

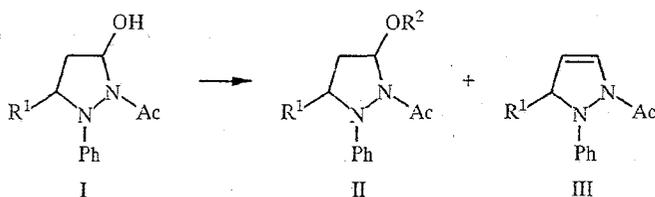
Л. А. Свиридова, Г. А. Голубева, И. Ф. Лещева, А. В. Мизгунов

**ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ
1-АЦЕТИЛ-2-ФЕНИЛ-5-ГИДРОКСИПИРАЗОЛИДИНОВ
СО СПИРТАМИ НА ПОВЕРХНОСТИ АДСОРБЕНТОВ**

Новый способ синтеза 5-алкоксипиразолидинов на поверхности адсорбента позволяет получать производные аллиловых, третичных и хиральных спиртов.

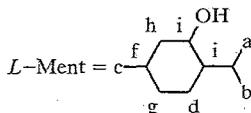
В литературе описан единственный метод синтеза 1-ацетил-2-фенил-5-алкоксипиразолидинов [1] из соответствующего гидроксипиразолидина и спирта с применением твердофазного катализа ионообменной смолой КУ-2 в H^+ -форме. Однако метод имеет серьезные ограничения, поскольку в случае спиртов сложного строения реакция не идет или приводит к большому количеству побочных продуктов реакции (изомеризации, рацемизации, дегидратации), основным из которых является 1-ацетил-2-фенил- Δ^3 -пиразолин (III). Поскольку 5-алкоксипиразолидины могут служить важными синтетическими предшественниками различных производных пиразолидина, мы поставили себе целью разработать препаративный метод синтеза, исключающий образование большого количества побочных продуктов. Ранее мы показали, что в ряду азолидинов метод проведения реакции на поверхности твердых адсорбентов часто оказывается очень полезным [2, 3].

На примере реакции метилового, аллилового и пропаргилового спиртов с 5-гидроксипиразолидином Ia нами разработан метод синтеза 5-алкоксипроизводных на сорбенте без растворителя. Было найдено, что из большого набора адсорбентов (Al_2O_3 , силикагель, диэтиламиноэтилцеллюлоза, MgO , уголь активированный, Florisil, хроматрон...) лучшим оказался алюмосиликатный катализатор, содержащий 9,7% Na_2O .



Ia $R^1 = H$, б $R^1 = Me$; II а $R^1 = H$, $R^2 = Me$, б $R^1 = H$, $R^2 = CH_2CH=CH_2$, в $R^1 = H$, $R^2 = CH_2C \equiv CH$, г $R^1 = H$, $R^2 = C(CH_3)_3$, д $R^1 = H$, $R^2 = L-Ment$, е $R^1 = Me$, $R^2 = CH_2CH=CHCH_3$, ж $R^1 = Me$, $R^2 = C(CH_3)_3$, з $R^1 = Me$, $R^2 = L-Ment^*$; III $R^1 = H$

* Нумерация атомов в L-ментоле.



Следует отметить, что если для аллиловых и пропаргиловых производных IIб, IIв выход приближается к 50%, то для метоксипроизводного IIа он составляет 19%, в то время как для реакции в растворе — 70% [1]; таким образом, этот метод оправдывает себя в основном для реакций со сложными спиртами. Полученное соединение IIв имеет,

Химические сдвиги (δ , м. д.) в спектре алкоксипиразолидинов Пб—з в $CDCl_3$

Соединение*	Ac	3-Н	4-Н	5-Н	3-Me	R"
Пб	2,21	3,69	2,28	5,91	—	4,20 (CH ₂), 5,32 (CH ₂ =), 5,81 (CH)
Пв	2,20	3,61	2,30	5,89	—	2,40 (CH), 4,40 (CH ₂)
Пг	2,02	3,60	2,11	5,9	—	1,29 (<i>t</i> -Bu)
Пд	2,05, 2,1	3,42, 3,76	2,2...2,4	5,85, 5,95	—	0,70...2,25 (Ment., 18H), 3,72 (OCH)
Пе	2,02	4,1	1,9...2,2	5,85	1,21	1,61 (Me), 4,0...4,20 (CH=), 5,40, 5,60 (OCH ₂)
Пж	2,05	4,11	1,88...2,21	6,11	1,35	1,25 (<i>t</i> -Bu)
Пз	2,05	4,05...4,09	2,22...2,33	5,85, 6,00	1,25	0,70...2,2 (Ment., 18H), 3,72, 3,73 (OCH)

* Сигналы ароматических протонов наблюдались в области 6,7...7,0 м. д.

согласно спектрам ПМР, циклическое строение [1] и содержит сигналы пропаргилосигруппировки (4,4, 2,4 м. д.). Аналогично, в спектре ПМР полученного аллилоксипроизводного Пб присутствуют все необходимые сигналы цикла и аллильного радикала (см. табл. 1). По данным спектров ЯМР (см. табл. 1, 2), в реакции с кротиловым спиртом аллильная перегруппировка не наблюдается.

Проведение реакции с *трет*-бутиловым спиртом в растворе [1] оказалось неудачным — происходит полная дегидратация спирта и образование пиразолина III. Применяя метод проведения реакции на поверхности адсорбента, мы получили, хотя и с небольшим выходом, соответствующие *трет*-бутоксипроизводные Пг и Пж с небольшой примесью 1-ацетил-2-фенил- Δ^3 -пиразолина (1...5%). Существенно меньший выход в случае реакции *трет*-бутилового спирта с пиразолидином Ia, по-видимому, объясняется большей скоростью полимеризации акролеина, образующегося при расщеплении пиразолидина Ia (полимер является одним из основных побочных продуктов реакции).

Определение взаимного расположения заместителей цикла в молекуле *трет*-бутоксипиразолидина Пж (отнесение к ряду *цис*- и *транс*-изомеров) было проведено с использованием протон-протонного ядерного эффекта Оверхаузера (ЯЭО). По данным этого метода, при насыщении 5-Н ЯЭО наблюдается на сигнале протона 4-Н', а при насыщении 3-Н — на 4-Н (см. табл. 3), что свидетельствует о взаимном *транс*-расположении протонов 5-Н и 3-Н. Таким образом, полученное алкоксипроизводное имеет *транс*-строение, также как и исходный гидроксипиразолидин Ib [4].

В результате реакции *L*-ментола с гидроксипиразолидином Ia было получено соединение Пд, которое, по данным спектроскопии ЯМР, представляет собой смесь изомеров, являющихся диастереомерами, поскольку полную рацемизацию ментола в этих условиях предположить трудно. Соотношение диастереомеров было установлено на основании спектра ПМР и составило 3 : 2. Однократной флеш-хроматографией удалось изменить соотношение диастереомеров до 2 : 1. Соотношение диастереомеров в соединении Пз определялось аналогично и также составило 3 : 2. Таким образом, нами показана возможность проведения реакции 5-гидроксипиразолидинов с хиральными спиртами без рацемизации. Изучение взаимного расположения заместителей пиразолидинового ядра с применением ЯЭО провести не удалось из-за наложения сигналов ментольного фрагмента молекулы на сигналы 3-Н и 4-Н.

Химические сдвиги ^{13}C (δ , м. д.) соединений Пад,ез в CDCl_3

Соединение	Пиразолидин					R^2	Фенил			
	C(3)	3-Me	C(4)	C(5)	CH_3CO		<i>i</i> -C	<i>o</i> -C	<i>m</i> -C	<i>p</i> -C
Ца*	53,52	—	33,80	88,98	21,22, 175,86	29,82	152,31	115,64	129,61	121,72
Пд	53,74, 53,45	—	33,89, 33,36	88,30, 84,22	21,14, 21,25, 175,40, 174,87	16,03, 15,96 (C_a), 21,32, 21,41 (C_b), 22,33, 22,39 (C_c), 22,83, 22,99 (C_d), 25,53, 24,81 (C_e), 31,15, 31,61 (C_f), 34,35, 34,49 (C_g), 42,19, 40,56 (C_h), 48,20, 48,95 (C_i), 80,34, 80,16 (C_j)	150,44, 150,79	115,53, 116,02	129,12	122,00
Пе	61,75, 17,60	21,14	40,39	85,74	21,14, 175,50	21,40 (Me), 53,00 (OC), 129,75, 126,71 (C=C)	150,64	114,84	126,77	121,40
Па	42,20, 40,58	20,34, 20,74	34,48, 34,35	84,12, 84,44	21,13, 21,24, 175,09, 175,76	15,87, 16,02 (C_a), 21,29, 21,39 (C_b), 22,34, 22,36 (C_c), 22,77, 22,97 (C_d), 25,49, 24,85 (C_e), 31,14, 31,59 (C_f), 34,35, 34,48 (C_g), 42,20, 40,58 (C_h), 48,21, 48,90 (C_i), 76,88, 80,55 (C_j)	150,42, 150,76	115,60, 116,12	128,74, 128,70	121,48

* Спектр в $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$.

Таблица 3

Величины ЯЭО (η , %) для соединения Пж

Наблюдаемые протоны	Облучаемые протоны			
	5-Н	4-Н	4-Н'	3-Н
5-Н	—	1,5	5,2	—
4-Н*	1,51	—	19,2	3,33
4-Н'*	3,4	19,5	—	0,5
3-Н	—	4,6	1,9	—

* 4-Н — слабополюсный протон, 4-Н' — сильнополюсный протон.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры регистрировали на приборе Specord IR-50 для пленок или для растворов в CH_2Cl_2 , спектры ПМР — на приборах Tesla BS-467A (60 МГц) и Varian VXR-400 в растворах CDCl_3 , внутренний стандарт ТМС или ГМДС. Спектры ЯМР ^{13}C измерены на приборе Varian VXR-400 в CDCl_3 . Для экспериментов по ЯЭО использовалась программа NOEDIF [5]. Масс-спектры сняты на приборе MX-1321A с прямым вводом образца в ионный источник, энергия ионизации — 70 эВ.

Контроль за ходом реакции и чистотой полученных продуктов осуществляли методом ТСХ на пластинках Silufol в системе бензол—этилацетат, 1 : 1, проявление парами йода и спиртовым раствором хлорида железа III. Хроматографическая очистка полученных соединений проводилась методом флеш-хроматографии на силикагеле марки L 40/100 и Silpearl, а также флеш-хроматографии на сухой колонке на силикагеле марки L 5/40 [6].

1-Ацетил-2-фенил-5-гидроксипиразолидин (Ia) и 1-ацетил-2-фенил-3-метил-5-гидроксипиразолидин (Iб) синтезированы по методике [1].

1-Ацетил-2-фенил-5-алкоксипиразолидины (IIa—z) (общая методика). Растворяют при нагревании 5-гидроксипиразолидин и соответствующий спирт в минимальном количестве бензола и добавляют к 20-кратному по весу количеству прокаленного адсорбента. Адсорбент с нанесенными на него реагентами встряхивают 2...3 мин, растворитель удаляют в вакууме досуха. Смесь встряхивают 20 мин и оставляют при комнатной температуре в защищенном от света месте, периодически осуществляя контроль ТСХ специально отобранных проб. После завершения реакции продукты экстрагируют хлороформом, растворитель упаривают, остаток хроматографируют методом флеш-хроматографии (способ А) либо методом хроматографии на сухой колонке (способ Б). Константы и выходы полученных соединений приведены в табл. 4.

Таблица 4

Константы и выходы полученных соединений IIб—z

Соединение	ИК спектр, ν , cm^{-1}	R_f	Брутто-формула	M^+	$M_{\text{выч}}$	Выход*, %
IIб	1680	0,65	$\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$	246	246	44,7
IIв	1678, 2140, 3260	0,60	$\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$	244	244	61
IIг	1680	0,75	$\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$	262	262	13
IIд	1680	0,85	$\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_2$	343	343	75
IIе		0,65	$\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$		274	52
IIж* ²	1680	0,78	$\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2$		276	24
IIз	1680	0,88	$\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_2$	357	357	82

* Соединения очищены методом: А — IIа, б, г, д, е, ж, з; Б — IIв.
² Данные элементного анализа для соединения IIж найдено, %: С 67,05, Н 8,6, N 9,4; вычислено, %: С 69,56, Н 8,69, N 10,14.

Авторы выражают благодарность Российскому фонду фундаментальных исследований за финансирование исследований в области химии гетероциклических соединений (код проекта 93-03-4593), а также ГК РФ по ВО НТП «Тонкий органический синтез» (грант ФТ-28).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Свиридова Л. А., Афанасьева С. В., Голубева Г. А., Зеленин К. Н., Бежан И. П., Бундель Ю. Г. // ХГС. — 1987. — № 4. — С. 484.
2. Мусатов Д. М., Свиридова Л. А., Моторина И. А., Лецева И. Ф., Голубева Г. А. // ХГС. — 1994. — № 4. — С. 483.
3. Афанасьева С. В. Автореф. дис.... канд. хим. наук. — М.: МГУ, 1988.
4. 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.
5. Kinns M., Sanders J. K. M. // J. Magn. Reson. — 1984. — Vol. 56. — P. 518.
6. Шарп Дж., Госни И., Роули А. Практикум по органической химии. — М.: Мир, 1993. — С. 184.

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

Поступило в редакцию 08.09.95