

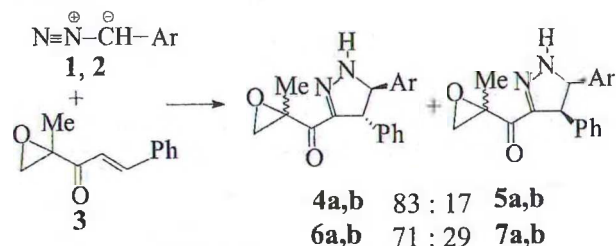
С. Г. Михаленок, ст. преподаватель; Н. М. Кузьменок, доцент;
Е. З. Хрол, студент; А. М. Звонок, профессор

СИНТЕЗ ЭПОКСИПРОПИОНИЛЗАМЕЩЕННЫХ ЦИС- И ТРАНС-4,5-ДИАРИЛ-4,5-ДИГИДРО-1H-ПИРАЗОЛОВ

Chemo-, regio- and stereoselectivity of the 1,3-dipolar cycloaddition of mono-arylsubstituted diazocompounds to α,β -unsaturated epoxy ketones have been investigated. New cis- and trans-4,5-diaryl-4,5-dihydro-1H-pyrazoles and α -hydroxyalkanoylpyrazole were synthesized.

Данная работа является продолжением исследований, посвященных изучению реакций 1,3-дипольного циклоприсоединения азотсодержащих диполей к α,β -ненасыщенным эпоксикетонам [1]. Ранее было показано, что эпоксиалканоилпиразолины – аддукты, образующиеся при циклоприсоединении диазоуксусного эфира к данным субстратам, – подвергаются внутримолекулярной окислительно-восстановительной перегруппировке, в результате которой происходит окисление эпоксицикла и восстановление оксианового кольца [2, 3]. Аналогичную трансформацию претерпевают также 5-(α -аминоалканоил)- Δ^2 -триазолины, которые окисляются до триазолов с одновременным восстановлением α -положения алканоильной группы [4]. С целью выяснения структурных факторов эпоксиалканоил- Δ^2 -пиразолинов, благоприятствующих внутримолекулярному окислительно-восстановительному диспропорционированию, а также синтеза новых функционально замещенных гетероциклических соединений ряда пиразола было изучено 1,3-дипольное циклоприсоединение фенол- и 4-нитрофенол-диазометанов 1, 2 к ненасыщенному эпоксикетону 3. Установлено, что циклоприсоединение данных

диазосоединений к енону 3 приводит к образованию двух пар диастереомерных транс- и цис-5-арил-3-(2-метил-2,3-эпокси-пропионил)-4-фенил-4,5-дигидро-1H-пиразолов 4a,b и 5a,b (Ar = Ph) или 6a,b и 7a,b (Ar = 4-O₂NC₆H₄) с существенным преобладанием транс-изомеров 4a,b и 6a,b.



1, 4a,b, 5a,b Ar = Ph;
2, 6a,b, 7a,b Ar = 4-O₂NC₆H₄

Каждая пара изомеров 4a,b – 7a,b представляет собой неэквивалентные смеси диастереомеров, отличающихся относительной конфигурацией центров хиральности оксианового и азольного циклов. Строение синтезированных 4,5-дигидропиразолов 4a,b – 7a,b установлено на основании данных ИК-, ¹H ЯМР спектроскопии (см. таблицу), а также сравнения с литературными данными [1].

Таблица

Данные спектров ¹H ЯМР соединений 4a,b – 7a,b

Соединение	Химические сдвиги δ , м. д.					КССВ J , Гц	
	CH ₃	Протоны эпоксидного цикла		Протоны 4,5-дигидро-1H-пиразольного цикла		Протоны эпоксидного цикла	Протоны 4,5-дигидро-1H-пиразольного цикла
4a	1.64	2.85	3.11	4.34	4.82	5.6	6.5
4b	1.63	2.84	3.32	4.32	4.80	5.6	6.5
5a	1.69	2.90	3.21	4.56	5.27	5.6	11.0; 1.9 (³ J _{CHNH})
5b	1.70	2.87	3.26	4.53	5.27	5.6	11.0; 1.9 (³ J _{CHNH})
6a	1.62	2.84	3.10	4.28	4.94	5.6	7.8
6b	1.61	2.84	3.38	4.26	4.91	5.6	7.8
7a	1.66	2.90	3.27	4.64	5.36	5.6	11.3; 2.4 (³ J _{CHNH})
7b	1.68	2.87	3.28	4.63	5.36	5.6	11.3; 2.4 (³ J _{CHNH})

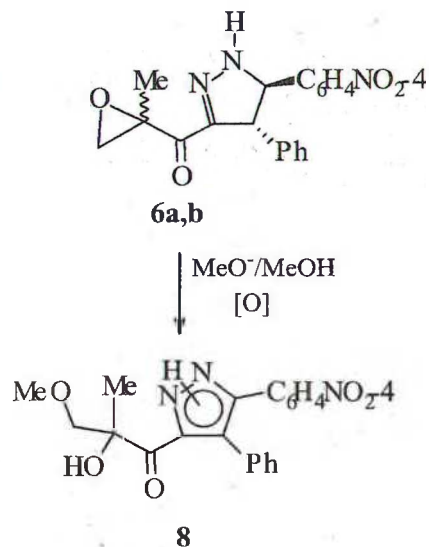
Преобладание транс-изомеров **4a,b** и **6a,b** обусловлено минимальными стерическими препятствиями, возникающими в переходном состоянии 1,3-дипольного циклоприсоединения. Наличие в реакционной смеси цис-аддуктов объясняется тем, что при цисоидном расположении арильных групп диполя и дипольрофила в переходном состоянии возможно дополнительное π - π -перекрывание в результате вторичного взаимодействия p -орбиталей [5].

Увеличение содержания цис-изомера в реакционной смеси в случае 4-нитрофенилдиазометана **2**, вероятно, обусловлено понижением энергии соответствующей молекулярной орбитали 1,3-диполя, что способствует реализации более выгодного перекрывания.

Ранее было сделано предположение [3], что структурным требованием к исходным субстратам для протекания внутримолекулярной перегруппировки эпоксиалканоилпиразолинов является наличие эпоксиалканоильной и дополнительной электроакцепторной группы в положениях 3 и 5 4,5-дигидро-1*H*-пиразольного кольца. Для проверки данного предположения представлялось целесообразным вовлечь в перегруппировку полученные аддукты циклоприсоединения **6a,b**, содержащие электроакцепторный заместитель – 4-нитрофенильную группу в положении 5 4,5-дигидро-1*H*-пиразольного цикла.

Синтезированные транс-4,5-дигидро-1*H*-пиразолы **6a,b** были подвергнуты продолжительному действию метилата натрия в метаноле. Установлено, что в качестве основного продукта реакции выступает 3(5)-(2-гидрокси-2-метил-3-метокси)-5(3)-(4-нитрофенил)-4-фенил-1*H*-пиразол **8** с раскрытым эпоксидным циклом, образующийся за счет окисления кислородом воздуха азольного цикла и нуклеофильного замещения атома кислорода оксианового кольца

метилат-анионом. В результате реакции произошло окисление пиразолинового цикла, но восстановительного раскрытия оксианового кольца не наблюдалось:



В спектре ¹H ЯМР пиразола **8** (см. рисунок) присутствует АВ-спиновая система геминальных протонов метиленовой группы, изменение КССВ которых ($J = 9.4$ Гц) наряду с синглетным сигналом метоксильных протонов свидетельствует о раскрытии эпоксидного кольца. Окисление дигидропиразольного кольца подтверждается исчезновением сигналов вицинальных протонов последнего.

Отсутствие продукта окислительно-восстановительной перегруппировки в данном случае, вероятно, объясняется недостаточной подвижностью атома водорода в положении 5 пиразолинового кольца и вследствие этого невозможностью протекания необходимой для реализации перегруппировки изомеризации 4,5-дигидро-1*H*-пиразола в 3,4-дигидро-3*H*-пиразол [2, 3].

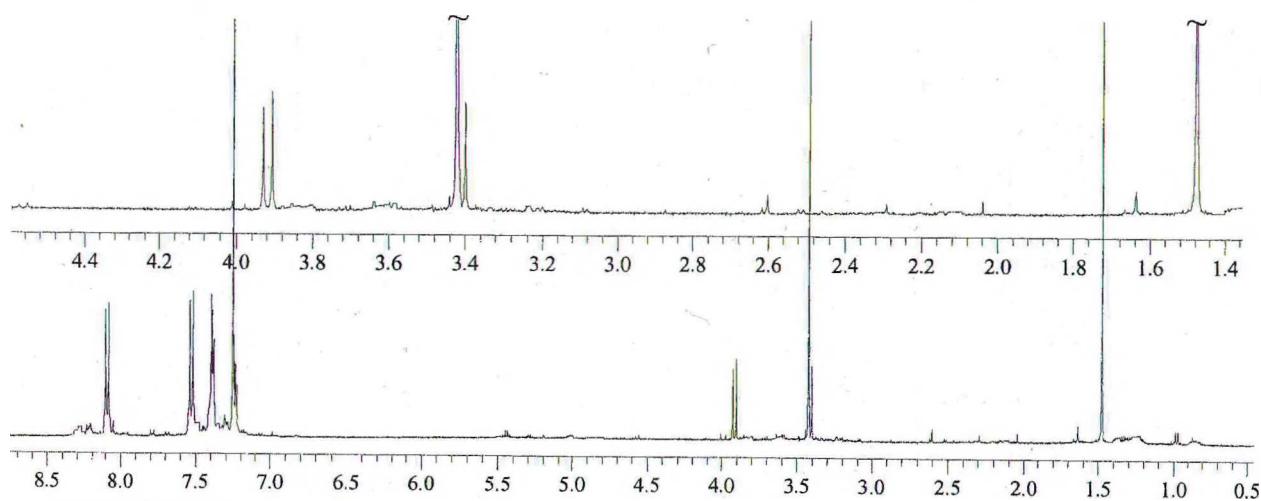


Рисунок. ¹H ЯМР спектр 3(5)-(2-гидрокси-2-метил-3-метокси)-5(3)-(4-нитрофенил)-4-фенил-1*H*-пиразола **8**

Таким образом, в результате проведенного исследования синтезированы новые эпоксиалканоилзамещенные производные ряда пиразола, установлена регио-, стереохимия продуктов циклоприсоединения. Показано, что стереонаправленность циклоприсоединения в определенной степени зависит от природы заместителей в 1,3-диполе. На основе полученных 4,5-дигидро-1*H*-пиразолов осуществлен синтез α -гидроксиалканоилзамещенного пиразола.

С целью вовлечения эпоксиалканоилзамещенных 5-(4-нитрофенил)-4,5-дигидро-1*H*-пиразолов в редокс-перегруппировку планируется изучить в дальнейшем действие более сильных оснований на данные субстраты.

Экспериментальная часть

Использованные в работе химические реактивы имели квалификацию «ч», «чда», «хч». Подготовка и очистка растворителей осуществлялась по традиционным методикам [6]. Спектры ^1H ЯМР растворов веществ в CDCl_3 получены на спектрометре Bruker Avance-400 (400 МГц), внутренний эталон – гексаметилдисилоксан (ГМДС). ИК-спектры получены на спектрофотометре Specord 75 IR в прессовках с KBr. Контроль за ходом реакции и индивидуальностью полученных соединений осуществлялся методом ТСХ на пластинках «Silufol», «Kieselgel 60 F₂₅₄». Исходный ненасыщенный эпоксикетон – 5-фенил-2-метил-1,2-эпоксицент-4-ен-3-он **3** – получен по известной методике [7].

Транс- и цис-5-арил-3-(2-метил-2,3-эпоксипропионил)-4-фенил-4,5-дигидро-1*H*-пиразолы 4a,b – 7a,b. В ампулу помещают 0.01 моль эпоксиенона **3**, 0.013 моль соответствующего диазосоединения (**1** или **2**) и добавляют 10 мл диоксиана, запаивают ампулу и нагревают в течение 8 суток при температуре 60–65°C. За ходом реакции следят с помощью ТСХ. После исчезновения исходного енона реакционную смесь переносят в круглодонную колбу и растворитель упаривают в вакууме. Остаток подвергают кристаллизации из диэтилового эфира. Получают транс- и цис-3-(2-метил-2,3-эпоксипропионил)-4,5-дифенил-4,5-дигидро-1*H*-пиразолы **4a,b**, **5a,b** и транс- и цис-3-(2-метил-2,3-эпоксипропионил)-5-(4-нитрофенил)-4-фенил-4,5-дигидро-1*H*-пиразолы **6a,b**, **7a,b** с выходом 85% и 90% соответственно. Спектральные характеристики соединений **4a,b** – **7a,b** приведены в таблице.

3(5)-(2-Гидрокси-2-метил-3-метокси)-5(3)-(4-нитрофенил)-4-фенил-1*H*-пиразол **8.** Растворит 0.30 г (0.85 ммоль) смеси транс-, цис-4,5-дигидро-1*H*-пиразолов **6a,b**, **7a,b** в 5 мл

метанола и добавляют 2 мл 40%-ного раствора KOH в метаноле. Смесь нагревают с обратным холодильником при температуре 50°C в течение 7 ч и оставляют на 2 недели при комнатной температуре. После упаривания растворителя к остатку добавляют 15 мл воды, нейтрализуют разбавленной соляной кислотой и экстрагируют диэтиловым эфиром (4×10 мл). После высушивания над Na_2SO_4 растворитель упаривают. Получают 0.24 г (75%) пиразола **8** в виде масла.

Соединение **8**; спектр ^1H ЯМР (CDCl_3 , TMS, 400 МГц): δ 1.47 (3H, с, CH_3), 3.41 (1H, д, $J = 9.4$ Гц, CHНОMe), 3.42 (3H, с, OCH_3), 3.92 (1H, д, $J = 9.4$ Гц, CHНОMe), 7.22–7.26 (3H, м, Ph), 7.37–7.40 (3H, м, Ph, NH), 7.53 (2H, д, $J = 8.7$ Гц, $\text{H}_{\text{C}_6\text{H}_4-4-\text{NO}_2-2', 6'}$), 8.10 (2H, д, $J = 8.7$ Гц, $\text{H}_{\text{C}_6\text{H}_4-4-\text{NO}_2-3', 5'}$).

Литература

1. Кузьменок Н. М., Михаленок С. Г., Звонков 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.
2. Михаленок С. Г., Кузьменок Н. М., Звонков 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. – М.: Иридиум-пресс, 2001. – Т. 2. – С. 207.
3. Михаленок С. Г., Кузьменок Н. М., Звонков 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.
4. Adamo I., Benedetti F., Berti F. et al. Unexpected 1,2,3-triazole formation in the reaction of diethylaluminum azide with α' -amino- α,β -unsaturated ketones // Tetrahedron Lett. – 2003. – Vol. 44. – № 51. – P. 9095–9097.
5. Jones G. B. π Shielding in organic synthesis // Tetrahedron. – 2001. – Vol. 57. – № 38. – P. 7999–8016.
6. Perrin D. D., Armarego W. L. F., Perrin D. R. Purification of laboratory chemicals. – Oxford, etc.: Perg. Press, 1986.
7. Станишевский Л. С., Тищенко И. Г., Гузиков А. Я. Синтез моноэпоксидов арилатифатических дивинилкетонов на основе 2-метил-1,2-эпоксибутанола-3 // ЖОрХ. – 1970. – Т. 6. – № 8. – С. 1565–1568.