

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

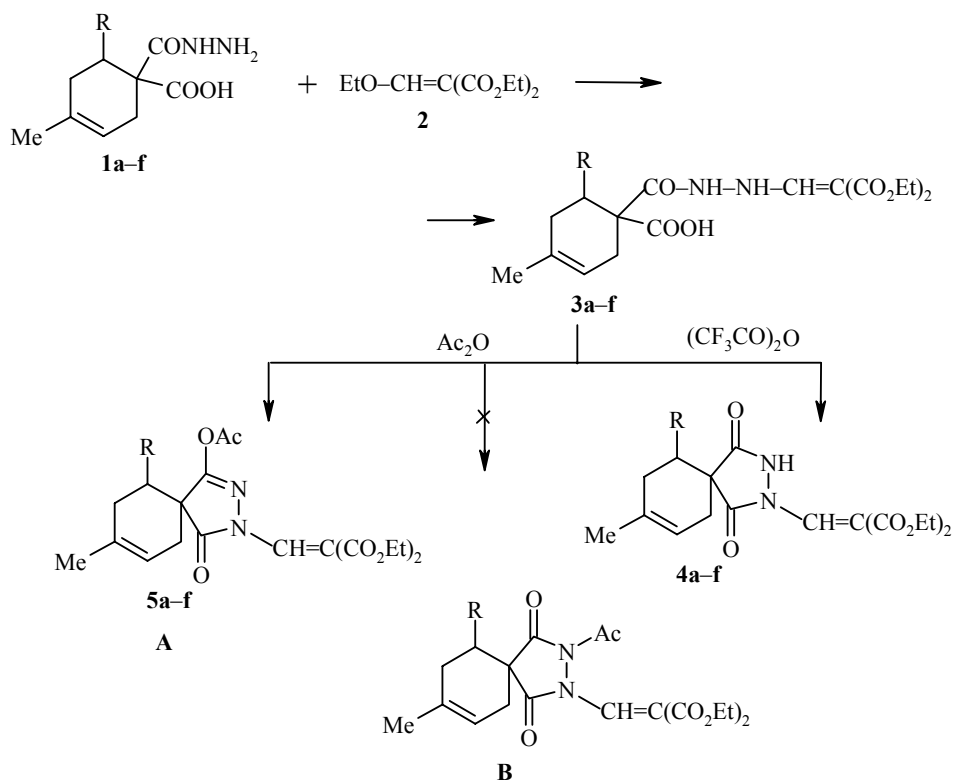
СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ 3,5-ДИОКСОПИРАЗОЛИДИНА

При реакции моногидразидов 2-R-4-метилциклогекс-4-ен-1,1-дикарбоновых кислот с диэтиловым эфиром этоксиметиленмалоновой кислоты получены N-(2,2-диэтоксикарбонилэтенил)гидразиды 2-R-4-метилциклогекс-4-ен-1,1-дикарбоновых кислот, которые ацилируются ангидридами трифторуксусной и уксусной кислот с образованием производных 3,5-диоксопиразолидина и 5-оксопиразолина соответственно.

**Ключевые слова:** гидразиды циклогексендикарбоновых кислот, 3,5-диоксопиразолидины, диэтиловый эфир этоксиметиленмалоновой кислоты, 5-оксопиразолины.

Ранее [1] нами установлено, что взаимодействие моногидразидов 2-R-4-метилциклогекс-4-ен-1,1-дикарбоновых кислот с ангидридами кислот приводит к образованию 4,4-спирозамещенных 3,5-диоксопиразолидинов.

Настоящая работа посвящена изучению возможностей синтеза производных 3,5-диоксопиразолидина в аналогичных условиях из N-замещенных моногидразидов. Для получения последних проведена реакция гидразидов **1a-f** с диэтиловым эфиром этоксиметиленмалоновой



**1, 3-5 a** R = H, **b** R = Ph, **c** R = 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **d** R = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **e** R = 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **f** R = 4-O<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

кислоты (2). Как и при конденсации эфира 2 с арилгидразинами, реакция соединения 2 с гидразидами 1a–f протекает исключительно по енольной этоксигруппе диэтилэтоксиметиленамалоната 2 с образованием N-(2,2-диэтоксикарбонилэтил)гидразидов 2-R-4-метилциклогекс-4-ен-1,1-дикарбоновых кислот 3a–f.

Т а б л и ц а 1

Характеристики синтезированных соединений 3–5

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %				Т. пл., °С	Выход, %
		C	H	N	Hal		
3a	C <sub>17</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>7</sub>	<u>55.48</u>	<u>6.25</u>	<u>7.52</u>		162–164	91.4
		55.43	6.57	7.60			
3b	C <sub>23</sub> H <sub>28</sub> N <sub>2</sub> O <sub>7</sub>	<u>62.05</u>	<u>6.29</u>	<u>6.18</u>		168–169	78.9
		62.14	6.36	6.30			
3c	C <sub>23</sub> H <sub>27</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>7</sub>	<u>59.83</u>	<u>6.02</u>	<u>6.12</u>	<u>4.14</u>	174–176	75.4
		59.76	5.89	6.06	4.11		
3d	C <sub>23</sub> H <sub>27</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>7</sub>	<u>57.46</u>	<u>5.74</u>	<u>5.58</u>	<u>7.35</u>	132–134	95.1
		57.68	5.68	5.85	7.40		
3e	C <sub>23</sub> H <sub>27</sub> BrN <sub>2</sub> O <sub>7</sub>	<u>52.71</u>	<u>5.06</u>	<u>5.50</u>	<u>15.53</u>	137–139	97.9
		52.78	5.20	5.35	15.27		
3f	C <sub>23</sub> H <sub>27</sub> N <sub>3</sub> O <sub>9</sub>	<u>56.46</u>	<u>5.54</u>	<u>8.32</u>		184–186	80.6
		56.44	5.56	8.58			
4a	C <sub>17</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub>	<u>58.97</u>	<u>6.32</u>	<u>7.87</u>		153–154	62.9
		58.27	6.33	7.99			
4b	C <sub>23</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub>	<u>64.55</u>	<u>5.58</u>	<u>6.76</u>		131–132	65.1
		64.77	6.14	6.57			
4c	C <sub>23</sub> H <sub>25</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>6</sub>	<u>62.28</u>	<u>5.80</u>	<u>6.34</u>	<u>4.08</u>	114–116	68.4
		62.16	5.67	6.30	4.27		
4d	C <sub>23</sub> H <sub>25</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>6</sub>	<u>60.06</u>	<u>5.35</u>	<u>6.18</u>	<u>7.71</u>	138–140	78.9
		59.94	5.47	6.08	7.70		
4e	C <sub>23</sub> H <sub>25</sub> BrN <sub>2</sub> O <sub>6</sub>	<u>54.72</u>	<u>4.89</u>	<u>5.70</u>	<u>15.99</u>	140–142	78.5
		54.66	4.99	5.54	15.81		
4f	C <sub>23</sub> H <sub>25</sub> N <sub>3</sub> O <sub>8</sub>	<u>58.42</u>	<u>5.62</u>	<u>8.93</u>		124–125	73.7
		58.59	5.35	8.91			
5a	C <sub>19</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>7</sub>	<u>58.13</u>	<u>6.25</u>	<u>7.25</u>		132–133	64.1
		58.15	6.16	7.14			
5b	C <sub>25</sub> H <sub>28</sub> N <sub>2</sub> O <sub>7</sub>	<u>63.82</u>	<u>5.92</u>	<u>6.13</u>		102–103	61.7
		64.08	6.04	5.98			
5c	C <sub>25</sub> H <sub>27</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>7</sub>	<u>61.83</u>	<u>5.61</u>	<u>5.83</u>	<u>3.90</u>	134–136	81.1
		61.72	5.59	5.76	3.91		
5d	C <sub>25</sub> H <sub>27</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>7</sub>	<u>59.95</u>	<u>5.38</u>	<u>5.36</u>	<u>7.12</u>	142–143	70.0
		59.69	5.41	5.57	7.05		
5e	C <sub>25</sub> H <sub>27</sub> BrN <sub>2</sub> O <sub>7</sub>	<u>54.72</u>	<u>4.91</u>	<u>5.15</u>	<u>14.63</u>	132–134	71.8
		54.85	4.97	5.12	14.60		
5f	C <sub>25</sub> H <sub>27</sub> N <sub>3</sub> O <sub>9</sub>	<u>58.52</u>	<u>5.35</u>	<u>8.21</u>		183–185	85.7
		58.48	5.30	8.18			

## Спектральные характеристики синтезированных соединений

Соединение	ИК спектр, $\nu$ , $\text{cm}^{-1}$		Спектр ЯМР $^1\text{H}$ , $\delta$ , м. д. (КССВ, $J$ , Гц)*
	C=O	NH	
1	2	3	4
<b>3a</b>	1740, 1700, 1680, 1640	3315–3215	1.21 (3H, т, $J = 7$ , $\text{CH}_3$ ); 1.25 (3H, т, $J = 7$ , $\text{CH}_3$ ); 1.66 (3H, с, $\text{CH}_3$ ); 1.97–2.20 (4H, м, $2\text{CH}_2$ ); 2.58 (2H, м, $2\text{CH}$ ); 4.21 (4H, м, $2\text{CH}_2$ ); 5.42 (1H, м, =CH–); 7.98 (1H, д, $J = 12.5$ , =CH–); 9.48 (1H, уш. с, NH); 10.16 (1H, д, $J = 12.5$ , NH); 11.20 (1H, уш. с, COOH)
<b>3b</b>	1748, 1700, 1690, 1650	3300–3200	1.22 (3H, т, $J = 7$ , $\text{CH}_3$ ); 1.25 (3H, т, $J = 7$ , $\text{CH}_3$ ); 1.67 (3H, с, $\text{CH}_3$ ); 2.28–2.89 (4H, м, $2\text{CH}_2$ ); 3.61 (1H, м, CH); 4.07 (4H, кв, $J = 7$ , $2\text{CH}_2$ ); 5.44 (1H, м, =CH–); 7.16 (5H, м, Ar); 7.69 (1H, д, $J = 13$ , =CH); 9.13 (1H, уш. с, NH); 9.29 (1H, уш. с, COOH); 9.93 (1H, д, $J = 13$ , NH)
<b>3c</b>	1742, 1702, 1675, 1617	3330–3220	1.22 (3H, т, $J = 7$ , $\text{CH}_3$ ); 1.25 (3H, т, $J = 7$ , $\text{CH}_3$ ); 1.71 (3H, с, $\text{CH}_3$ ); 2.26–2.82 (4H, м, $2\text{CH}_2$ ); 2.65 (1H, м, CH); 4.13 (4H, кв, $J = 7$ , $2\text{CH}_2$ ); 5.49 (1H, м, =CH–); 6.78–7.24 (4H, м, Ar); 7.73 (1H, д, $J = 13$ , =CH); 9.29 (1H, уш. с, NH); 9.93 (1H, д, $J = 13$ , NH); 10.31 (1H, уш. с, COOH)
<b>3d</b>	1738, 1700, 1670, 1615	3328–3220	1.23 (3H, т, $J = 7$ , $\text{CH}_3$ ); 1.25 (3H, т, $J = 7$ , $\text{CH}_3$ ); 1.69 (1H, с, $\text{CH}_3$ ); 2.19–2.93 (4H, м, $2\text{CH}_2$ ); 3.63 (1H, м, CH); 4.15 (4H, кв, $J = 7$ , $2\text{CH}_2$ ); 5.51 (1H, м, =CH); 7.26 (4H, м, Ar); 7.76 (1H, д, $J = 14$ , =CH–); 9.15 (1H, уш. с, NH); 9.87 (1H, д, $J = 14$ , NH); 9.92 (1H, уш. с, COOH)
<b>3e</b>	1734, 1702, 1670, 1620	3350–3220	1.21 (3H, т, $J = 7$ , $\text{CH}_3$ ); 1.23 (3H, т, $J = 7$ , $\text{CH}_3$ ); 1.62 (3H, с, $\text{CH}_3$ ); 1.84–2.91 (4H, м, $2\text{CH}_2$ ); 3.78 (1H, м, CH); 4.12 (4H, кв, $J = 7$ , $2\text{CH}_2$ ); 5.49 (1H, м, =CH); 7.16 (2H, м, $J = 8$ , Ar); 7.44 (2H, м, $J = 8$ , Ar); 7.69 (1H, д, $J = 14$ , =CH–); 10.29 (1H, д, $J = 14$ , NH); 11.10 (1H, уш. с, NH); 11.50 (1H, уш. с, COOH)
<b>3f</b>	1730, 1715, 1680, 1615	3400–3310	1.21 (3H, т, $J = 7$ , $\text{CH}_3$ ); 1.23 (3H, т, $J = 7$ , $\text{CH}_3$ ); 1.71 (3H, с, $\text{CH}_3$ ); 1.92–2.93 (4H, м, $2\text{CH}_2$ ); 4.05 (1H, м, CH); 4.13 (4H, кв, $J = 7$ , $2\text{CH}_2$ ); 5.59 (1H, м, CH); 7.49 (2H, м, $J = 8$ , Ar); 7.69 (1H, д, $J = 13$ , =CH–); 8.15 (2H, м, $J = 8$ , Ar); 10.25 (1H, д, $J = 13$ , NH); 10.96 (1H, уш. с, NH); 11.10 (1H, уш. с, COOH)
<b>4a</b>	1740, 1720, 1680, 1610	3100	1.29 (3H, т, $J = 7$ , $\text{CH}_3$ ); 1.32 (3H, т, $J = 7$ , $\text{CH}_3$ ); 1.69 (3H, с, $\text{CH}_3$ ); 1.89–2.33 (6H, м, $3\text{CH}_2$ ); 4.24 (2H, кв, $J = 7$ , $\text{CH}_2$ ); 4.31 (2H, кв, $J = 7$ , $\text{CH}_2$ ); 5.38 (1H, м, =CH–); 8.08 (1H, с, =CH–); 10.07 (1H, уш. с, NH)
<b>4b</b>	1745, 1730, 1680, 1610	3220	1.21 (6H, м, $2\text{CH}_3$ ); 1.71 (3H, с, $\text{CH}_3$ ); 1.92–3.38 (5H, м, $2\text{CH}_2$ , CH); 4.26 (4H, м, $2\text{CH}_2$ ); 5.43 (1H, м, CH); 7.16 (5H, м, $\text{C}_6\text{H}_5$ ); 7.96 (1H, с, =CH–); 9.78 (1H, уш. с, NH)
<b>4c</b>	1740, 1720, 1680, 1610	3210	1.25 (3H, т, $J = 7$ , $\text{CH}_3$ ); 1.28 (3H, т, $J = 7$ , $\text{CH}_3$ ); 1.76 (3H, с, $\text{CH}_3$ ); 2.02–2.99 (4H, м, $2\text{CH}_2$ ); 3.33 (1H, м, CH); 4.18 (4H, кв, $J = 7$ , $2\text{CH}_2$ ); 5.38 (1H, м, =CH–); 6.89–7.11 (4H, м, Ar); 7.96 (1H, с, =CH–); 9.60 (1H, уш. с, NH)
<b>4d</b>	1740, 1725, 1685, 1620	3230	1.29 (3H, т, $J = 7$ , $\text{CH}_3$ ); 1.31 (3H, т, $J = 7$ , $\text{CH}_3$ ); 1.82 (3H, с, $\text{CH}_3$ ); 2.09–3.39 (5H, м, CH); 3.39 (5H, м, $2\text{CH}_2$ , CH); 4.21 (4H, кв, $J = 7$ , $2\text{CH}_2$ ); 5.42 (1H, м, =CH–); 7.05–7.21 (4H, м, Ar); 9.02 (1H, с, =CH–); 9.02 (1H, уш. с, NH)
<b>4e</b>	1745, 1720, 1682, 1615	3210	1.22 (3H, т, $J = 7$ , $\text{CH}_3$ ); 1.25 (3H, т, $J = 7$ , $\text{CH}_3$ ); 1.73 (3H, с, $\text{CH}_3$ ); 1.97–3.01 (4H, м, $2\text{CH}_2$ ); 3.36 (1H, м, CH); 4.19 (4H, кв, $J = 7$ , $2\text{CH}_2$ ); 5.39 (1H, м, =CH–); 7.05–7.42 (4H, м, Ar); 8.02 (1H, с, =CH–); 9.36 (1H, уш. с, NH)

1	2	3	4
<b>4f</b>	1740, 1716, 1680, 1610	3200	1.25 (6H, м, 2CH <sub>3</sub> ); 1.78 (3H, с, CH <sub>3</sub> ); 2.09–3.09 (4H, м, 2CH <sub>2</sub> ); 3.53 (1H, м, CH); 4.21 (4H, м, 2CH <sub>2</sub> ); 5.49 (1H, м, CH); 7.31 (2H, м, Ar); 8.11 (3H, м, Ar, =CH–); 9.97 (1H, уш. с, NH)
<b>5a</b>	1760, 1732, 1700, 1630		1.22 (6H, т, <i>J</i> = 7, 2CH <sub>3</sub> ); 1.66 (3H, с, CH <sub>3</sub> ); 1.86–2.38 (6H, м, 3CH <sub>2</sub> ); 2.53 (3H, с, CH <sub>3</sub> ); 4.11 (4H, кв, <i>J</i> = 7, 2CH <sub>2</sub> ); 5.28 (1H, м, =CH–); 7.44 (1H, с, =CH–)
<b>5b</b>	1770, 1745, 1715, 1645		1.27 (6H, т, <i>J</i> = 7, CH <sub>3</sub> ); 1.29 (3H, т, <i>J</i> = 7, CH <sub>3</sub> ); 1.76 (3H, с, CH <sub>3</sub> ); 2.04 (3H, с, CH <sub>3</sub> ); 2.11–3.01 (4H, м, 2CH <sub>2</sub> ); 3.22 (1H, м, CH); 4.22 (2H, кв, <i>J</i> = 7, CH <sub>2</sub> ); 4.25 (2H, кв, <i>J</i> = 7, CH <sub>2</sub> ); 5.38 (1H, м, =CH–); 7.21 (1H, с, =CH–); 7.25 (5H, м, Ar)
<b>5c</b>	1760, 1740, 1716, 1640		1.22 (3H, т, <i>J</i> = 7, CH <sub>3</sub> ); 1.25 (3H, т, <i>J</i> = 7, CH <sub>3</sub> ); 1.73 (3H, с, CH <sub>3</sub> ); 2.13 (3H, с, CH <sub>3</sub> ); 2.07–3.02 (4H, м, 2CH <sub>2</sub> ); 3.24 (1H, м, CH); 4.18 (2H, кв, <i>J</i> = 7, CH <sub>2</sub> ); 4.23 (2H, кв, <i>J</i> = 7, CH <sub>2</sub> ); 5.37 (1H, м, =CH–); 7.04 (4H, м, Ar); 7.07 (1H, м, =CH–)
<b>5d</b>	1765, 1740, 1715, 1640		1.27 (6H, т, <i>J</i> = 7, CH <sub>3</sub> ); 1.29 (3H, т, <i>J</i> = 7, CH <sub>3</sub> ); 1.73 (3H, с, CH <sub>3</sub> ); 2.02–2.89 (4H, м, 2CH <sub>2</sub> ); 2.17 (3H, с, CH <sub>3</sub> ); 3.22 (1H, м, CH); 4.18 (4H, м, 2CH <sub>2</sub> ); 5.41 (1H, м, =CH–); 7.16 (1H, с, =CH–); 7.21 (4H, м, Ar)
<b>5e</b>	1760, 1740, 1715, 1640		1.24 (3H, т, <i>J</i> = 7, CH <sub>3</sub> ); 1.27 (3H, т, <i>J</i> = 7, CH <sub>3</sub> ); 1.71 (3H, с, CH <sub>3</sub> ); 2.07–2.93 (4H, м, 2CH <sub>2</sub> ); 3.21 (1H, м, CH); 4.18 (4H, м, 2CH <sub>2</sub> ); 5.28 (1H, м, =CH–); 7.11 (2H, м, <i>J</i> = 8, Ar); 7.11–7.38 (5H, м, Ar, =CH–)
<b>5f</b>	1765, 1730, 1716, 1640		1.26 (3H, т, <i>J</i> = 7, CH <sub>3</sub> ); 1.28 (3H, т, <i>J</i> = 7, CH <sub>3</sub> ); 1.73 (3H, с, CH <sub>3</sub> ); 2.16 (3H, с, CH <sub>3</sub> ); 2.02–3.07 (4H, м, 2CH <sub>2</sub> ); 3.42 (1H, м, CH); 4.18 (2H, кв, <i>J</i> = 7, CH <sub>2</sub> ); 4.21 (2H, кв, <i>J</i> = 7, CH <sub>2</sub> ); 5.38 (1H, м, =CH–); 7.29 (2H, м, <i>J</i> = 8, Ar); 7.32 (1H, с, =CH); 8.16 (2H, м, <i>J</i> = 8, Ar)

\* Соединения **3c,f** в ДМСО-d<sub>6</sub>, остальные соединения – в CDCl<sub>3</sub>.

При кратковременном кипячении N-замещенных гидразидов **3a–f** с ангидридом трифторуксусной кислоты вследствие внутримолекулярного ацилирования образуются диэтил[(8-метил-1,4-диоксо-6-R-2,3-дизаспиро-[4,5]дец-8-ен-2-ил)метил]малонаты **4a–f**. Их структура установлена на основании данных спектров ЯМР <sup>1</sup>H, а состав подтвержден данными элементного анализа. В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H соединений **4a–f** в слабых полях наблюдается лишь один уширенный сигнал протона NH при 9.02–10.07 м. д. и отсутствуют, регистрируемое в спектрах ЯМР <sup>1</sup>H соединений **3a–f**, характерное поглощение *транс*-фиксированного фрагмента =CH–NH– в виде двух дублетов ( $\delta_{\text{=CH}}$  7.49–7.98,  $\delta_{\text{NH}}$  9.98–10.23 м. д.) и уширенный слабополюный сигнал протонов карбоксильной группы.

Реакция гидразидов **3a–f** с уксусным ангидридом протекает при кипячении исходных продуктов в течение 1 ч и приводит к образованию аналогичных циклических, но уже ацилированных продуктов. Наличие в молекуле 3,5-диоксопиразолидина двух нуклеофильных центров позволяет предположить возможность образования продуктов как O-ацилирования (**A**), так и N-ацилирования (**B**). По данным спектров ЯМР <sup>1</sup>H и

элементного анализа судить о месте ацилирования невозможно. Выбор в пользу О-ацилпродукта (А) сделан нами на основании результатов работы [1] и данных ИК спектров, в которых наблюдаются высокочастотные полосы поглощения эфирных карбониллов ацетоксигрупп в области 1716–1700 см<sup>-1</sup> и отсутствует поглощение амидных карбонильных и –NH-групп.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР <sup>1</sup>H получены на приборе WH-90/DS (90 МГц), растворители CDCl<sub>3</sub> и DMSO-d<sub>6</sub>, внутренний стандарт ГМДС (0.055 м. д.). ИК спектры зарегистрированы на приборе Spereord-75 для суспензий в вазелиновом масле и гексахлорбутадиене. Индивидуальность полученных соединений проверяли методом ТСХ на пластинках Silufol в системе растворителей хлороформ–метанол–ледяная уксусная кислота, 95 : 5 : 5.

Моногидразиды **1a–f** синтезированы нами ранее [3]. Диэтиловый эфир этоксиметиленмалоновой кислоты (**2**) предоставлен фирмой "БАПЕКС".

**N-(2,2-Диэтоксикарбонилэтинил)гидразиды 2-R-4-метилциклогекс-4-ен-1,1-дикарбоновых кислот (3a–f)**. Суспензию 5 ммоль гидразидов **1a–f** и эквимольное количество диэтилового эфира **2** в 40 мл этанола кипятят 1 ч. Половину этанола отгоняют, к остатку прибавляют ~10 мл воды и оставляют на 10–12 ч. Фильтруют, для анализа перекристаллизовывают из этанола.

**Диэтил[(8-метил-1,4-диоксо-6-R-2,3-дiazаспиро[4,5]дец-8-ен-2-ил)метилен]малонаты (4a–f)**. Кипятят 1 ммоль гидразидов **3a–f** в 1.5 мл ангидрида трифторуксусной кислоты в течение 1 ч. Трифторуксусный ангидрид отгоняют, остаток растирают с гексаном. Фильтруют, перекристаллизовывают из смеси этанол–вода, 1 : 1.

**Диэтил[(4-ацетокси-8-метил-1-оксо-6-R-2,3-дiazаспиро[4,5]дека-3,7-дион-2-ил)метилен]малонаты (5a–f)**. Кипятят 1 ммоль гидразидов **3a–f** в 1.5 мл ангидрида уксусной кислоты в течение 1 ч. Уксусный ангидрид отгоняют, к остатку добавляют ~10 мл воды и перемешивают 1 ч. Водный раствор сливают и затвердевшее масло перекристаллизовывают из этанола.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Д. Р. Зицане, З. Ф. Тетере, И. А. Рийкуре, М. В. Петрова, Э. Ю. Гудринице, У. О. Калей, *XTC*, 903 (2000).
2. D. Zicāne, Z. Teterē, I. Rāviņa, M. Petrova, *RTU 43. Starptautiskā zin. konf.*, Rīga, 59 (2002).
3. Д. Р. Зицане, И. Т. Равиня, И. А. Рийкуре, З. Ф. Тетере, Э. Ю. Гудринице, У. О. Калей, *ЖОрХ*, 36, 521 (2000).

*Рижский технический университет,  
Rīga LV-1048, Латвия  
e-mail: daina\_zi@ktf.rtu.lv  
e-mail: marina@osi.lv*

*Поступило в редакцию 20.01.2003*