

С. А. Овакимян, А. В. Бабаханян, В. С. Восканян^а,
В. Е. Карапетян^а, Г. А. Паносян^б, С. Т. Кочарян

СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ ПИРИДАЗИНОВ

Взаимодействием метиловых эфиров 3-метил- и 3-фенил-2-оксо-3-пентеновой кислоты с гидразингидратом и фенилгидразином синтезированы новые производные пиридазинов. Установлено, что последние образуются через промежуточные гидразиды с последующей циклизацией. Показано, что при эквимолярном соотношении исходных веществ, в основном, образуются 4-окси-3-оксозамещенные тетрагидропиридазины, а при двукратном избытке гидразингидрата (фенилгидразина) – соответствующие гидразоны-3,4-диоксогексагидропиридазинов. Получены данные, свидетельствующие о существовании кето-енольной таутомерии в производных 4-окси-3-оксопиридазинах.

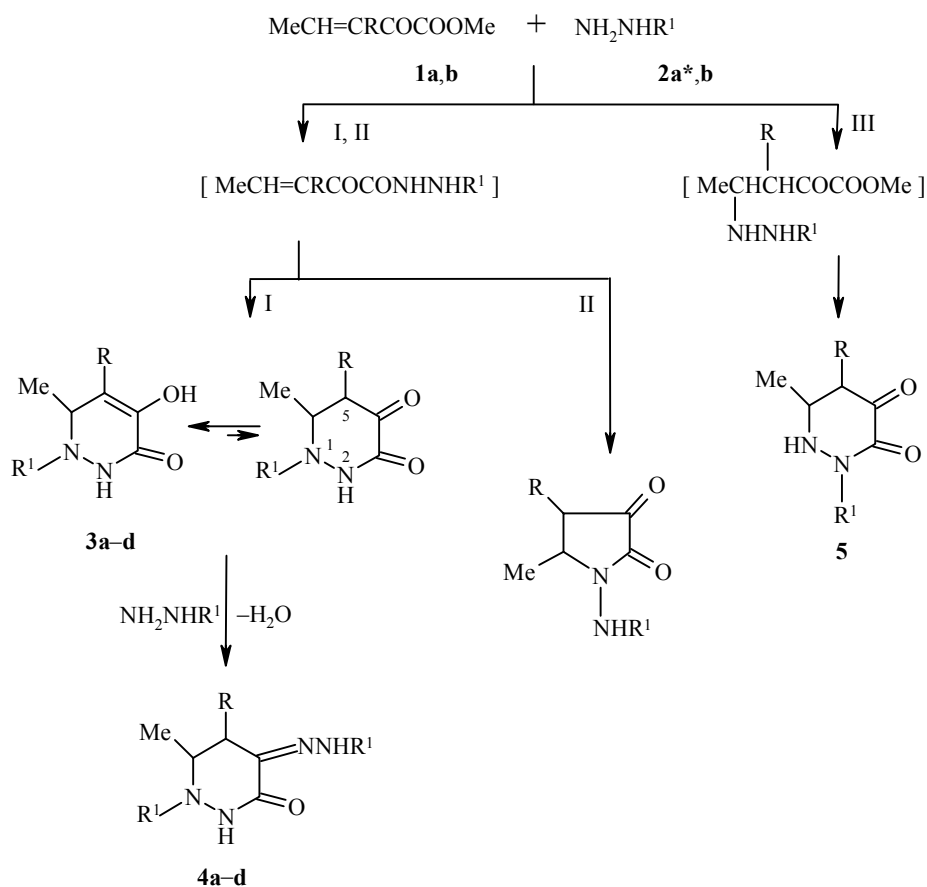
Ключевые слова: гидразин, метиловые эфиры 3-метил- и 3-фенил-2-оксо-3-пентеновой кислоты, пиридазинов, фенилгидразин, кето-енольная таутомерия.

Пиридазины представляют большой интерес с точки зрения получения полупродуктов для органического синтеза и физиологически активных веществ [1–4]. Среди известных методов их синтеза представляет интерес конденсация 3-ароилпропионовых или β-ацетилакриловых кислот с алкил- и арилгидразинами [5, 6]. Различные производные пиридазинов можно также получить взаимодействием арилдиазониевых солей с метилмалоновым эфиром [1].

Из метиловых эфиров 3-метил- (**1a**) и 3-фенил-2-оксопентен-3-овой кислоты (**1b**) и первичных аминов с хорошими выходами получают производные 3-пирролинона [7], что позволило предположить образование производных пиридазинона при замене первичных аминов на гидразин или его замещенные.

В настоящей работе нами изучено взаимодействие кетоэфиров **1a,b** с гидразингидратом (**2a**) и фенилгидразином (**2b**). Теоретически возможны три направления указанного взаимодействия I, II, III.

Согласно направлениям I и II, сначала происходит гидразинолиз сложноефирной группы соединения **1**, а затем циклизация с образованием шестичленного (путь I) или пятичленного (путь II) гетероцикла. Конкурентное направление III включает первоначальное присоединение гидразина **2** по непредельной связи эфира **1** с последующей циклизацией. Нами показано, что соединения **1** и **2** реагируют по пути I, причем в случае эквимолярного соотношения реагентов образуются, в основном, замещенные 4-окси-3-оксотетрагидропиридазины **3a–d** (кетенолы), а при двукратном избытке гидразина **2** — моногидразоны **4a–d** кетонной таутомерной формы соединений **3a–d**.

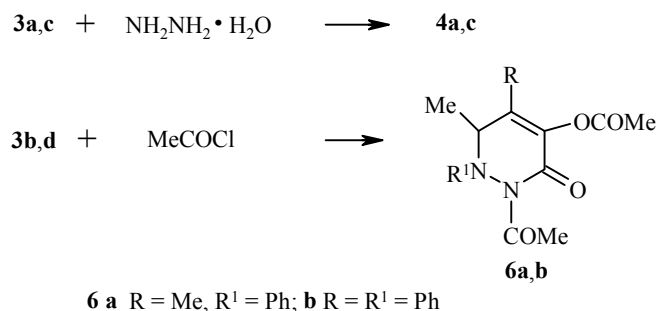


1 a R = Me, b R = Ph; 2 a R¹ = H (* гидрат), b R¹ = Ph;
 3, 4 a R = Me, R¹ = H; b R = Me, R¹ = Ph; c R = Ph, R¹ = H; d R = R¹ = Ph

Следует отметить, что замена при синтезе соединения **4a** гидразин-гидрата на 64% гидразин существенно не влияет на его выход: в первом случае он составляет 62.7, а во втором – 57.5%.

Состав и строение синтезированных соединений подтверждаются данными элементного анализа (табл. 1) и ИК и ЯМР спектров (табл. 2). Так, в ИК спектрах продуктов **3**, **4** имеется полоса поглощения амидной карбонильной группы при 1665–1668 см⁻¹, характерная для шестичленных циклических амидов. В спектре ЯМР ¹H соединения **3d** в пользу приведенной структуры свидетельствует отсутствие ССВ между протонами групп NH и CH, при соседнем расположении этих групп, как в структуре **5** (направление III), обычно *J* = 5–6 Гц.

Согласно спектральным и экспериментальным данным, продукты **3**, **4** образуются, главным образом, в енольной форме. С целью более детального изучения их keto-енольного равновесия осуществлено взаимодействие соединений **3a,c,d** с гидразингидратом, а соединений **3b,d** — с ацетилхлоридом. В первом случае получены соответствующие гидразоны **4a,c**, а во втором — ацетилпроизводные **6a,b** (табл. 1, 2).



Сравнительно низкий выход гидразона **4c** можно объяснить наличием в положении 5 гексагидропиридазинового кольца фенильной группы, благоприятствующей образованию енольной формы (более сопряженная система) и затрудняющей его взаимодействие с гидразингидратом. В пользу этого свидетельствуют и данные изучения взаимодействия кетоэфиров **1a,b** с первичными аминами, приводящего к пирролиномам [7].

Таким образом, нами разработан удобный метод получения труднодоступных производных пиридазинов на основе кетоэфиров **1a,b** в одну стадию.

Т а б л и ц а 1

Характеристики синтезированных соединений

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			[M] ⁺ , m/z	Т. пл., °С*	Выход, % (методика)
		C	H	N			
3a	C ₆ H ₁₀ N ₂ O ₂	<u>50.80</u>	<u>7.34</u>	<u>20.29</u>	142	134–135	40.3
		50.70	7.04	19.72			
3b	C ₁₂ H ₁₄ N ₂ O ₂	<u>66.48</u>	<u>6.87</u>	<u>12.70</u>	218	146–168	57.5
		66.06	6.42	12.84			
3c	C ₁₁ H ₁₂ N ₂ O ₂	<u>64.86</u>	<u>6.23</u>	<u>13.66</u>	204	152–154	56.3
		64.71	5.88	13.73			
3d	C ₁₇ H ₁₆ N ₂ O ₂	<u>72.20</u>	<u>6.19</u>	<u>9.97</u>	280	205–206	53.5
		72.86	5.71	10.00			
4a	C ₆ H ₁₂ N ₄ O	<u>46.37</u>	<u>7.86</u>	<u>36.09</u>	156		62.7(A), 57.5 (B), 92.8 (B)
		46.15	7.70	35.90			
4b	C ₁₈ H ₂₀ N ₄ O	<u>69.77</u>	<u>6.84</u>	<u>18.64</u>	308	165–166	41.8 (A)
		70.13	6.49	18.18			
4c	C ₁₁ H ₁₄ N ₄ O	<u>61.13</u>	<u>6.92</u>	<u>26.00</u>	218	165–167	92.5 (A), 67 (B)
		60.55	6.42	25.69			
4d	C ₁₇ H ₁₆ N ₂ O ₂	<u>72.33</u>	<u>6.05</u>	<u>9.78</u>	280	210–211	68.4 (A)
		72.86	5.71	10.00			
6a	C ₁₆ H ₁₈ N ₂ O ₄	<u>63.97</u>	<u>5.67</u>	<u>9.53</u>	302	121–122	85.7
		63.57	6.00	9.27			
6b	C ₂₁ H ₂₀ N ₂ O ₄	<u>69.53</u>	<u>6.16</u>	<u>8.02</u>	364	Разл.	93.6
		69.23	5.49	7.69			

* Соединение **4a** – т. кип. 133–136 °С (5 мм рт. ст.).

Спектральные характеристики синтезированных соединений

Соединение	ИК спектр, ν , см^{-1}	Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц)
3a	1625 (C=C); 1667 (C=O); 3150–3400 (NH, OH)	1.28 (3H, д, $J = 6.6$, 6-CH ₃); 1.98 (3H, с, 5-CH ₃); 3.97 (1H, к, $J = 6.6$, 6-Н); 4.56 (1H, уш. с, 1-Н); 7.55 (1H, уш. с, OH); 9.78 (1H, уш. с, 2-Н)
3b	690, 760, 1590, 3040 (аром.); 1620 (C=C); 1665 (C=O); 3200–3375 (NH, OH)	1.27 (3H, д, $J = 6.6$, 6-CH ₃); 1.96 (3H, с, 5-CH ₃); 3.9 (1H, к, $J = 6.6$, 6-Н); 6.80–7.20 (5H, м, C ₆ H ₅); 7.85 (1H, с, OH); 9.80 (1H, уш. с, 2H)
3c	690, 755, 1595, 3035 (аром.); 1620 (C=C); 1665 (C=O); 3200–3350 (NH, OH)	1.28 (3H, д, $J = 6.6$, 6-CH ₃); 3.90 (1H, к, $J = 6.6$, 6-Н); 4.60 (1H, уш. с, 1-Н); 6.90–7.20 (5H, м, C ₆ H ₅); 8.02 (1H, с, OH); 9.80 (1H, уш. с, 2-Н)
3d*	690, 755, 1590, 3030 (аром.); 1665 (C=O); 3200–3375 (NH, OH)	1.38 (3H, д, $J = 6.6$, 6-CH ₃); 4.62 (1H, к, $J = 6.6$, 6-Н); 6.68 (2H, д, $J = 7.8$, <i>o</i> -H в 1-C ₆ H ₅); 6.71 (1H, м, $J = 7.2$, <i>p</i> -H в 1-C ₆ H ₅); 7.21 (1H, $J = 7.2$, <i>o</i> -H в 5-C ₆ H ₅); 7.12 (2H, м, $J = 7.5$, <i>m</i> -H в 5-C ₆ H ₅); 7.35 (2H, м, $J = 7.8$, <i>m</i> -H в 1-C ₆ H ₅); 7.65 (2H, д, $J = 7.8$, <i>o</i> -H в 5-C ₆ H ₅); 8.06 (1H, с, OH); 9.99 (1H, с, NH)
4a	1620 (C=N); 1665 (C=O); 2200–3375 (NH)	0.96–1.28 (6H, м, 5- и 6-CH ₃); 3.00–4.10 (2H, м, 5- и 6-Н); 4.58 (1H, уш. с, 1-Н); 7.00 (2H, уш. с, NH ₂); 9.88 (1H, уш. с, 2-Н)
4b	690, 755, 1590, 3035 (аром.); 1620 (C=N); 1665 (C=O); 3200–3350 (NH)	0.98–1.26 (6H, м, 5- и 6-CH ₃); 3.10–4.10 (2H, м, 5- и 6-Н); 7.00–7.20 (10H, м, 2C ₆ H ₅); 8.21 (1H, уш. с, <u>NHPh</u>); 9.85 (1H, уш. с, 2-Н)
4c	690, 750, 1590, 3035 (аром.); 1625 (C=N); 1665 (C=O); 3200–3370 (NH)	1.28 (3H, д, $J = 6.6$, 6-CH ₃); 3.90 (1H, м, 6-Н); 4.62 (1H, уш., 1-Н); 5.06 (1H, уш., 5-Н); 7.00–7.40 (7H, м, NH ₂ и C ₆ H ₅); 9.85 (1H, уш. с, 2-Н)
4d	690, 750, 1595, 3035 (аром.); 1620 (C=N), 1668 (C=O); 3200–3350 (NH)	1.29 (3H, д, $J = 6.6$, 6-CH ₃); 3.90 (1H, м, 6-Н); 5.08 (1H, д, $J = 6.0$, 5-Н); 8.19 (1H, уш. с, <u>NHPh</u>); 7.00–7.20 (15H, м, 3C ₆ H ₅); 9.82 (1H, уш. с, 2-Н)
6a	690, 1750, 1590, 3035 (аром.); 1665 (C=O); 1170, 1240, 1725 (COO); 1680–1685 (C=O)	1.29 (3H, д, $J = 6.6$, 6-CH ₃); 1.93; 1.96 и 2.00 (9H, три с, 5-CH ₃ и 2CH ₃ CO); 3.80 (1H, к, $J = 6.6$, 6-Н); 7.20 (5H, м, C ₆ H ₅)
6b	690, 1755, 1590, 3030 (аром.); 1625 (C=C); 1170, 1220, 1725 (COO); 1660–1665 (C=O)	1.27 (3H, д, $J = 6.5$, 6-CH ₃); 1.98 и 2.10 (6H, два с, CH ₃ CO); 3.80 (1H, к, $J = 6.5$, 6-Н); 7.00–7.20 (10H, м, 2C ₆ H ₅)

* Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 17.75 (6-CH₃); 54.25 (6-C); 111.87 (*o*-C в 1-C₆H₅); 118.40 (*p*-C в 1-C₆H₅); 126.21 (*p*-C в 5-C₆H₅); 126.73 (*o*-C в 5-C₆H₅); 127.66 (*m*-C в 5-C₆H₅); 128.24 (*m*-C в 1-C₆H₅); 162.54 (CO); 121.53; 131.89; 142.04 и 147.53 (удвоенные сигналы ядер 4- и 5-С). Отнесение сигналов сделано на основе двумерного гетероядерного корреляционного спектра методом HMQC.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры сняты на приборе UR-20 в вазелиновом масле, спектры ЯМР ^1H – на спектрометре Perkin–Elmer R-12B (60 МГц) и Varian Mercury 300 (300 МГц) в $\text{DMSO-d}_6\text{-CCl}_4$, 1:3, при температуре 303 К. Спектры ЯМР ^{13}C получены на приборе Varian Mercury (75 МГц) в условиях полного подавления ядер ^{13}C и ^1H , растворитель CCl_4 , внутренний стандарт ТМС. Масс-спектры получены на спектрометре МХ-1320 с прямым вводом образца в область ионизации, ионизационное напряжение 70 эВ.

Анализ исходных соединений методом ГЖХ проводили на хроматографе ЛХМ-80, (колонка 2 м × 3 мм, 10% Ariszon L на носителе Inerton-AW 0.20–0.25 мм), температура колонки – 100–220 °С (16 °С/мин), скорость газа-носителя (гелий) – 60 мл/мин.

1-R'-5-R-6-Метил-4-окси-1,6-дигидропиридазин-3(2H)-оны (3a–d) (общая методика). К раствору 0.02 моль кетоэфира **1** в 6 мл этанола при перемешивании и охлаждении (–12 – –10 °С) в течение 30 мин по каплям добавляют 20% раствор 0.02 моль гидразингидрата в этаноле. Реакционную смесь перемешивают при той же температуре 30 мин, далее 2 ч 30 мин при комнатной температуре, выдерживают в тех же условиях ~16 ч, кипятят 2 ч, затем удаляют растворитель, остаток (продукт **3**) промывают эфиром, гексаном и пере-кристаллизовывают из этанола.

1-R'-5-R-4-(R¹-Гидразино)-6-метил-1,4,5,6-тетрагидро-3(2H)-оны (4a–d). А. Соединения **4a–d** получают аналогично соединениям **3**, используя 0.04 моль гидразингидрата.

Б. Соединение **4a** получают по методике А, используя 0.04 моль 64% гидразина.

В. Соединение **4a,c** синтезируют аналогично соединениям **3**, используя вместо кетоэфиров **1a,b** соединения **3a,c**.

1-R'-5-R-2-Ацетил-4-ацетокси-6-метил-1,6-дигидропиридазин-3(2H)-оны (6a,b). К раствору 0.006 моль соединения **3b,d** в 4 мл пиридина при охлаждении ледяной водой очень медленно добавляют по каплям 0.015 моль ацетилхлорида. При этом сразу выпадает осадок. Охлаждение прекращают, реакционную смесь выдерживают при комнатной температуре ~16 ч, затем осторожно прибавляют к ней 160 мл 2% раствора соляной кислоты и хорошо перемешивают. Выпавшие кристаллы продукта **6a,b** отфильтровывают и пере-кристаллизовывают из спирта.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Гетероциклические соединения*, под ред. Р. Эльдерфилда, Изд-во иностр. лит., Москва, 1960, **6**, 88.
2. К. Каји, Н. Nagashima, Y. Noirose, Н. Oda, *Chem. Pharm. Bull.*, **33**, 982 (1985).
3. Р. С. Вартамян, А. Л. Гюльбудагян, А. Х. Ханамиян, *Арм. хим. журн.*, **44**, 596 (1987).
4. А. G. Anderson Jr., Р. Ко. Roland, *J. Org. Chem.*, **49**, 4769 (1984).
5. Н. Ф. Вольнец, И. В. Самарцева, И. В. Храмова, Л. А. Павлова, *ЖОрХ*, **20**, 1760 (1984).
6. N. U. Cromvell, К. E. Cook, Р. L. Cregen, *J. Am. Chem. Soc.*, **78**, 4416 (1956).
7. С. Т. Кочарян, Н. П. Чуркина, Т. Л. Разина, В. Е. Карапетян, С. М. Оганджян, В. С. Восканян, А. Т. Бабаян, *ХГС*, 1345 (1994).

Армянский государственный педагогический
университет им. Х. Абовяна,
Ереван 375010, Республика Армения

Поступило в редакцию 26.12.2001
После доработки 04.10.2002

^aИнститут органической химии НАН
Республики Армения, Ереван 375091
e-mail: artan@dolphin.su

^bЦентр исследования строения молекул
НАН Республики Армения, Ереван 375014
e-mail: harkar@msrc.am