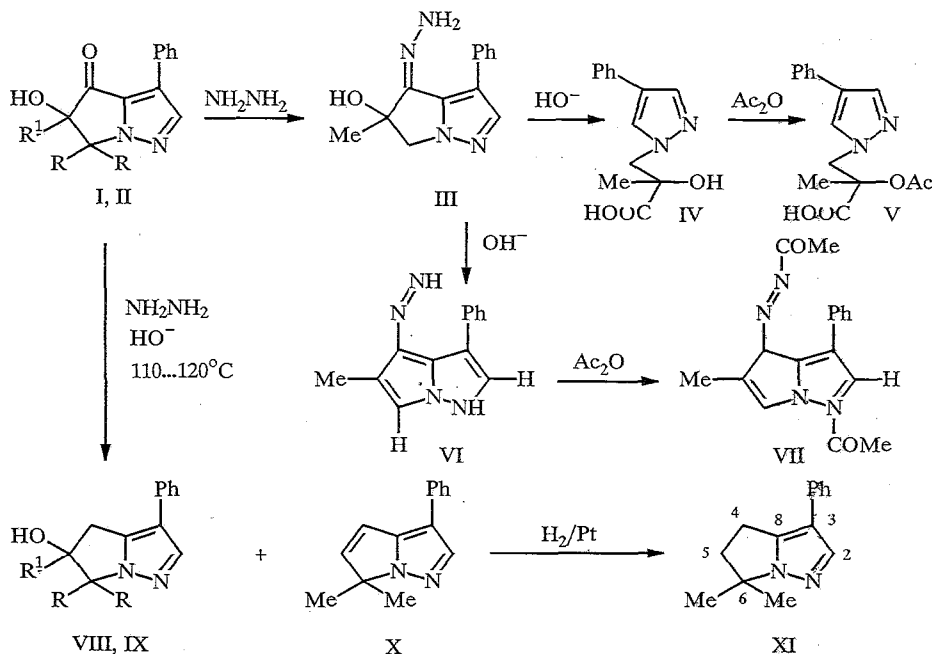


Н. М. Кузьменок, А. М. Звонок

ВОССТАНОВЛЕНИЕ 5-МЕТИЛ- И 6,6-ДИМЕТИЛ-5-ГИДРОКСИ-4-ОКСО-3-ФЕНИЛПИРРОЛИДИНО-[1,2-*b*]ПИРАЗОЛОВ ПО КИЖНЕРУ—ВОЛЬФУ

Восстановление 5-гидрокси-5-метил-4-оксо-3-фенилпирролидино[1,2-*b*]пиразола нагреванием с гидразингидратом в щелочной среде в зависимости от растворителя и температуры реакции сопровождается расщеплением бициклического скелета или дегидратацией. Предложена двухстадийная схема синтеза 6,6-диметил-3-фенилпирролидино[1,2-*b*]пиразола на основе 5-гидрокси-6,6-диметил-4-оксо-3-фенилпирролидино[1,2-*b*]пиразола.

Ранее нами описан удобный метод синтеза 5-гидрокси-4-оксо-3-арилпирролидино[1,2-*b*]пиразолов гетероциклизацией эпоксипропионилпиразолинов и эпоксипропионилпиразолов [1—3]. Тот факт, что 5-гидрокси-4-оксо-3-арилпирролидино[1,2-*b*]пиразолы являются функциональными производными алкалоида витасомнина [4, 5], послужил основанием для разработки схемы их восстановления с целью синтеза аналогов природного 3-фенилпирролидино[1,2-*b*]пиразола, выделенного из корней *Withania somnifera* Dup. В данной работе изложены результаты, полученные при восстановлении 5-метил- и 6,6-диметил-5-гидрокси-4-оксо-3-фенилпирролидино[1,2-*b*]пиразолов (I и II) нагреванием их гидразонов в щелочной среде.

I, VIII R = H, $\text{R}^1 = \text{Me}$; II, IX R = Me, $\text{R}^1 = \text{H}$

Установлено, что реакция замещенного пирролидино[1,2-*b*]пиразола I с гидразингидратом в гидроксилсодержащих растворителях (метанол, бутанол, диэтиленгликоль) приводит к гидразону (III). Нагревание последнего со щелочью после отгонки избытка гидразингидрата до

180...200 °С сопровождается расщеплением скелета бициклического гидразона с образованием 2-гидрокси-2-метил-3-(4-фенилпиразолил)пропановой кислоты (IV). В ИК спектре кислоты IV имеются полосы валентных колебаний C=O карбоксильной группы и группы OH при 1700 и 3470 см⁻¹. Строение α -гидрокси- β -пиразолилпропановой кислоты IV подтверждено также ее превращением в α -ацетоксипроизводное V нагреванием с уксусным ангидридом. Образование кислоты IV происходит, вероятно, в результате ретрораспада гидразона III до исходного кетона I с последующим расщеплением пирролидинового цикла путем нуклеофильной атаки гидроксид-иона по карбонильной группе. Предложенный механизм подтверждается выделением соединения IV при нагревании бициклического кетона I в диэтиленгликоле в присутствии щелочи [2].

При кипячении гидразона III, полученного реакцией бициклического кетона I с гидразингидратом без выделения из реакционной смеси, с четырехкратным избытком гидроксида калия в метилцеллозолье происходит дегидратация, ведущая к образованию 4-NH-диазенил-5-метил-3-фенилпирролидино[1,2-*b*]-1H-пиразолина (VI), который действием уксусного ангидрида превращается в соответствующее N,N-диацетилзамещенное VII.

Восстановление карбонильной группы до метиленовой удалось осуществить при разложении первоначально образующегося гидразона III под действием четырехкратного избытка щелочи в диэтиленгликоле при 110...120 °С, при этом наряду с 5-гидрокси-5-метил-3-фенилпирролидино[1,2-*b*]пиразолом (VIII) с помощью ТСХ зафиксировано образование соединения VI (выход 17%).

Состав и строение соединений I—VIII подтверждены результатами элементного анализа и данными спектров ПМР (см. таблицу). В отличие от

Характеристики соединений III—XI

Соединение	Брутто-формула	T _{пл} , °С	Спектр ПМР		Выход, %
			Растворитель	Химические сдвиги, δ , м.д., КССВ (J, Гц)	
III	C ₁₃ H ₁₄ N ₄ O	164...165	Ацетон-D ₆ , ДМСО-D ₆	1,50 (3H, c); 4,18 (2H, c); 5,60 (1H, c); 5,82 (2H, c); 7,35 (5H, c); 7,64 (1H, c)	62
IV	C ₁₃ H ₁₄ N ₂ O ₃	180...181	Ацетон-D ₆ , ДМСО-D ₆	1,30 (3H, c); 3,45 (1H, c); 4,16, 4,28 (2H, АВ-сист. J _{AB} = 12,0); 7,30 (5H, м); 7,74 (1H, c); 7,96 (1H, c)	45
V	C ₁₅ H ₁₆ N ₂ O ₄	219...221	CCl ₄ , ацетон-D ₆	1,40 (3H, c); 1,96 (3H, c); 4,52, 4,80 (2H, АВ-сист. J _{AB} = 12,0); 7,30 (5H, м); 7,80 (1H, c); 7,94 (1H, c); 8,98 (1H, c)	81
VI	C ₁₃ H ₁₂ N ₄	113...115	Ацетон-D ₆ , ДМСО-D ₆	1,65 (3H, c); 7,20 (5H, м); 7,30 (1H, c); 7,76 (1H, c)	59
VII	C ₁₇ H ₁₆ N ₄ O ₂	166...167	CDCl ₃	2,00 (3H, c); 2,45 (3H, c); 2,70 (3H, c); 7,30 (5H, м); 8,00 (1H, c); 8,30 (1H, c)	73
VIII	C ₁₃ H ₁₄ N ₂ O	139...140	Ацетон-D ₆	1,36 (3H, c); 3,00 (2H, c); 3,90 (2H, c); 4,60 (1H, c); 7,24 (5H, м); 7,60 (1H, c)	51
IX	C ₁₄ H ₁₆ N ₂ O	147...148	Ацетон-D ₆	1,20 (3H, c); 1,32 (3H, c); 2,82 (2H, д, J = 6,0); 3,14 (2H, д, J = 6,0); 3,14 (2H, д, J = 6,0); 4,40 (1H, т, J = 6,0); 4,70 (1H, c); 7,14 (5H, м); 7,56 (1H, c)	70
X	C ₁₄ H ₁₄ N ₂	51...52	Ацетон-D ₆	1,36 (6H, c); 6,60, 6,82 (2H, АВ-сист. J = 6,0); 7,30 (5H, м); 7,70 (1H, c)	68
XI	C ₁₄ H ₁₆ N ₂	91...92	CDCl ₃	1,52 (6H, c); 2,49 (2H, т, J = 7,2); 3,02 (2H, т, J = 7,2); 7,46 (5H, м); 7,99 (1H, c)	93

кетол I его 6,6-диметилзамещенный аналог II восстанавливается в тех же условиях при температуре 140...180 °C с образованием смеси спирта IX и олефина X в отношении 1 : 2,3. При снижении температуры реакции до 120...140 °C разложение первоначально образующегося гидразона соединения II ведет к образованию исключительно спирта IX. Каталитическое гидрирование 2H,5H-пирроло[1,2-*b*]пиазола X над платиной позволяет получить 6,6-диметил-3-фенилпирроилидино[1,2-*b*]пиазол (XI) — метилированный аналог витасомнина.

В спектре ПМР соединения XI присутствуют одиночный сигнал протонов двух метильных групп при 1,52 м. д. и два триплетных сигнала метиленовых протонов с $J = 7,2$ Гц. Это свидетельствует о том, что пирроилидино[1,2-*b*]пиазол XI в растворе претерпевает быстро протекающую инверсию электронной пары азота пирроилидинового цикла. Последнее подтверждается также совпадением сигналов атомов углерода метильных групп при 26,96 м. д. в спектре ЯМР ^{13}C .

Таким образом, в отличие от 5-метилзамещенных, 6,6-диметил-5-гидрокси-4-оксо-3-фенилпирроилидино[1,2-*b*]пиазол может быть восстановлен в метилзамещенный аналог алкалоида витасомнина по двухстадийной схеме, включающей восстановление по Хуанг—Минлону и каталитическое гидрирование с выходом 68% в расчете на бициклический кетол II.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры соединений сняты на спектрофотометре Specord IR-75, растворы в CCl_4 , концентрация 10^{-1} моль/л. Спектры ЯМР измерены на спектрометре Bruker WM-360, внутренний стандарт ГМДС. Синтез соединений I и II описан в работе [2].

Данные элементного анализа на C, H, N для соединений III—XI соответствуют расчетным.

2-Ацетокси-2-метил-3-(4-фенилпиазолил)пропановая кислота (V) описана в работе [2].

4-Гидразоно-5-гидрокси-5-метил-3-фенилпирроилидино[1,2-*b*]пиазол (III). А. К раствору 4,6 г (20 ммоль) кетона I в 30 мл диэтиленгликоля прибавляют 3,3 мл (50 ммоль) гидразингидрата, кипятят 1 ч, избыток гидразина отгоняют, остаток разбавляют 200 мл воды и экстрагируют хлороформом (3×15 мл). После удаления хлороформа гидразон III перекристаллизовывают из метанола.

Б. К 4,6 г кетолу I в 35 мл метанола или бутанола прибавляют 1,1 мл (21 ммоль) гидразингидрата и кипятят 2 ч. После упаривания смеси до 15...20 мл кристаллизуется гидразон III.

2-Гидрокси-2-метил-3-(4-фенилпиазолил)пропановая кислота (IV). А. В 10 мл диэтиленгликоля растворяют 2,4 г (10 ммоль) гидразона III, прибавляют 2,24 г гидроксида калия и выдерживают реакционную смесь при 180...200 °C 2 ч. После разбавления реакционной смеси 100 мл воды соединение IV экстрагируют эфиром (3×50 мл) и сушат над сульфатом натрия. После отгонки эфира кислоту IV кристаллизуют из толуола.

Б. К раствору 4,6 г (20 ммоль) бициклического кетолу I в 20 мл диэтиленгликоля прибавляют 10 мл гидразингидрата, 4,5 г гидроксида калия и кипятят 2 ч. Избыток гидразина и воду отгоняют, остаток выдерживают при 180...200 °C 4 ч. Соединение IV выделяют, как описано в опыте А.

4-NH-Диазенил-5-метил-3-фенилпирроло[1,2-*b*]-1H-пиазолин (VI). Растворяют 6,9 г (30 ммоль) бициклического кетолу I в 50 мл метилцеллозольва, прибавляют 12 мл гидразингидрата и кипятят 2 ч. Далее прибавляют 5 г гидроксида калия, реакционную смесь кипятят 10 мин, охлаждают, разбавляют 200 мл воды и экстрагируют эфиром (3×80 мл). Эфир высушивают над сульфатом натрия. После упаривания эфира отвердевшее масло кристаллизуют из смеси эфир—гексан, 1 : 1.

4-N-Ацетилдiazенил-1-ацетил-5-метил-3-фенилпирроло[1,2-*b*]пиазолин (VII). К 1,2 г (5 ммоль) соединения VI прибавляют 10 мл уксусного ангидрида, выдерживают 15 мин, выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают водой и сушат в аппарате Фишера при 80 °C.

5-Гидрокси-5-метил-3-фенилпирроилидино[1,2-*b*]пиазол (VIII). Растворяют 2,4 г (10 ммоль) гидразона III в 50 мл триэтиленгликоля. К реакционной колбе присоединяют бюретку для сбора газа, прибавляют 2,4 г (40 ммоль) гидроксида калия и выдерживают при 100...120 °C до тех пор, пока не выделится 250...260 мл азота. Далее реакционную смесь охлаждают, разбавляют 500 мл воды, экстрагируют эфиром (3×100 мл), экстракт сушат сульфатом натрия и фильтруют

через слой силикагеля (2 см), промывая последний эфиром. После частичного удаления эфира кристаллизуется соединение VIII, которое перекристаллизовывают из бензола.

5-Гидрокси-6,6-диметил-3-фенилпирролидино[1,2-*b*]пиразол (IX). Растворяют 2,44 г (10 ммоль) бициклического кетона II в 15 мл этиленгликоля, прибавляют 4,5 мл гидразингидрата и выдерживают при 140...150 °С 1 ч. После охлаждения к реакционной смеси прибавляют 2 г едкого кали и выдерживают при 120...140 °С до прекращения выделения газа. Затем разбавляют реакционную смесь двукратным объемом воды, нейтрализуют разбавленным раствором соляной кислоты и экстрагируют эфиром (3 × 100 мл). После высушивания экстракта сульфатом натрия и частичного удаления эфира кристаллизуется 1,6 г соединения IX, которое перекристаллизовывают из смеси эфир—гексан, 3 : 1.

6,6-Диметил-3-фенил-2Н,5Н-пирроло[1,2-*b*]пиразол (X). Кипятят 2,42 г (10 ммоль) бициклического кетона II и 10 мл гидразингидрата в 10 мл триэтиленгликоля 1 ч. После упаривания избытка гидразингидрата к остатку прибавляют 2 г едкого кали и выдерживают при 140...180 °С 2 ч до прекращения выделения пузырьков газа. Разбавляют реакционную смесь 10-кратным объемом воды, экстрагируют эфиром (3 × 100 мл) и сушат экстракт над сульфатом натрия. После упаривания эфира кристаллизацией остатка из эфира выделяют соединения IX и X в соотношении 1 : 2,3.

6,6-Диметил-3-фенилпирролидино[1,2-*b*]пиразол (XI). Растворяют 1,06 г (5 ммоль) соединения X в 30 мл метанола, прибавляют 0,04 г диоксида платины и реакционную смесь насыщают водородом. После поглощения эквимольного количества водорода катализатор отфильтровывают, метанол упаривают, остаток кристаллизуют из смеси гексан—эфир, 4 : 1, выделяя продукт XI. Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃): 21,90 (т, C₍₅₎); 26,85 (к, C₍₅₎—CH₃); 41,55 (т, C₍₄₎); 61,15 (с, C₍₆₎); 114,91 (с, C₍₈₎); 124,90, 125,20, 128,50 (д, *o*-, *n*-, *m*-С₆Н₅); 133,30 (с, *i*-С₆Н₅); 140,20 (д, C₍₂₎); 140,20 (с, C₍₃₎).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Звонок А. М., Кузьменок Н. М., Биба В. И., Тищенко И. Г. // Весті АН БССР. Сер. хім. навук. — 1987. — № 1. — С. 59.
2. Звонок А. М., Кузьменок Н. М., Станишевский Л. С. // ХГС. — 1989. — № 10. — С. 1391.
3. Звонок А. М., Окаев Е. Б., Кузьменок Н. М. // Весті АН БССР. Сер. хім. навук. — 1990. — № 4. — С. 60.
4. Schöter H. B., Neumann D., Katritzky A. R., Swinbourne F. J. // Tetrahedron. — 1966. — Vol. 22. — P. 2895.
5. Onaka T. // Tetrah. Lett. — 1968. — N 54. — P. 5711.
6. Rangamathan D., Bamezai S. // Synth. Commun. — 1985. — Vol. 15. — P. 259.