

В целом полученные результаты указывают на целесообразность поиска селективных лигандов CB1 и CB2 рецепторов в ряду триарилзамещенных пирролов и пиразолов и подтверждают тот факт, что незначительные структурные изменения в аналогах известных лигандов могут существенно отозваться на специфичности и действенности их взаимодействия на рецепторном уровне.

ЛИТЕРАТУРА

1. Звонок А.М., Макрияннис А. Синтез азаканнабиноид-подобных соединений // Химия и биологическая активность синтетических и природных соединений. Азотистые гетероциклы и алкалоиды: В 2 т. / Под ред. В.Г. Карцева, Г.А. Толстикова. Т. 1. – М.: Иридиум-пресс, 2001. – С. 306–309.
2. Wilson R.I., Nicoll R.A. Endocannabinoid Signaling in the Brain // Science. – 2002. – Vol. 296. – № 5568. – P. 678–682.
3. Khanolkar A.D., Palmer S.L., Makriyannis A. Molecular probes for the cannabinoid receptors // Chem. Phys. Lipids. – 2000. – Vol. 108. – № 1. – P. 37–52.
4. Pertwee R.G. Cannabinoid receptor ligands // Tocris reviews. – 2001. – № 16. – P. 1–8.
5. Овчинников Ю.А. Биоорганическая химия. – М.: Просвещение, 1987. – 815 с.
6. A rapid method for preparing synaptosomes comparison with alternative procedures. P.R. Dodd, J.A. Hardy, A.E. Oakley e.a. // Brain Res. – 1981. – Vol. 226. – № 1. – P. 107–118.
7. Head group analogues of arachidonylethanolamide, the endogenous cannabinoid ligand. D.A. Khanolkar, V. Abadji, S. Lin e.a. // J. Med. Chem. – 1996. – Vol. 39. – № 22. – P. 4515–4519.
8. Cheng Y. C., Prussoff W. H. Relationship between the inhibition constant (K_i) and the concentration of inhibitor which causes 50 per cent inhibition (K_{50}) of an enzymatic Reaction // Biochem. Pharmacol. – 1973. – Vol. 22. – № 10. – P. 3099–3102.

УДК 547.722

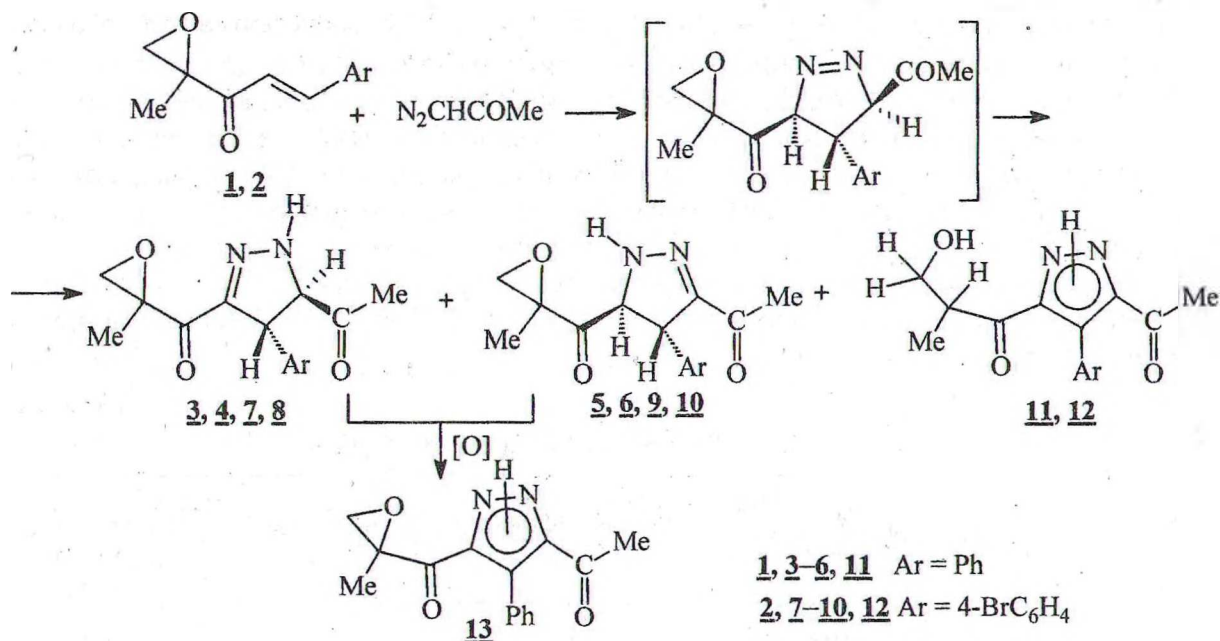
С.Г. Михаленок, ассистент; Н.М. Кузьменок, доцент; А.М. Звонок, профессор

ВНУТРИМОЛЕКУЛЯРНАЯ ПЕРЕГРУППИРОВКА 4-АРИЛ-3(5)-АЦЕТИЛ-5(3)-(2-МЕТИЛ-2,3-ЭПОКСИАЛКАНОИЛ)-2-ПИРАЗОЛИНОВ

It is established that primary adducts of 1,3-dipolar cycloaddition reaction of epoxyenones with diazoacetone are undergo the Red-Ox rearrangement with participation of the oxirane ring.

Ранее было установлено, что при взаимодействии диазоуксусного эфира с ненасыщенными эпоксикетонами наряду с аддуктами циклоприсоединения по кратной связи, которые представляют собой диастереомерную смесь 4-арил-5-карбэтокси-3-(2,3-эпоксиалканоил)-2-пиразолинов с трансoidным расположением заместителей в пиразолиновом цикле, образуются продукты внутримолекулярного окислительно-восстановительного диспропорционирования – β -гидроксиалканоилпиразолы [1]. Было показано также, что последние могут образовываться из соответствующих диастереомерных пиразолинов при длительном их нагревании или под действием триэтиламина, хотя этот эксперимент указывает лишь на то, что продукты 1,3-дипольного циклоприсоединения образованы из одного первоначального 1-пиразолина и имеют одинаковую региохимию [2]. С целью выяснения структурных факторов эпоксиалканоил-

пиразолинов, благоприятствующих внутримолекулярному окислительно-восстановительному диспропорционированию, а также синтеза новых функционально-замещенных гетероциклических соединений ряда пиразола было изучено 1,3-диполярное циклоприсоединение диазоацетона к 5-арил-2-метил-1,2-эпоксипент-4-ен-3-онам **1, 2**.



Установлено, что нагревание эпоксиенонов **1, 2** с полуторакартным избытком диазоацетона в диоксане или бензоле в течение 8 суток при температуре 60–65°C приводит к образованию смеси 4 изомерных 4-арил-3(5)-ацетил-5(3)-(2-метил-2,3-эпоксипропанонил)-2-пиразолинов **3–10** с выходами 2–4% и продуктов их внутримолекулярного окислительно-восстановительного диспропорционирования – 4-арил-3(5)-ацетил-5(3)-(3-гидрокси-2-метилпропионил)-1*H*-пиразолов **11, 12** с выходами 76–80%.

На примере реакции эпоксиенона **1** с диазоацетоном в серии опытов была выбрана оптимальная методика осуществления реакции, при которой сводится к минимуму образование продуктов деструкции и смолообразных веществ. Как оказалось, глубина превращения исходного эпоксиенона **1** возрастает одновременно с выходом продукта перегруппировки **11** при использовании избытка диазоацетона не более 2 моль и увеличении продолжительности опыта до 8 суток. Повышение температуры реакции до 80–90°C приводит к разложению диазоацетона, о чем можно судить по значительному увеличению давления в ампуле вследствие термической деструкции диазоацетона и низкой степени конверсии исходного енона.

Пиразолины **3–10** выделены хроматографически в виде диастереомерных смесей, их соотношение вычислено из спектров ^1H ЯМР реакционных смесей с учетом интегральных интенсивностей протонов пиразолинового кольца. Строение соединений **3–10** подтверждено данными ИК- и ^1H ЯМР-спектроскопии. В ИК-спектрах соединений **3–10** наблюдаются полосы валентных колебаний сопряженной и не сопряженной карбонильных групп при 1670 и 1710 cm^{-1} соответственно и валентных колебаний N–H связи при 3390–3400 cm^{-1} . В спектрах ^1H ЯМР соединений **3–10** (таблица) имеется АВ-спиновая система протонов пиразолинового кольца в области 4.25–5.02 м. д. с константами спин-

спинового взаимодействия 3.6–5.6 Гц, характерный синглетный сигнал протонов ацетильной группы в области 2.35–2.48 м. д. и соответствующего вида сигналы протонов оксиранового кольца. Сравнение КССВ протонов пиразолинового цикла с КССВ протонов в аналогичных карбэтокси-2-пиразолинах, выделенных нами ранее [2], и литературными данными [3] позволяет сделать заключение о трансoidalном расположении протонов в пиразолиновом кольце. Образование смеси четырех ацетилзамещенных эпоксиалканоилпиразолинов **3–10** обусловлено возможной трансформацией первоначально образующихся 1-пиразолинов в 2-пиразолины за счет миграции протона из α -положения соседнего с эпоксиалканоильной или альтернативного положения соседнего с ацетильной группами, что приводит к смеси двух пар таутомерных пиразолинов, диастереомеры каждой из которых отличаются конфигурацией хирального центра оксиранового кольца. Очевидно, что ароматизация пиразолинового цикла этих соединений в соответствующие пиразолы приведет к потере их стереохимического различия, что подтверждается хроматографическим выделением из реакционной смеси эпоксиенона **1** с диазоацетоном только одного 3(5)-ацетил-5(3)-(2-метил-2,3-эпоксипропионил)-4-фенилпиразола **13**.

Таблица

Данные спектров ^1H ЯМР соединений **3–10, 13**

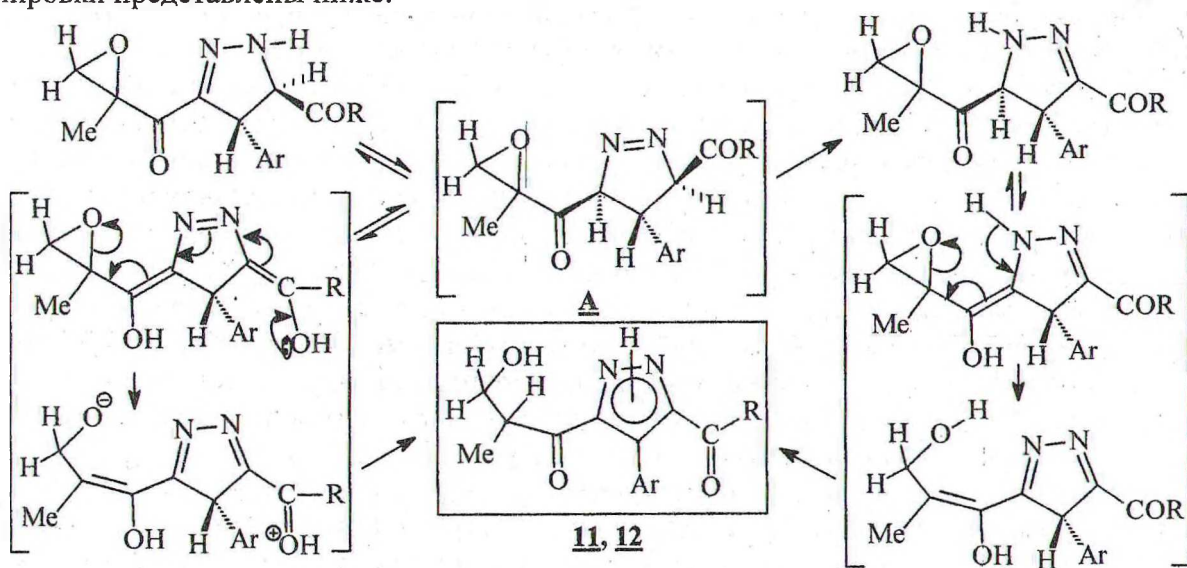
№ соединения	Химические сдвиги, δ , м. д.				КССВ, J, Гц	
	COMe	Протоны эпоксидного цикла	Me	Протоны пиразолинового цикла	Протоны эпоксидного цикла	Протоны пиразолинового цикла
3	2.35	2.78	3.10	1.57	4.37; 4.73	4.5
4	2.39	2.78	3.30	1.58	4.29; 4.51	4.5
5	2.45	2.98	3.20	1.38	4.44; 4.92	4.9
6	2.48	2.98	3.22	1.35	4.25; 5.00	4.9
7	2.35	2.79	3.10	1.57	4.40; 4.75	4.5
8	2.39	2.79	3.30	1.58	4.31; 4.53	4.5
9	2.45	2.98	3.21	1.36	4.49; 4.94	4.9
10	2.48	2.98	3.23	1.36	4.27; 5.02	4.9
13	2.49	2.89	3.52	1.25	—	5.6

Анализ данных ИК-, ^1H ЯМР- и масс-спектров соединений **11, 12** однозначно указывает на протекание внутримолекулярного окислительно-восстановительного диспропорционирования первичных аддуктов 1,3-диполярного циклоприсоединения диазоацетона к ненасыщенным эпоксиенонам **1, 2**. Так, в ИК-спектрах соединений **11, 12** интенсивная уширенная полоса поглощения двух C=O групп расположена в области 1670–1675 см^{-1} , валентные колебания N-H связи наблюдаются в области 3130–3150 см^{-1} , полоса валентных колебаний гидроксильной группы расположена в области 3430–3500 см^{-1} . В спектрах ^1H ЯМР соединений **11, 12** отсутствует АВ-спиновая система сигналов геминальных протонов оксиранового цикла в области 2.78–3.30 м. д., характерная для эпоксикетонов **1–10**. Сигналы протонов метильной группы проявляются в виде дублета с КССВ 7.0 Гц. Присутствие в слабом поле в спектре ^1H ЯМР системы ABCX₃ связанных протонов, в которых ABC-часть проявляется в виде двух дублет дублетов с КССВ J = 4.1, 7.2 и 11.0 Гц и мультиплета, подтверждает восстановительное раскрытие оксиранового цикла. Заметное уширение всех сигналов в спектре ^1H ЯМР высокого разрешения соединений **11, 12** может быть обусловлено наличием обменных процессов

[4], происходящих при таутомерии (кето-енольной и кето-1*H*-пиразол-енол-3*H*-пиразольной, представляющей частный случай кетогидразон-азоенольной таутомерии [5]), существованию которой содействуют наличие подвижных α -водородных атомов ацильных групп и H-N пиразольного цикла.

Характерной особенностью масс-спектра β -гидроксиалканоилпиразола **11** является отсутствие пика молекулярного иона, что обусловлено легкостью протекания ретро-альдольной фрагментации, диагностируемой по наличию в спектре пика ион-радикала с m/z 242. Отметим также, что максимальная часть ионного тока приходится на стабильный ацетильный катион. Основными направлениями фрагментации молекулярного иона являются отщепление алканоильной и ацетильной групп и α -фрагментация алканоильной группы.

При взаимодействии эпоксиенонов **1**, **2** с диазоацетоном β -гидроксиалканоилпиразолы **11**, **12** являются, в отличие от реакции с диазоуксусным эфиром, основными продуктами, что свидетельствует о легкости протекания внутримолекулярного окислительно-восстановительного диспропорционирования и подтверждает тем самым участие в данном процессе енольных форм, легкость образования которых, по-видимому, возрастает при переходе от 3-эпоксиалканоил-5-карбалтоксид-2-пиразолинов к 3-эпоксиалканоил-5-ацетил-2-пиразолинам. Возможные варианты механизма перегруппировки представлены ниже.



Таким образом, полученные экспериментальные данные согласуются с предложенным ранее механизмом окислительно-восстановительной перегруппировки эпоксипропионилпиразолинов и указывают на то, что необходимым условием ее протекания является возможность стабилизации первичного 1-пиразолина путем миграции протона не только из α -положения эпоксиалканоильной группы. Такая стабилизация 1-пиразолинов реализуется при альтернативном сдвиге протона от этоксикарбонильной или ацетильной группы, что обуславливает легкость протекания внутримолекулярной перегруппировки для 5-карбалтоксид- и 5-ацетилзамещенных 2-пиразолинов, в то время как для 5-незамещенных или 5-метилзамещенных аналогов, полученных в реакции эпоксиенонов **1**, **2** с диазометаном и диазоэтаном, не было обнаружено даже следовых количеств подобных продуктов, поскольку в этих соединениях возможен только один

вариант сдвига кратной связи в пиразолиновом кольце с образованием π - π -сопряженной системы.

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 , ацетоне- D_6 , получены на спектрометрах Tesla BS 567A (100 МГц) и Bruker Avance-400 (400 МГц), внутренний эталон – гексаметилдисилоксан (ГМДС). Масс-спектрометрические данные получены на приборе Shimadzu QP-5000 (энергия ионизирующих электронов 70 эВ), ИК-спектры – 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 соединений осуществлялся методом ТСХ на пластинках «Silufol», «Kieselgel 60 F_{254} ». Исходные ненасыщенные эпоксикетоны **1–4** получены по методике [7] конденсацией соответствующих ацилоксиранов и ароматических альдегидов в метаноле в присутствии 15%-ного метанольного раствора едкого натра. Синтез диазоацетона осуществляли по стандартной методике [8].

4-Арил-5-ацетил-3-(2-метил-2,3-эпоксиалканоил)-4,5-дигидро-1*H*-пиразолы **3, 4, 7, 8**, 4-арил-3-ацетил-5-(2-метил-2,3-эпоксиалканоил)-4,5-дигидро-1*H*-пиразолы **5, 6, 9, 10**, 4-арил-3(5)-ацетил-5(3)-(3-гидрокси-2-метилпропионил)-1*H*-пиразолы **11, 12**, 3(5)-ацетил-5(3)-(2-метил-2,3-эпоксипропионил)-4-фенил-1*H*-пиразол **13**.

В ампулу помещают 0.01 моль эпоксиенонов **1, 2**, 0.017 моль диазоацетона и прибавляют 10 мл диоксана, запаивают ампулу и нагревают в течение 8 суток при температуре 60–65°C. За ходом реакции следят с помощью ТСХ (периодически вскрывая и опять запаивая ампулу). После исчезновения исходного енона реакционную смесь переносят в круглодонную колбу и упаривают диоксан. Остатки после упаривания подвергают хроматографическому разделению на колонке с силикагелем (элюент – линейный градиент эфир/петролейный эфир). Пиразолины **3–10** выделены в виде диастереомерных смесей, отнесение сигналов индивидуальных изомеров производилось из спектров ^1H ЯМР фракций, содержащих различные количества изомерных пиразолинов. Соединения **11, 12** кристаллизуются из диэтилового эфира. Пиразол **13** выделен хроматографически из реакционной смеси эпоксиенона **1** с диазоацетоном.

Спектр ^1H ЯМР пиразола **11** (CDCl_3 , ГМДС) δ , м.д., (J, Гц): 1.16 (3H, д, J=7.0, Me), 2.15 (3H, с, COMe), 2.68 (1H, уш. с, OH), 3.60–3.70 (1H, м, CHMe), 3.72 (1H, дд, J=4.1, 11.0, CHNOH), 3.85 (1H, дд, J=7.2, 11.0, CHNOH), 7.30–7.35 (2H, м, Ph), 7.44–7.48 (3H, м, Ph), 12.2 (1H, уш. с, H_{енольный}).

ЛИТЕРАТУРА

1. Михаленок С.Г., Кузьменок Н.М., Звонок 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. Т. 2. – М.: Иридиум-пресс, 2001. – С. 207.
2. Синтез эпокси- и гидроксильных пиразолинов и исследование их аниотропных превращений: Отчет о НИР (промежуточный) / Бел. гос. технол. ун-т: Рук. Н.М. Кузьменок. – № ГР 20011609. – Минск, 2001.
3. Bastide J., Henri-Rousseau O., Aspart-Pascot L. Cycloaddition des diazoalcanes sur les alcenes et alcyne disubstitues // Tetrahedron. – 1974. – Vol. 30. – № 18. – P. 3355–3363.

4. Ионин Б.И., Ершов Б.А., Кольцов А.И. ЯМР-спектроскопия в органической химии.—Л.: Химия, 1983.
5. Китаев Ю.П., Бузыкин Б.И. Гидразоны.—М.: Наука, 1974.
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 α,β -эпоксикетонов // ЖОрХ. — 1971. — Т. 7.— Вып. 1. — С. 73–76.
8. Органикум. Практикум по органической химии: В 2 т. / Пер. с нем. В.М. Потапов, С.В. Пономарева. Т. 2. — М.: Мир, 1979. — С. 252.

УДК 547.722

С.Г. Михаленок, ассистент

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ БЕНЗО- И АЦЕТОНИТРИЛОКСИДОВ С 2-МЕТИЛ-5-ФЕНИЛ-1,2-ЭПОКСИПЕНТ-4-ЕН-3-ОНОМ

Using 1D ^1H high resolution NMR spectroscopy the regio- and stereoselectivity of the cycloaddition reaction of unsaturated epoxy ketone with benzo- and acetonitrile oxides to has been estimated.

1,3-Диполярное циклоприсоединение нитрилоксидов по активированной кратной связи, ведущее к изоксазолинам, зарекомендовало себя как удачный синтетический прием для получения ключевых интермедиатов ряда природных веществ и биологически активных соединений [1–3].

В литературе имеются примеры присоединения нитрилоксидов к енонам с образованием как 5-ацил-, так и региоизомерных им 4-ацилизоксазолинов-2 [4–8].

Ранее нами было показано, что циклоприсоединение ацето- и пропионитрилоксидов по $\text{C}=\text{C}$ и $\text{C}=\text{O}$ связям 5-арил-2-метил-1,2-эпоксипент-4-ен-3-онов приводит к смеси моно- и бис-аддуктов [9].

В продолжение исследования 1,3-диполярного циклоприсоединения азотсодержащих диполей к ненасыщенным эпоксикетонам в данной работе приведены результаты изучения реакции бензо- и ацетонитрилоксидов с 2-метил-5-фенил-1,2-эпоксипент-4-ен-3-оном **1**. Синтез бензонитрилоксида осуществляли *in situ* при действии на хлорангидрид фенилгидроксамовой кислоты эквимольного количества триэтиламина в бензоле. Хлорангидрид, в свою очередь, был получен прямым хлорированием бензальдоксима и выделен в качестве индивидуального соединения. Установлено, что циклоприсоединение бензонитрилоксида к эпоксиенону **1** в бензоле приводит к смеси четырех изомерных изоксазолинов-2, два из которых — 4-(2-метил-2,3-эпоксипропионил)-3,5-дифенил-4,5-дигидроизооксазолы **2**, **3** образованы при присоединении 1,3-диполя с ориентацией его кислородного атома к β -углеродному атому еноновой системы, в то время как два другие 5-(2-метил-2,3-эпоксипропионил)-3,4-дифенил-4,5-дигидроизоксазолы **4**, **5** являются их региоизомерами. Региоизомерные пары **2**, **3** и **4**, **5** представляют собой смеси диастереомеров, отличающихся конфигурацией центра хиральности оксиранового цикла, при этом соединения **4** было кристаллизовано в индивидуальном виде, а соединения **2**, **3**, **5** разделены хроматографически и содержат примеси близких по хроматографической подвижности изомеров, а именно: **2** с примесью