

Синтез, свойства и некоторые превращения карборанилсодержащих гидриндонов

Synthesis, properties and some transformations of carborane containing hydrindones

Казанцев А.В., Кривошлыкова Д.А.

¹Карагандинский государственный университет им. Е.А.Букетова (E-mail: kargu_chem@ksu.kz)

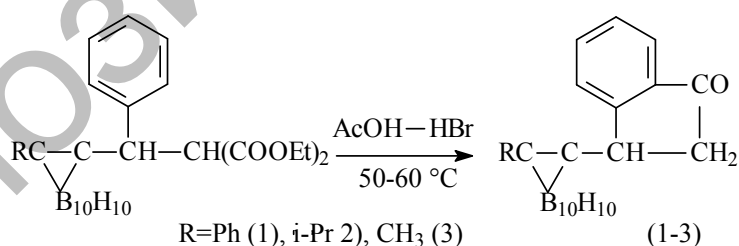
Карборанилқұрамды гидриндондар синтезделді, олардың қасиеттері және химиялық ауысулары зерттелді. Алынған гидриндондардың металдармен, литий гидроксидімен, металлоорганикалық қосылыстармен реакцияларындағы химиялық сипаттарының ерекшеліктері анықталды. Гидриндондардың біріншілік аминдермен, гидроксилминмен, күкіртқышқылды гидразинмен, глицинмен және ароматтық альдегидтермен реакцияларының негізінде Шифф негіздері, оксимдер, гидразондар, иминқышқылдары және олардың болжамалы биологиялық белсенділік қасиеті бар және бензилиденді туындылары синтезделді.

The carborane containing hydrindones are synthesized, their properties and chemical transformations are researched. Specific features and principles of chemical reactions of hydrindones in the researched reactions with metals, lithium hydroxide, metalorganic compounds and secondary amines are established. On the basis of reactions hydrindones with primary amines, hydroxylamin, hydrazine sulfate, a glycooll and aromatic aldehydes are synthesized the Schiff's bases and derivatives of benzylidene which potentially possessing biological activity.

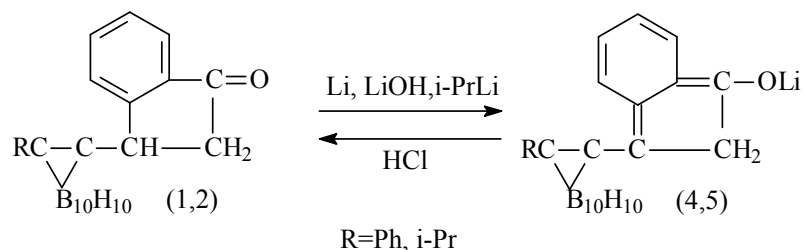
Известно, что кетоны, содержащие α -атомы водорода, относятся к СН-кислотам средней силы ($pK_a = 10-20$) и при действии кислот и оснований соответственно превращаются в енолы и енолят-анионы. Последние являются типичными амбидентными нуклеофилами, способными реагировать с электрофильными реагентами как по кислородному, так и по углеродному атомам. При алкилировании они дают простые эфиры енолов и α -алкилкетоны, при ацилировании — сложные эфиры енолов и α -ацилкетоны, при галогенировании — α -галогенкетоны.

Кроме того, кетоны проявляют склонность к реакциям конденсации и при действии первичных аминов образуют основания Шиффа, вторичных аминов — енамины.

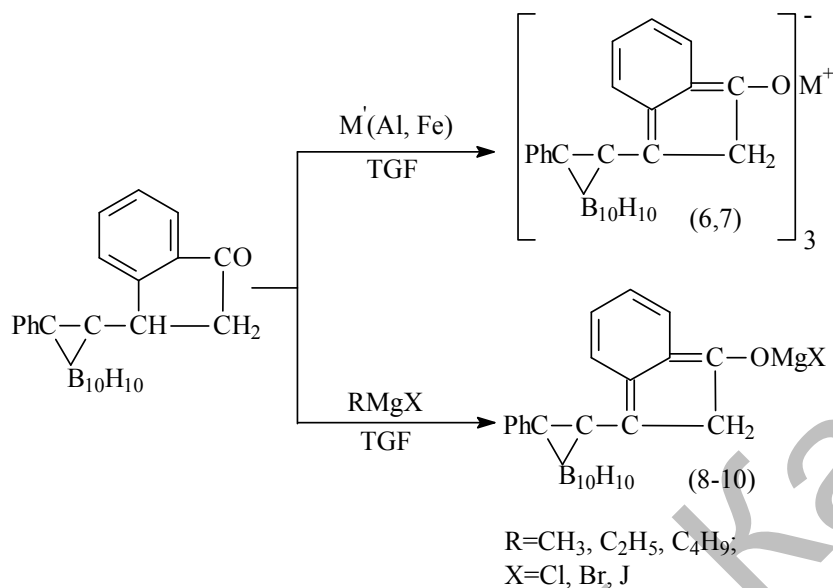
Руководствуясь изложенными выше данными, мы действием смеси уксусной и бромистоводородной кислот на фенил(R-о-карборанил)метилмалоновые эфиры при 50–60 °С синтезировали 3-(R-о-карборанил)гидриндоны (1–3) и в продолжение работ [1–5] исследовали их свойства и превращения:



При этом установили, что карборанилсодержащие гидриндоны (1, 2) при действии металлического лития, LiOH, *i*-PrLi образуют с высокими выходами идентичные по строению и составу резонансно стабилизированные литиевые енолят-анионы (4, 5), которые при обработке разбавленной HCl количественно превращаются в исходные гидриндоны (1, 2):



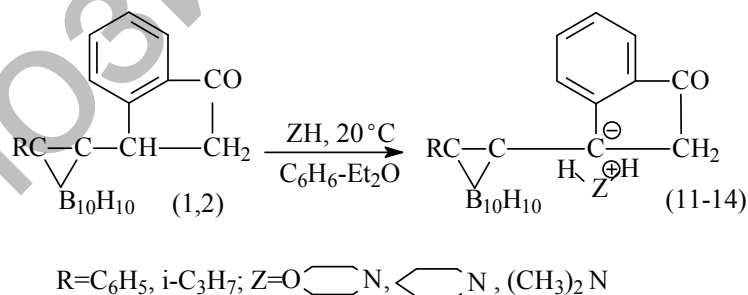
Реакции гидриндона (1) с реактивами Гриньяра, алюминием и железом протекают по аналогичной схеме и приводят к образованию идентичных по строению, но различных по составу резонансно стабилизированных енолят-анионов (6–10):



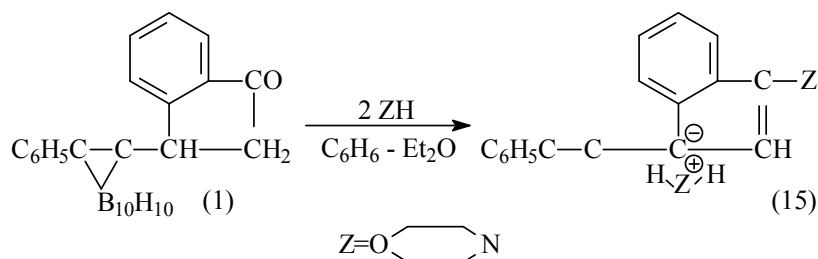
Образование необычных по строению енолят-анионов (6–10) в приведенных выше реакциях связано с высокой кислотностью метиновой группы, связанной с карборановым ядром и бензольным кольцом, её склонностью к депротонированию и образованию резонансно стабилизированных анионов.

Не менее интересными в теоретическом и препаративном отношении представляются реакции гидриндонов (1, 2) с аминами, гидросиламином, гидразином и глицином, направление которых априори трудно было предсказать. Это обусловлено склонностью карборанового ядра к деструкции при действии оснований, возможностью протекания конкурирующих реакций по метиновой, метиленовой и карбонильной группам, приводящих к аммониевым солям, енаминам, основаниям Шиффа и другим азотсодержащим производным гидриндонов, а также рядом других аспектов.

Исследования показали, что гидриндоны (1, 2) в реакциях с вторичными аминами (диметиламином, морфолином, пиперидином) при соотношении реагентов 1:1 вместо обычно образующихся енаминов дают аммониевые соли (11–14):

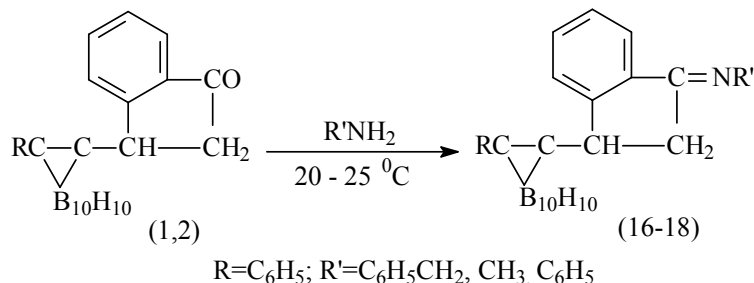


При двукратном избытке амина основным продуктом реакции является аммониевая соль енамина (15):

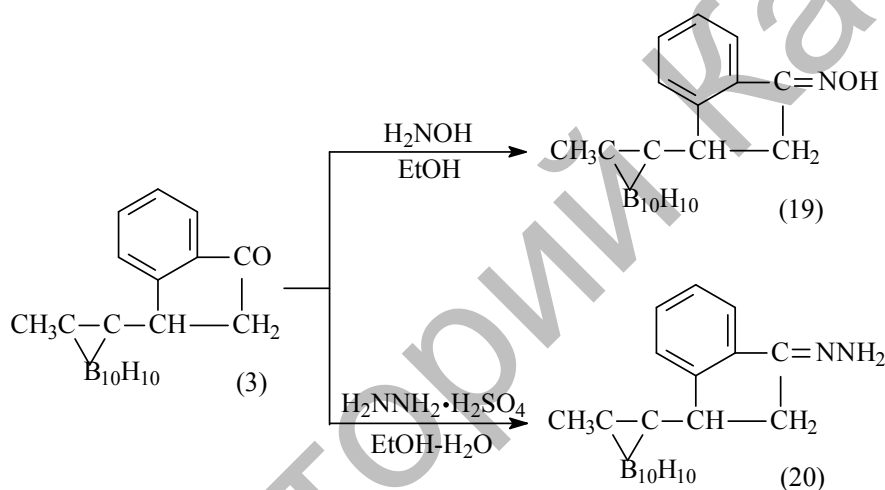


При трехкратном и более избытке амина наблюдается деструкция карборанового ядра и образование дикарбаундекаборатов неустойчивого строения.

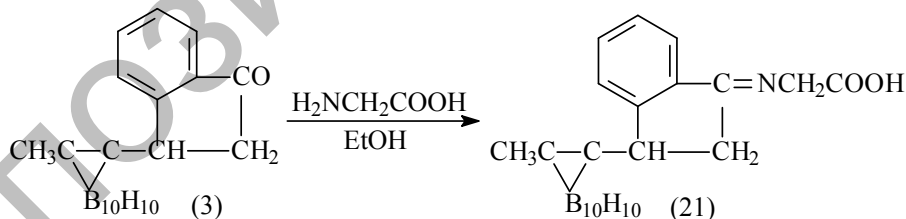
Взаимодействие гидриндонов (1, 2) с бензиламином и анилином в эфирно-бензольной среде и метиламином в водном спирте при 20–25 °С и соотношении реагентов 1:1 протекает региоспецифично и приводит практически к количественному выходу оснований Шиффа (16–18):



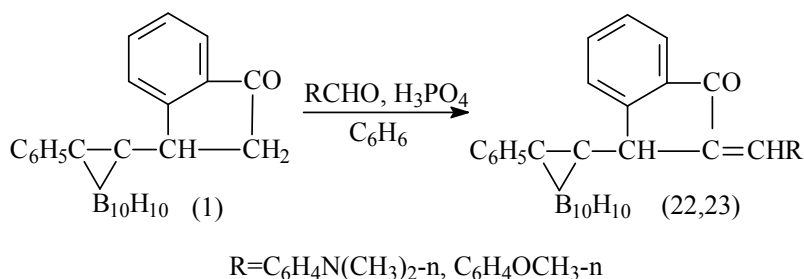
Реакции гидриндона (3) с гидросиламином и сернокислым гидразином протекают по общепринятым схемам с образованием соответственно оксима (19) и гидразона (20):



Глицин взаимодействует с гидриндоном (3) значительно медленнее и образует искомым азометин (21) с удовлетворительным выходом лишь через несколько часов:



Интересными в препаративном отношении представляются реакции гидриндона (1) с ароматическими альдегидами, которые в присутствии фосфорной кислоты протекают региоспецифично и приводят к бензилиденовым производным гидриндона (22, 23):



Проведенные исследования показали, что карборанилсодержащие гидриндоны существенно отличаются по свойствам от незамещенного гидриндона и могут служить удобными синтонами в целенаправленном синтезе разнообразных функциональных производных карборанов, обладающих противоопухолевой и другими видами фармакологической активности.

Экспериментальная часть

Контроль за ходом реакций осуществляли методом ТСХ на пластинках «Silufol» и «Sorbfil АФ-А», ИК-спектры снимали на приборе «Specord75IR».

3-(Фенил-о-карборанил)гидриндон (1). К 4,68 г (0,01 моль) фенил(фенил-о-карборанил)метилмалонового эфира прибавили 20 мл концентрированной HBr, 50 мл уксусной кислоты и реакционную смесь выдерживали при 50–60 °С и постоянном встряхивании в течение суток. Реакционную массу охладили до 20 °С, выпавшие кристаллы отфильтровали и высушили в вакуум-эксикаторе над КОН. Фильтрат обработали раствором Na₂CO₃ и проэкстрагировали эфиром. Экстракт высушили над Na₂SO₄ и упарили. Остаток кристаллизовали в гексане. Выделенные продукты объединили. Получили 3,4 г (98 %) гидриндона (1), т. пл. 132–133 °С (из смеси бензол–гексан). Литературные данные [1]: т. пл. 133–144 °С.

Аналогично предыдущему опыту из 4 г фенил(изопропил-о-карборанил)метилмалонового эфира получили 2,5 г 3-(изопропил-о-карборанил)гидриндона (2), т. пл. 157–158 °С. Литературные данные [3]: т. пл. 156–157 °С. Из 4 г фенил(метил-о-карборанил)метилмалонового эфира получили 2,3 г 3-(метил-о-карборанил)гидриндона (3), т. пл. 159–160 °С. Литературные данные [3]: т. пл. 161–162 °С.

Действие Li, LiOH и *i*-PrLi на 3-(R-о-карборанил)гидриндоны (1, 2):

а) к тетрагидрофурановому раствору 0,35 г (0,001 моль) 3-(фенил-о-карборанил)гидриндона (1) прибавили при комнатной температуре 0,05 г металлического лития и реакционную смесь перемешивали в течение 20 ч. Выпавший осадок отфильтровали, фильтрат выпарили, остаток закристаллизовали в гексане. Выделенные кристаллы объединили. Получили 0,3 г (90 %) литиевого енолят-аниона (4), т. пл. 320 °С (разл.). Литературные данные [3]: т.пл. 320 °С (разл.);

б) к спиртовому раствору 0,3 г (0,001 моль) 3-(изопропил-о-карборанил)гидриндона (2) прибавили при 20 °С 0,08 г порошкообразного LiOH и реакционную смесь перемешивали в течение 12 ч. После обычной обработки получили 0,25 г (81 %) енолят-аниона (5), т. пл. 310 °С (разл.);

в) к бензольному раствору 0,3 г (0,001 моль) 3-(изопропил-о-карборанил)гидриндона (2) прибавили при 20 °С 0,0011 моль бензольного раствора изопропиллития и реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч. Растворитель отогнали, остаток закристаллизовали в гексане. Получили с выходом 91 % енолят-анион (5), т. пл. 310 °С (разл.).

ИК-спектр (ν , см⁻¹): 3020 (C–H); 2590 (B–H); 1585 (C=C сопряж.).

Найдено, %: B 33,81; Li 2,47. C₁₄H₂₃B₁₀OLi.

Вычислено, %: B 33,54; Li 2,17.

Действие металлов и реактивов Гриньяра на 3-(фенил-о-карборанил)гидриндон (1):

а) к тетрагидрофурановому раствору 0,35 г (0,001 моль) 3-(фенил-о-карборанил)гидриндона (1) прибавили 0,06 г порошкообразного железа и смесь перемешивали в течение суток. Выпавший осадок отфильтровали, фильтрат выпарили, остаток закристаллизовали в гексане. Выделенные кристаллы объединили. Получили с выходом 81 % енолят-анион (6), т. пл. 270 °С (разл.).

ИК-спектр (ν , см⁻¹): 3000 (C–H); 2595 (B–H); 1585 (C=C сопряж.).

Найдено, %: Fe 1,54. C₅₁H₆₃B₃₀O₃Fe.

Вычислено, %: Fe 1,39.

Аналогично предыдущему опыту из 0,35 г гидриндона (1) и 0,04 г порошкообразного алюминия получили с выходом 53 % енолят-анион (7), т. пл. 181–182 °С.

ИК-спектр (ν , см⁻¹): 2995 (C–H); 2600 (B–H); 1585 (C=C сопряж.).

Найдено, %: Al 0,78. C₅₁H₆₃B₃₀O₃Al.

Вычислено, %: Al 0,66;

б) к тетрагидрофурановому раствору 0,35 г (0,001 моль) 3-(фенил-о-карборанил)гидриндона (1) прибавили при 20 °С 0,0011 моль реактива Гриньяра (CH₃MgI, C₂H₅MgBr, C₄H₉MgCl) и реакционную смесь перемешивали при 20–40 °С в течение 2 ч. Растворитель отогнали, остаток закристаллизовали в гексане. Получили с количественными выходами магниевые енолят-анионы (8–10), т. пл. [(8), MgI] 189–190 °С; [(9), MgBr] 191–192 °С; [(10), MgCl] 194–195 °С.

ИК-спектр (ν , см⁻¹): 2595 (C–H); 2600 (B–H); 1580 (C=C сопряж.).

Найдено, %: Mg (8) 5,13; (9) 5,61; (10) 6,03. $C_{17}H_{21}B_{10}OMgX$.

Вычислено, %: Mg (8) 4,80; (9) 5,30; (10) 5,87.

Действие вторичных аминов на 3-(фенил-о-карборанил)гидриндон (1):

а) к эфирно-бензольному раствору 1,75 г (0,005 моль) гидриндона (1) прибавили при 20 °С 0,45 г (0,0051 моль) морфолина. Реакционную смесь перемешивали в течение 5 ч и упарили. Остаток закристаллизовали в гексане. Получили 1,95 г (90 %) 3-морфолиний-3-(фенил-о-карборанил)гидриндона (11), т. пл. 180–181 °С (из смеси ТГФ–гексан).

ИК-спектр (ν , cm^{-1}): 2585 (B–H); 2490, 1605 (NH_2^+); 1710 (C=O).

Найдено, %: B 25,03; N 3,47. $C_{21}H_{31}B_{10}NO_2$.

Вычислено, %: B 24,72; N 3,21.

Аналогично предыдущему опыту из 1,75 (0,005 моль) гидриндона (1) и 0,45 г (0,0051 моль) пиперидина получили 1,8 г (82 %) 3-пиперидиний-3-(фенил-о-карборанил)гидриндона (12), т. пл. 174–175 °С (из смеси бензол–гексан).

ИК-спектр (ν , cm^{-1}): 2590 (B–H); 2500–2480, 1600 (N^+H_2); 1712 (C=O).

Найдено, %: B 25,19; N 3,58. $C_{22}H_{33}B_{10}NO$.

Вычислено, %: B 24,83; N 3,32.

Из 1,6 г (0,005 моль) 3-(изопропил-о-карборанил)гидриндона (2) и 0,45 г (0,0051 моль) пиперидина получили 1,5 г (75 %) 3-пиперидиний-3-(изопропил-о-карборанил)гидриндона (13), т. пл. 117–118 °С. Литературные данные [5]: т. пл. 118–119 °С;

б) к спиртовому раствору 1,75 г (0,005 моль) 3-(фенил-о-карборанил)гидриндона (1) прибавили при 20 °С 1 мл (0,0051 моль) 33 %-ного раствора диметиламина. Реакционную смесь перемешивали в течение 5 ч и упарили. Остаток закристаллизовали в гексане. Получили с выходом 90 % 3-диметиламмоний-3-(фенил-о-карборанил)гидриндон (14), т. пл. 211–213 °С (из смеси ТГФ–гексан).

ИК-спектр (ν , cm^{-1}): 2700, 2630, 2490–2380, 1605 (N^+H_2); 2575 (B–H); 1705 (C=O).

Найдено, %: B 27,63; N 3,31. $C_{19}H_{29}B_{10}NO$.

Вычислено, %: B 27,34; N 3,54;

в) к эфирно-бензольному раствору 1,75 г (0,005 моль) гидриндона (1) прибавили при 20 °С 0,9 г (0,0011 моль) морфолина и реакционную смесь перемешивали в течение 6 ч. Выпавший осадок отфильтровали, фильтрат упарили. Осадок закристаллизовали в гексане. Получили 1,8 г (73 %) 1-морфолиний-3-морфолил-1-(фенил-о-карборанил)индена (15), т. пл. 191–192 °С (из смеси ТГФ–гексан).

ИК-спектр (ν , cm^{-1}): 2670, 2630, 2570, 1580 (NH_2^+); 2600 (B–H); 1630 (C=C).

Найдено, %: B 21,67; N 5,37. $C_{25}H_{37}B_{10}N_2O_2$.

Вычислено, %: B 21,39; N 5,54;

г) к эфирно-бензольному раствору 1,75 г (0,005 моль) гидриндона (1) прибавили при 20 °С 1,5 г морфолина и реакционную смесь перемешивали в течение 6 ч. После обычной обработки получили производные дикарбаундекабората неуставленного строения.

Действие первичных аминов на 3-(R-о-карборанил)гидриндоны (1, 2):

а) К эфирно-бензольному раствору 1,75 г (0,005 моль) гидриндона (1) прибавили при 20 °С 0,55 г (0,0051 моль) бензиламина и реакционную смесь перемешивали в течение 6 ч. Выпавшие кристаллы отфильтровали, фильтрат упарили. Кристаллы объединили и перекристаллизовали из смеси ТГФ–гексан. Получили 2 г (94 %) 3-бензилимино-1-(фенил-о-карборанил)индана (16), т. пл. 184–185 °С. Литературные данные [1]: т. пл. 184–185 °С.

Аналогично предыдущему опыту из 1,75 г (0,005 моль) гидриндона (1) и 0,5 г (0,0051 моль) анилина получили 1,7 г (72 %) 3-фенилимино-1-(фенил-о-карборанил)индана (17), т. пл. 104–105 °С.

ИК-спектр (ν , cm^{-1}): 2590 (B–H); 1610 (C=N); 1560, 1490, 690 (C_6H_5).

Найдено, %: B 22,61; N 2,75. $C_{23}H_{27}B_{10}N$.

Вычислено, %: B 22,83; N 2,90;

б) к спиртовому раствору 1,75 г (0,005 моль) гидриндона (1) прибавили при 20 °С 1 мл (0,0051 моль) 25 %-ного раствора метиламина. Реакционную смесь перемешивали в течение 5 ч и упарили. Остаток закристаллизовали в гексане. Получили 1,65 г (90 %) 3-метилимино-1-(фенил-о-карборанил)индана (18), т. пл. 186–187 °С. Литературные данные [1]: т. пл. 186–187 °С.

Оксимирование 3-(метил-о-карборанил)гидриндона (3). К 0,3 г (0,001 моль) гидриндона (3) в 5 мл этанола прибавили при 20 °С 1 мл пиридина и 0,1 г (0,0014 моль) солянокислого гидроксилами-

на. Реакционную смесь перемешивали при 30–40 °С в течение 2 ч и упарили. Остаток обработали водой, выпавшие кристаллы отфильтровали. Получили 0,27 г (90 %) оксима (19), т. пл. 101–102 °С.

ИК-спектр (ν , cm^{-1}): 3380 (O–H); 3031 (C–H); 2590 (B–H); 1685 (C=N).

Найдено, %: В 36,01; N 4,48. $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{B}_{10}\text{NO}$.

Вычислено, %: В 35,64; N 4,62.

Действие серноокислого гидразина на 3-(метил-о-карборанил)гидриндон (3). К спиртовому раствору 0,3 г (0,001 моль) 3-(метил-о-карборанил)гидриндона (3) прибавили при 20 °С 0,16 г (0,0012 моль) гидразинсульфата и затем при встряхивании небольшими порциями разбавленный раствор 0,0015 моль NaOH. Выпавшие кристаллы отфильтровали, фильтрат проэкстрагировали эфиром. Экстракт высушили над MgSO_4 и упарили. Остаток закристаллизовали в гексане. Осадки объединили, получили 0,3 г гидразона (20), т. пл. 165–167 °С, выход 93 %.

ИК-спектр (ν , cm^{-1}): 3410 (N–H); 2500 (B–H); 1680 (C=N).

Найдено, %: В 35,89; N 9,03. $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{B}_{10}\text{N}_2$.

Вычислено, %: В 35,76; N 9,27.

Действие глицина на 3-(метил-о-карборанил)гидриндон (3). К спиртовому раствору 0,3 г (0,001 моль) 3-(метил-о-карборанил)гидриндона (3) прибавили при 20 °С 0,16 г (0,0011 моль) глицина. Реакционную смесь перемешивали в течение 6 ч и упарили. Остаток закристаллизовали в гексане. Получили 0,32 г (70 %) 3-карбоксиметилимино-1-(метил-о-карборанил)индана (21), т. пл. 164–165 °С.

ИК-спектр (ν , cm^{-1}): 3430 (OH); 3000 (C–H); 2590 (B–H); 1670 (C=N).

Найдено, %: В 32,03; N 3,96. $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{B}_{10}\text{NO}_2$.

Вычислено, %: В 31,64; N 4,10.

Действие альдегидов на 3-(метил-о-карборанил)гидриндон (1). К эфирно-бензольному раствору 0,35 г (0,001 моль) гидриндона (1) прибавили при 20 °С 0,1 мл H_3PO_4 и затем 0,15 г (0,0011 моль) *n*-диметиламинобензальдегида. Реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч, обработали водой, затем NaHCO_3 и проэкстрагировали эфиром. Экстракт отделили, высушили MgSO_4 и упарили. Остаток закристаллизовали в гексане. Получили 0,34 г (71 %) 2-(*n*-диметиламинобензилиден)-3-(фенил-*n*-карборанил)гидриндона (22), т. пл. 130–131 °С (из смеси бензол–гексан).

ИК-спектр (ν , cm^{-1}): 2900 (C–H); 2580 (B–H); 1685 (C=O); 1560 (C=C).

Найдено, %: В 22,78; N 2,72. $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{B}_{10}\text{NO}$.

Вычислено, %: В 22,44; N 2,91.

Аналогично предыдущему опыту из 0,35 г (0,001 моль) гидриндона (1) и 0,13 г (0,0011 моль) анисового альдегида получили 0,33 г (70 %) 2-(*n*-метоксибензилиден)-3-(фенил-о-карборанил)гидриндона (23), т. пл. 136–138 °С (из смеси бензол–гексан).

ИК-спектр (ν , cm^{-1}): 2980 (C–H); 2600 (B–H); 1680 (C=O); 1580 (C=C).

Найдено, %: В 23,41. $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{B}_{10}\text{O}_2$.

Вычислено, %: В 23,02.

References

1. Kazantsev A.V., Haas I.E. et al. Synthesis and reactions of 3-(phenyl-o-carboranyl)hydrindones // Journal of Organic Chemistry. — 2004. — Vol. 40. — P. 390–393.
2. Kazantsev A.V., Tleutay A.T., Aksartov M.M. Synthesis and transformations of carborane substituted hydrindones // Materials of the international scientific and practical conference dedicated to the 80-th birthday of E.A.Buketov. — Karaganda: KSU publ., 2005. — № 3. — P. 140–146.
3. Kazantsev A.V., Shuhay O.L., Gorin E.G. Synthesis and reactions of carborane containing hydrindones and Schiff's bases // Vestnik KarSU. Ser. Chem. — 2008. — № 3(51). — P. 106–113.
4. Kazantsev A.V., Shuhay O.L. et al. Synthesis and transformations of 3-(phenyl-o-carboranile) hydrindones // Works of IV International Beremzhanovsk congress in chemistry and chemical technology. — Karaganda, 2008. — P. 14–18.
5. Kazantsev A.V., Gorin E.G. et al. Synthesis and transformations of 3-(R-o-carboranile) hydrindones // Chemical Journal of Kazakhstan. — 2010. — № 2. — P. 58–63.