

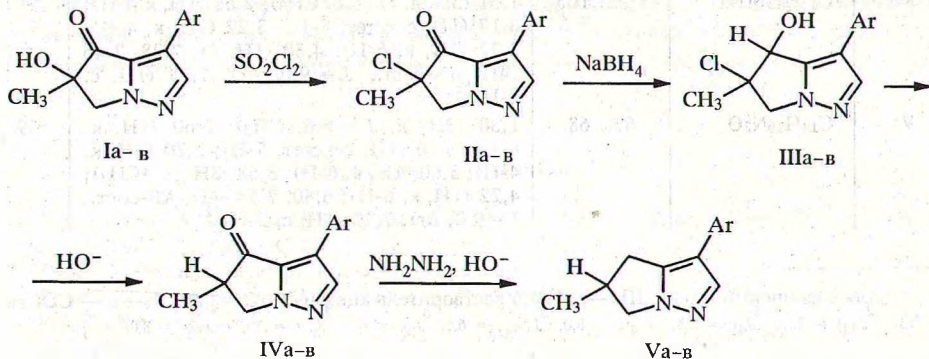
Н. М. Кузьменок, А. М. Звонок

СИНТЕЗ 3-АРИЛ-5-МЕТИЛПИРРОЛИДИНО[1,2-*b*]ПИРАЗОЛОВ

Последовательным превращением 5-гидрокси-5-метил-4-оксо-3-арил-пирролидино[1,2-*b*]пиразолов в 5-метил-5-хлор-4-оксо-, 4-гидрокси-5-метил-5-хлор-, 5-метил-4-оксо-3-арилпирролидино[1,2-*b*]пиразолы и восстановлением последних по Хуанг—Минлону получены 3-арил-5-метилпирролидино[1,2-*b*]пиразолы.

Гетероциклизация эпоксипропионилпиразолинов и пиразолов является удобным препаративным методом синтеза 5-гидрокси-4-оксо-3-арил-пирролидино[1,2-*b*]пиразолов [1, 2] — оксигенированных аналогов алкалоида витасомнина [3, 4]. В продолжение изучения синтетического приложения кетолов пирролидино[1,2-*b*]пиразолов и с целью синтеза кетонов этого ряда, а также алкилзамещенных аналогов витасомнина в настоящей работе приведены результаты восстановления 5-гидрокси-5-метил-4-оксо-3-арилпирролидино[1,2-*b*]пиразолов (Ia—v).

Выбор приведенной ниже схемы превращений обусловлен тем, что прямое восстановление 3-фенилпирролидино[1,2-*b*]пиразола Ia по Кижнеру—Вольфу, а также использование модификации Хуанг—Минлона приводит к смеси веществ, из которой кроме 5-гидрокси-5-метил-3-фенилпирролидино[1,2-*b*]пиразола выделены продукт дегидратации гидразона бициклического кетона Ia — 4-*NH*-диазенил-5-метил-3-фенилпирролидино[1,2-*b*]-1*H*-пиразолин и 2-гидрокси-2-метил-3-(4-фенилпиразолил)-пропановая кислота, образующаяся при расщеплении пирролидинового цикла кетона Ia. При использовании предложенной четырехстадийной схемы восстановления кипячение соединений Ia—v с тионилхлоридом в хлороформе приводит к нуклеофильному замещению третичной спиртовой группы и образованию хлоркетонов (IIa—v). В ИК спектрах соединений IIa—v отсутствует поглощение в области 3400...3600, полоса валентных колебаний группы C=O наблюдается при 1720 см⁻¹. При действии боргидрида натрия в метаноле хлоркетоны IIa—v стереоспецифично восстанавливаются в 4-гидрокси-5-метил-5-хлор-3-арилпирролидино[1,2-*b*]пиразолы (IIIa—v) с *цис*-расположением хлора и гидроксильной группы, что подтверждается легкостью их дегидрохлорирования при взаимодействии со спиртовой



I—V а Ar = C₆H₅; б Ar = 4-BrC₆H₄; в Ar = 4-CH₃OC₆H₄

Характеристики синтезированных соединений IIa—в — Va—в

Соединение	Брутто-формула	T _{пл} , °C	Спектр ПМР.* Химические сдвиги, δ, м. д.; КССВ, (J, Гц)	Выход, %
IIa	C ₁₃ H ₁₁ ClN ₂ O	108...109	1,87 (3H, с, CH ₃); 4,80 (2H, с, CH ₂); 7,30 и 7,90 (3H и 2H, два м, Ph); 8,20 (1H, с, 2-H)	77
IIб	C ₁₃ H ₁₀ BrClN ₂ O	140...141	1,85 (3H, с, CH ₃); 4,76 (2H, с, CH ₂); 7,38 и 7,76 (4H, АВ-сист., J = 9,0, Ar); 8,10 (1H, с, 2-H)	81
IIв	C ₁₄ H ₁₃ ClN ₂ O ₂	98...99	1,54 (3H, с, CH ₃); 3,70 (3H, с, ОСН ₃); 4,76 (2H, с, CH ₂); 6,85 и 7,83 (4H, АВ-сист., J = -9,0, Ar); 8,08 (1H, с, 2-H)	73
IIIa	C ₁₃ H ₁₃ ClN ₂ O ₂	187...188	1,73 (3H, с, CH ₃); 4,26, 4,44 (2H, АВ-сист., J = 12,0, CH ₂); 5,10 (1H, д, J = -8,0, 4-H); 5,50 (1H, д, J = 8,0, OH); 7,20 и 7,68 (3H и 2H, два м, Ar); 7,80 (1H, с, 2-H)	94
IIIб	C ₁₃ H ₁₂ BrClN ₂ O	233...234	1,70 (3H, с, CH ₃); 4,30, 4,36 (2H, АВ-сист., J = 12,0, CH ₂); 5,00 (1H, д, J = -8,0, 4-H); 6,24 (1H, д, J = 8,0, OH); 7,34 и 7,54 (4H, АВ-сист., J = 9,0, Ar); 7,70 (1H, с, 2-H)	97
IIIв	C ₁₄ H ₁₅ ClN ₂ O ₂	203...204	1,68 (3H, с, CH ₃); 3,72 (1H, с, ОСН ₃); 4,20, 4,40 (2H, АВ-сист., J = 12,0, CH ₂); 5,00 (1H, д, J = 8,0, 4-H); 6,00 (1H, д, J = 8,0, OH); 6,82 и 7,55 (4H, АВ-сист., J = 9,0, Ar); 7,66 (1H, с, 2-H)	91
IVa	C ₁₃ H ₁₀ N ₂ O	85...86	1,30 (3H, д, J = 7,3, CH ₃); 3,26 (1H, д, д, J = -7,3 и 4,1, 5-H); 4,00 (1H, к, J = 12,0 и 4,1, 6-H); 4,66 (1H, к, J = 12,0 и 7,3, 6-H); 7,20 и 7,84 (3H и 2H, два м, Ar); 8,07 (1H, с, 2-H)	90
IVб	C ₁₃ H ₁₁ BrN ₂ O	152...153	1,35 (3H, д, J = 7,3, CH ₃); 3,20 (1H, д, д, J = -7,3 и 4,1, 5-H); 3,92 (1H, к, J = 11,8 и 4,1, 6-H)	93
IVв	C ₁₄ H ₁₄ N ₂ O ₂	123...124	4,60 (1H, к, J = 11,8 и 7,3, 6-H); 7,34 и 7,64 (4H, АВ-сист., J = 9,0, Ar); 7,86 (1H, с, 2-H); 1,46 (3H, д, J = 7,3, CH ₃); 3,34 (1H, д, д, J = 7,3 и 4,1, 5-H); 3,82 (1H, с, ОСН ₃); 4,08 (1H, к, J = 11,8 и 4,1, 6-H); 4,70 (1H, к, J = 11,8 и 7,3, 6-H); 6,93 и 7,88 (4H, АВ-сист., J = 9,0, Ar); 7,98 (1H, с, 2-H)	86
Va	C ₁₃ H ₁₄ N ₂	77...78	1,26 (3H, д, J = 6,6, CH ₃); 2,60 (1H, к, 4-H); 3,10 (1H, секстет, 5-H); 3,21 (1H, к, 4-H); 3,68 (1H, к, 6-H); 4,25 (1H, к, 6-H); 7,14, 7,30...7,39 (5H, два м, Ar); 7,75 (1H, с, 2-H) ^{2*}	71
Vб	C ₁₃ H ₁₃ BrN ₂	104...105	1,31 (3H, д, J = 6,6, CH ₃); 2,65 (1H, к, 4-H); 3,17 (1H, секстет, 5-H); 3,22 (1H, к, 4-H); 3,72 (1H, к, 6-H); 4,30 (1H, к); 7,28, 7,46 (4H, АВ-сист., J = 9,0, Ar); 7,75 (1H, с, 2-H) ²	60
Vв	C ₁₄ H ₁₆ N ₂ O	67.. 68	1,30 (3H, д, J = 6,6, CH ₃); 2,60 (1H, к, 4-H); 3,10 (1H, секстет, 5-H); 3,20 (1H, к, 4-H); 3,60 (1H, к, 6-H); 3,68 (3H, с, ОСН ₃); 4,22 (1H, к, 6-H); 6,80, 7,54 (4H, АВ-сист., J = 9,0, Ar); 7,70 (1H, с, 2-H) ²	69

* Для соединений IIa—в, IIIa—в, IVa,б растворитель ацетон-D₆, для IVв, Va—в — CDCl₃.

*2 J_{44'} = 15,1, J₄₅ = 5,8, J_{45'} = 8,0, J_{CH35'} = 6,6, J₅₆ = 6,1, J_{66'} = 10,2, J_{56'} = 8,0.

щелочью в 5-метил-4-оксо-3-арилпирролидино [1,2-*b*]пиразоля (IVa—в). Атака гидрид-иона с одной диастереотопной стороны группы C=O хлоркетонев IIa—в обусловлена, по-видимому, стерическими и элек-

тронными взаимодействиями при подходе реагента. В ИК спектрах соединений IIIa—в отсутствует поглощение карбонильной группы, полоса поглощения группы OH расположена в области 3540...3560, валентные колебания группы C=O соединений IVa—в наблюдаются при 1700 см⁻¹. Восстановление кетонов IVa—в по Хуанг—Минлону приводит к 5-метил-3-арилпирролидино[1,2-*b*]пиразолам (Va—в). Стрoение всех синтезированных соединений подтверждают данные спектров ПМР, приведенные в таблице. Таким образом, предложенная схема восстановления 5-гидрокси-5-метил-4-оксо-3-арилпирролидино[1,2-*b*]пиразолов позволяет осуществить синтез 5-метилзамещенных аналогов природного алкалоида: кетонов IVa—в (выходы 57...73%) и пирролидинопиразолов Va—в (выходы 39...46% в расчете на Ia—в).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ПМР соединений IIa—в — Va—в сняты на приборах Tesla BS-467A (60 МГц) и Bruker WM-360 (360 МГц), внутренний стандарт ТМС. ИК спектры записаны на спектрофотометре Spereord IR-75 в растворах СНCl₃ и СCl₄ (10⁻¹ моль/л). Исходные замещенные пирролидино[1,2-*b*]пиразолы Ia—в были синтезированы по методике, описанной в работе [2]. Физико-химические и спектральные характеристики соединений IIa—в — Va—в приведены в таблице.

Данные элементного анализа на С, Н, N соответствуют вычисленным.

5-Метил-4-оксо-5-хлор-3-арилпирролидино[1,2-*b*]пиразолы (IIa—в). К 30 ммоль соединения Ia—в добавляют 10 мл хлороформа, 10 мл тионилхлорида и кипятят 3 ч с обратным холодильником. Упаривают растворитель и избыток тионилхлорида, остаток разбавляют 100 мл воды, продукт экстрагируют эфиром (3 × 50 мл). После упаривания эфира до 30...50 мл из экстракта кристаллизуют хлоркетоны IIa—в.

4-Гидрокси-5-метил-5-хлор-3-арилпирролидино[1,2-*b*]пиразолы (IIIa—в). Растворяют 25 ммоль хлоркетона IIa—в в 100...150 мл метанола, добавляют 0,75 г боргидрида натрия. Через 5...10 мин начинается кристаллизация продукта. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают метанолом. После частичного упаривания маточного раствора выделяют дополнительное количество продукта IIIa—в.

5-Метил-4-оксо-3-арилпирролидино[1,2-*b*]пиразолы (IVa—в). К 20 ммоль хлоргидрина IIIa—в в 40 мл смеси метанол—диоксан, 1 : 1, или метанол—тетрагидрофуран, 1 : 1, добавляют 2 мл 50% водного раствора гидроксида калия или 1,6 г метилата натрия в 10 мл метанола, смесь выдерживают 48 ч при 20 °С. Далее растворитель удаляют в вакууме, остаток разбавляют 50 мл воды, продукт экстрагируют эфиром (4 × 40 мл), экстракт высушивают над сульфатом натрия. После упаривания экстракта до 20...50 мл и добавления гексана (10...25 мл) кристаллизуется кетон IVa—в.

5-Метил-3-арилпирролидино[1,2-*b*]пиразолы (Va—в). Кипятят 15 ммоль кетона IVa—в и 3 мл гидразингидрата в 15...20 мл диэтиленгликоля 1 ч. Далее добавляют 2,4 г гидроксида калия, избыток гидразина отгоняют, смесь выдерживают при 150...180 °С до прекращения выделения азота (2 ч). После охлаждения реакционную смесь разбавляют водой до 100 мл, нейтрализуют разбавленной соляной кислотой, экстрагируют эфиром (5 × 40 мл), экстракт высушивают над сульфатом натрия. После упаривания эфира продукт Va—в кристаллизуют из смеси эфир—гексан, 1 : 4...1 : 1

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Звонко А. М., Кузьменок Н. М., Окаев Е. Б., Тищенко И. Г. // Вестн АН БССР. Сер. хим. наук. — 1987. — № 4. — С. 55.
2. Звонко А. М., Кузьменок Н. М., Станишевский Л. С. // ХГС. — 1989. — № 10. — С. 1391.
3. Schoter H. B., Neumann D., Katritzky A. R., Swinbourne F. G. // Tetrahedron. — 1966. — Vol. 22, N 8. — P. 2895.
4. O'Donovan D. G., Forde T. // Tetrah. Lett. — 1970. — N 42. — P. 3637.