

Т. А. Ковальчук, Н. М. Кузьменок, А. М. Звонок

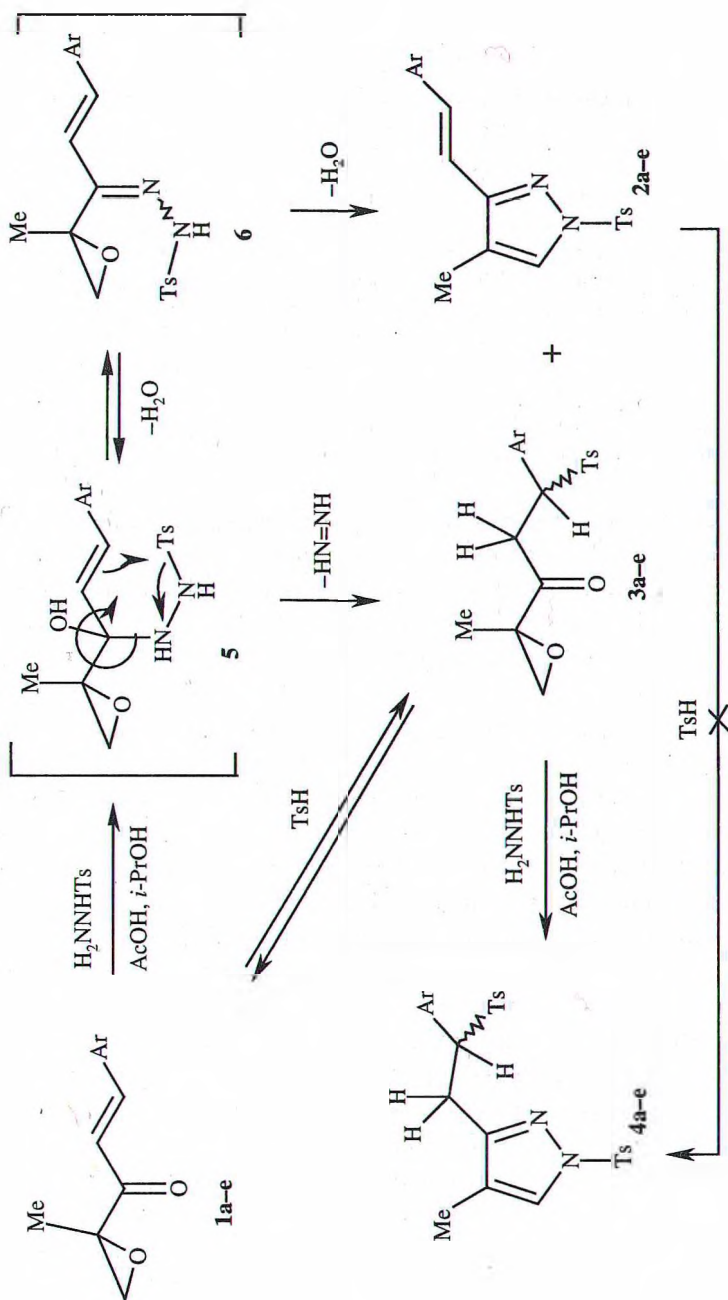
РЕАКЦИЯ
3-АРИЛ-1-(2-МЕТИЛОКСИРАН-2-ИЛ)ПРОП-2-ЕН-1-ОНОВ
С ТОЗИЛГИДРАЗИНОМ

Установлено, что реакция 3-арил-1-(2-метилоксиран-2-ил)проп-2-ен-1-онов с тозилгидразином приводит к 3-[(*E*)-2-арилвинил]-4-метил-1-тозил-1Н-пиразолам и 1-(2-метилоксиран-2-ил)-3-арил-3-тозилпропан-1-онам, причем последние образуются вследствие перегруппировки промежуточных гидразиноспиртов и (или) присоединения *n*-толуолсульфиновой кислоты в процессе восстановительной деструкции тозилгидразина. Показано, что взаимодействие 1-(2-метилоксиран-2-ил)-3-арил-3-тозилпропан-1-онов с избытком тозилгидразина приводит к 3-(2-арил-2-тозилэтил)-4-метил-1-тозил-1Н-пиразолам.

Ключевые слова: гидразон, α,β -ненасыщенный эпоксикетон, пиразол, тозилгидразин, β -тозилкетон, *n*-толуолсульфиновая кислота.

Реакция α,β -ненасыщенных эпоксикетонов с гидразином, как было показано ранее [1], включает атаку азотсодержащего нуклеофила по еноновой системе субстрата с последующим диспропорционированием промежуточных 3-оксиранил-4,5-дигидро-1Н-пиразолов в 3- β -гидроксиалканол-1Н-пиразолы. В то же время, введение в реакцию фенилзамещенного гидразина в этих же условиях приводит к 1-фенил-3-стирил-1Н-пиразолам, образующимся вследствие циклизации промежуточных гидразонов по оксирановому циклу [2]. В продолжение этих исследований и с целью синтеза 1-тозилзамещенных пиразолов в данной работе изучена реакция ряда ненасыщенных эпоксикетонов с тозилгидразином. Арилзамещенные пиразолы представляют интерес в качестве специфических лигандов каннабиноидных рецепторов и интенсивно изучаются как потенциальные препараты для борьбы с алкоголизмом и наркоманией [3–5].

Установлено, что взаимодействие 3-арил-1-(2-метилоксиран-2-ил)проп-2-ен-1-онов **1a–e** с тозилгидразином при кипячении в изопропиловом спирте в течение 3–6 ч в присутствии уксусной кислоты приводит к образованию в качестве основных продуктов 3-[(*E*)-2-арилвинил]-4-метил-1-тозил-1Н-пиразолов **2a–e** и 1-(2-метилоксиран-2-ил)-3-арил-3-тозилпропан-1-онов **3a–e** с суммарным выходом 52–68% (таблица). Тозилкетоны **3a–e** образуются в виде двух диастереомеров, различающихся относительной конфигурацией центров хиральности, в равном отношении. Исходные еноны фиксируются в реакционной смеси при контроле с помощью ТСХ независимо от продолжительности реакции, при этом увеличение времени или температуры нагревания не приводят к их исчезновению, а вызывают заметное образование продуктов осмоления. При использовании 1.4–1.5-кратного избытка тозилгидразина в реакции с моноэпоксидами **1a–e** кроме главных продуктов наблюдается образование с выходами до 21% 3-(2-арил-2-тозилэтил)-4-метил-1-тозил-1Н-пиразолов **4a–e**.



a Ar = Ph, b Ar = 4-ClC₆H₄, c Ar = 4-BrC₆H₄, d Ar = 4-MeOC₆H₄, e Ar = 2-PhCH₂OC₆H₄

Строение синтезированных веществ доказано на основании данных элементного анализа, ИК и ЯМР ^1H спектроскопии (таблица) и встречным синтезом соединения **3a** реакцией монооксида **1a** с *n*-толуолсульфиновой кислотой.

В ИК спектрах соединений **2a–e** в отличие от исходных енонов отсутствуют полосы поглощения карбонильной группы при 1680 см^{-1} . Характерной особенностью спектров ЯМР ^1H стирилпиразолов **2a–e** является наличие дублетного сигнала протонов метильной группы пиразольного цикла при 2.05–2.17 м. д. с КССВ $J = 1.0\text{ Гц}$ и связанного с ним квартета в области 7.80–7.85 м. д., соответствующего сигналам протонов С(5)–Н азольного кольца. Сигналы вицинальных протонов при кратной связи наблюдаются в слабом поле в виде АВ-спиновой системы с КССВ $J_{\text{ав}} = 16.6\text{ Гц}$. Присутствие тозильного фрагмента в соединениях **2a–e**, а также в одновременно образующихся тозилкетонах **3a–e**, подтверждается наличием в ИК спектрах этих соединений полос поглощения симметричных и асимметричных валентных колебаний связей $\text{S}=\text{O}$ сульфонильной группы при 1195–1140 и 1375–1300 см^{-1} [6] и данными спектров ЯМР ^1H , в которых синглетные сигналы в области 2.4 м. д. и АВ-спиновая система протонов с КССВ $J_{\text{ав}} = 8.3\text{ Гц}$ в слабом поле соответствуют поглощению протонов группы CH_3 и *n*-замещенного ароматического ядра. В масс-спектре стирилпиразола **2a** присутствует пик молекулярного иона с m/z 338, малая интенсивность которого обусловлена легкостью элиминирования тозильной группы с образованием пика осколочного иона с m/z 183, на который приходится основная часть ионного тока.

В ИК спектрах продуктов **3a–e** полосы валентных колебаний связи $\text{S}=\text{O}$ карбонильной группы проявляются в виде полос поглощения в области 1704–1708 см^{-1} . Строение β -тозилкетонов **3a–e** подтверждается также присутствием в спектрах ЯМР ^1H этих соединений АВХ-спиновой системы связанных протонов в виде трех групп дублет дублетов с КССВ $J_{\text{ав}} = 18.2\text{--}18.4$, $J_{\text{ах}} = 7.6\text{--}9.7$, $J_{\text{вх}} = 4.1\text{--}5.9\text{ Гц}$ в области 3.0–4.9 м. д., а также сохранением А'В'-спиновой системы сигналов геминальных протонов оксиранового цикла в области 2.7–3.3 м. д. с $J_{\text{А'В'}} = 4.9\text{ Гц}$.

В ИК спектрах соединений **4a–e** полосы поглощения симметричных и асимметричных валентных колебаний связей $\text{S}=\text{O}$ проявляются при 1386–1373 и 1178 см^{-1} , что соответствует тозильному заместителю пиразольного кольца, и при 1311–1302 и 1145–1142 см^{-1} , соответствующих тозильному фрагменту алифатической части. В спектрах ЯМР ^1H этих соединений сохраняется описанная выше АВХ-спиновая система протонов β -арил- β -тозилэтильного фрагмента и присутствует А' $_3$ Х'-спиновая система протонов метилзамещенного пиразольного кольца.

Пиразолы **2a–e** и β -тозилкетоны **3a–e** образуются, вероятно, через промежуточные аддукты **5**, которые являются результатом нуклеофильного присоединения реагента по карбонильной группе исходных енонов. Последующая трансформация аддуктов **5** в гидразоны **6** и внутримолекулярная циклизация последних с участием оксиранового кольца ведут к пиразолам **2a–e**. Одновременно промежуточные гидразиноспирты **5** в условиях реакции могут разлагаться с выделением диимида, сдвигом тозильной группы к β -атому углерода и образованием β -тозилкетонов **3a–e**.

Это направление реакции в случае *n*-метоксизамещенного енона **1d** является преобладающим. Подобное превращение характерно для ненасыщенных гидразонов и может реализоваться через шестицентровое циклическое переходное состояние путем согласованного переноса электронов [7]. Промежуточные гидразиноспирты **5** и гидразоны **6** не были выделены в индивидуальном виде, однако регистрация сигналов протонов метильных групп при 1.76 и 1.91 м. д. в спектрах ЯМР реакционной смеси енона **1a** с тозилгидразином после 2 ч кипячения, исчезающих после 5 ч кипячения при одновременном увеличении сигналов протонов метильных групп пиразола **2a** и β-тозилкетонов **3a** может свидетельствовать в пользу

Таблица 1

Характеристики синтезированных соединений

Соединение*	Брутто-формула	Найдено, %			Т. пл., °С	Выход, % **
		Вычислено, %				
		С	Н	N		
2a	C ₁₉ H ₁₈ N ₂ O ₂ S	<u>67.32</u>	<u>5.44</u>	<u>8.19</u>	151–152	53
		67.43	5.36	8.28		
2b	C ₁₉ H ₁₇ ClN ₂ O ₂ S	<u>61.01</u>	<u>4.73</u>	<u>7.36</u>	120–121	39
		61.20	4.60	7.51		
2c	C ₁₉ H ₁₇ BrN ₂ O ₂ S	<u>54.74</u>	<u>4.24</u>	<u>6.47</u>	140–141	41
		54.68	4.11	6.71		
2d	C ₂₀ H ₂₀ N ₂ O ₃ S	<u>65.08</u>	<u>5.64</u>	<u>7.43</u>	105–107	10
		65.20	5.47	7.60		
2e	C ₂₆ H ₂₄ N ₂ O ₃ S	<u>70.16</u>	<u>5.59</u>	<u>6.56</u>	136–138	37
		70.25	5.44	6.30		
3a	C ₁₉ H ₂₀ O ₄ S	<u>66.13</u>	<u>5.98</u>		139–143	15
		66.26	5.85			
3b	C ₁₉ H ₁₉ ClO ₄ S	<u>60.15</u>	<u>5.26</u>		158–160	18
		60.23	5.05			
3c	C ₁₉ H ₁₉ BrO ₄ S	<u>53.74</u>	<u>4.37</u>		157–162	24
		53.91	4.52			
3d	C ₂₀ H ₂₂ O ₅ S	<u>64.04</u>	<u>6.12</u>		130–133	42
		64.15	5.92			
3e	C ₂₆ H ₂₆ O ₅ S	<u>69.28</u>	<u>5.98</u>		Масло	30
		69.31	5.82			
4a	C ₂₆ H ₂₆ N ₂ O ₄ S ₂	<u>63.01</u>	<u>5.51</u>	<u>5.36</u>	180–183	10
		63.14	5.30	5.66		
4b	C ₂₆ H ₂₅ ClN ₂ O ₄ S ₂	<u>59.31</u>	<u>4.94</u>	<u>5.00</u>	155–157	7
		59.02	4.76	5.29		
4c	C ₂₆ H ₂₅ BrN ₂ O ₄ S ₂	<u>54.32</u>	<u>4.56</u>	<u>5.28</u>	Масло	21
		54.45	4.39	4.88		
4d	C ₂₇ H ₂₈ N ₂ O ₅ S ₂	<u>61.59</u>	<u>5.49</u>	<u>5.03</u>	Масло	2
		61.81	5.38	5.34		
4e	C ₃₃ H ₃₂ N ₂ O ₅ S ₂	<u>65.73</u>	<u>5.16</u>	<u>4.52</u>	185–189	4
		65.98	5.37	4.66		

* Соединения **3a–d** выделены в виде смеси диастереомеров.

** Выход соединений **2e**, **3c,e** и **4a,c–e** определен по спектру ЯМР ¹H реакционной смеси.

образования этих интермедиатов. Образование соединений **3a–e** возможно также путем нуклеофильного присоединения к енонам **1a–e** *n*-толуолсульфиновой кислоты, появление которой зафиксировано нами в отдельном эксперименте при нагревании тозилгидразина в изопропиловом спирте в присутствии уксусной кислоты, хотя, согласно литературным данным, в спиртах этот процесс становится заметным только при температуре более 100 °С [8].

В присутствии избытка тозилгидразина образующиеся β-тозилкетоны реагируют далее с участием эпоксикетонного фрагмента, что ведет к аддуктам **4a–e**. Данный факт подтверждается выделением пиразола **4a** при нагревании соединения **3a** с тозилгидразином, в то время как пиразол **2a** не подвергается изменениям в аналогичных условиях. Учитывая возможность образования *n*-толуолсульфиновой кислоты в процессе термического разложения тозилгидразина, был проанализирован альтернативный путь образования пиразолов **4a–e** присоединением *n*-толуолсульфиновой кислоты по кратной связи стирилпиразолов **2a–e** при их совместном нагревании. Отрицательный результат этого эксперимента свидетельствует, что предшественниками β-арил-β-тозилэтилпиразолов **4a–e** являются β-тозилэпоксикетоны **3a–e**.

Таким образом, реакция 2-метил-2-циннамоилоксиранов с тозилгидразином в отличие от реакции с фенилгидразином осложняется конкурентным процессом образования β-тозилэпоксикетонов вследствие разложения промежуточных гидразиноспиртов и присоединения *n*-толуолсульфиновой кислоты.

Т а б л и ц а 2

ИК спектры соединений 2–4

Соединение	ν , см ⁻¹	Соединение	ν , см ⁻¹
2a	1594 (аром.), 1373 (S=O), 1191 (S=O), 965 (=CH)	3c	1715 (C=O), 1596 (аром.), 1304 (S=O), 1146 (S=O)
2b	1594 (аром.), 1374 (S=O), 1191 (S=O), 967 (=CH)	3d	1710 (C=O), 1611 (аром.), 1312 (S=O), 1147 (S=O)
2c	1594 (аром.), 1375 (S=O), 1192 (S=O), 967 (=CH)	4a	1596 (аром.), 1378 (S=O _{пир.}), 1301 (S=O), 1192 (S=O _{пир.}), 1141 (S=O)
2d	1605 (аром.), 1372 (S=O), 1174 (S=O), 963 (=CH)	4b	1596 (аром.), 1386 (S=O _{пир.}), 1303 (S=O), 1178 (S=O _{пир.}), 1142 (S=O)
2e	1595 (аром.), 1374 (S=O), 1192 (S=O), 972 (=CH)	4c	1596 (аром.), 1386 (S=O _{пир.}), 1302 (S=O), 1178 (S=O _{пир.}), 1143 (S=O)
3a	1708 (C=O), 1596 (аром.), 1315 (S=O), 1145 (S=O)	4e	1597 (аром.), 1373 (S=O _{пир.}), 1311 (S=O), 1188 (S=O _{пир.}), 1145 (S=O)
3b	1714 (C=O), 1596 (аром.), 1306 (S=O), 1145 (S=O)		

Спектры ЯМР ^1H соединений 2-4

Соединение*	Химические сдвиги, δ , м. д. (J , Гц)
1	2
2а	2.17 (3H, д, $J = 1.0$, CH_3); 2.40 (3H, с, CH_3); 6.98 (1H, д, $J = 16.6$, $\text{CH}=\text{}$); 7.29 (1H, д, $J = 16.6$, $\text{CH}=\text{}$); 7.81 (1H, уш. с, H-5); 7.26-7.91 (9H, м, аром.)
2б	2.17 (3H, д, $J = 1.0$, CH_3); 2.30 (3H, с, CH_3); 6.90 (1H, д, $J = 16.6$, $\text{CH}=\text{}$); 7.00-7.40 (7H, м, аром., $\text{CH}=\text{}$); 7.81 (1H, уш. с, H-5); 7.88 (2H, д, $J = 8.3$, C_6H_4)
2с	2.11 (3H, д, $J = 1.0$, CH_3); 2.34 (3H, с, CH_3); 6.85 (1H, д, $J = 16.6$, $\text{CH}=\text{}$); 7.20 (1H, д, $J = 16.6$, $\text{CH}=\text{}$); 7.15-7.40 (6H, м, аром.); 7.77 (1H, уш. с, H-5); 7.83 (2H, д, $J = 8.3$, C_6H_4)
2д	2.16 (3H, д, $J = 1.0$, CH_3); 2.39 (3H, с, CH_3); 2.81 (3H, с, OCH_3); 6.83 (1H, д, $J = 16.6$, $\text{CH}=\text{}$); 6.87 (2H, д, $J = 8.6$, $\text{C}_6\text{H}_4\text{-OCH}_3$); 7.21 (2H, д, $J = 8.5$, $\text{C}_6\text{H}_4\text{-CH}_3$); 7.41 (2H, д, $J = 8.6$, $\text{C}_6\text{H}_4\text{-OCH}_3$); 7.80 (1H, уш. с, H-5); 7.87 (2H, д, $J = 8.5$, $\text{C}_6\text{H}_4\text{-CH}_3$)
2е	2.07 (3H, д, $J = 1.0$, CH_3); 2.39 (3H, с, CH_3); 5.11 (2H, с, CH_2); 6.94 (1H, д, $J = 8.1$, C_6H_4); 6.96 (1H, т, $J = 7.6$, C_6H_5); 7.10 (1H, д, $J = 16.9$, $\text{CH}=\text{}$); 7.22 (1H, м, C_6H_4); 7.27 (2H, д, $J = 8.3$, C_6H_4); 7.29-7.40 (3H, м, аром.); 7.43 (2H, м, C_6H_5); 7.54 (1H, м, C_6H_4); 7.61 (1H, д, $J = 16.9$, $\text{CH}=\text{}$); 7.78 (1H, уш. с, H-5); 7.86 (2H, д, $J = 8.3$, C_6H_4)
3а	1.41 (3H, с, CH_3); 2.38 (3H, с, CH_3); 2.91 (1H, д, $J = 4.9$, $\text{CH}_2\text{-O}$); 3.16 (1H, д, д, $J = 7.7$, $J = 18.2$, $\text{CH}_2\text{-CH}$); 3.22 (1H, д, $J = 4.9$, $\text{CH}_2\text{-O}$); 3.46 (1H, д, д, $J = 5.9$, $J = 18.2$, $\text{CH}_2\text{-CH}$); 4.74 (1H, д, д, $J = 5.9$, $J = 7.7$, CH-CH_2); 7.06 (2H, д, $J = 8.5$, C_6H_4); 7.32 (2H, д, $J = 8.5$, C_6H_4); 7.13-7.30 (5H, м, аром.) 1.40 (3H, с, CH_3); 2.38 (3H, с, CH_3); 2.77 (1H, д, $J = 4.9$, $\text{CH}_2\text{-O}$); 2.79 (1H, д, $J = 4.9$, $\text{CH}_2\text{-O}$); 3.13 (1H, д, д, $J = 9.7$, $J = 18.2$, $\text{CH}_2\text{-CH}$); 3.44 (1H, д, д, $J = 4.1$, $J = 18.2$, $\text{CH}_2\text{-CH}$); 4.68 (1H, д, д, $J = 4.1$, $J = 9.7$, CH-CH_2); 7.10 (2H, д, $J = 8.5$, C_6H_4); 7.30 (2H, д, $J = 8.5$, C_6H_4); 7.15-7.30 (5H, м, аром.)
3б	1.41 (3H, с, CH_3); 2.40 (3H, с, CH_3); 2.91 (1H, д, $J = 4.9$, $\text{CH}_2\text{-O}$); 3.12 (1H, д, д, $J = 8.1$, $J = 18.1$, $\text{CH}_2\text{-CH}$); 3.20 (1H, д, $J = 4.9$, $\text{CH}_2\text{-O}$); 3.41 (1H, д, д, $J = 5.6$, $J = 18.1$, $\text{CH}_2\text{-CH}$); 4.68 (1H, д, д, $J = 5.6$, $J = 8.1$, CH-CH_2); 7.03 (2H, д, $J = 8.6$, C_6H_4); 7.36 (2H, д, $J = 8.6$, C_6H_4); 7.15-7.25 (5H, м, аром.) 1.41 (3H, с, CH_3); 2.40 (3H, с, CH_3); 2.77 (1H, д, $J = 4.9$, $\text{CH}_2\text{-O}$); 2.79 (1H, д, $J = 4.9$, $\text{CH}_2\text{-O}$); 3.05 (1H, д, д, $J = 9.8$, $J = 18.1$, $\text{CH}_2\text{-CH}$); 3.43 (1H, д, д, $J = 4.4$, $J = 18.1$, $\text{CH}_2\text{-CH}$); 4.63 (1H, д, д, $J = 4.4$, $J = 9.8$, CH-CH_2); 7.10 (2H, д, $J = 8.6$, C_6H_4); 7.45 (2H, д, $J = 8.6$, C_6H_4); 7.15-7.25 (5H, м, аром.)
3с	1.41 (3H, с, CH_3); 2.40 (3H, с, CH_3); 2.92 (1H, д, $J = 4.9$, $\text{CH}_2\text{-O}$); 3.13 (1H, д, д, $J = 7.8$, $J = 18.1$, $\text{CH}_2\text{-CH}$); 3.21 (1H, д, $J = 4.9$, $\text{CH}_2\text{-O}$); 3.42 (1H, д, д, $J = 5.6$, $J = 18.1$, $\text{CH}_2\text{-CH}$); 4.69 (1H, д, д, $J = 5.6$, $J = 7.8$, CH-CH_2); 7.0 (2H, д, $J = 8.5$, C_6H_4); 7.35 (2H, д, $J = 8.5$, C_6H_4); 7.17-7.22 (5H, м, аром.) 1.41 (3H, с, CH_3); 2.40 (3H, с, CH_3); 2.78 (1H, д, $J = 4.9$, $\text{CH}_2\text{-O}$); 2.80 (1H, д, $J = 4.9$, $\text{CH}_2\text{-O}$); 3.07 (1H, д, д, $J = 10.0$, $J = 18.1$, $\text{CH}_2\text{-CH}$); 3.43 (1H, д, д, $J = 4.2$, $J = 18.1$, $\text{CH}_2\text{-CH}$); 4.65 (1H, д, д, $J = 4.2$, $J = 10.0$, CH-CH_2); 7.06 (2H, д, $J = 8.5$, C_6H_4); 7.43 (2H, д, $J = 8.5$, C_6H_4); 7.18-7.23 (5H, м, аром.)

1	2
3d	<p>1.41 (3H, с, CH₃); 2.38 (3H, с, CH₃); 2.91 (1H, д, $J = 4.9$, CH₂-); 3.13 (1H, д, д, $J = 7.7$, $J = 18.2$, CH₂-CH); 3.21 (1H, д, $J = 4.9$, CH₂-); 3.40 (1H, д, д, $J = 5.9$, $J = 18.2$, CH₂-CH); 3.76 (3H, с, OCH₃); 4.68 (1H, д, д, $J = 5.9$, $J = 7.7$, CH-CH₂); 6.73 (2H, д, $J = 8.6$, C₆H₄-OCH₃); 6.98 (2H, д, $J = 8.6$, C₆H₄-OCH₃); 7.17 (2H, д, $J = 8.5$, C₆H₄); 7.34 (2H, д, $J = 8.5$, C₆H₄)</p> <p>1.40 (3H, с, CH₃); 2.38 (3H, с, CH₃); 2.76 (1H, д, $J = 4.9$, CH₂-); 2.79 (1H, д, $J = 4.9$, CH₂-); 3.09 (1H, д, д, $J = 9.7$, $J = 17.9$, CH₂-CH); 3.38 (1H, д, д, $J = 4.1$, $J = 17.9$, CH₂-CH); 3.75 (3H, с, OCH₃); 4.64 (1H, д, д, $J = 4.1$, $J = 9.7$, CH-CH₂); 6.75 (2H, д, $J = 8.6$, C₆H₄-OCH₃); 7.04 (2H, д, $J = 8.6$, C₆H₄-OCH₃); 7.19 (2H, д, $J = 8.5$, C₆H₄); 7.42 (2H, д, $J = 8.5$, C₆H₄)</p>
3e	<p>1.42 (3H, с, CH₃); 2.34 (3H, с, CH₃); 2.77 (1H, д, $J = 4.9$, CH₂-); 2.84 (1H, д, $J = 4.9$, CH₂-); 3.17 (1H, д, д, $J = 7.8$, $J = 18.3$, CH₂-CH); 3.47 (1H, д, д, $J = 3.9$, $J = 18.3$, CH₂-CH); 5.10 (2H, с, O-CH₂); 5.61 (1H, д, д, $J = 3.9$, $J = 7.8$, CH-CH₂); 6.60-7.47 (13H, м, аром.)</p> <p>1.43 (3H, с, CH₃); 2.34 (3H, с, CH₃); 2.90 (1H, д, $J = 4.9$, CH₂-); 3.22 (1H, д, д, $J = 9.7$, $J = 18.3$, CH₂-CH); 3.23 (1H, д, $J = 4.9$, CH₂-); 3.50 (1H, д, д, $J = 5.9$, $J = 18.3$, CH₂-CH); 5.03 (2H, с, O-CH₂); 5.56 (1H, д, д, $J = 5.9$, $J = 9.7$, CH-CH₂); 6.60-7.47 (13H, м, аром.)</p>
4a	<p>1.86 (3H, д, $J = 1.0$, CH₃); 2.36 (3H, с, CH₃); 2.37 (3H, с, CH₃); 3.36 (1H, д, д, $J = 11.7$, $J = 15.4$, CH₂-CH); 3.59 (1H, д, д, $J = 3.9$, $J = 15.4$, CH₂-CH); 4.64 (1H, д, д, $J = 11.7$, $J = 3.9$, CH-CH₂); 7.03-7.39 (11H, м, аром.); 7.54 (2H, д, $J = 8.3$, C₆H₄); 7.56 (1H, уш. с, H-5)</p>
4b	<p>1.90 (3H, д, $J = 1.0$, CH₃); 2.40 (3H, с, CH₃); 2.41 (3H, с, CH₃); 3.32 (1H, д, д, $J = 12.0$, $J = 15.7$, CH₂-CH); 3.56 (1H, д, д, $J = 3.7$, $J = 15.7$, CH₂-CH); 4.65 (1H, д, д, $J = 3.7$, $J = 12.0$, CH-CH₂); 6.96 (2H, д, $J = 8.6$, C₆H₄); 7.00 (2H, д, $J = 8.6$, C₆H₄); 7.16 (2H, д, $J = 8.1$, C₆H₄); 7.21 (2H, д, $J = 8.3$, C₆H₄); 7.44 (2H, д, $J = 8.1$, C₆H₄); 7.50 (2H, д, $J = 8.3$, C₆H₄); 7.60 (1H, уш. с, H-5)</p>
4c	<p>1.90 (3H, д, $J = 1.0$, CH₃); 2.40 (3H, с, CH₃); 2.41 (3H, с, CH₃); 3.31 (1H, д, д, $J = 12.0$, $J = 15.7$, CH₂-CH); 3.56 (1H, д, д, $J = 3.7$, $J = 15.7$, CH₂-CH); 4.64 (1H, д, д, $J = 3.7$, $J = 12.0$, CH-CH₂); 6.91 (2H, д, $J = 8.6$, C₆H₄); 7.16 (2H, д, $J = 8.6$, C₆H₄); 7.17 (2H, д, $J = 8.1$, C₆H₄); 7.21 (2H, д, $J = 8.3$, C₆H₄); 7.44 (2H, д, $J = 8.1$, C₆H₄); 7.50 (2H, д, $J = 8.3$, C₆H₄); 7.60 (1H, уш. с, H-5)</p>
4d	<p>1.87 (3H, д, $J = 0.8$, CH₃); 2.37 (3H, с, CH₃); 2.38 (3H, с, CH₃); 3.31 (1H, д, д, $J = 12.0$, $J = 15.3$, CH₂-CH); 3.55 (1H, д, д, $J = 3.8$, $J = 15.3$, CH₂-CH); 3.73 (3H, с, OCH₃); 4.59 (1H, д, д, $J = 3.8$, $J = 12.0$, CH-CH₂); 6.57-7.55 (12H, м, аром.); 7.56 (1H, уш. кв, $J = 0.8$, H-5)</p>
4e	<p>1.88 (3H, д, $J = 1.0$, CH₃); 2.33 (3H, с, CH₃); 2.35 (3H, с, CH₃); 3.44 (1H, д, д, $J = 10.2$, $J = 15.4$, CH₂-CH); 3.63 (1H, д, д, $J = 3.9$, $J = 15.4$, CH₂-CH); 4.44 (1H, д, $J = 11.7$, CH₂-O); 4.69 (1H, д, $J = 11.7$, CH₂-O); 5.49 (1H, д, д, $J = 3.9$, $J = 10.2$, CH-CH₂); 6.54 (1H, д, $J = 8.1$, C₆H₄); 6.87 (1H, т, $J = 7.6$, C₆H₅); 7.01 (2H, д, $J = 8.3$, C₆H₄); 7.05 (2H, д, $J = 8.3$, C₆H₄); 7.13 (1H, м, C₆H₄); 7.20 (2H, м, C₆H₅); 7.30 (6H, м, аром.); 7.49 (2H, д, $J = 8.3$, C₆H₄); 7.57 (1H, уш. с, H-5)</p>

* Соединения 3a-d выделены в виде смеси диастереомеров.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Использованные в работе химические реактивы имели квалификацию "ч", "чда", "хч". Подготовка и очистка растворителей осуществлялась по традиционным методикам [9]. Спектры ЯМР ^1H получены на спектрометре Tesla BS-567A (100 МГц) и Bruker Avance-400 (400 МГц) в CDCl_3 , внутренний стандарт ГМДС (δ 0.05 м. д.). Масс-спектры получены на приборе Shimadzu QP-5000 (энергия ионизирующих электронов 70 эВ), ИК спектры – на спектрофотометре Specord IR-75 в таблетках КВг. Контроль за ходом реакции и индивидуальностью полученных соединений осуществлялся методом ТСХ на пластинках Silufol, Kieselgel 60 F_{254} . Элюент смесь диэтиловый эфир–гексан, 1 : 1–5 : 1; проявитель пары иода или 4% раствор KMnO_4 . Для выделения индивидуальных веществ методом колоночной хроматографии использовали силикагель Silicagel L 40/100. Исходные ненасыщенные эпоксикетоны **1а–е** получены по методике [10] конденсацией соответствующих ацилоксиранов и ароматических альдегидов в метаноле в присутствии 15% метанольного раствора гидроксида натрия. Физико-химические и спектральные характеристики синтезированных соединений представлены в табл. 1–3.

3[(E)-2-Арилвинил]-4-метил-1-тозил-1H-пиразолы 2а–с, 3-арил-1-(2-метилоксиран-2-ил)-3-тозилпропан-1-оны 3а–с. Растворяют 5 ммоль 3-арил-1-(2-метилоксиран-2-ил)проп-2-ен-1-она **1а–с** в 20 мл изопропилового спирта, добавляют 0.3 мл уксусной кислоты и 6.5 ммоль тозилгидразина. Реакционную смесь кипятят с обратным холодильником в течение 3–6 ч, контролируя ход реакции хроматографически, затем охлаждают и отфильтровывают пиразол **2а–с**. 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 дополнительно выделяют пиразолы **2а–с** и тозилкетоны **3а–с**. Масс-спектр стирилпиразола **2а**, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 338 $[\text{M}]^+$ (8), 183 $[\text{M}^+ - \text{Ts}]$ (100), 168 (12), 156 (38), 143 (14), 128 (28), 115 (20), 91 (45), 77 (13), 65 (31), 51 (12), 39 (18).

4-Метил-3-[(E)-2-(4-метоксифенил)винил]-1-тозил-1H-пиразол (2d), 1-(2-метилоксиран-2-ил)-3-(4-метоксифенил)-3-тозилпропан-1-он (3d). В 15 мл изопропилового спирта растворяют 0.3 г (1.38 ммоль) 1-(2-метилоксиран-2-ил)-3-(4-метоксифенил)проп-2-ен-1-она **1d**, добавляют 0.2 мл уксусной кислоты и 0.28 г (1.52 ммоль) тозилгидразина. Реакционную смесь кипятят с обратным холодильником 5 ч, затем упаривают растворитель, разбавляют остаток водой и нейтрализуют раствором соды, экстрагируют диэтиловым эфиром (3 × 5 мл). Объединенные фракции сушат над безводным Na_2SO_4 . После частичного упаривания растворителя отфильтровывают 0.1 г тозилкетона **3d**. Оставшуюся часть реакционной смеси подвергают хроматографическому разделению, как описано выше, в результате которого выделяют пиразол **2d** и дополнительно соединение **3d**.

3-[(E)-2-(2-Бензилоксифенил)винил]-4-метил-1-тозил-1H-пиразол (2e), 1-(2-метилоксиран-2-ил)-3-(4-метоксифенил)-3-тозилпропан-1-он (3e), 3-[2-(2-бензилоксифенил)-2-тозилэтил]-4-метил-1-тозил-1H-пиразол (4e). Растворяют 1 г (3.4 ммоль) 3-(4-бензилоксифенил)-1-(2-метилоксиран-2-ил)проп-2-ен-1-она **1e** в 20 мл изопропилового спирта, добавляют 0.3 мл уксусной кислоты и 0.85 г (4.6 ммоль) тозилгидразина. Реакционную смесь кипятят в течение 3 ч, после чего частично упаривают растворитель и после охлаждения выделяют 0.21 г смеси пиразолов **2e** и **4e**. Хроматографически выделяют тозилкетон **3e** и дополнительно пиразол **2e**.

Кипячение тозилгидразина в изопропиловом спирте. В 20 мл изопропилового спирта растворяют 1.0 г (5.4 ммоль) тозилгидразина, добавляют 0.3 мл уксусной кислоты и смесь кипятят с обратным холодильником 5 ч, контролируя с помощью ТСХ. Через 1 ч хроматографически фиксируется образование *n*-толуолсульфиновой кислоты. Элюент диэтиловый эфир–этиловый спирт, 1 : 4. По данным спектра ЯМР, через 5 ч соотношение тозилгидразин–*n*-толуолсульфиновая кислота 65 : 10.

3-(2-Фенил-2-тозилэтил)-4-метил-1-тозил-1H-пиразол (4a). Растворяют 0.03 г (0.09 ммоль) 1-(2-метилоксиран-2-ил)-3-тозил-3-фенилпропан-1-она **3a** в 3 мл изопропилового спирта, добавляют 0.005 мл уксусной кислоты и 0.017 г (0.09 ммоль) тозилгидразина. Смесь кипятят с обратным холодильником 12.5 ч. По спектру ЯМР фиксируют образование пиразола **4a** (30%).

1-(2-Метилоксиран-2-ил)-3-тозил-3-фенилпропан-1-он (3a). К раствору 0.55 г (3 ммоль) 1-(2-метилоксиран-2-ил)-3-фенилпроп-2-ен-1-она **1a** в 15 мл изопропилового спирта добавляют 0.25 мл уксусной кислоты и 0.5 г (3.2 ммоль) *n*-толуолсульфиновой кислоты. Реакционную смесь кипятят с обратным холодильником 5 ч, охлаждают и отфильтровывают 0.41 г β -тозилкетона **3a**.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. А. М. Звонок, Н. М. Кузьменок, Л. С. Станишевский, *ХТС*, 633 (1990).
2. Н. М. Кузьменок, А. М. Звонок, *ХТС*, 324 (1996).
3. A. D. Khanolkar, S. L. Palmer, A. Makriyannis, *Chem. Phys. Lipids*, **108**, 37 (2000).
4. R. G. Pertwee, *Toctris Reviews*, **16**, 8 (2001).
5. M. E. Y. Francisco, H. H. Seltzman, A. F. Gilliam, R. A. Mitchell, S. L. Rider, R. G. Pertwee, L. A. Stevenson, B. F. Thomas, *J. Med. Chem.*, **45**, 2708 (2002).
6. *Общая органическая химия*, под ред. Д. Бартона, У. Д. Оллиса, Химия, Москва, 1983, 5, 720 с.
7. T. Sato, I. Homma, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **44**, 1885 (1971).
8. R. S. Dewey, E. E. van Tamelen, *J. Am. Chem. Soc.*, **83**, 3729 (1961).
9. D. D. Perrin, W. L. F. Armarego, D. R. Perrin, *Purification of Laboratory Chemicals*, Pergamon Press, Oxford, 1986, 568 p.
10. Л. С. Станишевский, И. Г. Тищенко, А. Я. Гузиков, *ЖОрХ*, **7**, 73 (1971).

Белорусский государственный
технологический университет,
Минск 220050, Беларусь
e-mail: kovtatale@bstu.unibel.by

Поступило в редакцию 28.10.2003