

А. Ю. Ершов*, Н. А. Ловушкина, И. В. Лагода^а, С. И. Якимович^б,
И. В. Зерова^б, В. В. Пакальнис^б, В. В. Шаманин

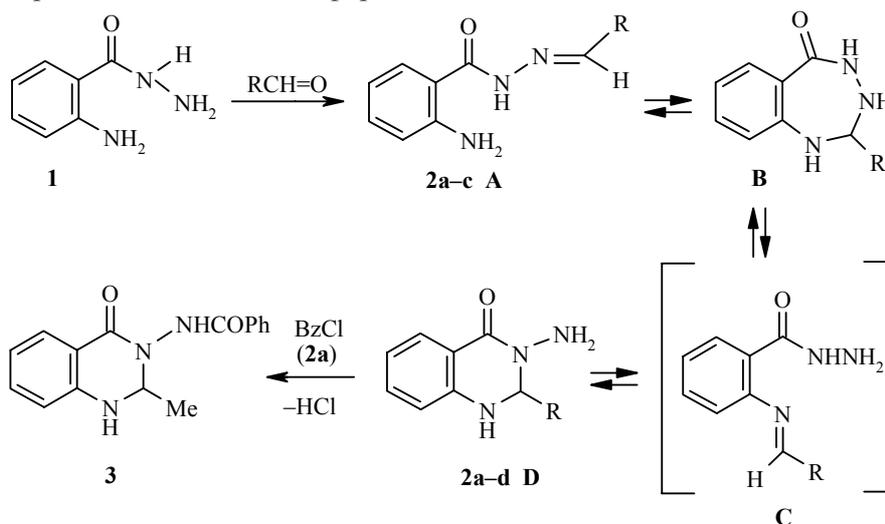
**АНТРАНОИЛГИДРАЗОНА АЛИФАТИЧЕСКИХ АЛЬДЕГИДОВ
И ИХ ЦИКЛИЗАЦИЯ В ПРОИЗВОДНЫЕ ХИНАЗОЛИН-4-ОНА**

Изучен изомерный переход 2-аминобензоилгидразонов алифатических альдегидов $2\text{-H}_2\text{NC}_6\text{H}_4\text{CONHN}=\text{CHAlk}$ (Alk = Me, Et, Pr, Bu) в растворе хлороформа- d_1 в циклическую 1,2-дигидрохиназолин-4-онную форму. Строение полученных соединений доказано методами спектроскопии ЯМР ^1H и ^{13}C .

Ключевые слова: 2-аминобензоилгидразоны, бензо-1,3,4-триазепины, 1,2-дигидрохиназолин-4(3H)-оны, кольчато-цепная таутомерия.

Продукты конденсации карбонильных соединений с N-метил-N'-(2-аминобензоил)гидразином и N,N'-диметил-N'-(2-аминобензоил)гидразином имеют циклическое 1,3,4-триазепиновое строение [1–6]. При взаимодействии N-ацил-N'-(2-аминобензоил)гидразина с карбонильными соединениями образуются производные 1,2-дигидрохиназолин-4-она [7, 8]. Продуктам реакций незамещенного по гидразидному атому азота 2-аминобензоилгидразина с карбонильными соединениями приписывается линейное строение [7–11]; образование возможных циклических форм за счет внутримолекулярных атак атомом азота группы NH_2 по связи $\text{C}=\text{N}$ гидразонного фрагмента не учитывается.

Целью данной работы было изучение строения 2-аминобензоилгидразонов серии алифатических альдегидов **2a–d**, а также их склонности к различным вариантам циклизаций в растворе, приводящих к образованию кольчатых форм.



Физико-химические характеристики соединений **2a–d**

Соединение	Форма	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °С	Выход, %
			С	Н	N		
2a	A	C ₉ H ₁₁ N ₃ O	<u>60.93</u> 61.00	<u>6.30</u> 6.26	<u>23.64</u> 23.71	149–151 (150 [9]) Масло	55 98
	D	C ₉ H ₁₁ N ₃ O	<u>61.07</u> 61.00	<u>6.22</u> 6.26	<u>23.78</u> 23.71		
2b	A	C ₁₀ H ₁₃ N ₃ O	<u>62.78</u> 62.81	<u>6.79</u> 6.85	<u>22.06</u> 21.97	140–143 Масло	75 98
	D	C ₁₀ H ₁₃ N ₃ O	<u>62.87</u> 62.81	<u>6.91</u> 6.85	<u>21.89</u> 21.97		
2c	A	C ₁₁ H ₁₅ N ₃ O	<u>64.42</u> 64.37	<u>7.31</u> 7.37	<u>20.54</u> 20.47	83–85 Масло	60 99
	D	C ₁₁ H ₁₅ N ₃ O	<u>64.31</u> 64.37	<u>7.44</u> 7.37	<u>20.56</u> 20.47		
2d	D	C ₁₂ H ₁₇ N ₃ O	<u>65.80</u> 65.73	<u>7.75</u> 7.81	<u>19.21</u> 19.16	Масло	65

Соединения **2a–d** были получены с выходами 55–75% после непродолжительного выдерживания гидразида 2-аминобензойной кислоты и соответствующего альдегида в бензоле при 25 °С (см. табл. 1 и экспериментальную часть).

Судя по изменению спектров ЯМР ¹H во времени, в кристаллическом состоянии соединения **2a–c** находятся в линейной гидразонной форме **A**. В спектрах ЯМР ¹H соединений **2a–c**, снятых сразу после растворения в CDCl₃, наблюдается один набор резонансных сигналов, отвечающих этой форме. На это указывает слабополюный сигнал азометинового протона соответствующей мультиплетности при 7.5 м. д. (табл. 2). В спектрах ЯМР ¹³C линейной форме **A** соответствуют сигналы при 150 и 160 м. д., характерные для атомов углерода связей C=N и C=O соответственно (табл. 3). Положение последних позволяет сделать выбор между возможными *E,E'*- и *E,Z'*-конформационными изомерами линейной формы **A** в пользу *E,Z'*-изомера. Известно, что аналогичные сигналы *E,E'*-конформера для ацилгидразонов альдегидов лежат при 145 и 170 м. д. соответственно [12, 13]. Существование *E,Z*-конфигурационной изомерии относительно связи C=N нами не рассматривалось, поскольку альдоацилгидразоны существуют преимущественно в *E*-конфигурации относительно этой связи [12–15].

Через несколько часов после растворения соединений **2a–c** в CDCl₃ в спектрах ЯМР ¹H появляются сигналы, отвечающие циклической 1,3,4-триазепиновой форме **B**. Типичными признаками этой формы, содержание которой для исследуемых соединений не превышает 10%, являются слабополюный сигнал протона группы NH при 9.0 м. д., а также

Спектры ЯМР ¹H соединений 2a-d

Соединение	Химические сдвиги, δ, м. д. (КССВ, J, Гц)*
2a	A (93%): 2.03 (3H, д, J = 5.4, CH ₃); 5.44 (2H, уш. с, NH ₂); 6.58–7.36 (4H, м, Ar); 7.53 (1H, к, J = 5.4, HC=N); 9.34 (1H, уш. с, NHCO) B (7%): 1.35 (3H, д, J = 5.1, CH ₃); 4.51 (2H, уш. с, 2NH); 5.18 (1H, к, J = 5.1, H-2); 8.96 (1H, уш. с, NHCO) D : 1.41 (3H, д, J = 6.2, CH ₃); 4.27 (2H, уш. с, NH ₂); 4.38 (1H, уш. с, NH); 4.92 (1H, к, J = 6.2, H-2); 6.52–7.76 (4H, м, Ar)
2b	A (95%): 1.73 (3H, т, J = 5.4, CH ₃); 2.40 (2H, м, CH ₂); 5.45 (2H, уш. с, NH ₂); 6.58–7.35 (4H, м, Ar); 7.47 (1H, т, J = 5.0, HC=N); 9.06 (1H, уш. с, NH) B (5%): 0.93 (3H, т, J = 7.5, CH ₃); 2.26 (2H, м, CH ₂); 4.47 (2H, уш. с, 2NH); 4.94 (1H, т, J = 5.3, H-2); 8.90 (1H, уш. с, NHCO) D : 0.95 (3H, т, J = 7.5, CH ₃); 1.88 (2H, м, CH ₂); 4.42 (2H, уш. с, NH ₂); 4.48 (1H, уш. с, NH); 4.79 (1H, т, J = 5.5, H-2); 6.62–7.85 (4H, м, Ar)
2c	A (92%): 0.91 (3H, т, J = 7.2, CH ₃); 1.50 (2H, м, CH ₂); 2.27 (2H, м, CH ₂); 5.42 (2H, уш. с, NH ₂); 6.56–7.39 (4H, м, Ar); 7.50 (1H, т, J = 4.8, HC=N); 9.64 (1H, уш. с, NH) B (8%): 0.88 (3H, т, J = 7.2, CH ₃); 1.57 (2H, м, CH ₂); 2.18 (2H, м, CH ₂); 4.35 (2H, уш. с, 2NH); 4.97 (1H, т, J = 5.4, H-2); 9.01 (1H, уш. с, NHCO) D : 0.89 (3H, т, J = 7.3, CH ₃); 1.33 (2H, м, CH ₂); 1.76 (2H, м, CH ₂); 4.27 (2H, уш. с, NH ₂); 4.38 (1H, уш. с, NH); 4.92 (1H, к, J = 6.4, H-2); 6.52–7.76 (4H, м, Ar)
2d	D : 0.88 (3H, т, J = 7.2, CH ₃); 1.29 (4H, м, 2CH ₂); 1.82 (2H, м, CH ₂); 4.32 (2H, уш. с, NH ₂); 4.53 (1H, уш. с, NH); 4.80 (1H, т, J = 5.4, H-2); 6.51–7.82 (4H, м, Ar)

* Спектр форммы **A** снят через 2 ч после растворения, форммы **D** – через 7 сут после растворения.

Т а б л и ц а 3

Спектры ЯМР ¹³C соединений 2a-d

Соединение	Форма	Химические сдвиги, δ, м. д.*			
		C=N или C-2	C=O	CH ₃	CH ₂
2a	A	152.1	165.4	20.1	
	D	69.2	164.1	19.7	
2b	A	150.5	165.8	10.6	26.7
	D	73.9	163.8	8.7	25.5
2c	A	151.8	165.6	13.5	19.8, 34.5
	B	71.9	170.1	13.5	19.2, 35.1
	D	72.6	163.6	13.5	17.6, 34.1
2d	D	72.8	163.6	13.7	22.2, 26.4, 32.1

* Сигналы C аром. лежат в интервале 114.4–145.3 м. д.

сигнал соответствующей мультиплетности при 5.0 м. д. (H-2) (табл. 2). В спектрах ЯМР ¹³C триазепиновой форме **B** соответствует сигнал

sp^3 -гибридного атома углерода при 70 (C-2) и сигнал при 170 м. д. (C-5) (табл. 3).

Через 7 сут после растворения соединений **2a–c** в $CDCl_3$ вид спектров ЯМР 1H претерпевает существенные изменения: доля линейной **A** и триазепиновой **B** форм заметно уменьшается, а в спектрах появляется дополнительный набор резонансных сигналов, отвечающий второй циклической форме. Этой форме в спектре ЯМР 1H соответствуют два близко расположенных друг к другу уширенных синглетных сигнала протонов NH при 4.40–4.50 м. д., а также сигнал соответствующей мультиплетности при 4.80 м. д. Появление указанных сигналов нельзя связать с какими-то конформационными процессами триазепиновой формы **B**, поскольку в спектрах ЯМР 1H соединений **2a–c** для второй циклической формы отсутствует сигнал амидного протона H-4 при 9.00 м. д., характерного для триазепинового цикла. Наблюдаемое явление можно связать лишь с появлением в растворе 1,2-дигидрохиназолиновой формы **D**, образование которой является результатом раскрытия триазепинового цикла, сопровождающегося разрывом связи C–N(3) и повторной атаки атомом азота гидразидной группы по связи C=N алкилидениминного фрагмента промежуточной линейной формы **C**.

Спустя 14 сут после растворения в $CDCl_3$, судя по спектральным данным, хиназолиновая форма **D** становится единственной в растворах соединений **2a–c** и ее можно выделить в чистом виде, удалив растворитель (см. экспериментальную часть). Иными словами, мы обнаружили и спектрально зафиксировали идущую во времени рециклизацию 2-аминобензоилгидразон **A** → 1,2-дигидрохиназолин-4(3H)-он **D**.

Для продукта конденсации гидразида 2-аминобензойной кислоты с валериановым альдегидом **2d** процесс превращения в дигидрохиназолин начинается сразу после смешения исходных реагентов и заканчивается уже через несколько часов; поэтому выделить вещество в кристаллическом состоянии или спектрально зафиксировать следовые количества линейной гидразонной **A** или циклической 1,3,4-триазепиновой **B** форм нам не удалось.

Дополнительным подтверждением 1,2-дигидрохиназолинового строения **D** соединений **2a–d** является их модификация в реакции N-бензоилирования (см. экспериментальную часть). При этом соединение **3** – продукт реакции 2-метил-1,2-дигидрохиназолин-4(3H)-она **2a** с хлористым бензоилом – оказалось тождественным по своим физико-химическим и спектральным характеристикам полученному альтернативным путем – взаимодействием N-бензоил-N'-(2-аминобензоил)гидразина с уксусным альдегидом [8].

Таким образом, конечные продукты конденсации алифатических альдегидов с гидразидом 2-аминобензойной кислоты имеют не линейное 2-аминобензоилгидразонное, а циклическое 1,2-дигидрохиназолиновое строение. Интересно сопоставить строение продуктов конденсации алифатических альдегидов с ароилгидразинами, содержащими функциональный заместитель (OH, SH или NH_2) в положении 2 ароматического ядра. Если салицилоилгидразоны альдегидов находятся полностью в линейной гидразонной форме [16, 17], то продукты конденсации альдегидов с гидразидом 2-меркаптобензойной кислоты имеют преиму-

шественно циклическое 1,3,4-тиадиазепиновое строение [12, 18]. В случае же продуктов конденсации альдегидов с гидразидом 2-аминобензойной кислоты образующийся на начальной стадии 2-аминобензоилгидразон претерпевает с течением времени каскад превращений типа "раскрытие цикла – замыкание цикла", приводящий к образованию производных 1,2-дигидрохиназолина на завершающей стадии процесса.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C получены на спектрометре Bruker AV-400 (400 и 100 МГц соответственно) в CDCl_3 , внутренний стандарт ТМС. Количественный состав таутомерных форм определялся интегрированием соответствующих сигналов в спектрах ЯМР ^1H . Погрешность измерения $\pm 1\%$. Контроль за ходом реакций и чистотой полученных соединений осуществлялся методом ТСХ на пластинах марки Silufol UV-254 в системе бензол–ацетон, 4:1.

2-Аминобензоилгидразоны альдегидов 2a–c (форма A). Смесь 1.51 г (10 ммоль) гидразида 2-аминобензойной кислоты **1** и 15 ммоль соответствующего альдегида в 50 мл бензола выдерживают при 25 °С в течение 2 ч. Смесь сушат Na_2SO_4 , удаляют растворитель, а к остатку добавляют 50 мл петролейного эфира. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают гексаном и сушат. В аналогичных условиях конденсация гидразида **1** с валериановым альдегидом приводит к образованию 2-бутил-1,2-дигидрохиназолин-4(3H)-она **2d**.

2-Алкил-1,2-дигидрохиназолин-4(3H)-оны 2a–c (форма D). Выдерживают 5 ммоль соответствующего 2-аминобензоилгидразона **2a–c** в 10 мл хлороформа в течение 14 сут. Растворитель удаляют и выделяют 1,2-дигидрохиназолины в виде вязких маслянистых жидкостей с количественным выходом.

2-Метил-3-бензоламино-1,2-дигидрохиназолин-4(3H)-он (3). К раствору 0.85 г (50 ммоль) 2-метил-1,2-дигидрохиназолин-4(3H)-она **2a** в 10 мл хлороформа и 0.75 мл триэтиламина при охлаждении до 0 °С добавляют 0.7 г (50 ммоль) хлористого бензоила. Смесь выдерживают при 25 °С в течение 2 ч, промывают водой, органический слой сушат Na_2SO_4 , фильтруют, растворитель удаляют, а остаток закристаллизовывают добавлением петролейного эфира. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают гексаном, сушат и перекристаллизовывают из смеси вода–этанол, 4:1. Выход 55%, т. пл. 184–186 °С (т. пл. 189–190 °С [8]). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.38 (3H, д, $J = 5.6$, CH_3); 5.21 (1H, к, $J = 5.6$, H-2); 5.61 (1H, уш. с, NH); 6.62–7.82 (9H, м, Ar); 10.23 (1H, уш. с, NHCO). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 19.0 (CH_3); 68.1 (C-2); 114.9–146.7 (Ar), 163.8 (C-4); 166.2 (C=O). Найдено, %: C 68.27; H 5.43; N 14.86. $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2$. Вычислено, %: C 68.31; H 5.37; N 14.94.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. K. Pihlaja, M. F. Simeonov, F. Fülöp, *J. Org. Chem.*, **62**, 5080 (1997).
2. F. Fülöp, M. F. Simeonov, K. Pihlaja, *Tetrahedron*, **48**, 531 (1992).
3. R. E. Valters, F. Fülöp, D. Karbonits, *Adv. Heterocycl. Chem.*, **64**, 251 (1995).
4. O. Hromatka, M. Knollmüller, F. Krenmüller, *Monatsh. Chem.*, **100**, 941 (1968).
5. L. Lázár, F. Fülöp, *Eur. J. Org. Chem.*, **16**, 3025 (2003).
6. M. Gál, E. Tihanyi, P. Dvortsák, *Acta Chim. Acad. Sci. Hung.*, **123**, 55 (1986).
7. P. S. N. Reddy, P. P. Reddy, *Indian J. Chem.*, **27B**, 135 (1988).
8. Г. А. Смирнов, Е. П. Сизова, О. А. Лукьянов, И. В. Федянин, М. Ю. Антипин, *Изв. АН, Сер. хим.*, 2311 (2003).

9. G. Heller, *J. Prakt. Chem.*, **131**, 82 (1931).
10. K. Neuvonen, F. Fülöp, H. Neuvonen, M. Simeonov, K. Pihlaja, *J. Phys. Org. Chem.*, **10**, 55 (1997).
11. P. Grammaticakis, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1242 (1957).
12. А. Ю. Ершов, И. В. Лагода, М. В. Мокеев, С. И. Якимович, И. В. Зерова, В. В. Пакальнис, В. В. Шаманин, *XГС*, 460 (2008). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **44**, 356 (2008)].
13. К. Н. Зеленин, С. В. Олейник, В. В. Алексеев, А. А. Потехин, *ЖОХ*, **71**, 1116 (2001).
14. Ю. П. Китаев, Б. И. Бузыкин, *Гидразоны*, Наука, Москва, 1974, с. 381.
15. Н. А. Парпиев, В. Г. Юсупов, С. И. Якимович, Х. Т. Шарипов, *Ацилгидразоны и их комплексы с переходными металлами*, Фэн, Ташкент, 1988, 164 с.
16. А. В. Долгарев, В. В. Лукачина, О. И. Карпова, *Журн. аналит. химии*, **29**, 721 (1974).
17. С. А. Флегонтов, З. С. Титова, А. П. Столяров, Б. И. Бузыкин, Ю. П. Китаев, *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 1014 (1979).
18. А. Ю. Ершов, И. В. Лагода, С. И. Якимович, В. В. Пакальнис, В. В. Шаманин, *ЖОрХ*, **43**, 1742 (2007).

*Институт высокомолекулярных соединений РАН,
Санкт-Петербург 199004, Россия
e-mail: ershov@hq.macro.ru*

Поступило 17.10.2008

*^aНаучно-исследовательский испытательный центр
(медико-биологической защиты) Государственного
научно-исследовательского испытательного
института военной медицины МО РФ,
Санкт-Петербург 195043, Россия
e-mail: lagodai@peterst ar.ru*

*^bСанкт-Петербургский государственный университет,
Санкт-Петербург 198504, Россия
e-mail: viktoriapakalnis@mail.ru*