

А. А. Уткина\*, А. В. Куркин, М. А. Юровская

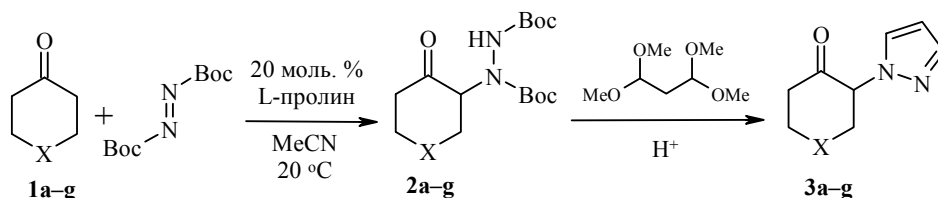
**ИСПОЛЬЗОВАНИЕ РЕАКЦИИ  $\alpha$ -АМИНИРОВАНИЯ ДЛЯ СИНТЕЗА ПРОИЗВОДНЫХ ПИРАЗОЛА, СОДЕРЖАЩИХ КАРБО- И ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ ЗАМЕСТИТЕЛИ ПРИ АТОМЕ АЗОТА**

На основании реакции  $\alpha$ -аминирования с использованием системы азодикарбоксилат-L-пролин, карбо- и гетероциклических кетонов с последующим взаимодействием с тетраметилацеталем малонового диальдегида разработан метод синтеза пиразолов с карбо- и гетероциклическими заместителями при атоме азота. В случае карбоциклических кетонов и тетрагидро- $\gamma$ -пиранона реакции идут стереоселективно с образованием хиральных гидразинов и пиразолов. При использовании производных пиперидин-4-она процесс  $\alpha$ -аминирования сопровождается рацемизацией.

**Ключевые слова:** азодикарбоксилат, *N*-замещённые пиперидоны, пиразолы, L-пролин, тетрагидро- $\gamma$ -пиранон, циклогексанон, циклопентанон, стереоселективное  $\alpha$ -аминирование.

В настоящее время всё больше внимания уделяется поиску биологически активных хиральных нерацемических соединений в связи с оптимальным для таких структур соотношением активности и безопасности. Это в полной мере относится к производным пиразола с хиральным заместителем при атоме азота, поскольку пиразольный фрагмент входит в состав многих лекарственных средств [см., например: 1, 2].

Сведений о методах синтеза подобных производных пиразола в литературе не было. Недавно мы предложили [3] оригинальный метод синтеза производных пиразола с хиральным заместителем при атоме азота, основанный на стереоселективной катализируемой L-пролином реакции  $\alpha$ -аминирования 3-фенилпропаналя ди-*трет*-бутиловым эфиром азодикарбоновой кислоты [4]. Взаимодействие полученного хирального гидразина с тетраметилацеталем малонового диальдегида привело к получению пиразола с хиральным заместителем при атоме азота с очень высокой степенью оптической чистоты (*ee* 99%) [3]. Учитывая известную биологическую активность производных пиразола [1], а также гетероциклических соединений, содержащих карбо- и гетероциклические [2] заместители, мы решили распространить разработанный метод на карбо- и гетероциклические кетоны.



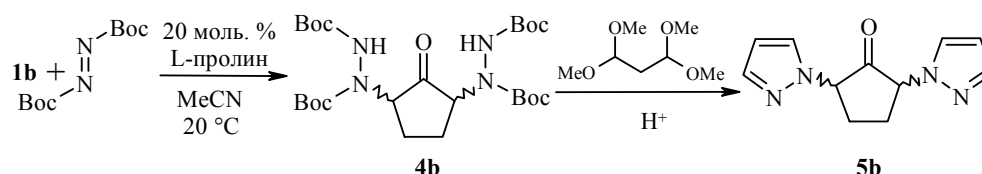
**a, b** X = (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, **a** n = 1, **b** n = 0; **c-f** X = NR, **c** R = Me, **d** R = Bn, **e** R = Ac, **f** R = Bz; **g** X = O

В качестве модельных карбоциклических кетонов были выбраны циклогексанон (**1a**) и циклопентанон (**1b**). Реакция  $\alpha$ -аминирования циклогексанона (**1a**), приводящая к получению гидразина **2a**, в литературе известна [5]. Мы

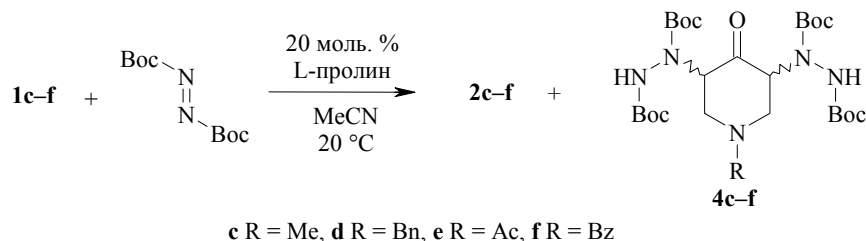
воспроизвели описанную методику, заключающуюся в добавлении 20 моль. % L-пролина к раствору предварительно смешанных в мольном соотношении 1:1.5 азодикарбоксилата и карбонильного соединения при комнатной температуре. Был выделен соответствующий оптически активный ди-*трет*-бутиловый эфир 1-(2-оксоциклогексил)гидразин-1,2-дикарбоновой кислоты (**2a**) с выходом 65%, удельное вращение которого совпадает с литературными данными [5]. Однако исследование энантиомерной чистоты полученного гидразина методом ВЭЖХ с применением хиральной неподвижной фазы показало присутствие обоих энантиомеров, энантиомерная чистота производного  $\alpha$ -гидразинокетона **2a** не превышала 56%.

Поскольку удаление *трет*-бутоксикарбонильной защитной группы, необходимое для последующей циклизации в пиразолы, и сама циклизация проводятся в аналогичных условиях (в кислой среде), мы решили объединить эти процессы, чтобы уменьшить число стадий и тем самым увеличить эффективность процесса. В результате циклизации *in situ*, что позволяет избежать стадии хроматографической очистки гидразина, сопровождающейся частичной потерей оптической активности, из ди-*трет*-бутилового эфира 1-(2-оксоциклогексил)гидразин-1,2-дикарбоновой кислоты (**2a**) был получен соответствующий пиразол **3a** с выходом 61% и энантиомерной чистотой порядка 89%.

В случае же циклопентанона (**1b**) наблюдался несколько иной результат. При взаимодействии 1.5 моль циклического кетона **1b** с ди-*трет*-бутилазодикарбоксилатом в описанных выше условиях преимущественно образовывался продукт  $\alpha,\alpha$ -диаминирования [6]. Дальнейшая циклизация в биспиразолил-циклопентанон (**5b**) протекала с образованием оптически неактивного соединения с низким выходом (20%).



Разработанную методику мы применили и для получения гетероциклических аналогов **3c,d**. В качестве кетонов были использованы *N*-метил- и *N*-бензилпиперидин-4-оны (**1c,d**). В результате взаимодействия 1.5 моль *N*-метилпиперидин-4-она (**1c**) с 1 моль ди-*трет*-бутилазодикарбоксилата образуется смесь продуктов  $\alpha$ -аминирования **2c** и  $\alpha,\alpha$ -диаминирования **4c** в соотношении примерно 1:2 (по данным LC/МС). Соединения **2c** и **4c** (оптически неактивные) после хроматографического разделения реакционной смеси были выделены с выходами 8% и 16% соответственно.



При этом основным компонентом реакционной смеси оказался ди-*трет*-бутиловый эфир гидразин-1,2-дикарбоновой кислоты, что может говорить о

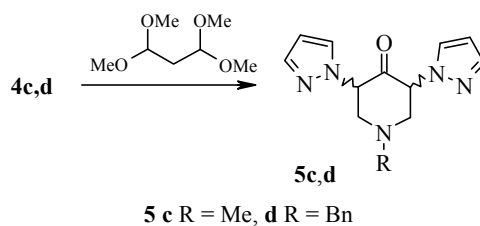
процессе разложения целевых соединений в ходе хроматографического выделения. Из литературных данных известно, что различные аминированные кетоны, за исключением циклогексанона, в том числе и гетероциклические, подвержены частичной рацемизации и разложению даже при использовании препаративной ВЭЖХ для их очистки и выделения [6].

Нами было сделано предположение, что ещё одной из возможных причин рацемизации целевых соединений в случае *N*-метил- или *N*-бензилпиперидин-4-онов (**1c,d**) могут быть основные свойства атома азота *N*-замещённого пиперидона, что способствует протеканию кето-енольной таутомерии в субстратах, приводящей к рацемизации. Для определения влияния природы субстрата на данный процесс в качестве карбонильных соединений были использованы *N*-ацетил- и *N*-бензоилпиперидин-4-оны (**1e,f**), которые не обладают подобными свойствами. В результате чего было обнаружено, что при взаимодействии 1.5 моль *N*-бензоилпиперидин-4-она (**1f**) с 1.0 моль ди-*трет*-бутилазодикарбоксилата наблюдается преимущественное образование продукта  $\alpha$ -аминирования **2f** (моно–бис, 21:1), а в случае *N*-ацетилпиперидин-4-она (**1e**) образование продуктов как  $\alpha$ -аминирования **2e**, так и  $\alpha,\alpha$ -диаминирования **4e** в соотношении  $\sim$ 5:1. Соединения **2e** и **4e**, **2f** и **4f** после хроматографического разделения реакционной смеси были выделены с выходами 57% и 15%, 70% и 4% соответственно.

Однако ни одно из этих соединений после стадии хроматографического выделения не обладало оптической активностью. Полученный результат подтверждает предположение, что главную роль в процессе рацемизации целевых веществ играет стадия хроматографического выделения.

В качестве ещё одного гетероциклического субстрата для проведения реакции аминирования был выбран тетрагидро-4*H*-пиран-4-он (**1g**), при взаимодействии которого с ди-*трет*-бутилазодикарбоксилатом, наблюдается образование только продукта моно- $\alpha$ -аминирования **2g**, выпадающего из реакционной смеси в виде индивидуального соединения. Для полученного соединения **2g** было определено удельное вращение, которое составило  $[\alpha]_D = -18^\circ$  ( $c = 1.0$ , MeOH). Однако хроматографическое разделение маточного раствора флеш-хроматографией на силикагеле привело к выделению дополнительного количества оптически неактивного ди-*трет*-бутил-1-(оксотетрагидро-2*H*-пиран-3-ил)гидразин-1,2-дикарбоксилата. Данный пример наглядно иллюстрирует нежелательное использование хроматографического выделения на силикагеле оптически активных продуктов аминирования гетероциклических кетонов.

Дальнейшая циклизация  $\alpha$ -аминированных кетонов **2c–f** и  $\alpha,\alpha$ -диаминированных кетонов **4c,d** с тетраметилацеталем малонового диальдегида в этаноле путём добавления 2.5 экв. 6 н HCl при комнатной температуре привела к образованию соответствующих производных пиразолов **3c–f** и **5c,d** с выходами 17–50%.



На основании полученных данных были подобраны оптимальные условия и определены границы применимости катализируемой L-пролином реакции  $\alpha$ -аминирования для получения нового класса хиральных *N*-замещённых пиразолов.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  зарегистрированы на спектрометре Bruker AMX-400 (400 и 100 МГц соответственно) в растворе  $\text{CDCl}_3$ , внутренний стандарт ТМС. Удельное вращение измерено на поляриметре Jasco DIP-360 (589 нм). Энантиомерные чистоты определены методом ВЭЖХ с применением хиральной неподвижной фазы Chiralpak AD-RH 4.6×150 мм, 5 мкм, элюент  $\text{H}_2\text{O} + \text{CF}_3\text{COOH}/\text{CH}_3\text{CN}$ , 50/50, поток 1.0 мл/мин, ~ 20 °С, 250 нм. Масс-спектры получены на приборе MS Finnigan MAT ITD-700 (ЭУ, энергия ионизации 70 эВ). Хромато-масс-спектральные исследования реакционных смесей и выделенных соединений проведены на жидкостном хроматографе Shimadzu Analytical HPLC SCL10Avr и масс-спектрометре PE SCI X API 150 (электрораспыление, положительная ионизация). Контроль за ходом реакций и чистотой выделяемых соединений осуществляли методом ТСХ в системах петролейный эфир – этилацетат, эфир – хлористый метилен в различных соотношениях, проявление парами иода или раствором перманганата калия.

Коммерчески доступные соединения – ди-*трет*-бутиловый эфир азодикарбоновой кислоты, циклогексанон (**1a**), циклопентанон (**1b**), *N*-метилпиперидин-4-он (**1c**), *N*-бензилпиперидин-4-он (**1d**), L-пролин ( $[\alpha]_D = -84^\circ$ ,  $c = 2$ ) – использовали без дополнительной очистки. *N*-Ацетил- и *N*-бензоилпиперидин-4-оны (**1e, f**) синтезированы по методу [7].

**Ди-трет-бутиловый эфир 1-(2-оксоциклогексил)гидразин-1,2-дикарбоновой кислоты (2a).** Раствор 1.0 г (4.30 ммоль) ди-трет-бутилазодикарбоксилата и 0.5 г (0.43 ммоль) L-пролина в 43 мл MeCN охлаждают до 0 °С и по каплям добавляют 0.64 мл (6.50 ммоль) циклогексанона (**1a**). Реакционную смесь перемешивают при 0 °С 24 ч, а затем нагревают до комнатной температуры в течение 1 ч, упаривают досуха, остаток хроматографируют ( $\text{Et}_2\text{O}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 1:20). Выход 0.92 г (65%).  $[\alpha]_D = -14.8^\circ$  ( $c = 1.08$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 1.46 (18H, с, 2C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 1.51–1.67 (2H, м, CH<sub>2</sub>); 1.73–1.86 (2H, м, CH<sub>2</sub>); 1.93–2.13 (2H, м, CH<sub>2</sub>); 2.28–2.53 (2H, м, CH<sub>2</sub>); 4.80–4.95 (1H, м, CH); 6.51 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 24.2; 24.9; 28.1; 28.3; 29.6; 32.5; 61.6; 69.3; 81.0; 81.8; 154.8; 156.0. Удельное вращение и спектры ЯМР совпадают с описанными в работе [1].

Соединения **2c–g** и **4b–f** получают аналогично.

**Тетра-трет-бутиловый эфир 1,1'-(2-оксоциклопентан-1,3-диил)ди(гидразин-1,2-дикарбоновой кислоты) (4b).** Прозрачное масло, затвердевающее при стоянии. Выход 54%. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 1.44 (36H, с, 4C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 1.74–2.07 (2H, м, CH<sub>2</sub>); 2.13–2.52 (2H, м, CH<sub>2</sub>); 4.10 и 4.42 (всего 1H, два уш. с, CH); 6.14 и 6.44 (всего 2H, два уш. с, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 28.0; 28.1; 40.2; 45.0; 54.6; 57.7; 58.2; 80.7; 81.6; 154.8; 155.3; 205.1. Масс-спектр (ESI),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 545  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (0.1), 450 (5), 277 (27), 157 (100), 138 (14). Масс-спектр (ЭУ),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 276 (46), 157 (47), 102 (45), 57 (100). Найдено, %: С 55.28; Н 8.20; N 10.07.  $\text{C}_{25}\text{H}_{44}\text{N}_4\text{O}_9$ . Вычислено, %: С 55.13; Н 8.14; N 10.29.

**Ди-трет-бутиловый эфир 1-(1-метил-4-оксопиперидин-3-ил)гидразин-1,2-дикарбоновой кислоты (2c).** Белые кристаллы, т. пл. 125–128 °С. Выход 16%. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 1.37 и 1.39 (всего 18H, два с, 2C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 2.21–2.40 (6H, м, CH<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>); 2.53–2.69 (1H, м, CH<sub>2</sub>); 2.93–3.07 (1H, м) и 3.13–3.49 (1H, м, CH<sub>2</sub>); 4.71 и 4.97 (всего 1H, два уш. с, CH); 6.38 и 6.72 (всего 1H, два уш. с, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 28.0; 44.6; 57.1; 57.7; 81.1; 81.8; 154.6; 155.3; 202.3. Масс-спектр (ESI),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %):

344  $[M+H]^+$  (57), 362  $[M+H+H_2O]^+$  (100) 288 (16), 232 (10). Масс-спектр (ЭУ),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 112 (100), 57 (51). Найдено, %: С 56.14; Н 8.58; N 11.99.  $C_{16}H_{29}N_3O_5$ . Вычислено, %: С 55.96; Н 8.51; N 12.24.

**Тетра-трет-бутиловый эфир 1,1'-(1-метил-4-оксопиперидин-3,5-диил)ди(гидразин-1,2-дикарбоновой кислоты) (4с).** Белые кристаллы, т. пл. 213–215 °С. Выход 8%. Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м. д.: 1.41 и 1.44 (всего 36H, два с,  $4C(CH_3)_3$ ); 2.33–2.63 (5H, м,  $CH_2$ ,  $CH_3$ ); 3.13–3.45 (2H, м,  $CH_2$ ); 4.71–5.26 (2H, м, 2CH); 6.29–6.88 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР  $^{13}C$ ,  $\delta$ , м. д.: 28.0; 28.1; 44.6; 57.6; 57.7; 81.1; 81.8; 154.6; 155.3; 202.3. Масс-спектр (ESI),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 574  $[M+H]^+$  (100), 125 (6). Масс-спектр (ЭУ),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 342 (25), 286 (36), 230 (100), 110 (30), 70 (47), 57 (41). Найдено, %: С 54.50; Н 8.18; N 12.09.  $C_{26}H_{47}N_5O_9$ . Вычислено, %: С 54.44; Н 8.26; N 12.21.

**Ди-трет-бутиловый эфир 1-(1-бензил-4-оксопиперидин-3-ил)гидразин-1,2-дикарбоновой кислоты (2d).** Вещество разлагается при хроматографическом выделении на колонке с силикагелем (элюент: петролейный эфир – этилацетат, 2:1). Препаративной хроматографией в толстом слое на стеклянной пластине с силикагелем удалось выделить белое затвердевающее при стоянии вещество. Выход 7%. Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м. д.: 1.36 и 1.43 (всего 18H, два с,  $2C(CH_3)_3$ ); 2.20–2.24 (2H, м,  $CH_2$ ); 2.49–2.71 (2H, м,  $CH_2$ ); 2.96–3.20 (1H, м,  $CH_2$ ); 3.39–3.65 (2H, м,  $CH_2$ ); 3.73–3.89 (1H, м,  $CH_2$ ); 4.70–5.19 (1H, уш. с, CH); 6.22–6.72 (1H, уш. с, NH); 7.12–7.52 (5H, м, H Ph). Спектр ЯМР  $^{13}C$ ,  $\delta$ , м. д.: 28.1; 40.2; 51.3; 55.7; 61.3; 63.2; 80.8; 81.7; 127.3; 128.4; 128.9; 137.5; 155.0; 155.8; 205.5. Масс-спектр (ESI),  $m/z$ : 420  $[M+H]^+$ , 288, 232, 125. Масс-спектр (ЭУ),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 419  $[M]^+$  (1), 188 (79), 120 (10), 91 (81), 57 (100). Найдено, %: С 63.15; Н 7.85; N 9.88.  $C_{22}H_{33}N_3O_5$ . Вычислено, %: С 62.99; Н 7.93; N 10.02.

**Тетра-трет-бутиловый эфир 1,1'-(1-бензил-4-оксопиперидин-3,5-диил)ди(гидразин-1,2-дикарбоновой кислоты) (4d).** Вещество разлагается при хроматографическом выделении. Препаративной хроматографией в толстом слое на стеклянной пластине с силикагелем удалось выделить прозрачное масло. Выход 30%. Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м. д.: 1.37 и 1.45 (всего 36H, два с,  $4C(CH_3)_3$ ); 2.22–2.49 (2H, уш. с,  $CH_2$ ); 2.97–3.34 (1H, м,  $CH_2$ ); 3.42–3.66 (2H, м,  $CH_2$ ); 3.69–3.89 (1H, м,  $CH_2$ ); 4.76 и 5.09 (всего 2H, два с, 2CH); 6.24 и 6.57 (всего 2H, два с, 2NH); 7.18–7.45 (5H, м, H Ph). Спектр ЯМР  $^{13}C$ ,  $\delta$ , м. д.: 28.0; 28.1; 53.7; 54.4; 55.6; 61.3; 61.9; 62.4; 80.7; 81.1; 81.7; 81.9; 127.5; 128.4; 128.9; 137.0; 154.5; 154.6; 155.6; 155.8; 202.6. Масс-спектр (ЭУ),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 418  $[M-(NH\text{Voc})_2]^+$  (13), 362  $[M-(NH\text{Voc})_2-t\text{Bu}]^+$  (7), 186 (30), 91 (16), 57 (100). Найдено, %: С 57.48; Н 8.16; N 10.04.  $C_{32}H_{51}N_5O_9 \cdot H_2O$ . Вычислено, %: С 57.55; Н 8.00; N 10.49.

**Ди-трет-бутиловый эфир 1-(1-ацетил-4-оксопиперидин-3-ил)гидразин-1,2-дикарбоновой кислоты (2e).** Бесцветное масло. Выход 57%. Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м. д.: 1.31 (18H, с,  $2C(CH_3)_3$ ); 2.08 (3H, уш. с,  $CH_3$ ); 2.29–2.54 (2H, м,  $CH_2$ ); 2.66–2.97 (1H, м) и 3.20–3.51 (1H, м,  $CH_2$ ); 3.82–4.24 (1H, м) и 4.29–5.01 (2H, м,  $CH_2$ , CH); 6.37, 6.49, 6.61 и 6.77 (всего 1H, четыре с, NH). Спектр ЯМР  $^{13}C$ ,  $\delta$ , м. д.: 21.2; 27.9; 28.0; 40.3; 44.7; 47.7; 63.0; 81.2; 82.1; 154.6; 155.5; 169.7; 203.1. Масс-спектр (ЭУ),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 271  $[M-\text{Voc}]^+$  (2), 171 (11), 143 (24), 112 (12), 57 (100). Найдено, %: С 54.88; Н 7.73; N 11.06.  $C_{17}H_{29}N_3O_6$ . Вычислено, %: С 54.97; Н 7.87; N 11.31.

**Тетра-трет-бутиловый эфир 1,1'-(1-ацетил-4-оксопиперидин-3,5-диил)ди(гидразин-1,2-дикарбоновой кислоты) (4e).** Бесцветное масло. Выход 15%. Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м. д.: 1.40 (36H, уш. с,  $4C(CH_3)_3$ ); 2.19 (3H, уш. с,  $CH_3$ ); 2.72–2.98 (1H, м) и 3.18–3.56 (1H, м,  $CH_2$ ); 3.84–4.59 и 4.73–5.16 (4H, два м,  $CH_2$ , CH); 6.45, 6.57, 6.68, 6.78 и 7.04 (всего 2H, пять с, NH). ЯМР  $^{13}C$ ,  $\delta$ , м. д.: 21.3; 28.0; 28.1; 43.3; 47.7; 82.0; 82.2; 154.4; 154.5; 170.0; 200.6. Масс-спектр (ЭУ),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 370  $[M-(NH\text{Voc})_2]^+$  (2), 333 (11), 289 (22), 214 (14), 57 (100). Найдено, %: С 53.81; Н 7.57; N 11.71.  $C_{32}H_{49}N_5O_{10}$ . Вычислено, %: С 53.90; Н 7.87; N 11.64.

**Ди-трет-бутиловый эфир 1-(1-бензоил-4-оксопиперидин-3-ил)гидразин-1,2-дикарбоновой кислот (2f).** Бесцветное масло. Выход 70%. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 1.35 (18H, с,  $2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ); 2.29–2.74 (2H, м,  $\text{CH}_2$ ); 2.88–3.56 (2H, м,  $\text{CH}_2$ ); 3.70–4.37 (2H, м,  $\text{CH}_2$ ); 4.47–5.17 (1H, м, CH); 6.34 и 6.61 (всего 1H, два с, NH); 7.28–7.53 (5H, м, H Ph). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 28.0; 40.5; 41.2; 49.1; 63.3; 81.0; 82.1; 127.0; 128.6; 130.3; 134.7; 154.6; 155.1; 171.0; 203.3. Масс-спектр (ЭУ),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 433  $[\text{M}]^+$  (0.1), 171 (11), 205 (12), 105 (59), 77 (30), 57 (100). Найдено, %: C 60.94; H 7.11; N 9.54.  $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_6$ . Вычислено, %: C 60.95; H 7.21; N 9.69.

**Тетра-трет-бутиловый эфир 1,1'-(1-бензоил-4-оксопиперидин-3,5-диил)ди-(гидразин-1,2-дикарбоновой кислоты) (4f).** Бесцветное масло. Выход 4%. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 1.46 (36H, с,  $4\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ); 2.56–2.96 (2H, м,  $\text{CH}_2$ ); 4.89–5.34 (2H, м,  $\text{CH}_2$ ); 6.29 и 6.76 (всего 2H, два м, CH); 7.37–7.69 (5H, м, H Ph); 8.06–8.18 (1H, м, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 28.0; 28.1; 53.7; 54.4; 55.6; 61.3; 61.9; 62.4; 80.7; 81.0; 81.1; 81.7; 81.9; 127.5; 128.4; 128.9; 137.0; 154.5; 154.6; 155.6; 155.8; 202.6. Масс-спектр (ЭУ),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 432  $[\text{M}-(\text{NHVoc})_2]^+$  (0.4), 232  $[(\text{NHVoc})_2]^+$  (5), 105 (78), 77 (22), 58 (100). Найдено, %: C 57.76; H 7.46; N 10.54.  $\text{C}_{32}\text{H}_{49}\text{N}_5\text{O}_{10}$ . Вычислено, %: C 57.90; H 7.44; N 10.55.

**Ди-трет-бутиловый эфир 1-(4-оксотетрагидро-2H-пиран-3-ил)гидразин-1,2-дикарбоновой кислоты (2g).** Белые кристаллы, т. пл. 155–160 °C.  $[\alpha]_{\text{D}} = -18^\circ$  ( $c = 1.0$ , метанол). Выход 87%. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 1.44 (18H, с,  $2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ); 2.40–2.56 (1H, м) и 2.61–2.76 (1H, м,  $\text{CH}_2$ ); 3.52–3.73 (2H, м,  $\text{CH}_2$ ); 4.19–4.30 (1H, м) и 4.31–4.58 (1H, м,  $\text{CH}_2$ ); 4.68 и 4.98 (всего 1H, два уш. с, CH); 6.35 и 6.56 (всего 1H, два уш. с, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 28.0; 42.5; 63.6; 67.4; 69.4; 81.1; 82.1; 154.8; 155.3; 203.3. Масс-спектр (ЭУ),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 230  $[\text{VocN}=\text{NVoc}]^+$  (6), 215  $[\text{M}-2t\text{-Bu}]^+$  (0.5), 177 (88), 130 (65), 102 (27), 57 (100). Найдено, %: C 54.64; H 7.80; N 8.66.  $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_6$ . Вычислено, %: C 54.53; H 7.93; N 8.48.

**2-(1H-Пиразол-1-ил)циклогексанон (3a).** Ди-трет-бутиловый эфир **2a** 1 г (3 ммоль) растворяют в 20 мл этанола, добавляют 20 мл 6 н раствора HCl и перемешивают в течение 4 ч. Затем к реакционной смеси добавляют 0.50 мл (3 ммоль) тетраметилацетата малонового диальдегида и кипятят в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, выливают в 100 мл воды и экстрагируют  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $3 \times 50$  мл). Органический слой отделяют, сушат  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , растворитель удаляют в вакууме. Белые кристаллы, т. пл. 68–70 °C.  $[\alpha]_{\text{D}} = -10.4^\circ$  ( $c = 1.35$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). Выход 0.3 г (61%). ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 1.75–1.92 (2H, м,  $\text{CH}_2$ ); 2.07–2.29 (3H, м); 2.43–2.58 (2H, м) и 2.59–2.66 (1H, м,  $3\text{CH}_2$ ); 5.03–5.10 (1H, м, CH); 6.34–6.37 (1H, м, H-4 пиразол); 7.41–7.47 (1H, м, H-5 пиразол); 7.54–7.58 (1H, м, H-3 пиразол). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 24.7; 27.2; 34.3; 41.2; 69.1; 105.9; 128.8; 139.1; 205.0. Масс-спектр (ЭУ),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 165  $[\text{M}]^+$  (1), 68 (41), 55 (46), 41 (100). Найдено, %: C 65.73; H 7.39; N 17.18.  $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}$ . Вычислено, %: C 65.83; H 7.37; N 17.06.

Соединения **3a–g** и **5b–f** получают аналогично.

**2,5-Ди(1H-пиразол-1-ил)циклопентанон (5b).** Желтоватое масло, затвердевающее при стоянии. Выход 15%. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.22–2.32 (2H, м,  $\text{CH}_2$ ); 2.34–2.45 (2H, м,  $\text{CH}_2$ ); 5.31 (2H, м,  $2\text{CH}$ ); 6.36–6.42 (2H, м, H-4 пиразол); 7.65–7.73 (2H, м, H-5 пиразол); 7.86–9.92 (2H, м, H-3 пиразол). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 29.7 (2C); 61.2 (2C); 109.2; 125.6; 133.5; 208.1. Масс-спектр (ESI),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 217  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (1), 149 (100). Найдено, %: C 60.98; H 5.47; N 25.82.  $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}$ . Вычислено, %: C 61.10; H 5.59; N 25.91.

**1-Метил-3-(1H-пиразол-1-ил)пиперидин-4-он (3c).** Жёлтое масло, затвердевающее при стоянии. Выход 30%. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 2.42–2.65 и 2.50 (всего 5H, два м,  $\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}_3$ ); 2.74–2.89 (1H, м) и 2.91–3.04 (1H, м,  $\text{CH}_2$ ); 3.13–3.23 (1H, м) и 3.44–3.53 (1H, м,  $\text{CH}_2$ ); 5.18–5.27 (1H, м, CH); 6.35 (1H, уш. с, H-4 пиразол); 7.47 (1H, уш. с, H-5 пиразол); 7.58 (1H, уш. с, H-3 пиразол). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 38.0; 45.3; 56.4;

59.8; 63.7; 65.2; 105.5; 130.5; 139.2; 198.1. Масс-спектр (ЭУ),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 179  $[M]^+$  (0.2), 108 (100), 94 (58), 68 (69), 55 (28), 41 (56). Найдено, %: С 60.68; Н 7.70; N 23.64.  $C_9H_{13}N_3O$ . Вычислено, %: С 60.32; Н 7.31; N 23.45.

**1-Метил-3,5-ди(1H-пиразол-1-ил)пиперидин-4-он (5c).** Жёлтое масло, затвердевающее при стоянии. Выход 32%. Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м. д.: 2.55 (3H, уш. с,  $CH_3$ ); 3.08–3.19 (2H, м,  $CH_2$ ); 3.51–3.59 (2H, м,  $CH_2$ ); 5.37–5.46 (2H, м, 2CH); 6.32 (2H, м, Н-4 пиразол); 7.45 (2H, м, Н-5 пиразол); 7.55 (2H, м, Н-3 пиразол). Спектр ЯМР  $^{13}C$ ,  $\delta$ , м. д.: 44.7; 60.5; 66.0; 106.2; 130.0; 139.7; 197.8. Масс-спектр (ESI),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 246  $[M+H]^+$  (100), 203 (36), 178 (87) 135 (27). Масс-спектр (ЭУ),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 176 (20), 109 (100), 94 (49), 81 (47), 68 (57), 53 (27), 42 (69). Найдено, %: С 58.81; Н 6.18; N 28.35.  $C_{12}H_{15}N_5O$ . Вычислено, %: С 58.76; Н 6.16; N 28.55.

**1-Бензил-3-(1H-пиразол-1-ил)пиперидин-4-он (3d).** Прозрачное масло, затвердевающее при стоянии. Выход: 19%. Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м. д.: 2.52–2.67 (2H, м,  $CH_2$ ); 2.72–2.85 (1H, м) и 2.92–3.02 (1H, м,  $CH_2$ ); 3.17–3.28 (1H, м) и 3.47–3.56 (1H, м,  $CH_2$ ); 3.68–3.81 (2H, м,  $CH_2Ph$ ); 5.16–5.28 (1H, м, CH); 6.31–6.37 (1H, м, Н пиразол); 7.27–7.42 (5H, м, Н Ph); 7.42–7.49 (1H, м, Н пиразол); 7.53–7.60 (1H, м, Н пиразол). Спектр ЯМР  $^{13}C$ ,  $\delta$ , м. д.: 40.4; 52.9; 58.2; 61.6; 67.1; 105.9; 127.6; 128.6; 128.9; 129.7; 137.5; 139.5; 202.8. Масс-спектр (ЭУ),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 255  $[M]^+$  (0.3), 111 (42), 96 (19), 91 (100). Найдено, %: С 70.64; Н 6.83; N 16.28.  $C_{15}H_{17}N_3O$ . Вычислено, %: С 70.56; Н 6.71; N 16.46.

**1-Бензил-3,5-ди(1H-пиразол-1-ил)пиперидин-4-он (5d).** Прозрачное масло, затвердевающее при стоянии. Выход 21%. Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м. д.: 3.11–3.24 (2H, м,  $CH_2$ ); 3.60–3.73 (2H, м,  $CH_2$ ); 3.74 и 3.84 (всего 2H, два с,  $CH_2Ph$ ); 5.16–5.22 и 5.35–5.49 (всего 2H, два м, 2CH); 6.28–6.39 (1H, м, Н пиразол); 7.23–7.49 (7H, м, Н Ph, Н пиразол); 7.53–7.61 (1H, м, Н пиразол). Спектр ЯМР  $^{13}C$ ,  $\delta$ , м. д.: 58.1; 61.2; 66.5; 127.9; 128.7; 128.9; 130.0; 137.6; 139.7; 198.0. Масс-спектр (ЭУ),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 231  $[M]^+$  (0.2), 252 (21), 185 (72), 157 (14), 130 (12), 91 (100). Найдено, %: С 67.50; Н 6.00; N 21.59.  $C_{18}H_{19}N_5O$ . Вычислено, %: С 67.27; Н 5.96; N 21.79.

**1-Ацетил-3-(1H-пиразол-1-ил)пиперидин-4-он (3e).** Стеклообразующее бесцветное масло. Выход 28%. Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м. д.: 2.18 и 2.19 (всего 3H, два с,  $CH_3$ ); 2.55–2.68 (2H, м,  $CH_2$ ); 3.14–3.26 (0.5H, м); 3.54–3.77 (1H, м), 3.34–4.12 (1H, м); 4.30–4.40 (0.5H, м); 4.64–4.75 (0.5H, м) и 4.84–5.06 (1.5H, м, 3 $CH_2$ , CH); 6.29 и 6.32 (всего 1H, два с, Н пиразол); 7.41 и 7.45 (всего 1H, два с, Н пиразол); 7.54 (1H, с, Н пиразол). Спектр ЯМР  $^{13}C$ ,  $\delta$ , м. д.: 21.3; 28.1; 40.1; 40.5; 41.0; 45.3; 45.5; 50.2; 65.8; 66.2; 106.0; 106.3; 130.2; 140.0; 140.1; 169.5; 201.0; 201.1. Масс-спектр (ЭУ),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 207  $[M]^+$  (2), 139 (62), 97 (54), 81 (25), 69 (44), 43 (100). Найдено, %: С 55.67; Н 6.53; N 19.43.  $C_{10}H_{13}N_3O_2 \cdot 0.5H_2O$ . Вычислено, %: С 55.54; Н 6.53; N 19.43.

**1-Бензоил-3-(1H-пиразол-1-ил)пиперидин-4-он (3f).** Стеклообразующее бесцветное масло. Выход 69%. Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м. д.: 2.37–2.91 (2H, м,  $CH_2$ ); 3.24–3.72 (1H, м) и 3.83–4.09 (1H, м,  $CH_2$ ); 4.21–5.22 (3H, м,  $CH_2$ , CH); 6.28 (1H, с, Н-4 пиразол); 7.28–7.49 (6H, м, Н Ph, Н-5 пиразол); 7.53 (1H, с, Н-3 пиразол). Спектр ЯМР  $^{13}C$ ,  $\delta$ , м. д.: 40.4; 46.4; 66.0; 106.1; 127.0; 128.8; 130.3; 130.6; 134.5; 140.0; 171.1; 201.2. Масс-спектр (ЭУ),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 269  $[M]^+$  (2), 201 (33), 105 (100), 77 (49), 51 (13). Найдено, %: С 66.70; Н 5.61; N 15.27.  $C_{15}H_{15}N_3O_2$ . Вычислено, %: С 66.90; Н 5.61; N 15.60.

**3-(1H-Пиразол-1-ил)тетрагидро-4H-пиран-4-он (3g).** Затвердевшее вещество белого цвета. Выход 25%. Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м. д.: 2.58–2.60 и 2.63–2.67 (всего 1H, два м) и 2.75–2.86 (1H, м,  $CH_2$ ); 3.81–3.90 (1H, м); 4.08–4.16 (1H, м); 4.28–4.36 (1H, м) и 4.46–4.53 (1H, м, 2 $CH_2$ ); 5.07–5.14 (1H, м, CH); 6.31–6.36 (1H, м, Н-4 пиразол); 7.44–7.49 (1H, м, Н-5 пиразол); 7.55–7.59 (1H, м, Н-3 пиразол). Спектр ЯМР  $^{13}C$ ,  $\delta$ , м. д.: 40.1; 67.2; 68.2; 71.4; 106.1; 130.0; 139.8; 200.7. Масс-спектр (ЭУ),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 166  $[M]^+$  (11), 138 (8), 94 (100), 81 (28), 68 (78), 53 (25), 41 (30). Найдено, %: С 57.72; Н 5.98; N 16.87.  $C_8H_{10}N_2O_2$ . Вычислено, %: С 57.82; Н 6.07; N 16.86.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант 11-03-00444а).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. B. K. Srivastava, A. Joharapurkar, S. Raval, J. Z. Patel, R. Soni, P. Raval, A. Gite, A. Goswami, N. Sadhwani, N. Gandhi, H. Patel, B. Mishra, M. Solanki, B. Pandey, M. R. Jain, P. R. Patel, *J. Med. Chem.*, **50**, 5951 (2007).
2. Y. L. Bennani, M. G. Campbell, D. Dastrup, E. P. Huck, US Pat. Appl. 20070197526.
3. А. В. Куркин, А. А. Уткина, М. А. Юровская, *ХГС*, 127 (2008). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **44**, 106 (2008).]
4. B. List, *J. Am. Chem. Soc.*, **124**, 5656 (2002).
5. N. Kumaragurubaran, K. Juhl, W. Zhaung, A. Bogevig, K. A Jorgensen, *J. Am. Chem. Soc.*, **124**, 6254 (2002).
6. Y. Hayashi, S. Aratake, Y. Imai, K. Hibino, Q.-Y. Chen, J. Yamaguchi, T. Uchimaru, *Chem. Asian J.*, **3**, 225 (2008).
7. Р. С. Алексеев, А. В. Куркин, М. А. Юровская, *ХГС*, 706 (2011). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **47**, 584 (2011).]

Московский государственный университет  
им. М. В. Ломоносова,  
Ленинские горы, д. 1, стр. 3, Москва 119991, Россия  
e-mail: AnastasiaUtkina@mail.ru

Поступило 13.09.2011