

Л. А. Свиридова, Г. А. Голубева, С. В. Шорунов^а

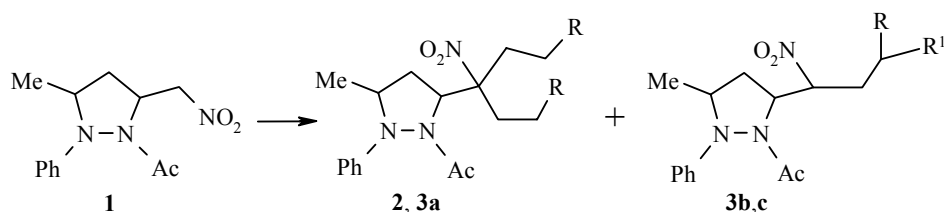
СИНТЕЗ НОВЫХ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ
ПИРАЗОЛИДИНА НА ОСНОВЕ 1-АЦЕТИЛ-3-МЕТИЛ-5-НИТРОМЕТИЛ-
2-ФЕНИЛПИРАЗОЛИДИНА

5-Нитрометилпиразолидин реагирует с производными непредельных кислот и восстанавливающими агентами с образованием полифункциональных соединений пиразолидинового ряда.

Ключевые слова: 5-нитрометилпиразолидин, реакция Манниха, реакция Михаэля, восстановление нитрогруппы.

Ранее мы нашли новый способ непосредственного введения СН-кислотных радикалов в молекулу пиразолидина [1] на поверхности адсорбентов без растворителя. Среди прочих был разработан и способ синтеза 5-нитрометильных производных пиразолидина. В настоящей работе были изучены дальнейшие превращения 1-ацетил-3-метил-5-нитрометил-2-фенилпиразолидина (**1**) с использованием реакционной способности как метиленовой, так и нитрогрупп.

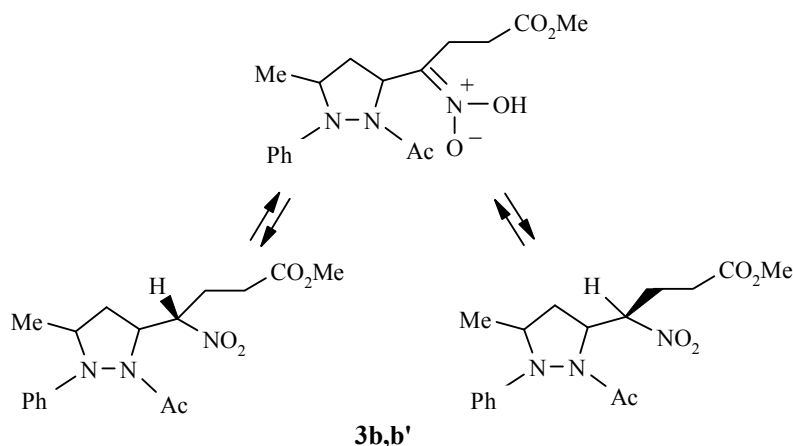
В работе [1] были найдены условия синтеза нитропроизводного **1** с соотношением *цис*-, *транс*-изомеров 1:4. После небольшого изменения методики нам удалось добиться диастереоселективного протекания процесса на нейтральном оксиде алюминия и соотношения изомеров соединения **1** ~ 1:100, по данным спектров ЯМР ¹H. Таким образом, мы получили преимущественно одну диастереомерную пару *транс*-строения. Попытки ввести полученное нитропроизводное **1** в реакцию Михаэля с производными непредельных кислот в обычных условиях с основным катализом (триэтиламин) были неудачными. Учитывая наш положительный опыт в использовании метода проведения реакции на поверхности адсорбента без растворителя [1], мы провели серию пробных экспериментов и обнаружили, что реакция Михаэля с акрилонитрилом



2 R = CN; **3a-c** R = COOMe; **b** R¹ = H; **c** R¹ = Me

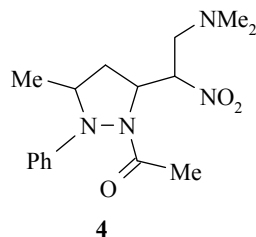
лучше всего протекает при комнатной температуре на основном оксиде алюминия, содержащем 20% адсорбированного KF. При этом через 48 ч исходное соединение **1** полностью прореагировало с образованием продукта присоединения двух молекул акрилонитрила **2**.

Строение бисаддукта **2** подтверждено данными ИК, ЯМР ^1H и масс-спектрологии (см. экспериментальную часть). Попытки получить моноаддукт акрилонитрила оказались безрезультатными – при уменьшении количества акрилонитрила образуется смесь соединения **2** и исходного **1**, а при смене адсорбента превращения не происходит. Взаимодействие нитросоединения **1** с метилакрилатом осуществлялось в тех же условиях; через 30 ч, по данным ТСХ, исходный пиразолидин полностью прореагировал. Из реакционной смеси удалось выделить как бисаддукт **3a**, так и два изомерных моноаддукта **3b, b'**, полученные в соотношении 5:1, по данным спектров ЯМР ^1H . При стоянии смеси изомеров **3b, b'** в растворе этилацетата соотношение изомеров меняется: в течение 10 дней полностью исчезает изомер **3b'** и накапливается более устойчивый изомер **3b**; по-видимому превращение происходит через *аци*-форму нитросоединения.

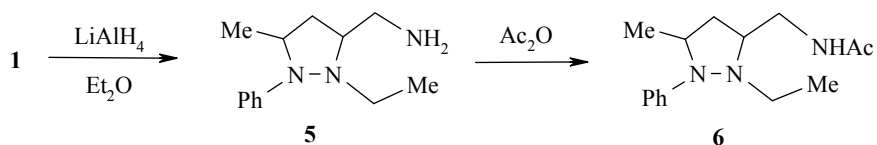


Взаимодействие соединения **1** с метилметакрилатом в значительной степени определяется пространственными факторами: полученное с выходом 31% единственное соединение **3c** имеет 4 асимметрических центра и представляет собой смесь диастереомерных моноаддуктов, о чем свидетельствует многократное дублирование сигналов в спектре ЯМР ^1H . Эти изомеры являются жидкостями и имеют очень близкие значения R_f .

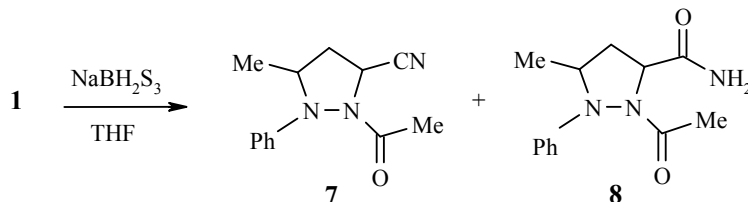
Попытки провести альдольную конденсацию соединения **1** с ароматическими альдегидами не увенчались успехом. Оптимальными условиями проведения близкого процесса – реакции Манниха – оказалось использование бис(диметиламино)метана в растворе ацетонитрила. Согласно данным ГЖХ, полученное основание Манниха **4** представляет собой смесь двух веществ в соотношении 1:6. Оба соединения имеют одинаковые характеристики ИК и ЯМР ^1H спектроскопии, но несколько разный масс-спектральный распад, что позволяет предположить, что это разные диастереомерные пары.



Для восстановления как амидной, так и нитрогрупп наиболее целесообразным было использование алюмогидрида лития: при этом нитро-соединение **1** полностью переходит в 3-аминометил-5-метил-1-фенил-2-этилпиразолидин (**5**) с выходом 91%. Гидрохлорид полученного амина оказался весьма гигроскопичным, поэтому амин дополнительно был идентифицирован в виде ацетильного производного **6**.



Неполное восстановление нитрогруппы сульфированным боргидридом натрия NaBH_2S_3 , использовавшимся для восстановления нитрогруппы в нитроалканах [2], привело к образованию двух веществ – 1-ацетил-3-метил-2-фенил-5-цианопиразолидина (44%) (**7**) и 1-ацетил-5-карбоксамидо-3-метил-2-фенилпиразолидина (**8**), недоступных иными методами.



Таким образом, на основе нитрометильных производных пиразолидинов могут быть синтезированы новые моно- и бифункциональные производные пиразолидинов.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры соединений измерены на приборах UR-20 и Specord IR-75 в таблетках KBr или вазелиновом масле, спектры ЯМР ^1H – приборе Varian XR-400 (400 МГц) в CDCl_3 , внутренний стандарт ТМС. Масс-спектры зарегистрированы на хромото-масс-спектрометре Hewlett Packard-5873 (энергия ионизации 70 эВ), с хромотографом HP-6890. Контроль за ходом реакций и чистотой полученных веществ осуществлялся методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254 в системе петролейный эфир–этилацетат, 1:1, проявление спиртовым раствором FeCl_3 , парааминобензоата или водным раствором перманганата калия. Хромотографическую очистку полученных соединений проводили методом флэш-хромотографии на сухой колонке [3] с силикагелем марки L5./40, элюент петролейный эфир–этилацетат, 2:1

транс-1-Ацетил-5-гидрокси-3-метил-2-фенилпиразолидин получен по методу [4].

транс-1-Ацетил-3-метил-5-нитрометил-2-фенилпиразолидин (1). Раствор 0.5 г (2.5 ммоль) 1-ацетил-2-фенил-3-метил-5-гидроксипиразолидина в 5 мл бензола добавляют к 5 г прокаленного нейтрального оксида алюминия. Бензол отгоняют на ротормном испарителе до получения сухого порошка. К смеси добавляют 0.2 мл нитрометана, энергично встряхивают несколько минут, затем нагревают на песчаной бане 48 ч при 60–70 °С, периодически добавляя по 0.1 мл нитрометана. После завершения реакции (контроль ТСХ, бензол–этилацетат, 1:1) реакционную смесь экстрагируют хлороформом в экстракторе Сокслета. Экстракт упаривают в вакууме, остаток перекристаллизовывают из эфира. Выход 0.15 г (25%), т. пл. 88 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1680 (NCO), 1500, 1385 (NO_2). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.25 (3H, д, $J = 6.8$, 3- CH_3); 1.93 (1H, м, H-4); 2.05 (3H, с, CH_3CO); 2.21 (1H, м, H-4); 4.25 (1H, м, H-3); 4.25 (1H, м, CH_2NO_2); 4.94 (1H, м, H-5); 4.95 (1H, м, CH_2NO_2); 6.92 (3H, м, 2- C_6H_5); 7.31 (2H, м, 2- C_6H_5). Найдено, %: С 59.52; Н 7.13. $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2$. Вычислено, %: С 59.32; Н 6.46.

1-Ацетил-3-метил-2-фенил-5-[бис(2-цианэтил)нитрометил]пиразолидин (2). Наносят раствор 0.1 г (0.38 ммоль) нитрометилпиразолидина **1** в 2 мл бензола на 1 г прокаленного основного оксида алюминия, содержащего 20% KF [5]. Бензол отгоняют на ротормном испарителе до получения сухого порошка. К смеси добавляют 0.2 мл акрилонитрила, энергично встряхивают несколько минут, после чего смесь оставляют на 48 ч при комнатной температуре. Аддукт выделяют методом флэш-хроматографии на сухой колонке, собирают фракцию с R_f 0.5. Выход 0.06 г (50%), т. пл. 135 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1680 (NCO), 1550 (NO_2), 2260 (CN). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.22 (3H, д, $J = 6.8$, 3- CH_3); 1.92 (1H, м, H-4); 2.12 (3H, с, CH_3CO); 2.25 (1H, м, H-4); 2.43 (4H, м, 5- CH_2 - β); 2.63 (4H, м, CH_2 - α); 4.24 (1H, м, H-3); 4.92 (1H, м, H-5); 6.75 (2H, м, 2- C_6H_5); 6.92 (1H, м, 2- C_6H_5); 7.35 (2H, м, 2- C_6H_5). Найдено, %: С 60.73; Н 6.39. $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_3$. Вычислено, %: С 61.0; Н 6.32.

1-Ацетил-3-метил-5-[бис(2-метоксикарбонилэтил)нитрометил]-2-фенилпиразолидин (3a) и 1-ацетил-3-метил-5-(3-метоксикарбонил-1-нитропропил)-2-фенилпиразолидины (3b,b'). К 0.1 г (0.38 ммоль) нитрометилпиразолидина **1**, нанесенного на оксид алюминия, содержащий KF (см. предыдущую методику), добавляют 0.2 мл метилакрилата, энергично встряхивают несколько минут, оставляют на 30 ч при комнатной температуре. Моноаддукт **3b** выделяют методом флэш-хроматографии на сухой колонке, собирают фракцию с R_f 0.8. Выход 0.05 г (37%), т. пл. 78 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1680 (NCO), 1560 (NO_2), 1740 (CO_2CH_3). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.22 (3H, д, $J = 6.8$, 3- CH_3); 1.92 (1H, м, H-4); 1.95 (2H, м, CH_2 - β); 2.01 (3H, с, CH_3CO); 2.25 (1H, м, H-4); 2.45 (2H, м, CH_2 - α); 3.64 (3H, с, OCH_3); 4.18 (1H, м, H-3); 4.35 (1H, м, CHNO_2); 4.90 (1H, м, H-5); 6.92 (3H, м, 2- C_6H_5); 7.35 (2H, м, 2- C_6H_5). Найдено, %: С 60.82; Н 6.91, m/z 349 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_5$. Вычислено, %: С 59.51; Н 6.52, M 349.

Вторую фракцию с R_f 0.5 (смесь изомеров **3a** и **3b'**) анализировали методом ЯМР ^1H и хромато-масс-спектрометрии.

Соединение 3a. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.22 (3H, д, $J = 6.8$, 3- CH_3); 1.93 (1H, м, H-4); 1.97 (4H, м, CH_2 - β); 2.03 (3H, с, CH_3CO); 2.23 (1H, м, H-4); 2.43 (4H, м, CH_2 - α); 3.65 (6H, с, OCH_3); 4.23 (1H, м, H-3); 4.94 (1H, м, H-5); 6.88 (2H, м, 2- C_6H_5); 7.33 (3H, м, 2- C_6H_5). Масс-спектр, m/z (I , %): 388 $[\text{M}-\text{HNO}_2]^+$ (41); 345 $[\text{M}-\text{HNO}_2-\text{CH}_3\text{CO}]^+$ (100).

Соединение 3b'. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.24 (3H, д, $J = 6.8$, 3- CH_3); 1.93 (1H, м, H-4); 1.95 (2H, м, CH_2 - β); 2.00 (3H, с, CH_3CO); 2.25 (1H, м, H-4); 2.45 (2H, м, CH_2 - α); 3.63 (3H, с, OCH_3); 4.19 (1H, м, H-3); 4.35 (1H, м, CHNO_2); 4.89 (1H, м, H-5); 6.78 (3H, м, 2- C_6H_5); 7.29 (2H, м, 2- C_6H_5).

1-Ацетил-3-метил-5-(2-метил-3-метоксикарбонил-1-нитропропил)-2-фенилпиразолидин (3c) получают по предыдущей методике с использованием 0.2 мл метилметакрилата, собирают фракцию с R_f 0.6. Выход 0.043 г (31%), т. пл. 149 °С. Найдено, %: С 62.89; Н 7.71. $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_5$. Вычислено, %: С 61.52; Н 6.78.

1-Ацетил-5-(2-диметиламино-1-нитроэтил)-3-метил-2-фенилпиразолидин (4). К раствору 0.1 г (0.38 ммоль) соединения **1** в 5 мл ацетонитрила добавляют 1 мл бисдиметил-аминометана, оставляют на 24 ч. Растворитель отгоняют, оставшееся густое масло растирают с небольшим количеством эфира, перекристаллизовывают из эфира. Выход 0.05 г (41%), т. пл. 152–155 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1680 (NCO), 1550, 1360 (NO_2). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.21 (3H, д, $J = 6.8$, 3- CH_3); 1.91 (1H, м, H-4); 2.15 (3H, с, CH_3CO); 2.25 (1H, м, H-4); 2.26 (6H, с, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 2.41 (2H, м, CH_2N); 4.22 (1H, м, CHNO_2); 4.25 (1H, м, H-3); 4.94 (1H, м, H-5); 6.92 (3H, м, 2- C_6H_5); 7.35 (2H, м, 2- C_6H_5). Найдено, %: С 56.39; Н 7.81; m/z 320 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_3$. Вычислено, %: С 57.0; Н 7.50; M 320.

3-Аминометил-5-метил-1-фенил-2-этилпиразолидин (5). К 0.3 г (8 ммоль) LiAlH_4 в 15 мл абсолютного эфира при перемешивании добавляют раствор 0.263 г (1 ммоль) соединения **1** в 10 мл эфира. Реакционную смесь кипятят 8 ч, осторожно добавляют 0.5 мл воды, отфильтровывают выпавшие гидроксиды и промывают их эфиром. Объединенные эфирные фракции высушивают сульфатом магния, эфир отгоняют. Получают 0.2 г (91%) соединения **5** в виде желтого масла. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3270, 3380 (NH_2). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 0.85 (2H, с, NH_2); 1.13 (3H, т, $J = 7.0$, CH_2CH_3); 1.22 (3H, д, $J = 6.8$, 3- CH_3); 1.85 (1H, м, H-4); 2.14 (1H, м, H-4); 2.27 (2H, м, CH_2NH_2); 2.83 (2H, к, $J = 7.0$, CH_2CH_3); 3.14 (1H, м, H-3); 3.63 (1H, м, H-5); 6.64 (1H, м, C_6H_5); 6.94 (2H, м, C_6H_5); 7.34 (2H, м, C_6H_5). Найдено: m/z 219 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{N}_3$. Вычислено: М 219.

3-Ацетиламинометил-5-метил-1-фенил-2-этилпиразолидин (6). К раствору 0.1 г (0.45 ммоль) соединения **5** в 10 мл бензола добавляют 0.1 мл уксусного ангидрида, кипятят 3 ч, отгоняют бензол и уксусный ангидрид. Получают 0.1 г (84%) ацетиламинометил-пиразолидина **6** с т. пл. 77 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1680 (NCO). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.13 (3H, т, $J = 7.0$, CH_2CH_3); 1.44 (3H, д, $J = 6.8$, 3- CH_3); 1.75 (3H, с, CH_3CO); 1.86 (1H, м, H-4); 2.26 (2H, м, H-4); 2.74 (2H, к, $J = 7.0$, CH_2CH_3); 2.86 (2H, м, CH_2N); 3.35 (1H, м, H-3); 3.66 (1H, м, H-5); 6.63 (1H, м, C_6H_5); 6.92 (2H, м, C_6H_5); 7.33 (2H, м, C_6H_5). Найдено, %: С 68.92; Н 8.83. $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}$. Вычислено, %: С 69.0; Н 8.81.

1-Ацетил-3-метил-2-фенил-5-цианопиразолидин (7) и 1-ацетил-5-карбоксамидо-3-метил-2-фенилпиразолидин (8). К смеси 0.0378 г (1 ммоль) NaNH_4 и 0.1 г (3 ммоль) серы в токе инертного газа при перемешивании добавляют 5 мл ТГФ, затем раствор 0.263 г (1 ммоль) нитрометилпиразолидина **1** в 5 мл ТГФ. Реакционную смесь кипятят до исчезновения исходного пиразолидина (4 ч), после чего добавляют 15 мл 10% NaOH , экстрагируют CH_2Cl_2 (3 \times 10 мл). Экстракт сушат сульфатом магния и упаривают, остаток хроматографируют на сухой колонке с силикагелем, собирают фракцию с R_f 0.8. Получают 0.1 г (43.6%) цианопиразолидина **7** в виде темно-красного вещества с т. пл. 55 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1680 (NCO), 2300 (CN). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.35 (3H, д, $J = 6.8$, 3- CH_3); 1.95 (1H, м, H-4); 2.04 (3H, с, CH_3CO); 2.24 (1H, м, H-4); 4.24 (1H, м, H-3); 5.03 (1H, м, H-5); 6.92 (3H, м, C_6H_5); 7.34 (2H, м, C_6H_5). Найдено: m/z 229 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}$. Вычислено: М 229.

Вторая фракция с R_f 0.4, по данным масс-спектрологии, представляет собой соединение **8**, т. пл. 107 °С. Найдено: m/z 247 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2$. Вычислено: М 247.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Д. М. Мусатов, Л. А. Свиридова, И. А. Моторина, И. Ф. Лещева, Г. А. Голубева, *XTC*, 483 (1994). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **30**, 422 (1994)].
2. J. M. Lalancette, J. R. Brindle, *Can. J. Chem.*, **49**, 2990 (1971).
3. Дж. Шарп, И. Госни, А. Роули, *Практикум по органической химии*, Мир, Москва, 1993, с. 193.
4. К. Н. Зеленин, А. В. Довгилевич, И. П. Бежан, Г. А. Голубева, Л. А. Свиридова, Л. В. Пастушенков, Э. Г. Громова, Т. А. Гатчина, С. В. Помогайбо, *XTC*, 659 (1984). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **20**, 529 (1984)].
5. D. E. Bergbreiter, J. J. Lalonde, *J. Org. Chem.*, **52**, 1601 (1987).

Московский государственный университет
им. М. В. Ломоносова, Химический факультет,
Москва 119992, Россия
e-mail:svirid@org.chem.msu.ru

Поступило 29.05.2005
После доработки 06.09.2005

^aИнститут органической химии
им. Н. Д. Зелинского РАН, Москва 119991
e-mail: shorunov@pochta.ru