

З. Тетере, И. Равиня, И. Рийкуре, Д. Зицане\*

**РЕАКЦИИ МЕТОКСИБЕНЗИЛИДЕНПРОИЗВОДНЫХ  
2,2-ДИМЕТИЛ-1,3-ДИОКСАН-4,6-ДИОНА И ИХ НАСЫЩЕННЫХ  
АНАЛОГОВ С НЕКОТОРЫМИ НУКЛЕОФИЛЬНЫМИ РЕАГЕНТАМИ**

Проведены реакции метоксибензилиденпроизводных 2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-диона и их насыщенных аналогов с гидроксидом калия в метаноле, аммиаком и гидразингидратом. Получены и охарактеризованы 1,2-бис(метоксибензилиден)-гидразины, амиды и гидразиды метоксибензилиденмалоновой кислоты, пригодные в качестве строительных блоков для синтеза различных структур на их основе.

**Ключевые слова:** амиды, бензилиденпроизводные, гидразиды, 2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-дион, метоксибензальдегиды.

Метоксифенильный заместитель является структурным фрагментом большого числа фармацевтических препаратов, среди которых наиболее известны лекарственные вещества со стимулирующим действием на сердечно-сосудистую систему [1, 2] и нейротропным действием [3].

В качестве исходных веществ для синтеза новых, в литературе неизвестных соединений, содержащих упомянутый фрагмент, мы выбрали метоксибензилиденпроизводные 2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-диона **3** и их насыщенные аналоги **4**. Соединения **3** являются продуктами конденсации метоксизамещённых бензальдегидов **1** с 2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-дионом (изопропилиденмалонат, кислота Мелдрума) (**2**).

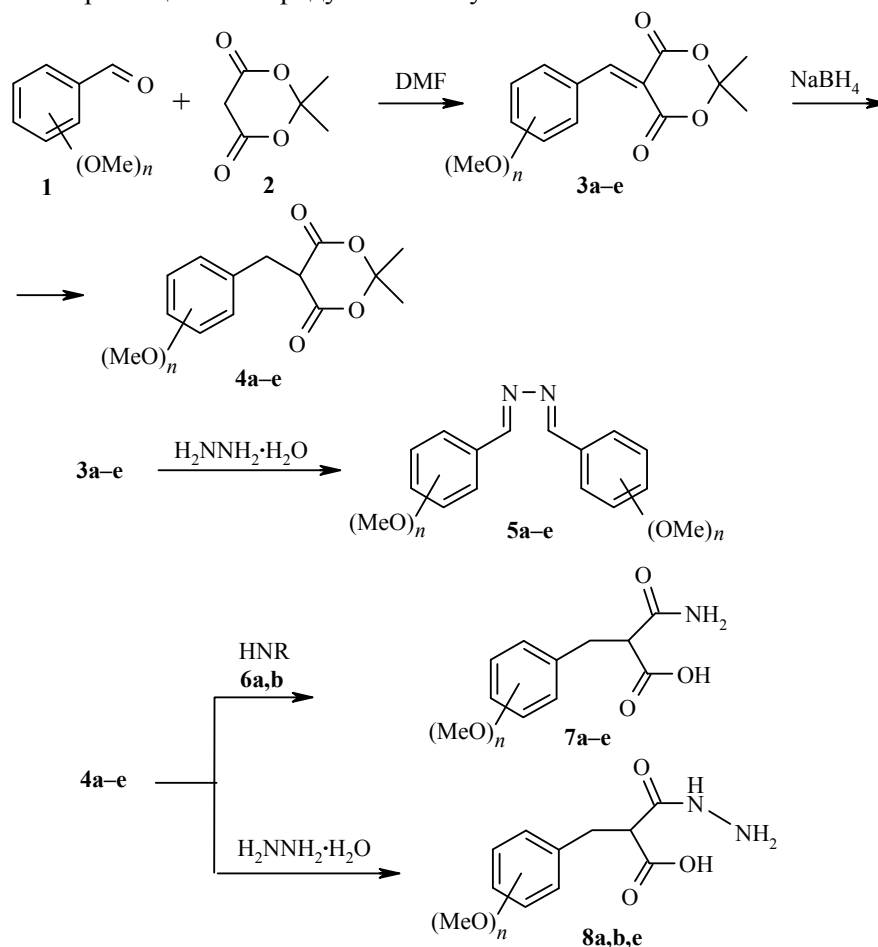
Методы получения 2,5- (**3a**), 2,4- (**3b**), 2,4,5- (**3e**) метоксибензилиденпроизводных известны в литературе [4], а 2,3,4- (**3c**) и 3,4,5- (**3d**) метоксипроизводные получали по аналогичной методике.

Гидрирование соединений **3** проводили боргидридом натрия в метаноле при комнатной температуре.

Учитывая факт, что 1,3-диоксанный цикл в изопропилиденмалонатах в реакциях с нуклеофильными реагентами легко подтверждается разрушению с раскрытием цикла [5–7], мы провели реакции соединений **3** и **4** с гидроксидом калия в метаноле, аммиаком (доноры аммиака: гидроксид аммония и гексаметилдисилазан) и гидразингидратом.

Эксперименты показали, что при реакции с гидроксидом калия, даже после кипячения в течение 15 ч реакционных компонентов в метаноле, выделены исходные соединения **3** и **4** без изменений. Исходные соединения **3** выделены также при реакции метоксибензилиденпроизводных с аммиаком. Насыщенные соединения **4** реагируют как с водным раствором аммиака **6a**, так и гексаметилдисилазаном **6b**. При этом наилучшие выходы получены с гексаметилдисилазаном **6b**, а при реакции с гидроксидом

аммония кроме целевых продуктов **7** получено несколько побочных.



**3-8 a** 2,5-OMe, **b** 2,4-OMe; **3-7 c** 2,3,4-OMe, **d** 3,4,5-OMe; **3-8 e** 2,4,5-OMe;  
**3-8 a,b** *n* = 2; **e** *n* = 3, **3-7 c,d** *n* = 3; **6 a** R = H, **b** R = Me<sub>3</sub>Si.

С гидразингидратом соединения **3** и **4** образуют различные продукты. Ненасыщенные соединения **3** с гидразингидратом образуют производные бис-бензильденгидразинов **5**. Можно предполагать, что из-за донорного эффекта метоксигрупп, расположенных в бензольном кольце, реакция протекает по механизму ретро-аза-Кляйзена.

Насыщенные соединения **4a,b** и **4e** с гидразингидратом в аналогичных условиях образуют соответствующие метоксифенил-2-гидразинокарбонилпропионовые кислоты **8a,b** и **8e**, а соединения **4c** и **4d** в этих условиях не реагируют.

Все полученные соединения представляют интерес не только как потенциально биологически активные вещества, но и как реакционно активные строительные блоки для создания различных более сложных структур на их базе.

Состав синтезированных соединений подтвержден результатами элементного анализа, а строение – данными спектров ЯМР <sup>1</sup>H, в которых сигналы протонов всех фрагментов молекул резонируют в характерных

для них областях.

Т а б л и ц а 1

Характеристики синтезированных соединений 4a-e, 5a-e, 7a-e, 8a,b,e

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °С	Выход, %
		С	Н	N		
<b>4a</b>	C <sub>15</sub> H <sub>18</sub> O <sub>6</sub>	<u>61.13</u>	<u>6.09</u>	–	99–100	92
		61.22	6.16			
<b>4b</b>	C <sub>15</sub> H <sub>18</sub> O <sub>6</sub>	<u>61.41</u>	<u>6.18</u>	–	113–115	85
		61.22	6.16			
<b>4c</b>	C <sub>16</sub> H <sub>20</sub> O <sub>7</sub>	<u>59.23</u>	<u>6.15</u>	–	89–90	78
		59.25	6.22			
<b>4d</b>	C <sub>16</sub> H <sub>20</sub> O <sub>7</sub>	<u>59.28</u>	<u>6.40</u>	–	106–108	90
		59.25	6.22			
<b>4e</b>	C <sub>16</sub> H <sub>20</sub> O <sub>7</sub>	<u>59.35</u>	<u>6.18</u>	–	128–130	85
		59.25	6.22			
<b>5a</b>	C <sub>18</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	<u>65.79</u>	<u>6.09</u>	<u>8.50</u>	163–165	43
		65.84	6.14	8.53		
<b>5b</b>	C <sub>18</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	<u>65.44</u>	<u>6.10</u>	<u>8.55</u>	237–238	50
		65.84	6.14	8.53		
<b>5c</b>	C <sub>20</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub>	<u>61.58</u>	<u>6.27</u>	<u>7.22</u>	210–212	48
		61.84	6.23	7.21		
<b>5d</b>	C <sub>20</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub>	<u>61.62</u>	<u>6.27</u>	<u>7.24</u>	194–195	44
		61.84	6.23	7.21		
<b>5e</b>	C <sub>20</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub>	<u>61.80</u>	<u>6.20</u>	<u>7.20</u>	222–224	46
		61.84	6.23	7.21		
<b>7a</b>	C <sub>12</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>5</sub>	<u>56.87</u>	<u>5.89</u>	<u>5.31</u>	150–151	89
		56.91	5.97	5.53		
<b>7b</b>	C <sub>12</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>5</sub>	<u>56.87</u>	<u>5.91</u>	<u>5.43</u>	170–171	61
		56.91	5.97	5.53		
<b>7c</b>	C <sub>13</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>6</sub>	<u>55.15</u>	<u>6.12</u>	<u>5.16</u>	123–125	64
		55.12	6.01	4.94		
<b>7d</b>	C <sub>13</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>6</sub>	<u>54.62</u>	<u>5.97</u>	<u>5.14</u>	158–160	65
		55.12	6.01	4.94		
<b>7e</b>	C <sub>13</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>6</sub>	<u>55.23</u>	<u>6.02</u>	<u>4.83</u>	167–168	72
		55.12	6.05	4.94		
<b>8a</b>	C <sub>12</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	<u>53.69</u>	<u>5.94</u>	<u>10.25</u>	154–156	93
		53.73	6.01	10.44		
<b>8b</b>	C <sub>12</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	<u>53.43</u>	<u>5.89</u>	<u>10.44</u>	156–158	86
		53.73	6.01	10.44		
<b>8e</b>	C <sub>13</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub>	<u>52.02</u>	<u>5.96</u>	<u>9.26</u>	158–160	83
		52.34	6.08	9.39		

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР <sup>1</sup>H получены на приборе Bruker 300 (300 МГц) в CDCl<sub>3</sub> (соединения **4a–e**, **5a–e**) и DMSO-d<sub>6</sub> (соединения **7a–e**, **8a,b,e**), внутренний стандарт ТМС.

Индивидуальность синтезированных соединений проверяли с помощью ТСХ на пластинках Merck Silica gel 60 F<sub>254</sub> в системе растворителей хлороформ–метанол–ледяная уксусная кислота, 95: 5: 3 (для **4a–e**, **7a–e**, **8a,b,e**), этилацетат–

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  синтезированных соединений **4а–е**, **5а–е**, **7а–е**, **8а,б,е**

Соединение	Химические сдвиги, $\delta$ , м. д. (КССВ, $J$ , Гц)
<b>4а</b>	1.75 (3H, с, CH <sub>3</sub> ); 1.79 (3H, с, CH <sub>3</sub> ); 3.38 (2H, д, $J = 5.84$ , CH <sub>2</sub> ); 3.78 (6H, д, $J = 3.39$ , 2OCH <sub>3</sub> ); 4.05 (1H, т, $J = 5.84$ , CH); 6.80 (2H, с, аром.); 7.28 (1H, с, аром.)
<b>4б</b>	1.71 (3H, с, CH <sub>3</sub> ); 1.76 (3H, с, CH <sub>3</sub> ); 3.33 (2H, д, $J = 5.86$ , CH <sub>2</sub> ); 3.81 (6H, д, $J = 3.52$ , 2OCH <sub>3</sub> ); 3.94 (1H, т, $J = 5.86$ , CH); 6.52 (2H, с, аром.); 7.25 (1H, с, аром.)
<b>4с</b>	1.73 (3H, с, CH <sub>3</sub> ); 1.78 (3H, с, CH <sub>3</sub> ); 3.34 (2H, д, $J = 5.47$ , CH <sub>2</sub> ); 3.84 (9H, д, $J = 6.4$ , 3OCH <sub>3</sub> ); 3.98 (1H, т, $J = 5.47$ , CH); 6.61 (1H, с, аром.); 7.03 (1H, с, аром.)
<b>4д</b>	1.50 (3H, с, CH <sub>3</sub> ); 1.73 (3H, с, CH <sub>3</sub> ); 3.44 (2H, д, $J = 4.69$ , CH <sub>2</sub> ); 3.72 (1H, т, $J = 4.69$ , CH); 3.80 (3H, уш. с, OCH <sub>3</sub> ); 3.83 (6H, уш. с, 2OCH <sub>3</sub> ); 6.56 (2H, с, аром.)
<b>4е</b>	1.71 (3H, с, CH <sub>3</sub> ); 1.76 (3H, с, CH <sub>3</sub> ); 3.33 (2H, д, $J = 5.47$ , CH <sub>2</sub> ); 3.80 (3H, д, $J = 3.52$ , OCH <sub>3</sub> ); 3.85 (6H, т, $J = 5.81$ , 2OCH <sub>3</sub> ); 3.93 (1H, т, $J = 5.48$ , CH); 6.49 (1H, с, аром.); 6.92 (1H, с, аром.)
<b>5а</b>	3.87 (6H, с, 2OCH <sub>3</sub> ); 3.88 (6H, с, 2OCH <sub>3</sub> ); 6.91 (2H, д, $J = 9.0$ , аром.); 7.00 (2H, д, д, $J = 9.0$ , $J = 3.2$ , аром.); 7.68 (2H, д, $J = 3.2$ , аром.); 9.10 (2H, с, 2CH=)
<b>5б</b>	3.87 (12H, уш. с, 4 OCH <sub>3</sub> ); 6.46 (2H, д, $J = 2.3$ , аром.); 6.58 (2H, д, $J = 8.2$ , аром.); 8.10 (2H, уш. с, аром.); 9.06 (2H, с, 2CH=)
<b>5с</b>	3.89 (6H, уш. с, 2OCH <sub>3</sub> ); 3.93 (6H, с, 2OCH <sub>3</sub> ); 3.98 (6H, с, 2OCH <sub>3</sub> ); 6.77 (2H, д, $J = 8.9$ , аром.); 7.93 (2H, уш. с, аром.); 9.00 (2H, с, 2CH=)
<b>5д</b>	3.91 (6H, с, 2OCH <sub>3</sub> ); 3.94 (12H, с, 4OCH <sub>3</sub> ); 7.09 (4H, с, аром.); 8.57 (2H, с, 2CH=)
<b>5е</b>	3.88 (6H, с, 2OCH <sub>3</sub> ); 3.94 (6H, с, 2OCH <sub>3</sub> ); 3.95 (6H, с, 2OCH <sub>3</sub> ); 6.51 (4H, с, аром.); 9.04 (2H, с, 2CH=)
<b>7а</b>	2.87 (1H, д, д, $J = 14.01$ , $J = 8.6$ , CH); 2.97 (1H, д, д, $J = 14.01$ , $J = 6.2$ , CH); 3.48 (1H, д, д, $J = 8.6$ , $J = 6.2$ , CH); 3.66 (3H, с, OCH <sub>3</sub> ); 3.73 (3H, с, OCH <sub>3</sub> ); 6.67 (1H, д, $J = 3.1$ , аром.); 6.73 (1H, д, д, $J = 8.9$ , $J = 3.2$ , аром.); 6.84 (1H, с, NH); 6.86 (1H, д, $J = 8.9$ , аром.); 7.41 (1H, с, NH); 12.45 (1H, с, COOH)
<b>7б</b>	2.79 (1H, д, д, $J = 14.0$ , $J = 8.5$ , CH); 2.92 (1H, д, д, $J = 14.0$ , $J = 6.4$ , CH); 3.43 (1H, д, д, $J = 8.50$ , $J = 6.40$ , CH); 3.73 (3H, с, OCH <sub>3</sub> ); 3.76 (3H, с, OCH <sub>3</sub> ); 6.39 (1H, д, д, $J = 8.1$ , $J = 2.1$ , аром.); 6.49 (1H, д, аром.); 6.95 (1H, д, $J = 8.1$ , аром.); 6.96 (1H, уш. с, NH); 7.37 (1H, уш. с, NH); 12.4 (1H, уш. с, COOH)
<b>7с</b>	2.85 (1H, д, д, $J = 14.01$ , $J = 8.5$ , CH); 2.95 (1H, д, д, $J = 14.1$ , $J = 6.4$ , CH); 3.43 (1H, д, д, $J = 8.60$ , $J = 6.4$ , CH); 3.73 (3H, с, OCH <sub>3</sub> ); 3.79 (6H, с, 2OCH <sub>3</sub> ); 6.67 (1H, д, $J = 8.6$ , аром.); 6.81 (1H, д, $J = 8.6$ , аром.); 6.98 (1H, с, NH); 7.43 (1H, с, NH); 12.43 (1H, с, COOH)
<b>7д</b>	2.91 (1H, д, д, $J = 14.1$ , $J = 8.2$ , CH); 2.96 (1H, д, д, $J = 14.1$ , $J = 6.60$ , CH); 3.49 (1H, д, д, $J = 8.30$ , $J = 6.6$ , CH); 3.61 (3H, с, OCH <sub>3</sub> ); 3.73 (6H, с, 2OCH <sub>3</sub> ); 6.51 (2H, уш. с, аром.); 7.05 (1H, с, NH); 7.46 (1H, с, NH); 12.48 (1H, с, COOH)
<b>7е</b>	2.83 (1H, д, д, $J = 13.7$ , $J = 8.6$ , CH); 2.93 (1H, д, д, $J = 13.70$ , $J = 6.2$ , CH); 3.43 (1H, д, д, $J = 8.6$ , $J = 6.6$ , CH); 3.64 (3H, с, OCH <sub>3</sub> ); 3.75 (6H, с, 2OCH <sub>3</sub> ); 6.63 (1H, с, аром.); 6.71 (1H, с, аром.); 6.98 (1H, с, NH); 7.37 (1H, с, NH); 12.41 (1H, с, COOH)
<b>8а</b>	2.84 (1H, д, д, $J = 13.9$ , $J = 8.6$ , CH); 3.02 (1H, д, д, $J = 13.9$ , $J = 6.2$ , CH); 3.28–3.40 (2H, м, NH <sub>2</sub> ); 3.43 (1H, д, д, $J = 8.60$ , $J = 6.20$ , CH); 3.65 (3H, с, OCH <sub>3</sub> ); 3.72 (3H, с, OCH <sub>3</sub> ); 6.64 (1H, д, $J = 3.0$ , аром.); 6.71 (1H, д, $J = 3.0$ , аром.); 6.83 (1H, д, $J = 3.0$ , аром.); 6.86 (1H, уш. с, NH); 9.22 (1H, с, COOH)
<b>8б</b>	2.79 (1H, д, д, $J = 13.7$ , $J = 8.6$ , CH); 2.97 (1H, д, д, $J = 13.7$ , $J = 6.2$ , CH); 3.20–3.30 (2H, м, NH <sub>2</sub> ); 3.38 (1H, д, д, $J = 8.6$ , $J = 6.2$ , CH); 3.72 (3H, с, OCH <sub>3</sub> ); 3.76 (3H, с, OCH <sub>3</sub> ); 6.37 (1H, д, $J = 2.3$ , аром.); 6.39 (1H, д, $J = 2.3$ , аром.); 6.49 (1H, д, $J = 2.3$ , аром.); 6.93 (1H, с, NH); 9.1 (1H, уш. с, COOH)
<b>8е</b>	2.80 (1H, д, д, $J = 13.7$ , $J = 8.6$ , CH); 2.96 (1H, д, д, $J = 13.7$ , $J = 6.2$ , CH); 3.08–3.22 (2H, м, NH <sub>2</sub> ); 3.37 (1H, д, д, $J = 8.6$ , $J = 6.2$ , CH); 3.64 (3H, с, OCH <sub>3</sub> ); 3.75 (6H, с, 2OCH <sub>3</sub> ); 6.62 (1H, с, аром.); 6.66 (1H, с, аром.); 6.89 (1H, с, NH); 9.11

| (1H, с, COOH)

**2,2-Диметил-5-(2,3,4-триметокси)- (3с) и 2,2-диметил-5-(3,4,5-триметокси)-бензилиден-1,3-диоксан-4,6-дионы (3d)** получены с использованием методики [4].

**Соединение 3с.** Выход 89%, т. пл. 138–139 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. (J, Гц): 1.65 (6H, с, 2CH<sub>3</sub>); 5.35 (9H, с, 3OCH<sub>3</sub>); 6.49 (1H, с, аром.); 7.49 (1H, с, аром.); 8.62 (1H, с, =CH).

**Соединение 3d.** Выход 86%, т. пл. 114–115 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. (J, Гц): 1.65 (6H, с, 2CH<sub>3</sub>); 5.35 (9H, с, 3OCH<sub>3</sub>); 6.28 (1H, с, аром.); 6.55 (1H, с, аром.); 8.62 (1H, с, =CH).

**2,2-Диметил-5-метоксибензил-1,3-диоксан-4,6-дионы 4а–е.** К суспензии 0.01 моль соединения **3а–е** в 30 мл метанола при перемешивании прибавляют 0.018 моль боргидрида натрия. Через несколько минут после прибавления всего количества боргидрида натрия реакционный раствор обесцвечивается. Перемешивают ещё 1 ч, подкисляют разбавленной (1:1) соляной кислотой до рН ~2–3. Осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из этанола.

**1,2-Бис[*n*-метоксибензилиден]гидразины 5а–е.** Перемешивают 0.01 моль соединения **3а–е**, 8 мл гидразингидрата и 30 мл диоксана 12 ч при комнатной температуре. Диоксан отгоняют, остаток растворяют в воде и подкисляют разбавленной соляной кислотой (1: 1) до рН ~3–4. Осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из этанола (**5а,с–е**) или разбавленного этанола (1: 1) (**5b**).

**Амиды 2-(*n*-метоксибензил)малоновой кислоты 7а–е.** Кипятят 3 ч при перемешивании 0.01 моль соединения **4а–е**, 0.03 моль гексаметилдисилазана и 40 мл метиленахлорида. Растворитель отгоняют, остаток растворяют в 30 мл 2-пропанола и перемешивают до образования осадка (~2 ч). Осадок отфильтровывают, растворяют в воде, подкисляют разбавленной соляной кислотой (1:1) до рН ~2–3. Отфильтровывают и перекристаллизовывают из этанола (**7а,б** и **7d,е**) или смеси этилацетата и гексана (1: 0.5) (**7с**).

**Гидразиды 2-(*n*-метоксибензил)малоновой кислоты 8а,б,е.** Перемешивают 12 ч при комнатной температуре 0.01 моль соединения **4а,б,е**, 8 мл гидразингидрата и 30 мл диоксана. Продукты реакции выделяют в условиях, аналогичных условиям получения бис-продуктов **5а–е**. Перекристаллизовывают из этанола.

*Выражаем благодарность асоц. проф. М. Турку за плодотворные научные дискуссии.*

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. J. Ferte, J.-M. Kühnel, G. Chapuis, Y. Rolland, G. Lewin, M. A. Schwaller, *J. Med. Chem.*, **42**, 478 (1999).
2. М. Д. Машковский, *Лекарственные вещества*, Медицина, Москва, 1997, т. 1, с. 83.
3. С. Г. Соболева, А. Ф. Галатин, Е. П. Карасева, А. В. Голтуренко, С. А. Андронати, *Хим.-фарм. журн.*, **39**, № 5, 12 (2005).
4. V. Armstrong, O. Soto, J. A. Valderrama, R. Tapia, *Synth. Commun.*, **18**, 717 (1988).
5. H. McNab, *Chem. Soc. Rev.*, **7**, 345 (1978).
6. Bang-Chi Chen, *Heterocycles*, **32**, 529 (1991).
7. М. Ф. Строжев, И. Э. Лиелбриедис, О. Я. Нейланд, *XFC*, 579 (1991). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **27**, 457 (1991)].

Рижский технический университет,  
Рига LV-1007, Латвия  
e-mail: daina\_zi@ktf.rtu.lv

Поступило 24.09.2010

---