

УДК 547.789

СИНТЕЗ НОВЫХ АЗОТСОДЕРЖАЩИХ ПРОИЗВОДНЫХ ДИЭТИЛ-4-ГИДРОКСИ-4-МЕТИЛ-2-АРИЛ-6-ОКСОЦИКЛОГЕКСАН-1,3-ДИКАРБОКСИЛАТОВ**А.И.Исмиев, Н.А.Гулиева, Ф.Н.Нагиев, А.М.Магеррамов**

*Бакинский государственный университет
AZ 1148 Баку, ул. 3.Халилова, 23; e-mail: arif_ismiev@mail.ru*

Исследованы новые реакции диэтил-4-гидрокси-4-метил-2-арил-6-оксоциклогексан-1,3-дикарбоксилатов и его производных с азотными нуклеофилами. На основе многокомпонентной конденсации названных дикарбоксилатов с тиосемикарбазидом и фенацилбромидом разработан метод получения соответствующих тиазольных производных. По результатам реакций продукта дегидратации 4-гидрокси-4-метил-2-арил-6-оксоциклогексан-1,3-дикарбоксилатов с 2-цианацетогидразидом констатируется образование новых енаминных производных. На примере реакции этил-3,6-дигидрокси-6-метил-4-фенил-4,5,6,7-тетрагидро-2H-индазол-5-карбоксилата с фенацилбромидом в кипящем ацетоне в присутствии K_2CO_3 доказано образование этил-6-гидрокси-6-метил-3-(2-оксо-2-фенилэтокси)-4-фенил-4,5,6,7-тетрагидро-2H-индазол-5-карбоксилата. Выявлены закономерности, связанные с регионарностью и хемоселективностью проведенных реакций.

Ключевые слова : *β -кетолы циклогексанового ряда, трехкомпонентные реакции, тетрагидро-2H-индазолы, 2-циангидразид, тиосемикарбазид, фенацилбромид*

ВВЕДЕНИЕ

Поликарбонильные соединения циклогексанового ряда, получаемые diketонной конденсацией ароматических альдегидов с ацетилацетоном или ацетоуксусным эфиром в условиях основного катализа, благодаря своей полифункциональности и благоприятному взаимному расположению функциональных групп в молекуле, вступают в реакции с различными нуклеофильными реагентами, образуя структурно сложные карбо- и гетероциклические производные

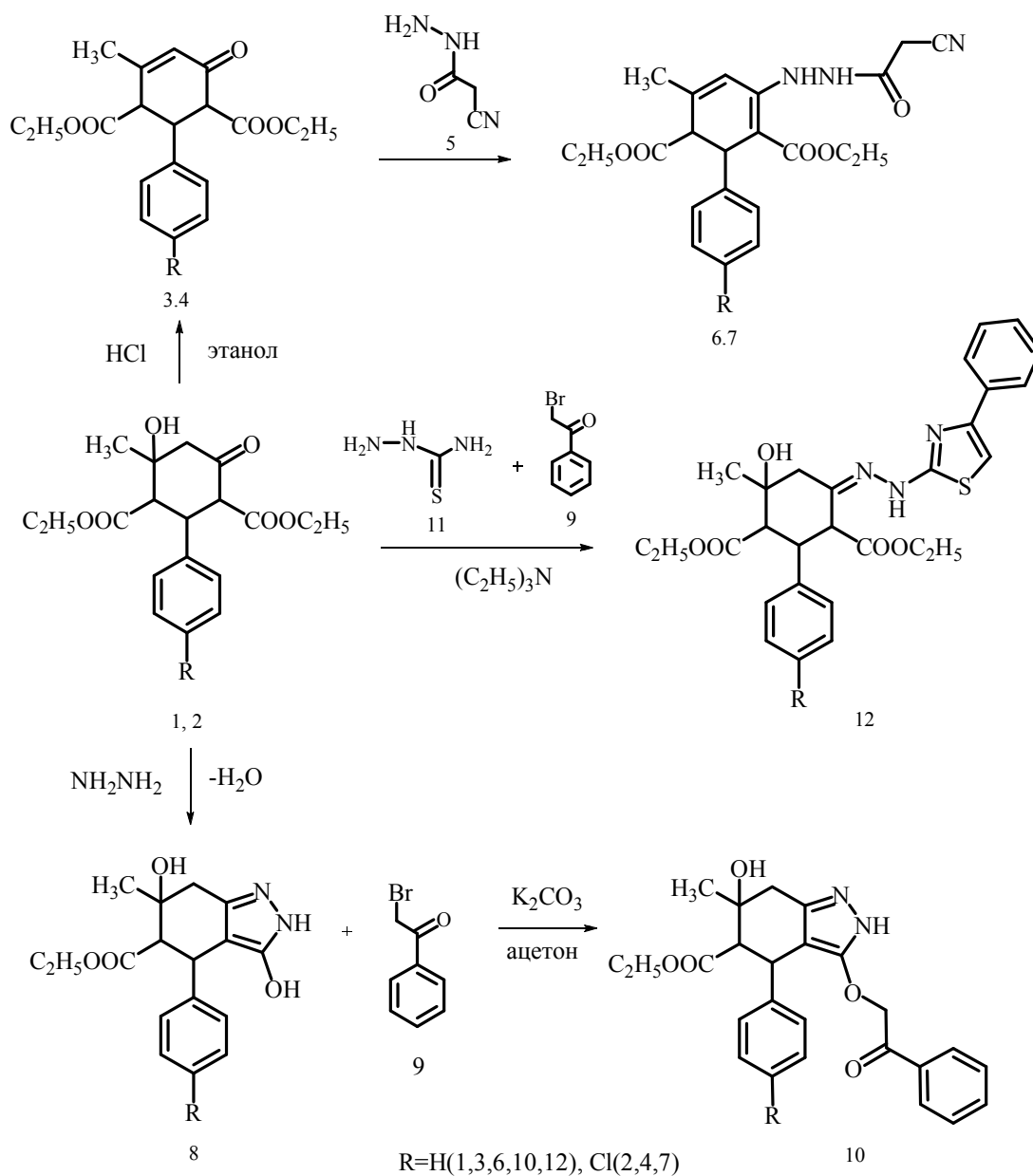
[1-4], обладающие практически полезными свойствами, в том числе биологической активностью [5].

Целью настоящей работы являлась разработка методов синтеза новых соединений на основе диэтил-4-гидрокси-4-метил-2-арил-6-оксоциклогексан-1,3-дикарбоксилатов (**1,2**) и азотных нуклеофилов, таких как 2-цианацетогидразида (**5**), гидразина и тиосемикарбазида (**11**).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Общая схема превращений приведена ниже (схема). Строение синтезированных соединений доказано методами ИК-, масс- и ЯМР спектроскопии, некоторые спектры которых приведены на рисунках 1-3.

Методом ТСХ (пластинки *Сорбфил*) осуществляли контроль за ходом реакции и определяли чистоту синтезированных соединений (элюент гексан-этилацетат 1:1), по проявке парами йода.



Как видно из схемы, конденсация азотного нуклеофильного центра происходит с кетонной группой алицикла, несмотря на наличие в молекулах соединений (1,2) и (3,4) альтернативных реакционных центров, способных также взаимодействовать с аминной группой тиосемикарбазида и 2-цианацетогидразида. Например, соединения (3,4) являются α,β -

непредельными кетонами, в которых двойная связь активирована мезомерным влиянием карбонильной группы для нуклеофильной атаки первичной аминной группы, однако анализ ПМР спектров соединения (6) (рис.1) показывает, что нуклеофильная атака происходит по карбонилу алицикла:

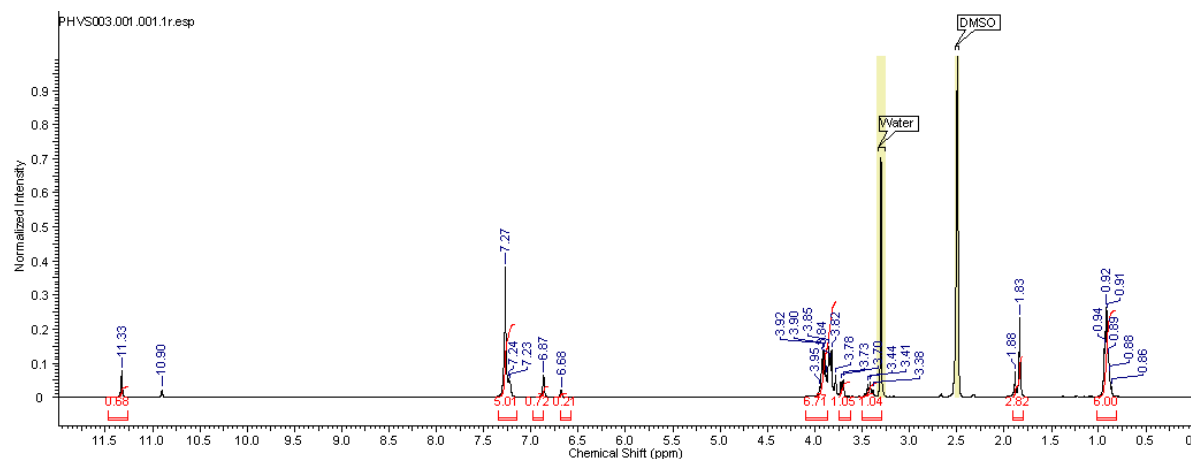


Рис 1. Спектр ЯМР ^1H диэтил 5-(2-(2-цианоацетил)гидразинил)-3-метил-1,2-дигидро-[1,1'-бифенил]-2,6-дикарбоксилата (6)

Сигнал с химическим сдвигом 11,3 м.д. соответствует енаминному протону (NH), сигнал с общей интенсивностью, соответствующий одному протону, относится к протону двойной связи C=C алицикла. То, что расщепленные на синглеты сигналы метильной группы

проявляется при 1.83 и 1.88 м.д., также является доказательством наличия двойной связи алицикла, с которой связана эта метильная группа.

Наличие в масс-спектре молекулярных пиков (M) 411, (M+1) 412 также подтверждает образование соединения (6).

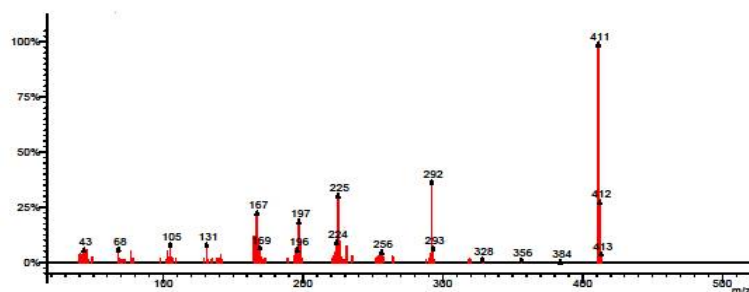


Рис. 2. Масс-спектр диэтил-5-(2-(2-цианоацетил)гидразинил)-3-метил-1,2-дигидро-[1,1'-бифенил]-2,6-дикарбоксилата(6)

На примере реакции этил-3,6-дигидрокси-6-метил-4-фенил-4,5,6,7-тетрагидро-2H-индазол-5-карбоксилата (8) с фенацилбромидом (9) в кипящем ацетоне в присутствии K_2CO_3 мы установили, что алкилирование проходит по кислородному нуклеофильному центру с образованием этил 6-гидрокси-6-метил-3-(2-оксо-2-фенилэтокси)-4-фенил-4,5,6,7-тетрагидро-2H-индазол-5-карбоксилата (10).

Впервые проведена трехкомпонентная конденсация соединения (1), тиосемикарбазида (11) и фенацилбромидом (9) в кипящем этаноле в присутствии триэтиламина. В результате выявлена закономерность конденсации, заключающаяся во взаимодействии аминной и тиоамидных групп тиосемикарбазида соответственно с карбонилем алицикла и α -бромкетонной группой фенацилбромидом,

и констатировано образование тиазольного производного (12). Спектр ПМР соединения (12) приведен на рис. 3.

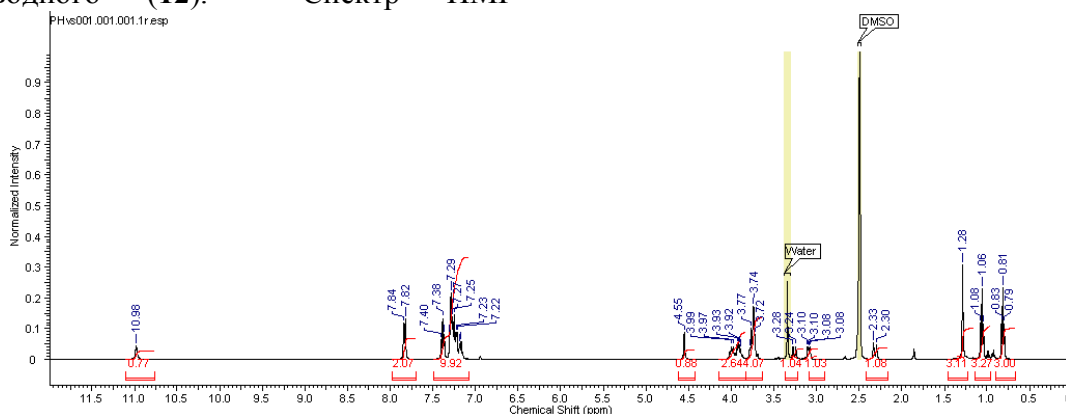


Рис 3. Спектр ЯМР ^1H диэтил 4-гидрокси-4-метил-2-фенил-6-(2-(4-фенилтиазол-2-ил)гидразано)циклогексан-1,3-дикарбоксилата (12).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры зарегистрированы на FIR-спектрометре Perkin Elmer Spectrum One в таблетках KBr. Спектры ЯМР зарегистрированы на спектрометре Bruker Avance 400 (400 и 100 МГц

соответственно) в ДМСО-*d*₆, внутренний стандарт – ТМС. Температуры плавления определены на блоке *Кюфлера*.

По известным методикам синтезировали соединения (1,2) [1] и (5) [6], (8) [7].

Общая методика получения соединений (3,4)

К раствору 3.5 г (10 ммоль) соединения (1) в 20 мл этанола добавляют 1 мл концентрированной соляной кислоты, смесь перемешивают 3 часа при 50^oС, оставляют на 48 часов при комнатной температуре. Выпавшие кристаллы фильтруют, получают диэтил-5-метил-3-оксо-1,2,3,6-тетрагидро-[1,1'-бифенил]-2,6-

дикарбоксилат (3), 0.25 г (76%), т. пл. 73^oС (этанол).

Аналогично из 3.82 г (10 ммоль) соединения получают диэтил-4-хлор-5-метил-3-оксо-1,2,3,6-тетрагидро-[1,1'-бифенил]-2,6-дикарбоксилат (4), 0,3 г (82%), т.пл. 117^oС (этанол).

Диэтил-5-(2-(2-цианоацетил)гидразинил)-3-метил-1,2-дигидро-[1,1'-бифенил]-2,6-дикарбоксилат (6)

0.33 г (1 ммоль) соединения (3) и 0.1 г (1 ммоль) соединения (5) добавляют в 15 мл этанола, нагревают и к гомогенному раствору добавляют каплю концентрированной соляной кислоты, перемешивают при кипячении 3 часа, отгоняют 2/3 растворителя, фильтруют выпавшие при охлаждении кристаллы,

получают 0.289 г (85%) соединения (6), т.пл. 185^oС (этанол).

Аналогично из 0.364 (1 ммоль) соединения (4) и 0.1 г (1 ммоль) соединения (5) получают диэтил-5-(2-(2-цианоацетил)гидразинил)-3-метил-4'-(4-хлор-фенил)-1,2-дигидро-[1,1'-бифенил]-2,6-дикарбоксилат (7), 0,33 г. (74%), т.пл. 203^oС (этанол).

Этил-6-гидрокси-6-метил-3-(2-оксо-2-фенилэтокси)-4-фенил-4,5,6,7-тетрагидро-2H-индазол-5-карбоксилат (10)

Суспензию 1.52 г (5 ммоль) соединения (8), 1.0 г (5 ммоль) фенацилбромида (9), 0.7 г. K₂CO₃ в 50 мл ацетона кипятят в течение 10 часов, затем фильтруют

остывший раствор. Фильтрат разбавляют 100 мл воды, фильтруют выпавшие кристаллы, получают 0.3 г. (70 %) соединения (10), т.пл. 175°С (этанол).

Диэтил-4-гидрокси-4-метил-2-фенил-6-(2-(4-фенилтиазол-2-ил)гидразоно) циклогексан-1,3-дикарбоксилат (12)

К раствору 3.46 г (10 ммоль) соединения (1) и 0.91 г (10 ммоль) тиосемикарбазида (11) в 15 мл этанола добавляют 2 капли концентрированной соляной кислоты, перемешивают при кипячении до полного растворения тиосемикарбазида, затем к остывшему

раствору добавляют 2.0 г (10 ммоль) фенацилбромида и 1 мл триэтиламина, смесь перемешивают при 45-50°С. Выпавшие кристаллы фильтруют, получают 0.42г (79 %) соединения (12), т.пл. 262°С (ДМСО).

REFERENCES

1. Kriven'ko A.P., Sorokin V.V. *Zameshhennye ciklogeksanolony*. [Replaced cyclohexanoles]. Saratov, SGU Publ, 1999, 53p. (In Russian).
2. Ismiyev A.I., Maharramov A.M., R.A.Aliyeva, Askerov R.K. et al. Syntheses and features of five new cyclohexane-1,3-dicarboxylates with multiple stereogenic centers. *Journal of molecular structure*. 2013, 1032, p.83-87.
3. Djachenko V.D., Sukach S.M., Djachenko A.D. Synthesis of derivatives of partially hydrorated isohinolines by condensation of 3-aryl(hetaryl)-2,4-diacetyl-5-hydroxi-5-methyl-cyclogeksanons with malononithryl and its dimer, research into their alkylation. *Himija heterociklicheskih soedinenij - Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 2015, vol.51, no.1, pp. 51-55. (In Russian).
4. Ismiev A.I., Magerramov A.M., Askerov R.K., Potehin K.A. Crystalline structure of diethyl 5-(2-(1-(4-bromine-phenil)ethylidene)hydrazinil) 3-methyl-1,2-dihydro-[1,1'-diphenil]-2,6-dicarboxylate. *Zhurnal strukturnoj himii - Journal of Structural Chemistry*. 2015, vol.56, no.6, pp.1247-1249. (In Russian).
5. Gein V.L., Levandovskaya E.V., Nosova N.V. et al. Synthesis and antibacterial activity of N,N-diaril-2-aryl-6-hydroxy-6-methyl-4-oxocyclohexane-1,3-dicarboxamides. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2007, vol. 41, no. 12, pp.643-645.
6. Gorobets N.Y, Yousefi B. H, Belaj F., Kappe C.O. Rapid microwave-assisted solution phase synthesis of substituted 2-pyridone libraries. *Tetrahedron*. 2004, vol.60, pp. 8633-8644.
7. Rajanarendar E., Rao E.K., Karunakar D. Microwave assisted rapid and efficient synthesis of 2,1-benzoksazoles. *Indian journal chemistry*. 2006, vol.45,no.3,pp.805-807.

SYNTHESIS OF NEW NITROGEN-CONTAINING DERIVATIVES OF DIETHYL 4-HYDROXY-4-METHYL-2-ARYL-6-OXOCYCLOHEXANE-1,3-DICARBOXYLATES

A.I.Ismiev, N.A.Guliyeva, F.N.Nağiyev, A.M.Magerramov

Baku State University

23, Z.Xalilov str., AZ 1148 Baku, Azerbaijan : e-mail: arif_ismiev@mail.ru

New reactions of diethyl 4-hydroxy-4-methyl-2-aryl-6-oxocyclohexane-1,3-dicarboxylates and their derivatives with nitrogen nucleophiles have been studied. A method of obtaining of

appropriate thiazole derivatives has been worked out on the basis of multi-component condensation of mentioned dicarboxylates with thiosemicarbazide and phenacylbromide. New enamine derivatives have been formed following reactions of dehydration product of 4-hydroxy-4-methyl-2-aryl-6-oxocyclohexane-1,3-dicarboxylate with 2-sianacetohydrazide. There appeared ethyl 6-hydroxy-6-methyl-3-(2-oxo-2-phenyletoxy)-4-phenyl-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazole-5-carboxylate amine on the basis of the reaction of ethyl 3,6-dihydroxy-6-methyl-4-phenyl-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazole-5-carboxylate with phenacylbromide in the boiling acetone and the presence of K_2CO_3 . It revealed regularities related to region-oriented and chemo-selectivity of the reactions.

Keywords: β -ketole cyclohexane row, multicomponent reaction, 2-sianhydrazide, thiosemicarbazide, phenacylbromide.

DİETİL-4-HİDROKSİ-4-METİL-2-ARİL-6-OKSOTSİKLOHEKSAN-1,3-DİKARBOKSİLATLAR ƏSASINDA YENİ AZOTLU TÖRƏMƏLƏRİNİN SİNTEZİ

A.İ.İsmiyev, N.A.Quliyeva, F.N.Nağıyev, A.M.Məhərrəmov

Bakı Dövlət Universiteti

AZ 1148 Bakı, Z.Xəlilov küç., 23; e-mail: arif_ismiev@mail.ru

Dietil-4-hidroksi-4-metil-2-aril-6-oksotsikloheksan-1,3-dikarboksilatların azotlu nukleofillərlə yeni reaksiyaları tədqiq edilmişdir. Qeyd edilən dikarboksilatların tiosemikarbazid və fenasilbromidlə çoxkomponentli kondensləşməsi reaksiyası əsasında müvafiq tiazolil törəmələrinin alınma üsulu işlənib hazırlanmışdır. Dietil 4-hidroksi-4-metil-2-aril-6-oksotsikloheksan-1,3-dikarboksilatların dehidratasiya məhsullarının 2-sianasetohidrazidlə reaksiyalarının nəticəsi əsasında yeni enaminlərin alındığı göstərilmişdir. Etil 3,6-dihidroksi-6-metil-4-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-5-karboksilatın fenasilbromidlə K_2CO_3 iştirakında qaynar asetonda aparılan reaksiyası misalında etil 6-hidroksi-6-metil-3-(2-okso-2-feniletoksi)-4-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-5-karboksilatın alındığı sübut edilmişdir. Aparılan reaksiyaların regio istiqamətliliyinə və seçiciliyinə aid olan nəticələr əldə edilmişdir.

Açar sözlər : tsikloheksan sırası β -ketolları, üçkomponentli kondensləşmələr, tetrahidro-2H-indazol, 2-sianhidrazid, tiosemikarbazid, fenasilbromid.

Поступила в редакцию 03.01.2016.