

ЛИТЕРАТУРА

1. Gasson M.J., Anderson P.H. Transductional evidence for plasmid linkage of lactose metabolism in *Streptococcus lactis* C2 // FEMS Microb. Letters. – 1985. – V. 30. – № 1. – P. 193-196.
2. Kondo J.K., McKey L.L. Plasmid distribution in lactis streptococci // Appl. Environ. Microbiol. – 1984. – № 2. – P.252 - 259.
3. Vossen J.M.M., Kok J., Venema G. Conjugal transfer and characterization of bacteriocin plasmids in group N (lactis acid) streptococci // Appl. Environ. Microbiol. – 1985. – V. 50. – № 2. – P. 540-542.
4. Яковенко К.Н., Троицкий Н.А. Протопласты микроорганизмов. Мн.: Наука и техника, 1985. – С. 115-136.
5. Стенько А.С. Протопласты как модель генетических исследований у микроорганизмов // Молекул. биология. – 1982. – Вып. 32. – С. 7-16.

УДК 547.722'775'778.2

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

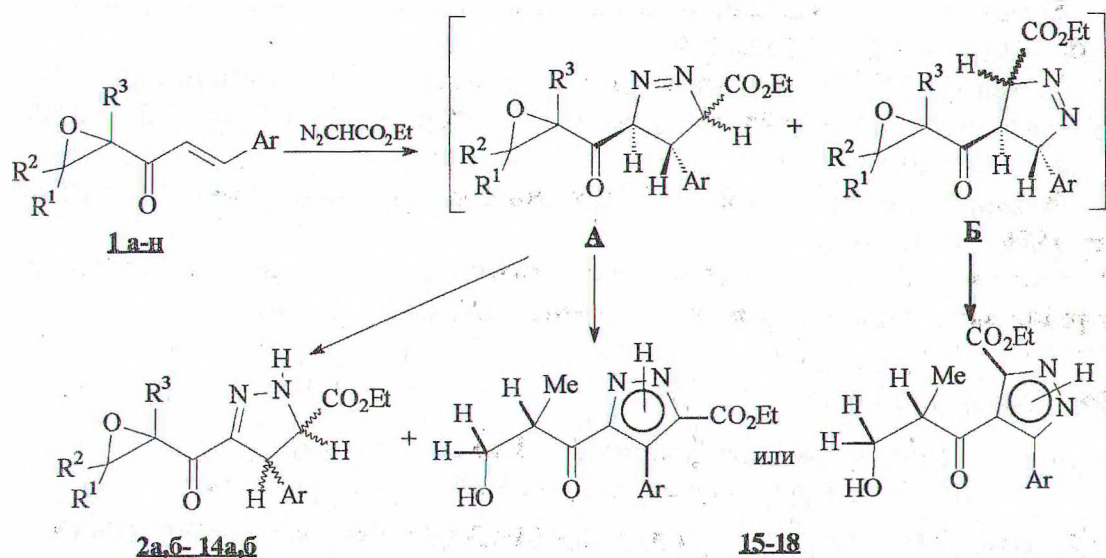
1,3-ДИПОЛЯРНОЕ ЦИКЛОПРИСОЕДИНЕНИЕ ДИАЗОУКСУСНОГО ЭФИРА К НЕНАСЫЩЕННЫМ ЭПОКСИКЕТОНАМ

4-Aryl-5-carbethoxy-3-(2-methyl-2,3-epoxypropionyl)-2-pyrazolines as diastereomeric mixtures were obtained by cycloaddition diazoacetic ester to unsaturated epoxy ketones. For the first time the products of intermolecular rearrangement were isolated by column chromatography of reaction mixtures.

Кросс-сопряженные эпоксипиразолинилкетоны являются удобными синтонами для синтеза 4-оксозамещенных пирролидино[1,2-*b*]пиразолов, оксигенированных производных природных алкалоидов [1-3]. С целью расширения ассортимента исходных субстратов для получения карбэтоксизамещенных пирролидино[1,2-*b*]пиразолов было исследовано циклоприсоединение диазоуксусного эфира к ненасыщенным эпоксикетонам.

Установлено, что нагревание β -арилакрилоилоксиранов **1а-н** с диазоуксусным эфиром в диоксане в течение 7-12 ч приводит с выходом 25-72 % к смеси двух диастереомерных 4-арил-5-карбэтокси-3-[(2-*R*3)-(3-*R*1)-(3-*R*2)-2,3-эпоксиалканоил]-2-пиразолинов **2а,б-14а,б** (табл. 1). Хроматографическое разделение реакционных смесей соединений **1а-г** с диазоуксусным эфиром позволило выделить с выходом 25-28 %, кроме этилпиразолинкарбоксилатов **2а,б-5а,б**, соединения **15-18**, которым на основании спектральных данных приписана структура этил-4-арил-3(5)-(3-гидрокси-2-метилпропионил)пиразол-5(3)-карбоксилатов или региоизомерных этил-5(3)-арил-4-(3-гидрокси-2-метилпропионил)пиразол-3(5)-карбоксилатов. Образование соответствующих пиразолов было зарегистрировано с помощью тонкослойной хроматографии и в случае остальных эпоксиенонов, однако эти смеси не были подвергнуты хроматографическому разделению. Строение полученных соединений **2а,б-18** подтверждено данными элементного анализа и спектрально. Так, в ИК-спектрах соединений **2а,б-14а** присутствуют полосы валентных колебаний С=О и С=N связей в области 1660 и 1650 см⁻¹ [4], а поглощение валентных колебаний С=О связи сложноэфирной группы расположено в области 1740 см⁻¹. Полоса валентных колебаний NH группы пиразолинового цикла на-

блюдается в области 3380 см^{-1} и не изменяет своего положения при разбавлении раствора до 10^{-3} M , что свидетельствует об участии этой группы в образовании внутримолекулярной водородной связи с кислородом сложноэфирной группы.



1a-г, 2a,6-10a,6: $\text{R}^1 = \text{H}; \text{R}^2 = \text{H}; \text{R}^3 = \text{Me}; \text{Ar: 1a, 2a,6, 15} - \text{Ph}$,

1б, 3a,6, 16 - $4\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$, **1в, 4a,6, 17** - $3\text{-BrC}_6\text{H}_4$, **1г, 5a,6, 18** - $4\text{-BrC}_6\text{H}_4$,

1д, 6a,6 - $2\text{-MeO}_2\text{CC}_6\text{H}_4$, **1е, 7a,6** - $4\text{-FC}_6\text{H}_4$, **1ж, 8a,6** - $3\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$,

1з, 9a,6 - $2\text{-ClC}_6\text{H}_4$, **1и, 10a,6** - $4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$,

1к, 11a,6: $\text{R}^1 = \text{H}; \text{R}^2 = \text{Me}; \text{R}^3 = \text{Me}; \text{Ar} = \text{Ph}$,

1л, м, 12a,6, 13a,6: $\text{R}^1 = \text{Ph}; \text{R}^2 = \text{H}; \text{R}^3 = \text{H}; \text{Ar: 1л, 12a,6} - \text{Ph}$,

1н, 13a,6 - $4\text{-ClC}_6\text{H}_4$, **1о, 14a,6** $\text{R}^1 = \text{H}; \text{R}^2 = \text{Ph}; \text{R}^3 = \text{Me}; \text{Ar} = \text{Ph}$

В спектрах ПМР соединений **12a,6-14a,6** имеются две АВ спиновые системы сигналов вицинальных протонов пиразолинового и геминальных протонов эпоксидного кольца (в случае соединений **2a,6-10a,6**), кватреть и триплет этильных протонов сложноэфирной группы с КССВ $7,1\text{-}7,2\text{ Гц}$, а также расположенные в слабом поле сигналы протонов ароматического ядра и NH-протоны. Трансоидная ориентация сложноэфирной группы и ароматического ядра в пиразолиновом цикле диастереомеров **12a,6-14a,6**, отличающихся конфигурацией хирального центра оксиранового кольца (в случае соединений **11a,6-14a,6** с Z-расположением заместителей в эпоксидном цикле), подтверждается величиной КССВ вицинальных протонов ($J=3,9\text{-}4,9\text{ Гц}$) [5], а также данными эффекта Оверхаузера, который был зафиксирован на сигналах вицинальных протонов пиразолинового цикла соединения **13a** при облучении резонансной частотой орто-протонов ароматического ядра. Увеличение интенсивности сигналов вицинальных протонов с $\delta_{\text{CH}} 4,57\text{ м.д.}$ на 12% и с $\delta_{\text{CH}} 4,87\text{ м.д.}$ на 18% подтверждает их трансоидное расположение.

Физико-химические характеристики 4-арил-5-карбэтокси-3-[(2-R³)-(3-R¹)-(3-R²)-2,3-эпоксилканоил]-2-пиразолинов **2a,б-14a**

№ соединения	Структурная формула	Т пл, °С	Выход, %	Брутто-формула
2a,б		117-122	60	C ₁₆ H ₁₈ N ₂ O ₄
3a,б		127-132	65	C ₁₆ H ₁₇ N ₃ O ₆
4a,б		110-114	64	C ₁₆ H ₁₇ BrN ₂ O ₄
5a,б		132-135	60	C ₁₆ H ₁₇ BrN ₂ O ₄
6a,б		114-117	45	C ₁₈ H ₂₀ N ₂ O ₆
7a,б		125-128	55	C ₁₆ H ₁₇ FN ₂ O ₄
8a,б		138-142	72	C ₁₆ H ₁₇ N ₃ O ₆
9a,б		129-133	63	C ₁₆ H ₁₇ ClN ₂ O ₄
10a,б		122-123	30	C ₁₇ H ₂₀ N ₂ O ₅
11a,б		143-145	54	C ₁₇ H ₂₀ N ₂ O ₄
12a,б		140-148	58	C ₂₁ H ₂₀ N ₂ O ₄
13a,б		145-149	46	C ₂₁ H ₁₉ ClN ₂ O ₄
14a*		157-159	25	C ₂₂ H ₂₂ N ₂ O ₄

*-образование соединения **14б** зафиксировано с помощью ТСХ

В ИК-спектрах соединений **15-18** имеются полосы валентных колебаний связей С=О карбонильной и сложноэфирной групп в области 1670 см^{-1} и 1710 см^{-1} , что свидетельствует об их сопряжении с пиразольным кольцом. Валентные колебания NH-связи проявляются в виде характеристической полосы при 3140 см^{-1} , а полоса в области 3340 см^{-1} свидетельствует о наличии гидроксильной группы. В спектрах ПМР этилпиразолинкарбоксилатов **15-18** кроме характерных сигналов протонов этильной группы (триплет и квартет с КССВ $J=7,0-7,2$ Гц) присутствуют сигналы протонов метильной группы в виде дублета с КССВ $J=6,2-6,4$ Гц и мультиплетов взаимодействующих протонов метинной и метиленовой групп в области 3,5-4,0 м.д.

Таблица 2

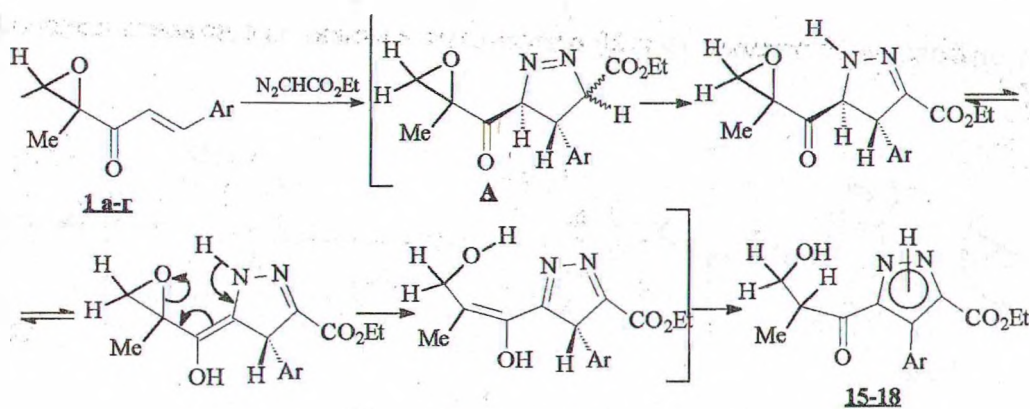
Физико-химические характеристики соединений **15-18**

№ соединения	Ar	T пл. °С	Выход %	Брутто-формула
15	C_6H_5	125-127	28	$C_{16}H_{18}N_2O_4$
16	$C_6H_4NO_2-4$	172-173	25	$C_{16}H_{17}N_3O_6$
17	C_6H_4Br-3	173-174	26	$C_{16}H_{17}BrN_2O_4$
18	C_6H_4Br-4	178-179	28	$C_{16}H_{17}BrN_2O_4$

Из литературных данных следует [6], что стереохимия аддуктов циклоприсоединения отражает стереохимию промежуточных 1-пиразолинов, выделить которые, однако, не удалось из-за их быстрой изомеризации в условиях реакции. Образование двух диастереомерных этилпиразолинкарбоксилатов **2a,б-14a,б** обусловлено, вероятно, тем, что атака двойной связи диполярфила с ориентацией диполя по правилу Ауверса с обеих диастереотопных сторон вызывает минимальные стерические затруднения при трансoidalном расположении арильной и сложноэфирной групп, несмотря на то что при цисoidalном их расположении возможно дополнительное π -взаимодействие [7]. Участие карбонильной группы в сопряжении с С=N связью пиразолинового кольца свидетельствует в пользу миграции протона от C_5 -Н 1-пиразолина **A** и сдвига кратной связи к более электроноакцепторной карбонильной группе, что согласуется также с данными [8], указывающими на лучшее сопряжение С=N связи с С=О связью ацила, а не алкилкарбоксилата.

Однозначно отнести региохимию аддуктов **15-18** на основании имеющихся результатов затруднительно. Если циклоприсоединение диазоуксусного эфира региоспецифично, а предшественники β -гидроксипропионилпиразолов **15-18** – 1-пиразолины **A**, то их последующая трансформация должна включать миграцию протона от C_3 -Н пиразолинового кольца, енолизацию и 1,5-сигматропный сдвиг, результатом чего являются ароматизация азольного цикла и восстановительное раскрытие оксиранового кольца согласно механизму 1, приведенному на схеме.

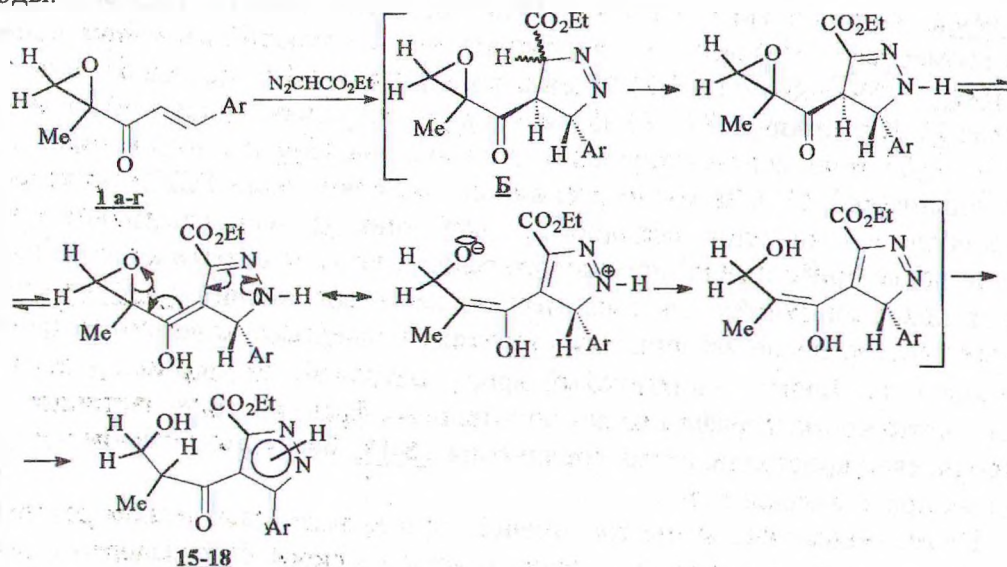
Этот механизм согласуется с представлениями о стереоселективном характере 1,3-диполярного циклоприсоединения к енонам, однако предполагает конкурентную частичную миграцию кратной связи к менее электроотрицательной сложноэфирной группе в отличие от данных работы [8].



Механизм 1

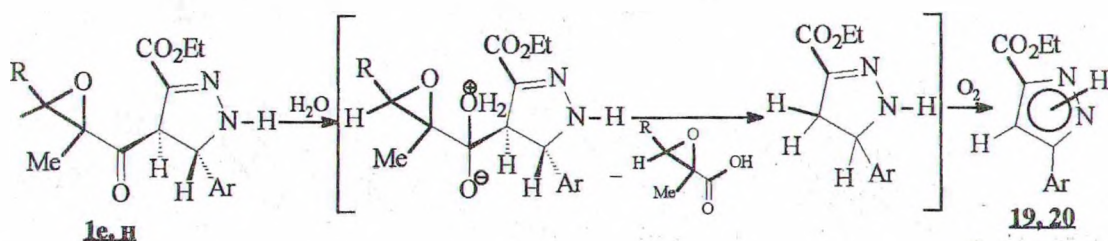
Можно также предположить, что образование β -гидроксипропионилпиразолов **15-18** протекает через 1-пиразолины **Б**, которые являются аддуктами циклоприсоединения с противоположной ориентацией 1,3-диполя по отношению к диполярофилу. В этом случае миграция кратной связи в азольном цикле возможна только к сложноэфирной группе, а последующие енолизация и 1,7-электронный сдвиг по сопряженной системе π -связей также завершаются ароматизацией и восстановительным раскрытием эпоксидного цикла, что ведет к региоизомерным β -гидроксипропионилпиразолам **15-18** (механизм 2). Этот механизм предполагает нерегиоселективное циклоприсоединение диазоуксусного эфира к ненасыщенным эпоксиенонам, хотя сведения о таком характере протекания подобных реакций единичны [8].

Фактом, указывающим на возможность протекания присоединения диазоуксусного эфира к эпоксиенонам против правила Ауверса, является выделение из реакционных смесей эпоксиенонов **1e** и **1н** 3(5)-карбэтокси-5(3)-(4-фторфенил)пиразола **19** и 3(5)-карбэтокси-5(3)-фенилпиразола **20** соответственно, предшественниками которых, согласно результатам, полученным в [5], должен быть 1-пиразолины **Б**, так как только при α -расположении ацильных групп возможно протекание деацилирования под действием воды.



Механизм 2

Образование пиразолов **19** и **20** в этом случае можно представить следующим образом:



1e, 19 R = H, Ar = 4-FC₆H₄, **1n, 20** R = Ph, Ar = Ph

Учитывая приведенные результаты в пользу и против предлагаемых механизмов, очевидно, что не представляется возможным сделать однозначное заключение о строении соединений **15-18** без дополнительных исследований.

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). ИК-спектры получены на спектрофотометре Specord 75 IR в растворах CCl_4 , CHCl_3 с концентрацией 10^{-1} и 10^{-3} моль/л и в прессовках с KBr. Контроль за ходом реакции и индивидуальностью полученных соединений осуществлялся методом ТСХ на пластинках «Silufol», «Kieselgel 60 F₂₅₄». Исходные ненасыщенные эпоксикетоны **1a-n** получены по методике [9] путем конденсации соответствующих ацилоксиранов и ароматических альдегидов в метаноле в присутствии 15 %-ного метанольного раствора едкого натра.

Синтез диазоуксусного эфира осуществляли путем этерификации глицина этанолом с последующим диазотированием по методике [10].

4-Арил-5-карбэтокси-3-[(2- R^3)-(3- R^1)-(3- R^2)-2,3-эпоксиалканоил]-2-пиразолины **2a,б-14a,б**, 4-арил-5(3)-карбэтокси-3(5)-(3-гидрокси-2-метилпропионил)пиразолы (или региоизомерные 5(3)-арил-3(5)-карбэтокси-4-(3-гидрокси-2-метилпропионил)-пиразолы) **15-18**, 3(5)-карбэтокси-5(3)-(4-фторфенил)пиразол **19**, 3(5)-карбэтокси-5(3)-фенилпиразол **20**. К раствору 5,81 г (0,051 моль) диазоуксусного эфира в 60 мл диоксана прибавляют 0,05 моль соответствующего эпоксиенона **1a-n** 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 a,б-14a** (табл. 1). Маточный раствор после удаления растворителя подвергают колоночной хроматографии на силикагеле. Элюент – диэтиловый эфир – петролейный эфир или диэтиловый эфир. В результате хроматографии из заключительных фракций после частичного отделения растворителей кристаллизуются соединения **15-18**, физико-химические характеристики которых представлены в табл. 2.

Кроме описанных выше соединений, при хроматографическом разделении реакционной смеси эпоксиенона **1e** с диазоуксусным эфиром был выделен с выходом 5% 3(5)-карбэтокси-5(3)-(4-фторфенил)пиразол **19**. Т п. 107-110°C. Брутто-формула

$C_{12}H_{11}FN_2O_2$. ИК-спектр (табл. KBr) cm^{-1} : 1690 ($\nu C=O$), 3320 (νNH). Спектр ПМР ($CDCl_3$, ГМДС) δ , м.д., J, Гц : 1,28 (3H, т, J=7,1, CH_3), 4,32 (2H, к, J=7,1, CH_2), 7,07 (2H, дд, J=8,7, J=8,7, Ar, *орто*-F), 7,48 (2H, дд, J=8,7, J=5,8, Ar, *мета*-F), 7,76 (1H, с, 4-H), а при разделении реакционной смеси эпоксиенона **1н** с диазоуксусным эфиром был выделен с выходом 7% 3(5)-карбэтокси-5(3)-фенилпиразол **20**. Т пл. 164-165°C. Брутто-формула $C_{12}H_{12}N_2O_2$. ИК-спектр (табл. KBr) cm^{-1} : 1687 ($\nu C=O$), 3220 (νNH). Спектр ПМР ($CDCl_3$, ГМДС) δ , м.д., J, Гц : 1,27 (3H, т, J=7,1, CH_3), 4,33 (2H, к, J=7,1, CH_2), 7,20-7,60 (5H, м, Ph), 7,80 (1H, с, 4-H).

ЛИТЕРАТУРА

1. Nia R., Hanrstedt A. New pyrazole alkaloids from the root bark of *Newbouldia laevis* // *Planta med.* – 1998. – Vol. 64. – № 1. – P. 90-91.
2. 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.
3. 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.
4. Александрова И.А., Дорофеева Н.А., Чернова А.И. и др. Реакции фурановых аналогов халконов с diazometаном // *ЖОрХ.* – 1978. – Т. 14. – Вып. 9. – С. 1974-1978.
5. Oida T., Shimizu T., Hayashi Y., Teramura K. The cycloaddition of nitrilimines with 1,2-dibenzoyl ethylenes // *Bull. Chem. Soc. Japan.* – 1981. – Vol. 54. – № 5. – P. 1429-1433.
6. 1,3-Dipolar cycloaddition chemistry: In 2 vol. / Ed. By A. Padwa. – N.-Y.: Wiley, 1984. – Vol. 1. – P. 393-595.
7. Eberhard P., Huisgen R. Steric course and regioselectivity in the cycloadditions of diazoacetic esters to trans- and cis-cinnamic ester // *Tetrahedron Lett.* – 1971. – № 4. – P. 4337-4342.
8. El Ghandour N., Henri-Rousseau O., Soulier J. Sens preferentiel de la cycloaddition des diazomethane sur quelques β -acylacrylates de methyle // *Bull. Soc. Chim. Fr.* – 1972. – № 7. – P. 2817-2829.
9. Станишевский Л.С., Тищенко И.Г., Гузиков А.Я. Синтез моноэпоксидов ари-лалифатических дивинилкетонов на основе α, β -эпоксикетонов // *ЖОрХ.* – 1971. – Т. 7. – Вып. 1. – С. 73-76.
10. Галодников В.Г., Мандельштам Т.В. Практикум по органическому синтезу. – Л.: Ленингр. ун-т, 1976. – С. 219-223.