

УДК 547.811+818.1+822.3+779.1+787.31

СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ ПИРАЗОЛОВ, ПИРИМИДИНОВ,  
 ИЗОКСАЗОЛОВ И ДИАЗЕЛИНОВ, СКОНДЕНСИРОВАННЫХ  
 С ШЕСТИЧЛЕННЫМИ ГЕТЕРОЦИКЛАМИ,  
 СОДЕРЖАЩИМИ СЕРУ, АЗОТ И КИСЛОРОД

А. С. НОРАВЯН, Ш. П. МАМБРЕЯН и С. А. ВАРТАНЯН

Институт тонкой органической химии им. А. Л. Мнджояна  
 АН Армянской ССР, Ереван

Поступило 23 IX 1976

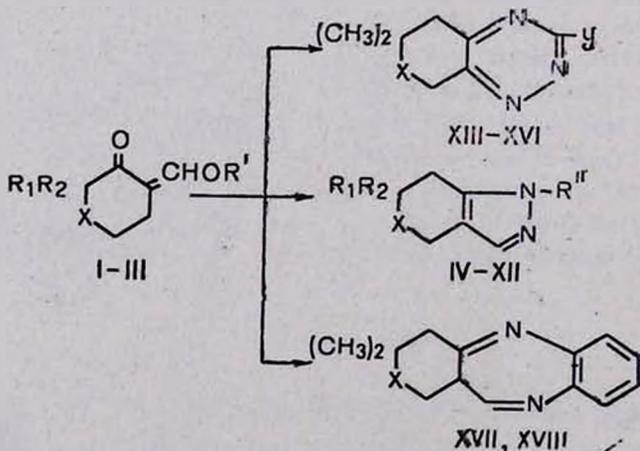
Синтезированы новые пиразолы, пиримидины, изоксазолы и диазепины, сконденсированные с шестичленными O, S, N гетероциклами.

Табл. 1, библи. ссылок 3.

С целью исследования фармакологической активности ранее нами был получен ряд пиразолов, их производные [1] и изоксазолы [2]. В данной работе осуществлен синтез новых пиразолов, пиримидинов, изоксазолов и диазепинов, сконденсированных с шестичленными O, S, N гетероциклами.

Кетоальдегид II был получен из тиопиранона ранее предложенным нами методом [3].

Взаимодействием II с гидразином и I, II с фенилгидразином, семикарбазидом, тиосемикарбазидом получены соответствующие пиразолы IV—XII.

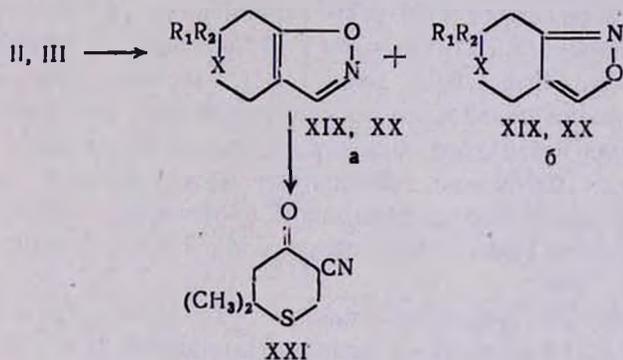


- I.  $X=O$ ,  $R_1=R_2=CH_3$ ,  $R'=H$ ; II.  $X=S$ ,  $R_1=R_2=CH_3$ ,  $R'=H$ ; III.  $X=NCH_3$ ,  $R'=Na$ ,  $R_1=H$ ,  $R_2=CH_3$ ; IV.  $X=S$ ,  $R_1=R_2=CH_3$ ,  $R'=H$ ; V.  $X=O$ ,  $R_1=R_2=CH_3$ ,  $R'=C_6H_5$ ; VI.  $X=S$ ,  $R_1=R_2=CH_3$ ,  $R'=C_6H_5$ ; VII.  $X=O$ ,  $R_1=R_2=CH_3$ ,  $R=CONH_2$ ; VIII.  $X=O$ ,  $R_1=R_2=CH_3$ ,  $R'=CSNH_2$ ; IX.  $X=S$ ,  $R_1=R_2=CH_3$ ,  $R'=CONH_2$ ; X.  $X=S$ ,  $R_1=R_2=CH_3$ ,  $R'=CSNH_2$ ; XI.  $X=NCH_3$ ,  $R_1=H$ ,  $R_2=CH_3$ ,  $R'=H$ ; XII.  $X=NCH_3$ ,  $R_1=H$ ,  $R_2=CH_3$ ,  $R'=C_6H_5$ ; XIII.  $X=O$ ,  $Y=NH_2$ ; XIV.  $X=O$ ,  $Y=SH$ ; XV.  $X=S$ ,  $Y=NH_2$ ; XVI.  $X=S$ ,  $Y=SH$ ; XVII.  $X=O$ ; XVIII.  $X=S$ .

Поскольку в случае 1,2-диметил-4-пиперидона нам не удалось выделить 1,2-диметил-5-оксиметилен-4-пиперидон, продукты XI, XII были получены из соединения III, образовавшегося в ходе реакции.

Взаимодействием I, II с гуанидингидрохлоридом и тиомочевинной в присутствии этилата натрия получены продукты XIII—XVI.

Соединения XVII и XVIII получают взаимодействием I и II с 2-фенилендиаминами. Показано, что при взаимодействии II, III с гидрохлоридом гидроксиламина в уксусной кислоте при 70—80° образуются продукты XIX, XX, существующие по ТСХ в виде изомеров (а, б). XIXа растворяется в хлорной щелочи, раскрывая цикл и превращаясь в нитрил XXI, а XIXб в этих условиях остается без изменений.



XIX,  $X=S$ ,  $R_1=R_2=CH_3$ ; XX.  $X=NCH_3$ ,  $R_1=H$ ,  $R_2=CH_3$ .

### Экспериментальная часть

**2,2-Диметил-5-оксиметилентетрагидротиопиран-4-он (II).** Из 0,5 л сухого эфира, 14,1 г (0,1 моля) тиопиранона, 10,95 г (0,15 моля) этилформиата, 2,3 г (1 г-ат) натрия по [3] получено 9,0 г (52,38%) II с т. кип. 110°/5 мм,  $n_D^{20}$  1,5430,  $d_4^{20}$  1,0217. Найдено %: С 55,79; Н 6,90; S 18,76.  $C_8H_{12}O_2S$ . Вычислено %: С 55,81; Н 6,97; S 18,61. Т. пл. 2,4-динитрофенилгидразона 132—133°. Найдено %: N 17,21; S 10,23.  $C_{14}H_{17}N_4O_6S$ . Вычислено %: N 17,44; S 9,96. ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : C=C 1620, C=O 1720, CHO 2720, OH 3500. В ПМР спектре ( $CCl_4$ , TMC),  $\delta$  1,25[6H( $CH_3$ )<sub>2</sub>], 2,26[(2H,  $CH_2$ )], 4,62[(2H,  $OCH_2$ )], 7,2(1H, CHO).  $M=172$  м/е

*6,6-Диметилтетрагидропирано(4,3-d)пиразол (IV), 6,6-диметилтетрагидропирано-, 6,6-диметилтетрагидропирано(4,3-d) 1-фенилпиразолы (V, VI).* К 15,5 г (0,08 моля) кетоальдегида II, в 50 мл абс. бензола постепенно прибавляют 4 г (0,08 моля) гидразингидрата. Для завершения реакции смесь нагревают 1 час при 90—95°. Растворитель отгоняют и остаток перегоняют в вакууме (табл.). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : C=C 1610, C=N 1670, NH 3100—3200. ПМР спектр (CCl<sub>4</sub>, TMC),  $\delta$  1,25 [6H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 2,6 [2H, CH<sub>2</sub> в цикле], 4,63 [2H, OCH<sub>2</sub>], 7,2 (1H, CH), 12,2 (1H, NH). M 168,228,244 м/е.

*5,6-Диметилпиперидино(4,3-d)пиразол и 5,6-диметилпиперидино(4,3-d)-1-фенилпиразол (XI, XII).* Смесь 0,02 моля пиперидона, 0,04 моля этилформната, 0,02 г-ат натрия в 5 мл метанола оставляют при комнатной температуре на 6—7 час., затем прибавляют 0,02 моля гидразингидрохлорида или фенилгидразина в 30 мл бензола и нагревают при кипячении 6—8 час. После удаления бензола остаток разбавляют водой, экстрагируют эфиром и сушат над сульфатом магния. После удаления растворителя получают продукты XI, XII (табл.). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : C=C 1610, C=N 1670. ПМР спектр (CCl<sub>4</sub>, TMC)  $\delta$  1,28 [(3H, CH<sub>3</sub>)], 2,39 [3H, N—CH<sub>3</sub>], 3,2 (2H, CH<sub>2</sub>), 4,11 (2H, N—CH<sub>2</sub>), 7,11 (1H, =CH), 12,17 (1H, NH) M 151,203 м/е.

*Амиды 6,6-диметил-4Н-6,7-дигидро-5-пирано-, 6,6-диметил-4Н-6,7-дигидро-5-тиопирано(8,9-d)пиразолил-1-карбоновой и тиокарбоновой кислот (VII—X).* Смесь 0,02 моля I, II, заранее приготовленного раствора 0,19 моля солянокислого семикарбазида или тиосемикарбазида и 0,24 моля безводного ацетата натрия в 40 мл абс. этилового спирта кипятят 30—60 мин. Добавляют 10 мл воды и охлаждают. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают водой, эфиром и сушат в эксикаторе (табл.). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : C=C 1610, NH<sub>2</sub> 3160, 3265, 3400.  $\delta_{\text{NH}}$  1650.

*7,7-Диметил-5Н-7,8-дигидро-6-пирано-, 7,7-диметил-5Н-7,8-дигидро-6-тиопирано(3,4-c)-2-амино(или меркапто)пиримидины (XIII—XVI).* К 50 мл абс. спирта постепенно добавляют 0,03 г-ат натрия. К полученному алкоголяту при перемешивании прибавляют 0,03 моля гуанидингидрохлорида или тиомочевины и 0,03 моля I или II. Реакционную смесь кипятят на водяной бане 1—2 часа. После отгонки спирта осадок растворяют в 15 мл кипящей воды и осторожно подкисляют ледяной уксусной кислотой. Выпавшие при охлаждении кристаллы отфильтровывают и сушат. Выход XIII 50,0%, т. пл. 223°. Найдено %: C 60,28; H 7,46; N 23,41. C<sub>9</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O. Вычислено %: C 60,33; H 7,26; N 23,45. Выход XIV 41,0% т. пл. 250°. Найдено %: N 12,00; S 14,19. C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>SO. Вычислено %: N 12,50; S 14,28. Выход XV 35,35%, т. пл. 249°. Найдено %: 21,07; S 16,38. C<sub>9</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>S. Вычислено %: N 21,34; S 16,41. Выход XVI 36,62%, т. пл. 155°. Найдено %: N 13,16; S 30,10. C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>S<sub>2</sub>. Вычислено %: N 13,20; S 30,18. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : C=C 1620, C=N 1650, NH<sub>2</sub> 3200, SH 2665. M = 179, 195, 196, 212 м/е.

Таблица

## Замещенные пиразолы тетрагидропиранового, тетрагидротиипиранового и пиперидинового рядов

Вещества	X	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R''	Выход, %	Т. пл., °C Т. кип., °C/мм	Найдено, %				Вычислено, %				Т. пл. гид- рохлорида, °C
							C	H	N	S	C	H	N	S	
IV	S	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	54,6	89—90	57,0	7,07	16,42	—	57,14	7,14	16,60	—	148—149
V	O	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	81,1	127—130/3 n <sub>D</sub> <sup>20</sup> 1,5670	73,58	7,59	12,22	—	73,68	7,61	12,28	—	134—135
VI	S	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	81,37	106—107	68,81	6,51	11,40	—	68,85	6,55	11,47	—	113—114
VII	O	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CONH <sub>2</sub>	72,2	140	55,00	6,44	21,02	—	55,37	6,71	21,52	—	—
VIII	O	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CSNH <sub>2</sub>	83,01	126	51,31	6,36	19,63	15,23	51,16	6,20	19,88	15,17	—
IX	S	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CONH <sub>2</sub>	86,20	150	51,37	6,34	19,69	15,38	51,16	6,20	19,88	15,17	—
X	S	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CSNH <sub>2</sub>	68,18	142	47,53	5,69	18,43	28,00	47,57	5,73	18,49	28,10	—
XI	NCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	49,66	150/10 n <sub>D</sub> <sup>20</sup> 1,5110	63,50	8,63	27,74	—	63,54	8,69	27,79	—	189
XII	NCII <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	49,28	140	82,68	8,39	13,72	—	82,72	8,42	13,79	—	202

*3,3-Диметил-1Н-3,4-дигидропирано-, 3,3-диметил-1Н-3,4-дигидропирано(3,4,11-f)бенз-1,4-дiazепинсульфаты (XVII, XVIII).* Смесь 0,03 моля I или II, 0,03 моля *o*-фенилендиамина, 1—2 капель уксусной кислоты в 20 мл этилового спирта нагревают при перемешивании 3 часа и после охлаждения подкисляют разбавленной серной кислотой. Выделяются коричневые кристаллы, которые отделяют, промывают эфиром и после перекристаллизации из спирта сушат в эксикаторе. Выход XVII 83,23%, т. пл. 155°. Найдено %: N 10,62; S 12,20. C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Вычислено %: N 10,69; S 12, 22. Выход XVIII 83,50%, т. пл.—150°. Найдено %: N 10,63; S 23,17. C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>S·H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Вычислено %: N 10,84; S 23,03. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: C=N 1650 см<sup>-1</sup>; NH 3100. M = 228 и 224 м/е.

*6,6-Диметилтетрагидропирано(4,3-d)изоксазолы (XIX, а, б).* Смесь 5 г (0,027 моля) II, 1,93 г (0,03 моля) гидросиламингидрохлорида в 30 мл ледяной уксусной кислоты нагревают при перемешивании 7—8 час. при 70—80°. После удаления уксусной кислоты остаток нейтрализуют бикарбонатом натрия, экстрагируют эфиром и сушат над сульфатом магния. После удаления растворителя перегоняют и получают смесь изомеров XIX а, б с т. кип. 132°/7 мм,  $n_D^{20}$  1,5000. Найдено %: C 56,68; H 6, 43; N 8,19. C<sub>8</sub>H<sub>11</sub>NOS. Вычислено %: C 56,80; H 6,50; N 8,28. R<sub>f</sub><sub>a</sub> = 0,65; R<sub>f</sub><sub>б</sub> = 0,71, Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> II ст. активности (метанол—эфир 1:1). ИК спектр  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: C=C 1620, C=N 1650. ПМР спектр (CCl<sub>4</sub>, TMC).  $\delta$  1,25 (6H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2,8 (2H, CH<sub>2</sub> в цикле), 4,43 (2H, OCH<sub>2</sub>), 7,88 (1H, =CH).

*Разделение изоксазолов.* К охлажденному до 0° раствору метилата натрия, полученного из 0,2 г натрия, растворенного в 10 мл метанола, прибавляют 6 г смеси изоксазолов XIX а, б в 25 мл абс. эфира. Перемешивание продолжают в течение часа, после чего смесь разбавляют 80 мл воды. Эфирный слой отделяют, промывают несколько раз 5% раствором гидроокиси калия и сушат над серноокислым магнием. После удаления растворителя остаток перегоняют и получают 2,3 г (38,33%) XIX б с т. кип. 129°/7 мм,  $n_D^{20}$  1,5020,  $d_4^{20}$  1,1411. Найдено %: C 56,68; H 6,43; N 8,19. C<sub>8</sub>H<sub>11</sub>NOS. Вычислено %: C 56,80; H 6,50; N 8,28. R<sub>f</sub><sub>б</sub> = 0,71 (метанол—эфир, 1:1). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: C=C 1620, C=N 1650. M = 169 м/е. Водный слой при охлаждении подкисляют конц. соляной кислотой, экстрагируют эфиром и сушат над серноокислым магнием. После удаления растворителя остаток перегоняют и получают 2,02 г (33,3%) XXI с т. кип. 125°/3 мм,  $n_D^{20}$  1,5210,  $d_4^{20}$  1,0856. Найдено %: C 56,68; H 6,43; N 8,19. C<sub>8</sub>H<sub>11</sub>NO. Вычислено %: C 56,80; H 6,51; N 8,28. Т. пл. 2,6-динитрофенилгидразона 172°. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: C=O 1720, CN 2260. M = 169 м/е.

*5,6-Диметилпиперидино(4,3-d)изоксазол (XX а, б).* Смесь 2,52 г (0,02 моля) пиперидона III, 2,92 г (0,04 моля) этилформната, 0,5 г (0,02 г-ат) натрия в 5 мл метанола оставляют при комнатной температуре 6—7 час, после чего прибавляют 1,38 г (0,02 моля) гидроклорида гидросиламина и 30 мл уксусной кислоты. Остаток разбавляют водой,

экстрагируют эфиром и сушат над серноокислым магнием. После удаления растворителя перегонкой получают 1,5 г (52,81%) смеси XX а, б, перегнавшейся при 120°/8 мм,  $n_D^{20}$  1,4910. Найдено %: С 67,35; Н 8,45; N 19,67.  $C_8H_{12}N_2O$ . Вычислено %: С 67,50; Н 8,50; N 19,70.  $R_{f_{a,6}} = 0,54$  и 0,69 (этилацетат—петролейный эфир, 2:1).  $M = 152$  м/е.

ԾՄՈՒՄՐ, ԱԶՈՏ ԵՎ ԹԹՎԱՄԻՆ ՊԱՐՈՒՆԱԿՈՂ ՎԵՑԱՆԴԱՄԱՆԻ  
 ՀԵՏԵՐՈՑԻԿԼԵՐԻ ՀԵՏ ԿՈՆԴԵՆՍԱՑՎԱԾ ՊԻՐԱԶՈՒՆԵՐԻ,  
 ՊԻՐԻՄԻԴԻՆԵՐԻ, ԻՋՕՔՍԱԶՈՒՆԵՐԻ ԵՎ ԴԻԱԶԵՊԻՆԵՐԻ  
 ՆՈՐ ԱՄԱՆՑՅԱԼՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶ

Ա. Ս. ՆՈՐԱՎՅԱՆ, Շ. Պ. ՄԱՄԲՐԵՅԱՆ և Ս. Հ. ՎԱՐԴԱՆՅԱՆ

2,2-Դիմեթիլտետրահիդրոպիրան-, 2,2-դիմեթիլ-5-օքսիմեթիլենտետրահիդրոպիրան-4-ոնների հիդրազինհիդրատի, ֆենիլհիդրազինի, սեմիկարբազիդի, թիոսեմիկարբազիդի, գուանիդինի, թիոմիզանյուլթի և օրտո-ֆենիլենդիամինի փոխազդեցությամբ ստացված են նոր պիրազոլներ IV—X, պիրիմիդիններ XIII—XVI և 1,4-դիազեպիններ XVII, XVIII: Ստացված են նաև կոնդենսացված պիրիմիդինոպիրազոլներ XI, XII: Նույն կետոլիդների, պիրիմիդինի և հիդրօքսիլամին հիդրոքլորիդի փոխազդեցությամբ ստացված է XIXa, б, XXa, б իզոքսազոլների խառնուրդ:

## SYNTHESIS OF NEW DERIVATIVES OF PYRAZOLES, PYRIMIDINES, ISOXAZOLES, AND DIAZEPINES CONDENSED WITH SIX-MEMBERED HETEROCYCLES CONTAINING SULPHUR, NITROGEN AND OXYGEN

A. S. NORAVIAN, Sh. P. MAMBREYAN and S. H. VARTANIAN

A number of new pyrazoles IV—X, pyrimidines XIII—XVI, and 1,4-diazepines XVII, XVIII have been synthesized. By the interaction of 2,2-dimethyltetrahydropyran-4-one and 2,2-dimethyl-5-oxymethylenetetrahydropyran-4-one with hydrazine hydrate, phenylhydrazine, semicarbazide, thiosemicarbazide, guanidine, thiourea, and *o*-phenylenediamine.

Condensed piperidinopyrazoles XI and XII have been also obtained from piperidones.

Reaction of the same keto-aldehydes and piperidones with hydroxylamine hydrochloride lead to a mixture of isoxazoles XIXa, b and XXa, b.

### Л И Т Е Р А Т У Р А

1. А. С. Норавян, Ш. П. Мамбреян, С. А. Вартамян, Арм. хим. ж., 28, 223 (1975).
2. А. С. Норавян, Ш. П. Мамбреян, С. А. Вартамян, Арм. хим. ж., 28, 146 (1975).
3. А. С. Норавян, Р. Г. Мирзоян, Ш. П. Мамбреян, А. П. Мкртчян, С. А. Вартамян, Арм. хим. ж., 27, 581 (1974).