

НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК БЕЛАРУСИ
Государственное научное учреждение
«ИНСТИТУТ БИООРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ»

УДК 547.222+547.717+547.745+547.775

МИХАЛЁНОК Сергей Георгиевич

**СИНТЕЗ ФУНКЦИОНАЛЬНО ЗАМЕЩЕННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ
РЯДА ПИРРОЛА И ПИРАЗОЛА ЦИКЛОПРИСОЕДИНЕНИЕМ
1,3-ДИПОЛЕЙ К α,β -НЕНАСЫЩЕННЫМ ЭПОКСИКЕТОНАМ**

02.00.03 – Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Минск 2003

Работа выполнена в УО «Белорусский государственный технологический университет» на кафедре органической химии

Научный руководитель доктор химических наук, профессор
Звонок Александр Михайлович,
УО «Белорусский государственный технологический университет»,
кафедра органической химии

Официальные оппоненты: доктор химических наук
Литвиновская Раиса Павловна,
ГНУ «Институт биоорганической химии НАН Беларуси», лаборатория
химии стероидов;

кандидат химических наук, доцент
Тыворский Владимир Исидорович,
Белорусский государственный университет, кафедра органической
химии

Оппонирующая организация ГНУ «Институт физико-органической химии НАН Беларуси»

Защита состоится « » 2003 г. в часов на заседании совета по защите диссертаций Д 01.21.01 в ГНУ «Институт биоорганической химии НАН Беларуси» по адресу: 220141, г. Минск, ул. Академика Купревича, д. 5, корп. 2, тел. 264-85-63.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГНУ «Институт биоорганической химии НАН Беларуси»

Автореферат разослан « » 2003 г.

Учёный секретарь
совета по защите диссертаций
доктор медицинских наук, профессор

Н.В. Пивень

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы диссертации. Пятичленные азотсодержащие гетероциклические соединения ряда пиррола, пиразола, изоксазола постоянно привлекают интерес исследователей при создании новых веществ и материалов, используемых в медицине, технике, науке. Так, широкую известность получили такие лекарственные препараты как амидопирин, антипирин, анальгин, содержащие ядро *N*-фенилпиразола. В литературе имеются сведения, что производные пиррола и пиразола применяются в качестве пестицидов, компонентов фотопроводящих материалов, флуоресцентных веществ, сцинтилляционных добавок к пластмассам, оптических отбеливающих средств и др.

1,3-Диполярное циклоприсоединение относится к хорошо зарекомендовавшему себя методу синтеза соединений с пятичленным азотсодержащим циклом. Однако практическая реализация этой реакции в приложении к полифункциональным субстратам осложняется зачастую препятствиями, остающимися вне поля зрения при теоретической интерпретации 1,3-диполярного циклоприсоединения: лабильностью реагентов, проблемами хемо-, регио-, стереоселективности, а также последующими трансформациями, связанными со стабилизацией первичных аддуктов. В то же время исследование и учет этих особенностей реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения с полифункциональными субстратами способен перевести эту реакцию в ряд универсальных. Следует подчеркнуть также, что исследования реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения в основном построены на изучении реакционной способности конкретных диполей в ряду субстратов, в то время как чувствуется дефицит работ, анализирующих реакционную способность в стереохимические закономерности различных диполей в отношении одного реакционного центра. В этой связи изучение 1,3-диполярного циклоприсоединения ряда азотсодержащих 1,3-диполей (диазосоединений, нитрилимидов, нитрилоксидов, нитрилилидов) к ненасыщенным эпоксикетонам является актуальной, поскольку не только ориентировано на исследование закономерностей протекания этих реакций, но и на синтез эпоксиалканоилазолов, содержащих реакционноспособный оксирановый цикл в боковой цепи.

Кроме того, к началу наших исследований было установлено, что оксиранил-4,5-дигидро-1*H*-пиразолы, образующиеся в реакции гидразингидрата с ненасыщенными эпоксикетонами, и эпоксиалканоилтриазилины подвергаются внутримолекулярному окислительно-восстановительному диспропорционированию с восстановительным раскрытием оксиранового и ароматизацией азольного циклов. Актуальность данной работы определялась также необходимостью выяснить, насколько общим характером обладает это превращение в ряду оксиранилпиразолов и способны ли вступать в эту реакцию другие частично гидрированные азольные циклы, связанные через кето группу с оксирановым кольцом.

Связь работы с крупными научными программами. Настоящая диссертационная работа выполнена в рамках Республиканской комплексной

БІБЛІЯТЭКА
Беларуская дзяржаўная
тэхналагічная ўніверсітэта

1615 ар

программы фундаментальных исследований «Биоорганосинтез» НАН Беларуси на 1996–2000 по темам «Разработка новых методов синтеза полифункциональных гетероциклических соединений для использования в медицине, технике, науке», «Синтез функционально-замещенных пирролидино[1,2-*b*]пиразолов — новых производных природного алкалоида витасомнина», номер государственной регистрации 19991138, и в рамках межвузовской программы фундаментальных исследований «Проблемы тонкого химического синтеза» на 2001–2005 годы по теме «Синтез эпокси- и гидроксиалкилпирролинов и исследование их анионотропных превращений», номер государственной регистрации 20011609.

Цель и задачи исследования. Настоящее исследование предпринято с целью разработки на основе реакции циклоприсоединения 1,3-диполей к ненасыщенным эпоксикетонам удобных методов синтеза азотсодержащих гетероциклических соединений с эпоксиалканойльным фрагментом, реакционная способность которого может использоваться для последующей функционализации, гетероциклизации или связывания с целевыми мишенями. Выполнение исследования предполагало решение следующих задач:

- изучение регио- и стереонаправленности взаимодействия азотсодержащих 1,3-диполей (монозамещенных diazosоединений, нитрилимидов, нитрилоксидов, нитриллидов) с ненасыщенными эпоксикетонами;
- разработку препаративных методов синтеза полиарилзамещенных производных ряда пиррола и пиразола как потенциальных лигандов СВ1 и СВ2-рецепторов;
- исследование спектральных характеристик регио- и диастереоизомерных аддуктов 1,3-диполярного циклоприсоединения и разработка на их основе подходов к изучению стереохимических закономерностей этих реакций с помощью 1D ЯМР ^1H спектроскопии;
- изучение возможности реализации внутримолекулярного окислительно-восстановительного диспропорционирования частично гидрированных азолов, содержащих эпоксиалканойльный фрагмент, которое включает ароматизацию азольного цикла и восстановительное раскрытие оксиранового кольца;
- синтез новых карбэтоксизамещенных оксигенированных производных алкалоида витасомнина на основе синтезированных карбэтоксипропионил-4,5-дигидро-1*H*-пиразолов и изучение их химических трансформаций с сохранением системы 5,6-дигидро-4*H*-пирроло[1,2-*b*]пиразола.

Объект и предмет исследования. Объектом исследования являются аддукты 1,3-диполярного циклоприсоединения азотсодержащих диполей (монозамещенные diazosоединения, нитрилимиды, нитрилоксиды, нитриллиды) к α,β -ненасыщенным эпоксикетонам — эпоксиалканойлзамещенные производные ряда пиррола, пиразола и изоксазола, стереохимические закономерности получения, спектральные свойства и химические превращения, а также биологическая активность которых представляют предмет настоящей работы.

Методология и методы проведения исследования. В ходе проведения экспериментальной части настоящего исследования использовались современные методы препаративной органической химии. Для установления структуры новых синтезированных веществ широко применялась ИК спектроскопия, спектроскопия ЯМР ^1H и ^{13}C , а также масс-спектрометрия.

Научная новизна и значимость полученных результатов. В ходе выполнения работы получены новые данные о протекании реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения диазоуксусного эфира к ненасыщенным эпоксикетонам, приводящей к диастереомерным 4-арил-5-карбэтокси-3-(2,3-эпоксиалканоил)-4,5-дигидро-1*H*-пиразолам и 4-арил-3(5)-(3-гидроксиалканоил)-5(3)-карбэтокси-1*H*-пиразолам. Обнаружена ранее неизвестная перегрушировка 4-арил-3(5)-карбэтокси-5(3)-(2,3-эпоксиалканоил)-4,5-дигидро-1*H*-пиразолов в 4-арил-3(5)-(3-гидроксиалканоил)-5(3)-карбэтокси-1*H*-пиразолы. Предложен механизм окислительно-восстановительной перегруппировки эпоксиалканоил-4,5-дигидро-1*H*-пиразолов в β -гидроксиалканоил-1*H*-пиразолы, на основании которого сформулированы структурные требования к субстрату. Впервые показано, что основными продуктами реакции ненасыщенных эпоксикетонов с диазоацетоном являются 4-арил-3(5)-ацетил-5(3)-(3-гидроксиалканоил)-1*H*-пиразолы.

Разработан эффективный метод синтеза 4-арил-5-(2-метил-2,3-эпоксипропионил)-1,3-дифенил-4,5-дигидро-1*H*-пиразолов. Впервые показано, что реакция бензонитрилий фенилимида с ненасыщенными эпоксикетонами протекает с высокой регио- и стереоселективностью.

Предложен способ дифференциации регио- и стереоизомерных аддуктов циклоприсоединения ацето- и бензонитрилоксида к ненасыщенным эпоксикетонам с использованием 1D ЯМР ^1H спектроскопии. На примере реакции 5-арил-2-метил-1,2-эпоксипент-4-ен-3-онов с бензо- и ацетонитрилоксидами впервые показано, что преимущественными аддуктами циклоприсоединения являются диастереомерные 5-(2-метил-2,3-эпоксипропионил)-4,5-дигидроизоксазолы.

Реакцией ненасыщенных эпоксикетонов с бензонитрилий (4-нитрофенил)метанидом впервые осуществлен синтез 4-арил-3-(2-метил-2,3-эпоксипропионил)-2-(4-нитрофенил)-5-фенил-3,4-дигидро-2*H*-пирролов с цисоидным и трансидным расположением эпоксипропионильного и 4-нитрофенильного заместителей в азольном цикле, которые использованы для получения 4-арил-3-(2-метил-2,3-эпоксипропионил)-2-(4-нитрофенил)-5-фенил-1*H*-пирролов, обладающих флуоресцентными свойствами, и свойствами кислотно-основных индикаторов.

На основе карбэтоксизамещенных эпоксиалканоил-4,5-дигидро-1*H*-пиразолов впервые синтезированы новые оксигенированные аналоги алкалоида витасомнина — 3-арил-5-гидрокси-2-карбэтокси-4-оксо-5,6-дигидро-4*H*-пирроло[1,2-*b*]пиразолы и изучены их химические превращения по функциональным группам с сохранением гетероциклической системы пирроло[1,2-*b*]пиразола.

С использованием разработанных методов осуществлен синтез новых производных ряда пиррола и пиразола, которые проявили достаточно высокую способность к специфическому связыванию с СВ2 рецепторами.

Практическая значимость полученных результатов состоит в разработке удобных препаративных методов получения эпоксипропионил-производных ряда пиррола и пиразола. Получены спектральные характеристики четырех региоизомерных метил- и фенилзамещенных эпоксипропионил-4,5-дигидроизооксазолов, которые могут быть использованы при изучении регионарности циклоприсоединения нитрилоксидов к ненасыщенным кетонам. Осуществлен синтез полиарилзамещенных 3,4-дигидро-2*H*-пирролов и 4,5-дигидро-1*H*-пиразолов, среди которых выявлены вещества с достаточно высоким сродством к СВ2 рецепторам.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту:

- перегруппировка 4-арил-3(5)-карбэтокси-5(3)-(2,3-эпоксиалканоил)-4,5-дигидро-1*H*-пиразолов в 4-арил-3(5)-(3-гидроксиалканоил)-5(3)-карбэтокси-1*H*-пиразолы как новое внутримолекулярное окислительно-восстановительное диспропорционирование кросс-сопряженных с оксирановым кольцом частично гидрированных азольных циклов;
- синтез 4-арил-3(5)-ацетил-5(3)-(3-гидроксиалканоил)-1*H*-пиразолов реакцией ненасыщенных эпоксикетонов с диазоацетоном как новый одностадийный способ получения β-гидроксиалканоилзамещенных 1*H*-пиразолов;
- регио- и стереоселективный синтез 4-арил-5-(2-метил-2,3-эпоксипропионил)-1,3-дифенил-4,5-дигидро-1*H*-пиразолов циклоприсоединением бензонитрилий фенилимида к ненасыщенным эпоксикетонам, обеспечивший получение новых производных ряда дифенилзамещенных 4,5-дигидро-1*H*-пиразолов в качестве потенциальных лигандов СВ1 и СВ2 рецепторов;
- применение метода 1D ЯМР ¹H спектроскопии к изучению регио- и стереонаправленности реакции ацето- и бензонитрилоксидов к ненасыщенным эпоксикетонам;
- синтез 4-арил-3-(2-метил-2,3-эпоксипропионил)-2-(4-нитрофенил)-5-фенил-3,4-дигидро-2*H*-пирролов и их использование для получения соответствующих 1*H*-пирролов, обладающих флуоресцентными и индикаторными свойствами;
- синтез 3-арил-5-гидрокси-2-карбэтокси-4-оксо-5,6-дигидро-4*H*-пиррол[1,2-*b*]пиразолов и их производных на основе 4-арил-5-карбэтокси-3-(2,3-эпоксиалканоил)-4,5-дигидро-1*H*-пиразолов, что позволило расширить ассортимент новых оксигенированных аналогов природного алкалоида витасомнина;
- новые данные по биологической активности синтезированных арилзамещенных производных ряда пиррола и пиразола, на основании которых выявлены селективные к СВ2 рецепторам лиганды.

Личный вклад соискателя заключается в участии в планировании исследований, выполнении экспериментальной работы, доказательстве струк-

туры новых синтезированных соединений, интерпретации и обсуждении полученных результатов, написании научных статей и отчетов.

Апробация результатов диссертации. Основные результаты диссертации были представлены на 6 научно-технических конференциях БГТУ (Минск, 1998–2003 гг.), 6-ом Бельгийском симпозиуме по органическому синтезу (BOSS-6, Гент, 1996), 1-ой Республиканской конференции «Органическая химия Беларуси на рубеже XXI века» (Минск, 1999), 1-ой Международной конференции «Химия и биологическая активность азотистых гетероциклов и алкалоидов» (Москва, 2001), на Международной научно-технической конференции «Новые технологии химической промышленности» (Минск, 2002).

Опубликованность результатов. Основные результаты диссертации опубликованы в 15 научных работах, в числе которых 13 статей в научных журналах и 2 тезисов докладов. Общее количество страниц — 79.

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа состоит из введения, общей характеристики работы, трех глав, заключения, списка использованных источников и приложения. Работа изложена на 179 страницах машинописного текста, содержит 33 таблицы на 24 страницах, 19 рисунков на 10 страницах, приложение на 4 страницах и список использованных источников, который включает 336 наименований и занимает 23 страницы.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Синтез функционально замещенных 4-арил-3(5)-(3-гидроксиалканойл)-1*H*-пиразолов

Взаимодействие ненасыщенных эпоксиенонов с диазоуксусным эфиром

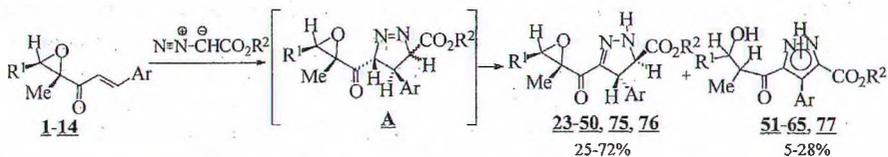
Используемые в работе α,β -ненасыщенные эпоксикетоны **1–10**, **12–17**, **126**, **127**, **168**, **169** были описаны ранее, а соединения **11** и **127** синтезированы впервые. Так, синтез метил 2-[3-(2-метилоксиранил)-3-оксопроп-1-енил]бензоата **11** осуществлен метилированием диастереоизомерной смеси 3-(3-метил-2-оксо-3,4-эпоксибутил)фталидов **18**, **19**, которые представляют собой скрытые α,β -ненасыщенные эпоксикетоны. На базе последних циклоприсоединением диазометана в присутствии Et_3N были получены диастереоизомерные метил 2-[3-(2-метил-3-оксиранокарбонил)-4,5-дигидро-1*H*-пиразол-4-ил]бензоаты **21**, **22** и тем самым показана возможность применения их в синтезе производных *орто*-гетарилзамещенных производных бензойной кислоты.

Установлено, что нагревание β -арилакрилоилоксиранов **1–14** с диазоуксусным эфиром в диоксане в течение 7–20 ч приводит с выходом 25–72 % к смеси двух диастереомерных 4-арил-5-карбэтокси-3-(2,3-эпоксиалканойл)-4,5-дигидро-1*H*-пиразолов **23–50**. Однако, хроматографическое разделение реакционных смесей соединений **1–5**, **7**, **12** с диазоуксусным эфиром позволило выделить с выходом 5–28 % кроме 4,5-дигидро-1*H*-

пиразолов **23-32, 35, 36, 45, 46** неидентифицированные ранее соединения **51-58**, которым на основании спектральных данных приписана структура 4-арил-3(5)-(3-гидроксиалканоил)-5(3)-карбэтокси-1*H*-пиразолов. Анализ реакционных смесей соединений **6, 8-11, 13** с диазоуксусным эфиром с помощью ТСХ и ЯМР ^1H спектроскопии позволил зафиксировать также аналогичные β -гидроксиалканоил-1*H*-пиразолкарбоксилаты **59-65** наряду с обычными аддуктами циклоприсоединения **33, 34, 37-44, 47, 48**.

Присутствие свободной гидроксильной группы в соединениях **51-65** было подтверждено на примере ацилирования β -гидроксиалканоил-1*H*-пиразолов **51, 52, 54** в ацетаты **66-68**.

Реакция эпоксиенона **1** с метилдиазоацетатом приводит к диастереомерной смеси 5-карбэтокси-3-(2-метил-2,3-эпоксипропионил)-4-фенил-4,5-дигидро-1*H*-пиразолов **75, 76** и 3(5)-(3-гидрокси-2-метилпропионил)-5(3)-карбэтокси-4-фенил-1*H*-пиразолу **77**.



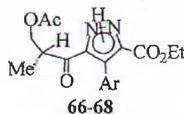
1-11; R¹ = H; R² = Et; Ar: **1, 23, 24, 51, 66** - Ph; **2, 25, 26, 52, 67** - 4-BrC₆H₄; **3, 27, 28, 53** - 4-ClC₆H₄;
4, 29, 30, 54, 68 - 4-FC₆H₄; **5, 31, 32, 55** - 4-O₂NC₆H₄; **6, 33, 34, 59** - 4-MeOC₆H₄;
7, 35, 36, 56 - 3-BrC₆H₄; **8, 37, 38, 60** - 3-O₂NC₆H₄; **9, 39, 40, 61** - 2-ClC₆H₄;
10, 41, 42, 62 - 2-MeOC₆H₄; **11, 43, 44, 63** - 2-MeO₂CC₆H₄;

12, 13; R¹ = Me; R² = Et; Ar: **12, 45, 46, 57, 58** - Ph; **13, 47, 48, 64, 65** - 4-O₂NC₆H₄;

14, 49, 50 R¹ = Ph; R² = Et; Ar = Ph

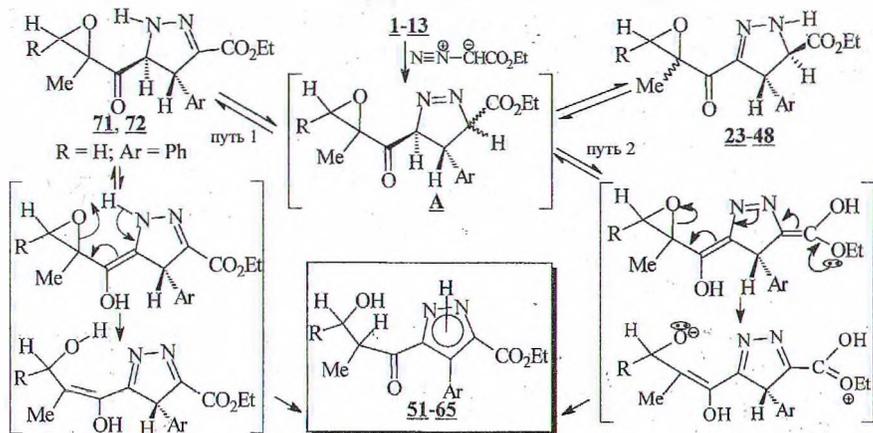
75, 76, 77 R¹ = H; R² = Me; Ar = Ph

Ac₂O,
AcOH
t^oC, 1 ч | 69-78%



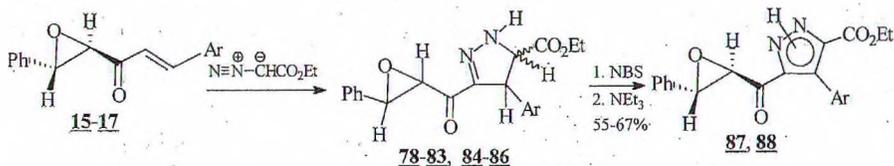
Выделение в некоторых случаях незначительных количеств 4-арил-3(5)-карбэтоксипиразолов **69, 70** обусловлено деацилированием аддуктов **29, 30** и **49, 50**.

На основании опытов по термолизу эпоксипропионил-4,5-дигидро-1*H*-пиразолов **23, 24**, а также фиксирования в реакционной смеси эпоксиенона **1** и диазоуксусного эфира аддуктов **71, 72**, образующихся при миграции протона из α -положения относительно этоксикарбонильной группы и трансформирующихся в β -гидроксипропионил-1*H*-пиразол **51** при хроматографическом разделении, предложены возможные пути окислительно-восстановительного диспропорционирования карбэтоксизамещенных эпоксипропионил-4,5-дигидро-1*H*-пиразолов. Полученные данные коррелируют с циклоприсоединением диазоуксусного эфира к 1,3-дифенилпроп-2-ен-1-ону, в результате которого с выходами 72% и 16% образуются 5-бензоил-3-карбэтокси- и 3-бензоил-5-карбэтокси-4-фенил-4,5-дигидро-1*H*-пиразолы **73** и **74** соответственно.



Циклоприсоединение диазоуксусного эфира к 3-арил-1-(3-фенилоксиран-2-ил)проп-2-ен-1-омам 15-17 в условиях, аналогичных описанным выше, приводит с выходами 58-75% к смеси 3 веществ, два из которых 78, 79-82, 83 являются диастереомерными *транс*-4,5-дигидро-1*H*-пиразолами, а третье — их изомером с цисоидным расположением заместителей в 4,5-дигидро-1*H*-пиразольном кольце 84-86 в приблизительно равном соотношении *транс*- и *цис*-изомеров.

Принадлежность диастереомерных *транс*- и *цис*-4-арил-5-карбэтоксигидро-3-(3-фенил-2,3-эпоксипропионил)-4,5-дигидро-1*H*-пиразолов 78, 79, 84 и 80, 81, 85 к одному региоизомерному ряду доказана их окислением в соответствующие 1*H*-пиразолы 87, 88 при последовательной обработке *N*-бромсукцинимидом и триэтиламино.

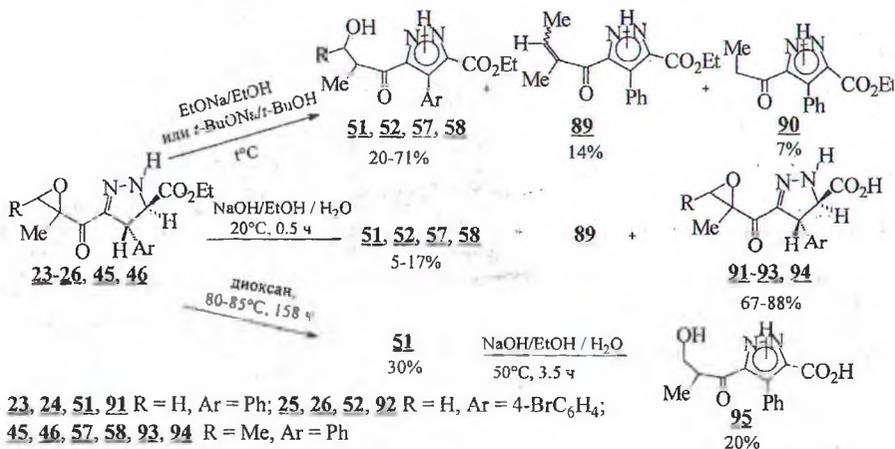


15, 78, 79, 84, 87 Ar = Ph; 16, 80, 81, 85, 88 Ar = 4-ClC₆H₄; 17, 82, 83, 86 Ar = 4-BrC₆H₄;
30-40%, 28-35%

Перегруппировка 3-(2,3-эпоксипропионил)-4,5-дигидро-1*H*-пиразолов в β-гидроксиалканоил-1*H*-пиразолы

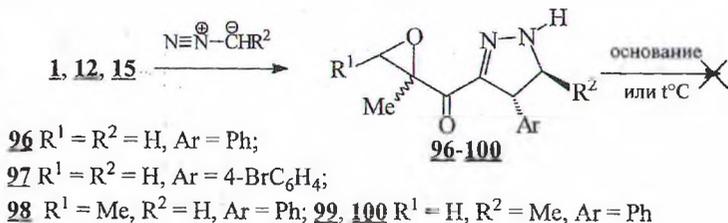
Установлено, что действие спиртовых растворов оснований на диастереомерные смеси 3-(2,3-эпоксипропионил)-4,5-дигидро-1*H*-пиразолов 23-26, 45, 46 приводит к их трансформации в β-гидроксиалканоил-1*H*-пиразолы 51, 52, 57, 58, наряду с которыми выделены также продукты их дегидратации и ретроальдольного расщепления 89, 90. При действии на указанные субстраты водно-спиртовых растворов щелочей основными

продуктами являются 4,5-дигидро-1*H*-пиразолкарбоновые кислоты **91–93, 94**, при этом гидролиз этил β-гидроксиалканоил-1*H*-пиразолкарбоксилата **51** с образованием 5(3)-(3-гидрокси-2-метилпропионил)-1*H*-пиразол-4-фенил-3(5)-карбоновой кислоты **95** протекает в более жестких условиях.



Реализация перегруппировки 3-(2,3-эпоксисалканоил)-4,5-дигидро-1*H*-пиразолов в β-гидроксиалканоил-1*H*-пиразолы под действием оснований обусловлена, вероятно, трансформацией 4,5-дигидро-1*H*-пиразолов в соответствующие алкоголяты енолов 4,5-дигидро-3*H*-пиразолов, электронный сдвиг в которых приводит к внутримолекулярному окислительно-восстановительному диспропорционированию алкоголятов (аналогично пути 2).

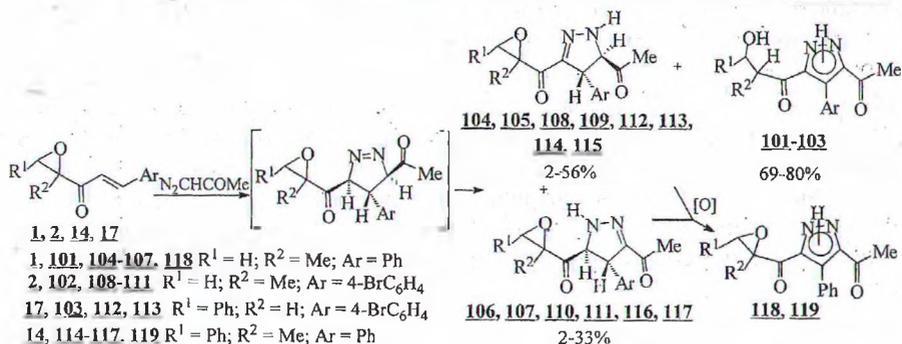
Показано, что не содержащие карботоксигруппу в 4,5-дигидро-1*H*-пиразольном цикле соединения **96–100** не подвергаются изомеризации при длительном кипячении в запаянной ампуле в диоксане или в присутствии оснований.



Эти данные указывают, что структурным требованием к исходным субстратам для протекания внутримолекулярной перегруппировки эпоксисалканоил-4,5-дигидро-1*H*-пиразолов является наличие дополнительной электроакцепторной группы в 4,5-дигидро-1*H*-пиразольном кольце.

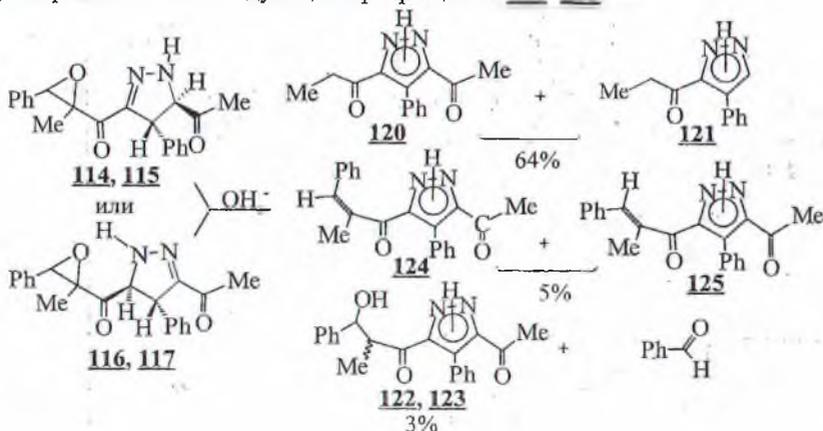
Синтез 4-арил-3(5)-ацетил-5(3)-(3-гидроксиалканоил)-1*H*-пиразолов
реакцией ненасыщенных эпоксикетонов с диазоацетоном

Установлено, что нагревание эпоксиенонов **1**, **2**, **17** с полуторакратным избытком диазоацетона в диоксане или бензоле в течение 8 суток при температуре 60–65°C приводит к образованию в качестве основных веществ 4-арил-3(5)-ацетил-5(3)-(3-гидроксиалканоил)-1*H*-пиразолов **101–103**, которые являются продуктами окислительно-восстановительного диспропорционирования первичных аддуктов циклоприсоединения, с выходами 69–80%. Хроматографический и спектральный анализ реакционных смесей позволил зафиксировать также образование (до 4%) от 2 до 4 изомерных 4-арил-3(5)-ацетил-5(3)-(2,3-эпоксиалканоил)-4,5-дигидро-1*H*-пиразолов **104–113**. Взаимодействие эпоксиенона **14** с диазоацетоном в этих же условиях приводит к образованию только двух пар изомерных 4,5-дигидро-1*H*-пиразолов **114–117**.



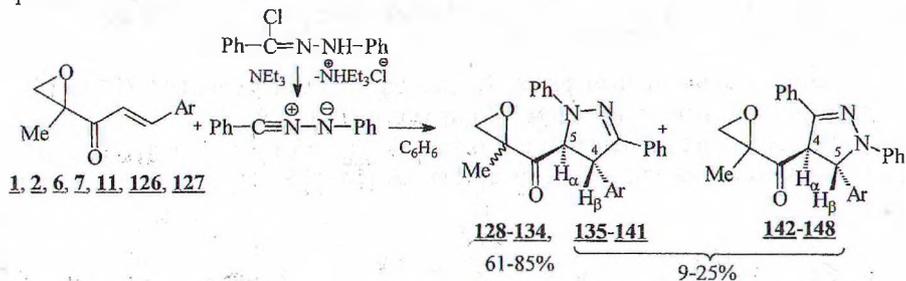
Ароматизация таутомерных 4,5-дигидро-1*H*-пиразолов **104–107**, **114–117** приводит к соответствующим 1*H*-пиразолам **118**, **119**.

Под действием оснований аддукты **114–117** образуют продукты перегруппировки и их последующих превращений **120–125**.



Синтез 1,3-дифенилзамещенных 4,5-дигидро-1*H*-пиразолов реакцией бензонитрилий фенилимида с ненасыщенными эпоксикетонами

Установлено, что реакция ненасыщенных эпоксикетонов **1**, **2**, **6**, **7**, **11**, **126**, **127** с бензонитрилий фенилимидом, полученным *in situ* при действии триэтиламина на гидрозоилхлорид, в бензоле при температуре 20°C или при кипячении приводит в каждом случае к преимущественному образованию одного диастереомера — 4-арил-5-(2-метил-2,3-эпоксипропионил)-1,3-дифенил-4,5-дигидро-1*H*-пиразола **128–134**, который кристаллизуется из реакционных смесей в виде индивидуального вещества с выходом 61–85%. Кроме того, с помощью хроматографического и спектрального анализа реакционных смесей данных эпоксиенонов с бензонитрилий фенилимидом обнаружено также образование двух минорных изомеров — диастереоизомерных 4-арил-5-(2-метил-2,3-эпоксипропионил)-1,3-дифенил-4,5-дигидро-1*H*-пиразолов **135–141** и региоизомерных им 5-арил-4-(2-метил-2,3-эпоксипропионил)-1,3-дифенил-4,5-дигидро-1*H*-пиразолов **142–148** с суммарным выходом 9–25% в приблизительно равных соотношениях. Диастереомерия соединений **128–134** и **135–141** обусловлена относительной конфигурацией центра хиральности оксиранового и 4,5-дигидро-1*H*-пиразольного циклов. Они образованы в результате одинаковой ориентации диполя и диполярофила, при которой нитрильный атом углерода связывается с β-углеродным атомом енона, в то время как соединения **142–148** являются их региоизомерами и образованы при обратной ориентации диполя и диполярофила.

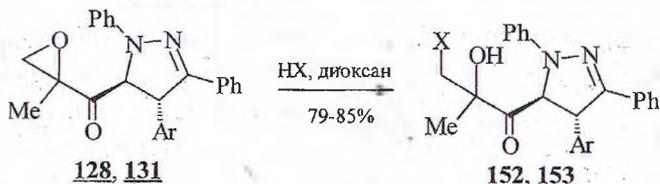


1, 128, 135, 142 Ar = Ph; **2, 129, 136, 143** Ar = 4-BrC₆H₄; **6, 130, 137, 144** Ar = 4-MeOC₆H₄;
7, 131, 138, 145 Ar = 3-BrC₆H₄; **11, 132, 139, 146** Ar = 2-MeO₂CC₆H₄;
126, 133, 140, 147 Ar = 3,4-(MeO)₂C₆H₃; **127, 134, 141, 148** Ar = 2-Cl-5-O₂NC₆H₃;

Отнесение соединений **128–148** к соответствующему региоизомерному ряду 5- или 4-ацил-4,5-дигидро-1*H*-пиразолов было проведено на основании сравнения спектров ЯМР ¹H соединений **128–148**, дейтерированных аналогов аддуктов **128, 135** и **142** и литературных данных. Образование двух региоизомерных 4-(4-бромфенил)- и 5-(2,2-диметилпропионил)- и 5-(4-бромфенил)-4-(2,2-диметилпропионил)-1,3-дифенил-4,5-дигидро-1*H*-пиразолов **150, 151** (соотношение 6:1) в реакции 1-(4-бромфенил)-4,4-диметилпент-1-ен-3-она

149 с бензонитрилий фенилимидом также согласуется с описанными выше результатами.

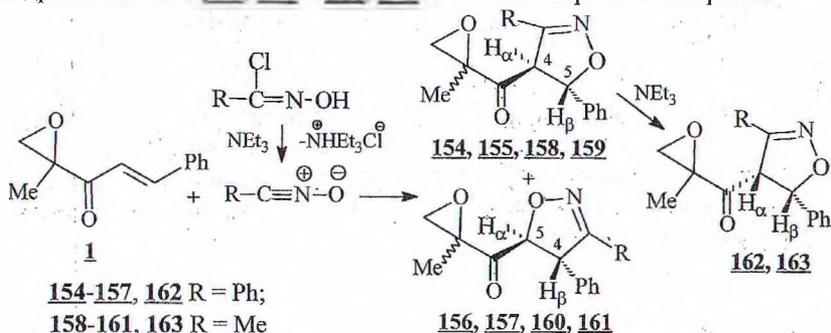
Синтезированные 4-арил-5-(2-метил-2,3-эпоксипропионил)-1,3-дифенил-4,5-дигидро-1*H*-пиразолы **128**, **131** трансформированы в соответствующие галогенгидрины **152**, **153** под действием галогенводородных кислот.



128, 152 Ar = Ph; X = Cl; **131, 153** Ar = 3-BrC₆H₄; X = Br

Применение 1D ЯМР ¹H спектроскопии для изучения региоселективности циклоприсоединения бензо- и ацетонитрилоксидов к 5-арил-2-метил-1,2-эпоксипент-4-ен-3-омам

Реакция нитрилоксидов с ненасыщенными эпоксикетонами была изучена с целью ее возможного препаративного приложения к синтезу эпоксиалканоилзамещенных 4,5-дигидроизоксазолов. Установлено, что циклоприсоединение бензо- и ацетонитрилоксидов к эпоксиенону **1** приводит в каждом случае к смеси четырех изомерных 4,5-дигидроизоксазолов, два из которых — 4-ацил-4,5-дигидроизоксазолы **154**, **155** и **158**, **159** образованы при присоединении 1,3-диполя с ориентацией его кислородного атома к β-углеродному атому еноновой системы, в то время как два другие 5-ацил-4,5-дигидроизоксазолы **156**, **157** и **160**, **161** являются их региоизомерами.



Введение в реакцию дейтерированного в положение 4 аналога эпоксиенона **1** с бензо- и ацетонитрилоксидами позволило произвести отнесение сигналов протонов 4,5-дигидроизоксазольного цикла, расположенных в α- и β-положениях по отношению к карбонильной группе, по вырождению дублетного сигнала β-протона в синглетный и исчезновению сигнала α-протона в спектрах ЯМР ¹H дейтерированных аналогов аддуктов **154-157** и **158-161**.

Связывание спектральных характеристик 4,5-дигидроизоксазолов **154–157** и **158–161** с их структурой было произведено путем сопоставления характера изменения сигналов соответствующих протонов оксиранового и 4,5-дигидроизоксазольного циклов в спектрах ЯМР ^1H при переходе от фенил- к метилзамещенным аналогам (табл. 1).

Таблица 1

Сравнительное изменение химических сдвигов сигналов протонов оксиранового и 4,5-дигидроизоксазольного циклов соединений **154–161**

Сравниваемые соединения	Различия в химических сдвигах, $\Delta\delta$, м. д.			
	протоны эпоксидного цикла		протоны 4,5-дигидроизоксазольного цикла	
	сильнопольный	слабопольный	α -протон	β -протон
154 и 158	-0.03	-0.04	-0.65	+0.12
155 и 159	+0.01	-0.04	-0.72	-0.17
156 и 160	-0.04	-0.01	-0.07	-0.52
157 и 161	-0.03	-0.03	-0.09	-0.59

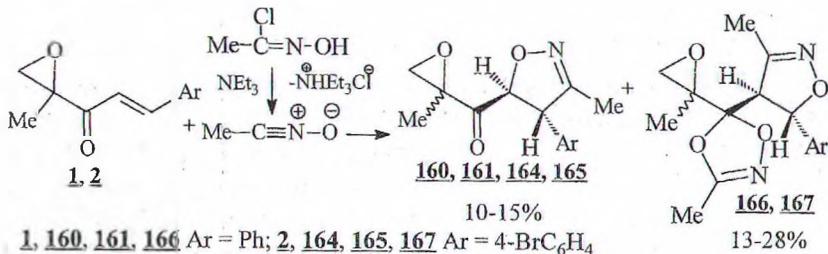
На основании сделанного отнесения спектральных характеристик аддуктов **154–161** с их структурой по ЯМР ^1H спектрам реакционных смесей можно оценить стерео- и регионаправленность циклоприсоединения бензо- и ацетонитрилоксидов к эпоксиенону **1** (табл. 2).

Таблица 2

Соотношение аддуктов **154–161** в реакционных смесях

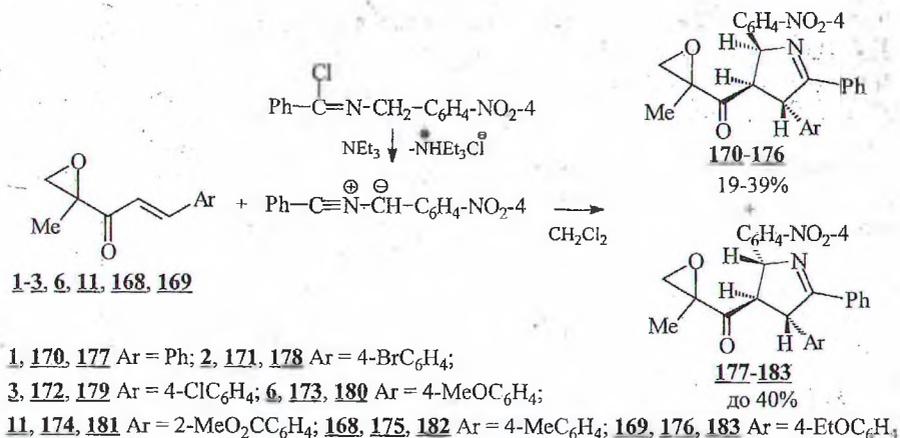
R	Соотношение аддуктов 154–161				4-ацил / 5-ацил
	4-ацил		5-ацил		
	154 (158)	155 (159)	156 (160)	157 (161)	
Ph	25	19	31	25	44 : 56
Me	13	6	47	34	19 : 81

Проведение реакции эпоксиенонов **1, 2** с пятикратным избытком ацетонитрилоксида приводит к изменению состава продуктов реакции, из которой наряду с диастереомерной смесью 5-ацил-4,5-дигидроизоксазолов **160, 161, 164, 165** выделены бис-аддукты по C=O и C=C связям также в виде смеси двух диастереомеров **166** и **167**.

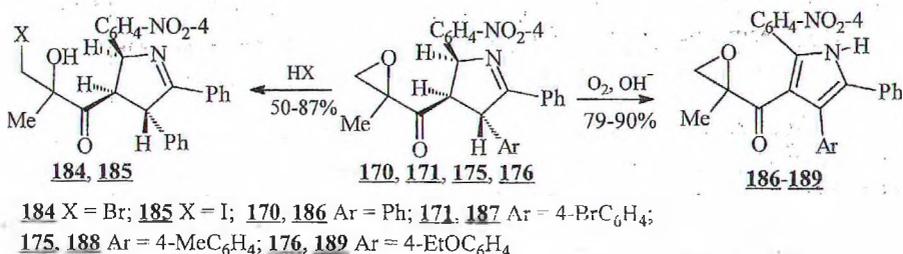


Синтез 4-арил-3-(2-метил-2,3-эпоксипропионил)-2-(4-нитрофенил)-5-фенил-3,4-дигидро-2*H*-пирролов реакцией бензонитрилий (4-нитрофенил)метанида с ненасыщенными эпоксикетонами

Установлено, что реакция эпоксиенонов **1-3**, **6**, **11**, **168**, **169** с бензонитрилий (4-нитрофенил)метанидом приводит к смеси продуктов, в которой преобладают находящиеся в примерно одинаковых количествах 4-арил-3-(2-метил-2,3-эпоксипропионил)-2-(4-нитрофенил)-5-фенил-3,4-дигидро-2*H*-пирролы с цисоидным **170-176** и трансоидным **177-183** расположением эпоксипропионильного и 4-нитрофенильного заместителей в кольце.



Синтезированные эпоксипропионил-3,4-дигидро-2*H*-пирролы **170-176** были введены в реакцию с участием оксиранового и 3,4-дигидро-2*H*-пиррольного циклов, в результате чего получены соответствующие бром- и иодгидрины **184**, **185**, а также 1*H*-пирролы **186-189**, образование которых в щелочной среде может сопровождаться деацилированием с выделением 2,3,5-триарил-1*H*-пиррола **190**.

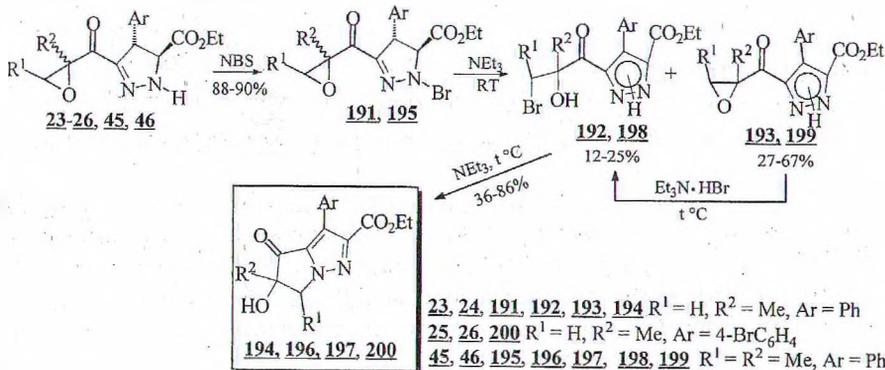


Соединения **186-189**, как оказалось, проявляют флуоресцентные свойства, а также обладают свойствами кислотно-основных индикаторов.

Синтез и химические превращения новых представителей оксигенированных производных 5,6-дигидро-4*H*-пирроло[1,2-*b*]пиразола

Изучение гетероциклизации 5-карбэтокси-3-(2,3-эпоксипантоил)-4-фенил-4,5-дигидро-1*H*-пиразолов и синтез 3-арил-5-гидрокси-2-карбэтокси-5-метил-4-оксо-5,6-дигидро-4*H*-пирроло[1,2-*b*]пиразолов

Для синтеза новых оксигенированных производных алкалоида витасомнина 4,5-дигидро-1*H*-пиразолы **23–26**, **45**, **46** введены в реакцию с *N*-бромсукцинимидом, в результате чего выделены *N*-бромпроизводные **191**, **195**, которые под действием эквимолярного количества триэтиламина превращаются в смесь эпоксиалканойлпиразолов **193**, **199** и их бромгидринов **192**, **198**. Последующая циклизация бромгидринов при кипячении с избытком триэтиламина приводит к 5,6-дигидро-4*H*-пирроло[1,2-*b*]пиразолам **194**, **196**, **197**, **200** — новым функционально-замещенным аналогам витасомнина. Показано, что циклизации подвергаются бромгидрины, а не эпоксиалканойлпиразолы. Весь синтез 5,6-дигидро-4*H*-пирроло[1,2-*b*]пиразолов можно осуществить без выделения промежуточных продуктов, что позволяет сэкономить время и достичь более высоких выходов.



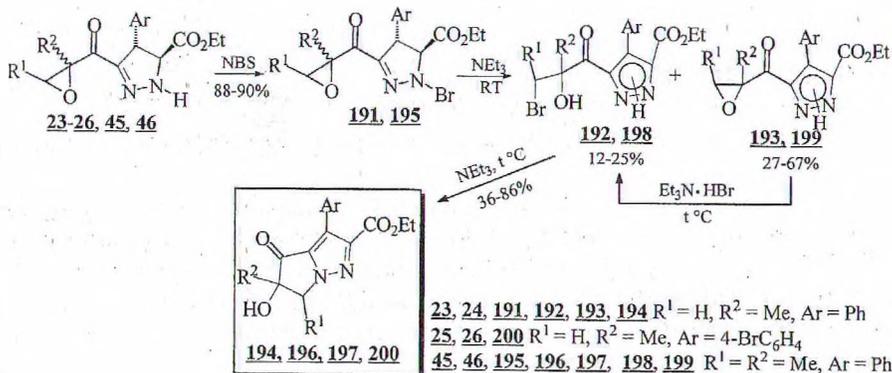
Химические превращения новых представителей оксигенированных производных 5,6-дигидро-4*H*-пирроло[1,2-*b*]пиразола

Химические превращения синтезированных 3-арил-5-гидрокси-2-карбэтокси-4-оксо-5,6-дигидро-4*H*-пирроло[1,2-*b*]пиразолов были осуществлены по функциональным группам пиррольного и пиразольного колец, в результате чего получены соответствующие кислоты, соли, эфиры других спиртов **201–207**.

Синтез и химические превращения новых представителей оксигенированных производных 5,6-дигидро-4*H*-пирроло[1,2-*b*]пиразола

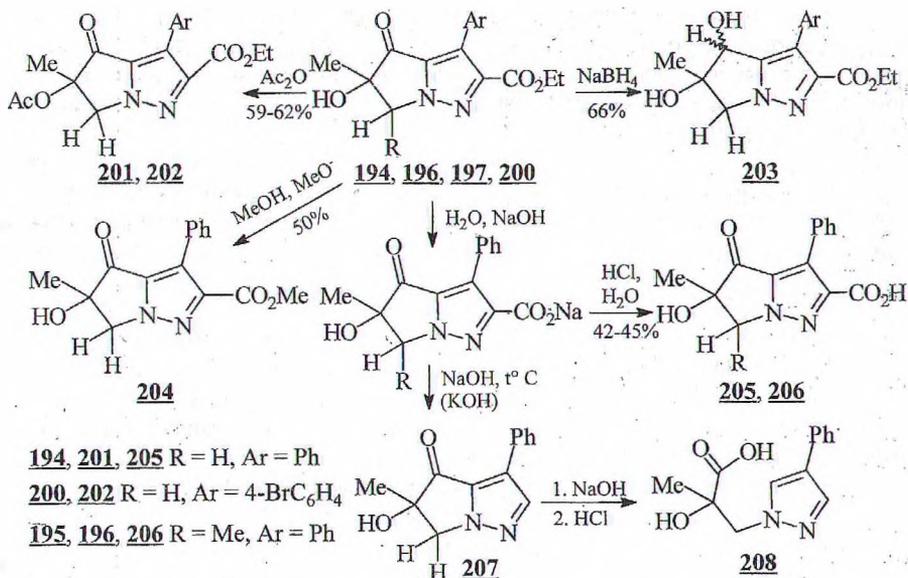
Изучение гетероциклизации 5-карбэтокси-3-(2,3-эпоксиалканойл)-4-фенил-4,5-дигидро-1*H*-пиразолов и синтез 3-арил-5-гидрокси-2-карбэтокси-5-метил-4-оксо-5,6-дигидро-4*H*-пирроло[1,2-*b*]пиразолов

Для синтеза новых оксигенированных производных алкалоида витасомнина 4,5-дигидро-1*H*-пиразолы **23–26, 45, 46** введены в реакцию с *N*-бромсукцинимидом, в результате чего выделены *N*-бромпроизводные **191, 195**, которые под действием эквимольного количества триэтиламина превращаются в смесь эпоксиалканойлпиразолов **193, 199** и их бромгидринов **192, 198**. Последующая циклизация бромгидринов при кипячении с избытком триэтиламина приводит к 5,6-дигидро-4*H*-пирроло[1,2-*b*]пиразолам **194, 196, 197, 200** — новым функционально-замещенным аналогам витасомнина. Показано, что циклизации подвергаются бромгидрины, а не эпоксиалканойлпиразолы. Весь синтез 5,6-дигидро-4*H*-пирроло[1,2-*b*]пиразолов можно осуществить без выделения промежуточных продуктов, что позволяет сэкономить время и достичь более высоких выходов.



Химические превращения новых представителей оксигенированных производных 5,6-дигидро-4*H*-пирроло[1,2-*b*]пиразола

Химические превращения синтезированных 3-арил-5-гидрокси-2-карбэтокси-4-оксо-5,6-дигидро-4*H*-пирроло[1,2-*b*]пиразолов были осуществлены по функциональным группам пиррольного и пиразольного колец, в результате чего получены соответствующие кислоты, соли, эфиры других спиртов **201–207**.



Биологическая активность арилзамещенных 3,4-дигидро-2H-пирролов и 4,5-дигидро-1H-пиразолов

Используя разработанные методы, осуществлен синтез ряда арилзамещенных производных пиррола и пиразола, 11 из которых исследованы в качестве лигандов каннабиноидных рецепторов (CB1 и CB2).

Все испытанные эпоксиалканоилазолы **47**, **129**, **131**, **132**, **134**, **170–173**, **175**, **176** обнаружили способность специфического связывания с CB2 рецепторами, тогда как по отношению к CB1 рецепторам обнаружена относительно меньшая действенность. Высочайшим CB2 лигандом, по действенности лишь в 1.7 раза уступающим природному (-)- Δ^9 -THC, является 4-(4-бромфенил)-3-(2-метил-2,3-эпоксипропионил)-2-(4-нитрофенил)-5-фенил-3,4-дигидро-2H-пиррол **171**. Среди производных пиразола наилучшей способностью в отношении CB1 и CB2 связывания проявило соединение **131**, хотя эффективность действия этого вещества в 100 раз уступает CP55940 в родстве к обоим рецепторам.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Установлено, что циклоприсоединение диазоуксусного эфира и диазоацетона к ненасыщенным эпоксикетонам сопровождается образованием наряду с изомерными 4-арил-3(5)-карбэтокси- или 4-арил-3(5)-ацетил-3(5)-(2,3-эпоксиалканоил)-4,5-дигидро-1H-пиразолами продуктов внутримолекулярной редокс-трансформации — 4-арил-5(3)-карбэтокси- или 4-арил-5(3)-ацетил-3(5)-(3-гидроксиалканоил)-1H-пиразолов, которые в последнем случае являются преобладающими. Предложен механизм окислительно-восстановительной пере-

группировки и сформулированы структурные требования к субстрату. Показано, что реакция бензонитрилий фенилимида с ненасыщенными эпоксикетонами протекает с высокой регио- и стереоселективностью и является удобным методом синтеза 4-арил-5-(2-метил-2,3-эпоксипропионил)-1,3-дифенил-4,5-дигидро-1*H*-пиразолов [4–6, 12].

2. Предложен способ дифференциации регио- и стереоизомерных аддуктов циклоприсоединения ацето- и бензонитрилоксидов к ненасыщенным эпоксикетонам с использованием 1D ЯМР ¹H спектроскопии. На примере реакции 5-арил-2-метил-1,2-эпоксицент-4-ен-3-онов с бензо- и ацетонитрилоксидами показано, что диастереомерные 5-(2-метил-2,3-эпоксипропионил)-4,5-дигидроизоксазолы являются в обоих случаях преобладающими [8, 13].

3. Установлено, что реакция ненасыщенных эпоксикетонов с бензонитрилий (4-нитрофенил)метанидом приводит к преимущественному образованию 4-арил-3-(2-метил-2,3-эпоксипропионил)-2-(4-нитрофенил)-5-фенил-3,4-дигидро-2*H*-пирролов с цисоидным и трансидным расположением эпоксипропионильного и 4-нитрофенильного заместителей в азольном цикле. На их основе осуществлен синтез 4-арил-3-(2-метил-2,3-эпоксипропионил)-2-(4-нитрофенил)-5-фенил-1*H*-пирролов, обладающих флуоресцентными свойствами и свойствами кислотно-основных индикаторов [1, 2, 14].

4. Впервые осуществлен синтез 3-арил-5-гидрокси-2-карбэтокси-4-оксо-5,6-дигидро-4*H*-пирроло[1,2-*b*]пиразолов — новых оксигенированных аналогов алкалоида витасомнина и на их основе получены соответствующие кислоты, соли, эфиры других спиртов [3, 7, 9, 10, 15].

5. Используя разработанные методы, осуществлен синтез ряда арилзамещенных производных пиррола и пиразола, 11 из которых исследованы в качестве лигандов СВ1 и СВ2 рецепторов. Обнаружены вещества, обладающие достаточно высоким сродством к СВ2 рецепторам при действенности на наномольном уровне [11].

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи

1. Михаленок С.Г., Окаев Е.Б., Звонко А.М. Циклоприсоединение бензонитрилий-4-нитрофенилметанида к кросс-сопряженным эпоксиенонам // Труды БГТУ. Сер. химии и технологии орган. в-в.—1997.—Вып. 5.—С. 7–14.
2. Cycloaddition of benzonitrilio 4-nitrobenzylide to α,β -unsaturated epoxy ketones. А.М. Zvonok, V. Librando, Е.В. Окаев, S.G. Mikhalyonok // ХГС.— 1998.— № 5.— С. 630–633.
3. Кузьменок Н.М., Михаленок С.Г., Звонко 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. 8.—С. 118–125.
4. Михаленок С.Г., Кузьменок Н.М., Звонко А.М. Внутримолекулярное диспропорционирование эпоксиалканоилпиразолинов // Химия и биологическая активность синтетических и природных соединений. Азотистые гетероцик-

- лы и алкалоиды: В 2 т. / Под ред. В.Г. Карцева, Г.А. Толстикова. Т. 2. –М.: Иридиум-пресс, 2001.– С. 207.
5. 1,3-Диполярное циклоприсоединение диазоуксусного эфира к ненасыщенным эпоксикетонам. Н.М. Кузьменок, С.Г. Михаленок, А.М. Звонок, М.А. Кушнер // Труды БГТУ. Сер. химии и технологии орган. в-в. –2001.– Вып. 9.– С. 59–65.
 6. Mikhalenok S.G., Kuz'menok N.M., Zvonok A.M. Methyl ester of 2-[3-(2-methyl-oxiranecarbonyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-4-yl]-benzoic acid // Selected methods for synthesis and modification of heterocycles / Ed. by V.G. Kartsev.– Moscow: IBS Press, 2002.– Vol. 2.– P. 526.
 7. Кузьменок Н.М., Михаленок С.Г., Звонок А.М. Химические превращения 5-гидрокси-2-карботокси-5-метил-4-оксо-3-фенилпирролидино[1,2-*b*]пиразола // Труды БГТУ. Сер. химии и технологии орган. в-в. –2002.– Вып. 10.– С. 39–42.
 8. Реакция ненасыщенных эпоксикетонов с ацето- и пропионитрилоксидами. М.А. Кушнер, С.Г. Михаленок, Н.М. Кузьменок, А.М. Звонок // Труды БГТУ. Сер. химии и технологии орган. в-в.–2002.– Вып. 10.– С. 43–47.
 9. Mikhalenok S.G., Kuz'menok N.M., Zvonok A.M. Alkaloids of the pyrrolo[1,2-*b*]pyrazole series: Synthesis of withasomnine and its analogs // Selected methods for synthesis and modification of heterocycles / Ed. by V.G. Kartsev.– Moscow: IBS Press, 2002.– Vol. 1.– P. 312–333.
 10. Михаленок С.Г., Кузьменок Н.М., Звонок А.М. Развитие химии алкалоидов ряда пирроло[1,2-*b*]пиразола. Новые технологии химической промышленности // Материалы Международной н.-техн. конф., Минск, БГТУ, 20–22 ноября 2002. – С. 131–132.
 11. Михаленок С.Г., Кузьменок Н.М., Звонок А.М. Биологическая активность арилзамещенных 3,4-дигидро-2*H*-пирролов и 4,5-дигидро-1*H*-пиразолов // Труды БГТУ. Сер. химии и технологии орган. в-в.–2003. –Вып. 11. С. 3–6.
 12. Михаленок С.Г., Кузьменок Н.М., Звонок А.М. Внутримолекулярная перегруппировка 4-арил-3(5)-ацетил-5(3)-(2-метил-2,3-эпоксиалканоил)-2-пиразолинов // Труды БГТУ. Сер. химии и технологии орган. в-в. –2003. – Вып. 11. С. 6–11.
 13. Михаленок С.Г. Взаимодействие бензо- и ацетонитрилоксидов с 5-арил-2-метил-1,2-эпоксипент-4-ен-3-оном // Труды БГТУ. Сер. химии и технологии орган. в-в.– 2003.– Вып. 11.– С. 11–15.

Тезисы докладов

14. Stereoselective synthesis of 3-aryl-5-(4-nitrophenyl)-2-phenyl-(2,3-epoxy-2-methylpropionyl)-1-pyrrolines using cycloaddition reaction. А.М. Звонок, V. Librando, Е.В. Окаев, S.G. Michalyonok // 6th Belgian organic synthesis symposium, Gent, 8–12 July 1996.–P. 80.
15. Звонок А.М., Михаленок С.Г., Кузьменок Н.М. Синтез 3-арил-5-гидрокси-5-метил-2-карботокси-4-оксопирролидино[1,2-*b*]пиразолов — новых функционализированных аналогов природного алкалоида // Органическая химия Беларуси на рубеже XXI века: Программа и тез. докл. 1-ой Республиканской конференции, Минск, 25–26 мая 1999 г./ Белорус. госуд. ун-т.–Минск, 1999.–С. 86.

Михалёнок Сергей Георгиевич. «Синтез функционально замещенных производных ряда пиррола и пиразола циклоприсоединением 1,3-диполей к α,β -ненасыщенным эпоксикетонам».

Ключевые слова: ненасыщенные эпоксикетоны, 1,3-диполи, диазосоединения, нитрилимиды, нитрилоксиды, нитрилилиды, 1,3-диполярное циклоприсоединение, 4,5-дигидро-1*H*-пиразолы, 4,5-дигидроизоксазолы, 3,4-дигидро-2*H*-пирролы, пирроло[1,2-*b*]пиразолы, окислительно-восстановительная перегруппировка.

Объектом исследования являются аддукты 1,3-диполярного циклоприсоединения диазосоединений, нитрилимидов, нитрилоксидов, нитрилилидов к α,β -ненасыщенным эпоксикетонам — эпоксиалканоилзамещенные производные ряда пиррола, пиразола и изоксазола. Цель работы состоит в разработке эффективных методов синтеза функционально замещенных производных ряда пиррола и пиразола на основе реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения, изучении стереохимических закономерностей получения названных соединений, их строения, химических превращений и биологической активности.

Подтверждение структуры полученных в ходе работы веществ проводилось с помощью методов ИК, ЯМР ^1H и ^{13}C спектроскопии и масс-спектрометрии.

Основные результаты исследования: впервые изучено 1,3-диполярное циклоприсоединение монозамещенных диазосоединений, нитрилимидов, нитрилоксидов, нитрилилидов к α,β -ненасыщенным эпоксикетонам; с высокой хемо-, регио- и стереоселективностью синтезированы 4-арил-5-карбэтокси-3-(2,3-эпоксиалканоил)-4,5-дигидро-1*H*-пиразолы, 4-арил-3(5)-ацетил-5(3)-(3-гидроксиалканоил)-1*H*-пиразолы, 4-арил-5-(2-метил-2,3-эпоксипропионил)-1,3-дифенил-4,5-дигидро-1*H*-пиразолы, 4-арил-3-(2-метил-2,3-эпоксипропионил)-2-(4-нитрофенил)-5-фенил-3,4-дигидро-2*H*-пирролы; обнаружена ранее неизвестная перегруппировка 3(5)-карбэтокси-5(3)-(2,3-эпоксиалканоил)-4,5-дигидро-1*H*-пиразолов в 4-арил-3(5)-(3-гидроксиалканоил)-5(3)-карбэтокси-1*H*-пиразолы; изучены химические превращения синтезированных соединений, в том числе трансформации карбэтоксизамещенных эпоксиалканоил-4,5-дигидро-1*H*-пиразолов в новые оксигенированные аналоги алкалоида витасомнина — 3-арил-5-гидрокси-2-карбэтокси-4-оксо-5,6-дигидро-4*H*-пирроло[1,2-*b*]пиразолы; предложен способ дифференциации регио- и стереоизомерных аддуктов циклоприсоединения ацето- и бензонитрилоксидов к ненасыщенным эпоксикетонам с использованием 1D ЯМР ^1H спектроскопии; с применением разработанных методов осуществлен синтез новых производных ряда пиррола и пиразола, которые проявили достаточно высокую способность к специфическому связыванию с СВ2 рецепторами.

Міхалёнак Сяргей Георгіевіч. «Сінтэз функцыянальна замешчаных вытворных рада піролу і піразолу цыкладалучэннем 1,3-дыполяў да α,β -ненасычаных эпоксікетонаў».

Ключавыя словы: ненасычаныя эпоксікетоны, 1,3-дыполі, дыазазлучэнні, нітрыліміды, нітрылакіды, нітрыліліды, 1,3-дыпалярнае цыкладалучэнне, 4,5-дыгідра-1*H*-піразолы, 4,5-дыгідраізаказолы, 3,4-дыгідра-2*H*-піролы, пірола[1,2-*b*]піразолы, акісляльна-аднаўляльная перагрупоўка.

Аб'ектам даследавання з'яўляюцца адукты 1,3-дыпалярнага цыкладалучэння дыазазлучэнняў, нітрылімідаў, нітрылаксідаў, нітрылілідаў да α,β -ненасычаных эпоксікетонаў — эпоксіалканаілзамешчаныя вытворныя рада піролу, піразолу і ізаказолу. Мэта даследавання складаецца з распрацоўкі эфектыўных метадаў сінтэзу функцыянальна замешчаных вытворных рада піролу і піразолу метадам 1,3-дыпалярнага цыкладалучэння, вывучэнні стэрэахімічных заканамернасцяў іх атрымання, будовы, хімічных пераўтварэнняў і біялагічнай актыўнасці.

Вызначэнне будовы атрыманых рэчываў праводзілася з дапамогай метадаў ІЧ, ЯМР ^1H і ^{13}C спектраскапіі і мас-спектраметрыі.

Галоўныя вынікі даследавання: упершыню вывучана 1,3-дыпалярнае цыкладалучэнне моназамешчаных дыазазлучэнняў, нітрылімідаў, нітрылаксідаў, нітрылілідаў да α,β -ненасычаных эпоксікетонаў; з высокай хема-, рэгіё- і стэрэаселектыўнасцю сінтэзаваны 4-арыл-5-карбэтоксі-3-(2,3-эпоксіалканаіл)-4,5-дыгідра-1*H*-піразолы, 4-арыл-5-(2-метыл-2,3-эпоксіпрапіяніл)-1,3-дыфеніл-4,5-дыгідра-1*H*-піразолы, 4-арыл-3-(2-метыл-2,3-эпоксіпрапіяніл)-2-(4-нітрафеніл)-5-феніл-3,4-дыгідра-2*H*-піролы; адкрыта новая перагрупоўка 4-арыл-3(5)-карбэтоксі-5(3)-(2,3-эпоксіалканаіл)-4,5-дыгідра-1*H*-піразолаў у 4-арыл-3(5)-(3-гідроксіалканаіл)-5(3)-карбэтоксі-1*H*-піразолы; вывучаны хімічныя пераўтварэнні сінтэзаваных злучэнняў, у тым ліку трансфармаванне карбэтоксізамешчаных эпоксіалканаіл-4,5-дыгідра-1*H*-піразолаў у новыя аксігенаваныя апалагі алкалоіду вітасамніну — 3-арыл-5-гідроксі-2-карбэтоксі-4-окса-5,6-дыгідра-4*H*-пірола[1,2-*b*]піразолу; прапанаваны спосаб дыферэнцыяцыі рэгіа- і стэрэаізамерных адуктаў цыкладалучэння нітрылаксідаў да ненасычаных эпоксікетонаў з выкарыстаннем 1D ЯМР ^1H спектраскапіі; на аснове распрацаваных метадаў ажыццяўлены сінтэз новых вытворных рада піролу і піразолу, якія выяўляюць даволі высокую здольнасць да спецыфічнага звязвання СВ2 рэцэптару.

SUMMARY

Mikhalyonok Sergei Georgievich. «Synthesis functionally substituted derivatives of pyrrole and pyrazole series by cycloaddition of 1,3-dipoles to α,β -unsaturated epoxy ketones».

Keywords: unsaturated epoxy ketones, 1,3-dipoles, diazocompounds, nitrile imides, nitrile oxides, nitrile ylides, 1,3-dipolar cycloaddition, 4,5-dihydro-1*H*-pyrazoles, 4,5-dihydroisoxasoles, 3,4-dihydro-2*H*-pyrroles, pyrrolo[1,2-*b*]pyrazoles, red-ox rearrangement.

The objects of the research are adducts of 1,3-dipolar cycloaddition diazocompounds, nitrile imides, nitrile oxides, nitrile ylides to α,β -unsaturated epoxy ketones — epoxyalkanoyl substituted derivatives of pyrrole, pyrazole and isoxazole series. The general purpose of this work consists in development of effective methods for synthesis of functionally substituted derivatives of pyrrole, pyrazole and isoxazole series on the basis of 1,3-dipolar cycloaddition reaction, assigning their structures, determine of structural and stereo-chemical requirements for formation and rearrangement of the named compounds, studying chemical transformations and bioactivity.

The structures of synthesized compounds were confirmed by IR, MS, ^1H and ^{13}C NMR spectroscopy.

The main results of this investigation are following. For the first time, the 1,3-dipolar cycloaddition of mono-substituted diazocompounds, nitrile imides, nitrile oxides, nitrile ylides to α,β -unsaturated epoxy ketones (3-aryl-1-oxiranyl-2-propen-1-ones) have been investigated. 4-Aryl-5-carbethoxy-3-(2,3-epoxyalkanoyl)-4,5-dihydro-1*H*-pyrazoles, 4-aryl-3(5)-acetyl-5(3)-(3-hydroxyalkanoyl)-1*H*-pyrazoles, 4-aryl-5-(2-methyl-2,3-epoxypropionyl)-1,3-diphenyl-4,5-dihydro-1*H*-pyrazoles, 4-aryl-3-(2-methyl-2,3-epoxypropionyl)-2-(4-nitrophenyl)-5-phenyl-3,4-dihydro-2*H*-pyrroles were synthesized and chemo-, regio- and stereoselectivity the reactions were investigated. Unusual red-ox rearrangement of 4-aryl-3(5)-carboethoxy-5(3)-(2,3-epoxypropionyl)-4,5-dihydro-1*H*-pyrazoles to 4-aryl-5(3)-carbethoxy-3(5)-(3-hydroxyalkanoyl)-1*H*-pyrazoles was discovered and it's mechanism was suggested. Synthesis of new difficult of access 3-aryl-5-hydroxy-2-carboethoxy-4-oxo-5,6-dihydro-4*H*-pyrrolo[1,2-*b*]pyrazoles (oxygenated analogues alkaloid Withasomnine) by intra-molecular cyclization of ethoxycarbonyl-substituted epoxyalkanoyl-4,5-dihydro-1*H*-pyrazoles has been realized. The original approach to estimate the regioselectivity of cycloaddition of nitrile oxides to the unsaturated epoxy ketones using 1D NMR ^1H was proposed. Synthesized pyrrole and pyrazole derivatives have been bioassayed showing above the average affinity to cannabinoid receptor (CB2).



Михалёнок Сергей Георгиевич

**СИНТЕЗ ФУНКЦИОНАЛЬНО ЗАМЕЩЕННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ
РЯДА ПИРРОЛА И ПИРАЗОЛА ЦИКЛОПРИСОЕДИНЕНИЕМ
1,3-ДИПОЛЕЙ К α,β -НЕНАСЫЩЕННЫМ ЭПОКСИКЕТОНАМ**

Подписано в печать 3.11.2003. Формат 60x84 1/16. Печать офсетная.

Усл. печ. л. 1,4. Усл. кр.-отг. 1,4. Уч.-изд. л. 1,2.

Тираж 100 экз. Заказ 499.

Учреждение образования

«Белорусский государственный технологический университет».

220050, г. Минск, ул. Свердлова, 13а. Лицензия ЛВ № 276 от 15.04.2003.

Отпечатано на ротапринте Белорусского государственного
технологического университета. 220050, г. Минск, ул. Свердлова, 13.