

В. В. Пакальнис¹, И. В. Зерова¹, С. И. Якимович¹, В. В. Алексеев^{2*}

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ЭФИРОВ АЦИЛПИРОВИНОГРАДНЫХ КИСЛОТ С ГИДРАЗИДАМИ

Реакция гидразидов с эфирами ацилпировиноградных кислот, имеющих в качестве терминального заместителя алкильные группы нормального строения, протекает по связи С=О, удалённой от сложноэфирной группы. Образующиеся производные имеют 5-гидрокси-2-пиразолиновую структуру. Увеличение объёма концевой заместителя в структуре ацилпировиноградных кислот приводит к продуктам конденсации по связи С=О, смежной со сложноэфирной группой. Производные, возникающие по этому направлению, имеют гидразонное или 5-гидрокси-2-пиразолиновое строение. В растворах они способны показывать кольчато-цепное равновесие между этими таутомерами.

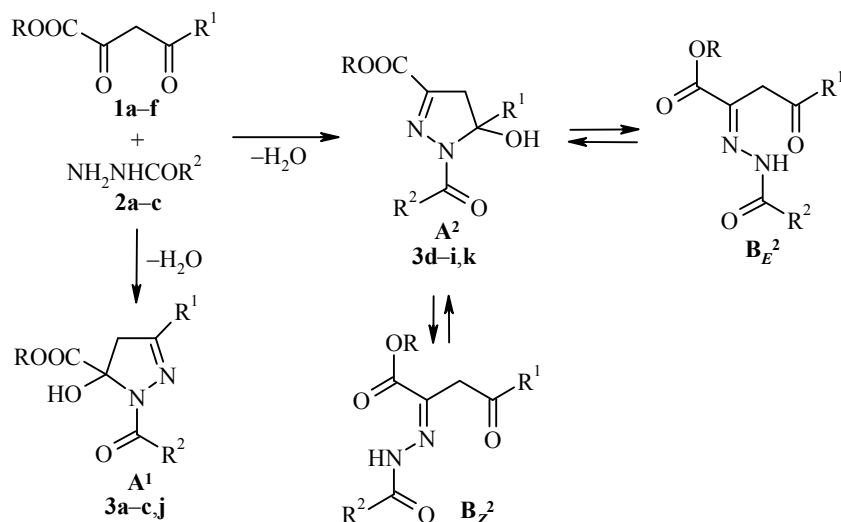
Ключевые слова: бензоилгидразин, гидразид пиколиновой кислоты, гидразоны эфиров ацилпировиноградных кислот, 5-гидрокси-2-пиразолины, кольчато-цепная таутомерия.

Реакция гидразидов с эфирами ароилпировиноградных кислот (общая формула MeOOCCH₂COC₆H₄X) со 100% региоселективностью осуществляется по связи С=О, соседней со сложноэфирной группой, независимо от электронных свойств заместителя в ароматическом кольце [1–3]. Образующиеся производные в кристаллическом состоянии имеют гидразонное или 5-гидрокси-2-пиразолиновое строение, а в растворах представляют собой таутомерные смеси указанных форм [3, 4].

В настоящей работе мы изучили взаимодействие эфиров алифатических ацилпировиноградных кислот ROOCCH₂COR¹ **1a–f** с гидразидами **2a–c**. Нам интересно было, как скажется варьирование структуры концевой алкильной заместителя на регионаправленности реакции с гидразидами и на способности образующихся производных к таутомерным переходам.

В качестве основного нуклеофильного реагента мы использовали бензоилгидразин **2b**. Реакция проводилась в мягких условиях, эквимольные количества реагентов смешивались в метиловом или этиловом спирте и выдерживались до окончания реакции, какие-либо кислотные катализаторы не применялись. По окончании реакции, что фиксировалось с помощью тонкослойной хроматографии, растворитель удаляли при пониженном давлении, остаток анализировали с помощью спектроскопии ЯМР ¹H и ¹³C. При интерпретации спектральных данных следует прежде всего учитывать, что реакция может протекать по двум направлениям, а продукты конденсации, независимо от того, по какой связи С=О прошло взаимодействие, могут существовать в нескольких таутомерных формах, подобно азотистым производным других 1,3-дикарбонильных соединений [4].

В качестве конкретного примера рассмотрим данные, касающиеся результатов взаимодействия метилового эфира 2,4-диоксопентановой кислоты **1a** с бензоилгидразином (**2b**). В спектре ЯМР ¹H хлороформного раствора кристаллической массы, выделенной после окончания реакции (соединение **3a**), имеется один набор резонансных сигналов. Это прежде всего означает, что реакция осуществляется со 100% региоселективностью по одной из связей С=О.



1, 3 a-c R = Me, 1d-f, 3d-k R = Et; 1a, 3a R¹ = Me, 1b, 3b R¹ = Et, 1c, 3c R¹ = Pr,
 1d, 3d.g R¹ = *i*-Pr, 1e, 3e,h R¹ = *s*-Bu, 1f, 3f,i-k R¹ = *t*-Bu;
 2a, 3j,k R² = H, 2b, 3a-f R² = Ph, 2c, 3g-i R² = 2-Py

Наличие в спектре двух несимметричных дублетных сигналов при 3.01 и 3.25 м. д., образующих типичную АВ-систему ($J_{AB} = 18.6$ Гц), указывает на циклическую 5-гидрокси-2-пиразолиновую структуру **A¹** или **A²**, где имеется хиральный центр – атом углерода в положении 5 цикла. Это и обуславливает диастереотопность метиленовых протонов при атоме углерода С-4, приводящую к появлению АВ-системы в спектре ЯМР ¹Н. Спектр ЯМР ¹³С соответствует циклическому строению обсуждаемого продукта конденсации. Наиболее характерным является наличие сигнала при 89.7 м. д., который следует отнести к четвертичному атому углерода С-5 пиразолинового цикла. Выбор между структурами **A¹** и **A²** может быть сделан на основании данных ИК спектроскопии. В ИК спектре, записанном для соединения **3a** в таблетке КВг, полоса поглощения валентных колебаний связи С=О сложноэфирной группы находится при 1764 см⁻¹. Это соответствует структуре **A¹**, где близлежащие связи С(5)–О и С(5)–N должны смещать полосу поглощения валентных колебаний связи С=О сложноэфирной группы в более коротковолновую область по сравнению с обычным положением аналогичной полосы в спектрах эфиров кислот (1735–1750 см⁻¹) [5].

Таким образом, реакция ацилирования **1a** с бензоилгидразином (**2b**) протекает полностью по связи С=О, удалённой от сложноэфирного заместителя, продукт конденсации **3a** имеет 5-гидрокси-2-пиразолиновое строение **A¹**.

При выдерживании растворов соединения **3a** характер их спектров ЯМР ¹Н и ¹³С не меняется, не наблюдается появления новых наборов резонансных сигналов. Это означает, что возможные таутомерные переходы циклической структуры в линейные не происходят, 5-гидрокси-2-пиразолиновая форма **A¹** является значительно более выгодной.

Удлинение цепи терминального заместителя (переход к ацилированиям **1b,c**) не изменяет регионаправленности их реакции с бензоилгидразином (**2b**). Образуются только продукты конденсации по связи С=О, соседней с алкильной группой. Производные **3b,c** также имеют 5-гидрокси-2-пиразолиновое строение **A¹**, полностью сохраняющееся и в растворах CDCl₃.

Добавим, что соединения **3a–c** не показывают склонности к таутомерным переходам и в ДМСО- d_6 , диполярном основном растворителе.

Регионаправленность реакции с бензоилгидразином (**2b**) меняется, когда в качестве заместителя в структуре ацилпироватов используются объёмистые, разветвлённые заместители. При взаимодействии ацилпироватов **1d–f** с бензоилгидразином (**2b**) образуются только производные, возникающие в результате конденсации по связи C=O, соседней со сложноэфирной группой (соединения **3d–f**). Так, в спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C растворов кристаллической массы, выделённой после реакции ацилпировата **1d** ($R^1 = i\text{-Pr}$), имеется по одному набору сигналов, соответствующих 5-гидрокси-2-пиразолиновой структуре (**A¹** или **A²**). В спектре ЯМР ^{13}C сигнал атома углерода C-5 находится при 101.1 м. д., в то время как в спектрах ЯМР ^{13}C соединений **3a–c**, имеющих строение **A¹**, сигнал четвертичного атома углерода расположен в другой области, при 89.5–90.0 м. д. Это позволяет предположить, что обсуждаемое производное **3d**, имеет скорее циклическое строение **A²**. ИК спектроскопия это подтверждает. Полоса поглощения валентных колебаний связи C=O сложноэфирной группы в ИК спектре соединения **3d**, записанном в таблетке КВг, находится при 1739 cm^{-1} . Напомним, что аналогичная полоса поглощения, например, для соединения **3a** находится при 1764 cm^{-1} .

Характер спектров ЯМР ^1H и ^{13}C растворов производного **3d** не меняется при выдерживании в течение длительного времени, возможные линейные таутомерные структуры не способны конкурировать с 5-гидрокси-2-пиразолиновой формой **A²**.

Таким образом, вполне достаточно использовать объём *изо*-пропильного заместителя, чтобы полностью изменить регионаправленность реакции ацилпироватов с гидразидами. Поэтому нет ничего удивительного, что при взаимодействии пироватов **1e,f**, имеющих в качестве концевой заместителя ещё более объёмистые *втор*-бутильную и *трет*-бутильную группы, образуются производные **3e,f** – продукты конденсации по связи C=O, соседней со сложноэфирной группой. Однако соединения **3e,f** заслуживают отдельного обсуждения.

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C растворов производного **3e** в CDCl_3 , записанные непосредственно после приготовления, фиксируют 5-гидрокси-2-пиразолиновую форму **A²**, представленную двумя диастереомерами, существование которых обусловлено наличием двух центров хиральности. На это указывает удвоение ряда сигналов в спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C . Например, атомам углерода C-5 диастереомерных гетероциклов в спектре ЯМР ^{13}C соответствуют сигналы при 100.9 и 101.0 м. д.

Постепенно в растворе происходит частичный переход соединения **3e** в гидразонную форму, скорее всего с *Z*-конфигурацией **B_Z²**, допускающей образование хелатной ВМВС. В образовании этой ВМВС участвует протон связи NH и карбонильный атом кислорода сложноэфирной группы. В спектре ЯМР ^1H на появление гидразонного таутомера указывают возникающие синглетные сигналы при 3.87 и 13.52 м. д. Первый из них следует отнести к протонам метиленовой группы, второй, вдвое меньшей интенсивности, принадлежит протону связи NH амидного фрагмента. Весьма низкопольное положение сигнала амидного протона – прямое указание на реализацию прочной хелатной ВМВС, а, следовательно, и на *Z*-конфигурацию гидразонного таутомера **B_Z²**.

Через 3 сут в растворе соединения **3e** в CDCl_3 устанавливается своеобразное кольчато-линейно-кольчатое равновесие, в котором принимают участие две 5-гидрокси-2-пиразолиновые формы, отличающиеся конфигурацией центров хиральности, $(RR,SS)\text{-A}^2$ и $(RS,SR)\text{-A}^2$, и *Z*-гидразонная форма B_Z^2 . Доля последней невелика, порядка 5%. Внутри таутомера A^2 соотношение диастереомеров составляет 3:2. Эти диастереомеры переходят друг в друга через *E*-конфигурационный изомер гидразонной формы B_E^2 , именно в нём возможно сближение соответствующих фрагментов структуры, допускающее обратимую циклизацию. Эта *E*-конфигурация не фиксируется спектроскопией ЯМР ^1H , но является необходимым промежуточным звеном при установлении равновесия.

В спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C соединения **3e** в DMSO-d_6 гидразонная форма B^2 не обнаруживается. Формально, можно говорить о кольчато-кольчатом равновесии двух циклических форм 5-гидрокси-2-пиразолинового строения A^2 , отличающихся конфигурацией асимметрических атомов.

Соединение **3f**, продукт конденсации бензоилгидразина (**2b**) с ацилпириватом **1f**, содержащим терминальную *трет*-бутильную группу, в кристаллическом состоянии имеет гидразонное строение B^2 . В ИК спектре этого соединения, записанном в таблетке КВг, в области валентных колебаний кратных связей имеются полосы поглощения при 1706 и 1744 cm^{-1} , что и позволило сделать вывод о нахождении соединения **3f** в кристаллическом состоянии в гидразонной форме B^2 . Первую полосу поглощения мы должны отнести к валентным колебаниям кетонной связи $\text{C}=\text{O}$, вторую – к валентным колебаниям связи $\text{C}=\text{O}$ сложноэфирной группы. В спектре ЯМР ^{13}C соединения **3f**, записанного для вещества в твёрдой фазе, наблюдается набор резонансных сигналов, которые соответствуют гидразонной структуре B^2 , сигнал при 211.5 м. д. вполне может принадлежать атому углерода кетонной связи $\text{C}=\text{O}$.

Спектр ЯМР ^1H соединения **3f** в CDCl_3 , зарегистрированный непосредственно после приготовления раствора, содержит два набора резонансных сигналов. Один из них соответствует циклической форме A^2 , второй – одному из диастереомеров гидразонной формы B^2 . Соотношение интенсивностей сигналов этих наборов перестает меняться через несколько минут. Очевидно, между формами, которым принадлежат наблюдаемые наборы сигналов, очень быстро устанавливается равновесие. Это возможно тогда, когда в кристаллическом состоянии соединение **3f** имеет *E*-гидразонное строение B_E^2 , где расположение функциональных групп, связи NH и кетонной связи $\text{C}=\text{O}$ обеспечивает обратимую циклизацию в 5-гидрокси-2-пиразолиновую структуру A^2 .

С течением времени в спектре раствора производного **3f** появляется третий набор сигналов, свидетельствующий об образовании *Z*-конфигурационного изомера гидразонной формы B_Z^2 . Образующемуся диастереомеру принадлежит сигнал протонов метиленовой группы при 3.94 и сигнал протона NH при 13.51 м. д. Низкопольное положение последнего обязано прочной VMBC , возможной, как указывалось ранее, только при *Z*-построении гидразонного фрагмента формы B_Z^2 .

Через 3 сут вид спектра перестает меняться, устанавливается равновесие между циклической формой A^2 и диастереомерами гидразонного таутомера B_Z^2 и B_E^2 . В равновесной смеси доминирующим является *Z*-гидразонный диастереомер (85%), содержание второго диастереомера гидразонной формы составляет 10%, доля 5-гидрокси-2-пиразолиновой формы A^2 – 5%.

Итак, производное **3f** в кристаллическом состоянии существует как гидразон **B_E²** с *E*-конфигурацией относительно связи C=N. В CDCl₃ происходит быстрый равновесный переход в циклическую форму **A²**, что обеспечивается благоприятным расположением нуклеофильного и электрофильного центров. Дальнейшее превращение в *Z*-гидразонную форму **B_Z²** происходит медленно, поскольку требует изменения конфигурации относительно связи C=N. Преобладание этой формы в наблюдаемом трёхкомпонентном равновесии связано с её повышенной стабильностью благодаря образованию хелатной ВМВС.

При использовании в качестве растворителя ДМСО-*d*₆ состав равновесной смеси не меняется, однако внутри гидразонной формы доминирующим становится *E*-диастереомер **B_E²** (68%), доля *Z*-диастереомера **B_Z²** – 9%, содержание 5-гидрокси-2-пиразолиновой формы **A²** – 23%. Преобладание *E*-гидразонного диастереомера внутри линейного таутомера следует связать с его большей полярностью по сравнению с *Z*-изомером и, соответственно, с более выраженной сольватацией диполярным растворителем. Свой вклад в стабилизацию формы **B_E²** может внести и возможность образования прочных межмолекулярных водородных связей между NH-группой диастереомера **B_E²** и молекулами высокоосновного диметилсульфоксида.

Сопоставление соединений **3d–f**, полученных конденсацией бензоилгидразина **2b** с ацилпируватами **1d–f** по связи C=O, смежной со сложноэфирной группой, наглядно выявляет высокую зависимость кольчато-цепного равновесия между 5-гидрокси-2-пиразолиновой формой **A²** и линейным гидразонным таутомером **B²** от объёма терминального заместителя в структуре исходных пируватов. Наличие изопропильного заместителя (соединение **3d**) не гарантирует появления в растворах линейного таутомера, однако достаточно ввести *втор*-бутильную группу (соединение **3e**) с несколько большим объёмом и гидразонный таутомер **B²** становится конкурентоспособным. *трет*-Бутильная группа в структуре ацилпирувата обеспечивает почти полное превосходство гидразонной формы **B²** в растворе производного **3f**.

Смена гидразидной составляющей также может серьёзно повлиять на таутомерное поведение производных эфиров ацилпировиноградных кислот. Это было показано на примере продуктов конденсации ацилпируватов **1d–f** с гидразидом пиколиновой кислоты **2c**. Реакция ожидаемо приводит к производным **3g–i**, образованных конденсацией по связи C=O, соседней со сложноэфирной группой.

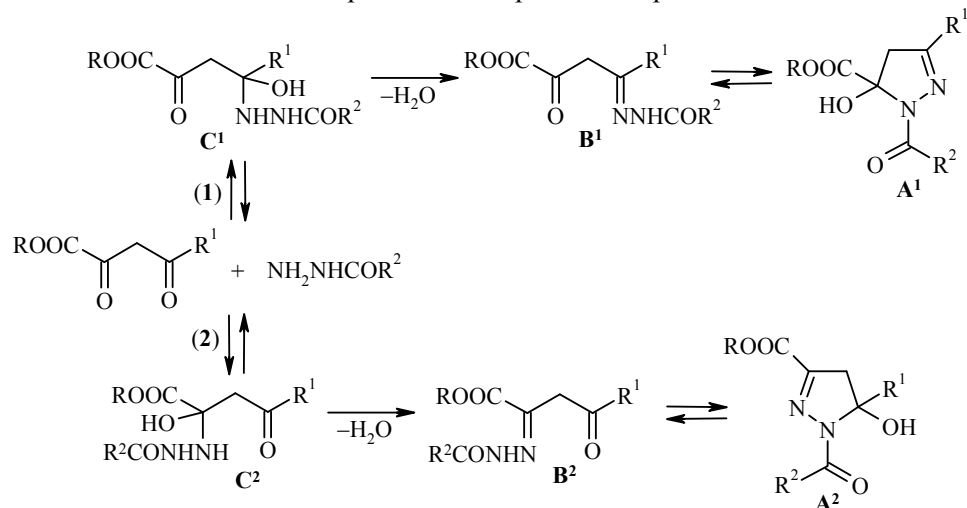
Согласно спектроскопическому изучению соединения **3g**, это производное ацилпирувата с концевой *изо*-пропильной группой в кристаллическом состоянии имеет *Z*-гидразонное строение **B_Z²**, в растворе CDCl₃ наблюдается кольчато-цепное таутомерное равновесие с участием диастереомеров гидразонной формы **B_Z²** (87%) и **B_E²** (4%) и 5-гидрокси-2-пиразолиновой формы **A²** (9%). Соединения **3h,i**, продукты конденсации ацилпируватов **1e** (R¹ = *s*-Bu) и **1f** (R¹ = *t*-Bu), также имеющие в кристаллическом состоянии *Z*-гидразонную структуру **B_Z²**, в CDCl₃ образуют равновесные смеси конфигурационных изомеров гидразонной формы **B_E²** и **B_Z²**. Доминирующим (не менее 95%) является *Z*-диастереомер с хелатной ВМВС.

Сравнение таутомерного поведения соединений **3d–f** (R² = Ph) и **3g–i** (R² = 2-Py) показывает, что в ряду продуктов конденсации ацилпируватов с гидразидами замена фенильного цикла в структуре гидразида на 2-пири-

дильный существенно благоприятствует линейному таутомеру **B²**. Это может быть связано со стабилизацией формы **B²** для продуктов конденсации ацилпируватов с гидразидом пиколиновой кислоты благодаря образованию ВМВС между протоном связи NH и атомом азота 2-пиридинового цикла.

Интерпретировать результаты изучения региона направленности реакции ацилпируватов с гидразидами следует в рамках общей схемы, описывающей взаимодействие 1,3-дикарбонильных соединений с гидразидами [6–10].

Первоначально должны образоваться гидроксигидразиды **C¹** и **C²**, находящиеся в равновесии с исходными реагентами. Необратимое отщепление воды от этих интермедиатов приводит к гидразонам **B¹** и **B²**, которые могут частично или полностью перейти в 5-гидрокси-2-пиразолины **A¹** и **A²**.



Текущая концентрация гидроксигидразида **C¹** может быть незначительна, однако благодаря намного более лёгкому необратимому отщеплению воды оказывается возможным преимущественное или даже полное образование продукта конденсации по связи C=O, смежной с алкильным заместителем. Возобновление концентрации гидроксигидразида **C¹** обеспечивается обратимостью первоначальных стадий реакции. Именно таким образом и протекает взаимодействие ацилпируватов **1a–c** с бензоилгидразином **2b**. Небольшой эффективный объём терминальной алкильной группы нормального строения допускает конкурентное появление гидроксигидразида **C¹**, открывая путь к образованию соответствующих конечных продуктов. Мы можем говорить, что в данном случае региоселективность определяется второй стадией, скоростью отщепления воды от гидроксигидразидов **C¹** и **C²**. Увеличение объёма терминального заместителя в исходных ацилпируватах (соединения **1d–f**) может полностью воспрепятствовать образованию первоначального гидроксигидразида **C¹**; реакция вынуждена протекать по альтернативному пути с образованием продуктов конденсации по связи C=O, смежной со сложноэфирной группой.

Дополнительно нами было рассмотрено взаимодействие ацилпирувата **1f** с формилгидразином **2a**, где в качестве заместителя в гидразидной составляющей выступает атом водорода. В спектрах ЯМР ¹H и ¹³C раствора реакционной смеси, выделённой после окончания реакции, мы находим два набора резонансных сигналов, соответствующие двум 5-гидрокси-2-пиразолиновым структурам **3j,k**, которые образуются в соотношении 2:3.

Отнесение сигналов этих региоизомеров было выполнено при сопоставлении со спектрами ранее рассмотренных соединений **3a-i**.

Уменьшение объёма заместителя в гидразидной составляющей обеспечивает образование, пусть и в небольшой степени, гидроксигидразида **C¹**, возникающего при первоначальном присоединении гидразида к связи C=O, смежной с *трет*-бутильным заместителем, это и приводит к региоизомерным продуктам конденсации. Выделить эти региоизомеры в индивидуальном виде перекристаллизацией или тонкослойной хроматографией нам не удалось.

Проведённое исследование весьма наглядно показало, что регионаправленность реакции несимметричных 1,3-дикарбонильных соединений, имеющих две различные связи C=O, с азотистыми нуклеофилами может резко меняться при, казалось бы, незначительных структурных изменениях.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записаны на спектрометре Perkin Elmer FT-IR System Spectrum в таблечках KBr. Спектры ЯМР ¹H и ¹³C зарегистрированы на спектрометре Bruker DX-300 (300 и 75 МГц соответственно) в CDCl₃ (спектр ЯМР ¹H соединения **3e** – также в DMSO-d₆), внутренний стандарт – остаточные сигналы растворителя (7.26 и 2.50 м. д. для ядер ¹H, 77.0 м. д. для ядер ¹³C). Спектр ЯМР ¹³C в твёрдой фазе записан на спектрометре Bruker AV-500 (125 МГц). Элементный анализ выполнен на анализаторе CHN-Analyzer Hewlett-Packard 185B. Температуры плавления определены на приборе Тиле. Контроль за ходом реакций и чистотой полученных соединений осуществляли методом ТСХ на пластинах Silufol UV-254 (элюент CHCl₃), проявление в парах иода.

Исходные эфиры ацилпировиноградных кислот **1a-f** получены по известной методике [11] конденсацией эфиров шавелевой кислоты с метилалкилкетонами. Коммерческие формилгидразин (**2a**), бензоилгидразин (**2b**) и гидразид пиколиновой кислоты (**2c**) (Aldrich) перед использованием очищали перекристаллизацией.

Взаимодействие эфиров ацилпировиноградной кислоты с гидразидами (общая методика). Смешивают раствор 1.5 ммоль эфира ацилпировиноградной кислоты **1a-f** в 25 мл абс. спирта с раствором 1.5 ммоль гидразида (соединения **2a-c**) в 25 мл абс. спирта. (В случае метиловых эфиров **1a-c** в качестве растворителя используют MeOH, для этиловых эфиров **1d-f** – EtOH.) Перемешивают ещё в течение 2 ч. Смесь оставляют при комнатной температуре до окончания реакции. Растворитель удаляют при пониженном давлении. Остаток сушат в вакууме и перекристаллизовывают из гексана. Все синтезированные соединения представляют собой бесцветные кристаллы.

Метилловый эфир 1-бензоил-5-гидрокси-3-метил-4,5-дигидро-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (3a). Выход 0.315 г (80%). Т. пл. 166–167 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1764 (CO₂Me). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 2.11 (3H, с, 3-CH₃); 3.01 (1H, д, *J*_{AB} = 18.6) и 3.25 (1H, д, *J*_{AB} = 18.6, 4-CH₂); 3.87 (3H, с, OCH₃); 4.99 (1H, с, OH); 7.43–7.96 (5H, м, H Ph). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 16.3 (3-CH₃); 48.8 (4-CH₂); 54.1 (OCH₃); 89.7 (C-5); 128.2 (2C), 130.5 (2C), 132.0, 133.2 (C Ph); 155.0 (C-3); 167.1, 171.0 (COPh, CO₂Me). Найдено, %: C 59.59; H 5.35; N 10.62. C₁₃H₁₄N₂O₄. Вычислено, %: C 59.54; H 5.38; N 10.68.

Метилловый эфир 1-бензоил-5-гидрокси-3-этил-4,5-дигидро-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (3b). Выход 0.269 г (65%). Т. пл. 128–129 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 1.22 (3H, т, *J* = 7.3, CH₂CH₃); 2.45 (2H, к, *J* = 7.3, CH₂CH₃); 3.01 (1H, д, *J*_{AB} = 18.6) и 3.24 (1H, д, *J*_{AB} = 18.6, 4-CH₂); 3.87 (3H, с, OCH₃); 4.97 (1H, с, OH); 7.43–8.01 (5H, м, H Ph). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 10.9 (CH₂CH₃); 23.9 (CH₂CH₃); 47.2 (4-CH₂); 54.0 (OCH₃); 89.6 (C-5); 128.1 (2C), 130.6 (2C), 132.0, 133.2 (C Ph); 159.4 (C-3); 167.1, 171.1 (COPh, CO₂Me). Найдено, %: C 60.79; H 5.80; N 10.07. C₁₄H₁₆N₂O₄. Вычислено, %: C 60.86; H 5.84; N 10.14.

Метилловый эфир 1-бензоил-5-гидрокси-3-пропил-4,5-дигидро-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (3с). Выход 0.248 г (57%). Т. пл. 117–118 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.02 (3H, т, $J = 7.3$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 1.61–1.73 (2H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 2.41 (2H, т, $J = 7.1$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 3.00 (1H, д, $J_{\text{AB}} = 18.5$) и 3.23 (1H, д, $J_{\text{AB}} = 18.5$, 4- CH_2); 3.87 (3H, с, OCH_3); 4.96 (1H, с, OH); 7.43–7.99 (5H, м, H Ph). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 14.1 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 20.1 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 32.4 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 47.3 (4- CH_2); 54.0 (OCH_3); 89.6 (C-5); 128.1 (2C), 130.6 (2C), 132.0, 133.2 (C Ph); 159.3 (C-3); 167.1, 171.1 (COPh , CO_2Me). Найдено, %: C 62.10; H 6.32; N 9.57. $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: C 62.06; H 6.25; N 9.65.

Этиловый эфир 1-бензоил-5-гидрокси-5-(1-метилэтил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-3-карбоновой кислоты (3d). Выход 0.386 г (85%). Т. пл. 107–108 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1739 (CO_2Et). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 0.92 (3H, д, $J = 6.6$) и 1.12 (3H, д, $J = 6.6$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 1.36 (3H, т, $J = 7.1$, OCH_2CH_3); 2.97–3.06 (1H, м, CHMe_2); 3.02 (1H, д, $J_{\text{AB}} = 19.2$) и 3.23 (1H, д, $J_{\text{AB}} = 19.2$, 4- CH_2); 4.34 (2H, к, $J = 7.1$, OCH_2CH_3); 4.65 (1H, уш. с, OH); 7.45–7.88 (5H, м, H Ph). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 14.5 (CH_3); 17.1 (CH_3); 18.4 (CH_3); 34.9 (CHMe_2); 40.0 (4- CH_2); 62.4 (OCH_2CH_3); 101.1 (C-5); 128.3 (2C), 130.6 (2C), 132.4, 133.6 (C Ph); 146.8 (C-3); 161.9, 170.4 (COPh , CO_2Et). Найдено, %: C 63.10; H 6.59; N 9.17. $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: C 63.14; H 6.62; N 9.20.

Этиловый эфир 1-бензоил-5-гидрокси-5-(1-метилпропил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-3-карбоновой кислоты (3е). Выход 0.429 г (90%). Т. пл. 103–104 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1740 (CO_2Et). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): форма A^2 (95%): 0.88–0.92 (3H, м, CH_3); 0.98–1.02 (3H, м, CH_3); 1.34 (3H, т, $J = 7.3$, OCH_2CH_3); 1.39–1.46 (1H, м) и 1.89–1.98 (1H, м, $\text{CH}(\text{Me})\text{CH}_2\text{Me}$); 2.65–2.76 (1H, м, $\text{CH}(\text{Me})\text{Et}$); 3.02 (1H, д, $J_{\text{AB}} = 18.9$) и 3.18 (1H, д, $J_{\text{AB}} = 18.9$, 4- CH_2); 4.33 (2H, к, $J = 7.3$, OCH_2CH_3); 4.65 (1H, уш. с, OH); 7.44–7.88 (5H, м, H Ph); форма B_Z^2 (5%): 3.87 (2H, уш. с, CH_2); 13.52 (1H, уш. с, NH); остальные сигналы перекрываются сигналами формы A^2 . Спектр ЯМР ^1H (DMSO-d_6), δ , м. д. (J , Гц): форма A^2 , диастереомер I (65%): 0.78 (3H, д, $J = 6.5$, CHCH_3); 0.85–1.01 (4H, м, CHCH_ACH_B); 1.18–1.29 (1H, м, CHCH_BCH_3); 1.22 (3H, т, $J = 7.3$, OCH_2CH_3); 1.78–1.83 (1H, м, $\text{CH}(\text{Me})\text{Et}$); 2.75 (1H, д, $J_{\text{AB}} = 18.9$) и 3.23 (1H, д, $J_{\text{AB}} = 18.9$, 4- CH_2); 4.22 (2H, к, $J = 7.3$, OCH_2CH_3); 6.85 (1H, уш. с, OH); 7.46–7.61 (5H, м, H Ph); диастереомер II (35%): 2.77 (1H, д, $J_{\text{AB}} = 18.7$) и 3.21 (1H, д, $J_{\text{AB}} = 18.7$, 4- CH_2); 6.81 (1H, с, OH); остальные сигналы перекрываются сигналами диастереомера I. Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: диастереомер I: 12.7 (CH_3); 14.5 (CH_3); 15.1 (CH_3); 24.1 (CHCH_2); 40.4 (4- CH_2); 42.1 (CH); 62.3 (OCH_2CH_3); 100.9 (C-5); 128.3 (2C), 130.6 (2C), 132.4, 133.6 (C Ph); 146.9 (C-3); 161.9, 170.4 (COPh , CO_2Et); диастереомер II: 12.3 (CH_3); 13.7 (CH_3); 15.1 (CH_3); 25.5 (CHCH_2); 40.7 (4- CH_2); 41.8 (CH); 62.3 (OCH_2CH_3); 101.0 (C-5); 128.2 (2C), 130.5 (2C), 132.0, 133.6 (C Ph); 146.9 (C-3); 161.9, 170.4 (COPh , CO_2Et). Найдено, %: C 64.08; H 6.90; N 8.88. $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: C 64.13; H 6.97; N 8.80.

Этиловый эфир 2-[(E)-2-бензоилгидразино]-5,5-диметил-4-оксогексановой кислоты (3f). Выход 0.234 г (49%). Т. пл. 154–155 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} (форма B_E^2): 1744 (CO_2Et), 1706 (COBu-t). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): форма A^2 (10%): 1.11 (9H, с, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 1.32 (3H, т, $J = 7.3$, OCH_2CH_3); 3.14 (1H, д, $J_{\text{AB}} = 18.9$) и 3.44 (1H, д, $J_{\text{AB}} = 18.9$, 3- CH_2); 4.27 (2H, к, $J = 7.3$, OCH_2CH_3); 6.13 (1H, с, OH); 7.44–7.85 (5H, м, H Ph); форма B_Z^2 (85%): 1.23 (9H, с, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 1.32 (3H, т, $J = 7.3$, OCH_2CH_3); 3.94 (2H, уш. с, 3- CH_2); 4.30 (2H, к, $J = 7.3$, OCH_2CH_3); 7.51–7.95 (5H, м, H Ph); 13.51 (1H, уш. с, NH); форма B_E^2 (5%): 1.25 (9H, с, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 1.32 (3H, т, $J = 7.3$, OCH_2CH_3); 4.04 (2H, уш. с, 3- CH_2), 4.35 (2H, к, $J = 7.3$, OCH_2CH_3); 7.54–8.05 (5H, м, H Ph); сигнал протона NH не локализован. Спектр ЯМР ^{13}C (кристаллическое состояние), δ , м. д.: форма B_E^2 : 14.7 (OCH_2CH_3); 25.6 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 37.4 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 44.6 (3- CH_2); 61.4 (OCH_2CH_3); 128.9 (2C), 129.8 (2C), 132.7, 133.3 (C Ph); 144.1 (C=N); 162.2, 164.1 (COPh , CO_2Et); 211.5 (COBu-t). Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO-d_6), δ , м. д.: форма B_E^2 : 15.7 (OCH_2CH_3); 26.8 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 42.9 (3- CH_2); 44.7 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 66.2 (OCH_2CH_3); 128.1 (2C), 129.3 (2C), 132.7, 133.0 (C Ph); 135.5 (C=N); 162.0, 163.1 (COPh , CO_2Et); 212.6 (COBu-t). Найдено, %: C 64.21; H 6.89; N 8.71. $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: C 64.13; H 6.97; N 8.80.

Этиловый эфир 5-метил-4-оксо-2-[(Z)-2-(2-пиридилкарбонил)гидразоно]гексановой кислоты (3g). Выход 0.384 г (84%). Т. пл. 127–128 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} (форма \mathbf{B}_Z^2): 1707, 1696 (CO_2Et , $\text{COPr-}i$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): форма \mathbf{A}^2 (9%): 3.06 (1H, д, $J_{\text{AB}} = 18.9$) и 3.26 (1H, д, $J_{\text{AB}} = 18.9$, 3- CH_2); остальные сигналы общие с основным таутомером или не локализованы; форма \mathbf{B}_Z^2 (87%): 1.04 (6H, д, $J = 6.9$, $(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)$); 1.22 (3H, т, $J = 7.3$, CH_2CH_3); 2.51–2.65 (1H, м, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 3.77 (2H, с, 3- CH_2); 4.22 (2H, к, $J = 7.3$, OCH_2CH_3); 7.38 (1H, д. д. д, $J = 7.7$, $J = 4.7$, $J = 1.4$, H Py); 7.77 (1H, т. д, $J = 7.8$, $J = 1.6$, H Py); 8.18 (1H, уш. д, $J = 7.6$, H Py); 8.55–8.59 (1H, м, H Py); 14.11 (1H, уш. с, NH); форма \mathbf{B}_E^2 (4%): 4.01 (2H, с, 3- CH_2); 11.86 (1H, уш. с, NH); остальные сигналы общие с основным таутомером или не локализованы. Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (форма \mathbf{B}_Z^2): 14.3 (OCH_2CH_3); 18.6 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 41.2 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 46.1 (CH_2); 62.4 (OCH_2CH_3); 123.9, 127.4, 137.8, 149.1, 149.3 (C Py); 137.8 (C=N); 161.8, 162.1 (COPy , CO_2Et); 210.8 ($\text{COPr-}i$). Найдено, %: C 59.02; H 6.20; N 13.71. $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_4$. Вычислено, %: C 59.01; H 6.27; N 13.76.

Этиловый эфир 5-метил-4-оксо-2-[(Z)-2-(2-пиридилкарбонил)гидразоно]гептановой кислоты (3h). Выход 0.429 г (90%). Т. пл. 103–104 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} (форма \mathbf{B}_Z^2): 1706, 1696 (CO_2Et , $\text{COBu-}s$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): форма \mathbf{B}_Z^2 (96%): 0.93 (3H, т, $J = 7.3$, OCH_2CH_3); 1.15 (3H, д, $J = 7.3$, $\text{CH}(\text{Et})\text{CH}_3$); 1.35 (3H, т, $J = 7.3$, OCH_2CH_3); 1.39–1.50 (3H, м) и 1.68–1.80 (3H, м, $\text{CH}(\text{Me})\text{CH}_2\text{Me}$); 2.50–2.61 (1H, м, $\text{CH}(\text{Me})\text{Et}$); 3.88 (1H, д, $J_{\text{AB}} = 18.2$) и 3.90 (1H, д, $J_{\text{AB}} = 18.2$, 3- CH_2); 4.35 (2H, к, $J = 7.3$, OCH_2CH_3); 7.51 (1H, уш. д. д, $J = 6.9$, $J = 5.1$, H Py); 7.90 (1H, т. д, $J = 7.1$, $J = 1.4$, H Py); 8.31 (1H, д, $J = 7.2$, H Py); 8.70 (1H, уш. д, $J = 5.1$, H Py); 14.24 (1H, уш. с, NH); форма \mathbf{B}_E^2 (4%): 3.98 (1H, д, $J_{\text{AB}} = 16.0$) и 4.01 (1H, д, $J_{\text{AB}} = 16.0$, 3- CH_2); 11.83 (1H, уш. с, NH); остальные сигналы общие с основным таутомером или не локализованы. Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (форма \mathbf{B}_Z^2): 12.0 (CH_3); 14.3 (CH_3); 16.3 (CH_3); 24.2 ($\text{CH}(\text{Me})\text{CH}_2$); 46.9 (3- CH_2); 48.1 ($\text{CH}(\text{Me})\text{Et}$); 62.5 (OCH_2CH_3); 123.8, 127.4, 137.8, 149.1, 149.3 (C Py); 137.9 (C=N); 161.8, 162.1 (COPy , CO_2Et); 210.8 ($\text{COBu-}s$). Найдено, %: C 60.28; H 6.67; N 13.08. $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4$. Вычислено, %: C 60.18; H 6.63; N 13.16.

Этиловый эфир 5,5-диметил-4-оксо-2-[(Z)-2-(2-пиридилкарбонил)гидразоно]гексановой кислоты (3i). Выход 0.374 г (78%). Т. пл. 134–135 °С. ИК спектр (форма \mathbf{B}_Z^2), ν , см^{-1} : 1714 (CO_2Et), 1696 ($\text{COBu-}t$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): форма \mathbf{B}_Z^2 (95%): 1.22 (9H, с, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 1.34 (3H, т, $J = 7.3$, OCH_2CH_3); 3.97 (2H, уш. с, 3- CH_2); 4.34 (2H, к, $J = 7.3$, OCH_2CH_3); 7.50 (1H, уш. д. д, $J = 7.9$, $J = 4.4$, H Py); 7.91 (1H, уш. т, $J = 8.0$, H Py); 8.31 (1H, д, $J = 8.0$, H Py); 8.70 (1H, уш. д, $J = 4.4$, H Py); 14.26 (1H, уш. с, NH); форма \mathbf{B}_E^2 (5%): 1.26 (9H, с, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 1.40 (3H, т, $J = 7.3$, OCH_2CH_3); 4.07 (2H, уш. с, 3- CH_2); 4.40 (2H, к, $J = 7.3$, OCH_2CH_3); 7.50 (1H, уш. д. д, $J = 7.9$, $J = 4.4$, H Py); 7.91 (1H, уш. т, $J = 8.0$, H Py); 8.31 (1H, д, $J = 8.0$, H Py); 8.61 (1H, уш. д, $J = 4.4$, H Py); 11.81 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (форма \mathbf{B}_Z^2), δ , м. д.: 14.3 (OCH_2CH_3); 26.9 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 43.3 (3- CH_2); 44.6 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 62.4 (OCH_2CH_3); 123.9, 127.4, 137.8, 149.1, 149.4 (C Py); 138.4 (C=N); 161.8, 162.1 (COPy , CO_2Et); 212.5 ($\text{COBu-}t$). Найдено, %: C 60.20; H 6.64; N 12.91. $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4$. Вычислено, %: C 60.18; H 6.63; N 13.16.

Этиловый эфир 5-гидрокси-3-(1,1-диметилэтил)-1-формил-4,5-дигидро-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (3j), этиловый эфир 5-гидрокси-5-(1,1-диметилэтил)-1-формил-4,5-дигидро-1H-пиразол-3-карбоновой кислоты (3k). При взаимодействии соединения **1f** с формилгидразином (**2a**) получена смесь региоизомеров \mathbf{A}^1 (соединение **3j**) и \mathbf{A}^2 (соединение **3k**) в соотношении 2:3 (по данным спектров ЯМР ^1H), которую не удалось разделить перекристаллизацией и методом ТСХ. Суммарный выход региоизомеров 0.211 г (58%). Т. пл. 74–75 °С. Соединение **3j**. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.24 (9H, с, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 1.31 (3H, т, $J = 6.6$, OCH_2CH_3); 3.02 (1H, д, $J_{\text{AB}} = 18.5$) и 3.28 (1H, д, $J_{\text{AB}} = 18.5$, 4- CH_2); 4.32 (2H, к, $J = 6.6$, OCH_2CH_3); 4.55 (1H, уш. с, OH), 8.67 (1H, с, CHO). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 14.4 (OCH_2CH_3); 25.3 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 30.1 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 44.6 (C-4); 62.7 (OCH_2CH_3); 87.3 (C-5); 154.8 (C-3); 160.5 (CHO); 164.6 (CO_2Et). Соединение **3k**. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.

(J, Гц): 1.04 (9H, с, C(CH₃)₃); 1.40 (3H, т, J = 7.3, OCH₂CH₃); 3.14 (1H, д, J_{AB} = 19.8) и 3.42 (1H, д, J_{AB} = 19.8, 4-CH₂); 4.38 (2H, к, J = 7.3, OCH₂CH₃); 4.55 (1H, уш. с, OH), 8.91 (1H, с, CHO). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 14.5 (OCH₂CH₃); 28.3 (C(CH₃)₃); 34.5 (C(CH₃)₃); 45.7 (C-4); 63.8 (OCH₂CH₃); 102.6 (C-5); 148.8 (C-3); 161.4 (CHO); 170.0 (CO₂Et). Найдено, %: С 54.42; Н 7.41; N 11.43. С₁₁H₁₈N₂O₄. Вычислено, %: С 54.53; Н 7.49; N 11.56.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. С. И. Якимович, В. Н. Николаев, *Журн. орган. химии*, **17**, 284 (1981).
2. R. E. Valters, F. Fülöp, D. Karbonits, *Adv. Heterocycl. Chem.*, **66**, 2 (1995).
3. S. I. Yakimovich, I. V. Zerova, V. V. Pakal'nis, in *Modern Problems of Organic Chemistry*, LEMA, St. Petersburg, 2011, iss. 15, p. 205.
4. С. И. Якимович, К. Н. Зеленин, *Журн. общ. химии*, **65**, 705 (1995).
5. Э. Преч, Ф. Бюльман, К. Аффольтер, в кн. *Определение строения органических соединений*, Мир, Москва, 2006, 499 с.
6. С. И. Селиванов, Р. А. Богаткин, Б. А. Ершов, в кн. *Вопросы физической органической химии. Сб. науч. тр. Ленинград. гос. ун-та*, Ленинград, 1986, т. 2, с. 89.
7. С. И. Селиванов, К. Г. Голодова, Б. А. Ершов, *Журн. орган. химии*, **22**, 2073 (1986).
8. В. В. Пакальнис, И. В. Зерова, С. И. Якимович, *Журн. общ. химии*, **77**, 1665 (2007).
9. В. В. Пакальнис, И. В. Зерова, С. И. Якимович, В. В. Алексеев, *ХГС*, 765 (2008). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **44**, 606 (2008).]
10. В. В. Пакальнис, И. В. Зерова, А. И. Плясунова, С. И. Якимович, *Вестн. СПбГУ, Сер. 4*, вып. 4, 79 (2009).
11. *Органикум*, Мир, Москва, 1979, т. 2, с. 169.

¹ Санкт-Петербургский государственный университет,
Университетский пр., 2,
Санкт-Петербург 198504, Россия
e-mail: viktoriapakalnis@mail.ru

Поступило 23.07.2012

² Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова,
ул. Академика Лебедева, 6, Санкт-Петербург 194044, Россия
e-mail: aleksejev.v@mail.ru