

# ОСОБЕННОСТИ РЕАКЦИИ ОКСИРАНОВ С 2-КАРБОКСИАЛКИЛПИРАЗОЛОМ

© 2022 г. А. О. Харанеко\*, Т. М. Пехтерева, О. И. Харанеко

ГУ «Институт физико-органической химии и углехимии им. Л.М. Литвиненко»,  
Украина, 83114 Донецк, ул. Р. Люксембург, 70  
\*e-mail: antonhar08@rambler.ru

Поступила в редакцию 02.09.2021 г.

После доработки 25.09.2021 г.

Принята к публикации 26.09.2021 г.

Реакция 3-карбоксиитил-5-фенилпиразола с оксиранами приводит к 2-фенил-6-*R*-6,7-дигидро-4*H*-пиразоло[5,1-*c*][1,4]оксазин-4-ону и этил 1-(2-гидрокси-3-*R*-пропил)-5-фенил-1*H*-пиразол-3-карбоксилату. Предложен механизм образования оксазинонового цикла.

**Ключевые слова:** азольная таутомерия, оксиран, 2-карбоксиялکیلпиразол, 1*H*-пиразол-3-карбоксилат, 4*H*-пиразоло[5,1-*c*][1,4]оксазин-4-он

**DOI:** 10.31857/S051474922204005X, **EDN:** TPIWXY

## ВВЕДЕНИЕ

Оксираны – высоко реакционноспособные органические соединения, которые могут служить в качестве исходных реагентов для получения как полимеров, так и вторичных спиртов с различными заместителями в алкильной цепи [1]. Их способность присоединять фенолы, первичные и вторичные амины, кислоты и азотсодержащие гетероциклы с подвижным протоном у атома азота всегда привлекала синтетиков для построения биологически активных соединений.

В работе [2] мы показали, что эпоксиметилирование 2-карбонил-2*H*-гетероциклов, таких как пиррол, индол, бензимидазол протекает с образованием соответствующих 1,4-эпокси[1,4]оксазепинов и эпоксидов.

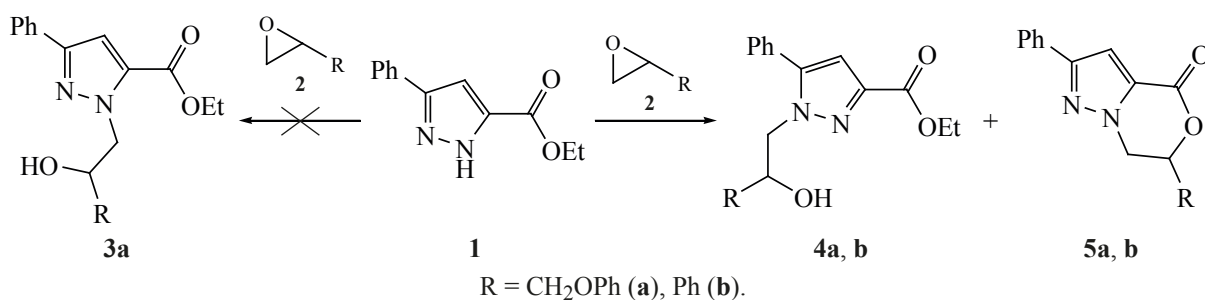
Цель настоящей работы – изучить реакцию 3-карбоксиитил-5-фенилпиразола **1** с 2-(феноксиметил)оксираном **2a** и 2-фенилоксираном **2b**. Интерес к соединению **1** связан с его возможностью к прототропной (азольной) таутомерии, соответственно, образованию изомерных продуктов.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В начале исследования мы опробовали методику [3], авторы которой сообщили о селективном образовании этил 1-(2-гидрокси-3-феноксипропил)-3-фенил-1*H*-пиразол-5-карбоксилата **3a** в реакции присоединения 2-(арилоксиметил)оксиранов к 3-карбоксиитил-5-арилпиразолам по N<sup>1</sup> пиразольного цикла. Такие продукты проявляют ингибирующее действие на рост раковых клеток лёгких A549. Полученные нами результаты, в отличие от данных [3], показывают, что реакция пиразола **1** с оксираном **2** в условиях [3] и отличных от них протекает с образованием продуктов по обоим атомам азота пиразольного кольца (схема 1), причем образуется не только продукт присоединения с раскрытой формой оксирана **4**, но и циклический пиразолооксазинон **5**.

Кипячение **1** и **2** в ацетонитриле в присутствии K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> и без него, а также в этилцеллозольве в течение 20 ч даёт смесь этил 1-(2-гидрокси-3-феноксипропил)-5-фенил-1*H*-пиразол-3-карбоксилата **4a** и 6-(феноксиметил)-2-фенил-6,7-дигидро-4*H*-пиразоло[5,1-*c*][1,4]оксазин-4-она **5a** или этил 1-(2-гидрокси-2-фенилэтил)-5-фенил-1*H*-пи-

Схема 1



разол-3-карбоксилата **4b** и 2,6-дифенил-6,7-дигидро-4*H*-пиразоло[5,1-*c*][1,4]оксазин-4-она **5b**. Оптимальным режимом для проведения этой реакции является нагревание эквимолекулярной смеси **1** и **2** при 150°C без растворителя с периодическим перемешиванием в течении 4 ч. При перекристаллизации из метанола смеси **4** и **5** был выделен с выходом 30–50% оксазинон **5** в виде бесцветных кристаллов, а также некристаллизующаяся слабо жёлтая смола, состоящая из продуктов **4** и **5** в соотношении 5:1. К сожалению, полностью избавиться от соединения **5** в образцах **4a, b** нам не удалось.

В спектре ЯМР <sup>1</sup>H оксазинона **5a** метиновый протон даёт мультиплет в области 5.25–5.35 м.д., а оксазинона **5b** 6.02–6.06 м.д., что согласуется с результатами [2], полученными нами ранее для подобного типа оксазепинов. Сигнал протона С<sup>4</sup> пиразольного цикла **5a** находится в области 7.38 м.д., а **5b** в области 7.44 м.д.

Для соединений **4a, b** наблюдается иная картина. Метиновый протон соединения **4a** даёт мультиплет со сдвигом 4.42–4.44 м.д., а **4b** со сдвигом 5.15–5.25 м.д. Сигнал протона при С<sup>4</sup> пиразольного цикла в соединении **4a** проявляется в области 6.75 м.д., а **4b** со сдвигом 6.71 м.д.

Спектр ЯМР <sup>1</sup>H соединения **4a** полностью совпадает со спектром соединения, которому авторы [3] приписали структуру **3a**. Поэтому, на наш взгляд, остается открытым вопрос о том, какое соединение проявляет ингибирующую активность роста раковых клеток лёгких А549.

На схеме 2 представлен механизм реакции 3-карбоксиэтил-5-фенилпиразола с оксиранами, который согласуется с продуктами реакции.

В силу прототропной (азольной) таутомерии пиразолов возможны два параллельных маршрута взаимодействия оксирана с пиразолом **1**. Маршрут *a* (схема 2), ведущий к образованию соединений **5**, реализуется за счёт координации кислорода

Схема 2

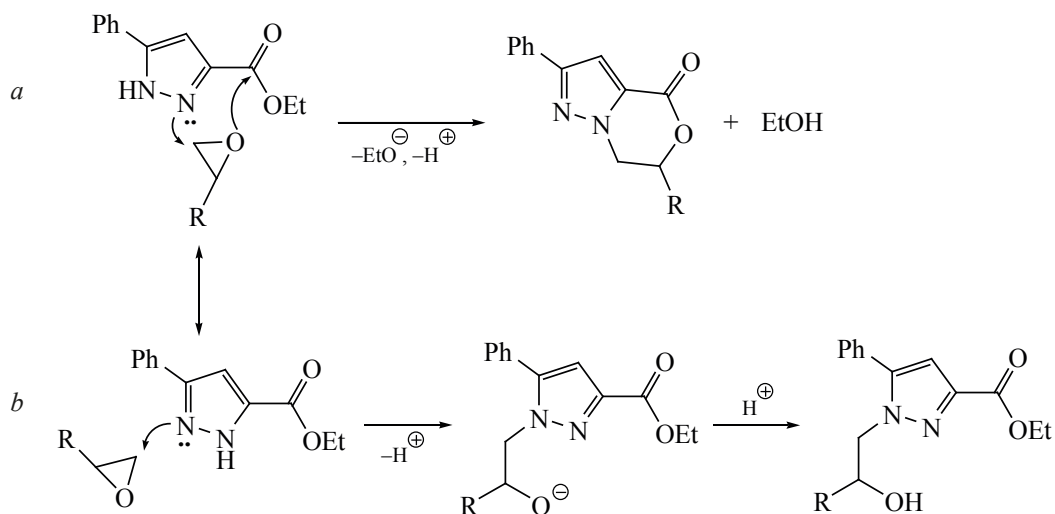
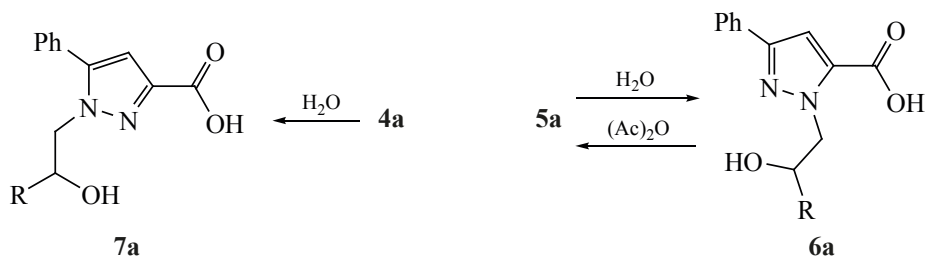


Схема 3



оксирана по атому углерода карбоксильной группы, имеющему частичный положительный заряд, в соединении **1** и неподеленной парой электронов азота пиразольного цикла, расположенного рядом с карбоксильным заместителем. Маршрут *b*, ведущий к образованию соединений **4**, реализуется за счёт координации оксирана с неподелённой парой азота, удалённого от карбоксильной группы. Соотношение продуктов **4** и **5** имеет вероятностный характер и может зависеть от объёма заместителей в положениях C<sup>3</sup> и C<sup>5</sup> пиразольного ядра.

Гидролиз оксазинона **5a** даёт 1-(2-гидрокси-3-феноксипропил)-3-фенил-1*H*-пиразол-5-карбоновую кислоту **6a**. А гидролиз пиразола **4a** – 1-(2-гидрокси-3-феноксипропил)-5-фенил-1*H*-пиразол-3-карбоновую кислоту **7a**. Кипячение кислоты **6a** в уксусном ангидриде приводит к исходному оксазинону **5a** (схема 3).

Сигнал метинового протона в спектре ЯМР <sup>1</sup>H кислоты **6a** находится в области 4.24–4.32 м.д., т.е. он сместился на 1 м.д. в более сильное поле по сравнению с оксазином **5a**, что может указывать на раскрытие цикла. Сигнал протона при C<sup>4</sup> пиразольного цикла кислоты **6** находится в области 7.05 м.д. и смещён на 0.33 м.д. в более сильное поле по сравнению с оксазином **5a**. Такая же картина наблюдалась при гидролизе оксазинона **5b**.

Необходимо также заметить, что сигнал протона при C<sup>4</sup> пиразольного цикла для пиразолов **5** и **6**

с заместителем у азота, расположенным рядом с карбоксильной группой, проявляется в более слабом поле от 7 м.д., а для пиразолов **4** с заместителем у азота, расположенным рядом с фенилом, в более сильном поле от 7 м.д. Такое спектральное различие может быть инструментом для идентификации атома азота в пиразольном кольце, по которому идет реакция алкилирования.

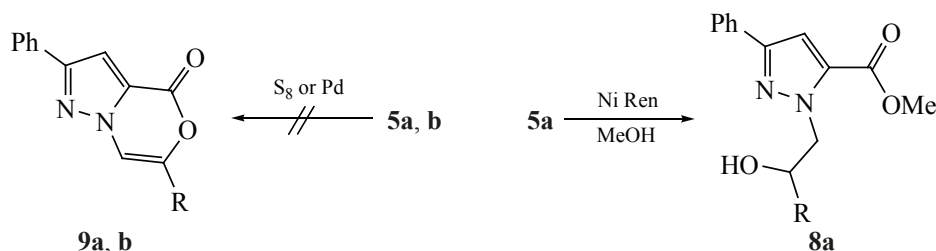
Оксазиновый цикл является устойчивым к действию таких окислителей как элементарная сера или палладиевая чернь при 200°C в плаве. Кипячение соединения **5a** с никелем Ренея в абсолютном метаноле привело к метиловому эфиру кислоты **6a** или **8a** (схема 4).

#### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C записаны на приборе Bruker Avance II (400 и 100 МГц, соответственно) в ДМСО-*d*<sub>6</sub>, внутренний стандарт ТМС. Температуры плавления синтезированных соединений определены на нагревательном приборе типа Voetius и не подвергались коррекции.

**Конденсация 3-фенил-1*H*-пиразол-5-карбоксилата **1c** оксиранами.** Смесь соединений (0.01 моль) **1** и (0.01 моль) **2** нагревали 4 ч при 150°C, периодически перемешивая стеклянной палочкой. Наблюдается выделение этанола. После охлаждения до комнатной температуры к полученной смоле добавили 8 мл метанола и нагрели при

Схема 4



перемешивании до полного растворения смолы. Раствор оставили на ночь. Выпавшие кристаллы отфильтровали и промыли небольшим количеством холодного метанола. Выход **5a** – 50%, бесцветные кристаллы, т.пл. 156–157°C. Выход **5b** – 30%, бесцветные кристаллы, т.пл. 113–114°C.

Из маточного раствора удалили метанол в вакууме. Оставшуюся бледно жёлтую смолу экстрагировали гептаном. После удаления гептана, остаток кристаллизовали из метанола и получили ещё некоторое количество оксазинона **5**. Оставшаяся смола – это **4a** или **4b** (в зависимости от используемого оксирана), загрязнённая небольшим количеством оксазинона. Выход **4a** – 33%. Выход **4b** – 28%.

**6-(Феноксиметил)-2-фенил-6,7-дигидро-4H-пиразоло[5,1-с][1,4]оксазин-4-он (5a).** Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 4.33–4.44 м (2H,  $\text{CH}_2$ ), 4.57 д.д (1H,  $\text{CH}_2$ ,  $J$  13.6, 10.4 Гц), 4.75 д.д (1H,  $\text{CH}_2$ ,  $J$  16.0, 4.0 Гц), 5.30 секстет (1H, CH,  $J$  4.4 Гц), 6.94 т (1H, Ph,  $J$  8.0 Гц), 6.95 д (2H, Ph,  $J$  8.0 Гц), 7.24–7.34 м (3H, Ph), 7.39 с (1H, CH пиразола), 7.40 т (2H, Ph,  $J$  7.2 Гц), 7.85 д (2H, Ph,  $J$  7.6 Гц). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.д.: 46.4 ( $\text{CH}_2$ ), 66.6 ( $\text{CH}_2$ ), 75.3 (CH), 106.0 (CH пиразола), 114.3 (2CH), 120.9 (CH), 125.2 (2CH), 127.8 (CH), 128.4 (2CH), 129.2 (2CH), 130.3, 131.8, 150.9, 156.0, 157.7 (CO). Найдено, %: C 71.37; H 5.14; N 8.62.  $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$ . Вычислено, %: C 71.24; H 5.03; N 8.74.  $M$  320.35.

**2,6-Дифенил-6,7-дигидро-4H-пиразоло[5,1-с][1,4]оксазин-4-он (5b).** Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 4.60 д.д (1H,  $\text{CH}_2$ ,  $J$  13.2, 10.8 Гц), 4.77 д.д (1H,  $\text{CH}_2$ ,  $J$  13.6, 3.6 Гц), 6.05 д.д (1H, CH,  $J$  10.8, 3.6 Гц), 7.32 т (1H, Ph,  $J$  7.2 Гц), 7.37–7.49 м (5H, Ph), 7.44 с (1H, CH пиразола), 7.58 д (2H, Ph,  $J$  7.2 Гц), 7.87 д (2H, Ph,  $J$  7.2 Гц). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.д.: 50.5 ( $\text{CH}_2$ ), 78.2 (CH), 106.1 (CH пиразола), 125.2 (2CH), 126.6 (2CH), 127.9 (CH), 128.4 (4CH), 128.8 (CH), 130.5, 131.8, 150.9, 156.4 (CO). Найдено, %: C 74.51; H 4.89; N 9.50.  $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$ . Вычислено, %: C 74.47; H 4.86; N 9.65.  $M$  290.32.

**Этил 1-(2-гидрокси-3-феноксипропил)-5-фенил-1H-пиразол-3-карбоксилат (4a).** Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 1.37 т (3H,  $\text{CH}_3$ ,  $J$  6.8 Гц), 3.92 д (2H,  $\text{CH}_2$ ,  $J$  5.2 Гц), 4.26–4.37 м (4H,  $2\text{CH}_2$ ), 4.43 квинтет (1H, CH,  $J$  3.2 Гц), 5.42 уш.с (1H, OH),

6.75 с (1H, CH пиразола), 6.83 д (2H, Ph,  $J$  8.0 Гц), 6.89 т (1H, Ph,  $J$  7.2 Гц), 7.22 т (2H, Ph,  $J$  8.0 Гц), 7.38–7.49 м (3H, Ph), 7.58 д (2H Ph,  $J$  6.0 Гц). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.д.: 14.1 ( $\text{CH}_3$ ), 52.4 ( $\text{CH}_2$ ), 59.8 ( $\text{CH}_2$ ), 67.8 (CH), 69.3 ( $\text{CH}_2$ ), 108.1 (CH пиразола), 114.3 (2CH), 120.3 (CH), 125.1, 128.3 (2CH), 128.5 (CH), 128.9 (4CH), 129.0 (CH), 142.1, 145.4, 158.2, 161.3 (CO). Найдено, %: C 69.32; H 5.52; N 7.98.  $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4$ . Вычислено, %: C 68.84; H 6.05; N 7.65.  $M$  366.42.

**Этил 1-(2-гидрокси-2-фенилэтил)-5-фенил-1H-пиразол-3-карбоксилат (4b).** Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 1.37 т (3H,  $\text{CH}_3$ ,  $J$  6.8 Гц), 4.11 д.д (1H,  $\text{CH}_2$ ,  $J$  13.2, 4.8 Гц), 4.22–4.33 м (3H,  $2\text{CH}_2$ ), 5.20 к (1H, CH,  $J$  4.4 Гц), 5.68 д (1H, OH,  $J$  3.6 Гц), 6.71 с (1H, CH пиразола), 7.20–7.45 м (8H, Ph), 7.78 д (2H, Ph,  $J$  7.2 Гц). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.д.: 14.3 ( $\text{CH}_3$ ), 56.4 ( $\text{CH}_2$ ), 59.1 ( $\text{CH}_2$ ), 71.5 (CH), 107.9 (CH пиразола), 125.1 (2CH), 125.2 (CH), 125.6 (2CH), 127.8 (2CH), 128.2 (CH), 129.0 (2CH), 129.2, 141.8, 142.2, 145.3, 161.7 (CO). Найдено, %: C 71.81; H 5.77; N 8.45.  $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$ . Вычислено, %: C 71.41; H 5.99; N 8.33.  $M$  336.39.

**Гидролиз соединений 4a и 5a.** Смесь 3.75 ммоль соединения **4a** или **5a**, 0.5 г (12.5 ммоль) NaOH, 3 мл воды и 8 мл метанола кипятили 6 ч. Метанол отогнали и к остатку добавили при перемешивании 2 мл уксусной кислоты и 15 мл воды. Выпавшую смолу декантировали и промыли ещё два раза водой. Смолу высушили в вакууме на кипящей водяной бане и оставили на несколько дней до её полной кристаллизации.

**1-(2-Гидрокси-3-феноксипропил)-3-фенил-1H-пиразол-5-карбоновая кислота (6a).** Выход 1.3 г (98 %), бесцветные кристаллы, т.пл. 73–74°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 3.94 д (2H,  $\text{CH}_2$ ,  $J$  5.2 Гц), 4.28 квинтет (1H, CH,  $J$  5.2 Гц), 4.71 д.д (1H,  $\text{CH}_2$ ,  $J$  13.6, 4.8 Гц), 4.80 д.д (1H,  $\text{CH}_2$ ,  $J$  13.2, 6.8 Гц), 6.82–6.93 м (3H, Ph), 7.05 с (1H, CH пиразола), 7.20–7.27 м (3H, Ph), 7.35 т (2H, Ph,  $J$  7.2 Гц), 7.75 д (2H, Ph,  $J$  7.2 Гц), OH группы в обмене. Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.д.: 53.3 ( $\text{CH}_2$ ), 68.7 (CH), 69.8 ( $\text{CH}_2$ ), 106.4 (CH пиразола), 114.3 (2CH), 120.2 (CH), 124.9 (2CH), 127.1 (CH), 128.2 (2CH), 129.1 (2CH), 132.9, 139.3, 148.3, 158.4, 162.3 (CO). Найдено, %: C 67.40; H 5.42; N 8.30.  $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4$ . Вычислено, %: C 67.45; H 5.36; N 8.28.  $M$  338.37.

**1-(2-Гидрокси-3-феноксипропил)-5-фенил-1*H*-пиразол-3-карбоновая кислота (7a).** Некристаллизирующаяся бесцветная смола. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 3.88–3.97 м (2H,  $\text{CH}_2$ ), 4.25–4.36 м (2H,  $\text{CH}_2$ ), 4.45 секстет (1H, CH,  $J$  3.3 Гц), 6.71 с (1H, CH пиразола), 6.80 д (2H, Ph,  $J$  8.0 Гц), 6.88 т (1H, Ph,  $J$  7.2 Гц), 7.38–7.48 м (3H, Ph), 7.42 т (2H Ph,  $J$  7.2 Гц), 7.56 д (2H Ph,  $J$  7.6 Гц), OH группы в обмене. Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.д.: 52.2 ( $\text{CH}_2$ ), 67.9 (CH), 69.3 ( $\text{CH}_2$ ), 108.0 (CH пиразола), 114.1 (2CH), 120.3 (CH), 124.9 (CH), 128.2 (CH), 128.3 (2CH), 129.0 (4CH), 129.4, 143.6, 145.2, 158.1, 163.4 (CO). Найдено, %: С 67.38; Н 5.45; N 8.21.  $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4$ . Вычислено, %: С 67.45; Н 5.36; N 8.28.  $M$  338.37.

**Метил 1-(2-гидрокси-3-феноксипропил)-3-фенил-1*H*-пиразол-5-карбоксилат (8a).** К раствору 0.5 г соединения **5a** в абсолютном метаноле добавили ~ 50 мг свежеприготовленного никеля Ренея и кипятили при перемешивании 1 ч. После охлаждения никель Ренея отфильтровали и промыли метанолом. Из маточного раствора отогнали метанол в вакууме. Выход 0.5 г (96%), некристаллизирующаяся бесцветная смола. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 3.82 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.90 д (2H,  $\text{CH}_2$ ,  $J$  4.8 Гц), 4.28 к (1H, CH,  $J$  4.8 Гц), 4.72 д (2H,  $\text{CH}_2$ ,  $J$  6.4 Гц), 5.22 уш.с (1H, OH), 6.79–6.92 м (3H, Ph), 7.16 с (1H, CH пиразола), 7.20 т (2H, Ph,  $J$  7.6 Гц), 7.25 т (1H, Ph,  $J$  6.8 Гц), 7.35 т (2H, Ph,  $J$  7.6 Гц), 7.74 д (2H, Ph,  $J$  7.2 Гц). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.д.: 51.6 ( $\text{CH}_3$ ), 53.7 ( $\text{CH}_2$ ), 68.1 (CH), 69.5 ( $\text{CH}_2$ ), 107.4 (CH пиразола), 114.2 (2CH), 120.2 (CH), 125.0 (2CH), 127.5 (CH), 128.2 (2CH), 129.0 (2CH), 132.1, 133.8, 149.1, 158.3, 159.4 (CO). Найдено, %: С 68.13; Н

5.65; N 7.98.  $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4$ . Вычислено, %: С 68.17; Н 5.72; N 7.95.  $M$  352.39.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Обнаружена необычная реакция присоединения оксирана к пиразол-3-карбоновому эфиру с образованием пиразоло[5,1-*c*][1,4]оксазин-4-она, изучены некоторые реакции этого продукта, предложен механизм его образования.

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Харанеко Антон Олегович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8677-2647>

Пехтерева Татьяна Михайловна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0792-7859>

Харанеко Олег Иванович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1105-8227>

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Эпоксидные соединения и эпоксидные смолы*. Ред. Л.С. Эфрос. Л.: Химия. **1962**.
2. Харанеко А.О., Пехтерева Т.М., Харанеко О.И. *ЖОрХ*. **2020**, *56*, 1485–1494. [Kharaneko A.O., Pekhtereva T.M., Kharaneko O.I. *Russ. J. Org. Chem.* **2020**, *56*, 1677–1684.] doi 10.1134/S1070428020100012
3. Wei F., Zhao B.-X., Huang B., Zhang L., Sun C.-H., Dong W.-L., Shin D.-S., Miao J.-Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 6342–6347. doi 10.1016/j.bmcl.2006.09.008

## Peculiarity of the Reactions of Oxiranes with 2-Carboxyalkylpyrazole

A. O. Kharaneko\*, T. M. Pekhtereva and O. I. Kharaneko

*Litvinenko Institute of Physical Organic and Coal Chemistry, ul. R. Luxemburg, 70, Donetsk, 83114 Ukraine*

*\*e-mail: antonhar08@rambler.ru*

Received September 2, 2021; revised September 25, 2021; accepted September 26, 2021

The reaction of 3-carboxyethyl-5-phenylpyrazole with oxiranes leads to 2-phenyl-6-R-6,7-dihydro-4*H*-pyrazolo[5,1-*c*][1,4]oxazin-4-one and ethyl 1-(2-hydroxy-3-R-propyl)-5-phenyl-1*H*-pyrazole-3-carboxylate. A mechanism for the formation of the oxazinone ring has been proposed.

**Keywords:** azole tautomerism, oxirane, 2-carboxyalkylpyrazole, 1*H*-pyrazole-3-carboxylate, 4*H*-pyrazolo[5,1-*c*][1,4]oxazin-4-one