

Литература

1. Гартман Г. А., Пак В. Д. // Деп. ОНИИТЭХИМ. 1980. № 141 хп-Д81.
2. Гартман Г. А., Пак В. Д., Козлов Н. С. // ЖОХ. 1978. Т. 48, вып. 5. С. 1500—1504.
3. Жданов Ю. А., Минкин В. И. Корреляционный анализ в органической химии. Ростов-на-Дону, 1966. 470 с.
4. Пальм В. А. Основы количественной теории органических реакций. Л., 1977. 359 с.
5. Гартман Г. А., Пак В. Д., Симонова Э. В. // ЖОХ. 1979. Т. 49, вып. 11. С. 2592—2597.
6. Вейганд - Хильгетаг. Методы эксперимента в органической химии. М., 1968. С. 471—492.
7. Цвектков Е. Н., Кабачник М. И. // Реакции и методы исследования органических соединений. М., 1964. С. 267—427.

Пермский сельскохозяйственный институт
им. Д. Н. Прянишникова,
Институт физико-органической химии
Академии наук БССР

Поступила в редакцию
13.06.89

УДК 547.722

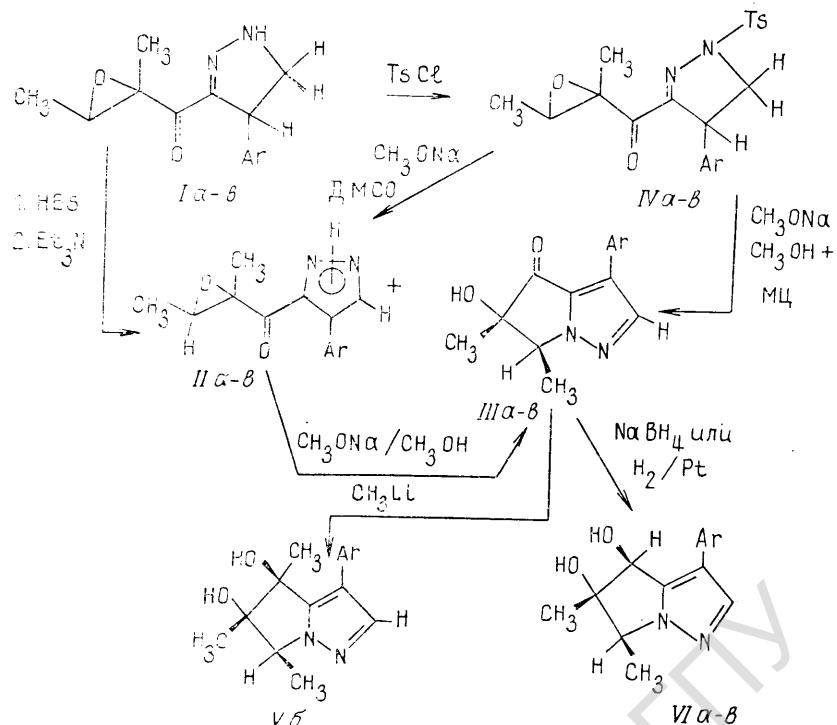
А. М. ЗВОНОК, Е. Б. ОКАЕВ, Н. М. КУЗЬМЕНOK

СИНТЕЗ И СТЕРЕОХИМИЯ ВОССТАНОВЛЕНИЯ 5-ГИДРОКСИ-5,6-ДИМЕТИЛ-4-ОКСО-3- АРИЛПИРРОЛИДИНО[1,2-*b*]ПИРАЗОЛОВ

В продолжение исследования внутримолекулярной циклизации функционально-замещенных α , β -эпокси酮ов в настоящей работе осуществлен синтез 2-метил-2,3-эпоксибутирилпиразолов и изучена их циклизация в пирролидино[1,2-*b*]пиразолы — оксигенированные аналоги пиразольного алкалоида витасомина [1]. Наличие α -кетольного фрагмента в получаемых продуктах циклизации позволяет легко перейти к соответствующим вицинальным диолам пирролидинового ряда, которые в последнее время привлекают внимание исследователей как средства стимуляции иммунной реакции [2] и специфические ингибиторы α -манно- и α -галактозидаз [3].

Установлено, что последовательная обработка 4-арил-3-(2-метил-2,3-эпоксибутирил)-2-пиразолинов I а—в N-бромусукцинимидом и тринитрилатом приводит к смеси 4-арил-3-(2-метил-2,3-эпоксибутирил)-пиразолов II а—в (47—54 %) и 5-гидрокси-5,6-диметил-4-оксо-3-арилпирролидино[1,2-*b*]пиразолов III а—в (10—15 %). Очевидно, такой результат обусловлен промежуточным образованием двух регионизомерных бромогидринов — продуктов α - и β -раскрытия эпоксицикла, из которых один подвергается дальнейшей внутримолекулярной циклизации в производное пирролидино[1,2-*b*]пиразола, а другой отщепляет под действием основания бромоводород и превращается в эпоксибутирилпиразол.

В то же время взаимодействие N-тозилпроизводных пиразолинов IV а—в с метилатом натрия в диметилсульфоксиде дает эпоксибутирилпиразолы II а—в с выходом, близким к количественному. При дальнейшем исследовании этой реакции было найдено, что замена ДМСО на протонный растворитель (смесь метанол—метилцеллозоль 1 : 2) позволяет получить непосредственно пирролидино[1,2-*b*]пиразолы III а—в. При этом в качестве промежуточных продуктов образуются пиразолы II а—в, что подтверждается как данными тонкослойной хроматографии, так и превращением последних при обработке метилатом натрия в тех же условиях в соединения III а—в.



а — Ar = C₆H₅, б — 4-BrC₆H₄, в — 4-CH₃OCC₆H₄.

Строение синтезированных соединений подтверждено данными ПМР- и ИК-спектроскопии. В спектрах ПМР соединений II а—в наблюдаются сигналы протонов двух метильных групп в виде синглета (1,42—1,60 м. д.) и дублета (1,20—1,36 м. д.) соответственно, протона при эпоксицикле (квартет при 3,06—3,20 м. д.), а также протонов ароматического (6,83—7,50 м. д.) и пиразольного (синглет 7,73—7,98 м. д.) циклов.

В спектрах ПМР соединений III а—в имеются сигналы двух метильных групп, причем по сравнению с соединениями II а—в дублетный сигнал метильной группы проявляется в более слабом (1,47—1,58 м. д.), а синглетный — в более сильном (1,27—1,36 м. д.) поле. Сигнал протона, проявляющийся в виде квартета, в силу парамагнитного сдвига наблюдается в области 4,40—4,52 м. д. Кроме того, в спектрах появляется сигнал гидроксильного протона (5,10—5,77 м. д.), а сигналы ароматических протонов изменяют свою форму вследствие анизотропного влияния карбонильной группы на протоны бензольного ядра.

В ИК-спектрах соединений III а—в присутствуют полосы поглощения карбонильной группы при 1730 см⁻¹ и гидроксильной группы при 3570 см⁻¹.

Полученные α -кетолы III а—в подвергались различным восстановительным превращениям. Так, реакция соединения III б с метиллитием приводит с высоким выходом к диолу V б, имеющему транс-ориентацию гидроксильных групп. Последнее установлено на основании индифферентности соединения V б к окислению иодной кислотой. В спектре ПМР соединения V б появляются дополнительно сигналы протонов метильной группы при C₄ (1,48 м. д.) и протона гидроксила при C₄ (4,43 м. д.), а химические сдвиги сигналов остальных протонов остаются практически неизменными.

При восстановлении кетолов III а—в боргидридом натрия образуются преимущественно диолы VI а—в, имеющие транс-конфигурацию гидроксильных групп, что подтверждено реакцией с иодной кислотой.

Физико-химические и спектральные характеристики соединений I^a—III^b а—б

Номер соединения	Выход, %	$T_{\text{пл}},$ $^{\circ}\text{C}$	Найдено, %			Брутто- формула	Вычленено, %			Спектр ИКР, δ, м.н., J, Гц		
					N							
			C	H			C	H	N			
II а	47	163—165	69,21	5,80	11,40	$\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$	69,39	5,84	11,56	1,20 _d (3H), $J = 5,6$; 1,42 _c (3H); 3,06 _k (H, $J = 5,6$); 7,20 _m (5H); 7,73 _c (H)		
II б	52	180—182	52,14	3,97	8,61	$\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_2\text{Br}$	52,35	4,09	8,72	1,36 _d (3H), $J = 5,6$; 1,60 _c (3H); 3,20 _k (H, $J = 5,6$); 7,50 _c (4H); 7,98 _c (H)		
II в	54	157—158	66,02	5,90	10,15	$\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$	66,15	5,93	10,29	1,23 _d (3H), $J = 5,6$; 1,47 _c (3H); 3,10 _k (H, $J = 5,6$); 3,70 _c (3H); 6,83 _d (2H, $J = 9,0$); 7,33 _d (2H, $J = 9,0$); 7,73 _c (H)		
III а	90	135—137	69,17	5,79	11,44	$\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$	69,39	5,84	11,56	1,30 _c (3H); 1,50 _d (3H, $J = 7,2$); 4,40 _k (H, $J = 7,2$); 5,10 _c (H); 7,15 _m (3H); 7,80 _m (2H) 8,02 _c (H)		
III б	97	159—160	52,18	3,90	8,64	$\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_2\text{Br}$	52,35	4,09	8,72	1,58 _d (3H, $J = 7,0$); 1,36 _c (3H); 4,52 _k (H, $J = 7,0$); 7,45 _d (2H, $J = 9,0$); 7,69 _d (2H, $J = 9,0$); 7,98 _c (H)		
III в	92	132—133	66,02	5,82	10,11	$\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$	66,15	5,93	10,29	1,27 _c (3H); 1,50 _d (3H, $J = 7,0$); 3,70 _c (3H) ^{4,40_k(H, $J = 7,0)$; 5,77_c(1H); 6,83_d(2H, $J = 9,4$); 7,87_d(2H, $J = 9,4)$; 8,06_c(H)}		

IV a	85	133—134	63,08	5,42	7,00	$C_{21}H_{22}N_2O_4$	63,29	5,58	7,03	1,27 Δ (3H, J = 5,4); 1,33c(3H); 2,37c(3H); 2,90 κ (H, J = 5,4); 3,50 κ (H, J = 9,5, J = 5,1); 3,95 Δ (H, J = 11,5, J = 1,6); 4,45 κ (H, J = 9,5, J = 5,1); 6,70 Δ (2H); 7,10 Δ (3H); 7,37 Δ (2H, J = 9,2); 7,67 Δ (2HJ, J = 9,2)
IV b	85	174—175	52,74	4,29	5,90	$C_{21}H_{21}N_2O_4Br$	52,83	4,44	5,87	1,25 Δ (3H, J = 5,2); 1,33c(3H); 2,37(3H); 2,90 κ (H, J = 5,2); 3,43 κ (H, J = 9,5, J = 5,1); 3,87 Δ (H, J = 11,5, J = 1,6); 4,35 κ (H, J = 9,5, J = 5,1); 6,63 Δ (2H, J = 8,2); 7,65 Δ (2H, J = 8,2)
IV b	95	164	166	61,48	5,60	$C_{22}H_{24}N_2O_5$	61,66	5,66	6,54	1,27 Δ (3H, J = 5,2); 1,35c(3H); 2,37c(3H); 2,98 κ (H, J = 5,2); 3,47 κ (H, J = 11,5, J = 5,1); 3,97 Δ (H, J = 11,5, J = 1,0); 4,43 κ (H, J = 9,5, J = 5,1); 6,67 Δ (2H, J = 9,0); 7,43 Δ (2H, J = 9,0); 7,67 Δ (4H); 7,67 Δ (2H, J = 9,0)
V 6	84	184—185	53,31	5,01	8,36	$C_{43}H_{17}N_2O_2Br$	53,42	5,09	8,31	1,30c(3H); 1,43 Δ (3H, J = 6,8); 1,48c(3H); 4,07 κ (H, J = 6,8); 4,43c(H); 4,63c(H); 7,40 Δ (2H, J = 9,0); 7,60 Δ (2H, J = 9,0); 7,62c(H)
VI a	73	194—195	65,42	6,22	10,91	$C_{11}H_{16}N_2O_2$	65,60	6,30	10,93	1,37 Δ (3H, J = 7,2); 1,43c(3H); 4,07 κ (11, J = 7,2); 4,43c(H); 4,71 Δ (H, J = 7,0); 5,00 Δ (H, J = 7,0); 7,17 Δ (3H); 7,53 Δ (2H), 7,67c(H)
VI b	83	195—196	51,88	4,61	8,56	$C_{11}H_{15}N_2O_2Br$	52,02	4,68	8,67	1,36 Δ (3H, J = 7,0); 1,43c(3H); 4,07 κ (11, J = 7,0); 4,46m(H); 4,73M(H); 5,00M(H); 7,34 Δ (2H, J = 9,0); 7,50 Δ (2H, J = 9,0); 7,80c(H)
VI b	66	194—195	65,56	6,43	10,12	$C_{15}H_{18}N_2O_3$	65,66	6,63	10,21	1,28 Δ (3H, J = 7,2); 1,33c(3H); 3,65c(3H); 3,95 κ (H, J = 6,6); 4,63 Δ (H, J = 6,6); 4,70c(11); 5,27 Δ (H, J = 6,6); 6,73 Δ (2H, J = 9,6); 7,40 Δ (2H, J = 9,6); 7,53c(H)

В спектрах ПМР реакционных смесей были обнаружены также сигналы протонов *цис*-диолов. Выход *цис*-диолов, определенный из спектров ПМР реакционных смесей, не превышает 10%.

Высокая стереоселективность восстановления соединений III а—*в* обусловлена участием в комплексообразовании гидридного реагента и атома кислорода гидроксильной группы [4], а также меньшими стерическими затруднениями при подходе боргидрида-иона со стороны гидроксильной группы. Аналогичный стереохимический результат наблюдается и при гидрировании кетолов III а—*в* над диоксидом платины причем в данном случае выход *транс*-диолов VI а—*в* достигает 100% что, очевидно, объясняется специфической адсорбцией молекул исходного вещества на поверхности катализатора.

Таким образом, 5-гидрокси-5,6-диметил-4-оксо-3-арилпирролидинс [1,2-*b*]пиразолы как при гидридном, так и при каталитическом восстановлении дают преимущественно *транс*-диолы.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Исходные 2-пиразолины I а—*в* были синтезированы по методике описанной в работе [5]. Спектры ПМР соединений II а—*в* — VI а—*в* сняты на приборе Tesla-BS-467A (60 МГц), внутренний стандарт — ТМС растворитель — ацетон-Д₆, ДМСО-Д₆. ИК-спектры записаны на спектрометре Specord 75 IR в растворе ССl₄ (10⁻¹ моль/л). Физико-химические и спектральные характеристики соединений II а—*в* — VI а—*в* приведены в таблице.

4-Арил-3-(2-метил-2,3-эпоксибутирил)пиразолы II а—*в*. А. Растворяют 0,01 моль соединения I а—*в* в 20 мл хлороформа, охлаждают до 0 °C и перемешивают, постепенно добавляя 0,01 моль N-бромсукциниамида. Через 0,5 ч хлороформ упаривают, к остатку прибавляют ацетон 1,8 мл триэтиламина. Реакционную смесь выдерживают при комнатной температуре сутки, отфильтровывают бромоводородную соль триэтиламина, ацетон упаривают, к остатку прибавляют 50 мл эфира, выпавший осадок отделяют, промывают несколько раз водой. После высушивания осадка соединения II а—*в* перекристаллизовывают из метанола.

Из эфирного раствора при добавлении 50 мл гексана выделяют кетолы III а—*в*.

Б. Нагревают 0,001 моль тозилата IV б в 15 мл ДМСО до 60 °C и прибавляют 0,1 г метилата натрия в 5 мл ДМСО. Через 1 ч реакционную смесь разбавляют водой в 10 раз, выпавший осадок отфильтровывают. Соединение II б кристаллизуют из метанола.

5-Гидрокси-5,6-диметил-4-оксо-3-арилпирролидино [1,2-*b*]пиразолы II а—*в*. А. В 15 мл смеси метанол-метилцеллозоль (1 : 2) растворяют при 60 °C 0,01 моль I-тозилпиразолинов IV а—*в* и прибавляют раствор мётилата натрия, полученный растворением 0,25 г натрия в 10 мл метанола. За ходом реакции следят с помощью ТСХ. По окончании реакции регулируют реакционную смесь разбавляют в 6 раз водой, выпавший осадок отфильтровывают.

Б. В 20 мл ледяной уксусной кислоты растворяют 0,01 моль пиразолинов II а—*в* и прибавляют 1 мл 47%-ного раствора бромистоводородно-кислоты. Через 1 ч реакционную смесь выливают в раствор соды и экстрагируют эфиром (4 по 25 мл). Эфирный раствор высушивают сульфатом натрия, фильтруют и упаривают эфир до 20 мл. После прибавления 20 мл гексана соединения III а—*в* кристаллизуются на холода.

4-Арил-3-(2-метил-2,3-эпоксибутирил)-1-тозил-2-пиразолины IV а—*в*. Растворяют в 40 мл тетрагидрофурана 0,02 моль пиразолинов I а—*в* прибавляют 0,03 моль тозилхлорида и 1,8 мл триэтиламина. Выдерживают реакционную смесь сутки при комнатной температуре. Выпавший осадок отфильтровывают, раствор упаривают, твердый остаток отделяют

промывают метанолом. Перекристаллизовывают соединения IV а—в из метанола.

Транс-4,5-дигидрокси-4,5,6-триметил-3-(4-бромфенил)пирролидино-[1,2-*b*]пиразол V б. К 0,7 г мелко нарезанного лития в 20 мл абсолютного эфира добавляют по каплям при перемешивании 3,0 мл метиллиодида в течение 40 мин. К полученному раствору метиллития прибавляют по каплям раствор 1,45 г (0,005 моль) кетола III б в 40 мл абсолютного эфира. Через сутки реакционную смесь обрабатывают 100 мл воды, эфирный слой отделяют, экстрагируют водную часть эфиrom (5 по 25 мл). После высушивания эфирного раствора над сульфатом натрия эфир упаривают до 25 мл, прибавляют 25 мл гексана и выделяют соединение V б.

Транс-4,5-дигидрокси-5,6-диметил-3-арилпирролидино-[1,2-*b*]пиразолы VI а—в. А. В 20 мл метанола растворяют 0,002 моль кетолов III а—в и порциями прибавляют 0,05 г боргидрида натрия. За ходом реакции следят с помощью ТСХ. По окончании реакции метанол упаривают на плечочном испарителе, к остатку прибавляют 50 мл воды и экстрагируют хлористым метиленом (3 по 20 мл). После упаривания хлористого метиlena соединения VI а—в кристаллизуют из эфира.

Б. Растворяют 0,001 моль кетолов III а—в в 25 мл эфира, прибавляют 0,1 г диоксида платины и перемешивают реакционную смесь в атмосфере водорода до поглощения 0,001 моль водорода. Катализатор отфильтровывают, после частичного упаривания эфира кристаллизуется соединение VI а—в.

Summary

Synthesis of a number of 5-hydroxy-5,6-dimethyl-4-oxo-3-arylpyrrolidino-[1,2-*b*]pyrazoles has been carried out and the stereochemistry of their reduction has been studied. It has been found that in all cases the main products are trans-dioles.

Литература

1. Schotter H. B., Neumann D., Katritzky A. R., Swinbourne F. G. // Tetrahedron. 1966. Vol. 22, N 8. P. 2895—2997.
2. Kino T., Inamura N., Nakahara K. et al. // J. Antibiot. 1985. Vol. 38, N 7. P. 936—940.
3. Austin G. N., Baird P. D., Fleet W. J. et al. // Tetrahedron. 1987. Vol. 43, N 13. P. 3095—3108.
4. Pielgré J. L., Chautemps P. // Tetrahedron Lett. 1972. N 42. P. 4371—4374.
5. Звонок А. М., Кузьменок Н. М., Окаев Е. Б., Тищенко А. Г. // Весці АН БССР. Сер. хім. наук. 1957. № 4. С. 55—58.

ЧИИ физико-химических проблем БГУ
им. В. И. Ленина

Поступила в редакцию
21.09.89