

З. Тетере, Д. Зицане, И. Равиня, М. Петрова, Э. Гудринице,
У. Калей^а

СИНТЕЗ

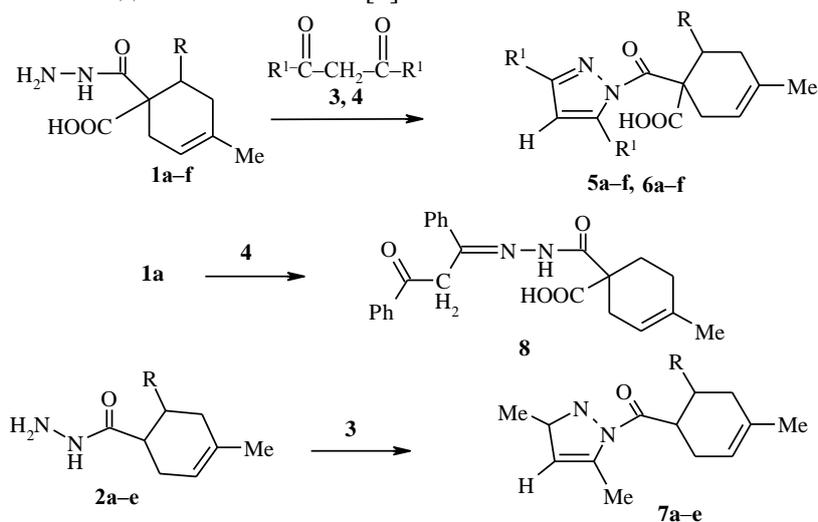
1-(1-КАРБОКСИ-2-R-4-МЕТИЛЦИКЛОГЕКС-4-ЕНИЛ)КАРБОНИЛ-
И 1-(2-R-4-МЕТИЛЦИКЛОГЕКС-4-ЕНИЛ)КАРБОНИЛ-3,5-
ДИМЕТИЛ(ДИФЕНИЛ)ПИРАЗОЛОВ

При взаимодействии моногидразидов 2-R-4-метил-4-циклогексен-1,1-дикарбоновых кислот и гидразидов 2-R-4-метил-4-циклогексен-1-монокарбоновых кислот с ацетилацетоном и дибензоилметаном получены 1-(1-карбокси-2-R-4-метилциклогекс-4-енил)карбонил- и 1-(2-R-4-метилциклогекс-4-енил)карбонил-3,5-диметил(дифенил)пиразолы. Условия образования пиразолов определяются как природой заместителей в исходном гидразиде, так и строением применяемого 1,3-дикетона.

Ключевые слова: ацетилацетон, гидразиды, дибензоилметан, 1,3-дикетоны, пиразолы.

С целью получения потенциально биологически активных соединений на базе синтезированных нами гидразидов 2-R-4-метил-4-циклогексен-1,1-дикарбоновых кислот (**1a-f**) [1] и 2-R-4-метил-4-циклогексен-1-монокарбоновых кислот (**2a-e**) [2] мы изучили возможность взаимодействия упомянутых соединений с ацетилацетоном **3** и дибензоилметаном **4**.

Реакции монозамещенных гидразинов и гидразидов с 1,3-дикарбонильными соединениями широко используются для синтеза пиразолов. Процесс протекает через стадию образования соответствующих гидразонов дикарбонильных соединений, легкость циклизации которых зависит от строения исходных компонентов [3].



1, 2, 5-7 a R = Ph; **b** R = *p*-C₆H₄-F; **c** R = *p*-C₆H₄-Cl;
d R = *p*-C₆H₄-Br; **e** R = *p*-C₆H₄-NO₂; **5, 6 f** R = H; **3, 5** R¹ = Me; **4, 6** R¹ = Ph

Характеристики синтезированных соединений **5a–f**, **6a–f**, **7a–e**

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %				Т. пл., °С	Выход, %
		С	Н	Н	Hal		
5a	C ₂₀ H ₂₂ N ₂ O ₃	<u>71.03</u>	<u>6.72</u>	<u>8.45</u>		137–139	80
		70.99	6.55	8.28			
5b	C ₂₀ H ₂₁ FN ₂ O ₃	<u>67.61</u>	<u>5.90</u>	<u>7.81</u>	<u>5.18</u>	150–152	60
		67.40	5.94	7.86	5.33		
5c	C ₂₀ H ₂₁ ClN ₂ O ₃	<u>66.61</u>	<u>5.73</u>	<u>7.72</u>	<u>9.63</u>	149–150	83
		64.43	5.68	7.51	9.51		
5d	C ₂₀ H ₂₁ BrN ₂ O ₃	<u>57.71</u>	<u>5.13</u>	<u>6.83</u>	<u>19.28</u>	143–144	84.7
		57.56	5.07	6.71	19.15		
5e	C ₂₀ H ₂₁ N ₃ O ₅	<u>62.78</u>	<u>5.81</u>	<u>10.82</u>		120–122	87
		62.65	5.52	10.96			
5f	C ₁₄ H ₁₈ N ₂ O ₃	<u>64.13</u>	<u>6.70</u>	<u>10.73</u>		141–142	70
		64.11	6.92	10.68			
6a	C ₃₀ H ₂₆ N ₂ O ₃	<u>77.94</u>	<u>5.81</u>	<u>6.16</u>		194–195	86
		77.90	5.67	6.06			
6b	C ₃₀ H ₂₅ FN ₂ O ₃	<u>75.03</u>	<u>5.41</u>	<u>5.92</u>	<u>3.92</u>	163–165	79
		74.98	5.24	5.83	3.95		
6c	C ₃₀ H ₂₅ ClN ₂ O ₃	<u>72.44</u>	<u>5.02</u>	<u>5.60</u>	<u>7.08</u>	199–200	83
		72.50	5.07	5.64	7.13		
6d	C ₃₀ H ₂₅ BrN ₂ O ₃	<u>66.58</u>	<u>4.72</u>	<u>5.23</u>	<u>14.82</u>	196–197	84
		66.55	4.65	5.17	14.76		
6e	C ₃₀ H ₂₅ N ₃ O ₅	<u>70.78</u>	<u>5.03</u>	<u>8.41</u>		182–183	57
		70.99	4.96	8.28			
6f	C ₂₄ H ₂₂ N ₂ O ₃	<u>74.71</u>	<u>5.82</u>	<u>7.38</u>		183–185	83
		74.59	5.74	7.25			
7a	C ₁₉ H ₂₂ N ₂ O	<u>77.62</u>	<u>7.61</u>	<u>9.68</u>		91–92	51
		77.52	7.53	9.52			
7b	C ₁₉ H ₂₁ FN ₂ O	<u>73.15</u>	<u>6.82</u>	<u>9.03</u>	<u>6.12</u>	96–97	56
		73.05	6.76	8.97	6.08		
7c	C ₁₉ H ₂₁ ClN ₂ O	<u>69.48</u>	<u>6.61</u>	<u>8.71</u>	<u>10.83</u>	82–83	83
		69.40	6.44	8.52	10.78		
7d	C ₁₉ H ₂₁ BrN ₂ O	<u>61.40</u>	<u>5.72</u>	<u>7.80</u>	<u>21.46</u>	110–111	61
		61.13	5.67	7.50	21.41		
7e	C ₁₉ H ₂₁ N ₃ O ₃	<u>67.03</u>	<u>6.14</u>	<u>12.27</u>		146–147	75
		67.24	6.24	12.38			

Подобно другим гидразидам, соединения **1a–f** и **2a–e** в реакциях с 1,3-дикетонами способны давать соответствующие пиразолы. Нам удалось получить не известные в литературе 1-(1-карбокси-2-*R*-4-метилциклогекс-4-енил)карбонил-3,5-диметил(дифенил) пиразолы **5a–f**, **6a–f** и **7a–e** при взаимодействии гидразидов **1a–f** или **2a–e** с ацетилацетоном **3** и дибензоилметаном **4**.

Реакции гидразидов **1a–e** с ацетилацетоном **3** при комнатной температуре протекают медленно. Кипячение соединений **1a–e** как с ацетилацетоном **3**, так и дибензоилметаном **4** приводит к образованию смеси продуктов, что затрудняет выделение производных пиразола. В литературе [4, 5] описан метод циклизации различных ацилгидразонов бензоилацетона в присутствии оксихлорида фосфора при 0 °С. Применение этого катализатора оказалось весьма успешным и для наших целей. Каталитические количества оксихлорида фосфора позволили осуществить реакцию

образования пиразолов **5a–e** при комнатной температуре в течение 1–6 ч. Реакция образования пиразолов **6a–e** из **1a–e** и дибензоилметана **4** протекает при кипячении компонентов в течение 1–4 ч.

Соединение **1f** реагирует с ацетилацетоном **3** уже при комнатной температуре без катализатора с образованием пиразола **5f**. В то же время **1f** с дибензоилметаном **4** дает только моногидразон **8**, который нам удалось выделить и охарактеризовать. Для получения дифенилпиразола **6f** необходимо кипячение компонентов в этаноле в течение 3 ч.

Т а б л и ц а 2

Спектры ЯМР ^1H синтезированных соединений **5–7**

Соединение	ЯМР ^1H , δ , м. д.
5a	1.75 (3H, c, CH ₃); 2.06 (3H, c, CH ₃); 2.48 (3H, c, CH ₃); 2.17–3.17 (4H, м, 3CH ₂); 3.73 (1H, м, CH); 5.42 (1H, м, =CH–); 5.86 (1H, c, =CH–); 7.22 (5H, центр м, C ₆ H ₅); 10.40 (1H, уш. с, COOH)
5b	1.66 (3H, c, CH ₃); 2.02 (3H, c, CH ₃); 2.42 (3H, c, CH ₃); 2.10–3.21 (4H, м, 2CH ₂); 3.68 (1H, м, CH); 5.40 (1H, м, =CH–); 5.84 (1H, c, =CH–); 6.80–7.17 (4H, м, C ₆ H ₄); 10.30 (1H, уш. с, COOH)
5c	1.67 (3H, c, CH ₃); 1.98 (3H, c, CH ₃); 2.44 (3H, c, CH ₃); 2.16–3.26 (4H, м, 2CH ₂); 3.67 (1H, м, CH); 5.32 (1H, м, =CH–); 5.83 (1H, c, =CH–); 6.95 (4H, м, C ₆ H ₄); 10.03 (1H, уш. с, COOH)
5d	1.69 (3H, c, CH ₃); 1.96 (3H, c, CH ₃); 2.44 (3H, c, CH ₃); 2.18–3.40 (4H, м, 2CH ₂); 3.65 (1H, м, CH); 5.32 (1H, м, =CH–); 5.81 (1H, c, =CH–); 6.86–7.15 (4H, м, C ₆ H ₄); 9.81 (1H, уш. с, COOH)
5e	1.72 (3H, c, CH ₃); 2.02 (3H, c, CH ₃); 2.46 (3H, c, CH ₃); 2.21–3.28 (4H, м, 2CH ₂); 3.74 (1H, м, CH); 5.37 (1H, м, =CH–); 5.87 (1H, c, =CH–); 7.22 (2H, м, C ₆ H ₄); 7.94 (2H, м, C ₆ H ₄); 10.10 (1H, уш. с, COOH)
5f	1.64 (3H, c, CH ₃); 2.08 (3H, c, CH ₃); 2.44 (3H, c, CH ₃); 1.77–2.62 (6H, м, 3CH ₂); 5.40 (1H, м, =CH–); 5.86 (1H, c, =CH–); 10.66 (1H, уш. с, COOH)
6a	1.61 (3H, c, CH ₃); 1.94–2.98 (4H, м, 2CH ₂); 3.86–4.00 (1H, м, CH); 5.47 (1H, м, =CH–); 6.86 (1H, c, =CH–); 7.33–7.77 (15H, м, 3C ₆ H ₅); 12.90 (1H, уш. с, COOH)
6b	1.65 (3H, c, CH ₃); 1.96–2.74 (4H, м, 2CH ₂); 3.42 (1H, м, CH); 5.52 (1H, м, =CH–); 7.02–8.37 (15H, м, 2C ₆ H ₅ , C ₆ H ₄ , =CH–); 12.68 (1H, уш. с, COOH)
6c	1.66 (3H, c, CH ₃); 2.01–2.78 (4H, м, 2CH ₂); 3.66 (1H, м, CH); 5.58 (1H, м, =CH–); 7.08–8.05 (15H, м, 2C ₆ H ₅ , C ₆ H ₄ , =CH–); 13.19 (1H, уш. с, COOH)
6d	1.68 (3H, c, CH ₃); 2.18–3.28 (4H, м, 2CH ₂); 3.70 (1H, м, CH); 5.54 (1H, м, =CH–); 6.02–8.23 (15H, м, 2C ₆ H ₅ , C ₆ H ₄ , =CH–); 12.97 (1H, уш. с, COOH)
6e	1.74 (3H, c, CH ₃); 2.00–3.14 (4H, м, 2CH ₂); 3.92 (1H, м, CH); 5.66 (1H, м, =CH–); 7.22–8.29 (15H, м, 2C ₆ H ₅ , C ₆ H ₄ , =CH–); 13.33 (1H, уш. с, COOH)
6f	1.62 (3H, c, CH ₃); 1.95–2.62 (6H, м, 3CH ₂); 5.33 (1H, м, =CH–); 6.48 (1H, c, =CH–); 7.26–7.71 (10H, м, 2C ₆ H ₅); 10.70 (1H, уш. с, COOH)
7a	1.73 (3H, c, CH ₃); 2.15 (3H, c, CH ₃); 2.33 (3H, c, CH ₃); 2.14–3.04 (4H, м, 2CH ₂); 3.57 (1H, м, CH); 4.13 (1H, м, CH); 5.51 (1H, м, =CH–); 5.91 (1H, c, =CH–); 6.88–7.17 (5H, м, C ₆ H ₅)
7b	1.75 (3H, c, CH ₃); 2.13 (3H, c, CH ₃); 2.37 (3H, c, CH ₃); 2.13–2.91 (4H, м, 2CH ₂); 3.62 (1H, м, CH); 4.16 (1H, м, CH); 5.53 (1H, м, =CH–); 5.95 (1H, c, =CH–); 6.84–7.29 (4H, м, C ₆ H ₄)
7c	1.73 (3H, c, CH ₃); 2.11 (3H, c, CH ₃); 2.33 (3H, c, CH ₃); 2.11–2.84 (4H, м, 2CH ₂); 3.64 (1H, м, CH); 4.15 (1H, м, CH); 5.51 (1H, м, =CH–); 5.96 (1H, c, =CH–); 6.82 (2H, м, C ₆ H ₄); 7.17 (2H, м, C ₆ H ₄)
7d	1.69 (3H, c, CH ₃); 2.15 (3H, c, CH ₃); 2.33 (3H, c, CH ₃); 2.07–2.84 (4H, м, 2CH ₂); 3.61 (1H, м, CH); 4.10 (1H, м, CH); 5.50 (1H, м, =CH–); 5.90 (1H, c, =CH–); 6.80 (2H, м, C ₆ H ₄); 7.38 (2H, м, C ₆ H ₄)
7e	1.73 (3H, c, CH ₃); 2.15 (3H, c, CH ₃); 2.33 (3H, c, CH ₃); 2.20–2.88 (4H, м, 2CH ₂); 3.73 (1H, м, CH); 4.22 (1H, м, CH); 5.53 (1H, м, =CH–); 5.93 (1H, c, =CH–); 7.15 (2H, м, C ₆ H ₄); 8.04 (2H, м, C ₆ H ₄)

Препаративный метод синтеза производных пиразола **7a–e** из гидразидов **2a–e** и 1,3-дикетонатов имеет значение при использовании гидразидов **2a–e** и ацетилацетона **3**. Пиразолы **7a–e** получены с хорошими выходами (51–83%) кипячением компонентов в этанольном растворе без катализатора.

Гидразиды **2a–e** с дибензоилметаном **4** при комнатной температуре не реагируют, а при кипячении в этаноле в присутствии катализатора или без него кроме пиразолов наблюдается образование еще нескольких продуктов.

Из изложенного выше следует, что, как и предполагалось, ацетилацетон в реакциях с гидразидами **1** и **2** более реакционноспособен, нежели дибензоилметан. Из данных экспериментов следует, что склонность гидразидов к образованию пиразольного цикла в реакциях с 1,3-дикетонами можно расположить в следующий ряд: **1f** > **1b–d** > **1a** > **1e**.

Пиразолы **5a–f** и **6a–f** стабильны при повышенных температурах. Это подтверждает попытка превращения их в соответствующие декарбоксилированные пиразолы, проведенная на примере соединения **5d**. Даже после 3-часового выдерживания при температуре плавления **5d** декарбоксилируется лишь частично (хроматографический контроль в системе растворителей А).

Состав синтезированных соединений подтвержден результатами элементного анализа, а строение – данными спектров ЯМР ^1H , в которых резонансные сигналы протонов всех структурных фрагментов молекул наблюдаются в характерных для них областях.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H сняты в растворах CDCl_3 и DMCO-d_6 на приборе Bruker WH-90/DS (90 МГц), внутренний стандарт ТМС. Индивидуальность полученных соединений проверяли методом ТСХ на пластинках Silufol в системе растворителей хлороформ–метанол–ледяная уксусная кислота, 90 : 1 : 1 (А).

Характеристики и данные спектров ЯМР ^1H синтезированных соединений представлены в табл. 1 и 2.

1-(1-Карбокси-2-R-4-метилциклогекс-4-енил)карбонил-3,5-диметилпиразолы (5a–f). К раствору 0.002 моль гидразидов **1a–f** в 10 мл этанола добавляют 0.0025 моль ацетилацетона **3** и 3 капли оксихлорида фосфора (реакция с **1f** протекает без катализатора). Перемешивают при комнатной температуре: **1a** – 2.5 ч, **1b** – 1 ч, **1c,d** – 2 ч, **1e** – 6 ч, **1f** – 0.6 ч. Растворы упаривают до половины объема и добавляют равный объем воды. Осадок отфильтровывают. Соединение **5f** хроматографически однородно. Соединения **5a–c** и **5e** перекристаллизовывают из смеси этанол–вода, 1 : 1, **5d** – из смеси этилацетат–гексан, 1 : 1.

1-(1-Карбокси-2-R-4-метилциклогекс-4-енил)карбонил-3,5-дифенилпиразолы (6a–f). К раствору 0.002 моль гидразидов **1a–f** в 10 мл этанола добавляют 0.0025 моль дибензоилметана **4**, 5 капель оксихлорида фосфора (реакция с **1f** протекает без катализатора) и кипятят: **6a** – 1.5 ч, **6b–d** – 1 ч, **6e** – 4 ч, **6f** – 3 ч. Фильтруют, осадок на фильтре промывают этанолом. Соединения **6a–f** хроматографически однородны без перекристаллизации.

1-Карбокси-4-метил-4-циклогексен-1-карбогидразон дибензоилметана (8). Раствор 0.002 моль гидразида **1f** и эквимолярного количества дибензоилметана **4** в 10 мл этанола перемешивают 2 ч при комнатной температуре. Этанол отгоняют, добавляют 12 мл воды, оставляют на 3 ч, фильтруют. Выход 0.31 г (53%). Т. пл. 195–196 °С (из смеси этанол–вода, 1 : 1). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.56 (3H, с, CH_3); 1.83–2.46 (6H, м, 3CH_2); 2.95–3.52 (2H, м, CH_2); 5.15 (1H, уш. с, NH); 5.24 (1H, уш. с, =CH); 6.70–7.52 (10H, м, $2\text{C}_6\text{H}_5$); 10.10 (1H, уш. с, COOH).

1-(2-R-4-Метилциклогекс-4-енил)карбонил-3,5-диметилпиразолы (7a–e). К раствору 0.002 моль гидразидов **2a–e** в 7 мл этанола добавляют 0.0025 моль ацетилацетона **3** и кипятят 2 ч (**2e** – 3 ч). Упаривают до половины объема, добавляют равный объем воды, фильтруют. Перекристаллизовывают из метанола, соединение **7e** – из смеси метанол–вода, 2 : 1.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Д. Р. Зицане, И. Т. Равиня, И. А. Рийкуре, З. Ф. Тетере, Э. Ю. Гудринице, У. О. Калей, *ЖОРХ*, **36**, 521 (2000).
2. Д. Р. Зицане, З. Ф. Тетере, И. А. Рийкуре, М. В. Петрова, Э. Ю. Гудринице, У. О. Калей, *ХГС*, 903 (2000).
3. *Гетероциклические соединения*, под ред. Р. Эльдерфилда, Изд-во иностр. лит., Москва, 1961, **5**, 43.
4. R. Auwers, K. Dietrich, *J. prakt. Chem.*, **139**, 65 (1934).
5. R. Auwers, E. Cauer, *J. prakt. Chem.*, **126**, 146 (1930).

*Рижский технический университет,
Рига LV-1048, Латвия
e-mail: gudr@krt.rtu.lv*

Поступило в редакцию 30.04.2001

^a*Фирма "БАПЕКС",
Рига LV-1046, Латвия*