

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

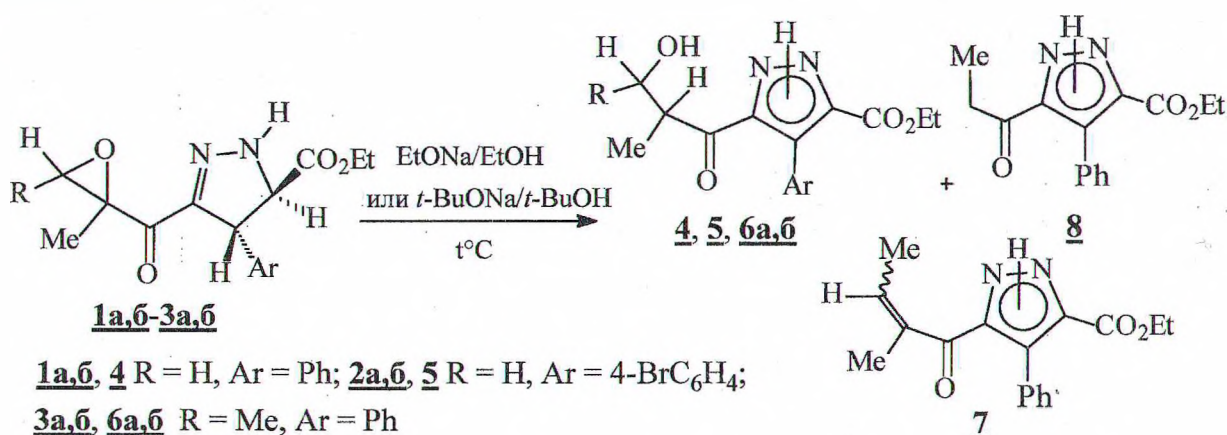
ТРАНСФОРМАЦИЯ ЭПОКСИАЛКАНОИЛ-4,5-ДИГИДРО-1H-ПИРАЗОЛОВ ПОД ДЕЙСТВИЕМ ОСНОВАНИЙ

It is established that 3-(2,3-epoxyalkanoyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazoles undergo base-catalyzed red-ox rearrangement to β -hydroxyalkanoilpyrazoles. 4,5-Dihydro-1H-pyrazole-5-carboxylic acids may also be obtained by carrying out this reaction in the presence of aqueous alkali.

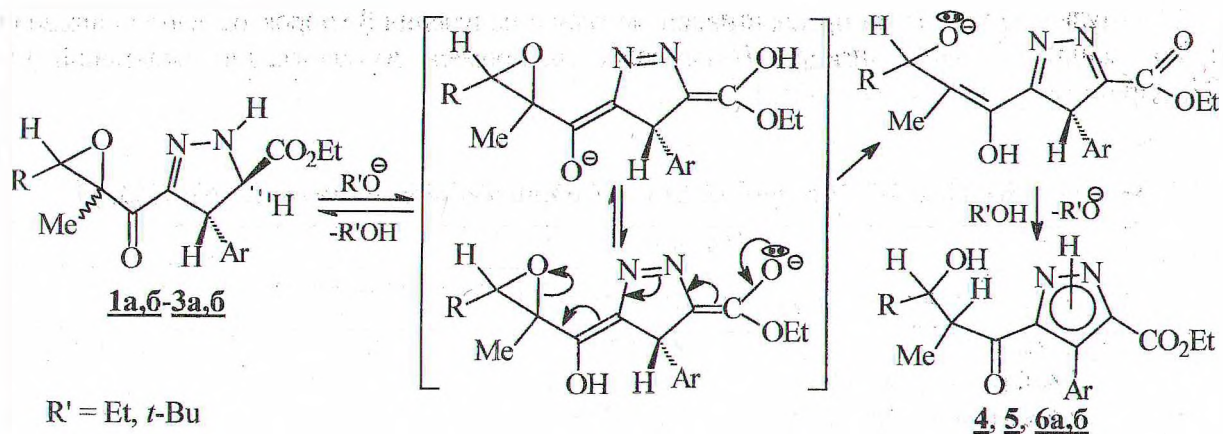
Ранее было установлено, что наряду с основными продуктами циклоприсоединения диазоуксусного эфира к ненасыщенным эпоксикетонам — эпоксиалканоил-4,5-дигидро-1H-пиразолами образуются также β -гидроксиалканоилпиразолы — продукты внутримолекулярной редокс-трансформации последних [1]. Анализ возможных путей образования данных продуктов позволил предположить возможность вовлечения в данную перегруппировку самих 3-(2,3-эпоксиалканоил)-4,5-дигидро-1H-пиразолов в присутствии оснований.

Установлено, что действие эквимолярного количества этилата натрия в этаноле на диастереомерные смеси 3-(2,3-эпоксипропионил)-4,5-дигидро-1H-пиразолов **1a,b**, **2a,b** приводит к их трансформации в β -гидроксиалканоил-1H-пиразолы **4**, **5**, идентичные пиразолам, выделенным ранее в реакции ненасыщенных эпоксикетонов с диазоуксусным эфиром [1]. В то же время 4,5-дигидро-1H-пиразолы **3a,b** изомеризуются в этих условиях в диастереомерную смесь 1H-пиразолов **6a,b** только на 20%, а 40% исходных веществ выделяются без изменений. При замене катализатора более сильным основанием — трет-бутилатом калия — 4,5-дигидро-1H-пиразолы **3a,b** полностью изомеризуются с образованием 1H-пиразолов **6a,b** с выходом 50% и выделением продукта дегидратации **7** и ретроальдольного расщепления последних **8**.

Спектральные и физико-химические данные соединений **4**, **5**, **6a,b** соответствуют описанным ранее [2].



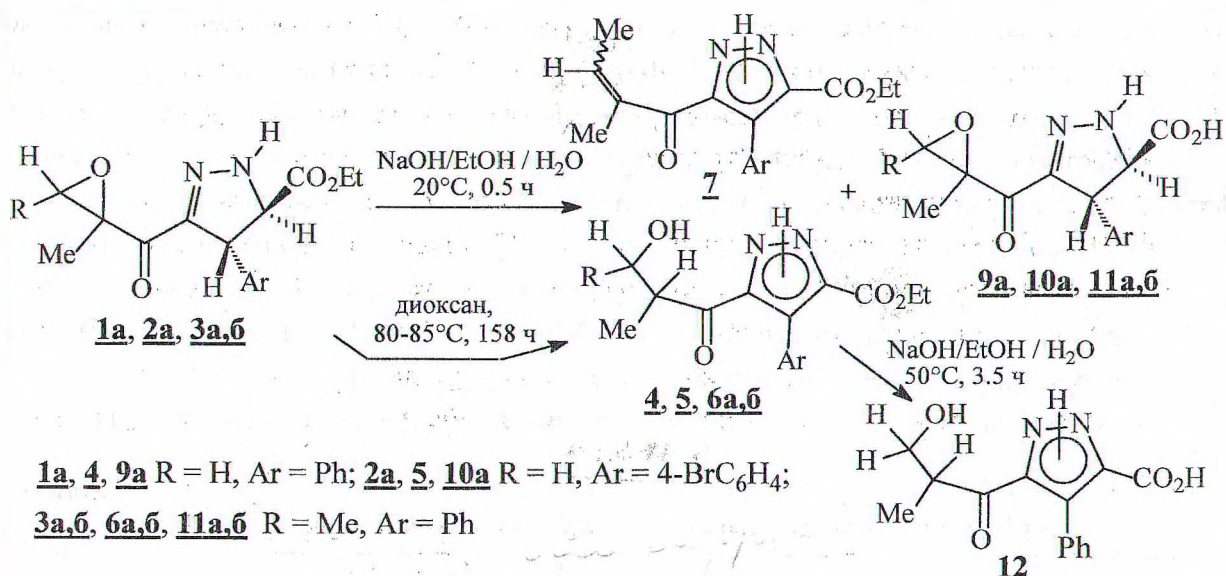
Реализация перегруппировки 3-(2,3-эпоксиалканоил)-4,5-дигидро-1H-пиразолов **1a,b** — **3a,b** в β -гидроксиалканоил-1H-пиразолы **4**, **5**, **6a,b** под действием оснований обусловлена, вероятно, трансформацией 4,5-дигидро-1H-пиразолов в соответствующие алколяты енолов 4,5-дигидро-3H-пиразолов, электронный сдвиг в которых приводит к внутримолекулярному окислительно-восстановительному диспропорционированию.



R' = Et, *t*-Bu

1a,6, 4 R = H, Ar = Ph; **2a,6, 5** R = H, Ar = 4-BrC₆H₄; **3a,6, 6a,6** R = Me, Ar = Ph

С целью изучения возможности перегруппировки под действием водно-спиртовых растворов щелочей и получения соответствующих 4,5-дигидро-1*H*-пиразолкарбоновых кислот был осуществлен щелочной гидролиз карбоксиалканоил-4,5-дигидро-1*H*-пиразолов **1a, 2a, 3a,6**. Установлено, что осуществление щелочного гидролиза в водно-спиртовом растворе (1:2.5) при комнатной температуре в течение 30 мин приводит наряду с образованием соответствующих кислот **9a, 10a, 11a,6** к получению продуктов перегруппировки **4, 5** и **6a,6** с выходом 5 – 17% и в некоторых случаях продукта дегидратации последних **7**. Продукты перегруппировки легко отделяются экстрагированием водных растворов натриевых солей кислот **9a, 10a, 11a,6** до их высаживания при подкислении.



Следует отметить, что в этих условиях 4-арил-3-(2,3-эпоксиалканоил)-4,5-дигидро-1*H*-пиразол-5-карбоновые кислоты **9a, 10a, 11a,6** выделяются без примесей карбоновых кислот продуктов перегруппировки, т. к. на примере β-гидроксиалканоил-1*H*-пиразола **4** в отдельном эксперименте показано, что в этих условиях эфиры пиразолкарбоновых кислот гидролизу не подвергаются. Для гидролиза этилпиразолкарбоксилата **51**, как оказалось, требуются более жесткие условия – нагревание при 50°C в водно-спиртовой смеси (1:5) в присутствии гидроксида натрия в течение 3.5 ч, при этом 5(3)-(3-гидрокси-2-метилпропионил)-1*H*-пиразол-4-фенил-3(5)-карбоновая кислота **12** выделена с выходом 20%.

Результаты отработки препаративной методики получения β -гидроксиалканоилпиразолов из 3-эпоксипропионил-4,5-дигидро-1*H*-пиразолов на примере изомеризации соединений **1a,б** в 1*H*-пиразол **4** представлены в табл. 1.

Таблица 1

Зависимость выхода 1*H*-пиразола **51 от условий изомеризации соединений **23, 24****

Номер опыта	Условия			Выход соединения 51 , %
	растворитель и катализатор	температура, °C	продолжительность опыта, ч	
1	диоксан	81–85°C	158	30
2	10%-й раствор NaOH в смеси этанол-вода – 2,5:1	20°C	0.5	17
3	этанол, NaHCO ₃	кипячение	3	68
4	этанол, C ₂ H ₅ ONa	кипячение	5	71

Таким образом, общая методика перегруппировки 3-эпоксипропионил-4,5-дигидро-1*H*-пиразолов в β -гидроксиалканоил-1*H*-пиразолы включает, как показано на примере трансформации **1a,б** в **4**, кипячение исходных субстратов в этаноле в присутствии эквимолярных количеств этилата натрия. Частично образующаяся в этих условиях соль кислоты **12** переводится при нейтрализации спиртового раствора разбавленной соляной кислотой в кислоту **12**, которая при этом легко отделяется высаждением.

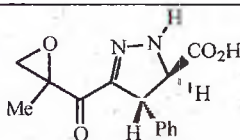
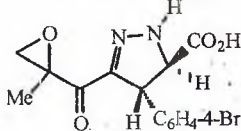
Строение карбоновых кислот **9a, 10a, 11a,б, 12** доказано спектральными методами. Так, в ИК-спектрах кислот **9a, 10a, 11a,б**, записанных в таблетках KBr, наблюдаются характерные полосы валентных колебаний карбонильной при 1643 см⁻¹ и карбоксильной при 1733 см⁻¹ групп, валентные колебания гидроксильной группы кислоты, включенной в водородные связи, проявляются при 3270 см⁻¹. В ЯМР ¹H-спектрах кислот **9a, 10a, 11a,б** присутствуют сигналы протонов 4,5-дигидро-1*H*-пиразольного кольца, однако исчезают сигналы протонов этильной группы (триплет и квартет), что свидетельствует о сохранении частично гидрированного азольного цикла и протекании гидролиза сложноэфирной группы.

В ИК-спектрах пиразолкарбоновой кислоты **12** полосы поглощения карбонильной группы наблюдаются при 1694 см⁻¹, а полосы валентных колебаний C=O и O – H связей карбоксильной группы находятся в области 1723 см⁻¹ и 3250 см⁻¹ соответственно. Широкая полоса валентных колебаний спиртовой O – H группы расположена при 3410 см⁻¹.

Физико-химические характеристики соединений **9a, 10a, 11a,б, 12** представлены в табл. 2.

Таблица 2

Физико-химические характеристики соединений **9a, 10a, 11a,б, 12**

Соединение	Структурная формула	Т. пл., °C	Выход, %	Найдено, %		Брутто-формула
				Вычислено, %	С	
9a		155–157	80	61.45 61.31	5.30 5.14	C ₁₄ H ₁₄ N ₂ O ₄
10a		198–200 (с разл.)	67	47.80 47.61	3.88 3.71	C ₁₄ H ₁₃ BrN ₂ O ₄

Соединение	Структурная формула	Т. пл., °С	Выход, %	Найдено, % Вычислено, %	Брутто-формула
<u>11a</u> , <u>11б</u>		190–195 (с разл.)	88	$\frac{62.63}{62.49}$ $\frac{5.71}{5.59}$	C ₁₅ H ₁₆ N ₂ O ₄
<u>12</u>		180–181 (с разл.)	20	$\frac{61.11}{61.31}$ $\frac{5.02}{5.14}$	C ₁₄ H ₁₄ N ₂ O ₄

Таким образом, действие водных и спиртовых растворов щелочей на 3-(2,3-эпоксиканоил)-4,5-дигидро-1*H*-пиразолы является удобным методом синтеза β-гидроксиалканоил-1*H*-пиразолов и 4,5-дигидро-1*H*-пиразол-5-карбоновых кислот и открывает новый путь реализации внутримолекулярного окислительно-восстановительного диспропорционирования оксиранилкетонов, связанных с частично гидрированным азольным циклом.

Экспериментальная часть

Использованные в работе химические реактивы имели квалификацию «ч», «чда», «хч». Спектры ¹H ЯМР растворов веществ в CDCl₃ получены на спектрометре Tesla BS 567A (100 МГц) и Bruker Avance-400 (400 МГц), внутренний эталон – гексаметилдисилоксан (ГМДС). ИК-спектры получены на спектрофотометре Spesord 75 в прессовках с KBr. Контроль за ходом реакции и индивидуальностью полученных соединений осуществлялся методом ТСХ на пластинках «Silufol», «Kieselgel 60 F₂₅₄». Исходные 3-(2,3-эпоксиканоил)-4,5-дигидро-1*H*-пиразолы 1a,б – 3a,б получены по методике [2] циклоприсоединением диазоуксусного эфира к ненасыщенным эпоксикетонам.

Изомеризация 4-арил-5-карбоксокси-3-(2-метил-2,3-эпоксиканоил)-4,5-дигидро-1*H*-пиразолов 1a,б – 3a,б под действием EtONa или *t*-BuOK. К раствору 0.001 моль диастереомерной смеси 4,5-дигидро-1*H*-пиразолов 1a,б (2a,б или 3a,б) в 20–30 мл этанола (или смеси *трет*-бутилового спирта и тетрагидрофурана) прибавляют 1 мл раствора алкоголята, полученного при растворении 0.01 моль натрия (или калия) в 10 мл соответствующего спирта. Реакционную смесь нагревают при температуре 40–50°C или кипятят в течение 2–5 ч с обратным холодильником, снабженным хлоркальциевой трубкой, выполненной NaOH. За ходом реакции следят с помощью ТСХ. После исчезновения исходных 4,5-дигидро-1*H*-пиразолов этанол упаривают в вакууме, остаток разбавляют водой, нейтрализуют разбавленным раствором соляной кислоты и экстрагируют диэтиловым эфиром (3×45 мл). После высушивания над Na₂SO₄, кристаллизацией получают 1*H*-пиразолы 4, 5 (выход 71% и 55% соответственно), а хроматографией на силикагеле (элюент – линейный градиент смеси диэтиловый эфир / петролейный эфир 1:1 – диэтиловый эфир) выделяют соединения 6a,б (20–50%), 7 и 8 (21%).

4-Арил-3-(2-метил-2,3-эпоксиканоил)-4,5-дигидро-1*H*-пиразол-5-карбоновые кислоты 9a, 10a, 11a,б. К 3.0 ммоль индивидуальных диастереомеров 1a, или 2a, или диастереомерной смеси 4,5-дигидро-1*H*-пиразолов 3a,б в 10 мл этанола добавляют 4 мл 5%-ного водного раствора NaOH. Полученный однородный раствор выдерживают 0.5 ч при комнатной температуре, упаривают в вакууме до удаления спирта, добавляют воду и экстрагируют диэтиловым эфиром (4×30 мл). Эфирный раствор сушат над Na₂SO₄, растворитель упаривают, выделяют пиразолы 4 (0.15 г; 17%), 5 (0.16 г; 14%), 6a,б (0.05 г; 5%). Водную часть,

оставшуюся после экстрагирования соединений 4, 5 или 6a,б, подкисляют разбавленной соляной кислотой и выпавший осадок отфильтровывают. Получено 0.66 г (80%) кислоты 9a, или 0.71 г (67%) кислоты 10a, или 0.76 (88%) кислот 11a,б.

5(3)-(3-Гидрокси-2-метилпропионил)-4-фенил-1H-пиразол-3(5)-карбоновая кислота 12.
Растворяют 1.0 ммоль β-гидроксипропионилпиразола 4 в 4 мл этилового спирта и прибавляют 10 мл 10%-ного водного раствора NaOH. Нагревают на водяной бане при температуре 50°C в течение 3.5 ч. Спирт упаривают в вакууме, остаток подкисляют 5%-ным раствором соляной кислоты. Выпавшую в осадок кислоту 12 отфильтровывают. Получают в виде белого порошка 0.055 г (20%) кислоты 95.

ЛИТЕРАТУРА

1. Михаленок С.Г., Кузьменок Н.М., Звонок А.М. Внутримолекулярное диспропорционирование эпоксиалканоилпиразолинов // Химия и биологическая активность синтетических и природных соединений. Азотистые гетероциклы и алкалоиды: В 2 т. / Под ред. В.Г. Карцева, Г.А. Толстикова. Т. 2. – М.: Иридиум-пресс, 2001. – С. 207.

2. Кузьменок Н.М., Михаленок С.Г., Звонок А.М., Кушнер М.А. 1,3-Диполярное циклоприсоединение диазоуксусного эфира к ненасыщенным эпоксикетонам // Труды БГТУ. Сер. химии и технологии орган. в-в. – 2001. – Вып. 9. – С. 59–65.