

Д. Зицане, И. Равиня, З. Тетере, М. Петрова

**СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ ПИРАЗОЛИН-1Н-3-ОНОВ
НА ОСНОВЕ 2'-N-ЗАМЕЩЕННЫХ МОНОГИДРАЗИДОВ
ЦИКЛОГЕКСЕНДИКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ**

Из 2'-N-(2,2-диэтоксикарбонилэтинил)моногидразидов 6-арил-4-метилциклогекс-3-ен-1,1-дикарбонновых кислот кипячением в ДМФА, пиридине или толуоле в присутствии карбоната калия синтезированы 2-(6-арил-4-метилциклогекс-3-енкарбонил)-4-этоксикарбонилпиразолин-1Н-3-оны. В аналогичных условиях, но без карбоната калия, получены 2'-N-замещенные гидразиды циклогексенкарбонновых кислот.

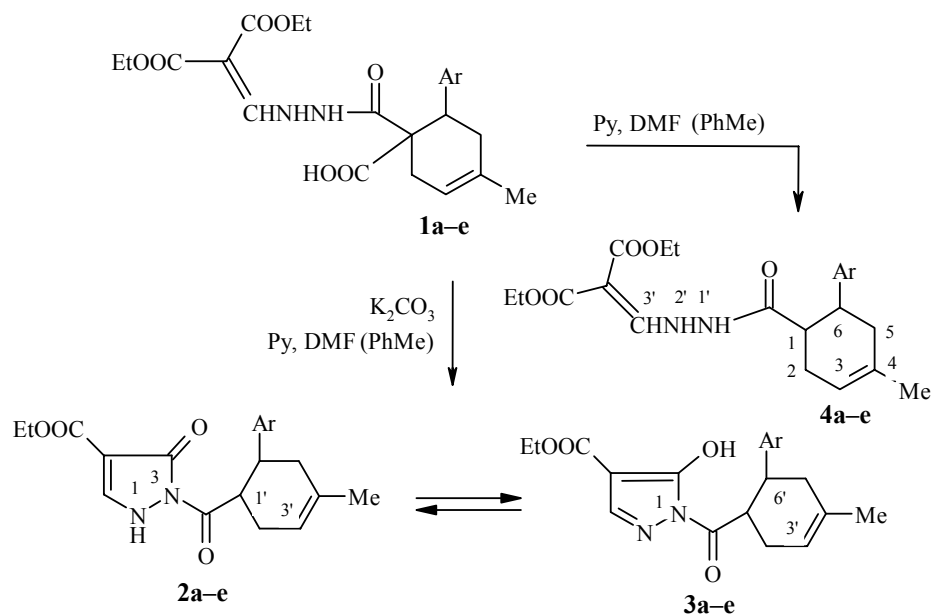
Ключевые слова: гидразид, диэтиловый эфир этоксиметиленмалоновой кислоты, пиразолин, пиразолин-5-он, циклогексенкарбонная кислота.

После синтеза Кнорром антипирина (2,3-диметил-1-фенилпиразолин-5-она) [1] продолжают работы по получению новых пиразолин-5-онов, поскольку многие из них широко используются в цветной фотографии и применяются в медицине в качестве фармакологических препаратов с анальгетическим и антипиретическим действием [2–4].

В настоящей статье изложены результаты изучения возможностей получения пиразолин-5-онов из 2'-N-(2,2-дикарбэтоксиэтинил)моногидразидов 6-арил-4-метилциклогекс-3-ен-1,1-дикарбонновых кислот **1a–e**, синтезированных нами ранее конденсацией моногидразидов 6-Ар-4-метилциклогекс-3-ен-1,1-дикарбонновых кислот с диэтиловым эфиром этоксиметиленмалоновой кислоты [5].

Один из методов получения пиразолин-5-онов основан на циклизации N-замещенных гидразидов, полученных аналогично соединениям **1** [6–9]. Реакцию осуществляют в расплаве при 170–175 °С [6], при кипячении в воде [7, 8] или этаноле [9] в присутствии карбонатов калия [8, 9], натрия [7] или этилата натрия [9].

Наши попытки циклизации моногидразидов **1a–e** в указанных выше условиях были неудачны. Так, после кипячения в течение 3 ч гидразидов **1a–e** в этаноле или ацетонитриле в присутствии карбоната калия, из реакционной среды были выделены исходные соединения **1**, а увеличение продолжительности реакции до 10 ч привело к смеси веществ. Хроматографически неоднородные продукты были получены также при плавлении гидразидов **1a–e** или кипячении их в воде с 1 экв. карбоната калия. В результате применения 2–10-кратного избытка карбоната калия N-замещенные гидразиды **1a–e** гидролизовались до исходных N-замещенных гидразидов.



2-4 Ar = C₆H₄X-*n*; **a** X = H, **b** X = F, **c** X = Cl, **d** X = Br, **e** X = NO₂

Т а б л и ц а 1

Характеристики синтезированных соединений **2(3)**, **4**

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %				Т. пл., °C	Выход, %
		C	H	N	Hal		
2(3)a	C ₂₀ H ₂₂ N ₂ O ₄	<u>67.50</u>	<u>6.28</u>	<u>7.82</u>		213–214	62.7
		67.78	6.26	7.90			
2(3)b	C ₂₀ H ₂₁ FN ₂ O ₄	<u>64.34</u>	<u>5.68</u>	<u>7.43</u>		202–204	59.2
		64.50	5.68	7.52			
2(3)c	C ₂₀ H ₂₁ ClN ₂ O ₄	<u>61.80</u>	<u>5.51</u>	<u>7.17</u>	<u>9.20</u>	209–210	50.1
		61.78	5.44	7.20	9.12		
2(3)d	C ₂₀ H ₂₁ BrN ₂ O ₄	<u>55.51</u>	<u>4.79</u>	<u>6.51</u>	<u>18.31</u>	210–211	55.3
		55.43	4.88	6.46	18.44		
2(3)e	C ₂₀ H ₂₁ N ₃ O ₆	<u>60.05</u>	<u>5.28</u>	<u>10.43</u>		190–192	80.1
		60.14	5.30	10.52			
4a	C ₂₂ H ₂₈ N ₂ O ₅	<u>65.88</u>	<u>7.13</u>	<u>6.81</u>		85–87	66.0
		65.97	7.06	6.99			
4b	C ₂₂ H ₂₇ FN ₂ O ₅	<u>63.03</u>	<u>6.46</u>	<u>6.63</u>		128–130	71.2
		63.15	6.50	6.69			
4c	C ₂₂ H ₂₇ ClN ₂ O ₅	<u>60.69</u>	<u>6.31</u>	<u>6.39</u>	<u>8.20</u>	103–105	57.2
		60.76	6.26	6.44	8.15		
4d	C ₂₂ H ₂₇ BrN ₂ O ₅	<u>55.21</u>	<u>5.74</u>	<u>5.80</u>	<u>16.99</u>	102–104	48.2
		55.12	5.68	5.84	16.67		
4e	C ₂₂ H ₂₇ N ₃ O ₇	<u>59.41</u>	<u>6.20</u>	<u>9.51</u>		107–109	66.7
		59.32	6.11	9.43			

Спектральные характеристики синтезированных соединений 2(3), 4

Соединение	ИК спектр*, см ⁻¹		Спектр ЯМР ¹ H (CDCl ₃), δ, м. д. (КССВ, J, Гц)
	C=O	NH/ OH	
2(3)а	1718, 1648	3152	1.22 (3H, т, J = 7.2, CH ₃); 1.61 (3H, с, 4'-CH ₃); 2.11–2.52 (4H, м, 2CH ₂); 3.21 (1H, м, CH); 4.22 (2H, к, J = 7.2, CH ₂); 4.46 (1H, м, CH); 5.42 (1H, уш. с, H-3'); 7.13 (5H, м, C ₆ H ₅); 7.81 (1H, с, H-5); 12.10 (1H, уш. с, NH)
2(3)б	1718, 1668	3152	1.25 (3H, т, J = 7.0, CH ₃); 1.65 (3H, с, 4'-CH ₃); 2.18–2.40 (4H, м, 2CH ₂); 3.21 (1H, м, CH); 4.22 (2H, к, J = 7.0, CH ₂); 5.39 (1H, уш. с, H-3'); 6.77–7.15 (4H, м, Ar); 7.68 (1H, с, H-5); 9.98 (1H, уш. с, NH)
2(3)с	1720, 1656	3144	1.31 (3H, т, J = 7.0, CH ₃); 1.68 (3H, с, 4'-CH ₃); 2.14–2.67 (4H, м, 2CH ₂); 3.27 (1H, м, CH); 4.22 (2H, к, J = 7.0, CH ₂); 4.58 (1H, м, CH); 5.47 (1H, уш. с, H-3'); 7.19 (5H, м, Ar); 7.92 (1H, с, H-5); 13.19 (1H, уш. с, NH)
2(3)д	1720, 1668	3144	1.23 (3H, т, J = 7.0, CH ₃); 1.64 (3H, с, 4'-CH ₃); 2.15–2.42 (4H, м, 2CH ₂); 3.21 (1H, м, CH); 4.15 (1H, м, CH); 4.21 (2H, к, J = 7.0, CH ₂); 5.47 (1H, уш. с, H-3'); 6.98 (2H, м, Ar); 7.37 (2H, м, Ar); 7.49 (1H, уш. с, H-5); 9.89 (1H, уш. с, NH)
2(3)е	1712, 1650	3146	1.28 (3H, с, J = 7.0, CH ₃); 1.78 (3H, с, 4'-CH ₃); 2.24–2.62 (4H, м, 2CH ₂); 3.77 (1H, м, CH); 4.08 (1H, м, CH); 4.29 (2H, к, J = 7.0, CH ₂); 5.57 (1H, уш. с, H-3'); 7.16 (2H, м, Ar); 7.73 (1H, с, H-5); 8.04 (2H, м, Ar); 11.80 (1H, уш. с, NH)
4а	1726, 1712, 1650	3360, 3240	1.16 (6H, м, 2CH ₃); 1.67 (3H, с, 4-CH ₃); 2.26–3.41 (6H, м, 2CH ₂); 4.11 (4H, м, 2CH ₂); 5.37 (1H, уш. с, H-3); 7.16–7.61 (7H, м, C ₆ H ₅ , H-3', NH); 9.56 (1H, уш. с, NH)
4б	1728, 1710, 1648	3355, 3230	1.22 (3H, т, J = 7.0, CH ₃); 1.25 (3H, т, J = 7.0, CH ₃); 1.71 (3H, с, 4-CH ₃); 2.21–3.31 (4H, м, 2CH ₂); 2.71 (1H, м, CH); 3.38 (1H, м, CH); 4.11 (4H, м, 2CH ₂); 5.40 (1H, уш. с, H-3); 6.91–7.22 (7H, м, Ar); 7.44 (1H, уш. с, H-1'); 7.64 (1H, д, J = 11.0, H-3'); 9.71 (1H, д, J = 11.0, H-2')
4с	1726, 1708, 1650	3320, 3220	1.23 (6H, м, 2CH ₃); 1.67 (3H, с, 4-CH ₃); 2.09–2.51 (4H, м, 2CH ₂); 2.71 (1H, м, CH); 3.36 (1H, м, CH); 4.09 (4H, м, 2CH ₂); 5.44 (1H, уш. с, H-3); 7.16 (4H, м, Ar); 7.66 (1H, уш. с, NH); 7.91 (1H, уш. с, H-3'); 9.71 (1H, уш. с, NH)
4д	1720, 1707, 1646	3353, 3225	1.22 (6H, м, 2CH ₃); 1.67 (3H, с, 4-CH ₃); 2.20–2.32 (4H, м, 2CH ₂); 2.81 (1H, м, CH); 3.44 (1H, м, CH); 3.95 (4H, м, 2CH ₂); 5.44 (1H, уш. с, H-3); 6.93 (2H, м, Ar); 7.27 (3H, м, Ar, H-3'); 8.31 (1H, уш. с, NH); 8.69 (1H, уш. с, NH)
4е	1725, 1708, 1648	3350, 3230	1.26 (6H, м, 2CH ₃); 1.67 (3H, с, 4-CH ₃); 2.18–2.41 (4H, м, 2CH ₂); 2.75 (1H, м, CH); 3.45 (1H, м, CH); 4.11 (4H, м, 2CH ₂); 5.44 (1H, уш. с, H-3); 7.22 (3H, м, Ar, H-1'); 7.64 (1H, д, J = 12.0, H-3'); 8.02 (2H, м, Ar); 9.53 (1H, д, J = 12.0, H-2')

*В парафиновом масле.

Мы нашли, что целевые пиразолин-5-оны **2** могут быть синтезированы при проведении циклизации в растворителях, имеющих температуру кипения выше 100 °С. Так, кипячение N-замещенных гидразидов **1a–e** с 3 экв. карбоната калия в ДМФА, пиридине или толуоле приводит с выходами 50–80% к 2-ацил-4-этоксикарбонилпиразолин-1H-3-онам **2a–e** и (или) их таутомерам – 1-ацил-2-гидрокси-3-этоксикарбонилпиразолам **3a–e**. Образование соединений **2**, **3** является результатом сопровождающего циклизацию декарбоксилирования.

В описанных выше условиях, но без карбоната калия, из моногидразидов 1,1-циклогексендикарбоновых кислот **1a–e** были получены продукты их декарбоксилирования – гидразиды циклогексенкарбоновых кислот **4a–e**.

Известно, что пиразолиноны, имеющие один незамещенный атом азота в цикле, могут существовать в двух таутомерных формах [3, 6, 9].

В спектрах ЯМР ¹H продуктов циклизации, снятых в хлороформе, имеются уширенные сигналы в области 9.89–13.19 м. д., которые равновероятно могут быть отнесены к протонам групп NH и OH таутомеров **2** и **3**. В этой связи определение таутомерной формы с помощью ЯМР ¹H является неоднозначным (т. е. в СНCl₃ может быть и только OH-таутомер).

Более достоверную информацию представляют данные ИК спектров в парафиновом масле, в которых наблюдаются две полосы поглощения валентных колебаний карбонильных групп при 1712–1720 (эфирная) и 1648–1668 см⁻¹ (амидная), а также очень характерное поглощение OH таутомера в области 3144–3152 см⁻¹.

На основе литературных сведений [9] о таутомерии 1-арил-4-этоксикарбонил-3-пиразолин-5-онов, а также анализа данных ИК и ЯМР ¹H спектров, для полученных нами продуктов циклизации можно полагать, что в хлороформе они существуют в форме замещенных пиразолинонов **2a–e**, а в минеральном масле и в твердом состоянии – преимущественно в форме гидроксипиразолов **3a–e**.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ¹H получены на приборе WH-90DS (90 МГц), растворитель CDCl₃, внутренний стандарт ГМДС (δ 0.05 м. д.). ИК спектры зарегистрированы на приборе Specord IR-75 в парафиновом масле.

Индивидуальность синтезированных соединений проверяли с помощью ТСХ на пластинках Silufol в системе хлороформ–метанол–ледяная уксусная кислота, 95 : 5 : 3.

Характеристики синтезированных соединений представлены в табл. 1, данные ИК и ЯМР ¹H спектров – в табл. 2.

2-N-(6-Арил-4-метилциклогекс-3-енилкарбонил)-4-этоксикарбонил-1H-пиразолин-3-оны (2a–e) и (или) 1-(6-арил-4-метилциклогекс-3-енилкарбонил)-5-гидрокси-4-этоксикарбонилпиразолы (3a–e). Раствор 2 ммоль гидразида **1** и 6 ммоль карбоната калия в 4 мл ДМФА, пиридина или толуола кипятят 2 ч. Реакционную смесь охлаждают и выливают в воду (в случае ДМФА и пиридина) или несколько раз экстрагируют водой (в случае толуола). Водный раствор подкисляют разбавленной соляной кислотой до pH ~3. Выпавший осадок продукта **2/3** отфильтровывают, сушат и перекристаллизовывают из этанола.

2'-N-(2,2-Диэтоксикарбонилэтилен)гидразиды 6-арил-4-метилциклогекс-3-енкар-

боновых кислот (4a–e). Раствор 2 ммоль гидразида **1a** в 4 мл ДМФА, пиридина или толуола кипятят 2 ч, затем охлаждают, выливают в воду (в случае ДМФА или пиридина) и подкисляют до pH ~6–7. Выпавший осадок продукта **4** отфильтровывают, сушат и перекристаллизовывают из водного этанола. При использовании толуола, растворитель отгоняют, остаток перекристаллизовывают из водного этанола.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. L. Knorr, *Ber.*, **16**, 2597 (1883).
2. J. Büchi, J. Amman, R. Lieberherr, E. Eichenberger, *Helv. Chim. Acta*, **36**, 75 (1953).
3. B. Juršič, N. Bregant, *Synth. Commun.*, **19**, 2087 (1989).
4. M. Bernard, E. Hulley, H. Molenda, K. Stochla, U. Wrzecziono, *Pharmazie*, **41**, 8 (1986).
5. Д. Зицане, И. Равиня, З. Тетере, М. Петрова, *ХГС*, 216 (2005).
6. L. Claisen, E. Haase, *Ber.*, **28**, 34 (1895).
7. R. A. Pearson, E. A. Mayerle, *J. Am. Chem. Soc.*, **73**, 926 (1951).
8. P. Brooking, A. Doran, P. Grimsey, N. W. Hird, W. S. McLachan, M. Vimol, *Tetrahedron Lett.*, **40**, 1405 (1999).
9. A. W. Taylor, R. T. Cook, *Tetrahedron*, **43**, 607 (1987).

*Рижский технический университет,
Рига LV-1048, Латвия
e-mail: daina.zi@KTF.RTU.lv
e-mail: marin@osi.lv*

*Поступило в редакцию 12.06.2003
После доработки 03.12.2004*