ՀԱՅԿԱԿԱՆ ՔԻՄԻԱԿԱՆ ԱՄՍԱԳԻՐ
АРМЯНСКИЙ ХИМИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ
XXIV, № 4, 1971

УДК 542.91+546.171.5

СИНТЕЗЫ НА ОСНОВЕ 4-АЛКОКСИБЕНЗИЛГИДРАЗИНОВ

А. А. АРОЯН и Н. С. ИРАДЯН

Институт тонкой органической химии АН Армянской ССР (Ереван)

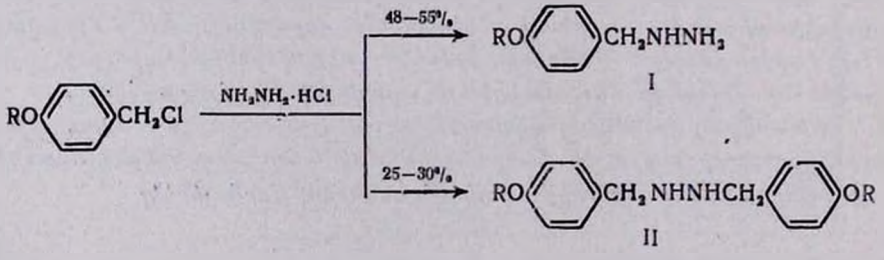
Поступило 15 VII 1970

Исследована реакция 4-алкоксибензилхлоридов с гидразином. Полученные 4-алкоксибензилгидразины использованы в синтезе замещенных тиосемикарбазидов, гидразонов и аминогуанидинов—соединений с потенциальной антибактериальной активностью. Осуществлен синтез N-замещенных гидразидов триметилуксусной кислоты и ряда производных пиразолона.

Табл. 6, библ. ссылок 12.

Производные гидразина обладают широким спектром биологического действия. Среди них особое место занимают соединения с антибактериальными свойствами—гидразиды, тиосемикарбазиды, тиосемикарбазоны, гидразидогидразоны [1,2]. Замещенные аминогуанидины, наряду с гипогликемической активностью [3], обладают и антибактериальным действием [4].

Продолжая исследования в области производных гидразина, мы изучили реакцию 4-алкоксибензилхлоридов [5] с гидразином. Для 4-метоксибензилхлорида она осуществлена Костом [6].



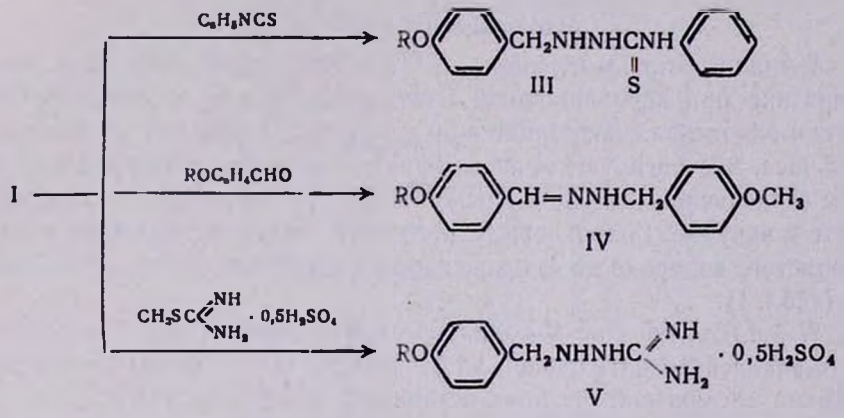
Реакция проводилась в среде эфира. Во избежание карбонизации и окисления продукта синтез проводился в атмосфере азота.

Кроме основного продукта I (48—55%), выделена высококипящая фракция II (25—30%), которая по данным элементарного анализа соответствует дизамещенному гидразину. При взаимодействии с альдегидом это вещество не дает гидразона. Это доказывает, что дизамещенный гидразин имеет симметричное строение.

Изучалось влияние некоторых факторов на выход продукта. Гидрат гидразина использовался в пяти-, десяти-, пятнадцатикратном избытке. Лучшие результаты получены при соотношении 1:10. Дальнейшее увеличение количеств гидрата гидразина, применение безводного гидразина не влияют на выход продукта реакции. Использование бензола вместо эфира также не дает положительных результатов.

Чистота полученных 4-алкоксибензилгидразинов проверена хроматографически на окиси алюминия в системе абсолютный эфир—петролейный эфир, 1:2; R_f в пределах 0,75—0,80. Они представляют собой кристаллические вещества (кроме изопропоксипроизводного) с характерным запахом, карбонизирующиеся на воздухе; их гидрохлориды хорошо растворимы в воде, спирте. Выходы, данные элементного анализа и некоторые физико-химические константы соединений приведены в таблице 1.

4-Алкоксибензилгидразины использованы для синтеза соединений с потенциальной антибактериальной активностью: замещенных тиосемикарбазидов, гидразонов и производных аминогуанидина.

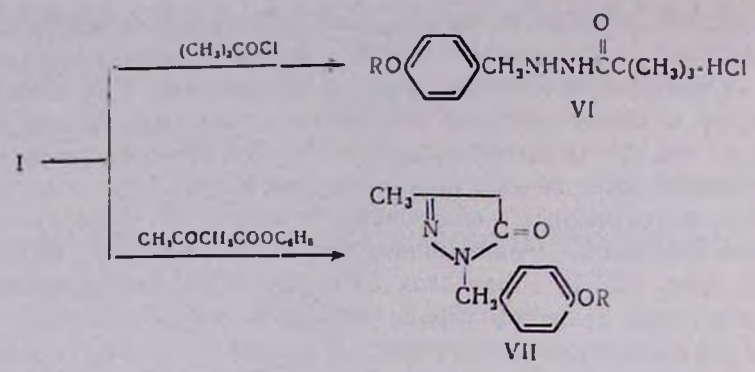


Взаимодействием 4-алкоксибензилгидразинов с фенилизотиоцианатом с высокими выходами синтезированы N-4-алкоксибензил-N-фенилтиосемикарбазиды (III) (табл. 2).

При действии на 4-метоксибензилгидразин 4-алкоксибензальдегидами в среде спирта получены замещенные гидразоны (IV) (табл. 3).

Сульфаты 4-алкоксибензиламиногуанидинов (V) синтезированы взаимодействием исходных гидразинов с сульфатом S-метилизотиомочевины (1 : 1) в водной среде. Выходы составляют 50—70% (табл. 4).

Нами осуществлен также синтез производных пиразолона и аналогов VI терсавида (1-бензил-2-пивалоилгидразида)—ингибитора моноаминоксидазы, применяемого для лечения стенокардии [7].



N-Замещенные гидразиды VI синтезированы взаимодействием гидразинов I с хлорангидридом триметилуксусной кислоты в среде абсолютного бензола. Продукты выделены и идентифицированы в виде гидрохлоридов (табл. 5). В хроматограммах оснований R_f в пределах 0,55—0,60. 1-N-4′-Алкоксибензил-3-метилпиразолоны-5 (VII) получены при действии ацетоуксусного эфира на исходные гидразины (табл. 6).

Экспериментальная часть

4-Алкоксибензилгидразины. К 32 *г* (0,64 моля) 80%-ного гидрата гидразина при перемешивании в атмосфере азота прикапывают 0,064 моля 4-алкоксибензилхлорида в 50 *мл* эфира. Нагревают на водяной бане 2 часа. Экстрагируют эфиром, эфирные вытяжки сушат над прокаленным сернокислым натрием. После отгонки растворителя остаток перегоняют в вакууме. Гидрохлориды получают действием эфирного раствора хлористого водорода на 4-алкоксибензилгидразины, растворенные в эфире (табл. 1).

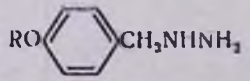
N-4-Алкоксибензил-N-фенилтиосемикарбазиды (III). Смесь 0,01 моля 4-алкоксибензилгидразина, 1,35 *г* (0,01 моля) фенилизотиоцианата и 10 *мл* абсолютного этанола оставляют на ночь на холоду. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают абсолютным эфиром и перекристаллизовывают из абсолютного этанола (табл. 2).

N-4-Алкоксибензаль-N′-4′-метоксибензилгидразины (IV). 1,52 *г* (0,01 моля) 4-метоксибензилгидразина, 0,011 моля 4-алкоксибензальдегида и 20 *мл* абсолютного этанола нагревают на водяной бане 3 часа. Охлаждают, выпавшие кристаллы отфильтровывают и промывают абсолютным эфиром; перекристаллизация из абсолютного ацетона (табл. 3).

Сульфаты 4-алкоксибензиламиногуанидинов (V). Смесь 0,02 моля 4-алкоксибензилгидразина, 2,8 *г* (0,02 моля) сульфата S-метилизотиомочевины и 15 *мл* воды кипятят в течение 6 часов. Отгоняют досуха растворитель, к сухому остатку добавляют абсолютный эфир. Кристаллы отфильтровывают и перекристаллизовывают из этанола (табл. 4).

Гидрохлориды 1-N-4′-алкоксибензилгидразидов триметилуксусной кислоты (VI). К раствору 0,04 моля 4-алкоксибензилгидразина в 30 *мл* абсолютного бензола при перемешивании прикапывают 2,4 *г* (0,02 моля) хлорангидрида триметилуксусной кислоты в 30 *мл* абсолютного бензола.

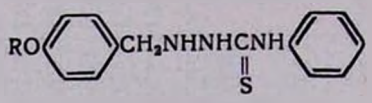
Таблица 1



R	Выход, %	Т. кип., °С/*мм*	Т. пл., °С	Молекулярная формула	d_4^{20}	n_D^{20}	MR_D		Анализ гидрохлоридов, %								Т. пл. гидрохлорида, °С
									C		H		N		Cl		
							найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено	
CH_3*	56,0	122—124/1	36—37	$C_9H_{12}N_2O$	—	—	—	—	51,04	50,87	6,80	6,94	14,67	14,84	18,76	18,79	196—197
C_2H_5	54,2	129—131/1	40—41	$C_9H_{14}N_2O$	1,0430	1,5440	50,31	49,59	53,48	53,33	7,71	7,45	13,99	13,82	17,27	17,49	154—155
C_3H_7	48,1	136—138/1	48—49	$C_{10}H_{16}N_2O$	—	—	—	—	55,71	55,42	7,82	7,90	12,71	12,92	15,96	16,36	145—146
изо-C_3H_7	49,4	118—120/1	—	$C_{10}H_{16}N_2O$	1,0118	1,5327	53,53	53,44	55,50	55,42	7,70	7,90	13,08	12,92	16,36	16,36	110—111
C_4H_9	50,1	147—149/1	51—52	$C_{11}H_{18}N_2O$	1,0078	1,5252	59,09	58,06	57,31	57,25	8,23	8,30	11,96	12,13	15,62	15,79	157—138

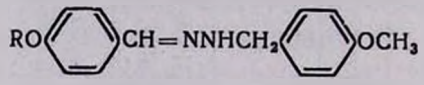
* По литературным данным [6], т. пл. гидрохлорида 187—189° (из спирта).

Таблица 2



R	Выход, %	Т. пл., °С	Молекулярная формула	Анализ, %: C найдено	C вычислено	H найдено	H вычислено	N найдено	N вычислено	S найдено	S вычислено
CH_3	73,5	103—104	$C_{15}H_{17}N_3OS$	62,81	62,68	6,09	5,96	14,88	14,62	11,27	11,15
C_2H_5	72,6	110—111	$C_{16}H_{19}N_3OS$	63,52	63,75	6,47	6,35	14,17	13,94	10,66	10,63
C_3H_7	60,1	115—116	$C_{17}H_{21}N_3OS$	64,47	64,72	6,89	6,71	13,15	13,32	9,98	10,16
изо-C_3H_7	50,6	151—152	$C_{17}H_{21}N_3OS$	64,77	64,72	6,62	6,71	13,21	13,32	9,96	10,16
C_4H_9	70,1	124—125	$C_{18}H_{23}N_3OS$	65,82	65,61	6,91	7,03	12,53	12,75	9,92	9,73

Таблица 3



R	Выход, %	Т. пл., °С	Молекулярная формула	Анализ, %: C найдено	C вычислено	H найдено	H вычислено	N найдено	N вычислено
CH_3	72,1	137—138	$C_{16}H_{18}N_2O_2$	71,02	71,08	6,50	6,71	10,35	10,36
C_2H_5	61,6	122—123	$C_{17}H_{20}N_2O_2$	72,08	71,80	7,17	7,08	10,11	9,85
C_3H_7	53,7	120—121	$C_{18}H_{22}N_2O_2$	72,51	72,45	7,45	7,43	9,07	9,38
изо-C_3H_7	64,3	125—126	$C_{18}H_{22}N_2O_2$	72,69	72,45	7,08	7,43	9,43	9,38
C_4H_9	60,0	97—98	$C_{19}H_{24}N_2O_2$	72,83	73,04	7,58	7,74	8,65	8,96
изо-C_4H_9	58,1	112—113	$C_{19}H_{24}N_2O_2$	73,16	73,04	7,61	7,74	8,94	8,96
C_5H_{11}	49,4	89—90	$C_{20}H_{26}N_2O_2$	73,41	73,58	7,90	8,02	8,67	8,58
изо-C_5H_{11}	42,8	93—94	$C_{20}H_{26}N_2O_2$	73,62	73,58	8,24	8,02	8,29	8,58

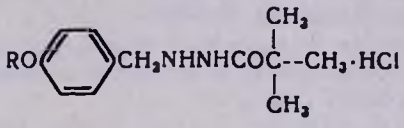
Температуру реакционной смеси поддерживают в пределах 15—20°. Выделившийся белый осадок гидрохлорида 4-алкоксибензилгидразина отфильтровывают, отгоняют большую часть бензола, добавляют абсолютный эфир. Выпавший осадок отфильтровывают и сушат в вакуум-эксикаторе. Перекристаллизация из смеси абсолютного этанола и абсолютного эфира (табл. 5).

1-N-4'-Алкоксибензил-3-метилпиразолоны-5 (VII). Смесь 0,02 моля 4-алкоксибензилгидразина и 2,6 *г* (0,02 моля) ацетоуксусного эфира нагревают на водяной бане в течение часа, затем охлаждают и добавляют 30 *мл* петролейного эфира. Выпавшие кристаллы отфильтровывают. Перекристаллизация из смеси абсолютного и петролейного эфиров (табл. 6).

Таблица 4

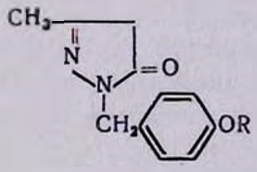
R	Выход, %	Т. пл., °С	Молекулярная формула	Анализ, % N найдено	N вычислено	H найдено	H вычислено
CH_3	67,8	масло	$C_9H_{14}N_4O\cdot 0{,}5H_2SO_4$	23,03	23,03	13,41	13,18
C_2H_5	60,0	137—138	$C_{10}H_{16}N_4O\cdot 0{,}5H_2SO_4$	21,79	21,77	12,68	12,46
C_3H_7	64,0	152—153	$C_{11}H_{18}N_4O\cdot 0{,}5H_2SO_4$	20,50	20,64	11,53	11,81
изо-C_3H_7	48,2	147—148	$C_{11}H_{18}N_4O\cdot 0{,}5H_2SO_4$	20,72	20,64	11,98	11,81

Таблица 5



R	Выход, %	Т. пл., °С	Молекулярная формула	Анализ, % C найдено	C вычислено	H найдено	H вычислено	N найдено	N вычислено
CH_3	45,2	218—219	$C_{13}H_{21}N_2O_2Cl$	57,50	57,27	7,80	7,75	10,08	10,27
C_2H_5	38,9	215—216	$C_{14}H_{23}N_2O_2Cl$	58,88	58,62	7,80	8,08	9,62	9,76
C_3H_7	42,5	222—223	$C_{15}H_{25}N_2O_2Cl$	59,63	59,88	8,59	8,37	9,02	9,31
изо-C_3H_7	44,0	217—218	$C_{15}H_{25}N_2O_2Cl$	60,01	59,88	8,30	8,37	8,97	9,31

Таблица 6



R	Выход, %	Т. пл., °С	Молекулярная формула	Анализ, % C найдено	C вычислено	H найдено	H вычислено	N найдено	N вычислено
CH_3	73,4	127—128	$C_{12}H_{14}N_2O_2$	66,33	66,03	6,30	6,07	12,61	12,83
C_2H_5	62,3	111—112	$C_{13}H_{16}N_2O_2$	67,50	67,21	6,70	6,94	11,91	12,06
C_3H_7	56,1	107—108	$C_{14}H_{18}O_2N_2$	68,07	68,26	7,52	7,36	11,40	11,37
изо-C_3H_7	57,7	89—90	$C_{14}H_{18}N_2O_2$	68,38	68,26	7,42	7,36	11,52	11,37

ՍԻՆԹԵԶՆԵՐ 4-ԱԼԿՕՔՍԻԲԵՆԶԻԼՀԻԴՐԱԶԻՆՆԵՐԻ ՀԻՄԱՆ ՎՐԱ

Հ. Ա. ՀԱՐՈՅԱՆ և Ն. Ս. ԻՐԱԴՅԱՆ

Ամփոփում

Ուսումնասիրված է 4-ալկօքսիբենզիլքլորիդների փոխազդումը հիդրազինի հետ։ Ստացված 4-ալկօքսիբենզիլհիդրազիններն օգտագործված են տեղակալված թիոսեմիկարբազիդների, հիդրազոնների և ամինագուանիդինների սինթեզում, նրանց հակաբակտերիալ հատկությունների ուսումնասիրելու նպատակով։ Սինթեզված են նաև տրիմեթիլքացախաթթվի N-տեղակալված հիդրազիդների և պիրազոլոնի մի շարք ածանցյալներ։

ЛИТЕРАТУРА

1. *М. Н. Мухина,* Хим. фарм. ж., 4, (4), 23 (1970).
2. *R. S. Varma, K. C. Gupta, A. Nath, V. S. Mistra,* Indian J. Microbiol., 4 (1—4), 63 (1964) [C. A., 64, 13124e (1966); *R. S. Varma.* J. Indian Chem. Soc., 43 (8), 558 (1966); [C. A., 66, 18565f (1967)].
3. *J. B. Bream,* Пат. США, 3,383,409 [C. A., 69, 76893p (1968)].
4. *R. D. Westland, E. R. Karger, B. Green, J. R. Dice,* J. Med. Chem., 11 (1), 85 (1968).
5. *А. Л. Мнджоян, А. А. Ароян,* Науч. тр. ЕГУ, 36, 21 (1952); *А. Л. Мнджоян, А. А. Ароян, Т. Р. Овсепян,* Изв. АН АрмССР, ХН, 13, 275 (1960).
6. *А. Н. Кост, Р. С. Сагитуллин,* ЖОХ, 33, 2011 (1963).
7. *F. Murphy, I. M. Barber, S. J. Kilpatrick,* Lancet, 1, 139 (1961); *A. P. Grant,* Lancet, 1, 455 (1961); *M. Jose, P. Gaser,* Cordiologia (Basel), 38, 215 (1961); *Н. А. Мухина, А. Г. Гилев, В. Г. Клименко,* Мед. пром. СССР, 7, 9 (1965).