

УДК 547.722

Т.А. Ковальчук, аспирант; Н.М. Кузьменок, доцент; М.А. Кушнер, доцент;
А.М. Звонок, профессор

РЕАКЦИЯ ТОЗИЛГИДРАЗИНА С 3-АРИЛ-1-(2-МЕТИЛ-3-*R*-ОКСИРАН-2-ИЛ)-ПРОП-2-ЕН-1-ОНАМИ В СПИРТАХ

Reaction of 3-aryl-1-(2-methyl-3-*R*-oxiran-2-yl)-prop-2-en-1-ones with tosyl hydrazine as a result of which are formed 3-[(*E*)-2-arylvinyl]-4-methyl-1-tosylhydrazino-1*H*-pyrazoles, 3-aryl-1-(2-methyl-3-*R*-oxiran-2-yl)-3-tosyl-hydrazinopropan-1-ones and products of their reduction is investigated.

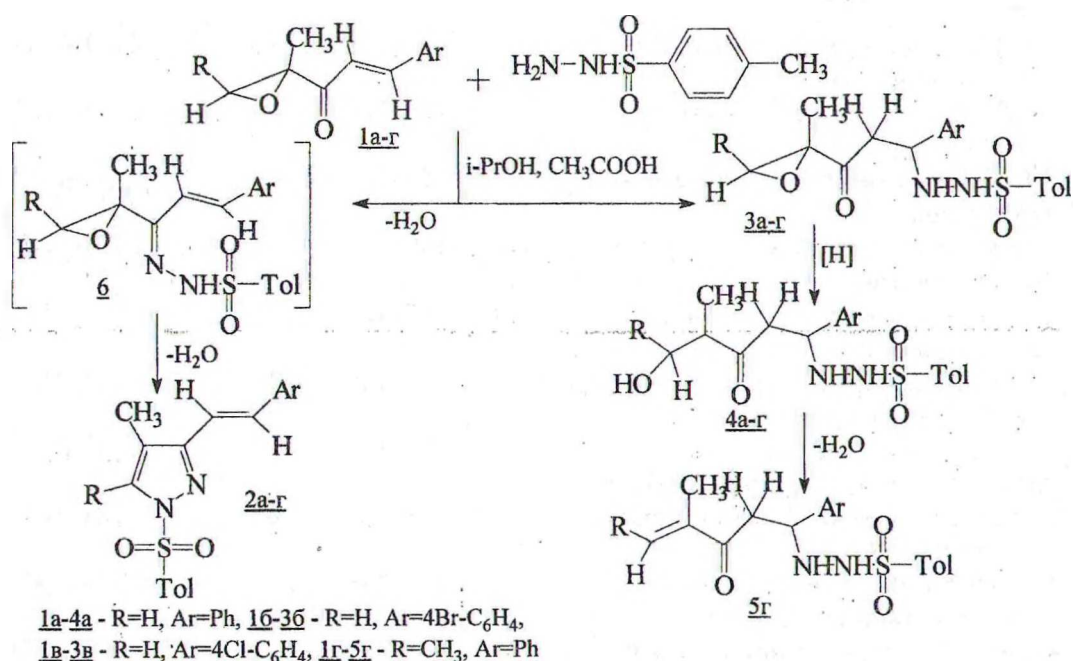
Решение задач химиотерапии связано с выявлением биологически активных соединений, специфически взаимодействующих с определенными биорецепторами. Наряду с природными веществами в последние годы обнаружены новые классы синтетических лигандов, к числу которых относят биарилпиразолы, проявляющие высокое сродство и селективность к СВ1 рецепторам [1, 2]. Цель данной работы заключалась в апробировании подхода к синтезу функционализированных стирилпиразолов реакцией ненасыщенных эпоксикетонов с замещенными гидразинами. Полученные ранее результаты исследования реакции кросс-сопряженных эпоксиенонов с гидразином дают основания рассматривать эти вещества как удобные субстраты для конструирования пиразольного цикла [3]. При этом в ходе исследования реакции гидразингидрата с ненасыщенными эпоксикетонами была обнаружена внутримолекулярная окислительно-восстановительная перегруппировка оксиранил-пиразолинов в соответствующие β-гидроксипиразолы. В этой связи представляло интерес выяснить также возможность реализации подобного внутримолекулярного редокс-превращения при использовании замещенных гидразинов.

Установлено, что взаимодействие 3-арил-1-(2-метил-3-*R*-оксиран-2-ил)-проп-2-ен-1-онов 1а-г с тозилгидразином при кипячении в изопропиловом спирте в течение 3 – 9 ч в присутствии уксусной кислоты приводит к смеси веществ, из которой путем кристаллизации и хроматографирования выделены 3[(*E*)-2-арилвинил]-4-метил-5-*R*-1-тозил-1*H*-пиразолы 2а-г, 1-(2-метил-3-*R*-оксиран-2-ил)-3-арил-3-тозилгидразинопропан-1-оны 3а-г, 1-арил-5-гидрокси-4-метил-1-тозилгидразинопентан (или гексан)-3-оны 4а-г, а в реакции с 1г, кроме того, и продукт дегидратации 4г – 4-метил-1-тозилгидразино-1-фенилгекс-4-ен-3-он 5г. Следует отметить, что β-гидразинокетоны 3а-г, 4а-г образуются в виде смесей двух диастереомеров, отличающихся конфигурацией центров хиральности α- и β'- углеродных атомов.

Строение синтезированных веществ доказано на основании данных ИК- и ¹H ЯМР-спектроскопии.

В ИК-спектрах соединений 2а-г отсутствует характеристическое поглощение карбонильной группы при 1680–1720 см⁻¹, тогда как наблюдается полоса деформационных колебаний, принадлежащая транс-двойной связи в области 964–967 см⁻¹. Характерной особенностью ¹H ЯМР-спектров стирилпиразолов 2а-в является наличие дублетного сигнала протонов метильной группы пиразольного цикла при 2.05 – 2.17 м. д. с КССВ *J*=1.0 Гц и связанного с ним квартета в области 7.80 – 7.85 м. д., соответствующего сигналам протонов С(5)-Н. Сигналы вицинальных протонов при кратной связи наблюдаются в слабом поле в виде АВ-спиновой системы с КССВ *J*_{ав} = 16.6 Гц. Присутствие тозилного фрагмента в соединениях 2а-г, а также в одновременно образующихся то-

зилгидразинах 3-5 подтверждается наличием в ИК-спектрах полос поглощения симметричных и асимметричных валентных колебаний связей S=O сульфонильной группы при $1195 - 1140 \text{ см}^{-1}$ и $1375 - 1300 \text{ см}^{-1}$ [4] и данными спектров ^1H ЯМР, в которых синглетные сигналы в области 2.4 м. д. и АВ-спиновая система протонов с КССВ $J_{\text{AB}} = 8.5 \text{ Гц}$ соответствуют поглощению протонов группы CH_3 и п-замещенного ароматического ядра. В масс-спектре стирилпиразола 2a присутствует пик молекулярного иона с m/z 338, малая интенсивность которого обусловлена легкостью элиминирования тозилльной группы с образованием осколочного пика с m/z 183, на который приходится основная часть ионного тока.



В ИК-спектрах продуктов присоединения 3a-r полосы поглощения изолированной карбонильной группы смещаются в область $1704 - 1708 \text{ см}^{-1}$ по сравнению с исходными енонами (1680 см^{-1}). Присоединение тозилгидразина по двойной связи с образованием диастереомерных смесей β -гидразинокетонов 3a-r доказывается присутствием в ^1H ЯМР-спектрах этих соединений АВХ-спиновой системы связанных протонов в виде трех групп дублет дублетов с КССВ $J_{\text{AB}} = 18.2 - 18.4 \text{ Гц}$, $J_{\text{AX}} = 7.6 - 9.7 \text{ Гц}$, $J_{\text{BX}} = 4.1 - 5.9 \text{ Гц}$ в области 3.0 - 4.9 м. д., а также сохранением в ^1H ЯМР-спектрах 3a-r АВ-спиновой системы сигналов геминальных протонов оксиранового цикла в области 2.7 - 3.3 м. д. с $J = 4.9 \text{ Гц}$.

ИК-спектры продуктов восстановления 4a-r характеризуются наличием полос поглощения как несопряженной карбонильной группы в области $1710 - 1713 \text{ см}^{-1}$, так и гидроксильной группы при $3420 - 3422 \text{ см}^{-1}$, что свидетельствует об участии в реакции кратной связи и раскрытии эпоксидного кольца. Последнее также подтверждается проявлением сигнала протонов метильной группы при 1.02 - 1.14 м. д. в ^1H ЯМР-спектре диастереомерных кетолов 4a в виде дублета с КССВ $J = 7.1 \text{ Гц}$ и связанного с ним сигнала метинного протона в виде двойного дублет квартета с $J = 7.1, 7.0$ и $4.6 - 4.9 \text{ Гц}$.

В ^1H ЯМР-спектре соединения 5r сохраняется описанная выше АВХ-спиновая система протонов, присутствующая в спектрах всех аддуктов тозилгидразина по крат-

ной связи енонов 1а-г, тогда как характер расщепления и сдвиг в слабое поле сигналов протонов метильных групп и β -винильного протона согласуются со структурой соединения 5г. Появление соединения 5г в реакционной смеси в случае енона 1г указывает на легкость дегидратации вторичных спиртов 4г, в отличие от первичных спиртов 4а, образующихся в реакции енона 1а с тозилгидразином.

Таблица
Физико-химические характеристики синтезированных соединений

№	Название соединения	$T_{пл}$, $^{\circ}C$	Выход, %	Брутто-формула
<u>2а</u>	3[(E)-2-фенилвинил]-4-метил-1-тозил-1H-пиразол	151–152	53	$C_{19}H_{18}N_2O_2S$
<u>2б</u>	3[(E)-2-(4-бромфенил)-винил]-4-метил-1-тозил-1H-пиразол	140–141	41	$C_{19}H_{17}N_2O_2SBr$
<u>2в</u>	3[(E)-2-(4-хлорфенил)-винил]-4-метил-1-тозил-1H-пиразол	120–121	42	$C_{19}H_{17}N_2O_2SCl$
<u>2г</u>	3[(E)-2-фенилвинил]-4,5-диметил-1-тозил-1H-пиразол	155–157	44	$C_{20}H_{20}N_2O_2S$
<u>3а</u>	1-(2-метилоксиран-2-ил)-3-тозил-гидразино-3-фенилпропан-1-он	139–143	7	$C_{19}H_{22}N_2O_4S$
<u>3б</u>	1-(2-метилоксиран-2-ил)-3-(4-бром-фенил)-3-тозилгидразино-пропан-1-он	157–162	18	$C_{19}H_{21}N_2O_4SBr$
<u>3в</u>	1-(2-метилоксиран-2-ил)-3-(4-хлор-фенил)-3-тозилгидразино-пропан-1-он	158–160	14	$C_{19}H_{21}N_2O_4SCl$
<u>3г</u>	1-(2,3-диметилоксиран-2-ил)-3-тозилгидразино-3-фенилпропан-1-он	172–175	4	$C_{20}H_{24}N_2O_4S$
<u>4а</u>	5-гидрокси-4-метил-1-тозилгидразино-1-фенилпентан-3-он	118–121	20	$C_{19}H_{24}N_2O_4S$
<u>4г</u>	5-гидрокси-4-метил-1-фенил-1-тозилгидразиногексан-3-он	143–147	21	$C_{20}H_{26}N_2O_4S$
<u>5г</u>	4-метил-1-тозилгидразино-1-фенилгекс-4-ен-3-он	—*	2	$C_{20}H_{24}N_2O_3S$

* Соединение 5г идентифицировано по спектру 1H ЯМР в смеси с 3г.

Для определения соотношения аддуктов присоединения по кратной связи 3а-г и внутримолекулярной циклизации с участием эпоксикетонного фрагмента 2а-г был проведен анализ проб реакционной смеси эпоксиенона 1а с тозилгидразином через 2 и 5 ч кипячения с помощью спектроскопии 1H ЯМР высокого разрешения. Оказалось, что в спектрах ЯМР реакционных смесей, кроме описанных выше сигналов соединений, присутствуют сигналы протонов метильных групп при 1.76 и 1.91 м. д., соответствующих, как мы полагаем, промежуточным син- и антитозилгидразонам енона 6. При кипячении интенсивность этих сигналов уменьшалась при одновременном увеличении сигнала протонов метильной группы пиразола 2а. На основании этого можно сделать вывод, что на начальном этапе реакции протекает конкурентный процесс нуклеофильного присоединения тозилгидразина по $C=O$ и $C=C$ связям еноновой системы с образованием промежуточных гидразонов 6 и аддуктов присоединения по Михаэлю 3а-г в соотношении 2:1. Последующая внутримолекулярная циклизация гидразонов по оксирановому циклу, сопровождающаяся дегидратацией, ведет к 3[(E)-2-арилвинил]-4-метил-5-R-1-тозил-1H-пиразолам 2а-г. Образование 5-гидрокси-4-метил-1-тозилгидразино-1-фенилпентан-3-она 4а и 5-гидрокси-4-метил-1-тозилгидразино-1-фенилгексан-3-она 4г

связано, по-видимому, с использованием избытка тозилгидразина, а также временем реакции, так как нагревание реакционной смеси до 8 ч приводит к увеличению выхода соединений 4a, при одновременном сокращении выхода продуктов присоединения 3a. Дальнейшие исследования будут направлены на выяснение того, протекает восстановление оксиранового кольца соединений 3a за счет внутри- или межмолекулярного восстановительного процесса.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Использованные в работе химические реактивы имели квалификацию «ч», «чда», «хч». Подготовка и очистка растворителей осуществлялись по традиционным методикам [5]. Спектры ^1H ЯМР растворов веществ в CDCl_3 получены на спектрометрах Tesla BS 567A (100 МГц) и Bruker Avance-400 (400 МГц), внутренний эталон – гексаметилдисиоксан (ГМДС). Масс-спектрометрические данные получены на приборе Shimadzu QP-5000 (энергия ионизирующих электронов 70 эВ). ИК-спектры получены на спектрофотометре Specord 75 IR в прессовках с KBr. Контроль за ходом реакции и индивидуальностью соединений осуществлялся методом ТСХ на пластинках «Silufol», «Kieselgel 60 F₂₅₄». Для выделения индивидуальных веществ методом колоночной хроматографии использовали силикагель Silicagel L 40/100. Исходные ненасыщенные эпоксикетоны 1a получены по методике [6] конденсацией соответствующих ацилоксиранов и ароматических альдегидов в метаноле в присутствии 15 %-ного метанольного раствора едкого натра. Физико-химические характеристики синтезированных соединений представлены в таблице.

3[(E)-2-фенилвинил]-4-метил-1-тозил-1H-пиразол 2a, 1-(2-метилоксиран-2-ил)-3-тозилгидразино-3-фенилпропан-1-он 3a, 4-метил-5-гидрокси-1-тозилгидразино-1-фенилпентан-3-он 4a. 3.76 г (0.02 моль) 1-(2-метилоксиран-2-ил)-3-фенилпроп-2-ен-1-она 1a растворяют в 40 мл изопропилового спирта, добавляют 2 мл уксусной кислоты и 4.1 г (0.022 моль) тозилгидразина. Реакционную смесь кипятят с обратным холодильником в течение 3 ч, затем охлаждают и отфильтровывают 3.15 г пиразола 2a. Оставшуюся часть реакционной смеси подвергают хроматографическому разделению на силикагеле, используя в качестве элюента линейный градиент смеси петролейного и диэтилового эфиров и далее диэтилового эфира и этилового спирта. В результате выделяют последовательно соединения 2a, 3a и 4a. Масс-спектр стирилпиразола 2a, (m/z ($I_{\text{отн}}$, %)): 338(M^+ , 7.78), 183(M^+ -Ts, 100.00), 168(12.1), 156(38.33), 143(13.63), 128(27.68), 115(20.15), 91(44.87), 77(13.45), 65(31.44), 39(18.41).

3[(E)-2-(4-бромфенил)-винил]-4-метил-1-тозил-1H-пиразол 2б, 1-(2-метилоксиран-2-ил)-3-(4-бромфенил)-3-тозилгидразинопропан-1-он 3б. 2.7 г (0.1 моль) 1-(2-метилоксиран-2-ил)-3-(4-бромфенил)-проп-2-ен-1-она 1б растворяют в 20 мл изопропилового спирта, добавляют 1 мл уксусной кислоты и 2 г (0.011 моль) тозилгидразина. Реакционную смесь кипятят с обратным холодильником в течение 6 ч, добавляя через каждые 2 ч по 0.1 г тозилгидразина, после чего реакционную смесь охлаждают и отфильтровывают 0.9 г пиразола 2б. Оставшуюся часть реакционной смеси профильтровывают через слой силикагеля, в результате чего выделяют дополнительно соединение 2б и аддукт по кратной связи 3б.

3[(E)-2-(4-хлорфенил)-винил]-4-метил-1-тозил-1H-пиразол 2в, 1-(2-метилоксиран-2-ил)-3-(4-хлорфенил)-3-тозилгидразинопропан-1-он 3в. 1 г (4.5 ммоль) 1-(2-метилоксиран-2-ил)-3-(4-хлорфенил)-проп-2-ен-1-она 1в растворяют в 35 мл изопропилового спирта, добавляют 0.44 мл уксусной кислоты и 0.92 г (4.5 ммоль)

тозилгидразина. Реакционную смесь кипятят с обратным холодильником в течение 3 ч, два раза добавляя по 0.15 г тозилгидразина через каждые 3 ч. Далее реакционную смесь обрабатывают, как описано в предыдущем опыте, выделяя хроматографически соединения 2в и 3в, а также 0.11 г вещества, обладающего более низкой хроматографической подвижностью.

3[(E)-2-фенилвинил]-4,5-диметил-1-тозил-1H-пиразол 2г, 1-(2,3-диметил-оксиран-2-ил)-3-тозилгидразино-3-фенилпропан-1-он 3г, 5-гидрокси-4-метил-1-фенил-1-тозилгидразиноксиксан-3-он 4г, 4-метил-1-тозилгидразино-1-фенилгекс-4-ен-3-он 5г. 1 г (4.9 ммоль) 1-(2,3-диметил-оксиран-2-ил)-3-фенилпроп-2-ен-1-она 1г растворяют в 28 мл изопропилового спирта, добавляют 0.6 мл уксусной кислоты и 0.91 г (4.9 ммоль) тозилгидразина. Реакционную смесь кипятят 1 ч, после чего в три приема добавляют 0.45 г тозилгидразина через каждые 2.5 ч кипячения, после чего реакционную смесь охлаждают и в несколько приемов отфильтровывают 0.26 г пиразола 2г. Оставшуюся часть реакционной смеси подвергают хроматографическому разделению и последовательно выделяют соединения 2г, 3г, 5г и 4г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Khanolkar A.D., Palmer S.L., Makriyannis A. Molecular probes for the cannabinoid receptors // Chem. Phys. Lipids. – 2000. – 108. – P. 37–52.
2. Pertwee R.G. Cannabinoid receptor ligands // Tocris Reviews. – 2001. – № 16. – P. 1 – 8.
3. Звонок А.М., Кузьменок Н.М., Станишевский Л.С. // ХГС, 1990. – № 5. – С.633–636.
4. Общая органическая химия / Под ред. Д. Бартона и У.Д. Оллиса. Т. 5. – М.: Химия, 1983. – 720 с.
5. Perrin D.D., Armarego W.L.F., Perrin D.R. Purification of laboratory chemicals. – Oxford, etc.: Perg. Press, 1986. – 568 p.
6. Станишевский Л.С., Тищенко И.Г., Гузиков А.Я. Синтез моноэпоксидов арилатифатических дивинилкетонов на основе α,β -эпоксикетонов // ЖОрХ.–1971.–Т. 7. – Вып. 1. – С. 73–76.