

УДК 547.722'775'778.2

Н. М. Кузьменок, доцент;
С. Г. Михаленок, ассистент;
А. М. Звонко, профессор

**СИНТЕЗ 5-ГИДРОКСИ-2-КАРБЭТОКСИ-5-МЕТИЛ-4-ОКСО-3-
ФЕНИЛПИРРОЛИДИНО[1,2-б]ПИРАЗОЛА —
ФУНКЦИОНАЛЬНО ЗАМЕЩЕННОГО АНАЛОГА
АЛКАЛОИДА ВИТАСОМНИНА**

2-Carbethoxy-5-hydroxy-5-methyl-4-oxo-3-phenylpyrrolidino-[1,2-b]-pyrazole was obtained by intramolecular cyclization diastereomeric 5-carbethoxy-3-(2-methyl-2,3-epoxypropionyl)-4-phenyl-2-pyrazolines.

Среди известных природных алкалоидов, содержащих пиразольное ядро, найдено несколько соединений со скелетом частично гидрированного пирролидино[1,2-б]пиразола [1-4]. Для наиболее изученного среди них - витасомнина было предложено несколько схем синтеза, очевидным недостатком которых является многостадийность, образование изомеров, низкий выход [5-9].

Ранее А. М. Звонком и Н. М. Кузьменок был разработан новый метод построения структуры пирроло[1,2-б]пиразола путем внутримолекулярной циклизации эпоксипропионилпиразолинов, полученных циклоприсоединением diazometana к ненасыщенным эпоксикетонам, который имеет очевидные преимущества перед известными синтетическими схемами [10,11]. В продолжение этих исследований целью настоящей работы являлось расширение границ использования предложенного метода для синтеза функционально замещенных аналогов природного алкалоида витасомнина.

В качестве исходных соединений для изучения гетероциклизации карбэтоксипропионилпиразолинов в пирролидино[1,2-б]пиразолы были выбраны 5-карбэтокси-3-(2-метил-2,3-эпоксипропионил)-4-фенил-2-пиразолины **2**, полученные в виде диастереомерной смеси циклоприсоединением diazoуксусного эфира к 2-метил-5-фенил-1,2-эпокси-4-пентен-3-ону **1**. Разделение соединений **2** на индивидуальные изомеры не производилось вследствие исчезновения конфигурационных особенностей субстратов на стадии ароматизации и последующей внутримолекулярной циклизации.

Установлено, что прибавление N-бромсукцинимиды к раствору эквимолярного количества 5-карбэтоксипиразолинов **2**

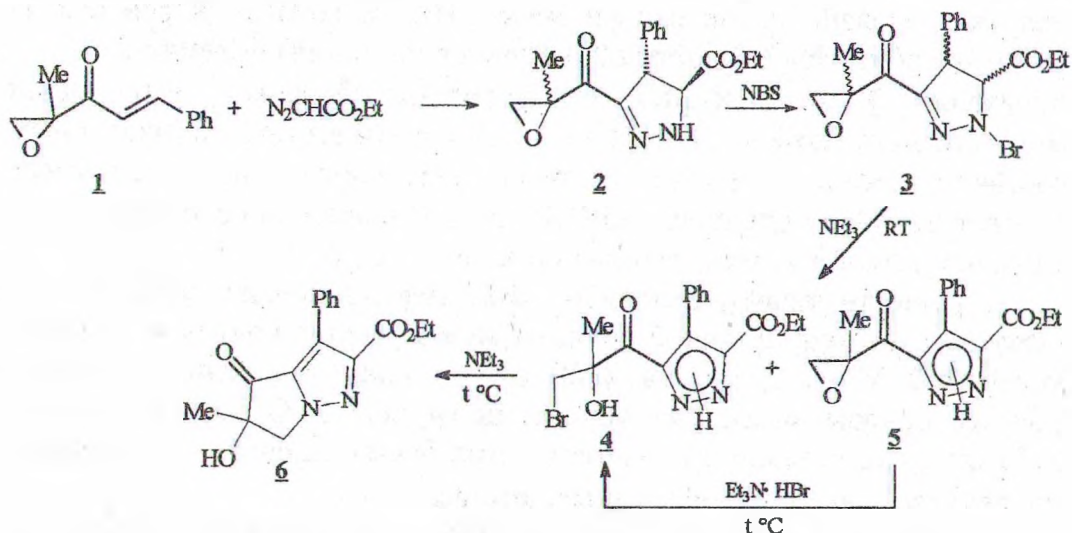
сопровождается разогреванием реакционной смеси с образованием соединения, обладающего более высокой хроматографической подвижностью. Удаление растворителя и прибавление к реакционной смеси диэтилового эфира вызывает кристаллизацию сукцинимида, после отделения которого и частичного упаривания растворителя выделяется кристаллическое соединение желтого цвета, которое было охарактеризовано после записи масс-, ИК- и ПМР-спектров как 1-бром-5-карбэтокси-3-(2-метил-2,3-эпоксипропионил)-4-фенил-2-пиразолин **3**. В масс-спектре соединения **3** фиксируются пики молекулярных ионов M^+ 380 и 382 в соответствии с изотопным составом брома, а также основные осколочные пики, по массе соответствующие отщеплению NBr , метилоксиранильного фрагмента, сложноэфирной группы, атомов брома, азота и др.

Существенным отличием ИК-спектра соединения **3** от исходного 1H-пиразолина **2** является исчезновение полосы валентных колебаний NH -группы при 3320 см^{-1} и сдвиг в высокочастотную область полосы валентных колебаний группы $C=O$ от 1650 см^{-1} до 1712 см^{-1} , что связано с влиянием атома брома. Аналогичный эффект проявляется в α -бромзамещенных кетонах.

Сравнение спектров ПМР NH - и N -бромзамещенных Δ^2 -пиразолинов **2** и **3** указывает на значительное смещение сигналов протонов пиразолинового цикла в слабое поле, при этом наибольший сдвиг претерпевают сигналы C_5-H пиразолинового кольца, что связано с дезэкранирующим влиянием атома брома, расположенного у соседнего атома. Введение брома в пиразолиновый цикл изменяет его конформацию, о чем свидетельствует уменьшение КССВ вицинальных протонов, проявляющихся в виде АВ-спиновой системы, от 4,0 Гц до 1,9 Гц, что, в свою очередь, связано с приближением двугранного угла между плоскостями $H_A C_4 C_5$ и $C_5 C_4 H_B$ к 90° . Интересно отметить значительное смещение сигнала протонов метильной группы окиранового цикла в сильное поле (0,48 м.д.), в то время как изменение сигнала геминальных протонов и их КССВ незначительно, что можно объяснить такой ориентацией эпоксидного кольца, при которой метильные протоны испытывают дезэкранирующее воздействие атома брома, а геминальные протоны остаются вне зоны этого воздействия.

При последовательной обработке пиразолинов **2** N -бромсукцинимидом в хлороформе, выдерживании реакционной смеси при комнатной температуре в течение 12 ч, удалении растворителя, прибавлении ацетона и эквимолярного количества триэтиламина

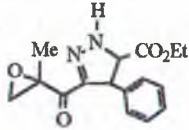
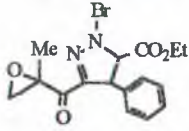
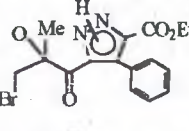
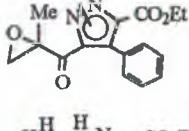
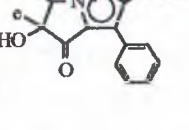
образуется смесь соединений, из которой хроматографически были выделены 3(5)-(3-бром-2-гидрокси-2-метилпропионил)-5(3)-карбэтоксипиразол **4** и 5(3)-карбэтоксипиразол-3(5)-(2-метил-2,3-эпоксипропионил)-4-фенилпиразол **5** с выходами, составляющими 12 % и 64 % соответственно:



В ИК-спектре бромгидрина пиразола **4** имеются полосы валентных колебаний С=О-связей сложноэфирной и карбонильной групп в области 1708 см^{-1} и 1688 см^{-1} , а также полосы валентных колебаний ОН и NH-групп при 3460 см^{-1} и 3186 см^{-1} , что согласуется с его строением. В спектре ПМР сохраняются сигналы протонов этильной группы в виде характерных триплета и квартета, синглетный сигнал протонов метильной группы, а поглощение геминальных протонов, проявляющееся в виде АВ-спиновой системы при 3,72 м.д. и 4,32 м.д. с КССВ $J = 10\text{ Гц}$, и уширенный сигнал протона гидроксильной группы при 4,60 м.д. свидетельствуют о раскрытии оксиранового кольца.

В ИК-спектре эпоксипропионилпиразола **5** валентные колебания С=О-связей наблюдаются в области 1700 см^{-1} и 1730 см^{-1} , а полоса NH-связи пиразольного кольца расположена в области 3280 см^{-1} . Спектр ПМР этилэпоксипропионилпиразолкарбоксилата **5** содержит характерную АВ-спиновую систему сигналов геминальных протонов оксиранового цикла с КССВ $J = 5\text{ Гц}$ при 2,95 м.д. и 3,16 м.д. и синглетный сигнал протонов метильной группы, а также сигналы протонов сложноэфирной группы и бензольного кольца.

Физико-химические характеристики соединений 2-6

№ соединения	Структурная формула	Тпл., °С	Выход, %	Брутто-формула
<u>2</u>		117-122	60	C ₁₆ H ₁₈ N ₂ O ₄
<u>3</u>		114-117	90	C ₁₆ H ₁₇ BrN ₂ O ₄
<u>4</u>		127-129	12	C ₁₆ H ₁₇ BrN ₂ O ₄
<u>5</u>		масло	64	C ₁₆ H ₁₆ N ₂ O ₄
<u>6</u>		157-158	86	C ₁₆ H ₁₆ N ₂ O ₄

Синтез 5-гидрокси-2-карбэтокси-5-метил-4-оксо-3-фенилпирролидино[1,2-б]пиразола 6 был осуществлен путем кипячения ацетонового раствора бромгидрина 4 в присутствии триэтиламина в течение 1 ч (выход 86%). Спектральные характеристики бициклического кетона 6 соответствуют его строению. Так, в ИК-спектре соединения 6 полосы валентных колебаний сложноэфирной и кетонной групп наблюдаются в области 1725 см⁻¹ и 1705 см⁻¹, а валентные колебания гидроксильной группы - 3290 см⁻¹. В спектре ПМР бициклического кетона 6 имеются триплетный и синглетный сигналы метильных протонов, квартетный сигнал метиленовых протонов сложноэфирной группы, синглетный сигнал метиленовых протонов пирролидинового цикла и уширенный сигнал протонов гидроксильной группы. Протоны фенильного ядра проявляются в виде характерных мультиплетов с соотношением 3:2.

Для выяснения пути трансформации N-бромпиразолина **3** в бициклический кетон **6** в отдельных экспериментах бромгидрин **4** и эпоксипропионилпиразол **5** нагревали в ацетоне в присутствии триэтиламина в течение 1 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ. Оказалось, что бромгидрин **4** быстро превращается в бициклический кетон **6**, в то время как в случае эпоксипропионилпиразола **5** были зафиксированы только следовые количества продукта циклизации после кипячения в течение 5 ч в присутствии избытка триэтиламина. Полученные результаты свидетельствуют о том, что образование бициклического кетона **6** протекает через промежуточный бромгидрин **4**, который, в свою очередь, получается в результате реакции пиразола **5** с присутствующим в реакционной смеси гидробромидом триэтиламина.

Таким образом, циклизация карбэтоксипропионилпиразолинов под действием N-бромсукцинимидов и триэтиламина может служить удобным методом синтеза 3-арил-5-гидрокси-2-карбэтокси-4-оксопирролидино[1,2-b]пиразолов — новых представителей функционально замещенных оксигенированных производных алкалоида витасомнина.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ПМР растворов веществ в $CDCl_3$, ацетоне D_6 получены на модифицированном Фурье спектрометре Tesla BS 567A (100 МГц), внутренний эталон — гексаметилдисилоксан (ГМДС). Масс-спектрометрические данные получены на приборе Varian MAT-311. ИК-спектры получены на спектрофотометре Spesord 75 IR в растворах CCl_4 , $CHCl_3$ с концентрацией 10^{-1} и 10^{-3} моль и в прессовках с KBr. Контроль за ходом реакции и индивидуальностью полученных соединений осуществлялся методом ТСХ на пластинках «Silufol», «Kieselgel 60 F₂₅₄». Исходный ненасыщенный эпоксикетон **1** получен по методике [12] путем конденсации соответствующих ацилоксиранов и ароматических альдегидов в метаноле в присутствии 15 %-ного метанольного раствора едкого натра.

4-арил-5-карбэтокси-3-(2-метил-2,3-эпоксипропионил)-2-пиразолин **2**

К раствору 5,81 г (0,051 моль) диазоуксусного эфира в 60 мл диоксана прибавляют 0,05 моль эпоксиенона **1** и смесь кипятят с обратным холодильником 5-12 ч. За ходом реакции следят с помощью ТСХ и прекращают нагревание после исчезновения исходного эпоксиенона. Диоксан упаривают в вакууме, из остатка после

прибавления диэтилового эфира или смеси диэтилового и петролейного эфиров кристаллизуются диастереомерные смеси соединений 2.

1-Бром-5-карбэтокси-3-(2-метил-2,3-эпоксипропионил)-4-фенил-2-пиразолин 3.

К 4 г диастереомерной смеси карбэтоксипиразолинов 2 в 25 мл хлороформа прибавляют 2,5 г N-бромсукцинимид, поддерживая температуру 20-25 °С путем охлаждения проточной водой. После удаления растворителя и прибавления диэтилового эфира отделяют фильтрованием выпавший в осадок сукцинимид, а после частичного испарения эфира выделяют кристаллизацией соединение 3, физико-химические характеристики которого представлены в таблице.

3(5)-(3-бром-2-гидрокси-2-метилпропионил)-5(3)-карбэтокси-4-фенилпиразол 4, 5(3)-карбэтокси-3(5)-(2-метил-2,3-эпоксипропионил)-4-фенилпиразол 5.

К 1,57 г карбэтоксипропионилпиразолинов 2 в 15 мл хлороформа прибавляют 0,97 г N-бромсукцинимид при охлаждении водой и выдерживают реакционную смесь при комнатной температуре в течение 12 ч. Растворитель упаривают, прибавляют 10 мл ацетона и 1 мл триэтиламина (разогревание). После охлаждения реакционной смеси растворитель упаривают на пленочном испарителе, остаток разбавляют водой, нейтрализуют разбавленной соляной кислотой и трижды экстрагируют эфиром по 50 мл. Эфирный раствор высушивают над безводным сульфатом натрия, отфильтровывают и упаривают растворитель. Маслообразный остаток подвергают хроматографическому разделению на колонке с силикагелем, элюируя смесью диэтиловый эфир/гексан 1:1, в результате чего выделяют бромгидрин пиразола 4, кристаллизующийся из смеси эфир-гексан после частичного удаления эфира, с выходом 12 % и эпоксипропионилпиразол 5 в виде бесцветного масла с выходом 64 %.

5-гидрокси-2-карбэтокси-5-метил-4-оксо-3-фенилпирролидино[1,2-b]пиразол 6.

К 4 г диастереомерной смеси карбэтоксипиразолинов 2 в 25 мл хлороформа прибавляют 2,5 г N-бромсукцинимид, поддерживая температуру 20-25 °С путем охлаждения проточной водой, и выдерживают реакционную смесь при температуре 25 °С в течение 12 ч. Хлороформ упаривают, прибавляют диэтиловый эфир и отфильтровывают выпавший осадок сукцинимид. После удаления эфира к остатку прибавляют 20 мл ацетона, 1,5 мл триэтиламина и кипятят реакционную смесь в течение 1 ч. Растворитель упаривают,

прибавляют диэтиловый эфир и выпавший кристаллический осадок бициклического кетона **б** после промывания водой и высушивания на воздухе перекристаллизовывают из этанола. Из диэтилового эфира после его частичного упаривания выделяется дополнительное количество соединения **б**. Выход - 86 %.

ЛИТЕРАТУРА

1. Katritzky A.R., Swinbourne F.G. Withasomnine. A pyrazole alkaloid from withania somnifera dun // Tetrahedron. -1966.- Vol. 22, № 8.- P. 2895-2897.
2. Nia R., Hanrstedt A. New pyrazole alkaloids from the root bark of Newbouldia laevis // Planta med.- 1998.- Vol. 64, № 1.- P. 90-91.
3. Adesanya S.A., Nia R., Fontaine C., Pals M. Pyrazole alkaloids from Newbouldia laevis // Phytochemistry.- 1994.- Vol. 34, № 4.- P. 1053-1055.
4. Houghton P., Pandey R., Hawkes J. Naphthaquinones and alkaloid from root of Newbouldia laevis // Phytochemistry.- 1994.- Vol. 35, № 6.- P. 1602-1603.
5. O'Donovan D.G., Forde T.J. Biosynthesis of withasomnine, a unique pyrazole alkaloid // Tetrahedron Lett.- 1970.- № 42.- P. 3637-3638.
6. Takano S., Imanura J., Ogasawara K. A synthesis of withasomnine from 4-phenylpyrazol // Heterocycles.- 1982.- Vol. 19, № 7.- P. 1223-1225.
7. Morimoto A., Noda K., Matanade T., Takasugi H. The total synthesis of withasomnine, unique pyrazole alkaloid // Tetrahedron Lett.- 1968.- № 54.- P. 5707-5710.
8. Kulinkovich O., Masalov N., Tyrorskii V., De Kimpe N., Keppens M. New synthetic route to the alkaloid withasomnine by ring transformation of a functionalized cyclopropanol via the parent pyrrolo[1,2-b]pyrazole // Tetrahedron Lett.- 1996.- Vol. 37, № 7.- P. 1095-1096.
9. Darshan R., Shakti B. A novel and practical one-step synthesis of 5,6-dihydro-3-phenyl-4H-pyrrolo 1,2-b pyrazoles (withasomnine) // Synthetic Commun.- 1985.-Vol. 15, № 3.- P. 259-265.
10. Звонок А.М., Кузьменок Н.М., Станишевский Л.С. Синтез и химические превращения 5-гидрокси-4-оксо-3-арилпирролидино[1,2-б]пиразолов // ХГС.-1989.- № 10.- С. 1391-1395.
11. 1397448 СССР. Способ получения 5-гидрокси -4-оксо-3-арилпирролидино[1,2-б]пиразолов / А.М. Звонок, Н.М.

- Кузьменок, Е.Д. Скаковский (СССР). - Бюл. № 19 // Открытия. Изобретения. - 1988.-№ 12.-С. 24.
- 12 Станишевский Л.С., Тищенко И.Г., Гузиков А.Я. Синтез моноэпоксидов арилаллифатических дивинилкетонатов на основе α,β -эпоксикетонатов // ЖОрХ.-1971.-Т. 7.- Вып. 1.-С. 73-76.

УДК 541.12.036+541.67:547.024

Е. Д. Скаковский, зав. лаб.
ИФОХ НАН РБ;
С. А. Ламоткин, ассистент

КИНЕТИКА И МЕХАНИЗМ РАСПАДА ПЕРОКСИДА АЦЕТИЛБЕНЗОИЛА

The method NMR and NMR with effects CIDNP considers main regularities of thermal expansion acetyl benzoyl peroxide in four-chloride carbon. The detailed scheme of disintegration composed. The parameters of the equation Arreniusa for process decarboxylation acyloxy of radicals are designed. The effects CIDNP for want of photolysis acetyl benzoyl peroxide in acetone and methanol are considered. Is established, that photolysis peroxide flows past through some excited states.

Диацильные пероксиды являются относительно неустойчивыми соединениями, которые легко подвергаются как фотолизу, так и термолиту и поэтому представляют собой удобные объекты для сравнения поведения сходных радикалов, генерированных из предшественников, находящихся в различных электронных состояниях. Методом ядерного магнитного резонанса (ЯМР) нами достаточно подробно изучен термолит и фотолиз пероксида ацетилпропионила (ПАП), одного из простейших несимметричных диацильных пероксидов, в четыреххлористом углероде [1,2]. Поэтому в данной работе с целью проверки основных закономерностей, полученных нами для ПАП, дополнения механизма распада пероксида ацетилбензоила (ПАБ) и определения параметров ацилоксильных радикалов мы рассмотрели термолит и фотолиз ПАБ, как простейшего представителя алкилароматических диацильных пероксидов,

Нами изучался термолит 0,5 М растворов ПАБ в CCl_4 и 0,1 М растворов ПАБ в метаноле- d_4 . Дейтерированный растворитель имел марку «А». Четыреххлористый углерод очищали дистилляцией. Термолит ПАБ проводили в масляном термостате при температурах 333, 353, 373 и 383 К. Продукты реакции анализировали при помощи