

УДК 547.722'775'778.2

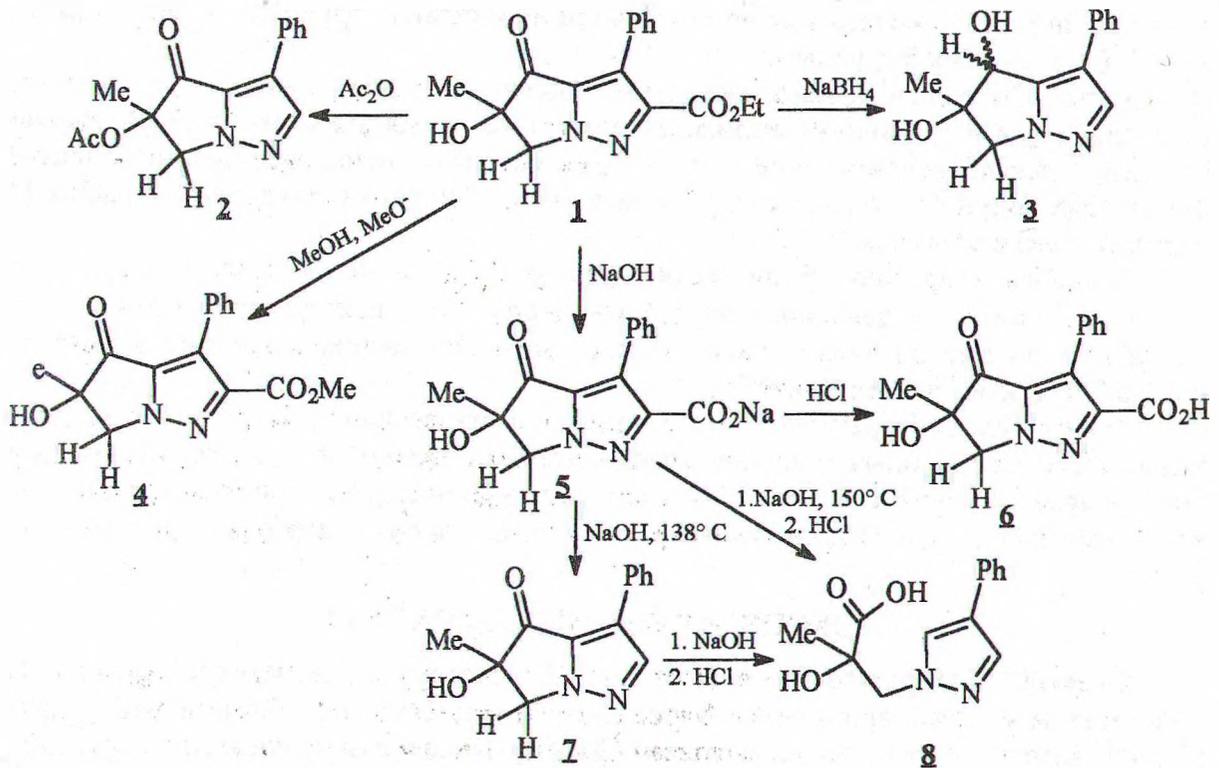
Н.М. Кузьменок, доцент; С.Г. Михаленок, ассистент; А.М. Звонок, профессор

ХИМИЧЕСКИЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ 5-ГИДРОКСИ-2-КАРБЭТОКСИ-5-МЕТИЛ-4-ОКСО-3-ФЕНИЛПИРРОЛИДИНО[1,2-*b*]ПИРАЗОЛА

Chemical transformations of 2-carbethoxy-5-hydroxy-5-methyl-4-oxo-3-phenylpyrrolidino[1,2-*b*]-pyrazole including rings modifications are described.

В предыдущих работах [1–4] нами был описан синтез новых представителей оксигенированных производных пирролидино[1,2-*b*]пиразолов, которые являются структурными аналогами природного алкалоида витасомнина, выделенного из экстрактов растений, используемых в фитотерапии [5–7]. В качестве исходного субстрата нами были использованы аддукты 1,3-диполярного циклоприсоединения диазоуксусного эфира к ненасыщенному эпоксикетону, которые при последовательной обработке *N*-бромсукцинимидом и триэтиламиноом были подвергнуты внутримолекулярной циклизации в 5-гидрокси-2-карбэтоксид-5-метил-4-оксо-3-фенилпирролидино[1,2-*b*]пиразол [4]. В продолжение этих исследований в настоящей работе изучены химические превращения синтезированного ранее 5-гидрокси-2-карбэтоксид-5-метил-4-оксо-3-фенилпирролидино[1,2-*b*]пиразола по азольным циклам с целью получения новых представителей функционально замещенных аналогов природного алкалоида витасомнина.

Химические превращения 5-гидрокси-2-карбэтоксид-5-метил-4-оксо-3-фенилпирролидино[1,2-*b*]пиразола **1** были проведены с участием функциональных групп пиррольного и пиразольного колец:



При нагревании бициклического кетозфира **1** с уксусным ангидридом было осуществлено ацетилирование спиртовой группы с образованием соответствующего ацетата **2**. В спектре ПМР 5-ацетокси-2-карбэтокси-5-метил-3-фенилпирролидино[1,2-*b*]пиразола **2** появляется синглетный сигнал протонов ацетильной группы при 2,13 м.д. и исчезает уширенный сигнал протона гидроксильной группы.

Восстановление карбонильной группы бициклического кетона **1** боргидридом натрия в этаноле приводит к смеси диолов **3** с *транс*- и *цис*-расположением ОН-групп с преимущественным содержанием *транс*-изомера, который был кристаллизован из смеси в индивидуальном виде. В ИК-спектре диола **3** исчезает полоса поглощения карбонильной группы пирролидинового кольца при 1705 см^{-1} и наблюдается только интенсивное поглощение сложноэфирной группы пиррольного цикла при 1720 см^{-1} . Интенсивные полосы поглощения группы ОН расположены в области 3297 и 3465 см^{-1} .

Перезтерификация бициклического кетона **1** метанолом в условиях основного катализа позволила получить метиловый эфир 5-гидрокси-5-метил-4-оксо-3-фенилпирролидино[1,2-*b*]пиразол-2-карбоновой кислоты **4**.

Синтез оксигенированного производного пирролидино[1,2-*b*]пиразола, содержащего карбоксильную группу в положении 2 пиразольного кольца **6**, был осуществлен омылением эфира **1** в водно-спиртовом растворе под действием щелочи. Образующаяся водорастворимая натриевая соль бициклической карбоновой кислоты **5** подкислением соляной кислотой переводилась в соответствующую кислоту **6**, которая кристаллизовалась после экстрагирования из эфирного раствора с выходом 45%. В ИК-спектре кислоты **6** полосы валентных колебаний карбонильной и карбоксильной групп наблюдаются при 1700 и 1728 см^{-1} , а валентных колебаний ОН спиртовой и карбоксильной групп при 3440 , 3414 и 3044 см^{-1} . В спектре ПМР соединения **6** остаются сигналы геминальных протонов пирролидинового кольца, метильной и фенильной групп, но исчезают сигналы протонов этильной группы.

Кипячение соли карбоновой кислоты **5**, полученной прибавлением КОН к раствору кислоты **6**, в моноэтилэтиленгликоле в присутствии избытка КОН до 138°C вызывает ее декарбоксилирование с образованием 5-гидрокси-5-метил-4-оксо-3-фенилпирролидино[1,2-*b*]пиразола **7**, идентичность которого с описанным в работе [1] подтверждена с помощью ТСХ.

Декарбоксилирование **5** при нагревании до 150°C в присутствии избытка NaOH сопровождается α -расщеплением пиразольного цикла и трансформацией его в кислоту **8**. Аналогичные превращения наблюдались ранее при расщеплении бициклического кетона **7** под действием щелочей [1].

Таким образом, в результате исследования химических свойств синтезированных этилкарбоксизамещенных бициклических кетонов показано, что на их основе могут быть получены соответствующие кислоты, соли, эфиры других спиртов, а имеющиеся функциональные группы трансформированы с сохранением 2-карбэтоксипиразольного кольца.

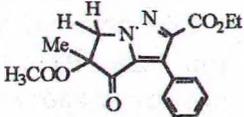
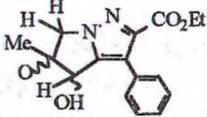
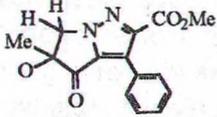
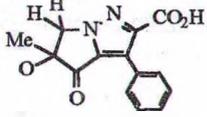
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ПМР растворов веществ в CDCl_3 , ацетоне D_6 , диметилсульфоксиде D_6 получены на модифицированном Фурье спектрометре Tesla BS 567A (100 МГц), внутренний эталон — гексаметилдисилоксан (ГМДС). ИК-спектры получены на спектрофотометре Specord 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 со-

единений осуществлялся методом ТСХ на пластинках «Silufol», «Kieselgel 60 F₂₅₄». Исходный 5-гидрокси-2-карбэтоксид-5-метил-4-оксо-3-фенилпирролидино[1,2-*b*]пиразол **1** получен по методике [4], а 5-гидрокси-5-метил-4-оксо-3-фенилпирролидино[1,2-*b*]пиразол **7** и кислота **8** синтезированы в соответствии с методиками, описанными в работе [1]. Физико-химические характеристики соединений **2-4, 6** представлены в таблице.

Таблица

Физико-химические характеристики соединений **2-4, 6**

№ соединения	Структурная формула	Т пл., °С	Выход, %	Брутто-формула
2		120–122	62	C ₁₈ H ₁₈ N ₂ O ₅
3		110–113	66	C ₁₆ H ₁₈ N ₂ O ₄
4		90–92	50	C ₁₅ H ₁₄ N ₂ O ₄
6		204–205	45	C ₁₄ H ₁₂ N ₂ O ₄

5-Ацетокси-2-карбэтоксид-5-метил-3-фенил-4-оксопирролидино[1,2-*b*]пиразол **2**.

К 1 ммоль бициклического кетона **1** прибавляют 3 мл уксусного ангидрида и нагревают реакционную смесь 5 ч на водяной бане при 80°C. Избыток уксусного ангидрида упаривают на пленочном испарителе, к остатку прибавляют 10 мл воды и нейтрализуют добавлением соды. Ацетат **2** экстрагируют диэтиловым эфиром (3 × 15 мл), высушивают эфирный раствор над безводным сульфатом натрия. После упаривания растворителя до 2 мл и двукратного разбавления петролейным эфиром кристаллизуется ацетат **2** с выходом 62%.

4,5-Дигидрокси-2-карбэтоксид-5-метил-3-фенилпирролидино[1,2-*b*]пиразол **3**.

0,45 г (1,5 ммоль) бициклического кетона **1** растворяют в 10 мл этанола и порциями прибавляют 0,06 г NaBH₄, контролируя исчезновение исходного бициклического кетона в ходе реакции с помощью ТСХ. Через 0,5 ч реакционную смесь нейтрализуют разбавленным раствором HCl, этанол упаривают на пленочном испарителе и диолы **3** экстрагируют эфиром. После высушивания и удаления половины эфира кристаллизуется 0,25 г диола **3** в виде диастереомерной смеси с т. пл. 110–113°C, а после полного удаления эфира выделяют еще 0,05 г кристаллического вещества. Диол **3** перекристаллизовывают из эфира и получают индивидуальный диастереомер с т. пл. 117°C.

5-Гидрокси-2-карбметокси-5-метил-4-оксо-3-фенилпирролидино[1,2-*b*]пиразол **4**.

К раствору 0,7 г (2,3 ммоль) этилового эфира бициклической кислоты **1** в 8 мл безводного метанола прикапывают при комнатной температуре при перемешивании раствор метилата натрия, полученный при растворении 0,05 г (22 ммоль) натрия в 2 мл безводного метанола. Реакционную смесь выдерживают 15 ч при комнатной темпера-

туре. Раствор выливают на лед, экстрагируют эфиром (4×5 мл), объединенные органические фазы промывают водой (2×5 мл) и высушивают над Na₂SO₄. Осушитель отфильтровывают, растворитель частично упаривают и кристаллизуют соединение **4**. Выход 50%.

5-Гидрокси-5-метил-4-оксо-3-фенилпирролидино[1,2-*b*]пиразол-2-карбоновая кислота **6** и ее натриевая соль **5**.

Растворяют 2 ммоль эфира **1** в 2 мл этилового спирта, прибавляют 3 мл водного раствора, содержащего 0,2 г NaOH. Далее прибавляют 2 мл воды и упаривают этанол в вакууме на пленочном испарителе. Водный раствор соли **5** выдерживают при комнатной температуре в течение суток. Нейтрализуют 10%-ным раствором HCl до pH=6, контролируя pH среды лакмусовой бумажкой, упаривают остатки спирта, разбавляют в 3 раза водой и экстрагируют эфиром по 20 мл три раза. Эфирные вытяжки сушат Na₂SO₄ и после частичного его упаривания кристаллизуют кислоту **6** с выходом 45%.

Декарбоксилирование соединения **6**.

К 0,1 г кислоты **6** в 2 мл моноэтиленгликоля прибавляют 1 г KOH и кипятят реакционную смесь 1 ч, контролируя ход реакции с помощью ТСХ. Через каждые 15 минут отбирают пробы, которые разбавляют водой, экстрагируют эфиром и анализируют. Через 1 ч фиксируют соединение **7**, идентичность которого с соединением, описанным в [1], доказана с помощью ТСХ. Нагревание кислоты **6** в присутствии избытка NaOH в диэтиленгликоле до 150°C в течение 2 ч позволяет зафиксировать наряду с бициклическим кетоном **7** описанную ранее 2-гидрокси-2-метил-3-(3-фенил-1-пиразолил)пропановую кислоту **8** [1].

ЛИТЕРАТУРА

1. Звонок А.М., Кузьменок Н.М., Станишевский Л.С. Синтез и химические превращения 5-гидрокси-4-оксо-3-арилпирролидино[1,2-*b*]пиразолов // ХГС.—1989.— № 10.— С. 1391–1395.
2. 1397448 СССР. Способ получения 5-гидрокси-4-оксо-3-арилпирролидино[1,2-*b*]пиразолов / А.М. Звонок, Н.М. Кузьменок, Е.Д. Скаковский (СССР).— Бюл. № 19 // Открытия. Изобретения.— 1988.—№ 12.—С. 24.
3. Звонок А.М., Окаев Е.Б., Кузьменок Н.М. Синтез и стереохимия восстановления 5-гидрокси-5,6-диметил-4-оксо-3-арилпирролидино[1,2-*b*]пиразолов // Вести АН БССР. Сер. хим. н.— 1990.—№ 4.—С. 60–65.
4. Кузьменок Н.М., Михаленок С.Г., Звонок А.М. Синтез 5-гидрокси-2-карбэтокси-5-метил-4-оксо-3-фенилпирролидино-[1,2-*b*]пиразола — функционально замещенного аналога алкалоида витасомнина // Труды БГТУ. Сер. химии и технологии орган. в-в.— 2000.—Вып. VIII.—С. 118–125.
5. Katritzky A.R., Swinbourne F.G. Withasomnine. A pyrazole alkaloid from *Withania somnifera* Dun. // Tetrahedron.—1966.— Vol. 22.—№ 8.—P. 2895–2897.
6. Aladesanmi A.J., Nia R., Nahrstedt A. New pyrazole alkaloids from the root bark of *Newbouldia laevis* // Planta med.— 1998.— Vol. 64.—№ 1.—P. 90–91.
7. Adesanya S.A., Nia R., Fontaine C., Pals M. Pyrazole alkaloids from *Newbouldia laevis* // Phytochemistry.— 1994.— Vol. 34.— № 4.— P. 1053–1055.