

Д. М. Мусатов, Л. А. Свиридова, И. А. Моторина,
И. Ф. Лещева, Г. А. Голубева

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ 5-ГИДРОКСИПИРАЗОЛИДИНОВ С СН-КИСЛОТНЫМИ СОЕДИНЕНИЯМИ

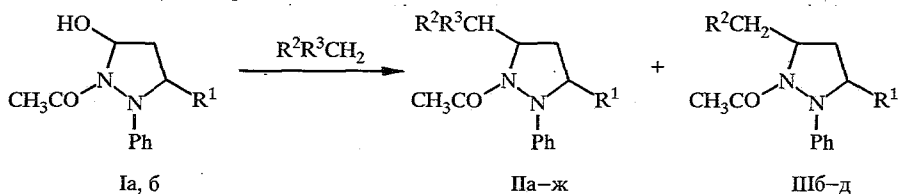
Взаимодействие 1-ацетил-2-фенил-5-гидроксипиразолидина с карбонильными соединениями на поверхности кислого оксида алюминия приводит к образованию продуктов замещения гидроксильной группы остатком карбонильного соединения. Показано, что производные β -дикарбонильных соединений в условиях реакции могут подвергаться дальнейшим превращениям с отщеплением одного из карбонилсодержащих остатков.

Ранее было показано [1, 2], что 5-гидроксипиразолидины, гидроксильная группа которых легко вступает в реакции нуклеофильного замещения, могут служить удобными исходными соединениями для получения различных производных насыщенных азолидинов. В отличие от N- и O-нуклеофилов, взаимодействие с C-нуклеофилами протекает более сложно, и до настоящего времени удовлетворительные результаты были получены лишь при использовании в качестве C-нуклеофильных агентов индолы [3]. Поскольку разработка методов введения пиразолидинового фрагмента в органические соединения с образованием связи C—C представлялась чрезвычайно перспективной с точки зрения как возможности синтеза новых потенциально биологически активных органических веществ, так и расширения использования азолидинов в органическом синтезе, в настоящей работе рассмотрен синтез производных пиразолидина, содержащих в положении 5 функционализированный углеводородный радикал.

Попытка проведения реакции 1-ацетил-2-фенил-5-гидроксипиразолидина (Ia) с натрийацетоуксусным эфиром в растворе привела к образованию лишь незначительного количества соответствующего (пиразолидинил-5)ацетоуксусного эфира; при этом реакция сопровождалась разложением исходного гидроксипиразолидина и сильным осмолением. Такая неустойчивость исходного соединения в присутствии сильного основания привела к необходимости использования нейонизованного ацетоуксусного эфира; однако это, в свою очередь, вызвало необходимость дополнительной активации реагентов. Наиболее удобным оказался разработанный нами ранее для синтеза гидроксиизоксазолидинов [4] метод проведения реакции на поверхности адсорбента без растворителя. При взаимодействии пиразолидина Ia с ацетоуксусным эфиром на кислом оксиде алюминия был выделен продукт замещения IIa гидроксильной группы пиразолидина радикалом СН-кислотного соединения, выход значительно возрос по сравнению с реакцией в растворе, осмоления же реагентов при этом не наблюдалось.

Присутствие в спектре ПМР соединения IIa сигнала протона СН ацетоуксусного эфира при 3,28 м. д., сигнала атома углерода этой группы при 62,08 м. д. в спектре ЯМР ^{13}C , а также полосы поглощения карбонильной группы при 1720 см^{-1} в ИК спектре свидетельствует о существовании этого фрагмента молекулы в кетонной форме. Присутствие енольной формы по спектральным данным зафиксировано не было.

Аналогично взаимодействие гидроксипиразолидина Ia с ацетоном, ацетофеноном и нитрометаном на оксиде алюминия приводит к образованию соответственно соединений IIIб—г (см. табл. 1, 2).



Несколько сложнее протекала реакция с дикетонами: взаимодействие пиразолидина Ia с ацетилацетоном привело к образованию смеси ожидаемого дикетона IIб, существующего также в кетонной форме, ацетонильного производного IIIб и триацетилацетоната алюминия. Выделение последнего соединения позволяет предположить, что в данном случае активация реагентов при адсорбции связана с енолизацией карбонильных соединений на поверхности оксида алюминия.

Образование в реакции с ацетилацетоном соединения IIIб, идентичного полученному при взаимодействии пиразолидина Ia с ацетоном, может происходить в результате как расщепления первоначально образовавшегося продукта замещения IIб, так и атаки по гидроксильной группе молекулы ацетона, предварительно образовавшейся при распаде ацетилацетона на оксиде алюминия. Действительно, мы показали, что в условиях реакции

Т а б л и ц а 1

Характеристика полученных соединений II, III

Соединение	R ¹	R ²	R ³	Брутто-формула	Время реакции, сут	T _{пл.} , °C	ИК спектр, см ⁻¹	Выход, %*
IIа	H	COMe	CO ₂ Et	C ₁₇ H ₂₂ N ₂ O ₄	3* ²	115	1680, 1720, 1740	A 16
IIб	H	COMe	COMe	C ₁₆ H ₁₇ N ₂ O ₃	2	130	1670, 1710	A 14
IIв* ³	H	COMe	COPh	C ₂₁ H ₂₂ N ₂ O ₃	1			
IIг	H	NO ₂	CO ₂ Et	C ₁₅ H ₁₉ N ₃ O ₅	1	Масло	1520, 1330, 1660, 1760	A 2
IIд	H	CO ₂ Et	CO ₂ Et	C ₁₈ H ₂₄ N ₂ O ₅	10	Масло	1685, 1740	A 7
IIе	CH ₃	COMe	CO ₂ Et	C ₁₈ H ₂₄ N ₂ O ₄	2	129	1680, 1725, 1750	A 9
IIж	H	* ⁴		C ₁₉ H ₂₄ N ₂ O ₃	7	Масло	1680, 1725, 2900... 3400	A 10
IIIб* ⁵	H	COMe		C ₁₄ H ₁₈ N ₂ O ₂	1	90	1665, 1725	A 41 B 1 B 3
IIIв* ⁵	H	COPh		C ₁₉ H ₂₀ N ₂ O ₂	1	Масло	1675, 1680	A 8 B 11
IIIг	H	NO ₂		C ₁₂ H ₁₅ N ₃ O ₃	1	106	1680, 1500, 1330	A 42 B 42
IIIд	H	CO ₂ Et		C ₁₅ H ₂₀ N ₂ O ₃	10	Масло	1670, 1740	A 2
IIIе	CH ₃	NO ₂		C ₁₃ H ₁₇ N ₃ O ₃	2	64...65	1680, 1500, 1385	B 20

* А — выход соединения из реакции с бифункциональным производным; Б — выход соединения из реакции с монофункциональным производным; В — выход соединения при разложении бифункционального производного II.

*² Соединение IIа получено при комнатной температуре, остальные — при 60 °C.

*³ Соединение не выделено.

*⁴ Продукт реакции с димедоном.

*⁵ Масс-спектр, *m/z* (1%): IIб 246(14,3; M⁺), 204 (25,4), 203(100), 146(38,9), 145(11,7), 144(15,4), 120(15,9), 105(6,8), 104(22,9), 91(5,2), 77(25,7), 58(43,4), 57(6,9); IIIв 308(4,4; M⁺), 266(9,1), 265(25,7), 162(8,2), 147(10,3), 146(44,2), 145(6,4), 106(10,3), 105(100), 104(6,8), 91(6,6), 77(38,3).

Спектры ПМР соединений II, III в CDCl_3 , δ , м. д. (J, Гц)

Соединение	3-Н(R)	4-Н	5-Н	5-R	2-COCH ₃ (с, 3Н)	Ar (5Н)
IIa	3,21 (м, 1Н), 3,77 (м, 1Н)	1,53 (м, 1Н), 2,49 (м, 1Н)	4,85 (м, 1Н)	1,27 (т, 3Н), 4,19 (д. к, 2Н (7,2)), 3,31 (м, 1Н), 1,98 (с, 3Н)	2,09	6,90 (д, 1Н), 7,09 (д, 2Н), 7,35 (д, 2Н)
IIб	3,31 (м, 1Н), 3,76 (м, 1Н)	1,57 (м, 1Н), 2,42 (м, 1Н)	5,07 (м, 1Н)	2,12 (с, 3Н), 2,29 (с, 3Н), 3,66 (д, 1Н (11))	2,04	6,87 (д, 2Н), 7,07 (д, 1Н), 7,35 (д, 2Н)
IIд	3,21 (м, 1Н), 3,76 (м, 1Н)	1,76 (м, 1Н), 2,43 (м, 1Н)	4,88 (д. д, 1Н (7,1, 8,3))	1,07 (т, 3Н (7,0)), 1,12 (т, 3Н (7,1)), 3,74 (м, 2Н), 4,18 (д, кв, 2Н (7,1)), 3,67 (м, 1Н)	2,05	6,89 (д, 2Н), 7,07 (д, 1Н), 7,21 (д, 2Н)
IIe	1,21 (д, 3Н (7,6)), 4,15 (м, 1Н)	1,69 (м, 1Н), 3,28 (д. д. д, 1Н (1,0, 7,8, 12,8))	4,97 (м, 1Н)	1,34 (т, 3Н (6,9)), 4,25 (м, 2Н), 3,38 (д, 1Н (10,5)), 2,13 (с, 3Н)	2,06	6,96 (д, 1Н), 7,17 (д, 2Н), 7,29 (д, 2Н)
IIж	3,75 (м, 1Н), 4,15 (м, 1Н)	2,18 (м, 1Н), 3,09 (м, 1Н)	5,18 (д. д, 1Н (3,8, 9,6))	0,97 (с, 3Н), 1,01 (с, 3Н), 1,91 (д, 1Н (15,9)), 2,03 (д. д, 1Н (1,0, 16,0)), 2,30 (д. д, 1Н (4,4, 8,0)), 2,37 (д. д, 1Н (1,0, 8,2))	2,09	6,76 (д, 2Н), 6,88 (т, 1Н), 7,19 (т, 2Н)
IIIб	3,29 (м, 1Н), 3,81 (м, 1Н)	1,55 (м, 1Н), 2,45 (м, 1Н)	4,59 (д. д, 1Н (6))	2,12 (с, 3Н), 3,31 (м, 1Н), 2,45 (м, 1Н)	2,05	6,95 (д, 1Н), 7,27 (д, 2Н), 7,31 (д, 2Н)
IIIв	3,30 (м, 1Н), 3,79 (м, 1Н)	1,68 (м, 1Н), 2,47 (м, 1Н)	4,72 (м, 1Н)	2,85 (д. д, 1Н (10,5, 15,8)), 4,07 (м, 1Н), 7,41 (д, 2Н), 7,51 (д, 1Н), 7,90 (д, 2Н)	2,05	6,95 (д, 2Н), 7,12 (д, 1Н), 7,29 (д, 2Н)
IIIг	3,28 (м, 1Н), 3,81 (м, 1Н)	1,79 (м, 1Н), 2,29 (м, 1Н)	4,75 (м, 1Н)	4,07 (м, 1Н), 4,85 (м, 1Н)	2,01	6,75 (д, 2Н), 7,20 (м, 3Н)
IIIд	3,18 (м, 1Н), 3,82 (м, 1Н)	1,73 (м, 1Н), 2,40 (м, 1Н)	4,65 (м, 1Н)	1,24 (т, 3Н (7,1)), 4,12 (м, 1Н), 3,34 (м, 1Н), 2,35 (д. д, 1Н (6))	2,05	6,94 (д, 3Н), 7,29 (т, 2Н)
IIIe (транс)	1,27 (д, 3Н (6,8)), 4,25 (м, 1Н)	1,38 (м, 1Н), 2,19 (д. д. д, 1Н (1,1, 7,8, 12,8))	5,03 (м, 1Н)	4,29 (д. д, 1Н (8,5, 12,4)), 4,90 (д. д, 1Н (5,7, 12,4))	2,06	6,91 (д, 2Н), 6,92 (м, 1Н), 7,30 (д, 2Н)
IIIe (цис)	1,35 (д, 3Н (6,8)), 3,88 (м, 1Н)	1,70 (м, 1Н), 2,49 (м, 1Н)	4,77 (м, 1Н)	4,48 (д. д, 1Н (8,4, 13,4)), 5,58 (д. д, 1Н (5,4, 13,4))	1,98	6,91 (д, 2Н), 6,92 (м, 1Н), 7,30 (т, 2Н)

Таблица 3

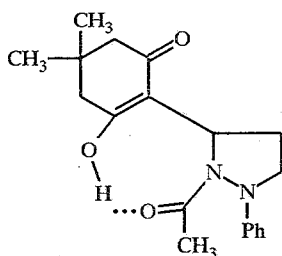
Спектры ЯМР ^{13}C полученных соединений II, III, δ м. д. в CDCl_3

Соединение	Пиразолидин						5-R			Фенил			
	C(3)	C(4)	C(5)	CH_3CO	CH_3CO	3- CH_3	5-C(1)	C=O	RCO	i-C	o-C	m-C	p-C
IIa	52,80	32,34	55,85	21,08	175,04	—	64,74	200,87, 167,59	13,94, 29,57, 61,95	150,01	114,89	129,37	121,62
IIб	52,65	32,08	56,37	21,29	176,09	—	74,75	203,34, 201,99	27,95, 30,76	149,95	114,75	129,51	121,84
IIe	55,49	38,78	60,57	21,25	175,73	19,64	65,05	200,80, 167,51	29,34, 13,85, 62,09	150,72	114,68	129,32	121,58
IIж	52,18	28,37	55,20	20,58	177,02	—	112,04	196,36, 128,61	52,60, 44,45, 29,31, 31,59, 27,97	151,31	114,90	129,26	121,86
IIIб	53,18	29,66	53,64	20,92	173,51	—	48,83	205,72	32,13	150,17	114,93	129,90	121,53
IIIв	52,28	30,41	52,60	19,41	172,31	—	42,59	196,03	134,47, 131,29, 127,35, 126,20, 125,03	148,55	113,45	131,35	120,62
IIIe (транс)	54,20	36,72	61,26	21,04	175,36	19,48	77,58	—	—	149,78	114,54	129,32	122,23
IIIe (цис)	54,58	36,45	62,05	22,04	172,14	20,10	75,55	—	—	149,25	117,59	129,48	123,87

соединение IIб претерпевает превращение в производное IIIб за 2 сут. В то же время дикарбонильное соединение, адсорбированное на оксиде алюминия, также может разлагаться. Так, бензоилацетон в условиях реакции нацело расщепляется на ацетофенон и ацетон за 2 сут. Реакция гидроксипиразолидина Ia с бензоилацетоном на оксиде алюминия заканчивается за 1 сут; при этом из реакционной смеси были выделены только продукты расщепления дикетонного производного IIIб и IIIв в соотношении 1 : 2. Следует отметить, что разложение производного бензоилацетона IIв происходит с большей скоростью, чем его образование и чем распад исходного бензоилацетона. Таким образом, можно предположить одновременное протекание на адсорбенте обоих процессов — распада замещенных дикетонов IIб и IIв и расщепления исходных дикетонов с последующим замещением.

Взаимодействие гидроксипиразолидина Ia с нитроуксусным эфиром дает преимущественно нитрометильное производное IIIг, идентичное полученному при реакции с нитрометаном. Эфир IIг образуется в незначительном количестве и легко разлагается на хроматографических сорбентах при попытках его очистить. Замещение гидроксигруппы на остаток малонового эфира протекает с большим трудом — реакция идет медленно, соответствующие соединения IIд и IIIд получены с низкими выходами в соотношении 6 : 1. Поскольку было показано, что непосредственного взаимодействия между пиразолидином Ia и этилацетатом на оксиде алюминия не происходит, в данном случае соединение IIIд могло образоваться только при расщеплении диэфира IIд.

В отличие от нециклических β -дикетонов димедон реагирует с пиразолидином Ia с образованием только циклического соединения IIж, не подвергающегося дальнейшему расщеплению в условиях реакции и существующего в растворе целиком в енольной форме. При этом, по данным ИК спектроскопии, водородная связь является внутримолекулярной и осуществляется по амидному, а не по карбонильному атому кислорода, что может быть обусловлено сближенностью в пространстве амидного атома кислорода и протона енольной гидроксильной группы.



IIж

Введение в пиразолидиновое кольцо заместителя в положении 3 приводит к образованию в молекулах соединений II и III двух хиральных центров и позволяет судить о стереохимии нуклеофильного замещения. Ранее методом РСА было показано [5], что исходный гидроксипиразолидин Iб существует исключительно в виде *транс*-изомера. Пространственное строение соединений IIе и IIIе исследовали методом ЯМР с использованием ядерного эффекта Оверхаузера (см. табл. 4).

При взаимодействии *транс*-гидроксипиразолидина Iб с ацетоуксусным эфиром был выделен только один изомер IIе, которому на основании данных ЯМР была приписана *транс*-конфигурация. В реакции *транс*-пиразолидина Iб со стерически менее объемным нитрометаном наблюдается образование смеси *цис*- и *транс*-изомеров IIIе в соотношении 1 : 2. При этом при облучении протонов 5-Н и 4-Н' ЯЭО наблюдался только на одном из

Значения ЯЭО (η , %) для соединений Пе и Ше

Соединение	Наблюдаемые протоны	Облучаемые протоны			
		3-Н	5-Н	4-Н	4-Н'
Пе	3-Н	—	—	7,3	1,8
	5-Н	—	—	—	10,5
	4-Н	4,3	—	—	21,8
	4-Н'	—	4,7	22,0	—
	5-СН	—	4,3	10,2	—
транс-Ше	3-Н	—	—	—	4,5
	5-Н	—	—	6,9	—
	4-Н	—	4,3	—	22,6
	4-Н'	4,0	—	22,8	—
	СН ₂ NO ₂	—	3,0*	—	1,4*
цис-Ше	3-Н	—	—	6,0	—
	5-Н	—	—	8,2	—
	4-Н	2,4	3,9	—	24,7
	4-Н'	—	—	25,2	—
	СН ₂ NO ₂	—	4,0* ²	—	3,4*

* Возрастает интенсивность только сигнала сильнополюсного протона.

*² Возрастает интенсивность только сигнала слабополюсного протона.

протонов группы СН₂NO₂, что позволяет предположить, что в соединениях Ше, также как и в исходном пиразолидине Ib, атом углерода С(5) выведен из плоскости пиразолидинового кольца. Сохранение конфигурации при замещении можно объяснить, если предположить, что реакция протекает по механизму, близкому к S_N1, а связывание молекулы пиразолидина с поверхностью адсорбента осуществляется преимущественно со стороны плоскости цикла, противоположной гидроксильной группе.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры измерены на приборах UR-20 и Specord IR-75 в вазелиновом масле или хлористом метиле. Спектры ПМР получены на приборах Tesla BS-467 (60 МГц) и Varian VXR-400 (400 МГц) при 28 °С с использованием ТМС или ГМДС в качестве внутреннего стандарта. Спектры ЯМР ¹³С измерены на приборах FT-80 (Varian) и Varian VXR-400. Для экспериментов по ЯЭО использовалась программа NOEDIF [6]. Масс-спектры получены на приборе Varian MAT-212 (70 эВ) с прямым вводом вещества при температурах, близких к температурам плавления образцов. ГЖХ анализ выполнен на приборе Chrom-5. Контроль за ходом реакций и чистотой полученных веществ осуществляли методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254 и Alufol в системе бензол—этилацетат, 1 : 1, для проявления использованы спиртовой раствор хлорного железа, водный раствор перманганата калия или пары йода. Очистку полученных соединений проводили методом флэш-хроматографии на силикагеле L 40/100 в системах бензол—этилацетат—петролейный эфир, 5 : 5 : 1, или бензол—этилацетат, 1 : 1 (соединения Па и Пг перекристаллизованы из эфира).

Данные элементных анализов на С, Н, N соответствуют вычисленным значениям.

Взаимодействие 5-гидроксипиразолидинов с С-нуклеофилами (общая методика). Растворяют при нагревании 2,5 ммоль 5-гидроксипиразолидина в минимальном количестве бензола или толуола и наносят раствор на 20-кратное по весу количество прокаленного оксида алюминия. Затем к смеси добавляют избыток (6...40 ммоль) соответствующего С-нуклеофила (бензоилацетон и димедон наносят на адсорбент в бензоле), перемешивают и удаляют растворитель при пониженном давлении. Смесь оставляют при комнатной температуре в защищенном от света месте или помещают в термостат (60 °С) (см. табл. 1). После завершения реакции (по данным ТСХ) продукт реакции экстрагируют хлороформом, экстракт фильтруют и растворитель удаляют в вакууме.

Остаток хроматографируют на колонке с силикагелем в системе бензол—этилацетат—петролейный эфир, 5 : 5 : 1, или бензол—этилацетат, 1 : 1 (соединения IIa и IIIg перекристаллизованы из эфира).

Константы, условия реакций и выходы полученных соединений приведены в таблице 1, спектры ПМР — в таблице 2, спектры ЯМР ^{13}C — в таблице 3.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (код проекта 93-03-4593).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Свиридова Л. А., Афанасьева С. В., Зеленин К. Н., Голубева Г. А., Бежан И. П., Бундель Ю. Г. // ХГС. — 1987. — № 4. — С. 184.
2. Зеленин К. Н., Голубева Г. А., Афанасьева С. В., Свиридова Л. А., Бежан И. П., Малов М. Ю., Бундель Ю. Г. // ХГС. — 1985. — № 9. — С. 1238.
3. Свиридова Л. А., Афанасьева С. В., Голубева Г. А., Терентьев П. Б., Бундель Ю. Г. // ХГС. — 1990. — № 9. — С. 1207.
4. Motorina I. A., Sviridova L. A., Golubeva G. A., Bundel Yu. G. // Tetrah. Lett. — 1989. — N 1. — P. 117.
5. Довгилевич А. В., Зеленин К. Н., Еспенбетов А. А., Стручков Ю. Т., Бежан И. П., Свиридова Л. А., Голубева Г. А., Малов М. Ю., Бундель Ю. Г. // ХГС. — 1985. — № 9. — С. 1242.
6. Kinns M., Sanders J. K. M. // J. Magn. Reson. — 1984. — Vol. 56. — P. 518.

Московский государственный университет
им. М. В. Ломоносова, Москва 119899

Поступило в редакцию 31.01.94