

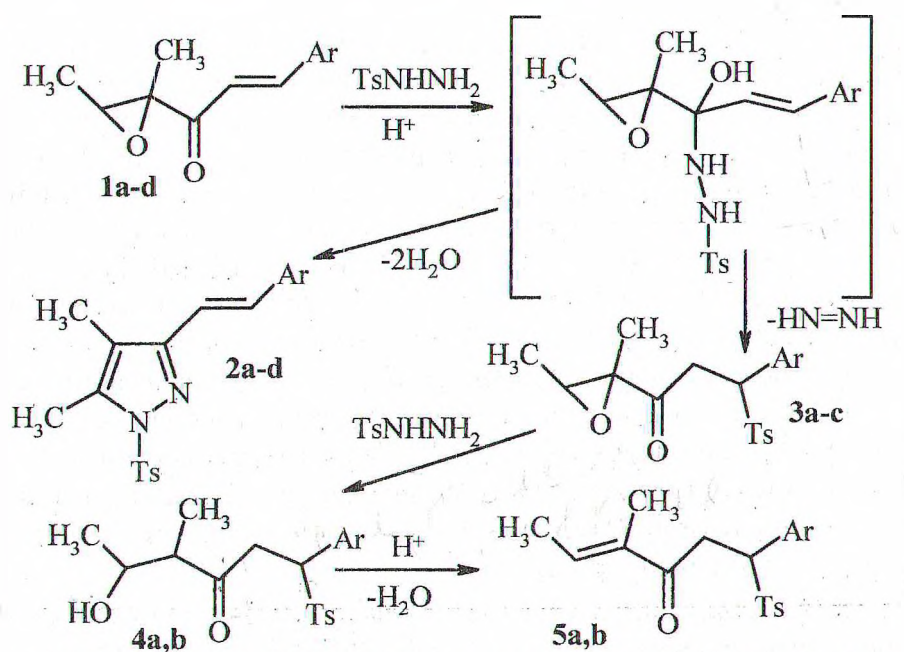
Т.А. Ковальчук, аспирант; Н.М. Кузьменок, доцент; М.А. Кушнер, доцент;  
О.А. Андрушкевич, студент

### ОСОБЕННОСТИ РЕАКЦИИ 3-АРИЛ-1-(2,3-ДИМЕТИЛОКСИРАН-2-ИЛ)ПРОП-2-ЕН-1-ОНОВ С ТОЗИЛГИДРАЗИНОМ

Reaction of 3-aryl-1-(2,3-dimethyloxirane-2-yl)prop-2-en-1-ones with tosylhydrazine has been investigated. Feature of the reaction in alcohol medium is the formation of 1-aryl-5-hydroxy-4-methyl-1-tosylhexan-3-ones and 1-aryl-4-methyl-1-tosylhex-4-en-3-ones. Realization of the reaction in THF in the presence of catalytic amounts of HCl leads to the 1H-pyrazoles exclusively.

В продолжение исследований реакции ненасыщенных эпоксикетонов с замещенными гидразинами [1] и с целью синтеза новых арилзамещенных производных пиразола, структурных аналогов биологически активных веществ [2, 3], в данной работе изучено взаимодействие тозилгидразина с 3-арил-1-(2,3-диметилоксиран-2-ил)проп-2-ен-1-онами. Введение в реакцию с тозилгидразином ненасыщенного эпоксикетона, содержащего тризамещенный оксирановый цикл, позволяет выяснить влияние степени замещенности малого цикла на закономерности протекания этой реакции.

Установлено, что кипячение ненасыщенных эпоксикетонов (**1a-c**) с тозилгидразином в изопропиловом или метиловом спиртах приводит к смеси соединений, из которой выделены 3-[(E)-2-арилвинил]-4,5-диметил-1-тозил-1H-пиразолы (**2a-c**) и 1-(2,3-диметилоксиран-2-ил)-3-арил-3-тозилпропан-1-оны (**3a-c**). При хроматографировании реакционных смесей соединений **1a,b**, кроме того, дополнительно выделены 1-арил-5-гидрокси-4-метил-1-тозилгексан-3-оны (**4a,b**) и 1-арил-4-метил-1-тозилгекс-4-ен-3-оны (**5a,b**) (таблица).



a Ar = Ph, b Ar = 2-CH<sub>3</sub>O-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, c Ar = 4-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, d Ar = 3-NO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

Осуществление реакции оксиранилкетонов **1a-d** с тозилгидразином в THF в присутствии каталитических количеств HCl приводит к образованию исключительно пиразолов **2a-d** с выходами 81–94%. Состав и строение соединений **2-5** доказаны спектральными данными.

Таблица

Физико-химические характеристики синтезированных соединений

Соединение	Выход, %		Т <sub>пл.</sub> , °С	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %	
	<i>t</i> -PrOH (MeOH), AcOH	THF, HCl			С	Н
<b>2a</b>	34	91	155–157	C <sub>20</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S	<u>68.28</u> 68.16	<u>5.85</u> 5.72
<b>2b</b>	<u>5</u>	88	175–176	C <sub>21</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S	<u>66.07</u> 65.95	<u>5.91</u> 5.80
<b>2c</b>	14	94	151–153	C <sub>20</sub> H <sub>19</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S	<u>62.23</u> 62.09	<u>5.09</u> 4.95
<b>2d</b>	.*	81	185–187	C <sub>20</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S	<u>60.60</u> 60.44	<u>4.99</u> 4.82
<b>3a</b>	4	-	175	C <sub>20</sub> H <sub>22</sub> O <sub>4</sub> S	<u>67.19</u> 67.02	<u>6.33</u> 6.19
<b>3b</b>	<u>11</u>	-	157–160	C <sub>21</sub> H <sub>24</sub> O <sub>5</sub> S	<u>65.05</u> 64.93	<u>6.35</u> 6.23
<b>3c</b>	44	-	249(p.)	C <sub>20</sub> H <sub>21</sub> ClO <sub>4</sub> S	<u>61.24</u> 61.14	<u>5.54</u> 5.39
<b>4a</b>	21	-	145–147	C <sub>20</sub> H <sub>24</sub> O <sub>4</sub> S	<u>66.78</u> 66.64	<u>6.87</u> 6.71
<b>4b</b>	<u>6</u>	-	масло	C <sub>21</sub> H <sub>26</sub> O <sub>5</sub> S	<u>64.73</u> 64.59	<u>6.82</u> 6.71
<b>5a</b>	2	-	масло	C <sub>20</sub> H <sub>22</sub> O <sub>3</sub> S	<u>70.29</u> 70.15	<u>6.61</u> 6.48
<b>5b</b>	<u>35</u>	-	162–165	C <sub>21</sub> H <sub>24</sub> O <sub>4</sub> S	<u>67.80</u> 67.72	<u>6.63</u> 6.49

\* В данных условиях реакция не проводилась.

Данные ИК- и <sup>1</sup>H-ЯМР спектров соединений **2a-d** соответствуют их структуре и аналогичны монометилзамещенным пиразолам, описанным ранее [1]. В ИК-спектрах β-тозилкетонов **3a-c** полосы поглощения изолированной карбонильной группы смещаются в область 1704–1707 см<sup>-1</sup> по сравнению со спектрами исходных енонов (1680 см<sup>-1</sup>). Участие в реакции двойной связи с образованием диастереомерных смесей соединений **3a-c** доказывается присутствием в <sup>1</sup>H ЯМР спектрах этих соединений АВХ-спиновой системы связанных протонов в виде трех групп дублет дублетов с КССВ J<sub>AB</sub> = 18.1–18.4 Гц, J<sub>AX</sub> = 7.6–10.3 Гц, J<sub>BX</sub> = 4.1–6.1 Гц в области 3.0–5.46 м.д., а также сохранением системы сигналов связанных протонов оксиранового цикла в сильнополюсной области спектра.

ИК-спектры продуктов раскрытия оксиранового цикла **4a,b** характеризуются наличием полос поглощения как несопряженной карбонильной группы в области 1710–1712 см<sup>-1</sup>, так и гидроксильной группы при 3420–3428 см<sup>-1</sup>. В <sup>1</sup>H ЯМР спектрах соединений **4a,b** и **5a,b** сохраняется АВХ-спиновая система протонов, описанная выше. Характер расщепления и сдвиг в слабое поле сигналов протонов метильных групп и β-винильного протона соединений **5a,b** согласуются с предложенной структурой.

Особенностью реакции 3-арил-1-(2,3-диметилоксиран-2-ил)-проп-2-ен-1-онов **1a-c** с тозилгидразином в изопропиловом и метиловом спиртах по сравнению с 3-арил-1-(2-метилоксиран-2-ил)-проп-2-ен-1-онами является отсутствие 3-(2-арил-2-тозилэтил)-4-метил-1-тозил-1H-пиразолов, которые образуются при взаимодействии аддуктов *n*-толуолсульфиновой кислоты по кратной



связи исходных енонов с избытком тозилгидразина. В случае тризамещенных оксиранов **3a,b** основным направлением их последующей трансформации под действием избытка реагента является восстановительное раскрытие оксиранового кольца вследствие внутримолекулярной редокс-трансформации промежуточных гидразонов β-тозилкетонов **3a,b** или восстановления под действием диимида с образованием β-кетолов **4a,b**. Последние в условиях кислотного катализа подвергаются дегидратации в еноны **5a,b**.

Таким образом, взаимодействие ненасыщенных эпоксикетонов с тозилгидразином в ТГФ в присутствии каталитических количеств HCl является оптимальными условиями для синтеза 3-[(E)-2-арилвинил]-4,5-диметил-1-тозил-1H-пиразолов.

### Экспериментальная часть

Использованные в работе химические реактивы имели квалификацию «ч», «чда», «хч». Подготовка и очистка растворителей осуществлялись по традиционным методикам [4]. Спектры <sup>1</sup>H ЯМР растворов веществ в CDCl<sub>3</sub> получены на спектрометре Bruker Avance-400 (400 МГц), внутренний эталон — гексаметилдисилоксан (ГМДС). ИК-спектры получены на спектрофотометре Specord 75 IR в прессовках с KBr. Контроль за ходом реакции и индивидуальностью полученных соединений осуществлялся методом ТСХ на пластинках «Kieselgel 60 F<sub>254</sub>». Для выделения индивидуальных веществ методом колоночной хроматографии использовали силикагель Silicagel L 40/100. Исходные ненасыщенные эпоксикетоны **1a-d** получены по методике [5] конденсацией соответствующих ацилоксиранов и ароматических альдегидов в метаноле в присутствии 15%-ного метанольного раствора едкого натра. Физико-химические характеристики синтезированных соединений представлены в таблице.

3[(E)-2-фенилвинил]-4,5-диметил-1-тозил-1H-пиразол **2a**, 1-(2,3-диметил-оксиран-2-ил)-3-тозил-3-фенилпропан-1-он **3a**, 5-гидрокси-4-метил-1-фенил-1-тозилгексан-3-он **4a**, 4-метил-1-тозил-1-фенилгекс-4-ен-3-он **5a**. 1 г (4.9 ммоль) 1-(2,3-диметил-оксиран-2-ил)-3-фенилпроп-2-ен-1-она **1a** растворяют в 28 мл изопропилового спирта, добавляют 0.6 мл уксусной кислоты и 0.91 г (4.9 ммоль) тозилгидразина. Реакционную смесь кипятят 1 ч, после чего в три приема добавляют 0.45 г тозилгидразина через каждые 2.5 ч кипячения, после чего реакционную смесь охлаждают и в несколько приемов отфильтровывают 0.26 г пиразола **2a**. Оставшуюся часть реакционной смеси подвергают хроматографическому разделению и последовательно выделяют соединения **2a**, **3a**, **5a** и **4a**.

3[(E)-2-(2-метоксифенилвинил)]-4,5-диметил-1-тозил-1H-пиразол **2b**, 1-(2,3-диметилоксиран-2-ил)-3-тозил-3-(2-метоксифенил)пропан-1-он **3b**, 5-гидрокси-4-метил-1-(2-метоксифенил)-1-тозилгексан-3-он **4b**, 4-метил-1-тозил-1-(2-метоксифенил)гекс-4-ен-3-он **5b**. 0.8 г (3.45 ммоль) 1-(2,3-диметилоксиран-2-ил)-3-(2-метоксифенил)проп-2-ен-1-она **1b** растворяют в 10 мл метилового спирта, добавляют 0.26 мл уксусной кислоты и 0.89 г (4.78 ммоль) тозилгидразина. Реакционную смесь кипятят 13 ч, после чего охлаждают, упаривают растворитель и подвергают хроматографическому разделению. В результате последовательно выделяют соединения **2b**, **3b**, **5b** и **4b**.

3[(E)-2-(4-хлорфенилвинил)]-4,5-диметил-1-тозил-1H-пиразол **2c**, 1-(2,3-диметилоксиран-2-ил)-3-тозил-3-(4-хлорфенил)пропан-1-он **3c**. 1.18 г (5 ммоль) 1-(2,3-диметилоксиран-2-ил)-3-(4-хлорфенил)проп-2-ен-1-она **1c** растворяют в 20 мл изопропилового спирта, добавляют 0.5 мл уксусной кислоты и 1.56 г (6 ммоль) тозилгидразина. Реакционную смесь кипятят в течение 6 ч, после чего упаривают растворитель на ротонном испарителе, остаток разбавляют смесью диэтиловый эфир — петролейный эфир. Путем дробной кристаллизации выделяют пиразол **2c** и β-тозилкетон **3c**.

3[(E)-2-арилфенилвинил]-4,5-диметил-1-тозил-1H-пиразолы **2b-d**. 5 ммоль 1-(2,3-диметилоксиран-2-ил)-3-(2-метоксифенил)проп-2-ен-1-она **1b** растворяют в 20 мл ТНФ, добавляют каталитическое количество HCl и 5.5 ммоль тозилгидразина. Реакционную

смесь выдерживают при 50°C до исчезновения исходного оксиранилкетона, контролируя ход реакции хроматографически. Далее упаривают растворитель, масло разбавляют диэтиловым эфиром и выделяют пиразолы **2b-d**.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Ковальчук Т.А., Кузьменок Н.М., Кушнер М.А., Звонок А.М. Реакция тозилгидразина с 3-арил-1-(2-метил-3-*R*-оксиран-2-ил)-проп-2-ен-1-онами в спиртах // Труды БГТУ. Сер. химии и технологии орган. в-в. – 2003. – Вып. XI. – С. 148–152.
2. Khanolkar A.D., Palmer S.L., Makriyannis A. Molecular probes for the cannabinoid receptors // Chem. Phys. Lipids. – 2000. – 108. – P. 37–52.
3. Pertwee R.G. Cannabinoid receptor ligands. – *Tocris Reviews* № 16. – 2001. – 8 p.
4. Perrin D.D., Armarego W.L.F., Perrin D.R. Purification of laboratory chemicals. – Oxford, etc.: Perg. Press, 1986. – 568 p.
5. Станишевский Л.С., Тищенко И.Г., Гузиков А.Я. Синтез моноэпоксидов арилатифатических дивинилкетонов на основе  $\alpha,\beta$ -эпоксикетонов // ЖОрХ. – 1971. – Т. 7. – Вып. 1. – С. 73–76.