

УДК 547.772.2'422:541.124

А. М. Звонок, Н. М. Кузьменок, Л. С. Станишевский

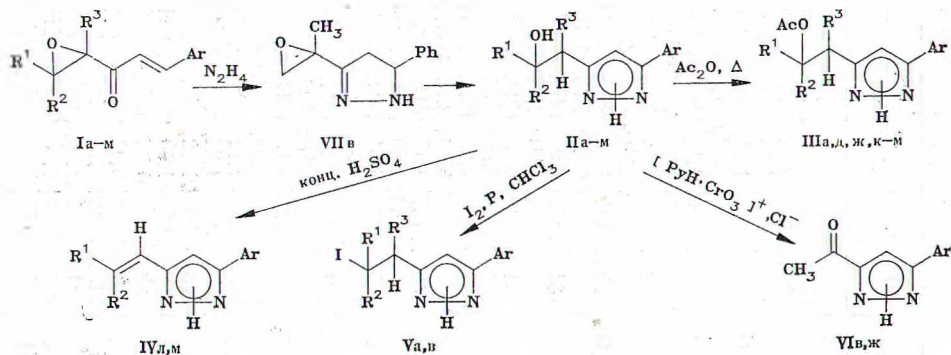
## СИНТЕЗ $\beta$ -ГИДРОКСИАЛКИЛПИРАЗОЛОВ РЕАКЦИЕЙ $\beta$ -АРИЛАКРИЛОИЛОКСИРАНОВ С ГИДРАЗИНОМ

Взаимодействие  $\beta$ -арилакрилоилоксиранов с гидразингидратом протекает через образование промежуточных  $\alpha,\beta$ -эпоксикалпипиразолинов, которые в условиях реакции претерпевают внутримолекулярное окислительно-восстановительное диспропорционирование в  $\beta$ -гидроксиалкилпиразолы.

$\alpha,\beta$ -Ненасыщенные кетоны и  $\alpha,\beta$ -эпоксикетоны при взаимодействии с гидразингидратом образуют пиразолины, гидроксипиразолины и аллиловые спирты [1—3]. Использование сопряженных  $\alpha,\beta$ -эпоксикетонов в реакции с гидразином позволяет произвести сравнительную оценку реакционной способности эпоксикетонного и енонового фрагментов молекулы и осуществить синтез новых функционально замещенных производных пиразола. С этой целью изучена реакция  $\beta$ -арилакрилоилоксиранов Ia—m с гидразингидратом.

Взаимодействие  $\beta$ -арилакрилоилоксиранов Ia—m с гидразингидратом в органическом растворителе в интервале температур 20...100°C приводит к образованию, независимо от степени замещения  $\alpha$ - и  $\beta$ -атомов углерода эпоксидцикла, характера и положения заместителя в ароматическом кольце, 5(3)-арил-3(5)-(2-гидроксиалкил)пиразолов IIa—m с выходом 53...82%.

Строение соединений IIa—m доказано химическими превращениями и данными ИК и ПМР спектров, а для соединения IIв — дополнительно ЯМР  $^{13}\text{C}$  и масс-спектров. В ИК спектрах пиразолов IIa—m отсутствуют полосы поглощения в области 1600...1800  $\text{см}^{-1}$ , характерные для двойной связи и карбонильной группы исходных эпоксиенонов Ia—m, а полосы валентных колебаний группы NH и OH наблюдаются в области 3450 и 3620  $\text{см}^{-1}$  соответственно. Поглощение пиразольного цикла и ароматического кольца проявляется в виде группы полос в области 1300...1600  $\text{см}^{-1}$ .



Ia—IIIa, Va R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=R<sup>3</sup>=H, Ar=4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; Iб, IIб R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=R<sup>3</sup>=H, Ar=4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; IV, Vв, VIIв R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=H, R<sup>3</sup>=CH<sub>3</sub>, Ar=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; Iг, IIг R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=H, R<sup>3</sup>=CH<sub>3</sub>, Ar=4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; Iд, IIд R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=H, R<sup>3</sup>=CH<sub>3</sub>, Ar=4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; Iе, IIе R<sup>1</sup>=R<sup>3</sup>=CH<sub>3</sub>, R<sup>2</sup>=H, Ar=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; Iж, IIIж, VIж R<sup>1</sup>=R<sup>3</sup>=CH<sub>3</sub>, R<sup>2</sup>=H, Ar=4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; Iз, IIз R<sup>1</sup>=R<sup>3</sup>=CH<sub>3</sub>, R<sup>2</sup>=H, Ar=4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; Iи, IIи R<sup>2</sup>=H, R<sup>1</sup>=R<sup>3</sup>=CH<sub>3</sub>, Ar=4-CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; Iк—IIIк R<sup>1</sup>=R<sup>3</sup>=CH<sub>3</sub>, R<sup>2</sup>=H, Ar=3-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; Iл—IVл R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=CH<sub>3</sub>, R<sup>3</sup>=H, Ar=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; Iм, IVм R<sup>1</sup>=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, R<sup>2</sup>=R<sup>3</sup>=H, Ar=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>

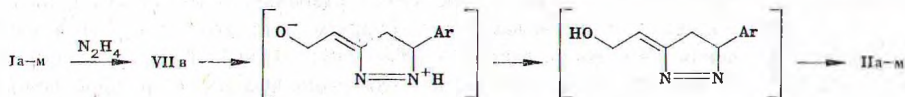
Характеристики соединений IIa—м, IIIa, д, ж, к—м, IVл, м, Va, в, VIв, ж

Соеди- нение	Брутто-формула	T <sub>пл</sub> , °C	Спектр ПМР, м. д. (J, Гц)		4-Н, с	Наром	Выход, %
			RH—CCH <sub>3</sub>	Спектр ПМР, м. д. (J, Гц)			
IIa	C <sub>11</sub> H <sub>11</sub> BrN <sub>2</sub> O	177 ... 179	2,71 (2H, т, J=6,6, CH <sub>2</sub> ); 3,83 (2H, т, J=6,6, CH <sub>2</sub> —O)	6,33	7,36; 7,56 (4H, два д, J=9,0)	53	
IIб	C <sub>11</sub> H <sub>11</sub> ClN <sub>2</sub> O	132 ... 134	2,74 (2H, т, J=6,6, CH <sub>2</sub> ); 3,81 (2H, т, J=6,6, CH <sub>2</sub> —O)	6,40	7,39; 7,70 (4H, два д, J=9,0)	53	
IIв	C <sub>12</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O	128 ... 130	1,24 (3H, д, J=7,0, CH <sub>3</sub> ); 2,93 (1H, д, к, J=7,0, CH); 3,63 (2H, д, д, J=7,0, CH <sub>2</sub> )	6,40	7,24; 7,72 (5H, два м)	62	
IIг	C <sub>12</sub> H <sub>13</sub> BrN <sub>2</sub> O	132 ... 133	1,24 (3H, д, J=7,0, CH <sub>3</sub> ); 2,90 (1H, д, к, J=7,0, CH); 3,53 (2H, д, к, д, J=10,0, J=7,0, CH <sub>2</sub> )	6,40	7,44; 7,63 (4H, два д, J=9,0)	58	
IIд	C <sub>12</sub> H <sub>13</sub> ClN <sub>2</sub> O	98 ... 100	1,17 (3H, д, J=7,0, CH <sub>3</sub> ); 2,90 (1H, д, к, J=7,0, CH); 3,50 (2H, д, к, д, J=10,0, J=7,0, CH <sub>2</sub> )	6,40	7,65; (4H, м)	64	
IIе	C <sub>13</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O	152 ... 153	1,03 (3H, д, J=7,0, CH <sub>3</sub> ); 1,23 (3H, д, J=7,0, CH <sub>3</sub> ); 2,80 (1H, д, к, J=7,0, CH); 3,80 (2H, д, к, J=7,0, CH)	6,36	7,20; 7,70 (5H, два м)	66	
IIж	C <sub>13</sub> H <sub>15</sub> BrN <sub>2</sub> O	139 ... 140	1,00 (3H, д, J=7,0, CH <sub>3</sub> ); 1,20 (3H, д, J=7,0, CH <sub>3</sub> ); 2,85 (1H, д, к, J=7,0, CH); 3,75 (1H, д, к, J=7,0, CH)	6,40	7,40; 7,64 (4H, два д, J=9,0)	57	
IIз	C <sub>13</sub> H <sub>15</sub> ClN <sub>2</sub> O	131 ... 132	0,95 (3H, д, J=6,2, CH <sub>3</sub> ); 1,13 (3H, д, J=7,0, CH <sub>3</sub> ); 3,72 (1H, д, к, J=7,0, CH)	6,38	7,30; 7,33	63	
IIи	C <sub>13</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	141 ... 142	0,95 (3H, д, J=6,2, CH <sub>3</sub> ); 1,13 (3H, д, J=7,0, CH <sub>3</sub> ); 2,72 (1H, д, к, J=6,2, CH); 3,65 (3H, с, CH <sub>3</sub> ); 3,65 (1H, м, CH)	6,40	6,76; 7,53 (4H, два д, J=9,0)	68	
IIк	C <sub>13</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	Масло	1,05 (3H, д, J=6,2, CH <sub>3</sub> ); 1,21 (3H, д, J=7,0, CH <sub>3</sub> ); 1,21 (3H, д, J=7,0, CH)	6,43	7,56; 8,05; 8,50 (4H, м) 7,40 (4H, м)	52	
IIл	C <sub>13</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O	136 ... 137	1,15 (6H, с, две CH <sub>3</sub> ); 2,72 (2H, с, CH <sub>2</sub> )	6,37	7,72; 7,33 (5H, два м)	72	
IIм	C <sub>17</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O	161 ... 163	2,90 (2H, д, J=7,0, CH <sub>2</sub> ); 4,30 (1H, м, CH); 4,80 (1H, т, J=7,0, CH)	6,30	7,20 (10H, м)	82	
IIIa	C <sub>15</sub> H <sub>15</sub> BrN <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	85 ... 87	1,95 (3H, с, CH <sub>3</sub> ); 2,68 (3H, с, CH <sub>3</sub> ); 3,29 (2H, т, J=6,6, CH <sub>2</sub> ); 4,30 (2H, т, J=6,6, CH <sub>2</sub> )	6,43	7,40; 7,60 (4H, два д, J=9,0) 7,40 (4H, м)	65	
IIIд	C <sub>15</sub> H <sub>17</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	91 ... 93	1,23 (3H, д, J=7,0, CH <sub>3</sub> ); 1,93 (3H, с, CH <sub>3</sub> ); 2,66 (3H, с, CH <sub>3</sub> ); 3,90 (1H, м, CH); 4,11 (2H, с, CH <sub>2</sub> )	6,45	7,40 (4H, м)	54	
IIIж	C <sub>17</sub> H <sub>19</sub> BrN <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	133 ... 135	1,15 (3H, д, J=7,0, CH <sub>3</sub> ); 1,21 (3H, д, J=7,0, CH <sub>3</sub> ); 1,83 (3H, с, CH <sub>3</sub> ); 2,64 (3H, с, CH <sub>3</sub> ); 3,93 (1H, д, к, J=7,0, CH); 5,08 (1H, д, к, J=7,0, CH)	6,60	7,51; 8,05; 8,52 (4H, м)	64	
IIIк	C <sub>17</sub> H <sub>19</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	143 ... 144	1,14 (3H, д, J=7,0, CH <sub>3</sub> ); 1,22 (3H, д, J=7,0, CH <sub>3</sub> ); 1,90 (3H, с, CH <sub>3</sub> ); 2,70 (3H, с, CH <sub>3</sub> ); 4,04 (1H, д, к, J=7,0, CH); 5,08 (1H, д, к, J=7,0, CH)	6,60	7,51; 8,05; 8,52 (4H, м)	73	
IIIл	C <sub>17</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	76 ... 79	1,42 (6H, с, две CH <sub>3</sub> ); 1,87 (3H, с, CH <sub>3</sub> ); 2,64 (3H, с, CH <sub>3</sub> ); 3,60 (2H, с, CH <sub>2</sub> )	6,67	7,30; 7,80 (5H, м)	77	
IIIм	C <sub>21</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	97 ... 99	1,90 (3H, с, CH <sub>3</sub> ); 2,66 (3H, с, CH <sub>3</sub> ); 3,43 (2H, м, CH <sub>2</sub> ); 4,87 (1H, м, CH)	6,41	7,30 (10H, м)	51	
IVл	C <sub>13</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub>	88 ... 89	1,74 (3H, с, CH <sub>3</sub> ); 1,84 (3H, с, CH <sub>3</sub> ); 5,90 (1H, д, J=10,0, CH)	6,38	7,20; 7,63 (5H, два м)	92	
IVм	C <sub>17</sub> H <sub>17</sub> N <sub>2</sub>	Масло	6,02 (1H, д, J=8,0, CH); 6,11 (1H, д, J=8,0, CH)	6,40	7,20 (10H, м)	85	
Va	C <sub>11</sub> H <sub>10</sub> BrIN <sub>2</sub>	147 ... 148	3,20 (4H, м, CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> )	6,40	7,40; 7,60 (4H, два д, J=9,0)	74	
Vб	C <sub>12</sub> H <sub>12</sub> IN <sub>2</sub>	141 ... 142	1,33 (3H, д, J=6,4, CH <sub>3</sub> ); 2,90 ... 3,80 (3H, м, CH <sub>2</sub> —CH)	6,40	7,16; 7,60 (5H, два м)	65	
Vв	C <sub>11</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> O	152 ... 153	2,40 (3H, с, CH <sub>3</sub> )	7,05	7,28; 7,66 (5H, два м)	72	
VIж	C <sub>11</sub> H <sub>9</sub> BrN <sub>2</sub> O	185 ... 187	2,44 (3H, с, CH <sub>3</sub> )	7,11	7,50; 7,33 (4H, два д, J=9,0)	54	

Спектры ПМР  $\beta$ -гидроксиалкилпиразолов Па—м (таблица) имеют различный вид, определяемый природой заместителей  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  и Ar, однако для них характерно наличие синглета протона 4-Н пиразольного цикла в области 6,30...6,40 м. д.

При ацетилировании уксусным ангидридом соединения Па, д, ж, к—м превращаются в соответствующие N-ацетил- $\beta$ -ацетоксиалкилпиразолы Ша, д, ж, к—м. Гидратация  $\beta$ -гидроксиалкилпиразолов Пл, м в алкилпиразолы IVл, м происходит под действием серной кислоты при 40°C. Йодалкилпиразолы Va, в образуются при нуклеофильном замещении гидроксильной группы соединений Па, в. При окислении  $\beta$ -гидроксиалкилпиразолов Пв, ж пиридинийхлорхроматом вместо ожидаемых  $\beta$ -пиразолилкарбонильных соединений выделяются 3(5)-ацетилпиразолы VIв, ж. Характеристики полученных соединений приведены в таблице.

Образование  $\beta$ -гидроксиалкилпиразолов Па—м протекает через промежуточные оксиранилпиразолины, что подтверждается выделением соединения VIIв при проведении реакции эпоксиена Ив с гидразингидратом при 10°C в течение 15 мин. Последующая трансформация промежуточных оксиранилпиразолинов включает, по-видимому, электронный сдвиг по аналогии с восстановлением  $\alpha, \beta$ -эпоксикетонов гидразингидратом по Вартону [3] и ароматизацию пиразолинового цикла за счет миграции экзоциклической двойной связи. О внутримолекулярном характере перегруппировки свидетельствует отсутствие влияния структуры субстрата на скорость реакции и строение образующихся веществ.



Принимая во внимание, что аналогичное превращение эпоксипропионилтриазиолов в гидроксипропионилтриазолы наблюдалось ранее [4], можно предположить, что окислительно-восстановительное диспропорционирование является характерным процессом для частично гидрированных NH-азолов, содержащих эпоксидный цикл в боковой цепи.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры веществ в  $\text{CHCl}_3$  сняты на спектрофотометре Specord IR-75. Спектры ПМР растворов соединений в смеси ацетон  $D_6$ — $\text{DMCO-D}_6$  получены на спектрометрах Tesla BS-567A (60 МГц) и Bruker WM-360 (360 МГц); внутренний стандарт ГМДС.

Характеристики синтезированных соединений приведены в таблице. Данные элементного анализа на С, Н, N соответствуют расчетным.

**3(5)-(2-Гидроксиалкил)-5(3)-арилпиразолы (Па—м).** А. К раствору 50 ммоль эпоксикетона Ia—м в метаноле (этанол, диоксане, уксусной кислоте) при перемешивании в течение 2...4 ч прибавляют 90 ммоль гидразингидрата и оставляют реакционную смесь на 12 ч при 20°C. Растворитель упаривают в вакууме, остаток разбавляют водой до 100 мл, экстрагируют эфиром (4×50 мл) и сушат  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . После упаривания растворителя до 30...50 мл кристаллизуются  $\beta$ -гидроксиалкилпиразолы Па—м, которые перекристаллизовывают из смеси хлороформ—гексан. Соединение Пв, спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ : 15,63 (к,  $\text{CH}_3\text{—C}$ ); 33,44 (д,  $\text{CH—CH}_3$ ); 65,51 (т,  $\text{CH}_2\text{—O}$ ); 98,30 (д,  $\text{C}_{(4)}$ ); 123,57, 126,20, 127,37 (три д,  $\text{C}_{o,m,p}$ ); 131,75 (с,  $\text{C}_{ipso}$ ); 146,16 (с,  $\text{C}_{(3)}$ ); 149,42 м. д. (с,  $\text{C}_{(5)}$ ). Масс-спектр: 202 [ $\text{M}^+$ ], 184 [ $\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$ ], 171 [ $\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{OH}$ ], 143 [фенилпиразолил], 91 [бсзил], 77 [фенил].

Б. К кипящему раствору 10 ммоль эпоксикетона Iж в 30 мл этилового спирта в течение 1 ч прибавляют 23 ммоль гидразингидрата. Кипятят 2 ч, растворитель упаривают, остаток разбавляют водой, экстрагируют эфиром (3×40 мл) и сушат  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . После удаления эфира пиразол Пж перекристаллизовывают из смеси хлороформ—гексан, 3:1.

**1-Ацетил-5(3)-арил-3(5)-(2-ацетоксиалкил)пиразолы (Ша, д, ж, к—м).** Раствор 5 ммоль  $\beta$ -гидроксиалкилпиразола Па, д, ж, к—м в 2 мл уксусного ангидрида кипятят

1 ч с обратным холодильником. Избыток реагента отгоняют в вакууме, остаток обрабатывают водным раствором бикарбоната натрия, экстрагируют эфиром (4×50 мл) и сушат  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Эфир упаривают и полученные  $\beta$ -ацетокси-N-ацетилпиразолы IIIа,д,ж,к—м кристаллизуют из смеси ацетон—гексан.

**3(5)-(1-Алкенил)-5(3)-фенилпиразолы (IVл,м).** К 2 мл конц.  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , охлажденной до 5°C, прибавляют 5 ммоль  $\beta$ -гидроксиалкилпиразола IIIл,м, кристаллы растирают до их полного растворения и нагревают 30 мин на водяной бане при 40°C. Реакционную смесь выливают в 100 мл воды, выделившееся масло экстрагируют эфиром (4×20 мл) и сушат  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . После удаления эфира соединение Vл перекристаллизовывают из гексана.

**5(3)-Арил-3(5)-(2-йодалкил)пиразолы (Va,в).** Смесь 12,7 ммоль пиразола IIa,в, 3,34 г (12,7 ммоль) йода и 0,28 г (9 ммоль) красного фосфора в 75 мл хлороформа кипятят 10 ч, охлаждают и хроматографируют на колонке (2×25 см) с оксидом алюминия (40/250), элюент хлороформ—ацетон, 1:1. После удаления растворителя соединения Va,в кристаллизуют из толуола.

**5(3)-Арил-3(5)-ацетилпиразолы (VIв,ж).** В суспензию 7 ммоль пиридинийхлорхромата в 40 мл безводного хлористого метилена при 20°C прибавляют 5 ммоль пиразола IIв,ж в 20 мл хлористого метилена, перемешивают 1 ч 30 мин и разбавляют 30 мл эфира. Раствор хроматографируют на колонке 2×20 см с силикагелем (40/100), элюент эфир. Растворитель упаривают, полученные кристаллы ацетилпиразолов VIв,ж перекристаллизовывают из смеси хлороформ—гексан, 1:2.

**3-(1-Метил-1,2-эпоксипропил)-5-фенил-2-пиразолин (VIв, С<sub>12</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O).** Растворяют в 15 мл метанола 10 ммоль эпоксикетона Iв и при 10°C прибавляют 12,5 ммоль гидразингидрата. Через 15 мин реакцию смесь разбавляют 10 мл воды, выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой, затем метанолом и сушат в вакууме. Выход соединения VIв составляет 92%,  $T_{\text{пл}}$  113...115°C. При попытке перекристаллизовать соединение VIв происходит его изомеризация в  $\beta$ -гидроксиэтилпиразол IIв. Спектр ПМР: 1,31 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 2,73 (2H, м,  $\text{CH}_2$ ); 2,90 (2H, м,  $\text{CH}_2$ ); 4,14 (1H с, NH); 4,56 (1H, м, CH); 7,19 м. д. (5H, м).

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Elguero J., Mazzin C. // Bull. soc. chim. France. — 1973. — N 12. — P. 3401.
2. Coffen D. L., Korzan D. G. // J. Org. Chem. — 1971. — Vol. 36. — P. 390.
3. Wharton P. S. // J. Org. Chem. — 1961. — Vol. 26. — P. 3615.
4. Звонок А. М., Кузьменок Н. М., Станишевский Л. С. // ХГС. — 1988. — № 8. — С. 1022.

Научно-исследовательский институт  
физико-химических проблем  
Белорусского государственного университета  
им. В. И. Ленина, Минск 220080

Поступило в редакцию 10.10.88