UDC 541.398.1 + 547.569.4 + 547.745

THE SYNTHESIS OF 1,5-DIARYL-4-ARYLTHIOPYRROLIDIN-2-ONES BY ARYLSULFENYLATION OF STYRYL ACETIC ACID N-ARYLAMIDES

N.M.Tsyzoryk, I.Yu.Danyliuk, A.I.Vaskevych*, R.I.Vaskevych, M.V.Vovk

Institute of Organic Chemistry of the National Academy of Science of Ukraine
5, Murmanska Str., 02660, Kyiv, Ukraine. E-mail: mvovk@ioch.kiev.ua
*National Technical University of Ukraine "KPI"

Key words: styryl acetic acid amides; electrophilic intramolecular cyclization; arylsulfenyl chlorides; pyrrolidin-2-ones

The role of the electrophilic intramolecular cyclization (EIC) reaction of unsaturated carboxylic acid amides has been described for the design of arylthio-containing lactams and lactones. In order to identify the effect of the styryl moiety on regioselectivity of the electrophilic intramolecular cyclization process styryl acetic acid amides with electron-donating substituents in para-position of the styryl moiety have been studied. It has been found that these compounds react with phenyl and p-tolylsulfenylchlorides in nitromethane in the presence of lithium perchlorate as a "doping additive" to form 1,5-diaryl-4-arylthiopyrrolidin-2-ones with the yield of 60-66%. It is most likely that the reaction found includes the formation of the episulfonium cation stabilized by the perchlorate-anion followed by 5-endo-cyclization onto the nitrogen atom of the amide group. The structure of the compounds synthesized has been confirmed by their spectral parameters. In particular, the IR-spectra contain strong absorption bands C=O at 1703-1703 cm^{-1}, and ^1H NMR-spectra of the compounds obtained are characterized by two protons multiple shifts of the H^3 pyrrolidine ring at 2.52-2.64 and 3.08-3.22 ppm, respectively, H^4 proton multiple shifts at 3.61-3.76 ppm and H^5 at 4.99-5.09 ppm. Formation of the pyrrolidine ring as a result of cyclization has been reliably proven by ^{13}C NMR-spectra with the typical signals of carbon atoms: C^3 (37 ppm), C^4 (48 ppm), C^5 (69 ppm) and C^2 (172 ppm).

СИНТЕЗ 1,5-ДІАРИЛ-4-АРИЛТІОПІРОЛІДИН-2-ОНІВ РЕАКЦІЄЮ АРИЛСУЛЬФЕНІЛЮВАННЯ N-АРИЛАМІДІВ СТИРИЛОЦТОВОЇ КИСЛОТИ

Н.М.Цизорик, І.Ю.Данилюк, А.І.Васькевич, Р.І.Васькевич, М.В.Вовк

***Ключові слова**: аміди стирилоцтової кислоти; електрофільна внутрішньомолекулярна циклізація; арилсульфенілхлориди; піролідин-2-они*

Підкреслена роль реакції електрофільної внутрішньомолекулярної циклізації (ЕВЦ) амідів ненасичених карбонових кислот для побудови сульфаніловмісних лактамних та лактонних структур. З метою виявлення впливу стирильного фрагмента на регіоселективність процесу електрофільної внутрішньомолекулярної циклізації досліжено ряд анілідів стирилоцтових кислот із донорними замісниками в пара-положенні арильного ядра. Встановлено, що вказані сполуки реагують із феніл- та пара-толілсульфенілхлоридами в середовищі нітрометану в присутності еквімолярної кількості перхлорату літію як «допінг-добавки» із утворенням 1,5-діарил-4-арилтіопіролідин-2-онів із виходами 60-66%. Найвірогідніше, що знайдена реакція реалізується за схемою утворення стабілізованого перхлорат-аніоном епісульфонієвого катіона із подальшою 5-ендо-циклізацією на атом азоту амідної групи. Структура синтезованих сполук підтверджена їх спектральними параметрами. Зокрема, в ІЧ-спектрах присутні інтенсивні смуги поглинання груп С=О при 1703-1705 $см^{-1}$. Спектри ЯМР ^1H характеризуються двома мультиплетами протонів H^3 піролідинового циклу відповідно при 2.52-2.64 та 3.08-3.22 м.ч., а також мультиплетами протонів H^4 при 3.61-3.76 м.ч. та H^5 при 4.99-5.09 м.ч. Формування в результаті циклізації піролідинового ядра надійно доведено спектрами ЯМР ^{13}C із типовими сигналами атомів вуглецю: C^3 (37 м.ч.), C^4 (48 м.ч.), C^5 (69 м.ч.) та C^2 (172 м.ч.).

СИНТЕЗ 1,5-ДИАРИЛ-4-АРИЛТИОПИРРОЛИДИН-2-ОНОВ РЕАКЦИЕЙ АРИЛСУЛЬФЕНИЛИРОВАНИЯ N-АРИЛАМИДОВ СТИРИЛУКСУСНОЙ КИСЛОТЫ

Н.М.Цизорик, И.Ю.Данилюк, А.И.Васькевич, Р.И.Васькевич, М.В.Вовк

***Ключевые слова**: амиды стирилуксусной кислоты; электрофильная внутримолекулярноя циклизация; арилсульфенилхлориды; пирролидин-2-оны*

Подчеркнута роль реакции электрофильной внутримолекулярной циклизации (ЭВЦ) амидов непредельных карбоновых кислот для построения сульфанилсодержащих лактамных и лактонных структур. С целью выявления влияния стирильного фрагмента на региоселективность процесса ЭВЦ исследован ряд анилидов стирилуксусных кислот с донорными заместителями в пара-положении арильного ядра. Установлено, что указанные соединения реагируют с фенил- и пара-толилсульфенилхлоридами в среде нитрометана в присутствии эквимолярного количества перхлората лития как «допинг-добавки» с образованием 1,5-диарил-4-арилтиопирролидин-2-онов с выходами 60-66%. Наиболее вероятно, что найденная реакция реализуется по схеме образования стабилизированного перхлорат-анионом эписульфониевого катиона с последующей 5-эндо-циклизацией на атом азота амидной группы. Структура синтезированных соединений подтверждена их спектральными параметрами. В частности, в ИК-спектрах присутствуют интенсивные полосы поглощения групп С=О при 1703-1705 $см^{-1}$. Спектры ЯМР ^1H характеризуются двумя мультиплетами протонов H^3 пирролидинового цикла соответственно при 2.52-2.64 и 3.08-3.22 м.ч., а также мультиплетами протонов H^4 при 3.61-3.76 м.д. и H^5 при 4.99-5.09 м.д. Формирование в результате циклизации пиридинового ядра надежно доказано спектрами ЯМР ^{13}C с типичными сигналами атомов углерода: C^3 (37 м.д.), C^4 (48 м.д.), C^5 (69 м.д.) и C^2 (172 м.д.).

4-Thio-functionalized *γ*-lactams (pyrrolidine-2-ones) are important building blocks in the synthesis of carbapenems – β-lactam antibiotics with a wide spectrum of action. Obtaining compounds of this type described in literature is based on multistage transformations of methyl aspargate [1] or dimethyl 3-hydroxyglutarate [2]. Taking into consideration the biological and synthetic potential of pyrrolidine-2-one compounds [3-6] the problem of developing effective ways to obtain new derivatives, in particular, suitable to various modifications of arylsulfanyl groups is urgent today. The results of our previous studies indicate that the electrophilic intramolecular cyclization of unsaturated carboxylic acids amides using arylsulfenyl chlorides is a convenient method for designing arylthio-containing lactam and lactone compounds [7-9]. The electrophilic intramolecular cyclization reaction of styryl acetic acid amides containing substituents of a different electronic nature in the amide moiety shows the possibility of formation of benzazepin-2-one, lactam and lactone products [10, 11]. It seemed quite reasonable to study the effect of electron-donating groups in the aryl ring of the alkenyl moiety on regioselectivity of this process. Thanks to this purpose, a number of styryl acetic acid amides **1a-d** containing electron-donating substituents (Me, *i*-Pr, or *tert*-Bu) in *p*-position of the aryl ring have been synthesized. It has been determined that these anilides react with phenyl- or *p*-tolyl sulfenyl chlorides **2a,b** in nitromethane in the presence of an equimolar amount of lithium perchlorate as a "doping additive" [11, 12] to form 1,5-diaryl-4-arylthiopyrrolidin-2-ones **3a-f** in a good (60-66%) yield. The results obtained indicate regioselectivity of the intramolecular cyclization on the nitrogen atom of the amide moiety. It is logical to assume that the process is implemented under the scheme, which contains the predominant formation of the episulfonium intermediate **A** stabilized by the perchlorate-anion followed by *5-endo*-cyclization onto the nitrogen atom of the amide group. It should be noted that electron-donating aryl substituents better stabilize intermediate **A** and create favourable conditions for a nitrogen atom to attack a soft episulfonium cation (Scheme).

The structures of compounds **3a-f** have been confirmed by spectral data. In particular, IR-spectra contain the intense absorption band of C=O groups in 1703-1705 cm^{-1}. In ^1H NMR-spectra of two protons the multiple shifts of the H^3 pyrrolidine ring were observed at 2.52-2.64 and 3.08-3.22 ppm, respectively, and H^4 proton multiple shifts at 3.61-3.76 ppm and H^5 at 4.99-5.09 ppm. Formation of the pyrrolidine ring as a result of cyclization has been reliably proven by ^{13}C NMR-spectra with the typical signals of carbon atoms: C^3 (37 ppm), C^4 (48 ppm), C^5 (69 ppm), C^2 (172 ppm).

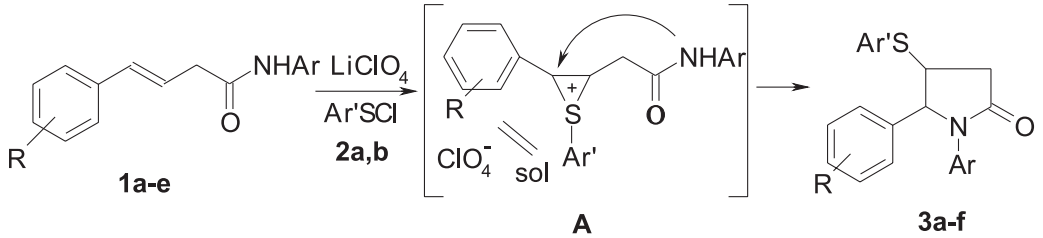
Experimental Part

IR-spectra were recorded on a Vertex 70 spectrophotometer in KBr tablets. ^1H and ^{13}C NMR-spectra were registered on a Varian VXR-400 spectrometer (399.97 and 125.74 MHz, respectively); TMC was used as an internal standard. HPLC-MS measurements were performed on an Agilent 1100\DAD\HSD\VLG 119562 instrument.

The general method for the synthesis of 1,5-aryl-4-arylthiopyrrolidin-2-ones 3a-f. To the mixture of 2 mmol of amide **1a-1d** and 2 mmol of lithium perchlorate in 10 mL of nitromethane add dropwise the solution of 2 mmol of arylsulfenyl chloride **2a-2b** in 6 mL of nitromethane while stirring at room temperature. Stir the reaction mixture for 10 h and evaporate under vacuum. Crystallize the solid residue from ethanol.

5-(4-Methylphenyl)-1-phenyl-4-(phenylthio) pyrrolidin-2-one 3a. Yield – 64%, oil. ^1H NMR-spectrum ($CDCl_3$), δ, ppm.: 2.27 s (3H, CH_3), 2.54-2.64 m (1H, CH), 3.10-3.21 m (1H, CH), 3.66-3.72 m (1H, CH), 5.04 d (1H, CH, *J* 2 Hz), 6.92-7.45 m (14HAr). ^{13}C NMR-spectrum ($CDCl_3$), δ, ppm.: 21.07 (CH_3), 37.52 (C^3), 48.30 (C^4), 69.82 (C^5), 122.13, 125.22, 125.71, 128.17, 128.78, 129.35, 129.85, 132.95, 133.16, 136.15, 138.07, 138.18 (C_{Ar}), 172.36 (C^2). Mass spectrum: *m/z* 360.0 $[M+1]^+$. Found, %: C 76.88; H 5.85; N 3.93. $C_{23}H_{21}NOS$. Calculated, %: C 76.84; H 5.89; N 3.90. *M* 359.5.

5-(4-Methylphenyl)-4-[(4-methylphenyl)thio]-1-phenylpyrrolidin-2-one 3b. Yield – 60%. M.p. –



1: Ar = Ph, 4-Me (a), 4-i-Pr (b), 4-tert-Bu (c); Ar = 4-MeC_6H_4, R =4-tert-Bu (d); 2: Ar' = Ph (a), 4-MeC6H4 (b); 3: R = 4-Me, Ar = Ph, Ar' = Ph (a), 4-MeC6H4 (b); R = 4-i-Pr, Ar = Ph, Ar'= Ph (c), 4-MeC6H4 (d); R = 4-tert-Bu, Ar = Ph, Ar'= Ph (e), 4-MeC_6H_4 (f).

Scheme

116-117°C. IR-spectrum, ν, cm^{-1}: 1705 (C=O). ^{1}H NMR-spectrum ($CDCl_3$), δ, ppm.: 2.29 s (3H, CH_3), 2.36 s (3H, CH_3), 2.54-2.64 m (1H, CH), 3.08-3.19 m (1H, CH), 3.61-3.66 m (1H, CH), 4.99-5.04 m (1H, CH), 6.95 d (2H_{Ar}, *J* 7.8 Hz), 7.04-7.40 m (11H_{Ar}). ^{13}C NMR-spectrum ($CDCl_3$), δ, ppm.: 21.09 (CH_3), 21.20 (CH_3), 37.50 (C^3), 48.63 (C^4), 69.65 (C^5), 122.02, 125.09, 125.73, 128.73, 129.27, 129.81, 130.12, 133.61, 136.27, 137.98, 138.28, 138.59 (C_{Ar}), 172.51 (C^2). Mass spectrum: *m/z* 374.2 $[M+1]^+$. Found, %: C 77.22; H 6.24; N 3.72. $C_{24}H_{23}NOS$. Calculated, %: C 77.17; H 6.21; N 3.75. *M* 373.5.

5-(4-Isopropylphenyl)-1-phenyl-4-(phenylthio) pyrrolidin-2-one 3c. Yield – 66%. M.p. – 114-115°C. IR-spectrum, ν, cm^{-1}: 1703 (C=O). ^{1}H NMR-spectrum ($CDCl_3$), δ, ppm.: 1.18 d (6H, 2CH_3, *J* 3.6 Hz), 2.55-2.60 m (1H, CH), 2.75-2.90 m (1H, CH), 3.09-3.22 m (1H, CH), 3.66-3.76 m (1H, CH), 5.00-5.09 m (1H, CH), 6.93-7.47 m (14H_{Ar}). ^{13}C NMR-spectrum ($CDCl_3$), δ, ppm.: 23.86 (CH_3), 23.92 (CH_3), 33.69 ($C^{Pr\text{-}i}$), 37.41 (C^3), 48.28 (C^4), 69.68 (C^5), 121.97, 125.10, 125.66, 127.20, 128.12, 128.82, 129.31, 132.89, 133.25, 136.38, 138.31, 148.92 (C_{Ar}), 172.36 (C^2). Mass spectrum: *m/z* 388.2 $[M+1]^+$. Found, %: C 77.54; H 6.47; N 3.62. $C_{25}H_{25}NOS$. Calculated, %: C 77.48; H 6.50; N 3.61. *M* 387.5.

5-(4-Isopropylphenyl)-4-[(4-methylphenyl) thio]-1-phenylpyrrolidin-2-one 3d. Yield – 63%. M.p. – 99-100°C. IR-spectrum, ν, cm^{-1}: 1704 (C=O). ^{1}H NMR-spectrum ($CDCl_3$), δ, ppm.: 1.18 d (6H, 2CH_3, *J* 6.8 Hz), 2.34 s (3H, CH3), 2.52-2.60 m (1H, CH), 2.77-2.89 m (1H, CH), 3.09-3.15 m (1H, CH), 3.63-3.65 m (1H, CH), 5.02-5.07 m (1H, CH), 6.93-7.42 m (13H_{Ar}). ^{13}C NMR-spectrum ($CDCl_3$), δ, ppm.: 21.23 (CH_3), 23.80 (CH_3), 23.89 (CH_3), 33.77 ($C^{Pr\text{-}i}$), 37.39 (C^3), 48.58 (C^4), 69.58 (C^5), 121.92, 125.02, 125.59, 127.15, 128.69, 129.37, 130.07, 133.56, 136.49, 138.37, 138.55, 148.84 (C_{Ar}), 172.46 (C^2). Mass spectrum: *m/z* 402.2 $[M+1]^+$. Found, %: C 77.80; H 6.72; N 3.50. $C_{26}H_{27}NOS$. Calculated, %: C 77.77; H 6.78; N 3.49. *M* 401.5.

5-(4-*tert*-Butylphenyl)-1-(4-methylphenyl)-4-(phenylthio)pyrrolidin-2-one 3e. Yield – 66%. M.p. – 162-163°C. IR-spectrum, ν, cm^{-1}: 1703 (C=O). ^{1}H NMR-spectrum ($CDCl_3$), δ, ppm.: 1.25 s (9H, 3CH_3), 2.24 s (3H, CH_3), 2.54-2.58 m (1H, CH), 3.10-3.19 m (1H, CH), 3.69-3.71 m (1H, CH), 5.00-5.04 m (1H, CH), 6.96 d (2H_{Ar}, *J* 8Hz), 7.04 d (2H_{Ar}, *J* 8Hz), 7.23-7.35 m (7H_{Ar}), 7.41-7.45 m (2H_{Ar}). ^{13}C NMR-spectrum ($CDCl_3$), δ, ppm.: 20.82 (CH_3), 31.23 ($CH_3^{tert\text{-}But}$), 34.56 ($C^{tert\text{-}But}$), 37.34 (C^3), 48.23 (C^4), 69.74 (C^5), 122.14, 125.38, 126.03, 128.11, 129.31, 129.37, 132.89, 133.35, 134.93, 135.72, 136.11, 151.14 (C_{Ar}), 172.30 (C^2). Mass spectrum: *m/z* 416.2 $[M+1]^+$. Found, %: C 78.05; H 7.01; N 3.40. $C_{27}H_{29}NOS$. Calculated, %: C 78.03; H 7.03; N 3.37. *M* 415.5.

5-(4-tert-Butylphenyl)-4-[(4-methylphenyl) thio]-1-phenylpyrrolidin-2-one 3f. Yield – 62%. M.p. – 149-150°C. IR-spectrum, ν, cm^{-1}: 1704 (C=O). ^{1}H NMR-spectrum ($CDCl_3$), δ, ppm.: 1.25 s (9H, 3CH_3), 2.34 s (3H, CH_3), 2.53-2.62 m (1H, CH), 3.09-3.20 m (1H, CH), 3.61-3.68 m (1H, CH), 5.03-5.07 m (1H, CH), 6.92-7.41 m (13H_{Ar}). ^{13}C NMR-spectrum ($CDCl_3$), δ, ppm.: 21.15 (CH_3), 31.27 ($CH_3^{tert\text{-}But}$), 34.55 ($C^{tert\text{-}But}$), 37.39 (C^3), 48.55 (C^4), 69.68 (C^5), 122.03, 125.14, 125.36, 126.01, 128.80, 129.34, 130.07, 133.54, 135.95, 138.26, 138.55, 151.17 (C_{Ar}), 172.72 (C^2). Mass spectrum: *m/z* 416.2 $[M+1]^+$. Found, %: C 78.08; H 7.00; N 3.34. $C_{27}H_{29}NOS$. Calculated, %: C 78.03; H 7.03; N 3.37. *M* 415.5.

Conclusions

The effective method for the synthesis of 1,5-diaryl-4-arylthiopyrrolidin-2-ones based on the arylsulfenylation reaction of N-arylamides of styryl acetic acids containing electron-donating substituents in the aryl ring of the styryl moiety has been developed.

References

1. *Seki M., Yamanaka T., Kondo K. J. Org. Chem., 2000, Vol. 65, pp.517-522.*
2. *Kobayashi S., Kobayashi K., Hirai K. Synlett, 1999, pp.909-912.*
3. *Joie C., Deckers K., Enders P. Synthesis, 2014, Vol. 46, pp.799-808.*
4. *Pelletier S. M.-C., Ray P. C., Dixon D. J. Org. Let., 2009, Vol. 11, pp.4512-4515.*
5. *Anderson J. C., Horsfall L. R., Kalogirou A. S., Mills M. R., Stepney G. J., Tizzard G. J. J. Org. Chem., 2012, Vol. 77, pp.6186-6198.*
6. *Heinrich D. M., Flanagan J. U., Jamieson S. M. F., Silva S., Rigoreay L. J., Trivier E., Raynkom T., Turnbull A. P., Penny W. A. Eur. J. Med. Chem. 2013, Vol. 62, pp.738-744.*
7. *Tsizorik N. M., Vaskevich A. I., Rusanov E. B., Staninets V. I., Vovk M. V. Russ. J. Org. Chem., 2011, Vol. 47, pp.1146-1152.*
8. *Tsizorik N. M., Vaskevich A. I., Rusanov E. B., Staninets V. I., Vovk M. V. Russ. J. Org. Chem., 2012, Vol. 48, pp.193-201.*
9. *Tsizorik N. M., Vaskevich A. I., Rusanov E. B., Rozhenko A. B., Vovk M. V. Russ. J. Org. Chem., 2014, Vol. 50, pp.1397-1408.*
10. *Tsizorik N. M., Vaskevich A. I., Staninets V. I., Rusanov E. B., Vovk M. V. Russ. J. Org. Chem., 2012, Vol. 48, pp.1536-1543.*
11. *Zefirov N. S., Smith V. A., Bodrikov I. V., Krimer M. Z. Doklady Akademii Nauk SSSR, 1978, Vol. 240, pp.858-860.*
12. *Krimer M. Z., Smith B. A., Shamshurin A. A. Doklady Akademii Nauk SSSR, 1973, Vol. 209, pp.866-866.*
13. *Tsizorik N. M., Vaskevich A. I., Vaskevich R. I., Vovk M. V. Russ. J. Org. Chem., 2015, Vol. 51, p.226.*
14. *Vaskevich A. I., Tsizorik N. M., Staninets V. I., Rusanov E. B., Vovk M. V. Russ. J. Org. Chem., 2012, Vol. 48, p.1536.*

Надійшла до редакції 07.11.2015 р.