

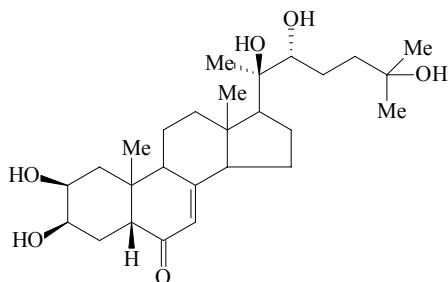
УДК 547.786+577.175.24

И. П. Антонец, кандидат химических наук, доцент (БГТУ);**Я. М. Каток**, кандидат химических наук, доцент (БГТУ)**СИНТЕЗ НЕКОТОРЫХ ИЗОКСАЗОЛИН-, ИЗОКСАЗОЛ- И ПИРАЗОЛКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ КАК ПРЕДШЕСТВЕННИКОВ НОВЫХ 1,2-ДИАЦИЛ-1-АЛКИЛГИДРАЗИНОВ**

Осуществлен синтез ряда изоксазолин-, изоксазол- и пиразолкарбонных кислот или их сложных эфиров посредством реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения соответствующих нитрилоксидов или диазометана к ненасыщенным диполярофилам. Полученные соединения представляют интерес как предшественники новых 1,2-диацил-1-алкилгидразинов, перспективных в качестве высокоселективных инсектицидов.

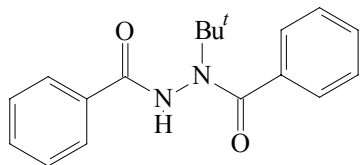
A number of isoxazoline-, isoxazole- and pyrazole carboxylic acids or their esters has been synthesized via the 1,3-dipolar cycloaddition of corresponding nitrile oxides or diazomethane to unsaturated dipolarophiles. The obtained substances are of the interest as the precursors of new 1,2-diacyl-1-alkylhydrazines which are perspective as highly selective insecticides.

Введение. Как известно, процессы линьки и метаморфоза насекомых контролируются несколькими гормонами, в частности экдистероидами. Основным представителем последних является 20-гидроксиэкдизон [1, 2]:

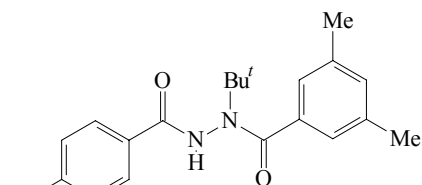


Нарушение нормального течения линьки и метаморфоза под действием экзогенных экдистероидов либо соединений, имитирующих их биологическое действие, обычно приводит к гибели насекомых. В этой связи такие соединения относятся к регуляторам роста насекомых и привлекают внимание в качестве перспективных инсектицидов [3].

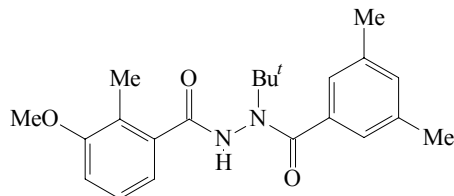
В конце 1980-х гг. было обнаружено, что подобной гормональной активностью обладают ацильные производные гидразина **1** [4, 5]. Первым представителем агонистов экдистероидов ряда 1,2-диацил-1-алкил гидразина является соединение RH 5849 [4, 5]:



который, однако, из-за относительно невысокой активности не нашел практического применения. Первым коммерческим препаратом этого ряда стал тебуфенозид RH 5992 [6, 7], затем – метоксифенозид RH 2485 [7, 8]:

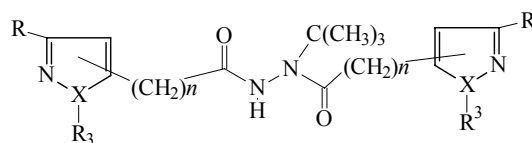
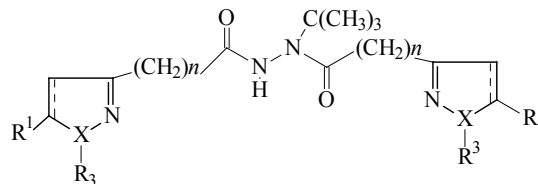


Тебуфенозид RH 5992



Метоксифенозид RH 2485

Синтез таких соединений включает взаимодействие *трет*бутилгидразин гидрохлорида с хлорангидридами соответствующих ароматических кислот [9, 10]. В этой связи было предложено, что 1,2-диацил-1-алкилгидразины, которые содержат 2-изоксазолиновые, изоксазолные или пиразольные циклы, также могут быть перспективны в качестве высокоселективных инсектицидов:



Цель настоящей работы – реализация схемы синтеза производных ряда изоксазолин-, изоксазол- и пиразолкарбонных кислот как предшественников новых 1,2-диацил-1-алкил-гидразинов.

Основная часть. С целью получения гетероциклических карбоновых кислот или их сложных эфиров был осуществлен синтез ряда 2-изоксазолинов, содержащих карбоксильную группу в заместителе (схема 1). Так, в результате реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения стирила к нитрилоксиду **1**, генерируемому под действием фенилизотиоцианата из метил 6-нитрогексаноата **3**, был получен с выходом 86,6% 3-(4-метоксикарбонилбутил)-5-фенил-изоксазолин **2a** в виде масла (схема 1) (таблица).

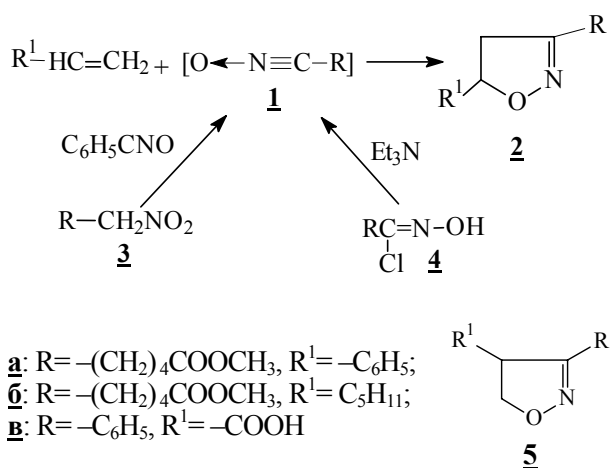


Схема 1

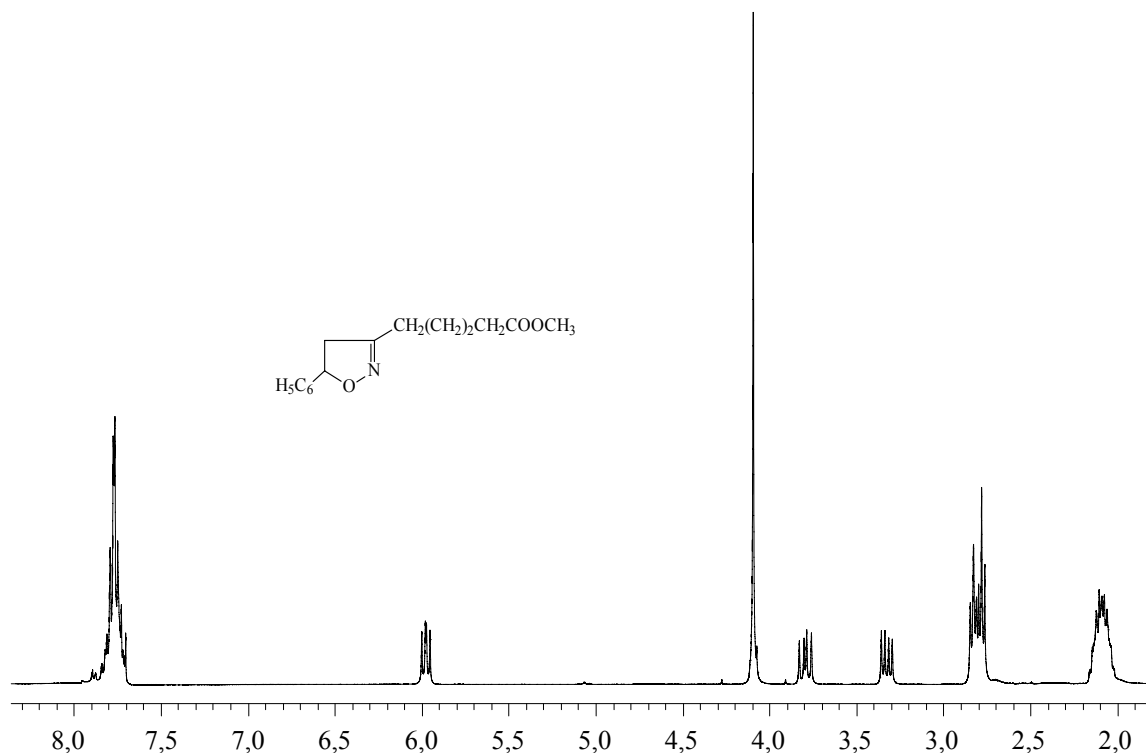
Выделение продукта **2a** достигалось с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюэнт: эфир – петролейный эфир.

Аналогично в результате взаимодействия метил 6-нитрогексаноата **3** с гептенем-1 был выделен 3-(4-метоксикарбонилбутил)-5-пентил-изоксазолин **2b** в виде масла с выходом 88,8% (схема 1) (таблица).

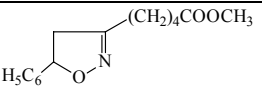
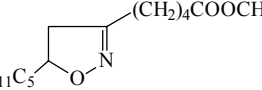
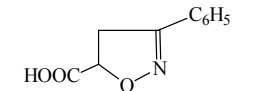
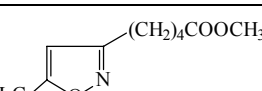
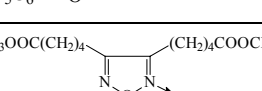
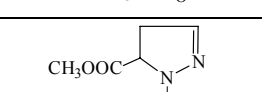
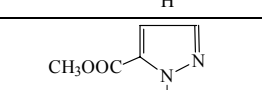
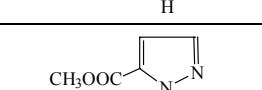
Реакция в обоих случаях протекала с высокой региоселективностью, так как в реакционной смеси не было зафиксировано региоизомера **5**. Следует отметить, что в данных синтезах в качестве предшественника нитрилоксида использовался метиловый эфир 6-нитрогексановой кислоты, который синтезировали в препаративных количествах в три стадии из циклогексанона.

Структура продуктов доказана современными спектральными методами. Так, в ИК спектре изоксазолина **2a** наиболее характерной является полоса поглощения сложноэфирной группы при 1736 см^{-1} .

В ПМР спектре **2a** (рис. 1) наблюдаются сигналы протонов изоксазолинового гетероцикла, в частности, Н-5 проявляется в виде дублета дублетов в области 5,53 м. д., а каждый из двух Н-4 – в виде дублета дублетов в области 3,35 и 2,89 м. д. соответственно за счет спин-спинового взаимодействия (ССВ) с Н-5 и со вторым Н-4. В спектре также присутствуют сигналы ароматических протонов бензольного кольца (7,29–7,37 м) наряду с синглетным сигналом сложноэфирной метильной группы (3,66 м. д.) и сигналами метиленовых протонов карбоксиалкильного заместителя.

Рис. 1. ПМР спектр 3-(4-метоксикарбонилбутил)-5-фенилизоксазолина **2a**

**Выходы и физические свойства
изоксазолин-, изоксазол- и пиразолкарбоновых кислот и их производных**

Номер соединения	Структурная формула	Молекулярная масса, <i>M</i>	Брутто формула	Выход, %	<i>T</i> _{пл} , °С
2a		261,32	C ₁₅ H ₁₉ NO ₃	86,6	Масло
2б		255,35	C ₁₄ H ₂₅ NO ₃	88,8	Масло
2в		191,18	C ₁₀ H ₉ NO ₃	45,9	140–142
6a		259,30	C ₁₅ H ₁₇ NO ₃	59,6	63–66
7a		314,33	C ₁₄ H ₂₂ N ₂ O ₆	19,4	Масло
9		128,13	C ₅ H ₈ N ₂ O ₂	100	66–68
10		126,11	C ₅ H ₆ N ₂ O ₂	19,4	134–136
11		140,14	C ₆ H ₈ N ₂ O ₂	55,5	Масло

В ¹³C ЯМР спектре изоксазолина **2a** наблюдаются сигналы всех атомов углерода, присутствующих в предложенной структуре. Наиболее характерными являются сигналы следующих C-атомов: сложноэфирной группы (173,18 м. д.), C-3 изоксазолинового гетероцикла (157,60 м. д., C=N) и бензольного кольца ((140,92 + 128,18 + + 127,50 + 125,27) м. д., C_{ар}).

Другой подход в генерировании нитрилоксида **1** был реализован в синтезе 3-фенилизоксазолин-5-карбоновой кислоты **2в** (схема 1). Так, первоначально был получен оксим бензальдегида, который далее хлорировали под действием N-хлорсукцинимидом с образованием соответствующего гидроксимоилхлорида **4**. Последний под действием триэтиламина превращался в соответствующий нитрилоксид **1**, который улавливался акриловой кислотой. В результате с выходом 46% была получена 3-фенилизоксазолин-5-карбоновая кислота **2в** (схема 1) (таблица).

Следует отметить, что в данной реакции наряду с основным продуктом происходило образование региоизомерной 3-фенилизоксазолин-4-карбоновой кислоты **5в**, сигналы протонов которой в виде примеси наблюдались в ПМР спек-

тре сырого продукта, полученного после первоначальной водной обработки реакционной смеси.

Наряду с изоксазолиновым гетероциклом весьма перспективным представляется введение изоксазольного цикла в структуру агонистов экдистероидов ряда 1,2-диацил-1-алкилгидразина. В этой связи был выполнен синтез соответствующих изоксазолов, содержащих карбоксильную группу в заместителе. С этой целью осуществили взаимодействие фенилацетилена с нитрилоксидом, образующимся из метил 6-нитрогексаноата под действием фенилизотиоцианата (схема 2).

Так, нитросоединение **3a** под действием фенилизотиоцианата превращалось в нитрилоксид **1**, который вступал в реакцию 1,3-диполярного циклоприсоединения с фенилацетиленом. В результате с хорошим выходом был получен 3-(4-метоксикарбонилбутил)-5-фенилизоксазол **6a** (таблица). Следует отметить, что в ходе хроматографии наряду с основным продуктом был выделен с выходом 19,4% фуросан **7a**, также представляющий интерес как интермедиат в синтезе биоактивных ацильных производных гидразина, поскольку содержит два метоксикарбонилалкильных заместителя. В данном случае реакция протекала с высокой

региоселективностью, т. е. не наблюдалось образования изомера **8a**.

Структура продуктов доказана современными спектральными методами. Так, в ПМР спектре изоксазола **6a** (рис. 2) наиболее характерным является синглетный сигнал изоксазольного протона (6,37 м. д.) при наличии сигналов ароматических протонов бензольного кольца в области 7,74 и 7,42 м. д., а также синглетный сигнал метильной сложноэфирной группы (3,66 м. д.) и сигналов метиленовых протонов заместителя.

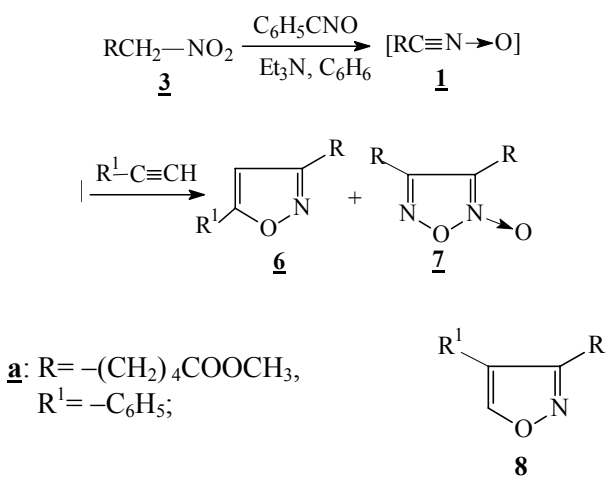


Схема 2

В ^{13}C ЯМР спектре изоксазола **6a** наблюдаются сигналы всех атомов углерода, присутствующих в предложенной структуре. Наиболее характерными являются сигналы сложноэфирной группы (173,70 м. д.), а также изоксазольного гетероцикла: 169,56 м. д. (C-5); 164,03 м. д., (C=N); 99,00 м. д. (C-4) и бензольного кольца (129,91 + 128,83 + 127,60 + 125,66) м. д. (C_{ар}).

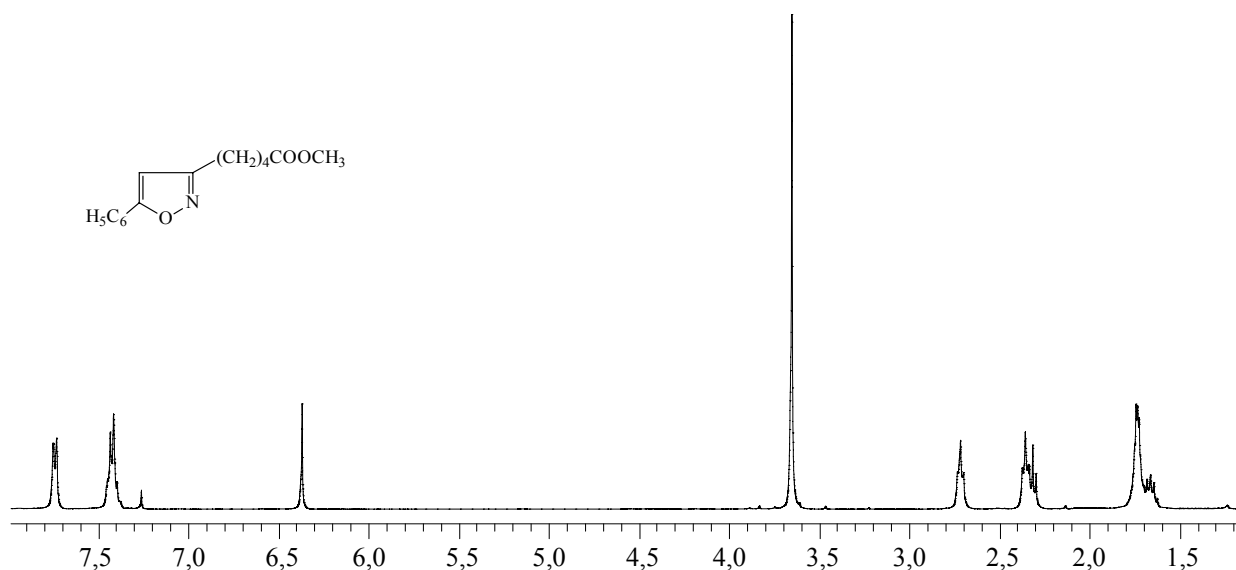
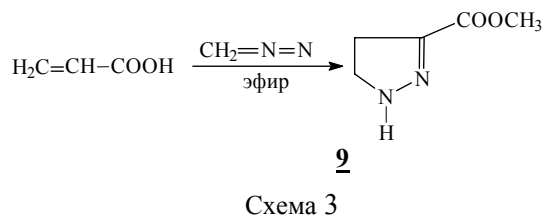


Рис. 2. ПМР спектр 3-(4-метоксикарбонилбутил)-5-фенилизоксазола

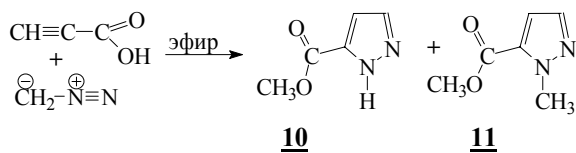
На следующем этапе работы с целью синтеза карбоновых кислот с пиразольным гетероциклом было осуществлено взаимодействие диазометана с акриловой кислотой (схема 3). Реакция циклоприсоединения протекала с высокой региоселективностью, приводя к метил 4,5-дигидро-1Н-пиразол-3-карбоксилату **9** с количественным выходом. При этом наряду с циклоприсоединением происходило метилирование карбоксильной группы с образованием соответствующего сложного эфира.

Структура соединения **9** была доказана на основании спектральных характеристик: ИК, ПМР и ^{13}C ЯМР спектров. В ИК спектре пиразолина **9** наблюдается полоса поглощения сопряженной с π -электронами C=N связи сложноэфирной группы при 1698 cm^{-1} , также имеется полоса поглощения валентных колебаний связи N-H в области 3312 cm^{-1} наряду с полосами поглощения метильной сложноэфирной группы при 1441 и 1350 cm^{-1} .



В спектре ПМР данного соединения наблюдаются сигналы протонов пиразолинового цикла. Так, сигнал двух химически эквивалентных протонов Н-5 проявляется в области 3,62 м. д. в виде триплета и имеет константу спин-спинового взаимодействия с протонами Н-4 $J = 10,8$ Гц. Сигнал протонов Н-4 наблюдается в более сильном поле в виде триплета (2,88 м. д.) с такой же КССВ. Протоны метильной сложноэфирной группы проявляются в виде синглета при 3,80 м. д.

Далее с целью синтеза пиразолкарбоновых кислот была осуществлена реакция 1,3-дипольного циклоприсоединения ацетиленкарбоновой кислоты к диазометану (схема 4) (таблица). Раствор диазометана в диэтиловом эфире добавляли к раствору непредельной кислоты в течение 2 ч при перемешивании и внешнем охлаждении (0°C). В результате реакции после колоночной хроматографии были выделены два основных продукта: метил 1*H*-пиразол-5-карбоксилат **10** с выходом 19,4% ($T_{пл} = 134\text{--}136^\circ\text{C}$) и метил *N*-метилпиразол-5-карбоксилат **11** (масло) с выходом 55,5%. На основании данных о составе полученных продуктов очевидно, что наряду с циклоприсоединением под действием диазометана происходило метилирование карбоксильной группы, а также частично атома азота пиразольного цикла.



Высокая региоселективность реакции, очевидно, связана с возможностью образования в изомере **10** внутримолекулярной водородной связи, что отсутствует в изомерах, содержащих метоксикарбонильную группу в 3-м или 4-м положении гетероцикла.

Структура полученного соединения была доказана на основании спектральных характеристик: ИК, ПМР и ^{13}C ЯМР спектров. В ИК спектре соединения **10** наблюдается полоса поглощения валентных колебаний N–H связи в области 3128 см^{-1} при наличии характеристической полосы поглощения сложноэфирной группы (1734 см^{-1}). В спектре ПМР соединения **10** наиболее характерными являются сигналы протонов пиразольного цикла: сигнал H-3 проявляется при 7,86 м. д. в виде дублета и имеет константу спин-спинового взаимодействия с протоном H-4, равную 2,3 Гц. Сигнал H-4 наблюдается в более сильном поле в виде дублета (6,85 м. д., $J = 2,3$). Протоны метильной сложноэфирной группы проявляются в виде синглета в области 3,96 м. д. В ^{13}C ЯМР спектре пиразола **10** наблюдаются сигналы всех атомов углерода, присутствующих в предложенной структуре: сложноэфирной группы (162,87 м. д.), пиразольного гетероцикла: 142,31 м. д. (C-5); 131,21 м. д. (C=N); 107,50 м. д. (C-4) и 51,82 м. д. (CH₃).

В спектре ПМР соединения **11** наблюдаются сигналы аналогичных протонов при наличии

дополнительного синглетного сигнала N-метильной группы в области 4,16 м. д.

Экспериментальная часть. Спектры ^1H и ^{13}C ЯМР растворов веществ в CDCl_3 с ГМДС в качестве внутреннего стандарта получены на спектрометре Bruker AVANCE (400 МГц). Контроль за ходом реакции осуществляли методом ТСХ на пластинках с силикагелем Kieselgel 60 F₂₅₄ (Merck), элюент: эфир – петролейный эфир, проявитель – пары йода или 4%-ный раствор KMnO_4 . Очистку растворителей проводили по стандартным методикам [11].

Методика реакции 1,3-дипольного циклоприсоединения с использованием нитросоединений (метод А). К раствору 0,6860 г (0,0039 моль) метил 6-нитрогексаноата, 0,4166 г (0,0040 моль) стирола в абсолютном бензоле (4 мл) добавили при перемешивании 0,9767 г (0,0082 моль, 0,88 мл) фенилизотиоцианата и затем несколько капель триэтиламина. После 18 ч перемешивания при комнатной температуре к реакционной смеси добавили несколько капель воды и осадок дифенилмочевины отфильтровали. Полученный после упаривания остаток хроматографировали на колонке с силикагелем при градиентном увеличении полярности элюэнта (эфир – петролейный эфир), в результате чего выделено 0,8815 г (выход 86,6%) **3-(4-метоксикарбонилбутил)-5-фенилизоксазолина 2a** в виде масла.

ИК спектр (тонкий слой), см^{-1} : 3031, 2949, 1736, 1590, 1493.

Спектр ПМР (CDCl_3) δ , м. д. (J , Гц): 1,60–1,70 м (4H; (CH₂)₂); 2,33 т (2H, (CH₂CO₂CH₃)); 2,39 т (2H, (C(=N)CH₂)); 2,89 дд (1H, H^B-4; $J^{\text{EM}} = 17,1$; $J_2 = 8,2$ Гц); 3,35 дд (1H, H^A-4; $J^{\text{EM}} = 17,1$; $J_2 = 11,0$ Гц); 3,66 с (3H, CO₂CH₃); 5,53 дд (1H, H-5; $J_1 = 10,8$; $J_2 = 8,2$); 7,29–7,37 м (5H; H_{ар}).

Спектр ^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ , м. д.: 173,18 (COOR); 157,60 (C=N); 140,92 (C⁵_{ар}); 128,18 + 127,50 + 125,27 (C_{ар}); 80,78 (C-5); 51,00 (CO₂CH₃); 44,77 (C-4); 33,02 (CH₂CO₂R); 26,88 (C(=N)CH₂); 25,20 (CH₂CH₂CO₂R); 23,90 (C(=N)CH₂CH₂).

3-(4-метоксикарбонилбутил)-5-пентилизоксазолин 2b получен по аналогичной методике в виде масла с выходом 88,8%.

ИК спектр (тонкий слой), см^{-1} : 2954, 2932, 2860, 1738, 1622, 1551, 1435.

Спектр ПМР (CDCl_3) δ , м. д. (J , Гц): 0,83 т (3H, CH₃); 1,25 м (4H; (CH₂)₂CH₃); 1,28–1,56 м (4H; (CH₂)₂); 1,56–1,66 м (4H; (CH₂)₂CH₂CO₂CH₃); 2,30 т (4H, (C(=N)CH₂ + CH₂CO₂CH₃)); 2,48 дд (1H, H^B-4; $J^{\text{EM}} = 16,9$; $J_2 = 8,0$ Гц); 2,91 дд (1H, H^A-4; $J^{\text{EM}} = 16,6$; $J_2 = 10,0$ Гц); 3,62 с (3H, CO₂CH₃); 4,46 м (1H, H-5; $J_1 = 10,0$; $J_2 = 8,2$); 7,29–7,37 м (5H; H_{ар}).

Спектр ^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ , м. д.: 173,57 (COOR); 158,18 ($\text{C}=\text{N}$); 80,01 ($\text{C}-5$); 51,32 (CO_2CH_3); 40,50 ($\text{C}-4$); 35,02 ($\text{CH}_2\text{C}^5\text{-O}$); 33,36 ($\text{CH}_2\text{CO}_2\text{R}$); 31,45 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 27,37 ($\text{C}(\text{N})\text{CH}_2$); 25,56 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{R}$); 25,07 ($\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$); 24,21 ($\text{C}(\text{N})\text{CH}_2\text{CH}_2$); 22,35 (CH_2CH_3); 13,78 (CH_3).

Метил 5-(5-фенилизоксазол-3-ил)пента-ноат получен по методу А в виде кристаллов с выходом 59,6%. $T_{\text{пл}} = 63\text{--}66^\circ\text{C}$.

Спектр ПМР (CDCl_3) δ , м. д. (J , Гц): 7,74 д (2H, $\text{H}_{\text{ар}}$); 7,42 м (3H, $\text{H}_{\text{ар}}$); 6,37 с (1H, $\text{H}_{\text{изокс-4}}$); 3,66 с (3H, CO_2CH_3); 2,72 т (2H, $J = 6,4$, $\text{C}(\text{N})\text{CH}_2$); 2,36 т (2H, $J = 6,7$; $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$); 1,70–1,77 м (4H; $(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$).

Спектр ^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ , м. д.: 173,70 (COOR); 169,56 ($\text{C}-5$); 164,03 ($\text{C}=\text{N}$); 129,91 ($\text{C}_{\text{ар-1}}$); 128,83 ($\text{C}_{\text{ар-3}} + \text{C}_{\text{ар-5}}$); 127,52 ($\text{C}_{\text{ар-4}}$); 125,66 ($\text{C}_{\text{ар-2}} + \text{C}_{\text{ар-6}}$); 99,00 ($\text{C}_{\text{изокс-4}}$); 51,43 (CO_2CH_3); 33,50 ($\text{CH}_2\text{CO}_2\text{R}$); 27,60 ($\text{C}(\text{N})\text{CH}_2$); 25,73 ($\text{C}(\text{N})\text{CH}_2\text{CH}_2$); 24,33 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{R}$).

Фуросан 7 получен в виде масла.

Спектр ПМР (CDCl_3) δ , м. д. (J , Гц): 3,66 с (3H, CO_2CH_3); 2,59 т (2H, $J = 6,9$, $\text{C}(\text{N})\text{CH}_2$); 2,39 т (2H, $J = 6,9$; $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$); 1,73–1,82 м (4H; $(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$).

Спектр ^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ , м. д.: 173,64 (COOR); 151,66 ($\text{C}=\text{N}$); 145,51 ($\text{C}=\text{N}$); 51,53 (CO_2CH_3); 33,53 ($\text{CH}_2\text{CO}_2\text{R}$); 34,26 ($\text{C}(\text{N})\text{CH}_2$); 26,04 ($\text{C}(\text{N})\text{CH}_2\text{CH}_2$); 24,04 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{R}$).

Методика реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения с использованием гидроксимоилхлоридов (метод Б). К раствору 2,9734 г (0,024 моль) оксима бензальдегида в 25 мл дихлорметана добавили небольшими порциями при перемешивании и комнатной температуре 3,2797 г (0,025 моль) N-хлорсукцинимиды. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ. После исчезновения исходного реакционную смесь вылили в 10 мл воды, водный слой экстрагировали дихлорметаном. Органические экстракты сушили сульфатом натрия. Растворитель упарили на ротормном испарителе. Полученный гидроксимоилхлорид **4** далее использовали в реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения по следующей методике.

К раствору 1,8015 г (0,025 моль) свежеперегнанной акриловой кислоты в 10 мл дихлорметана при комнатной температуре и перемешивании по каплям из двух капельных воронок одновременно добавляли раствор гидроксимоилхлорида, полученного как описано выше, в 20 мл дихлорметана, и раствор 2,4286 г (0,024 моль) триэтиламина в 10 мл дихлорметана. Перемешивание продолжали при комнатной температуре, контроль за ходом реакции осуществляли методом ТСХ. Затем осадок триэтиламмоний хлорида отфильтровали, фильтрат промыли водой, органический слой сушили сульфатом

натрия. После отделения осушителя растворитель упарили на ротормном испарителе, полученный остаток подвергли колоночной хроматографии на силикагеле при градиентном увеличении полярности элюента (эфир – гексан, этанол – эфир).

3-фенилизоксазолин-5-карбоновая кислота 2a получена с выходом 45,9%. $T_{\text{пл}} = 140\text{--}142^\circ\text{C}$.

Спектр ПМР (CDCl_3) δ , м. д. (J , Гц): 3,56–3,64 м (2H; $J_1 = 10,4$; CH_2-4); 5,13 дд (1H; $J_1 = 10,4$; $J_2 = 8,6$; H-5); 7,34 м (3H, $\text{H}_{\text{ар}}$); 7,60 м (2H, $\text{H}_{\text{ар}}$).

Спектр ^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ , м. д.: 173,3 (COOR); 156,5 ($\text{C}=\text{N}$); 130,8 ($\text{C}_{\text{ар-1}}$); 128,9 + 128,1 + 127,0 ($\text{C}_{\text{ар}}$); 80,8 ($\text{C}-5$); 39,3 ($\text{C}-4$).

Примесь региоизомера – **3-фенил-изоксазолин-4-карбоновой кислоты** – наблюдалась в спектре ПМР, записанном для сырого продукта после водной обработки реакционной смеси.

Спектр ПМР (CDCl_3) δ , м. д. (J , Гц): 5,81 дд (1H, $J_1 = 10,4$; $J_2 = 1,5$; H-4); 6,09 дд (1H, $J^{\text{ем}} = 17,3$; $J_2 = 10,4$; $\text{H}^{\text{б-5}}$); 6,38 дд (1H, $J^{\text{ем}} = 17,3$; $J_2 = 1,5$; $\text{H}^{\text{а-5}}$); 7,34 м (3H, $\text{H}_{\text{ар}}$); 7,60 м (2H, $\text{H}_{\text{ар}}$).

Метил 4,5-дигидро-1H-пиразол-3-карбоксилат. К раствору 0,5255 г (0,0073 моль, 0,5 мл) акриловой кислоты в 50 мл абсолютного диэтилового эфира постепенно при 0°C и перемешивании добавили 90 мл разбавленного эфирного раствора диазометана, содержащего 0,0150 моль реагента (до исчезающего желтого цвета реакционной смеси). Реакционную смесь перемешивали при пониженной температуре в течение еще 1 ч, после чего оставили на ночь при комнатной температуре. Затем растворитель упарили, продукт выделился в виде кристаллов. Получили 0,926 г (0,0073 моль) 3-метоксикарбонилпиразолина с выходом 100%. $T_{\text{пл}} = 66\text{--}68^\circ\text{C}$.

ИК спектр (KBr), cm^{-1} : 3312, 2988, 2950, 2883, 1697, 1544, 1441, 1350, 1314, 1262, 1214, 1107.

Спектр ПМР (CDCl_3) δ , м. д. (J , Гц): 5,80 уш. с (1H, NH); 3,80 с (3H, OCH_3); 3,62 т (2H, H-5, $J = 10,8$ Гц); 2,88 т (2H, H-4, $J = 10,8$).

Спектр ^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ , м. д.: 172, 04 (CO_2R); 145,63 ($\text{C}=\text{N}$); 52,01 ($\text{C}-5$); 51,91 (CO_2CH_3); 30,45 ($\text{C}-4$).

Взаимодействие диазометана с ацетиленкарбоновой кислотой. К раствору 1,0110 г (0,0144 моль) ацетиленкарбоновой кислоты в 50 мл абсолютного диэтилового эфира постепенно добавили при 0°C и перемешивании 150 мл разбавленного эфирного раствора диазометана (до исчезающего желтого цвета реакционной смеси). Реакцию перемешивали 1 ч, затем еще 12 ч при комнатной температуре. После отгонки растворителя и колоночной хроматографии выделили 0,352 г метил 1H-пиразол-5-карбоксилат **11** ($T_{\text{пл}} = 134\text{--}136^\circ\text{C}$) с выходом 19,4% и 1,119 г метил N-метилпиразол-5-карбоксилат **12** (масло) с выходом 55,5%.

Метил 1H-пиразол-5-карбоксилат (19,4%).
Кристаллы. $T_{пл} = 134-136^{\circ}\text{C}$.

ИК спектр (KBr), cm^{-1} : 3128, 3042, 2904, 2833, 1734, 1540, 1466, 1370, 1308, 1198, 1168, 1059, 1000.

Спектр ПМР (CDCl_3) δ , м. д. (J , Гц): 7,88 д (1H, H-3, $J=2,3$ Гц); 6,85 д (1H, H-4, $J=2,3$ Гц); 3,95 с (3H, $-\text{OCH}_3$)

Спектр ^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ , м. д.: 162, 87 (CO_2R); 142,31 (C=N); 131,21 (C-3); 107,50 (C-4); 51,82 (CO_2CH_3);

Метил N-метилпиразол-5-карбоксилат (55,5%). Масло.

ИК спектр (KBr), cm^{-1} : 2954, 2915, 2841, 1726, 1515, 1460, 1320, 1255, 1193, 1123, 1019.

Спектр ПМР (CDCl_3) δ , м. д. (J , Гц): 7,43 д (1H, H-5, $J=2,05$ Гц); 6,81 д (1H, H-4, $J=1,79$ Гц); 4,18 с (3H, $-\text{NCH}_3$); 3,88 с (3H, $-\text{OCH}_3$)

Спектр ^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ , м. д.: 160, 27 (CO_2R); 142,30 (C=N); 137,73 (C-5); 111,20 (C-4); 51,83 (CO_2CH_3); 39,45 (N- CH_3).

Заключение. Реализована схема получения производных изоксазолин-, изоксазол- и пиразолкарбоновых кислот посредством реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения.

Синтез данных гетероциклических кислот и их сложных эфиров протекал с высокой региоселективностью.

При взаимодействии диазометана с ацетиленкарбоновой кислотой наряду с циклоприсоединением происходило метилирование карбоксильной группы, а также частично атома азота пиразольного цикла. Синтезированные соединения являются предшественниками в схеме синтеза новых 1,2-диацилгидразинов, перспективных в качестве инсектицидов.

Литература

1. Ахрем, А. А. Экдистероиды: химия и биологическая активность / А. А. Ахрем, Н. В. Ковганко. – Минск: Наука и техника, 1989. – 327 с.

2. Ковганко, Н. В. Агонисты экдистероидов группы 1,2-диацил-1-алкилгидразинов / Н. В. Ковганко, С. К. Ананич // Биоорганическая химия. – 2004. – Т. 30, № 6. – С. 563–581.

3. Грапов, А. Ф. Новые инсектициды и акарициды / А. Ф. Грапов // Успехи химии. – 1999. – Т. 68, № 8. – С. 773–784.

4. Wing, K. D. RH 5849, a nonsteroidal ecdysone agonist: effects on a *Drosophila* cell line / K. D. Wing // Science. – 1988. – Vol. 241, No. 4864. – P. 467–469.

5. Wing, K. D. RH 5849, a Nonsteroidal Ecdysone Agonist: Effects on Larval Lepidoptera / K. D. Wing, R. A. Slawewski, G. R. Carlson // Science. – 1988. – Vol. 241, No. 4864. – P. 470–472.

6. Мельников, Н. Н. Пестициды и регуляторы роста растений. Справочник / Н. Н. Мельников, К. В. Новожилов, С. Р. Белан. – М.: Химия, 1995. – 576 с.

7. Новые пестициды. Справочник / С. Р. Белан [и др.] – М.: Грааль, 2001. – 196 с.

8. Dhadialla, T. S. New Insecticides with Ecdysteroidal and Juvenile Hormone Activity / T. S. Dhadialla, G. R. Carlson, D. P. Le // Ann. Rev. Entomol. – 1998. – Vol. 143. – P. 545–569.

9. Способ получения третбутилгидразина: пат. 8011 Респ. Беларусь / Н. В. Ковганко, Т. М. Цветкова // Афіцыйны бюл. / Нац. цэнтр інтэлектуал. уласнасці.

10. Ковганко, Н. В. Синтез агонистов экдистероидов ряда 1,2-диацилгидразинов / Н. В. Ковганко, Т. М. Цветкова, С. К. Ананич // Весці Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. Сер. хім. навук. – 2004. – № 2. – С. 62–63.

11. Armarego, W. L. F. Purification of laboratory chemicals / W. L. F. Armarego, C. L. L. Chai. – 5-th ed. – Oxford: Butterworth – Heinemann, 2003. – 609 с.

Поступила 28.02.2013