

APPLICATION OF CYCLOHEXENEDICARBOXYLIC ACID
MONOHYDRAZIDES TO THE SYNTHESIS OF
DISUBSTITUTED UREASCIKLOHEKSĒNDIKARBONSKĀBES MONOHIDRAZĪDU
IZMANTOŠANA DIAIZVIETOTU URĪNVIELU SINTĒZEI

Daina Zicane, *Principal Researcher, Dr.chem.*

Riga Technical University, Faculty of Material Science and Applied Chemistry

Address: Azenes 14/24, LV 1048, Riga, Latvia

Phone: +371 7089214

E-mail: daina_zi@ktf.rtu.lv

Irisa Ravina, *Researcher, MSc.*

Riga Technical University, Faculty of Material Science and Applied Chemistry

Address: Azenes 14/24, LV 1048, Riga, Latvia

Phone: +371 7089214

E-mail: daina_zi@ktf.rtu.lv

Zenta Tetere, *Researcher, Dr.chem.*

Riga Technical University, Faculty of Material Science and Applied Chemistry

Address: Azenes 14/24, LV 1048, Riga, Latvia

Phone: +371 7089214

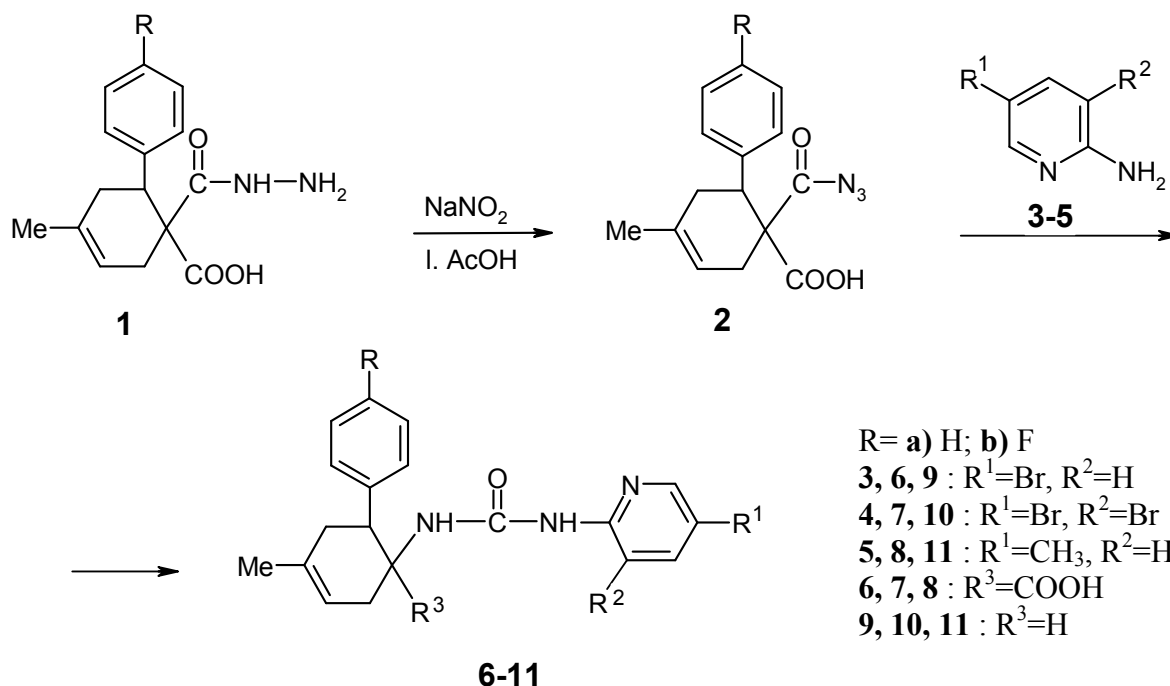
E-mail: daina_zi@ktf.rtu.lv

Atslēgas vārdi: cikloheksēndikarbonskābe, monohidrazīdi, diaizvietotas urīnvielas, aminopiridīns

Turpinot cikloheksēndikarbonskābes monohidrazīdu (**1a,b**) ķīmisko īpašību pētījumus, veicām to reakcijas ar nātrija nitrītu, lai iegūtos ķīmiski aktīvos azīdus (**2a,b**) izmantotu par izejvielu literatūrā nezināmu cikloheksēna grupu saturošu diaizvietotu urīnvielu sintēzei.

Azīdus (**2a,b**) ar labiem iznākumiem ieguvām no agrāk sintezētajiem [1] cikloheksēndikarbonskābju monohidrazīdiem (**1a,b**) un nātrija nitrīta ledus etiķskābē pēc metodikas, kas aprakstīta literatūrā [2]. To reakcijās ar aizvietotiem 2-aminopiridīniem (**3-5**) benzolā vai toluolā katalītiska piridīna daudzuma klātbūtnē rodas diaizvietotas urīnvielas ar (**6-8**) vai bez (**9-11**) karboksilgrupas pie cikloheksēna gredzena. Savienojumu **9-11** rašanās izskaidrojama ar to, ka toluola viršanas temperatūrā notiek gan diaizvietotas urīnvielas atvasinājumu veidošanās, gan skābes grupas dekarboksilēšanās.

Sintezēto savienojumu struktūru apstiprina elementanalīzes un KMR ¹H spektru dati.



Eksperimentālā daļa

KMR ¹H spektri uzņemti ar Varian MERCURY 200 spektrometru (CDCl₃ vai (CD₃)₂ SO-d₆, iekšējais standarts – TMS). Iegūtie savienojumi hromatogrāfiski viendabīgi sistēmā hloroforms:metanols:ledus etiķskābe (95:5:3).

Savienojumu **6-11** analītiskie dati un KMR ¹H spektri atspoguļoti 1. un 2. tabulā.

2-(4-R-Fenil)-1-karboksi-4-metil-4-cikloheksēnkarbonilazīds (2a,b). Hidrazīda **1a** vai **1b** (5 mmol) suspensijai 15 ml ūdens pievieno 0,88 g (12,5 mmol) nātrija nitrīta un, intensīvi maisot, pakāpeniski pievieno 0,8 ml ledus etiķskābes, uzturot reakcijas temperatūru ~10 °C. Pēc 3 stundu maisīšanas nogulsnes filtrē, uz filtra mazgā ar ūdeni.

Iegūti azīdi: **2a** –1,29 g (93 %). PMR ¹H: 1,75 (3H, s, CH₃); 2,14-2,86 (4H, m, 2CH₂); 3,79-3,83 (1H, m, CH); 5,49 (1H, m, =CH); 7,22-7,26 (5H, m, arom.); 9,56 (1H, pl.s, COOH); IS spektrs, cm⁻¹: 2140 (N₃).

2b –1,4 g (92,4 %). PMR ¹H: 1,72 (3H, s, CH₃); 2,10-2,68 (4H, m, 2CH₂); 3,45-3,68 (1H, m, CH); 5,62 (1H, m, =CH); 7,20-7,46 (4H, m, arom.); 9,68 (1H, pl.s, COOH); IS spektrs, cm⁻¹: 2128 (N₃).

Savienojumu 6-11 analītiskie dati

Savienojums	Summārā formula	Atrasts, % Aprēķināts, %			Kušanas temp., °C	Iznākums, %
		C	H	N		
6a	C ₂₀ H ₂₀ BrN ₃ O ₃	<u>55,55</u>	<u>4,73</u>	<u>9,65</u>	127-129	46,2
		55,83	4,68	9,77		
6b	C ₂₀ H ₁₉ BrFN ₃ O ₃	<u>53,78</u>	<u>4,50</u>	<u>9,42</u>	120-121	50,8
		53,59	4,27	9,37		
7a	C ₂₀ H ₁₉ Br ₂ N ₃ O ₃	<u>46,59</u>	<u>3,84</u>	<u>8,27</u>	136-138	62,4
		47,17	3,76	8,25		
7b	C ₂₀ H ₁₈ Br ₂ FN ₃ O ₃	<u>46,02</u>	<u>3,27</u>	<u>7,89</u>	173-174	52,8
		45,57	3,44	7,97		
8a	C ₂₁ H ₂₃ N ₃ O ₃	<u>68,66</u>	<u>6,40</u>	<u>11,49</u>	156-157	49,7
		69,02	6,34	11,50		
8b	C ₂₁ H ₂₂ FN ₃ O ₃	<u>66,01</u>	<u>5,92</u>	<u>11,02</u>	182-183	54,8
		65,78	5,78	10,96		
9a	C ₁₉ H ₂₀ BrN ₃ O	<u>59,28</u>	<u>5,20</u>	<u>10,75</u>	221-223	60,8
		59,08	5,22	10,88		
9b	C ₁₉ H ₁₉ BrFN ₃ O	<u>56,78</u>	<u>4,92</u>	<u>10,62</u>	172-174	45,7
		56,49	4,74	10,39		
10a	C ₁₉ H ₁₉ Br ₂ N ₃ O	<u>48,51</u>	<u>4,22</u>	<u>8,72</u>	153-154	60,0
		49,06	4,12	9,03		
10b	C ₁₉ H ₁₈ Br ₂ FN ₃ O	<u>47,63</u>	<u>3,80</u>	<u>8,92</u>	168-170	59,7
		47,23	3,76	8,70		
11a	C ₂₀ H ₂₃ N ₃ O	<u>74,35</u>	<u>7,35</u>	<u>12,60</u>	169-171	72,0
		74,74	7,21	13,07		
11b	C ₂₀ H ₂₂ FN ₃ O	<u>70,94</u>	<u>6,60</u>	<u>12,62</u>	176-178	61,8
		70,78	6,53	12,38		

N-[2-(4-R-Fenil)-4-metil-4-cikloheksēn]-N'-(3-R¹-5-R²-piridil-2)-urīnvielas (6-11).

1 mmol azīda (**2a** vai **2b**) un ekvimolāru aminopiridīna atvasinājumu (**3-5**) katalītiska piridīna daudzuma (1 piliens) klātbūtnē vāra benzolā vai toluolā 3 stundas. Atdzesē. Savienojumus **7b** un **10a** nofiltrē. Lai iegūtu pārējos diaizvietotas urīnvielas atvasinājumus, reakcijas maisījumu ietvaicē līdz sausam atlikumam un pārkristalizē no etilacetāta/heksāna (**6a**, **7a**, **6b**, **9a**, **11a**, **9b-11b**) vai etilacetāta (**8a**, **8b**).

Sintezēto savienojumu spektru dati

Savienojums	KMR ¹ H spektri, δ, m. d.
6a	1,70 (3H, s, CH ₃); 2,08-2,87 (4H, m, 2CH ₂); 3,15 (1H, m, CH); 5,32 (1H, m, =CH); 6,12 (1H, m, NH); 7,29-7,92 (9H, m, arom., NH); 9,20 (1H, pl.s, COOH)
6b	1,75 (3H, s, CH ₃); 2,08-2,80 (4H, m, 2CH ₂); 3,08 (1H, m, CH); 5,39 (1H, m, =CH); 6,44 (1H, s, NH); 7,04-8,07 (8H, arom., NH); 10,02 (1H, s, COOH)
7a	1,71 (3H, s, CH ₃); 2,19-2,83 (4H, m, 2CH ₂); 3,12 (1H, m, CH); 5,32 (1H, m, =CH); 6,44 (1H, s, NH); 7,15-7,99 (8H, m, arom., NH); 9,01 (1H, s, COOH)
7b	1,80 (3H, s, CH ₃); 2,27-2,83 (4H, m, 2CH ₂); 3,11 (1H, m, CH); 5,38 (1H, m, =CH); 6,67 (1H, s, NH); 7,00-7,78 (7H, arom., NH); 8,72 (1H, s, COOH)
8a	1,67 (3H, s, CH ₃); 2,02-2,80 (4H, m, 2CH ₂); 3,12 (1H, m, CH); 4,10 (3H, s, CH ₃); 5,38 (1H, m, =CH); 6,95 (1H, s, NH); 7,42-8,48 (9H, arom., NH); 9,05 (1H, s, COOH)
8b	1,81 (3H, s, CH ₃); 2,02-2,60 (4H, m, 2CH ₂); 3,20 (1H, m, CH); 4,41 (3H, s, CH ₃); 5,42 (1H, m, =CH); 6,61 (1H, s, NH); 7,01-7,81 (8H, arom., NH); 9,45 (1H, m, COOH)
9a	1,67 (3H, s, CH ₃); 1,93-3,13 (4H, m, 2CH ₂); 3,75 (2H, m, 2CH); 5,46 (1H, m, =CH); 6,54 (1H, m, NH); 6,60-8,18 (9H, arom., NH)
9b	1,68 (3H, s, CH ₃); 2,04-3,18 (4H, m, 2CH ₂); 3,91 (2H, m, 2CH); 5,42 (1H, m, =CH); 6,43 (1H, m, NH); 6,93-7,62 (8H, m, arom., NH)
10a	1,79 (3H, s, CH ₃); 2,13-2,97 (4H, m, 2CH ₂); 3,30 (2H, m, 2CH); 5,37 (1H, m, =CH); 6,40 (1H, pl.s, NH); 7,13-7,33 (8H, m, arom., NH)
10b	1,79 (3H, s, CH ₃); 2,05-2,92 (4H, m, 2CH ₂); 3,10 (2H, m, 2CH); 5,37 (1H, m, =CH); 6,57 (1H, m, NH); 7,00-7,26 (7H, m, arom., NH)
11a	1,82 (3H, s, CH ₃); 2,05-2,46 (4H, m, 2CH ₂); 3,22 (2H, m, 3CH); 4,40 (3H, m, CH ₃); 5,46 (1H, m, =CH); 6,60 (1H, m, NH); 7,18-9,47 (9H, m, arom., NH)
11b	1,81 (3H, s, CH ₃); 1,92-2,38 (4H, m, 2CH ₂); 3,21 (1H, m, CH); 4,44 (3H, m, CH ₃); 5,49 (1H, m, =CH); 6,61 (1H, m, NH); 6,93-9,51 (8H, arom., NH)

Literatūra

1. Д.Р.Зицане, И.Т.Равиня, И.А.Рийкуре, З.Ф.Тетере, Э.Ю.Гудринице, У.О.Калей. Экзотические аминокислоты. II. Взаимодействие 2-R-метилциклогекс-4-ен-1,1-изопропилиденмалонатов с некоторыми O- и N- нуклеофилами. *ЖОрХ*, **2000**, 36, 521-526.
2. В.В.Довлятян, К.А.Элиязян, В.А.Пивязян, А.П.Енгоян. Синтезы на основе гидразида и азида 3,4-диметил-2-тиоксотиазолин-5-карбоновой кислоты. *ХГС*, **2006**, 3, 430-436.

Z.Tetere, I.Rāviņa, D.Zicāne. Cikloheksēndikarbononskābes monohidrazīdu izmantošana diaizvietotu urīnvielu sintēzei. Cikloheksēndikarbononskābes monohidrazīdu reakcijās ar nātrija nitrītu ledus etiķskābē iegūti 2-(4-R-fenil)-1-karboksi-4-metil-4-cikloheksēnkarbonilazīdi, kas izmantoti par izejvielu literatūrā nezināmu cikloheksēna grupu saturošu diaizvietotu urīnvielu sintēzei to reakcijās ar 2-aminopiridīna atvasinājumiem. 2-(4-R-fenil)-1-karboksi-4-metil-4-cikloheksēnkarbonilazīdu reakcijas ar 2-amino-5-brom-, 2-amino-3,5-dibrom- un 2-amino-5-metilpiridīniem veiktas benzolā un toluolā katalītiska piridīna daudzuma klātbūtnē. Pirmajā

gadījumā rodas *N*-[2-(4-*R*-fenil)-1-karboksi-4-metil-4-cikloheksēn]-*N'*-(3-*R*¹-5-*R*²-piridil-2)urīnvielas, bet otrajā – *N*-[2-(4-*R*-fenil)-4-metil-4-cikloheksēn]-*N'*-(3-*R*¹-5-*R*²-piridil-2)urīnvielas, jo toluola viršanas temperatūrā notiek gan diaizvietotas urīnvielas atvasinājumu veidošanās, gan skābes grupas dekarboksilēšanās.

Tetere Z., Ravina I., Zicane D. Application of cyclohexenedicarboxylic acid monohydrazides to the synthesis of disubstituted ureas. Cyclohexene dicarboxylic acid monohydrazides and sodium nitrite in the presence of acetic acid produced 2-(4-*R*-phenyl)-1-carboxy-4-methyl-4-cyclohexene-carbonylazides. These compounds served as starting material in the synthesis of unknown cyclohexene group containing diacylureas, when treated with derivatives of 2-aminopyridines. Reactions of 2-(4-*R*-phenyl)-1-carboxy-4-methyl-4-cyclohexenecarbonylazides with 2-amino-5-bromo-, 2-amino-3,5-dibromo- and 2-amino-5-methylpyridines were done in benzene or toluene in presence of catalytic amount of pyridine. In the case of benzene, *N*-[2-(4-*R*-phenyl)-1-carboxy-4-methyl-4-cyclohexene]-*N'*-(3-*R*¹-5-*R*²-pyridyl-2)urea results, but in the case of toluene – *N*-[2-(4-*R*-phenyl)-4-methyl-4-cyclohexene]-*N'*-(3-*R*¹-5-*R*²-pyridyl-2)urea due to formation of disubstituted urea derivatives and decarboxylation in boiling temperature of toluene.

Тетере З., Равиня И., Зицане Д. Применение моногидразидов циклогексендикарбоновой кислоты для синтеза дизамещенных мочевины. Из моногидразидов циклогексендикарбоновой кислоты и нитрита натрия в уксусной кислоте синтезированы 2-(4-*R*-фенил)-1-карбоксо-4-метил-4-циклогексенкарбонилгидразиды, которые использованы в качестве исходных соединений для получения в литературе неизвестных циклогексенгруппу содержащих дизамещенных мочевины в их реакциях с производными 2-аминопиридина. Реакции 2-(4-*R*-фенил)-1-карбоксо-4-метил-4-циклогексенкарбонилгидразидов с 2-амино-5-бром-, 2-амино-3,5-дибром- и 2-амино-5-метилпиридином проведены в бензоле или толуоле в присутствии каталитических количеств пиридина. В первом случае образуются *N*-[2-(4-*R*-фенил)-1-карбоксо-4-метил-4-циклогексен]-*N'*-(3-*R*¹-5-*R*²-пиридил-2)мочевины, а во втором – *N*-[2-(4-*R*-фенил)-4-метил-4-циклогексен]-*N'*-(3-*R*¹-5-*R*²-пиридил-2)мочевин, поскольку при температуре кипения толуола происходит как образование производных дизамещенных мочевины, так декарбосилирование кислотной группы.