

УДК 547.821; 547.333

НОВЫЕ РЕАКЦИИ СОЛЕЙ ТРОПИЛИЯ С ГИДРАЗИДАМИ *n*-НИТРОБЕНЗОЙНОЙ, ТИО- И КАРБАМИНОВОЙ КИСЛОТ ИЛИ БЕНЗИЛКАРБАМИДОМ

© 2020 г. Л. П. Юнникова*, Т. А. Акентьева, Ю. Е. Лихарева

ФГБОУ ВО «Пермский государственный аграрно-технологический университет им. академика Д.Н. Прянишникова»,
614990, Россия, Пермский край, г. Пермь, ул. Петропавловская 23

*e-mail: yunnikova@yahoo.com

Поступила в редакцию 27 августа 2020 г.
После доработки 10 сентября 2020 г.
Принята к публикации 12 сентября 2020 г.

Для получения потенциально биологически активных соединений изучено взаимодействие тетрафторбората тропилия с гидразидами *n*-нитробензойной, тио- и карбаминовой кислот или бензилкарбамидом. Получены продукты моно- или дитропилирования – *N*'-(циклогепта-2,4,6-триен-1-ил)-4-нитробензгидразид, *N,N*'-ди(циклогепта-2,4,6-триен-1-ил)-4-нитробензгидразид, 2,2-ди(циклогепта-2,4,6-триен-1-ил)-гидразинкарбоксамид, *N*-2-ди(циклогепта-2,4,6-триен-1-ил)гидразинкарботиоамид, 1-бензил-3-(циклогепта-2,4,6-триен-1-ил)карбамид.

Ключевые слова: гидразид *n*-нитробензойной кислоты, семикарбазид, семитиокарбазид, *N*-бензилкарбамид, тетрафторборат тропилия.

DOI: 10.31857/S0514749220120174

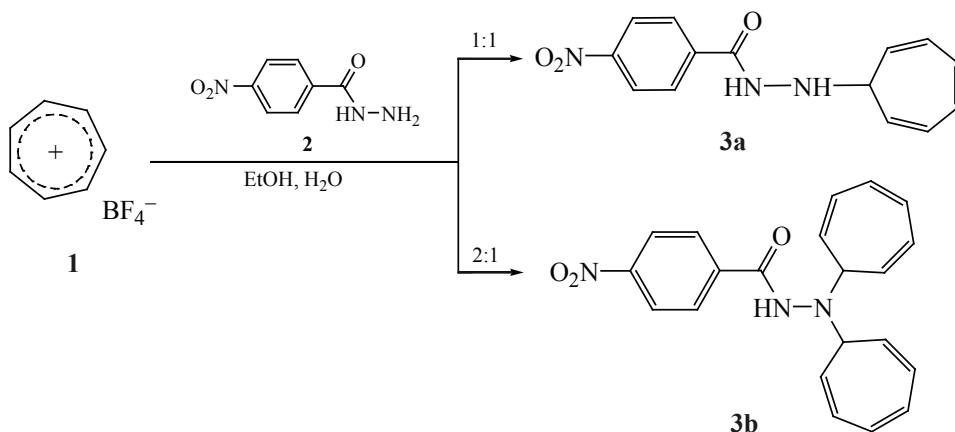
Ранее описано получение 4-(7-циклогепта-1,3,5-триенил)анилина [1] и 4-(7-циклогепта-1,3,5-триенил)-*N*-(1-циклогепта-2,4,6-триенил)анилина [2], обладающих противомикробной активностью в отношении *St. aureus* и микроскопических грибов рода *Candida*. В продолжение этих исследований изучено взаимодействие солей тропилия с фармакофорными 2-аминопиридином [3], 2-аминопиримидином [4] и 4,6-дизамещенными пиримидинами [5], которое протекает селективно по экзоциклическому атому азота аминогруппы как монозамещение. Новый результат получен при взаимодействии тетрафторбората тропилия с 2,6-диаминопиримидином, заключающийся в образовании 3,5-ди(циклогепта-2,4,6-триен-1-ил)пиримидин-2,6-диамина [6], в котором две аминогруппы остаются свобод-

ными. Взаимодействие тетрафторбората тропилия с 2,5-диамино-1,3,4-тиадиазолом или 3,5-диамино-1,2,4-тиадиазолом протекает как дизамещение по двум аминогруппам [6]. Аналогично протекает взаимодействие тетрафторбората тропилия с карбамидом, тиокарбамидом и сульфаниламидом [7].

Гидразиды бензойных кислот [8], а также производные мочевины и тиомочевины занимают важное место среди лекарственных средств. Интерес к их производным – *N*-бензилкарбамиду, семикарбазиду и семитиокарбазиду – обусловлен выраженной биологической активностью этих соединений [9–13].

С целью получения потенциально биологически активных соединений изучено взаимодействие тетрафторбората тропилия с гидразидами *n*-ни-

Схема 1.



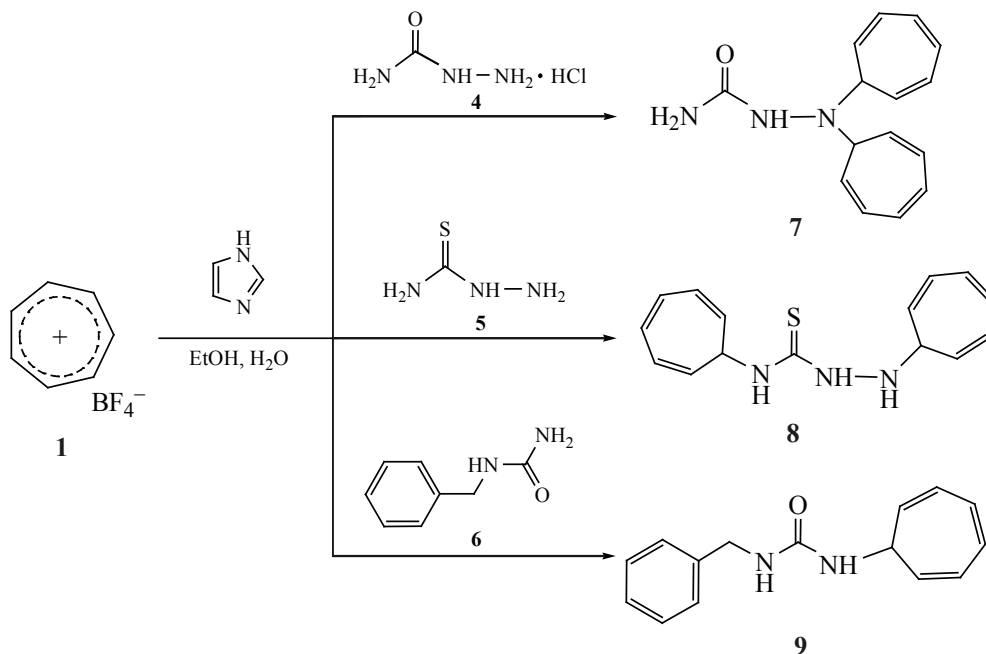
тробензойной, тио- и карбаминовой кислот или бензилкарбамидом.

В данном сообщении обсуждаются результаты взаимодействия тетрафторбората тропилия (**1**) с гидразидом *p*-нитробензойной кислоты (**2**), семикарбазидом (**4**), семитиокарбазидом (**5**), *N*-бензилкарбамидом (**6**). Установлено, что взаимодействие соли **1** с гидразидом *p*-нитробензойной кислоты (**2**) в зависимости от соотношения исходных реагентов протекает как моноили дитропилирование с образованием соединений *N'*-(циклогепта-2,4,6-триен-1-ил)-4-нитробензгидразида (**3a**) или *N,N'*-ди(циклогепта-2,4,6-

триен-1-ил)-4-нитробензгидразида (**3b**) с высоким выходом (схема 1).

Реакция соли **1** с семикарбазидом (**4**) протекает как дизамещение двух атомов водорода в группе NH–NH₂ на фрагменты тропилия. Реакция соли **1** с семитиокарбазидом (**5**) протекает иначе. В этом случае образуется продукт **8**, содержащий по одному тропилиевому фрагменту в амидной и гидразидной группах. Реакция соли **1** с *N*-бензилкарбамидом (**6**) протекает как монозамещение в амидной группе соединения **6**. Реакции схемы 2 протекают при участии имидазола, используемого в качестве переносчика катиона тропилия.

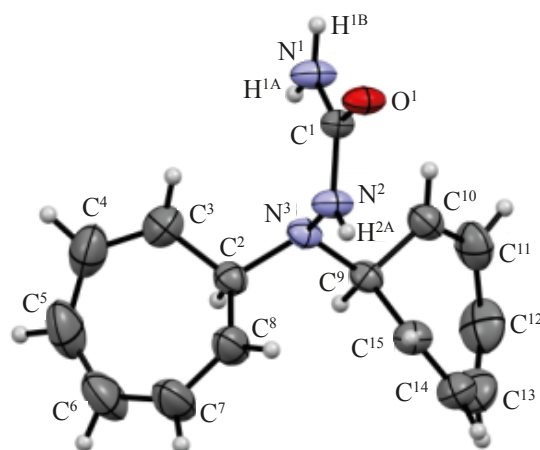
Схема 2.



Строение полученных соединений установлено на основании данных масс-спектрометрии, ЯМР ^1H спектроскопии, рентгеноструктурного анализа (РСА) для соединения **7**.

Для однозначного установления структуры соединения **7** выполнен РСА его монокристалла. Согласно данным РСА, соединение **7** кристаллизуется в centrosymmetric пространственной группе триклинной сингонии. Фрагмент семикарбазида плоский в пределах 0.01 Å. Циклопептатриеновые циклы принимают конформацию *ванна* и расположены приблизительно симметрично относительно семикарбазидного фрагмента. Диэдральные углы между плоскостью данного фрагмента и плоскостями $\text{C}^{14}\text{C}^{15}\text{C}^{10}\text{C}^{11}$ и $\text{C}^3\text{C}^4\text{C}^7\text{C}^8$ составляют 57.9° и 58.3° соответственно. В кристалле молекулы связаны в цепи, вытянутые вдоль оси $0a$, за счет межмолекулярных водородных связей $\text{N}^1\text{---H}^{1\text{B}}\cdots\text{O}^1$ [$2-x, -y, -z$] и $\text{N}^2\text{---H}^{2\text{A}}\cdots\text{O}^1$ [$1-x, -y, -z$].

Рентгеноструктурное исследование 2,2-ди(циклопепта-2,4,6-триен-1-ил)гидразин-карбоксамида (7). РСА соединения **7** (см. рисунок) выполнен на монокристалльном дифрактометре Xcalibur Ruby с CCD-детектором по стандартной методике (MoK_α -излучение, 295(2) К, ω -сканирование с шагом 1°). Поглощение учтено эмпирически с использованием алгоритма SCALE3 ABSPACK [14]. Сингония кристалла ($\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}$, M 255.31) триклинная, пространственная группа $P-1$, a 7.2328(17) Å, b 9.1746(19) Å, c 12.002(2) Å, α 69.530(19), β 78.388(18), γ 69.70(2)°, V 696.9(3) Å³, Z 2, μ 0.079 мм⁻¹. Структура расшифрована с помощью программы SHELXS [15] и уточнена полноматричным МНК (Метод наименьших квадратов) по F^2 в анизотропном приближении для всех неводородных атомов с использованием программы SHELXL [16] с графическим интерфейсом OLEX2 [17]. Атомы водорода групп NH и NH₂ уточнены независимо в изотропном приближении. При уточнении остальных атомов водорода использована модель *наездника*. Окончательные параметры уточнения: R_1 0.0599 [для 2265 отражений с $I > 2\sigma(I)$], wR_2 0.1774 (для всех 3219 независимых отражений), S 1.050. Результаты РСА зарегистрированы в Кембриджском центре кристаллографических данных под номером CCDC 2041359 и могут



Общий вид молекулы соединения **7** по данным РСА в тепловых эллипсоидах 50% вероятности.

быть запрошены по адресу: www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif.

N'-(Циклопепта-2,4,6-триен-1-ил)-4-нитробензгидразид (3a). К суспензии 90 мг (0.5 ммоль) гидразида **2** в 2 мл этанола добавляли раствор соли **1** 90 мг (0.5 ммоль) в 2 мл воды. Перемешивали в течение 0.75 ч, затем добавляли 10%-ный NH_4OH (до pH 8.0). Выход 120 мг (88%), светло-желтые кристаллы, т.пл. 134–135 °С (этанол). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 10.49 д (1H, J 6.2 Гц), 8.46–8.20 м (2H), 8.00–8.14 м (2H), 6.54–6.75 м (2H), 6.16 д.д.д.д (2H, J 1.7, 2.6, 4.0, 9.1 Гц), 5.45 д.д.т (2H, J 0.8, 4.6, 9.2 Гц), 5.73–5.97 м (1H), 3.05 д.т.д (1H, J 1.6, 4.6, 6.3 Гц). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 272.1028 [$M + \text{H}$]⁺. $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_3$, 272.1030 [$\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_3$]⁺.

N',N'-Ди(циклопепта-2,4,6-триен-1-ил)-4-нитробензгидразид (3b). К суспензии 90 мг (0.5 ммоль) гидразида **2** в 2 мл этанола добавляли раствор соли **1** 180 мг (1 ммоль) в 3 мл воды. Перемешивали в течение 0.75 ч, затем добавляли 10%-ный NH_4OH (до pH 8.0). Выход 160 мг (89%), желтые кристаллы, т.пл. 155 °С (с разл., этанол). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 9.85 с (1H), 8.34 д (2H, J 8.8 Гц), 8.04 д (2H, J 8.9 Гц), 6.53–6.77 м (4H), 6.09–6.31 м (4H), 5.53 д (4H, J 4.4 Гц), 3.15 д.д.т (2H, J 1.6, 3.5, 5.0 Гц).

2,2-Ди(циклопепта-2,4,6-триен-1-ил)гидразинкарбоксамид (7). К раствору 360 мг (2 ммоль) соли **1** в 5 мл воды и 5 мл этанола прибавляли

210 мг (3 ммоль) имидазола и 120 мг (1 ммоль) солянокислого карбазида **4** в один прием. При перемешивании образуется белый раствор, который выдерживали в течение 1.5 ч при комнатной температуре и нейтрализовали 10%-ным NH_4OH (до pH 8.0). Выход 140 мг (51%), белые кристаллы, т.пл. 169–172°C (этанол). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 7.61 с (1H), 6.67 к (4H, J 3.5 Гц), 6.33–6.05 м (6H), 5.62 д.д (2H, J 10.1, 5.2 Гц), 5.31 д.т (2H, J 9.8, 4.2 Гц), 3.01 т (2H, J 5.2 Гц). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 256.1444 [$M + \text{H}$] $^+$. $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}$. 256.1444 [$\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}$] $^+$.

N-2-Ди(циклогепта-2,4,6-триен-1-ил)гидразинкарботиоамид (8). К раствору 180 мг (1 ммоль) соли **1** в 5 мл воды и 2 мл этанола прибавляли 68 мг (1 ммоль) имидазола и 45 мг (0.5 ммоль) семитиокарбазида **5** в один прием. При перемешивании образуется раствор, который выдерживали в течение 0.5 ч при комнатной температуре и нейтрализовали 10%-ным NH_4OH (до pH 8.0). Выход 170 мг (58%), белые кристаллы, т.пл. 151–152°C (этанол). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 9.28–8.99 м (1H), 7.97 д (1H, J 3.3 Гц), 7.62 д (1H, J 3.5 Гц), 6.91–6.45 м (4H), 6.30–6.02 м (4H), 5.61 д.д (2H, J 9.8, 5.2 Гц), 5.22 д.д (2H, J 9.7, 5.2 Гц), 3.09 т.д (2H, J 5.2, 2.6 Гц). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 272.1213 [$M + \text{H}$] $^+$. $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{S}$. 272.1216 [$\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{S}$] $^+$.

1-Бензил-3-(циклогепта-2,4,6-триен-1-ил)-карбамаид (9). К раствору 230 мг (1.29 ммоль) соли **1** в 7 мл дистиллированной воды прибавляли 63 мг (1.27 ммоль) имидазола и 190 мг (1.27 ммоль) бензилмочевинны **2** в один прием. При перемешивании образуется раствор, который выдерживали в течение 40 мин при комнатной температуре и нейтрализовали 10%-ным NH_4OH (до pH 8.0). Выход 170 мг (56%), белые кристаллы, т.пл. 154–155°C (этанол). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 7.46–7.15 м (5H), 6.71–6.60 м (2H), 6.52 д (1H, J 7.6 Гц), 6.34 т (1H, J 6.0 Гц), 6.13 д.д.д.д (2H, J 9.1, 3.9, 2.6, 1.4 Гц), 5.30 д.д.т (2H, J 9.2, 5.1, 0.9 Гц), 4.22 д (2H, J 5.8 Гц), 3.58 д.т.т (1H, J 7.9, 5.2, 1.5 Гц). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 241.1337 [$M + \text{H}$] $^+$. $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$. 241.1339 [$\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}$] $^+$.

Спектры ЯМР ^1H сняты на приборе Bruker Avance III HD (400 МГц) (США) в растворе $\text{DMSO}-d_6$, внутренний стандарт ГМДС. Масс-

спектры получены на приборе Agilent Technologies 6890N/5975B (США), колонка HP-5ms (30 мм×0.25 мм, 0.25 мкм), газ носитель – гелий, ионизация электронным ударом 70 эВ, температура термостата колонки 100°C. Температура испарителя – 260, 270°C.

ВЫВОДЫ

Установлена высокая реакционная способность гидразидов *n*-нитробензойной, карбаминовой и тиокарбаминовой кислот в реакции с тетрафторборатом тропилия, сопровождающейся замещением атома или атомов водорода только в гидразидном фрагменте (для гидразидов *n*-нитробензойной кислоты или семикарбазида), или в гидразидном и амидном фрагментах семитиокарбазида. Реакция с *N*-бензилкарбамаидом протекает как монотропирование по амидной группе.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 19-03-00888.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Юнникова Л.П., Акентьева Т.А. Пат. 2479571С1 (2013). РФ. *Б.И.* 2013, № 11.
2. Юнникова Л.П., Акентьева Т.А., Эсенбаева В.В. *Хим.-фарм. ж.* 2015, 49, 33–35. [Yunnikova L.P., Akent'eva T.A., E'senbaeva V.V. *Pharm. Chem. J.* 2015, 49, 243–245.] doi 10.1007/s11094-015-1263-3
3. Юнникова Л.П., Лихарева Ю.Е., Акентьева Т.А. *ЖОХ.* 2017, 87, 333–335. [Yunnikova L.P., Likhareva Y.E., Akent'eva T.A. *Russ. J. Gen. Chem.* 2017, 87, 347–349.] doi 10.1134/S1070363217020323
4. Юнникова Л.П., Эсенбаева В.В. *ЖОрХ.* 2018, 54, 1015–1018. [Yunnikova L.P., E'senbaeva V.V. *Russ. J. Org. Chem.* 2018, 54, 1018–1022.] doi 10.1134/S1070428018070084
5. Yunnikova L.P., E'senbaeva V.V., Shklyayeva E.V. *Изв. вузов. Сер. Хим. и хим. технол.* 2018, 61, 47–52. doi 10.6060/ivkkt.20186108.5817
6. Эсенбаева В.В., Юнникова Л.П., Кудаярова Т.В., Данилова Е.А. *ЖОХ.* 2018, 88, 2087–2090. [E'senbaeva V.V., Yunnikova L.P., Kudayarova T.V., Danilova E.A.]

- va E.A. *Russ. J. Gen. Chem.* **2018**, *88*, 2691–2694.] doi 10.1134/S0044460X18120235
7. Эсенбаева В.В., Юнникова Л.П. *ЖОХ.* **2018**, *88*, 683–685. [Esenbaeva V.V., Yunnikova L.P. *Russ. J. Gen. Chem.* **2018**, *88*, 829–831.] doi 10.1134/S107036321804031X
 8. Chandrasekhar T., Kumar L.V., Reddy A.B., Naik P.J., Swamy G.N. *Chem. Pharm. Res.* **2012**, *4*, 2795–2802.
 9. Sriram D., Yogeewazy P., Thirumurugan R., Pavana R.K. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 3448–3450. doi 10.1021/jm060339h
 10. Gate L., Tew K.D. *Cancer Management in Man: Chemotherapy, Biological Therapy, Hyperthermia and Supporting Measures*. Ed. B. Minev. Dordrecht: Springer. **2011**, *13*, 61–85.
 11. Beauchesne P. *Cancers.* **2012**, *4*, 77–87. doi 10.3390/cancers4010077
 12. Николаева Л.Л., Ланцова А.В., Саранова Е.В., Полозкова А.П., Орлова О.Л., Оборотова Н.А., Мусияк В.В., Левит Г.Л., Краснов В.П., Бунятян Н.Д. *Росс. биотер. ж.* **2015**, *14*, 113.
 13. Газиева Г.А., Стручкова М.И., Колотыркина Н.Г. *ХТС.* **2011**, *47*, 266–270. [Gazieva G.A., Struchkova M.I., Kolotyrykina N.G. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2011**, *47*, 210–214.] doi 10.1007/s10593-011-0742-z
 14. CrysAlisPro, Agilent Technologies, Version 1.171.37.33 (release 27-03-2014 CrysAlis171 .NET).
 15. Dolomanov O.V., Bourhis L.J., Gildea R.J., Howard J.A.K., Puschmann H. *J. Appl. Cryst.* **2009**, *42*, 339–341. doi 10.1107/S0021889808042726
 16. Sheldrick G.M. *Acta Crystallogr., Sect. A.* **2008**, *64*, 112–122. doi 10.1107/S0108767307043930
 17. Sheldrick G.M. *Acta Crystallogr., Sect. C.* **2015**, *71*, 3–8. doi 10.1107/S2053229614024218

New Reactions of Tropylium Salts with *p*-Nitrobenzoic Hydrazides, Thio and Carbamic Acid or Benzyl Carbamide

L. P. Yunnikova*, T. A. Akent'eva, and Yu. E. Likhareva

*Perm State Agro-technological University named after Academician D.N. Pryanishnikov,
614990, Russia, Perm, ul. Petropavlovskaya 23*

**e-mail: yunnikova@yahoo.com*

Received August 27, 2020; revised September 10, 2020; accepted September 12, 2020

In order to obtain potentially biologically active compounds, the interaction of tropylium tetrafluoroborate with hydrazides of *p*-nitrobenzoic, thio- and carbamic acids or benzyl carbamide was studied. Mono- or ditropylation products were obtained – *N*-(cyclohepta-2,4,6-trien-1-yl)-4-nitrobenzhydrazide, *N,N'*-di(cyclohepta-2,4,6-trien-1-yl)-4-nitrobenzhydrazide, 2,2-di(cyclohepta-2,4,6-trien-1-yl)hydrazinecarboxamide, *N*-2-di(cyclohepta-2,4,6-trien-1-yl)hydrazinecarbothioamide, 1-benzyl-3-(cyclohepta-2,4,6-trien-1-yl)carbamide.

Keywords: *p*-nitrobenzoic acid hydrazide, semicarbazide, semithiocarbazide, *N*-benzyl carbamide, tropylium tetrafluoroborate