

Д. Р. Зицане, З. Ф. Тетере, И. А. Рийкуре, М. В. Петрова,
Э. Ю. Гудринице, У. О. Калей^а

ЭКЗОТИЧЕСКИЕ АМИНОКИСЛОТЫ

5*. СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ 3,5-ДИОКСОПИРАЗОЛИДИНА

Моногидразиды 2-*R*-4-метил-4-циклогексен-1,1-дикарбоновых кислот в реакции с ангидридом трифторуксусной кислоты дают 4-замещенные 3,5-диоксопиразолидины, с трихлоридом фосфора — 4-(2-*R*-4-метил-5-хлорциклогексан)-3,5-диоксопиразолидины, а с уксусным ангидридом — 4-(2-*R*-4-метил-4-циклогексен)-3,5-диацетоксипиразолы.

Ключевые слова: 3,5-диоксопиразолидины, малоновая кислота, моногидразиды 2-*R*-4-метил-4-циклогексен-1,1-дикарбоновых кислот.

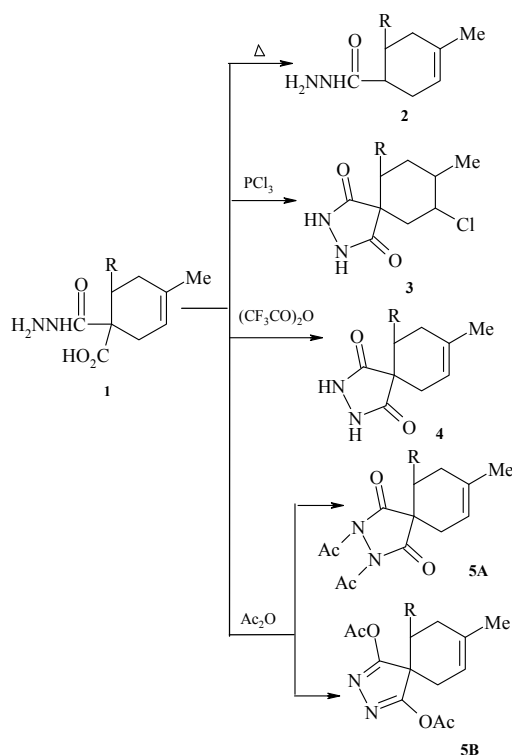
Продолжая исследования в области моногидразидов 2-*R*-4-метил-4-циклогексен-1,1-дикарбоновых кислот (**1a–e**) [2], мы более подробно изучили возможности синтеза на их основе производных пиразолидина. При циклизации гидразидов **1a–e** можно было ожидать образование производных 3,5-диоксопиразолидина, многие из которых проявляют биологическую активность и нашли применение в медицине [3, 4].

Моногидразиды малоновой и замещенных малоновых кислот устойчивы к внутримолекулярному ацилированию [5]. Это свойство мы наблюдали и для гидразидов **1a–e**. При нагревании их до температуры плавления вместо ожидаемых 3,5-диоксопиразолидинов мы получили только продукты декарбоксилирования **2a–e**, аналогичные синтезированным нами ранее [2] из ацетилциклогексенкарбоновых кислот и гидразингидрата.

Однако при нагревании с трихлоридом фосфора гидразиды **1a–e**, аналогично отмеченному в работе [5], для производных малоновой и замещенных малоновых кислот дают производные 3,5-диоксопиразолидина. Отметим, что кроме реакции внутримолекулярного ацилирования протекает также присоединение хлористого водорода с образованием соединений **3a–e**. В спектрах ЯМР ¹H соединений **3a–e** отсутствуют сигналы протонов =CH в интервале 5.37–5.46 м. д., характерные для соединений **4, 5**, а вместо них в диапазоне 1.70–2.50 м. д. появляются два дополнительных мультиплета общей интегральной интенсивности 2H. Резонансное поглощение большинства протонов шестичленного цикла соединений **3–5** из-за малых различий химических сдвигов и большого количества КССВ регистрируется в указанном интервале в виде широкого плохо разрешенного мультиплета.

Заменив в реакции циклизации трихлорид фосфора на ангидрид трифторуксусной кислоты, нам удалось получить 4-циклогексен-3,5-диоксопиразолидины **4a–e** с выходами 65–77 %. Аналогичная реакция с уксусным ангидридом привела к ацетилированным продуктам. Теоретически возможно

* Сообщение 4 см. [1].



1—5 a R = Ph; b C₆H₄F-*p*; c C₆H₄Cl-*p*; d C₆H₄Br-*p*; e C₆H₄NO₂-*p*

образование как N- (**5A**), так O-ацетилпроизводных (**5B**). Данные спектров ЯМР ¹H не противоречат ни одной из структур **5A** и **5B**; не отличается и элементный состав полученных соединений. Литературные данные о результатах ацилирования производных 3,5-диоксопиразолидинов противоречивы [6–8]. Выбор в пользу O-ацилзамещенных **5B** сделан нами на основании данных ИК спектров, в которых наблюдаются высокие частоты поглощения карбонильных групп в области 1720–1763 см⁻¹ и исчезают полосы поглощения карбонильных групп амидов в интервале 1648–1683 см⁻¹.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ¹H получены на приборе Bruker WH-90/DS (90 МГц), растворители CDCl₃ и DMSO-d₆, внутренний стандарт ГМДС. ИК спектры зарегистрированы на приборе Specord-75 для суспензий в вазелиновом масле и гексахлорбутадиене. Индивидуальность полученных соединений проверяли методом тонкослойной хроматографии на пластинках Silufol в системе растворителей хлороформ—метанол—ледяная уксусная кислота, 9 : 1 : 1 для **4a,d**, **5b,d** и 85 : 10 : 5 для **3a–e**, **4b,c,e**, **5a,c,e**. Характеристики синтезированных соединений представлены в табл. 1 и 2.

Моногидразиды 2-R-4-метил-4-циклогексен-1,1-дикарбоновых кислот (**1a,c–e**) получены нами ранее [2]. Гидразид **1b** синтезирован аналогично с выходом 70%. Т. пл. 167–170°C (из смеси этанол—вода, 2 : 1).

Характеристики синтезированных соединений 3—5

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %				Т. пл., °С	Выход, %
		С	Н	N	галоген		
3a	C ₁₅ H ₁₇ ClN ₂ O ₂	<u>61.71</u>	<u>5.87</u>	<u>9.52</u>	<u>12.21</u>	198—200	60
		61.54	5.85	9.57	12.11		
3b	C ₁₅ H ₁₆ ClFN ₂ O ₂	<u>57.84</u>	<u>5.26</u>	<u>9.07</u>		210—212	62
		57.98	5.19	9.01			
3c	C ₁₅ H ₁₆ Cl ₂ N ₂ O ₂	<u>54.85</u>	<u>4.31</u>	<u>8.20</u>	<u>22.01</u>	212—213	73
		55.06	4.93	8.56	21.67		
3d	C ₁₅ H ₁₆ BrClN ₂ O ₂	<u>48.52</u>	<u>4.41</u>	<u>7.52</u>		218—220	70
		48.47	4.34	7.54			
3e	C ₁₅ H ₁₆ ClN ₃ O ₄	<u>53.42</u>	<u>4.81</u>	<u>12.56</u>	<u>10.83</u>	193—195	74
		53.34	4.77	12.44	10.50		
4a	C ₁₅ H ₁₆ N ₂ O ₂	<u>70.52</u>	<u>6.51</u>	<u>11.02</u>		202—204	65
		70.29	6.29	10.93			
4b	C ₁₅ H ₁₅ FN ₂ O ₂	<u>66.91</u>	<u>5.82</u>	<u>10.41</u>		215—217	60
		65.68	5.51	10.20			
4c	C ₁₅ H ₁₅ ClN ₂ O ₂	<u>62.02</u>	<u>5.31</u>	<u>9.81</u>	<u>12.05</u>	200—202	67
		61.97	5.20	9.63	12.19		
4d	C ₁₅ H ₁₅ BrN ₂ O ₂	<u>54.00</u>	<u>4.63</u>	<u>8.52</u>	<u>23.51</u>	247—248	68
		53.75	4.50	8.36	23.84		
4e	C ₁₅ H ₁₅ N ₃ O ₄	<u>59.53</u>	<u>5.05</u>	<u>13.63</u>		241—242	77
		59.79	5.02	13.95			
5a	C ₁₉ H ₂₀ N ₂ O ₄	<u>68.12</u>	<u>6.02</u>	<u>8.41</u>		157—158	70
		67.05	5.92	8.23			
5b	C ₁₉ H ₁₉ FN ₂ O ₄	<u>64.01</u>	<u>5.51</u>	<u>8.02</u>		182—184	72
		63.88	5.37	7.82			
5c	C ₁₉ H ₁₉ ClN ₂ O ₄	<u>61.01</u>	<u>5.32</u>	<u>7.61</u>	<u>8.85</u>	195—196	75
		60.88	5.11	7.47	9.45		
5d	C ₁₉ H ₁₉ BrN ₂ O ₄	<u>54.10</u>	<u>4.38</u>	<u>6.73</u>	<u>19.01</u>	190—192	87
		54.42	4.56	6.68	18.86		
5e	C ₁₉ H ₁₉ N ₃ O ₆	<u>59.00</u>	<u>5.03</u>	<u>11.02</u>		172—173	75
		59.22	4.97	10.90			

Гидразиды 2-R-4-метил-4-циклогексенкарбоновых кислот (2a—e). Нагревают 0.05 моль гидразидов **1a—e** на масляной бане до плавления. Охлаждают, добавляют воду, фильтруют, перекристаллизовывают из смеси этанол—вода, 1 : 1. Выходы: 70% (**2a**), 72% (**2b**), 68% (**2c**), 74% (**2d**), 64% (**2e**). Температуры плавления и спектры ЯМР ¹H гидразидов **2a,c—e** соответствуют данным для гидразидов, полученных нами в [2]. Т. пл. **2b** 152—154 °С.

4-(2-R-4-Метил-4-хлорциклогексан)-3,5-диоксопиразолидины (3a—e). Смесь 0.004 моль гидразидов (**1a—e**) и 0.012 моль трихлорида фосфора нагревают на водяной бане 1 ч. Охлаждают, добавляют воду. Экстрагируют этилацетатом. Экстракт промывают водой до нейтральной реакции, отгоняют растворитель. Остаток перекристаллизовывают из смеси этанол—вода, 1 : 1; **3a** — из смеси метанол—вода, 1 : 1.

4-(2-R-4-Метил-4-циклогексен)-3,5-диоксопиразолы (4a—e). Кипятят 1.5 ч 0.05 моль гидразидов **1a—e** в 12 мл ангидрида трифторуксусной кислоты. Охлаждают, выливают на лед. Фильтруют, промывают водой до нейтральной реакции и перекристаллизовывают соединения **4a,b** из смеси этанол—вода, 1 : 1, **4c,e** — метанол—вода; **4d** — ацетонитрил—вода, 1 : 1.

3,5-Диацетоксиды 4-(2-R-4-метил-4-циклогексен)пиразолы (5Ba—e). Кипятят 1 ч 0.05 моль гидразидов **1a—e** в 10 мл уксусного ангидрида. Охлаждают и выливают на лед. Фильтруют и перекристаллизовывают соединения **5a,d** из смеси ацетонитрил—вода, 2 : 1; **5b,c** — ацетонитрил—вода, 1 : 1; **5e** — метанол—вода, 2 : 1.

Спектральные характеристики синтезированных соединений 3—5

Соединение	ИК спектр, см ⁻¹		Спектры ЯМР ¹ H, δ, м.д. (КССВ, J, Гц)
	C=O	NH	
3a	1662—1674	2931—3100	1.73 (3H, c, CH ₃); 1.80—2.02 (3H, м, CH ₂ , CH); 2.27 (2H, центр м, CH ₂ , CH); 2.80 (1H, т, J = 13, CH ₂); 3.56 (1H, д, д, J = 13, J = 3, CH); 7.22 (5H, центр м, C ₆ H ₅); 9.40 (2H, уш. с, 2NH)
3b	1648—1664	2860—3150	1.71 (3H, c, CH ₃); 1.78—1.98 (3H, м, CH ₂ , CH); 2.25 (2H, центр м, CH ₂ , CH); 2.75 (1H, т, J = 13, CH ₂); 3.45 (1H, д, д, J = 13, J = 3, CH); 7.02 (4H, центр м, C ₆ H ₄); 10.04 (2H, уш. с, NH)
3c	1650—1680	2948—3050	1.76 (3H, c, CH ₃); 1.78—2.0 (3H, м, CH ₂ , CH); 2.4 (2H, центр м, CH ₂ , CH); 2.87 (1H, т, J = 13, CH ₂); 3.56 (1H, д, д, J = 13, J = 3, CH); 7.22 (4H, центр м, C ₆ H ₄); 9.89 (2H, уш. с, NH)
3d	1650—1660	2856, 2932	1.69 (3H, c, CH ₃); 1.81—1.98 (3H, м, CH ₂ , CH); 2.33 (2H, центр м, CH ₂ , CH); 2.73 (1H, т, J = 13, CH ₂); 3.56 (1H, д, д, J = 13, J = 3, CH); 6.98 (4H, м, C ₆ H ₄); 9.73 (2H, уш. с, NH)
3e	1662—1681	2950—3050	1.65 (3H, c, CH ₃); 1.70—1.76 (3H, м, CH ₂ , CH); 2.31 (2H, центр м, CH ₂ , CH); 2.84 (1H, т, J = 13, CH ₂); 3.28 (3H, c, CH ₃); 3.72 (1H, д, д, J = 13, J = 3, CH); 7.37 (2H, м, J = 8, C ₆ H ₄); 8.1 (2H, м, J = 8, C ₆ H ₄); 9.68 (2H, уш. с, NH)
4a	1666—1683	3010—3188	1.73 (3H, c, CH ₃); 1.98—2.98 (4H, м, 2CH ₂); 3.25 (1H, д, д, J = 12, J = 5.5, =CH—); 5.42 (1H, м, =CH—); 7.24 (5H, центр м, C ₆ H ₅); 8.70 (2H, уш.с, 2NH)
4b	1650—1665	2900—3163	1.72 (3H, c, CH ₃); 2.04—2.99 (4H, м, 2CH ₂); 3.17 (1H, д, д, J = 12, J = 5, =CH—); 5.37 (1H, м, =CH—); 6.90—7.2 (4H, м, C ₆ H ₄)
4c	1650—1673	2950—3150	1.66 (3H, c, CH ₃); 2.01—3.03 (4H, м, 2CH ₂); 3.21 (1H, д, д, J = 12, J = 5, =CH—); 5.42 (1H, м, =CH—); 6.66 (2H, уш. с, 2NH); 7.22 (4H, центр м, C ₆ H ₄)
4d	1660—1680	2972—2997	1.66 (3H, c, CH ₃); 1.87—2.90 (4H, м, 2CH ₂); 3.11 (1H, д, д, J = 12, J = 5, =CH—); 5.37 (1H, м, =CH—); 7.11 (2H, м, J = 8, C ₆ H ₄); 7.55 (2H, м, J = 8, C ₆ H ₄); 10.26 (2H, уш. с, 2NH)
4e	1665—1678	2825—3072	1.77 (3H, c, CH ₃); 1.96—3.11 (4H, м, 2CH ₂); 3.33 (1H, д, д, J = 12, J = 5, =CH—); 5.46 (1H, м, =CH—); 7.4 (2H, м, J = 8, C ₆ H ₄); 8.06 (2H, м, J = 8, C ₆ H ₄); 9.51 (2H, уш. с, 2NH)
5a	1730, 1763		1.76 (3H, c, CH ₃); 2.13 (3H, c, CH ₃); 2.07—3.05 (4H, м, 2CH ₂); 3.29 (1H, д, д, J = 12, J = 6, =CH—); 5.44 (1H, м, =CH—); 7.18 (5H, центр м, C ₆ H ₅)
5b	1726, 1752		1.81 (3H, c, CH ₃); 2.1—3.01 (4H, м, 2CH ₂); 2.2 (3H, c, CH ₃); 2.56 (3H, c, CH ₃); 3.31 (1H, д, д, J = 12, J = 5.5, =CH—); 5.41 (1H, м, =CH—); 6.82—7.3 (4H, м, C ₆ H ₄)
5c	1724, 1751		1.76 (3H, c, CH ₃); 2.1—2.98 (4H, м, 2CH ₂); 2.22 (3H, c, CH ₃); 2.41 (3H, c, CH ₃); 3.34 (1H, д, д, J = 12, J = 5, =CH—); 5.44 (1H, м, =CH—); 7.04 (4H, центр м, C ₆ H ₄)
5d	1725, 1748		1.77 (3H, c, CH ₃); 2.08—2.98 (4H, м, 2CH ₂); 2.17 (3H, c, CH ₃); 2.51 (3H, c, CH ₃); 3.33 (1H, д, д, J = 12, J = 5.5, =CH—); 5.4 (1H, м, =CH—); 6.95 (2H, м, J = 8, C ₆ H ₄); 7.48 (2H, м, J = 8, C ₆ H ₄)
5e	1730, 1750		1.76 (3H, уш. с, CH ₃); 2.09—3.07 (4H, м, 2CH ₂); 2.2 (3H, c, CH ₃); 2.42 (3H, c, CH ₃); 5.41 (1H, м, =CH—); 7.12 (2H, м, J = 8, C ₆ H ₄); 6.95 (2H, м, J = 8, C ₆ H ₄); 8.1 (2H, м, J = 8, C ₆ H ₄)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Д. Р. Зицане, И. Т. Равиня, З. Ф. Тетере, И. А. Рийкуре. Э. Ю. Гудринице, У. О. Калей, *XTC*, № 6, 857 (2000).
2. Д. Р. Зицане, И. Т. Равиня, И. А. Рийкуре. З. Ф. Тетере, Э. Ю. Гудринице, У. О. Калей, *ЖОРХ*, в печати.
3. J. Büchi, J. Ammann, R. Lieberheer, E. Eichenberger, *Helv. chim. acta*, **36**, N 10-11, 75 (1953).
4. Martin Negwer, *Organisch-chemische Arzneimittel und ihre Synonyma*, Akademie-Verlag, Berlin, 1961.
5. A. Michaelis, K. Schenk, *Ber.*, **40**, 3568 (1907).
6. Th. Asher, *Ber.*, **30**, 1018 (1897).
7. A. Michaelis, K. Schenk, *Ber.*, **41**, 3565 (1908).
8. M. Conrad, A. Zart, *Ber.*, **39**, 2282 (1906).

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

Поступило в редакцию 11.02.2000

^a*Фирма «БАПЕКС»,
Рига LV-1048, Латвия*
