

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

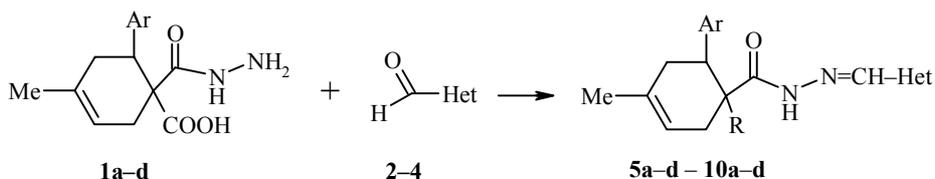
**ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ГИДРАЗИДОВ
2-АРИЛ-4-МЕТИЛ-4-ЦИКЛОГЕКСЕН-1,1-ДИКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ
С НЕКОТОРЫМИ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИМИ АЛЬДЕГИДАМИ**

Моногидразиды 2-арил-4-метил-4-циклогексен-1,1-дикарбонных кислот в реакциях с тиофен-2-, пиридин-3- и пиридин-4-карбальдегидами в зависимости от температуры реакции образуют соответствующие ацилгидразоны гидразидов моно- или дикарбонных кислот ряда циклогексена.

Ключевые слова: гидразоны, моногидразиды 2-арил-4-метил-4-циклогексен-1,1-дикарбонных кислот, пиридин-3-карбальдегид, пиридин-4-карбальдегид, тиофен-2-карбальдегид.

Продолжая исследования в ряду моногидразидов 2-арил-4-метил-4-циклогексен-1,1-дикарбонных кислот **1** [1–3] и с целью синтеза биологически активных соединений на их основе, в настоящей работе мы более подробно изучили реакции гидразидов **1a–d** с тиофен-2-, пиридин-3- и пиридин-4-карбальдегидами **2–4** соответственно.

Реакции гидразидов с альдегидами широко используются для получения ацилгидразонов, самым ценным свойством которых является их высокая физиологическая активность. Среди них найдены гербициды, инсектициды, фунгициды и регуляторы роста растений [4]. Ацилгидразоны проявляют спазмолитическую и гипотензивную активность и воздействуют на лейкемию, саркому и другие злокачественные новообразования [4–6].



1, 5–10a–d Ar = 4- XC_6H_4 ; **a** X = H, **b** X = F, **c** X = Cl, **d** X = NO_2 ; **2, 5, 8** Het = тиенил-2;
3, 6, 9 Het = пиридил-3; **4, 7, 10** Het = пиридил-4; **5–7** R = COOH; **8–10** R = H

Реакции гидразидов **1a–d** с альдегидами **2–4** мы проводили, используя эквимольные количества этих реагентов в этаноле или диоксане при комнатной температуре или в ДМФА при кипячении. Независимо от температуры реакции и применяемого растворителя во всех случаях во взаимодействии участвуют первичная аминогруппа гидразидного фрагмента и карбонильная группа гетерилальдегида. При комнатной температуре образуются ацилгидразоны **5a–d – 7a–d** – производные гидразидов

Т а б л и ц а 1

Характеристики синтезированных соединений 5a–d – 10a–d

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %				Т. пл., °С	Выход, %
		С	Н	Н	Cl		
5a	C ₂₀ H ₂₀ N ₂ O ₃ S	<u>65.38</u>	<u>5.36</u>	<u>7.46</u>		163–165	82
		65.20	5.47	7.60			
5b	C ₂₀ H ₁₉ FN ₂ O ₃ S	<u>62.19</u>	<u>5.01</u>	<u>7.19</u>		160–161	94
		62.16	4.96	7.25			
5c	C ₂₀ H ₁₉ ClN ₂ O ₃ S	<u>59.81</u>	<u>4.86</u>	<u>6.80</u>	<u>8.69</u>	179–181	92
		59.60	4.95	6.95	8.80		
5d	C ₂₀ H ₁₉ N ₃ O ₃ S	<u>58.05</u>	<u>4.65</u>	<u>10.01</u>		213–215	90
		58.10	4.63	10.16			
6a	C ₂₁ H ₂₁ N ₃ O ₃	<u>69.70</u>	<u>5.75</u>	<u>10.71</u>		198–200	72.7
		69.41	5.82	11.56			
6b	C ₂₁ H ₂₀ FN ₃ O ₃	<u>66.08</u>	<u>5.20</u>	<u>11.21</u>		201–202	92
		66.13	5.29	11.02			
6c	C ₂₁ H ₂₀ ClN ₃ O ₃	<u>63.51</u>	<u>5.18</u>	<u>10.41</u>	<u>8.80</u>	204–206	92
		63.40	5.07	10.56	8.91		
6d	C ₂₁ H ₂₀ N ₄ O ₅	<u>61.59</u>	<u>4.76</u>	<u>13.60</u>		209–210	93
		61.76	4.94	13.72			
7a	C ₂₁ H ₂₁ N ₃ O ₃	<u>69.31</u>	<u>5.73</u>	<u>11.50</u>		187–188	72
		69.41	5.82	11.56			
7b	C ₂₁ H ₂₀ FN ₃ O ₃	<u>66.01</u>	<u>5.20</u>	<u>10.98</u>		174–175	79
		66.13	5.29	11.02			
7c	C ₂₁ H ₂₀ ClN ₃ O ₃	<u>63.28</u>	<u>4.98</u>	<u>10.41</u>	<u>8.80</u>	179–180	89
		63.40	5.07	10.56	8.91		
7d	C ₂₁ H ₂₀ N ₄ O ₅	<u>61.69</u>	<u>4.88</u>	<u>13.64</u>		190–192	75
		61.76	4.94	13.72			
8a	C ₁₉ H ₂₀ N ₂ OS	<u>70.21</u>	<u>6.11</u>	<u>8.54</u>		180–181	83
		70.34	6.21	8.63			
8b	C ₁₉ H ₁₉ FN ₂ OS	<u>66.59</u>	<u>5.48</u>	<u>8.01</u>		195–196	86
		66.64	5.59	8.18			
8c	C ₁₉ H ₁₉ ClN ₂ OS	<u>63.48</u>	<u>5.27</u>	<u>7.49</u>	<u>9.71</u>	194–195	86
		63.59	5.34	7.81	9.88		
8d	C ₁₉ H ₁₉ N ₃ O ₃ S	<u>61.68</u>	<u>5.02</u>	<u>11.29</u>		225–228	65
		61.77	5.18	11.37			
9a	C ₂₀ H ₂₁ N ₃ O	<u>75.15</u>	<u>6.54</u>	<u>12.98</u>		188–190	86
		75.21	6.63	13.16			
9b	C ₂₀ H ₂₀ FN ₃ O	<u>71.36</u>	<u>5.88</u>	<u>12.36</u>		194–195	76
		71.20	5.97	12.45			
9c	C ₂₀ H ₂₀ ClN ₃ O	<u>67.95</u>	<u>5.61</u>	<u>11.70</u>	<u>9.01</u>	198–200	63
		67.89	5.70	11.88	9.17		
9d	C ₂₀ H ₂₀ N ₄ O ₃	<u>65.99</u>	<u>5.42</u>	<u>15.02</u>		201–202	70
		65.92	5.53	15.37			
10a	C ₂₀ H ₂₁ N ₃ O	<u>75.17</u>	<u>6.58</u>	<u>12.89</u>		176–178	90
		75.21	6.63	13.16			
10b	C ₂₀ H ₂₀ FN ₃ O	<u>71.13</u>	<u>5.77</u>	<u>12.11</u>		191–193	62
		71.20	5.97	12.45			
10c	C ₂₀ H ₂₀ ClN ₃ O	<u>67.71</u>	<u>5.57</u>	<u>11.72</u>	<u>9.29</u>	180–182	70
		67.89	5.70	11.88	9.17		
10d	C ₂₀ H ₂₀ N ₄ O ₃	<u>65.80</u>	<u>5.45</u>	<u>15.26</u>		183–185	72
		65.92	5.53	15.37			

Спектры ЯМР ^1H соединений **5a-d** – **10a-d**

Соединение	Химические сдвиги, δ , м. д.*
5a	1.66 (3H, c, Me); 1.81–3.91 (5H, м, 2CH ₂ , CH); 5.41 (1H, м, =CH); 7.05–8.67 (9H, м, Ar, N=CH); 11.14 (1H, уш. с, NH); 12.58 (1H, уш. с, COOH)
5b	1.65 (3H, c, Me); 1.82–3.78 (5H, м, 2CH ₂ , CH); 5.39 (1H, м, =CH); 7.11–8.47 (8H, м, Ar, N=CH); 11.06 (1H, уш. с, NH); 12.61 (1H, уш. с, COOH)
5c	1.66 (3H, c, Me); 1.77–3.89 (5H, м, 2CH ₂ , CH); 5.44 (1H, м, =CH); 7.01–8.53 (8H, м, Ar, N=CH); 11.14 (1H, уш. с, NH); 12.56 (1H, уш. с, COOH)
5d	1.63 (3H, c, Me); 1.84–3.95 (5H, м, 2CH ₂ , CH); 5.44 (1H, м, =CH); 6.96–8.47 (8H, м, Ar, N=CH); 10.84 (1H, уш. с, NH); 12.01 (1H, уш. с, COOH)
6a	1.67 (3H, c, Me); 2.11–3.96 (5H, м, 2CH ₂ , CH); 5.44 (1H, м, =CH); 7.07–8.84 (10H, м, Ar, N=CH); 11.30 (1H, уш. с, NH); 12.25 (1H, уш. с, COOH)
6b	1.61 (3H, c, Me); 1.85–3.83 (5H, м, 2CH ₂ , CH); 5.39 (1H, м, =CH); 6.84–8.62 (9H, м, Ar, N=CH); 11.18 (1H, уш. с, NH); 11.99 (1H, уш. с, COOH)
6c	1.80 (3H, c, Me); 2.09–3.98 (5H, м, 2CH ₂ , CH); 5.57 (1H, м, =CH); 7.04–8.78 (9H, м, Ar, N=CH); 11.43 (1H, уш. с, NH); 12.00 (1H, уш. с, COOH)
6d	1.61 (3H, c, Me); 1.89–3.98 (5H, м, 2CH ₂ , CH); 5.30 (1H, м, =CH); 7.11–8.58 (9H, м, Ar, N=CH); 11.09 (1H, уш. с, NH); 11.37 (1H, c, COOH)
7a	1.60 (3H, c, Me); 1.90–3.83 (5H, м, 2CH ₂ , CH); 5.40 (1H, м, =CH); 7.20–8.60 (10H, м, Ar, N=CH); 11.46 (1H, уш. с, NH); 11.97 (1H, уш. с, COOH)
7b	1.68 (3H, c, Me); 1.90–3.89 (5H, м, 2CH ₂ , CH); 5.49 (1H, м, =CH); 7.03–8.51 (9H, м, N=CH); 11.56 (1H, уш. с, NH); 12.18 (1H, уш. с, COOH)
7c	1.56 (3H, c, Me); 1.87–3.81 (5H, м, 2CH ₂ , CH); 5.21 (1H, м, =CH); 6.93–8.47 (10H, м, Ar, N=CH, COOH); 11.31 (1H, c, NH)
7d	1.63 (3H, c, Me); 1.91–3.93 (5H, м, 2CH ₂ , CH); 5.41 (1H, м, =CH); 7.17–8.47 (10H, м, Ar, N=CH, COOH); 11.42 (1H, уш. с, NH)
8a	1.71 (3H, c, Me); 2.09–2.78 (4H, м, 2CH ₂); 3.64 (2H, м, 2CH); 5.48 (1H, м, =CH); 6.89–7.38 (8H, м, Ar); 7.56 (1H, c, N=CH); 10.18 (1H, c, NH)
8b	1.69 (3H, c, Me); 2.02–2.75 (4H, м, 2CH ₂); 3.52 (2H, м, 2CH); 5.46 (1H, м, =CH); 6.56–7.26 (7H, м, Ar); 7.59 (1H, м, N=CH); 9.17 (1H, уш. с, NH)
8c	1.74 (3H, c, Me); 1.89–2.88 (4H, м, 2CH ₂); 3.54 (2H, м, 2CH); 5.43 (1H, м, =CH); 6.89–7.37 (7H, м, Ar); 7.71 (1H, м, N=CH); 9.75 (1H, уш. с, NH)
8d	1.83 (3H, c, Me); 1.98–2.79 (4H, м, 2CH ₂); 3.56 (2H, м, 2CH); 5.37 (1H, м, =CH); 6.86–7.94 (8H, м, Ar, N=CH); 9.24 (1H, уш. с, NH)
9a	1.69 (3H, c, Me); 1.69–2.60 (4H, м, 2CH ₂); 3.59 (2H, м, 2CH); 5.39 (1H, м, =CH); 6.75–8.65 (10H, м, Ar, N=CH); 9.72 (1H, уш. с, NH)
9b	1.89 (3H, c, Me); 2.16–2.95 (4H, м, 2CH ₂); 3.72 (2H, м, 2CH); 5.54 (1H, м, =CH); 6.69–8.84 (9H, м, Ar, N=CH); 10.16 (1H, уш. с, NH)
9c	1.74 (3H, c, Me); 2.09–2.55 (4H, м, 2CH ₂); 3.59 (2H, м, 2CH); 5.39 (1H, м, =CH); 6.91–8.43 (9H, м, Ar, N=CH); 9.57 (1H, уш. с, NH)
9d	1.75 (3H, c, Me); 2.11–2.51 (4H, м, 2CH ₂); 3.71 (2H, м, 2CH); 5.56 (1H, м, =CH); 7.26–8.75 (9H, м, Ar, N=CH); 9.55 (1H, уш. с, NH)
10a	1.76 (3H, c, Me); 2.08–2.57 (4H, м, 2CH ₂); 3.45–3.67 (2H, м, 2CH); 5.35 (1H, м, =CH); 6.82–8.60 (10H, м, Ar, N=CH); 10.36 (1H, уш. с, NH)
10b	1.76 (3H, c, Me); 2.05–2.86 (4H, м, 2CH ₂); 3.63 (2H, м, 2CH); 5.41 (1H, м, =CH); 6.45–8.40 (9H, м, Ar, N=CH); 9.94 (1H, уш. с, NH)
10c	1.76 (3H, c, Me); 2.07–2.71 (4H, м, 2CH ₂); 3.52 (2H, м, 2CH); 5.39 (1H, м, =CH); 6.95–8.51 (9H, м, Ar, N=CH); 9.86 (1H, уш. с, NH)
10d	1.72 (3H, c, Me); 1.98–2.86 (4H, м, 2CH ₂); 3.65 (2H, м, 2CH); 5.37 (1H, м, =CH); 7.06–8.51 (9H, м, Ar, N=CH); 9.75 (1H, уш. с, NH)

* Спектры ЯМР ^1H снимали в CDCl_3 (соединения **8a-d**, **9a-d**, **10a-d**) и DMSO-d_6 (соединения **5a-d**, **6a-d**, **7a-d**).

дикарбоновых кислот ряда циклогексена. При кипячении тех же реагентов в ДМФА имеет место декарбоксилирование, поэтому в качестве продуктов выделили гидразоны гидразидов соответствующих монокарбоновых кислот **8a-d** – **10a-d**.

При комнатной температуре заметны различия в реакционной способности гидразидов **1**. Так, в случае соединений **1b,c** реакция заканчивается за 1–2 ч и выходы продуктов **5b,c–7b,c** составляют 72–93%. Из гидразида **1a** высокие выходы соединений **5a–7a** (73–93%) достигнуты за 3–10 ч, а соединений **5d–7d** (75–93%) из гидразида **1d** – за 4–20 ч. При кипячении в ДМФА во всех случаях продукты **8a-d** – **10a-d** были получены с выходами 63–90% за 2 ч (см. табл. 1 и экспериментальную часть).

Строение и состав полученных соединений подтверждены данными спектров ЯМР ^1H и результатами элементного анализа.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H снимали на приборе Bruker WH-90/DS (90 МГц), внутренний стандарт ГМДС. Индивидуальность полученных соединений проверяли методом ТСХ на пластинках Silufol в системах растворителей: хлороформ–ацетон–ледяная уксусная кислота, 9 : 1 : 1 (для соединений **5a-d** и **8a-d**), и хлороформ–метанол–ледяная уксусная кислота, 9 : 1 : 1 (для **6a-d**, **7a-d**, **9a-d** и **10a-d**).

Характеристики синтезированных соединений представлены в табл. 1 и 2.

(2-Арил-1-карбоксо-4-метилциклогекс-4-ен-1-карбонил)гидразоны тиофен-2-карбальдегида (5a-d). Смесь 1.5 ммоль гидразида **1a-d** и 1.5 ммоль альдегида **2** в 10 мл этанола перемешивают при комнатной температуре (в случае гидразида **1a** в реакционную смесь добавляют 3 капли ледяной AcOH). Продолжительность реакции составляет 10 (для гидразида **1a**), 1 (для **1b,c**) и 20 ч (для **1d**). Продукты **5a-d** отфильтровывают, **5a** перекристаллизовывают из смеси этанол–вода, 1 : 1, **5b,c** промывают на фильтре этанолом и эфиром, **5d** перекристаллизовывают из разбавленной AcOH .

(2-Арил-1-карбоксо-4-метилциклогекс-4-ен-1-карбонил)гидразоны пиридин-3-карбальдегида (6a-d). Эквимолярные количества гидразида **1a-d** и альдегида **3** перемешивают при комнатной температуре в растворе диоксана (**1a,d**) или этанола (**1b,c**) в течение 3 (**1a**), 2 (**1b,c**) и 4 ч (**1d**). Продукты **6a-d** отфильтровывают, промывают на фильтре этанолом и эфиром. Гидразон **6a** перекристаллизовывают из смеси метанол–вода, 1 : 1.

(2-Арил-1-карбоксо-4-метилциклогекс-4-ен-1-карбонил)гидразоны пиридин-4-карбальдегида (7a-d) получают аналогично гидразонам **6a-d**, перемешивая гидразид **1a-d** и альдегид **4** в этаноле (гидразиды **1a-c**) или диоксане (гидразид **1d**) в течение 10 (**1a**), 2 (**1b,c**) и 3 ч (**1d**). Продукты **7a-d** отфильтровывают, гидразон **7a** промывают далее на фильтре этилацетатом. В случае гидразона **7d** реакционную смесь выливают в воду, продукт отфильтровывают и перекристаллизовывают из смеси этанол–вода, 1 : 1.

(2-Арил-4-метилциклогекс-4-ен-1-карбонил)гидразоны пиридин-3-карбальдегида (8a-d, 9a-d) и пиридин-4-карбальдегида (10a-d). Смесь 2 ммоль гидразида **1a-d** и альдегида **2**, **3** или **4** кипятят в 5 мл ДМФА 2 ч. Реакционную смесь охлаждают, выливают в воду, продукты **8a-d** – **10a-d** отфильтровывают. Гидразон **9d** перекристаллизовывают из этанола, **9b** – из метанола, **8b,c**, **10b** – из смеси метанол–вода, 1 : 1.

Авторы благодарят фирму "БАПЕКС" за предоставление гетероциклических альдегидов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Д. Р. Зицане, И. Т. Равиня, И. А. Рийкуре, З. Ф. Тетере, Э. Ю. Гудриниеце, У. О. Калей, *ЖОрХ*, **36**, 521 (2000).
2. Д. Зицане, И. Рийкуре, И. Равиня, М. Петрова, З. Тетере, У. Калей, *Латв. хим. журн.*, **3**, 247 (2001).
3. З. Тетере, Д. Зицане, И. Равиня, М. Петрова, Э. Гудриниеце, У. Калей, *ХГС*, 771 (2002).
4. Ю. П. Китаев, Б. И. Бузыкин, Т. В. Троепольская, *Успехи химии*, **39**, 961 (1970).
5. Ю. В. Попов, Т. К. Корчагина, Г. В. Чигерина, *ЖОрХ*, **37**, 716 (2001).
6. В. А. Черноус, М. К. Братенко, М. В. Вовк, И. И. Сидорчук, *Хим.-фарм. журн.*, **35**, 26 (2001).

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

*Поступило в редакцию 07.03.2002
После доработки 25.02.2003*