2; 25.2; 30.7; 42.8; 46.5; 61.3; 102.4.

Синтез 2-этоксипирролидинов 5а,b (общая методика). К раствору 3.4 г (20 ммоль) 4,4-диэтоксибутан-1-амина и 3.5 мл  $Et_3N$  в 100 мл  $CH_2Cl_2$  при охлаждении (5–8 °C) добавляют 20 ммоль соответствующего сульфонилхлорида и реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 12 ч. Потом реакционную смесь промывают 100 мл насыщенного раствора NaHCO<sub>3</sub>, органическую часть отделяют и растворитель удаляют в вакууме.

**1-Тозил-2-этоксипирролидин (5а)**. Выход 2.21 г (58%), бежевый порошок, т. пл. 85–86 °С. ИК спектр, v, см<sup>-1</sup>: 1161 (SO<sub>2</sub>), 1596 (СН Аг). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 1.20 (3Н, т, *J* = 7.0, СН<sub>3</sub>); 1.35–1.52 (1Н, м), 1.69–1.80 (1Н, м), 1.82–1.92 (1Н, м) и 1.95–2.09 (1Н, м, 2CH<sub>2</sub>); 2.44 (3Н, с, СН<sub>3</sub>); 3.09–3.20 (1Н, м), 3.37–3.44 (1Н, м), 3.54–3.60 (1Н, м) и 3.78–3.84 (1Н, м, 2CH<sub>2</sub>); 5.20–5.25 (1Н, м, СН); 7.32 (2Н, д, *J* = 8.1, Н Аг); 7.74 (2Н, д, *J* = 8.2, Н Аг). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м. д.: 15.0; 21.5; 23.2; 32.9; 47.2; 63.1; 90.2; 127.4; 129.6; 136.1; 143.3. Найдено, %: С 57.97; Н 7.11; N 5.20; S 11.90.

**1-(Фенилсульфонил)-2-этоксипирролидин (5b)**. Выход 4.59 (95%), бежевый порошок, т. пл. 81–82 °С. ИК спектр, v, см<sup>-1</sup>: 1156 (SO<sub>2</sub>), 1585 (CH Ar). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д. (*J*, Гц): 1.11 (3H, т, *J* = 7.1, CH<sub>3</sub>); 1.30–1.42 (1H, м), 1.64–1.73 (1H, м), 1.76–1.85 (1H, м), 1.90–2.07 (1H, м), 3.06–3.15 (1H, м), 3.30–3.40 (1H, м), 3.42–3.53 (1H, м) и 3.68–3.78 (1H, м, 4CH<sub>2</sub>); 5.12–5.20 (1H, м, CH); 7.39–7.47 (2H, м, H Ph); 7.48–7.56 (1H, м, H Ph); 7.75–7.82 (2H, м, H Ph). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С (CDCl<sub>3</sub>), б, м. д.: 15.0; 23.2; 32.9; 47.3; 63.1; 90.2; 127.3; 129.0; 132.6; 139.0. Найдено, %: С 58.18; Н 7.28; N 5.31; S 12.71. С<sub>13</sub>Н<sub>19</sub>NO<sub>3</sub>S. Вычислено, %: С 57.97; Н, 7.11; N 5.20; S 12.56.

Синтез 2-арил-1-сульфонилпирролидинов 2–4 (общая методика). Метод I. К раствору 1.59 ммоль N-(4,4-диэтоксибутил)сульфонамида 1 в 10 мл CHCl<sub>3</sub> добавляют 0.80 ммоль соответствующего фенола и 0.12 мл (1.59 ммоль) трифторуксусной кислоты и реакционную смесь перемешивают в течение 12 ч при комнатной температуре. Затем растворитель удаляют в вакууме, остаток промывают Et<sub>2</sub>O и отфильтровывают. Получают белый порошок, который сушат в вакууме.

Метод II. К раствору 1.86 ммоль 2-этокси-1-пирролидина 5 в 10 мл CHCl<sub>3</sub> добавляют 0.93 ммоль соответствующего фенола и 0.14 мл (1.86 ммоль) трифторуксусной кислоты и реакционную смесь перемешивают в течение 12 ч при комнатной температуре. Затем растворитель удаляют в вакууме, остаток промывают Et<sub>2</sub>O и отфильтровывают. Получают белый порошок, который сушат в вакууме.

**6-(1-Тозилпирролидин-2-ил)-4-хлорбензол-1,3-диол** (**2a**). Выход 0.25 г (43%, метод I), 0.36 г (53%, метод II), белый порошок, т. пл. 144–145 °С. ИК спектр, v, см<sup>-1</sup>: 1152 (SO<sub>2</sub>), 1598 (СН Аг), 3422 (О–Н). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м. д. (*J*, Гц): 1.54–1.63 (1Н, м) и 1.67– 1.88 (3H, м, 2CH<sub>2</sub>); 2.41 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 3.31–3.39 (1H, м) и 3.55–3.63 (1H, м, CH<sub>2</sub>); 4.92–4.97 (1H, м, CH); 6.42 (1H, с, H Ar); 7.11 (1H, с, H Ar); 7.36 (2H, д, *J* = 8.0, H Ar); 7.70 (2H, д, *J* = 8.3, H Ar). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С (ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м. д.: 20.2; 23.4; 33.7; 49.2; 58.4; 103.2; 110.3; 122.6; 127.3; 127.7; 129.4; 134.5; 143.8; 152.1; 153.1. Найдено, %: С 55.70; H 5.15; Cl 9.47; N 3.93; S 8.56. С<sub>17</sub>H<sub>18</sub>CINO4S. Вычислено, %: C 55.51; H 4.93; Cl 9.64; N 3.81; S 8.72.

1-(1-Тозилпирролидин-2-ил)нафтален-2-ол (**3a**). Выход 0.54 г (93%, метод I), 0.48 г (71%, метод II), белый порошок, т. пл. 162–163 °С. ИК спектр, v, см<sup>-1</sup>: 1162 (SO<sub>2</sub>), 1598 (CH Ar), 3200, 3438 (О-Н). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (ДМСО-*d*<sub>6</sub>), б, м. д. (*J*, Гц): 1.23–1.37 (1Н, м), 1.87-1.97 (1Н, м) и 2.00-2.21 (2Н, м, 2СН<sub>2</sub>); 2.41 (3Н, с, СН<sub>3</sub>); 3.59–3.67 (1Н, м) и 3.70–3.81 (1Н, м, СН<sub>2</sub>); 5.37– 5.44 (1H, м, CH); 7.16 (1H, д, J = 8.8, H Ar); 7.29 (1H, т, J = 7.4, H Ar); 7.40 (2H, J, J = 7.0, H Ar); 7.46 (1H, T, J = 7.3, H Ar); 7.69 (1H, д, J = 8.8, H Ar); 7.73 (2H, д, J = 8.1, Н Ar); 7.79 (1Н, д, J = 7.9, Н Ar); 8.15 (1Н, д, J = 8.7, Н Ar); 9.81 (1Н, с, ОН). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С (ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м. д.: 21.5; 25.5; 32.8; 50.1; 56.9; 118.7; 118.8; 122.6; 123.7; 126.3; 128.0; 129.1 (2C); 129.2; 130.0; 132.4; 134.4; 143.6; 153.2. Найдено, %: С 68.71; Н 5.65; N 3.93; S 8.66. С<sub>21</sub>Н<sub>21</sub>NO<sub>3</sub>S. Вычислено, %: С 68.64; Н 5.76; N 3.81; S 8.72.

**1-(1-Тозилпирролидин-2-ил)нафтален-2,7-диол (4а)**. Выход 0.43 г (71%, метод I), 0.24 г (34%, метод II), белый порошок, т. пл. 168–169 °С. ИК спектр, v, см<sup>-1</sup>: 1156 (SO<sub>2</sub>), 1597 (CH Ar), 3423 (О–Н). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м. д. (*J*, Гц): 1.17–1.28 (1Н, м), 1.86–2.02 (2Н, м) и 2.05–2.17 (1Н, м, 2CH<sub>2</sub>); 2.42 (3Н, с, CH<sub>3</sub>); 3.59– 3.68 (1Н, м) и 3.79–3.89 (1Н, м, CH<sub>2</sub>); 5.28–5.37 (1Н, м, CH); 6.85 (1Н, д. д. <sup>3</sup>*J* = 8.7, <sup>4</sup>*J* = 2.2, H Ar); 6.90 (1Н, д, J = 8.7, H Ar); 7.38 (1H, д, J = 2.0, H Ar); 7.40 (2H, д, J = 6.6, H Ar); 7.52 (1H, д, J = 8.7, H Ar); 7.61 (1H, д, J = 8.8, H Ar); 7.78 (2H, д, J = 7.9, H Ar); 9.63 (1H, уш. с, OH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 21.5; 25.4; 32.3; 50.1; 56.9; 106.0; 115.0; 115.3; 117.0; 123.8; 128.1; 128.9; 130.0; 130.6; 133.9; 134.3; 143.5; 153.5; 155.6. Найдено, %: С 65.61; H 5.65; N 3.53; S 8.40. C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>4</sub>S. Вычислено, %: С 65.78; H 5.52; N 3.65; S 8.36.

**6-[1-(Метилсульфонил)пирролидин-2-ил]-4-хлорбензол-1,3-диол (2с)** получают по методу І. Выход 0.38 г (82%), белый порошок, т. пл. 227–230 °С. ИК спектр, v, см<sup>-1</sup>: 1152 (SO<sub>2</sub>), 1600 (СН Аг), 3390, 3439 (О–Н). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м. д. (*J*, Гц): 1.59–1.95 (3H, м) и 2.07–2.26 (1H, м, 2CH<sub>2</sub>); 2.89 (3H, с, СН<sub>3</sub>); 3.30– 3.44 (2H, м, CH<sub>2</sub>); 4.77–4.89 (1H, м, CH); 6.49 (1H, с, H Ar); 7.06 (1H, с, H Ar); 9.61 (1H, с, OH); 9.78 (1H, с, OH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С (ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м. д.: 24.1; 34.1; 34.5; 49.3; 58.2; 104.0; 109.5; 122.9; 127.8; 152.5; 153.5. Найдено, %: С 45.05; Н 4.69; СІ 12.34; N 5.01; S 11.17. С<sub>11</sub>Н<sub>14</sub>CINO<sub>4</sub>S. Вычислено, %: С 45.28; Н 4.84; СІ 12.15; N 4.80; S 10.99.

**1-[1-(Метилсульфонил)пирролидин-2-ил]нафтален-2-ол (3c)** получают по методу І. Выход 0.43 г (93%), белый порошок, т. пл. 183–184 °С. ИК спектр, v, см<sup>-1</sup>: 1129 (SO<sub>2</sub>), 1583 (CH Ar), 2972, 3063, 3383 (O–H). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м. д. (*J*, Гц): 1.91–2.02 (1H, м), 2.04–2.12 (1H, м), 2.16–2.24 (1H, м) и 2.25–2.32 (1H, м, 2CH<sub>2</sub>); 2.83 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 3.66–3.74 (2H, м, CH<sub>2</sub>); 5.55–5.64 (1H, м, CH); 7.15 (1H, д, *J* = 8.8, H Ar); 7.28 (1H, т, *J* = 7.4, H Ar); 7.44 (1H, т, *J* = 7.1, H Ar); 7.68 (1H, д, *J* = 8.8, H Ar); 7.78 (1H, д, *J* = 7.8, H Ar); 8.18 (1H, д, *J* = 8.7, H Ar); 9.78 (1H, с, OH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С (ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м. д.: 25.9; 33.1; 34.9; 49.7; 56.9; 118.9; 119.1; 122.6; 123.6; 126.3; 128.9; 129.0; 129.2; 132.6; 153.2. Найдено, %: C 61.71; H 6.03; N 4.95; S 10.82. C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub>S. Вычислено, %: C 61.83; H 5.88; N 4.81; S 11.01.

**1-[1-(Метилсульфонил)пирролидин-2-ил]нафтален-2,7-диол (4c)** получают по методу І. Выход 0.30 г (62%), белый порошок, т. пл. 175–176 °С. ИК спектр, v, см<sup>-1</sup>: 1129 (SO<sub>2</sub>), 1590 (CH Ar), 2926, 2977, 3258, 3421 (O–H). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м. д. (*J*, Гц): 1.89– 2.01 (1H, м) и 2.03–2.12 (1H, м, CH<sub>2</sub>); 2.15–2.30 (2H, м, CH); 2.79 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 3.65–3.81 (2H, м, CH<sub>2</sub>); 5.44–5.53 (1H, м, CH); 6.85 (1H, д. д. <sup>3</sup>*J* = 8.7, <sup>4</sup>*J* = 2.2, H Ar); 7.00 (1H, д. *J* = 8.8, H Ar); 7.39 (1H, д. *J* = 1.9, H Ar); 7.52 (1H, д. *J* = 8.8, H Ar); 7.60 (1H, д. *J* = 8.8, H Ar); 9.55 (1H, с, OH); 9.61 (1H, с, OH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С (ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м. д.: 25.8; 32.7; 35.1; 49.6; 56.9; 105.9; 115.0; 115.4; 116.9; 123.7; 128.9; 130.6; 134.1; 153.5; 155.7. Найдено, %: C 58.81; H 5.33; N 4.75; S 10.29. C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>4</sub>S. Вычислено, %: C 58.62; H 5.58; N 4.56; S 10.43.

**4-Хлор-6-[1-(этилсульфонил)пирролидин-2-ил]бензол-1,3-диол (2d)** получают по методу І. Выход 0.22 г (45%), белый порошок, т. пл. 171–172 °С. ИК спектр, v, см<sup>-1</sup>: 1140 (SO<sub>2</sub>), 1600 (СН Аг), 3406, 3456 (О–Н). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (СD<sub>3</sub>OD), δ, м. д. (*J*, Гц): 1.31 (3Н, т, *J* = 7.4, СН<sub>3</sub>); 1.85–2.02 (3Н, м), 2.21–2.34 (1Н, м), 3.01 (2Н, кв, *J* = 7.4) и 3.54–3.60 (2Н, м, 4СН<sub>2</sub>); 5.01–5.08 (1Н, м, СН); 6.44 (1Н, с, Н Аг); 7.16 (1Н, с, Н Аг). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С (CD<sub>3</sub>OD), δ, м. д.: 6.7; 24.0; 33.9; 43.8; 48.8; 58.3; 103.4; 110.2; 122.5; 127.8; 152.3; 153.3. Найдено, %: С 47.33; Н 5.12; Cl 11.70; N 4.38; S 10.64. C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>ClNO<sub>4</sub>S. Вычислено, %: С 47.14; Н 5.27; Cl 11.59; N 4.58; S 10.49.

1-[1-(Этилсульфонил)пирролидин-2-ил]нафтален-2-ол (3d) получают по методу І. Выход 0.10 г (21%), белый порошок, т. пл. 176-177 °С. ИК спектр, v, см<sup>-1</sup>: 1139 (SO<sub>2</sub>), 1582 (CH Ar), 2882, 2969, 3409 (O-H). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м. д. (*J*, Гц): 1.07 (3Н, т, *J* = 7.3, CH<sub>3</sub>); 1.85–2.00 (1Н, м), 2.04–2.13 (1Н, м), 2.19– 2.33 (2Н, м), 2.71-2.86 (2Н, м), 3.64-3.71 (1Н, м) и 3.76-3.83 (1Н, м, 4СН<sub>2</sub>); 5.62–5.75 (1Н, м, СН); 7.16 (1Н, д, J = 8.8, H Ar); 7.28 (1H, т, J = 7.4, H Ar); 7.44 (1H, т, J = 7.3, H Ar); 7.69 (1H,  $\mu$ , J = 8.8, H Ar); 7.78 (1H,  $\mu$ , J = 7.9, H Ar); 8.14 (1H,  $\mu$ , J = 8.7, H Ar); 9.80 (1H, c, ОН). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С (ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м. д.: 8.0; 26.5; 33.1; 44.1; 49.6; 56.5; 118.7; 118.9; 122.6; 123.4; 126.4; 128.9; 129.0; 129.3; 132.7; 153.4. Найдено, %: С 63.18; Н 6.15; N 4.77; S 10.49. С<sub>16</sub>Н<sub>19</sub>NO<sub>3</sub>S. Вычислено, %: C 62.93; H 6.27; N 4.59; S 10.57.

**1-[1-(Этилсульфонил)пирролидин-2-ил]нафтален-2,7-диол (4d)** получают по методу І. Выход 0.20 г (40%), белый порошок, т. пл. 118–120 °С. ИК спектр, v, см<sup>-1</sup>: 1141 (SO<sub>2</sub>), 1592 (СН Аг), 3411 (О–Н). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м. д. (*J*, Гц): 1.06 (3Н, т, *J* = 7.3, СН<sub>3</sub>); 1.84–2.01 (1Н, м), 2.04–2.13 (1Н, м), 2.16–2.32 (2Н, м), 2.67–2.85 (2Н, м) и 3.67–3.86 (2Н, м, 4СН<sub>2</sub>); 5.55–5.67 (1Н, м, СН); 6.84 (1Н, д, *J* = 6.9, Н Аг); 6.90 (1Н, д, *J* = 8.5, Н Аг); 7.36 (1Н, с, Н Аг); 7.52 (1Н, д, *J* = 8.8, Н Аг); 7.60 (1Н, д, *J* = 8.8, Н Аг); 9.56 (1Н, с, ОН); 9.62 (1Н, с, ОН). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С (ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м. д.: 8.0; 26.3; 32.8; 44.3; 49.4; 56.5; 105.6; 115.1; 115.4; 116.7; 123.6; 129.1; 130.6; 131.6; 134.1; 153.7; 155.7. Найдено, %: С 59.95; Н 6.11; N 4.51; S 10.18. С<sub>16</sub>Н<sub>19</sub>NO<sub>4</sub>S. Вычислено, %: С 59.79; Н 5.96; N 4.36; S 9.98.

**6-[1-(Фенилсульфонил)пирролидин-2-ил]-4-хлорбензол-1,3-диол (2b)** получают по методу II. Выход 0.52 г (79%), белый порошок, т. пл. 148–150 °С. ИК спектр, v, см<sup>-1</sup>: 1150 (SO<sub>2</sub>), 1602 (СН Аг), 3438, 3611 (О–Н). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м. д. (*J*, Гц): 1.41– 1.52 (1Н, м), 1.56–1.75 (3Н, м), 3.20–3.29 (1Н, м) и 3.51– 3.63 (1Н, м, 3СН<sub>2</sub>); 4.75–4.84 (1Н, м, СН); 6.51 (1Н, с, H Ar); 7.06 (1H, с, H Ar); 7.65 (2H, т, *J* = 7.2, H Ar); 7.72 (1H, т, *J* = 7.3, H Ar); 7.81 (2H, д, *J* = 7.0, H Ar); 9.64 (1H, с, ОН); 9.82 (1H, с, ОН). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С (ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м. д.: 23.8; 34.0; 49.6; 58.4; 104.0; 109.6; 122.5; 127.6; 127.9; 129.9; 133.5; 137.5; 152.7; 153.5. Найдено, %: С 54.47; H 4.39; Cl 9.86; N 3.80; S 9.22. C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>CINO4S. Вычислено, %: C 54.31; H 4.56; Cl 10.02; N 3.96; S 9.06.

**1-[1-(Фенилсульфонил)пирролидин-2-ил]нафтален-2-ол (3b)** получают по методу II. Выход 0.42 г (64%), белый порошок, т. пл. 84–86 °С. ИК спектр, v, см<sup>-1</sup>: 1159 (SO<sub>2</sub>), 1585 (СН<sub>Ar</sub>), 3411 (О–Н). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м. д. (*J*, Гц): 1.55–1.73 (1Н, м), 2.00–2.12 (1Н, м), 2.16–2.37 (2Н, м) и 3.79–3.87 (2Н, м, 3СН<sub>2</sub>); 5.58–5.67 (1Н, м, СН); 7.00 (1Н, д, *J* = 8.8, Н Ar); 7.29– 7.23 (1Н, м, Н Ar); 7.39–7.46 (3Н, м, Н Ar); 7.62–7.58 (1Н, м, Н Ar); 7.61 (1Н, д, *J* = 8.8, Н Ar); 7.68–7.76 (3H, м, H Ar); 8.14 (1H, д, *J* = 8.7, H Ar). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С (ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м. д.: 25.1; 32.4; 49.5; 57.1; 117.5; 117.6; 122.0; 122.7; 125.6; 127.4; 128.3; 128.4; 128.9; 129.2; 132.3 (2С); 137.5; 152.8. Найдено, %: С 68.18; H 5.19; N 3.83; S 8.87. С<sub>16</sub>Н<sub>19</sub>NO<sub>4</sub>S. Вычислено, %: С 67.97; H 5.42; N 3.96; S 9.07.

**1-[1-(Фенилсульфонил)пирролидин-2-ил]нафтален-2,7-диол (4b)** получают по методу II. Выход 1.18 г (26%), белый порошок, т. пл. 118–119 °С. ИК спектр, v, см<sup>-1</sup>: 1155 (SO<sub>2</sub>), 1598 (CH Ar), 3278, 3424 (O–H). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м. д. (*J*, Гц): 1.19–1.30 (1H, м), 1.86 (2H, м), 2.07–2.18 (1H, м), 3.63–3.73 (1H, м) и 3.78–3.89 (1H, м, 3CH<sub>2</sub>); 5.30–5.42 (1H, м, CH); 6.84 (1H, д. д. *J* = 8.7, *J* = 2.2, H Ar); 6.89 (1H, д. *J* = 8.6, H Ar); 7.38 (1H, с, H Ar); 7.51 (1H, д. *J* = 8.7, H Ar); 7.58 –7.65 (4H, м, H Ar); 7.69 (1H, т, *J* = 7.4, H Ar); 7.87 (1H, д. *J* = 7.6, H Ar). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С (ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м. д.: 25.4; 32.3; 50.1; 57.0; 115.0; 115.3; 117.0; 117.0; 123.9; 126.6; 128.0; 129.0; 129.4; 129.5; 130.7; 133.3; 153.6; 155.6. Найдено, %: C 65.16; H 4.97; N 3.98; S 8.55. C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>4</sub>S. Вычислено, %: C 65.02; H 5.18; N 3.79; S 8.68.

Рентгеноструктурное исследование кристаллов соединения За проведено на дифрактометре Bruker SMART Apex II (графитовый монохроматор,  $\lambda$ (MoKa) = = 0.71073 Å). Кристаллы соединения **3a**, C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub>S, триклинные. При 20 °С: а 8.315(12), b 9.836(14), c 11.323(16) Å, α 92.846(15), β 103.917(15), γ 99.573(16)°; V 882(2) Å<sup>3</sup>; Z 2; d<sub>выч</sub> 1.383 г/см<sup>3</sup>, пространственная группа Р1. Измерены интенсивности 6448 отражений, 1081 из которых с *I* ≥ 2*σ*. Окончательные значения факторов расходимости R 0.0607, wR<sub>2</sub> 0.1. Структура расшифрована и уточнена сначала в изотропном, а затем в анизотропном приближении по программе SHELXL-97.45 Атомы водорода помещены в вычисленные положения. Рисунки молекул и анализ межмолекулярных взаимодействий выполнены с помощью программы PLATON.<sup>46</sup> Данные PCA структуры За депонированы в Кембриджском банке структурных данных (депонент ССDС 1487182).

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант 16-13-10023).

## Список литературы

- Noguchi, T.; Tanaka, N.; Nishimata, T.; Goto, R.; Hayakawa, M.; Sugidachi, A.; Ogawa, T.; Asai, F.; Matsui, Y.; Fujimoto, K. *Chem. Pharm. Bull.* 2006, 54, 163.
- Noguchi, T.; Tanaka, N.; Nishimata, T.; Goto, R.; Hayakawa, M.; Sugidachi, A.; Ogawa, T.; Asai, F.; Fujimoto, K. *Chem. Pharm. Bull.* 2007, 55, 1494.
- Bhattacharya, S.; Cameron, S; Dowling, M.; Fernando, D.; Ebner, D.; Filipski, K.; Kung, D.; Lee, E.; Smith, A.; Tu, M. US Patent 2003212066.
- 4. Mute, V.; Vieira, E.; Wichmann, J. US Patent 6284785.
- Guo, T.; Gu, H.; Hobbs, D. W.; Rokosz, L. L.; Stauffer, T. M.; Jacob, B.; Clader, J. W. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2007, *17*, 3010.
- Cheng, X.-C.; Wang, Q.; Fang, H.; Tang, W.; Xu, W.-F. Bioorg. Med. Chem. 2008, 16, 7932.
- 7. Xu, T.; Qiu, S.; Liu, G. J. Organomet. Chem. 2011, 696, 46.
- Tamaru, Y.; Hojo, M.; Kawamura, S.; Yoshida, Z. J. Org. Chem. 1986, 51, 4089.

- 9. Schlummer, B.; Hartwig, J. F. Org. Lett. 2002, 4, 1471.
- Leger, P. R.; Murphy, R. A.; Pushkarskaya, E.; Sarpong, R. Chem.-Eur. J. 2015, 21, 4377.
- 11. Yin, Y.; Zhao G. J. Fluorine Chem. 2007, 128, 40.
- 12. Kresze, G.; Wagner, U. Liebigs Ann. Chem. 1972, 762, 93.
- Hideo, T.; Yoichiro, H.; Takahito, M.; Hiromasa, N.; Masataka, Y. J. Org. Chem. 1998, 63, 5193.
- O'Broin, C. Q.; Fernández, P.; Martínez, C.; Muñiz, K. Org. Lett. 2016, 18, 436.
- 15. Yeom, H.-S.; So, E.; Shin, S. Chem.-Eur. J. 2011, 17, 1764.
- 16. Guo, R.; Huang, J.; Huang, H.; Zhao, X. Org. Lett. 2016, 18, 504.
- 17. Zhou, L.; Chen, J.; Tan, C. K.; Yeung, Y.-Y. J. Am. Chem. Soc. 2011, 133, 9164.
- 18. Cheng, T.; Meng, S.; Huang, Y. Org. Lett. 2013, 15, 1958.
- Fan, R.; Wen, F.; Qin, L.; Pu, D.; Wang, B. *Tetrahedron Lett.* 2007, 48, 7444.
- Togo, H.; Hoshina, Y.; Muraki, T.; Nakayama, H.; Yokoyama, M. J. Org. Chem. 1998, 63, 5193.
- 21. Martínez, C.; Muñiz, K. Angew. Chem., Int. Ed. 2015, 54, 8287.
- 22. Kamijo, S.; Amaoka, Y.; Inoue, M. Tetrahedron Lett. 2011, 52, 4654.
- 23. Cernak, T. A.; Lambert, T. H. J. Am. Chem. Soc. 2009, 131, 3124.
- 24. Dübon, P.; Farwick, A.; Helmchen, G. Svnlett. 2009, 1413.
- Evans, P.; McCabe, T.; Morgan, B. S.; Reau, S. Org. Lett. 2005, 7, 43.
- Gazizov, A. S.; Smolobochkin, A. V.; Voronina, J. K.; Burilov, A. R.; Pudovik, M. A. Synth. Commun. 2015, 45, 1215.
- Gazizov, A. S.; Smolobochkin, A. V.; Voronina, J. K.; Burilov, A. R.; Pudovik, M. A. *Tetrahedron* 2015, *71*, 445.
- Gazizov, A. S.; Smolobochkin, A. V.; Voronina, J. K.; Burilov, A. R.; Pudovik, M. A. *ARKIVOC* 2014, (iv), 319.
- 29. Gazizov, A. S.; Smolobochkin, A. V.; Burilov, A. R.; Pudovik, M. A. Chem. Heterocycl. Compd. **2014**, 50, 707. [Химия гетероцикл. соединений **2014**, 769.]
- Smolobochkin, A. V.; Gazizov, A. S.; Vagapova, L. I.; Burilov, A. R.; Pudovik, M. A. Russ. Chem. Bull., Int. Ed. 2014, 63, 284. [*U38. AH, Cep. xum.* 2014, 284.]
- 31. Wei, P. H. L.; Bell, S. C.; Childress, S. J. J. Heterocycl. Chem. 1966, 3, 1.
- 32. Xu, K.; Zhang, S.; Hu, Y.; Zha, Z.; Wang, Z. Chem.-Eur. J. 2013, 19, 3573.
- 33. King, F. D.; Caddick, S. Org. Biomol. Chem. 2011, 9, 4361.
- Kamogawa, S.; Ikeda, T.; Kuriyama, M.; Matsumura, Y.; Onomura, O. *Heterocycles* 2010, 82, 325.
- Steffan, T.; Renukappa-Gutke, T.; Höfner, G.; Wanner, K. T. Bioorg. Med. Chem. 2015, 23, 1284.
- Aurrecoechea, J. M.; Suero, R.; de Torres, E. J. Org. Chem. 2006, 71, 8767.
- 37. de Oliveira, M. C. F.; Santos, L. S.; Pilli, R. A. Tetrahedron Lett. 2001, 42, 6995.
- 38. Martin, S. F.; Barr, K. J.; Smith, D. W.; Bur, S. K. J. Am. Chem. Soc. 1999, 121, 6990.
- Nagasaka, T.; Tamano, H.; Maekawa, T.; Hamaguchi, F. *Heterocycles* 1987, 26, 617.
- Myers, E. L.; de Vries, J. G.; Aggarwal, V. K. Angew. Chem., Int. Ed. 2007, 46, 1893.
- 41. Camilo, N. S.; Pilli, R. A. Tetrahedron Lett. 2004, 45, 2821.
- 42. de Godoy, L. A. F.; Camilo, N. S.; Pilli, R. A. Tetrahedron Lett. 2006, 47, 7853.
- Maki, T.; Araki, Y.; Ishida, Y.; Onomura, O.; Matsumura, Y. J. Am. Chem. Soc. 2001, 123, 3371.
- 44. Климова, В. А. Основные микрометоды анализа органических соединений; Химия: Москва, 1975, с. 104.
- 45. Sheldrick, G. M. SHELX-97 (Release 97-2). Programs for Crystal Structure Analysis; University of Göttingen, 1997.
- 46. Spek, A. L. Acta Crystallogr., Sect. A: Found. Adv. 1990, A46, 34.