

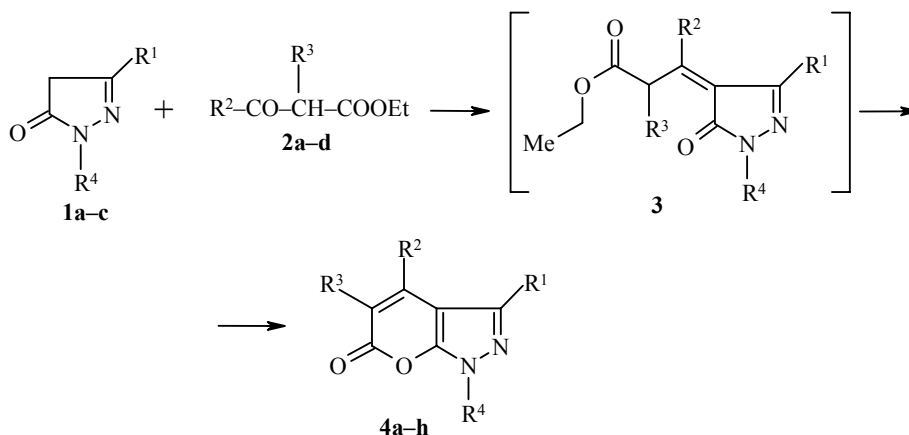
Н. Л. Нам, И. И. Грандберг

КОНДЕНСАЦИЯ N-ЗАМЕЩЕННЫХ ПИРАЗОЛОНОВ-5
С ЭФИРАМИ β -КЕТОКИСЛОТ.
СИНТЕЗ ПИРАНО[2,3-*c*]ПИРАЗОЛ-6-ОНОВ

N-Замещенные пиразолоны-5 вступают в термическую конденсацию с эфирами β -кето-кислот с отщеплением молекул воды и спирта и образованием N-замещенных пирано-[2,3-*c*]пиразол-6-онов, пирановый цикл которых под действием щелочей легко раскрывается с образованием соответствующих солей непердельных кислот.

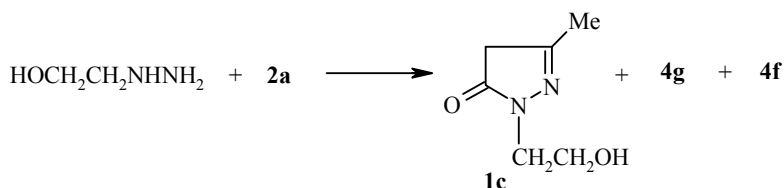
Ключевые слова: пиразолоны-5, пирано[2,3-*c*]пиразол-6-оны, эфиры β -кетокислот.

Нами было показано [1], что конденсация β -кетоэфиров с незамещенными по атому азота пиразолонами-5 приводит к пирано[2,3-*c*]пиразол-6-онам – гетероаналогам кумаринов. Поскольку у этого класса соединений была обнаружена высокая анальгетическая и противовоспалительная активность [2], представляло практический интерес исследование поведения N-замещенных пиразолонов-5 в реакциях конденсации с эфирами β -кетокислот. Еще Штолле [3] показал, что первая стадия конденсации 3-метил-1-фенилпиразолона-5 (**1a**) с ацетоуксусным эфиром (**2a**) протекает уже при 100 °С с отщеплением воды и образованием соединения **3** – продукта конденсации по положению 4. Соединение **3** затем при 140 °С отщепляет молекулу спирта и образует пирано[2,3-*c*]пиразол-6-он (**4a**).



1 a $R^1 = \text{Me}$, $R^4 = \text{Ph}$, **b** $R^1 = R^4 = \text{Me}$, **c** $R^1 = \text{Me}$, $R^4 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$; **2 a** $R^2 = \text{Me}$, $R^3 = \text{H}$,
b $R^2 = \text{Me}$, $R^3 = \text{Et}$, **c** $R^2 = \text{Ph}$, $R^3 = \text{H}$, **d** α -ацетилбутиролактон; **4 a-h** $R^1 = \text{Me}$, **a** $R^2 = \text{Me}$,
 $R^3 = \text{H}$, $R^4 = \text{Ph}$, **b** $R^2 = R^4 = \text{Ph}$, $R^3 = \text{H}$, **c** $R^2 = \text{Me}$, $R^3 = \text{Et}$, $R^4 = \text{Ph}$, **d** $R^2 = R^4 = \text{Me}$, $R^3 = \text{H}$,
e $R^2 = R^4 = \text{Me}$, $R^3 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, **f** $R^2 = \text{Me}$, $R^3 = \text{H}$, $R^4 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCOCH}_2\text{COMe}$,
g $R^2 = \text{Me}$, $R^3 = \text{H}$, $R^4 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, **h** $R^2 = \text{Me}$, $R^3 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $R^4 = \text{Ph}$

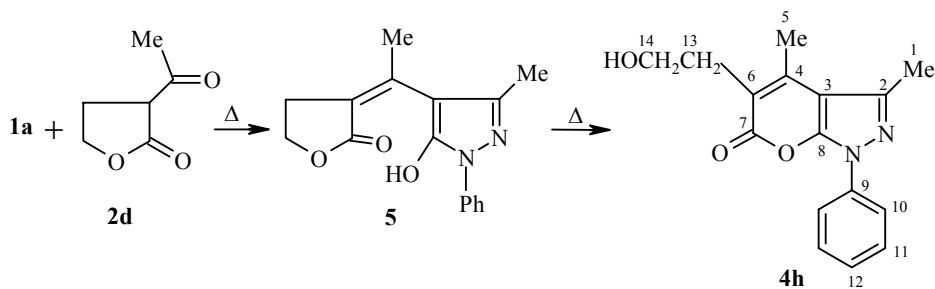
Кроме соединения **1a** мы использовали в этой реакции также 1,3-диметилпиразолон-5 (**1b**) и 3-метил-1-(β-гидроксиэтил)пиразолон-5 (**1c**), а в качестве β-кетозфирного компонента – ацетоуксусный (**2a**), этилацетоуксусный (**2b**), бензоилуксусный (**2c**) эфиры и α-ацетилбутиролактон (**2d**). Необходимо отметить, что N-алкилпиразолоны-5 вступают в конденсацию с последующей циклизацией даже при 90–100 °С. Так, например, при получении пиразолона-5 из метилгидразина и ацетоуксусного эфира (**2a**) при 100 °С авторами работы [4] был выделен не пиразолон, а соединение **4d**; для получения пиразолона необходимо снизить температуру реакции до 70 °С. Возможно, низкие выходы N-алкилпиразолонов-5 при конденсации алкилгидразинов с β-кетозэфирами, приводимые в литературе, связаны именно с этой побочной конденсацией. Мы нашли, что реакцию следует проводить в метаноле и без избытка β-кетозэфира при медленном прибавлении его к кипящему метанольному раствору гидразина (см. экспериментальную часть). Дополнительные сложности возникают при получении пиранопиразола **4g**. Уже при синтезе исходного 3-метил-1-β-гидроксиэтилпиразолона-5 (**1c**) помимо побочной конденсации с образованием пиранового ядра происходит также переэтерификация ацетоуксусного эфира, имеющегося в избытке, и образуется смесь продуктов (см. схему).

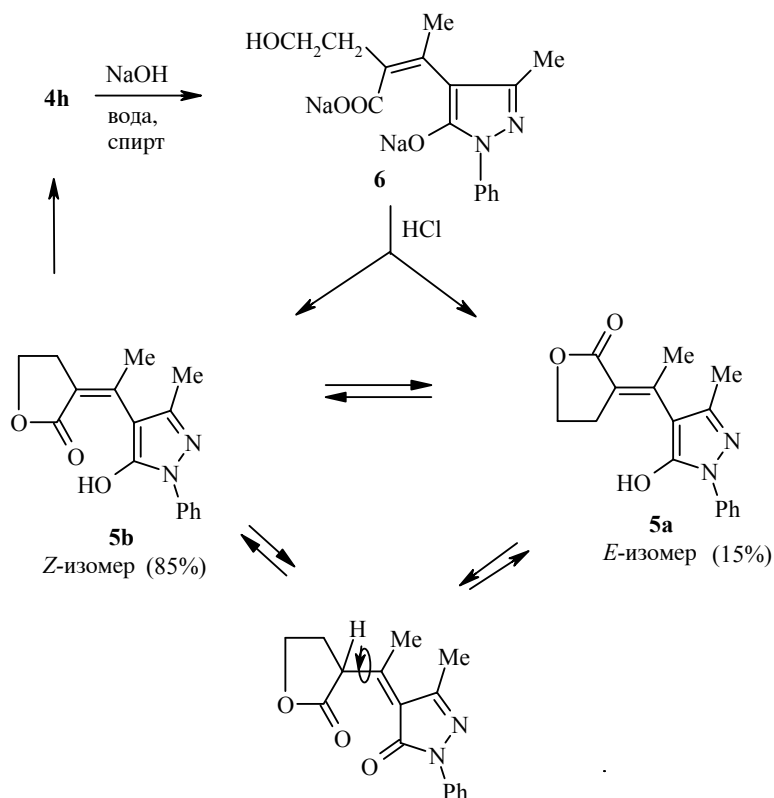


В результате реакции гидразина с трехкратным избытком ацетоуксусного эфира мы получили с удовлетворительным выходом только ацилированный продукт **4f**, из которого кислотным гидролизом получили чистое гидроксипроизводное **4g** (см. также [2]).

Все пиранопиразол-6-оны не дают положительной реакции с FeCl₃, в то время как 5-гидроксипиразолы, таутомерные пиразолонам-5, окрашиваются в темно-коричневый цвет.

При проведении реакции между соединениями **1a** и **2d** в продукте конденсации обычного строения **4h** присутствовала трудно отделимая примесь (~15%), которая, по данным спектров ЯМР ¹H, соответствовала незаиклизовавшемуся лактону **5**.





Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C соединения **4h** соответствуют приведенной структуре и спектрам ЯМР ^{13}C пиранопиразол-6-онов [5] (см. экспериментальную часть).

Являясь гетероаналогами кумаринов, пиранопиразолы раскрывают пирановый цикл под действием щелочей, образуя соли непредельных кислот, которые при подкислении частично снова циклизируются, но для полной циклизации необходимо нагревание до 160–180 °С. При обработке водно-спиртовой щелочью на холоду соединения **4h** пирановый цикл расщепляется и образуется соль непредельной кислоты **6**. Вопреки ожиданиям, при подкислении раствора соли не происходит циклизации в пирановый цикл, а наблюдается образование смеси *E*- и *Z*-изомеров (**5a** и **5b**) производного бутиролактона в соотношении 15:85. Отнесение *Z*- и *E*-изомеров сделано на основании того, что чистый изомер, имевшийся в большем количестве (очищенный дополнительной кристаллизацией) при нагревании до 180 °С легко циклизуется в исходный **4h**, что намного более вероятно для *Z*-изомера. Однако следует отметить, что превращение *Z*-изомера в *E*-изомер и обратно может происходить при таутомерных превращениях через оксоформу, за счет поворота по оси С–С.

В масс-спектре соединения **5b** присутствует интенсивный ион $[\text{M}-\text{CH}_2\text{OH}]^+$ ($\text{M}-31$), не характерный для лактонов – в условиях высокой температуры (до 300 °С) при прямом вводе в ионизационную камеру происходит перегруппировка лактона **5b** в пиранопиразол **4h**, который и дает в результате распада характерный для спиртов типа $\text{Ar}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ион $[\text{M}-\text{CH}_2\text{OH}]^+$.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H (в ДМСО- d_6) и ^{13}C (в CDCl_3) записаны на приборе Bruker AM-300 (300 и 75 МГц соответственно), УФ спектры – на приборе Spesord M-40 в спирте, ИК спектры – на приборе Perkin–Elmer в таблетках КВг.

1,3-Диметилпиразолон-5 (1b). К раствору 8 г (200 ммоль) NaOH в смеси 10 мл воды и 100 мл метанола добавляют при перемешивании 14.4 г (100 ммоль) сульфата метилгидразина. Затем при перемешивании и нагревании на водяной бане до 50 °С медленно (за 1 ч) прибавляют по каплям 13 г (100 ммоль) ацетоуксусного эфира и перемешивают еще 6 ч при той же температуре. Реакционную массу упаривают в вакууме досуха, экстрагируют в аппарате Сокслета этилацетатом. Растворитель упаривают, остаток перекристаллизовывают из смеси этилацетат–гексан, 3 : 1. Получают 9.3 г (83%) соединения **1b**, т. пл. 116 °С (т. пл. 118 °С [4]).

Пирано[2,3-с]пиразол-6-оны 4 (общая методика). Нагревают 50 ммоль N-замещенного пиразолона-5 и 55 ммоль соответствующего β-кетозфира 2–4 ч на металлической бане до 150–190 °С, отгоняя отщепляющиеся воду и спирт. После охлаждения добавляют 20 мл этилацетата и нагревают до кипения с обратным холодильником 15 мин. Охлаждают, отфильтровывают выпавший осадок и перекристаллизовывают из соответствующего растворителя.

3,4-Диметил-1-фенилпирано[2,3-с]пиразол-6-он (4a). Нагревают смесь пиразолона **1a** и эфира **2a** в течение 3 ч при 160–165 °С, выход 72%, т. пл. 146 °С (бензол–гексан, 1 : 4) (т. пл. 145 °С [5]). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1615, 1755 (C=O). УФ спектр, λ_{max} , нм (lg ϵ): 239 (4.08); 250 (4.10); 317 (3.98). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.47 (3H, д, $J = 1.1$, 4-CH₃); 2.51 (3H, с, 3-CH₃); 5.84 (1H, к, $J = 1.1$, H-5); 7.41 (1H, м, p -H_{Ph}); 7.58 (2H, м, m -H_{Ph}); 7.85 (2H, м, o -H_{Ph}).

1,4-Дифенил-3-метилпирано[2,3-с]пиразол-6-он (4b). Нагревают смесь пиразолона **1a** и бензоилуксусного эфира 3 ч при 150 °С, выход 48%, т. пл. 136 °С (после нагревания кипятят со смесью гексан–этилацетат, 2 : 1, и перекристаллизовывают из той же смеси) (т. пл. 140 °С [5]). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1525, 1595, 1730 (C=O). УФ спектр, λ_{max} , нм (lg ϵ): 232 (4.27); 254 (4.44); 330 (4.03). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.11 (3H, с, 3-CH₃); 5.94 (1H, с, H-5); 7.54 (5H, м, 4-C₆H₅); 7.42 (1H, м, p -H, 1-C₆H₅); 7.62 (2H, м, m -H, 1-C₆H₅); 7.83 (2H, м, o -H, 1-C₆H₅).

3,4-Диметил-1-фенил-5-этилпирано[2,3-с]пиразол-6-он (4c). Нагревают смесь пиразолона **1a** и этилацетоуксусного эфира 4 ч при 175–180 °С, выход 30%, т. пл. 144 °С (из этилацетата) (т. пл. 142 °С [3]). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1515, 1605, 1725 (C=O). УФ спектр, λ_{max} , нм (lg ϵ): 232 (4.13); 240 пл (4.12); 258 (4.13); 319 (4.12). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц) 1.12 (3H, т, $J = 7.8$, 5-CH₃); 2.40 (3H, с, 4-CH₃); 2.52 (3H, с, 3-CH₃); 2.56 (2H, м, 5-CH₂); 7.36 (1H, м, p -H, 1-C₆H₅); 7.56 (2H, м, m -H, 1-C₆H₅); 7.80 (2H, м, o -H, 1-C₆H₅).

1,3,4-Триметилпирано[2,3-с]пиразол-6-он (4d). Нагревают смесь пиразолона **1b** и эфира **2a** в течение 2 ч при 150 °С, выход 80%, т. пл. 170 °С (из этилацетата) (т. пл. 167–168 °С [4]). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1520, 1600, 1720 (C=O). УФ спектр, λ_{max} , нм (lg ϵ): 225 (3.89); 314 (4.17). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.40 (3H, с, 4-CH₃); 2.44 (3H, с, 3-CH₃); 3.69 (3H, с, 1-CH₃); 5.74 (1H, с, H-5).

5-β-Гидроксиэтил-1,3,4-триметилпирано[2,3-с]пиразол-6-он (4e). Нагревают смесь пиразолона **1b** и α-ацетилбутиролактона **2d** в течение 3 ч при 165 °С, выход 88%, т. пл. 189 °С (из смеси этилацетат–гексан, 5 : 1, повторно из метанола). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1630, 1720 (C=O). УФ спектр, λ_{max} , нм (lg ϵ): 227 (3.88); 237 пл (3.84); 311 (3.93). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.40 (3H, с, 4-CH₃); 2.50 (3H, с, 3-CH₃); 2.64 (2H, т, $J = 7.9$, 5-CH₂CH₂OH); 3.45 (2H, м, 5-CH₂CH₂OH); 3.70 (3H, с, 1-CH₃); 4.43 (1H, м, 5-OH). Найдено, %: C 59.8; H 6.6; N 12.1. C₁₁H₁₄N₂O₃. Вычислено, %: C 59.4; H 6.3; N 12.6.

1-(β-Ацетоацетоксиэтил)-3,4-диметилпирано[2,3-с]пиразол-6-он (4f) получают из 50 ммоль β-гидроксиэтилгидразина и 180 ммоль эфира **2a**, нагревая 2 ч при 150 °С. Выход 76%, т. пл. 120 °С (из смеси этилацетат–гексан, 2 : 1) (т. пл. 120–122 °С [2]). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1705 (C=O); 1725 (C=O). УФ спектр, λ_{max} , нм (lg ϵ): 225 (3.83); 314 (4.16). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.12 (3H, с, COCH₃); 2.34 (3H, с, 4-CH₃); 2.36 (3H, с, 3-CH₃); 3.48 (2H, с, COCH₂); 4.29 (2H, т, $J = 7.6$, N–CH₂); 4.42 (2H, т, $J = 7.7$, O–CH₂); 5.77 (1H, с, H-5).

3,4-Диметил-1-(β-гидроксиэтил)пирано[2,3-с]пиразол-6-он (4g). Полученный по предыдущей методике сырой продукт конденсации **4f** гидролизуют, нагревая 1 ч 30 мин при 50 °С и интенсивном перемешивании с 35 мл конц. HCl. Реакционную массу упаривают в вакууме досуха при температуре наружной бани 60 °С. Остаток нагревают с 12 мл воды до 60 °С, охлаждают, кристаллы отфильтровывают, промывают 3 мл воды и сушат. Получают 3.5 г (31%) продукта с т. пл. 158 °С (т. пл. 158–160 °С [2]). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1715 (C=O); 2600–3200. УФ спектр, λ_{max} , нм (lg ϵ): 226 (3.70); 315 (4.01). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 2.38 (6H, с, 3,4-CH₃); 3.70 (2H, т, *J* = 7.7, 1-CH₂CH₂OH); 3.98 (2H, м, 1-CH₂CH₂OH); 4.78 (1H, ш. с, OH); 5.76 (1H, с, H-5).

3,4-Диметил-5-β-гидроксиэтил-1-фенилпирано[2,3-с]пиразол-6-он (4h). Нагревают 8.7 г (50 ммоль) пиразолона **1** и 6.5 г (51 ммоль) α-ацетилбутиролактона 4 ч при 195 °С. После охлаждения в колбу добавляют 40 мл этилацетата и 1 г активированного угля и нагревают до кипения с обратным холодильником 15 мин, фильтруют горячим. После охлаждения выделившиеся кристаллы отфильтровывают, сушат. Получают 10.4 г вещества с т. пл. 140–146 °С. Спектр ЯМР ¹H показал наличие ~15% примеси неопределенного лактона (см. текст). Для очистки вещество последовательно перекристаллизовывают из бензола, этилацетата и метанола. Получают 2.4 г чистого соединения **4h** с т. пл. 157 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1740 (C=O), 2900, 3200. УФ спектр, λ_{max} , нм (lg ϵ): 233 (3.98); 241 (3.97); 258 (3.98); 319 (3.97). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 2.40 (3H, с, 3-CH₃); 2.49 (3H, с, 4-CH₃); 2.80 (2H, т, *J* = 7.8, 5-CH₂CH₂OH); 3.78 (2H, м, 5-CH₂CH₂OH); 7.30 (1H, м, *p*-H_{Ph}); 7.46 (2H, м, *m*-H_{Ph}); 7.81 (2H, м, *o*-H_{Ph}). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 15.1 (C-1); 149.5 (C-2); 102.6 (C-3); 136.9 (C-4); 19.2 (C-5); 113.6 (C-6); 169.3 (C-7); 161.1 (C-8); 144.4 (C-9); 120.3 (C-10); 129.3 (C-11); 126.9 (C-12); 30.3 (C-13); 61.3 (C-14) (нумерацию атомов см. с. 368). Найдено, %: C 67.8; H 5.3; N 10.0. C₁₆H₁₆N₂O₃. Вычислено, %: C 67.6; H 5.6; N 9.9.

3-[1-(5-Гидрокси-3-метил-1-фенил-1H-пиразол-4-ил)этилиден]дигидро-2-фуранон (5) (смесь E- и Z-изомеров). В раствор 1.5 г KOH в 20 мл воды и 20 мл метанола вносят 3.5 г (12.3 ммоль) пиранопиразолона **4h**, перемешивают 30 мин, раствор фильтруют и подкисляют 4 мл AcOH и 2 мл конц. HCl. Упаривают в вакууме до половины объема и охлаждают. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают 4 мл воды и сушат. После перекристаллизации из смеси бензол–этанол получают 1.4 г (40%) смеси **5a** и **5b** с т. пл. 124–127 °С. Дает положительную реакцию с FeCl₃. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1750 (C=O); 2700, 3300. УФ спектр, λ_{max} , нм (lg ϵ): 247 (4.02); 288 пл (3.76). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): соединения **5a**: 2.16 (3H, с, 3-CH₃); 2.38 (3H, с, α-CH₃); 2.78 (2H, т, *J* = 7.9, CH₂CH₂O); 4.22 (2H, т, *J* = 7.8, CH₂CH₂O); 7.22 (1H, м, *p*-H, 1-C₆H₅); 7.45 (2H, м, *m*-H, 1-C₆H₅); 7.72 (2H, м, *o*-H, 1-C₆H₅).

После повторной перекристаллизации из смеси бензол–этанол получают чистый Z-изомер **5b**, т. пл. 129 °С; ИК, УФ спектры и элементный анализ идентичны описанному для смеси. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 2.02 (3H, с, 3-CH₃); 2.09 (3H, с, α-CH₃); 3.00 (2H, т, *J* = 7.7, CH₂CH₂O); 4.29 (2H, т, *J* = 7.8, CH₂CH₂O); 7.22 (1H, м, *p*-H, 1-C₆H₅); 7.45 (2H, м, *m*-H, 1-C₆H₅); 7.72 (2H, м, *o*-H, 1-C₆H₅). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 284 [M]⁺ (75); 269 (31); 253 [M⁺-CH₂OH] (81); 255 (47); 91 (70); 77 (100). Найдено, %: C 67.3; H 5.7; N 9.6. C₁₆H₁₀N₂O₃. Вычислено, %: C 67.6; H 5.6; N 9.9.

Нагреванием 500 мг соединения **5b** при 180 °С в течение 30 мин и последующей перекристаллизацией из метанола получают 310 мг чистого соединения **4h**, по всем характеристикам аналогичного описанному выше.

Реакция 3,4-диметил-1-фенилпирано[2,3-с]пиразол-6-она 4 со щелочью. Перемешивают 3.6 г (15 ммоль) пиранопиразолона **4** в растворе 1.4 г (35 ммоль) NaOH в 20 мл воды и 20 мл метанола в течение 30 мин. Раствор фильтруют, отгоняют в вакууме метанол, остаток подкисляют 3 мл HCOOH, отделяют полукристаллическую массу, промывают ее водой и сушат в вакууме, затем перекристаллизовывают из смеси этилацетат–гексан, 1 : 2. Получают 2.6 г коричневых кристаллов с нечеткой температурой плавления 96–110 °С. При хроматографировании (в системе бензол–ацетон, 5:1) обнаруживают 3 пятна с *R_f* 0.55 (исходный пиранопиразол), 0.37 и 0.76 (**5a** и **5b**, E- и Z-изомеры). После нагревания 1.5 г этих кристаллов в течение 30 мин при 180 °С на металлической бане образовавшуюся кристаллическую массу перекристаллизовывают из смеси бензол–гексан, 1 : 2, и получают 1.1 г чистого соединения **4h**, по всем характеристикам идентичного описанному выше.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Н. Л. Нам, И. И. Грандберг, *ХГС*, 444 (2005).
2. Sheng-Chu Kuo, Li-Jian Huang, H. Nakamura, *J. Med. Chem.*, **27**, 539 (1984).
3. R. Stolle, *Ber.*, **38**, 3023 (1905).
4. J. Elguero, R. Jacquier, G. Tarrago, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 3780 (1967).
5. M. Khan, A. Cosenza, *J. Heterocycl. Chem.*, **19**, 1077 (1982).

*Московская сельскохозяйственная
академия им. К. А. Тимирязева,
Москва 127550, Россия
e-mail: intelbioscan@mtu-net.ru*

*Поступило в редакцию 22.03.2002
После доработки 14.11.2005*