

# ХИМИЯ КРАУН-ЭФИРОВ

## VIII. СИНТЕЗ МАКРОЦИКЛОВ НА БАЗЕ 3,6-ДИОКСОПИРИДАЗИНА И ФТАЛГИДРАЗИДА

Ս. А. ВАРТАНЯН, Т. Р. АКОПЯН, Е. Г. ПАРОНИКЯН և Դ. М. ПАРОНИКЯՆ

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

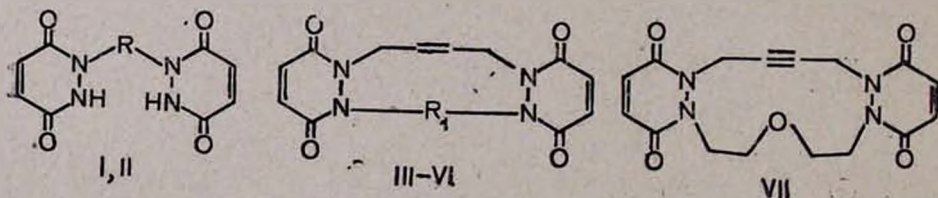
Поступило 6 XII 1979

Синтезированы некоторые краун-эфиры бензопиридазинового ряда и макроциклы пиридазинового ряда, содержащие двойные и тройные связи. Исследованы их генетические свойства.

Табл. 1, библиограф. ссылок 4.

В развитие наших исследований в области синтеза и изучения биологических свойств новых краун-эфиров [1, 2] в настоящей работе осуществлен синтез новых макроциклов на базе 3,6-диоксопиридазина и фталгидразида.

При взаимодействии 3,6-диоксопиридазина [3] с 1,4-дихлорбутин-2 образуется 1,4-ди(3',6'-диоксопиридазинил-1')бутин-2 (I), а с *транс*-1,4-дихлорбутеном-2—*транс*-1,4-ди(3',6'-диоксопиридазинил-1')бутен-2 (II). Соединения I и II вводили в реакцию с дихлоридами ди-, три-, тетраэтиленгликолей с *транс*-1,4-дихлорбутеном-2 в водно-спиртовой среде в присутствии гидроокиси калия с образованием макроциклов и их комплексов: 1,2,7,8-ди(3',6'-диоксопиридазо)-1,2,7,8-тетрааза-11-окса-циклотридека-4-ен·KCl (III); 1,2,7,8-ди(3',6'-диоксопиридазо)-1,2,7,8-тетрааза-11,14-диоксациклогексадека-4-ен·KCl (IV); 1,2,7,8-ди(3',6'-диок-

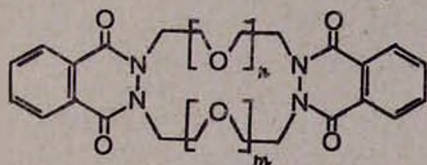


- I.  $R = CH_2C \equiv CCH_2$ . II.  $R = CH_2CH = CHCH_2$ . \*III.  $R = CH_2CH_2OCH_2CH_2$ .  
 \*IV.  $R_1 = (CH_2CH_2O)_2CH_2CH_2$ . \*V.  $R_1 = (CH_2CH_2O)_3CH_2CH_2$ .  
 VI.  $R_1 = CH_2CH = CHCH_2$ .

\* Выделены в виде комплекса с KCl (1:1).

сопиридазо) - 1,2,7,8-тетрааза 11, 14, 17-триоксациклононадека-4-ен KCl (V); 1,2,7,8-ди(3',6'-диоксопиридазо)-1,2,7,8-тетрааза циклододека-4,10-диен (VI); 1,2,7,8-ди(3',6'-диоксопиридазо)-1,2,7,8-тетрааза-11-оксацикло-тридека-4-ин (VII), содержащих двойные и тройные связи.

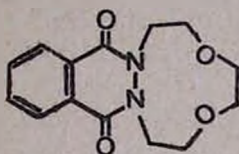
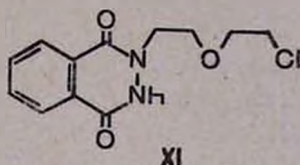
С использованием фталгидрида [4] синтезированы краун-эфиры: 1,2,8,9-(дифталил)тетрааза-5,12-диоксациклотетрадекан (VIII); 1,2,8,9-(фталил)тетрааза-5,12,15-триоксациклопентадекан (IX); 1,2,11,12-(дифталил)тетрааза-5,8,15,18-тетраоксациклододекан (X) и 1,2-(фталил)-диаза-5,8-диоксациклодескан (XII), содержащие одно или два кольца бензопиридазина. При взаимодействии фталгидрида с  $\beta,\beta'$ -дихлорэтиловым эфиром получено нециклическое соединение XI.



VIII.  $n=m=1$

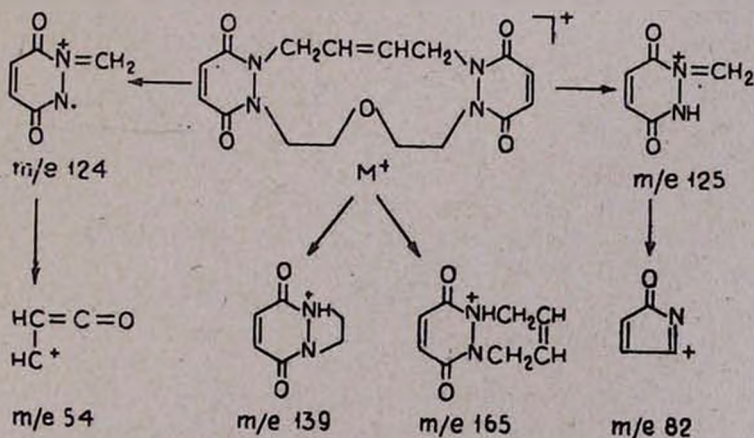
IX.  $n=1; m=2$

X.  $n=m=2$



XII

Чистота синтезированных соединений проверена ТСХ, структуры подтверждены данными элементного анализа, ИК и масс-спектрометрией. Так, в масс-спектре III, наряду с пиком молекулярного иона, присутствует ряд характеристических фрагментов, происхождение которых не противоречит предложенным структурам.



ИК спектр краун-эфиров,  $\text{см}^{-1}$ : 1680—1690 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 1140 ( $\text{COC}$ ), 1620 ( $\text{C}=\text{C}$ ) 2260 ( $\text{C}\equiv\text{C}$ ), 1600 (ароматическое кольцо).

Спектральные данные по краун-эфирам VIII—XII подтверждают литературные [5], согласно которым, в присутствии оснований под действием алкилгалогенидов происходит N-замещение.

Исследовано мутагенное действие синтезированных соединений. В отношении ауксотрофных микроорганизмов *Escherichia Coli* P-678 thr<sup>-</sup> и *Actinomyces rimosus* 222 lys<sup>-</sup> соединения I—VII, IX—XI оказали невысокую мутагенную активность. Соединения VIII и XII в отношении кишечной палочки проявили антимутагенное действие. Они снизили спонтанную мутацию соответственно на 29,4 и 46,6%.

### Экспериментальная часть

Масс-спектры сняты на приборе МХ-1303 с прямым вводом образца в область ионизации при энергии ионизирующих электронов 30 эВ и температуре напуска на 40—50° ниже температуры плавления вещества. ИК спектры сняты на приборе ИР-20. Температуры плавления определены на столике Бюэциус РНМК-05. ТСХ проведена на пластинках силуфол УФ-254 в системах: пиридин—вода—этилацетат (15:1:1) для I, пиридин—вода (15:1) для VII, а для остальных соединений пиридин—вода (30:1). Проявление ультрафиолетом. R<sub>f</sub> в пределах 0,65—0,77.

**1,4-Ди(3',6'-диоксопиридазил-1')бутин-2. (I).** Суспензию 22,6 г (0,2 моля) 3,6-диоксопиридазина в 200 мл этанола нагревают до кипения и по каплям прибавляют раствор 11,2 г (0,2 моля) гидроокиси калия в 100 мл 75% этанола. Кипятят в течение 1 ч, добавляют по каплям 12,3 г (0,1 моля) 1,4-дихлорбутина-2 и продолжают кипячение в течение 30—32 ч. Осадок отфильтровывают, отгоняют растворитель и к остатку прибавляют 100 мл воды. Выпавшие кристаллы фильтруют, промывают водой, затем ацетоном, сушат и перекристаллизовывают из воды (табл.).

**Транс-1,4-ди(3',6'-диоксопиридазил-1')бутен-2. (II).** Первую часть реакции проводят аналогично I. После 30—32-часового кипячения осадок отфильтровывают, промывают на фильтре водой, эфиром и сушат. Перекристаллизовывают из смеси пиридин-спирт, 1:2, (табл.).

**Получение III—VII.** Суспензию 0,01 моля I или II в 50 мл этанола нагревают до кипения и медленно по каплям прибавляют раствор 0,02 моля гидроокиси калия в 40 мл 75% этанола. Кипятят в течение часа и медленно прибавляют по каплям 0,01 моля соответствующего дихлорида. Кипятят в течение 40—42 ч, отфильтровывают осадок и отгоняют растворитель. К остатку прибавляют 20 мл воды, нейтрализуют соляной кислотой и выпавшие кристаллы фильтруют. Водный слой экстрагируют эфиром и выпаривают досуха. К остатку прибавляют 20 мл абс. этанола, фильтруют от хлористого калия, отгоняют этанол и остаток сушат в эксикаторе (табл.).

**Получение VIII—X.** Смесь 0,05 моля 3,8-диоксобензопиридазина в 200 мл ДМФА нагревают при 90—95° 2 часа и медленно прибавляют по каплям раствор 0,025 моля соответствующего дихлорида в 50 мл ДМФА. Смесь кипятят 20 ч. После охлаждения прибавляют 0,05 моля гидрида

лития, нагревают при 90—95° 2 ч, медленно прибавляют по каплям раствор 0,025 моля соответствующего дихлорида в 50 мл ДМФА. Смесь кипятят 30 ч. Осадок отфильтровывают и отгоняют ДМФА. Остаток промывают эфиром и растворяют в 100 мл хлороформа. Выпавшие кристаллы непрореагировавшего 3,8-диоксобензопиридазина фильтруют, хлороформный раствор промывают водой и отгоняют хлороформ. Остаток кристаллизуется. Перекристаллизовывают из этанола (табл.).

Таблица

Соединения I—XII

| Соединение | Выход, % | Т. пл., °C | Найдено, % |      |       | Вычислено, % |      |       |
|------------|----------|------------|------------|------|-------|--------------|------|-------|
|            |          |            | C          | H    | N     | C            | H    | N     |
| I          | 36       | 246—247*   | 52,44      | 3,71 | 20,21 | 52,56        | 3,67 | 20,43 |
| II         | 67       | 230—232    | 52,40      | 4,52 | 20,17 | 52,17        | 4,38 | 20,31 |
| III        | 29       | 244—245*   | 45,54      | 4,60 | 13,60 | 45,76        | 4,32 | 13,34 |
| IV         | 49       | 265—266*   | 46,31      | 4,71 | 12,32 | 46,50        | 4,98 | 12,05 |
| V          | 75       | 260—261*   | 48,27      | 5,31 | 11,44 | 48,14        | 5,25 | 11,23 |
| VI         | 18       | 204—205    | 58,66      | 4,70 | 17,00 | 58,53        | 4,79 | 17,06 |
| VII        | 82       | 316—317*   | 55,67      | 4,56 | 16,02 | 55,78        | 4,68 | 16,27 |
| VIII       | 26       | 192—193    | 62,15      | 5,39 | 12,02 | 62,06        | 5,20 | 12,07 |
| IX         | 12       | 178—180    | 62,76      | 5,15 | 11,08 | 62,64        | 5,66 | 11,24 |
| X          | 5        | 218—220    | 60,74      | 5,75 | 9,95  | 60,85        | 5,83 | 10,14 |
| XI         | 3        | 117—118    | 53,89      | 5,08 | 10,59 | 53,63        | 4,87 | 10,42 |
| XII        | 36       | 36—37      | 60,63      | 5,82 | 10,42 | 60,84        | 5,82 | 10,13 |

\* Плавится с разложением.

3,8-Диоксо-2-(3'-окса-5'-хлорпентил)бензопиридазин (XI). Суспензию 8,1 г (0,05 моля) фталгидразида в 100 мл спирта нагревают до кипения и медленно прибавляют 2,8 г (0,05 моля) гидроокиси калия. Смесь кипятят в течение часа, прибавляют 7,15 г (0,05 моля) 3-окса-1,5-дихлорпентана и продолжают кипячение 18—20 ч, осадок отфильтровывают и отгоняют растворитель. Остаток растворяют в 50 мл воды и экстрагируют хлороформом, отгоняют хлороформ, к остатку добавляют 20 мл эфира, выпавшие кристаллы фильтруют и сушат. Перекристаллизовывают из воды (табл.).

1,2-(Фталил)диаза-5,8-диоксациклодекан. (XII). Суспензию 0,8 г (0,1 моля) пидрида лития в 100 мл ДМФА нагревают до 90—95° и медленно прибавляют по каплям раствор 8,1 г (0,05 моля) фталгидразида и 29,35 г (0,05 моля) 1,8-дихлор-3,6-диоксооктана в 100 мл ДМФА. Смесь кипятят 30 ч, отфильтровывают осадок, отгоняют растворитель, остаток растворяют в 100 мл хлороформа, промывают водой и сушат над безводным сернокислым магнием. Отгоняют хлороформ и к остатку приливают 20 мл абс. ацетона. Выпавшие кристаллы промывают небольшим количеством ацетона и сушат, перекристаллизовывают из смеси ацетон-хлороформ (3:1) (табл.).

## ԿՐԱՌԻՆ-ԵԹԵՐՆԵՐԻ ՔԻՄԻԱ

VIII. ՄԱԿՐՈՑԻԿԼԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶԸ 3,6-ԴԻՕՔՍՈՊՐԻԴԱԶԻՆԻ ԵՎ ՖԶԱԼԶԻԴԻՆԻ  
ՀԻՄԱՆ ՎՐԱ

Ս. Հ. ՎԱՐԴԱՆՅԱՆ, Տ. Ռ. ՀԱԿՈՐՅԱՆ, Ե. Գ. ՊԱՐՈՆԻԿՅԱՆ Լ Գ. Մ. ՊԱՐՈՆԻԿՅԱՆ

*Ստացված են մի քանի կրաուն-եթերներ բենզոպիրիդինի շարքի և պիրիդինի շարքի մակրոցիկլեր, որոնք պարունակում են կրկնակի և եռակկայեր: Ուսումնասիրված են նրանց դինետիկական հատկությունները:*

## CROWN-ETHER CHEMISTRY

VIII. SYNTHESIS OF MACROCYCLES ON THE BASIS OF  
3,6-DIOXOPYRIDAZINE AND PHTHALOHYDPAZINE

S. A. VARTANIAN, T. R. AKOPIAN, Ye. G. PARONIKIAN  
and G. M. PARONIKIAN

Several crown-ethers of the benzopyridazine and pyridazine series containing double and triple bonds have been synthesized.

The genetic properties of these compounds have been investigated.

## Л И Т Е Р А Т У Р А

1. С. А. Вартамян, Т. Р. Акопян, Е. Г. Пароникян, Арм. хим. ж., 31, 349 (1978).
2. С. А. Вартамян, Т. Р. Акопян, Е. Г. Пароникян, Д. А. Авакисян, Арм. хим. ж., 32, 19 (1979).
3. R. H. Mizzoni, P. O. Spoerri, J. Am. Chem. Soc., 73, 1873 (1951).
4. H. D. K. Drew, H. H. Hatt, J. Chem. Soc., 1937, 16.
5. Гетероциклические соединения, под ред. Р. Эльдерфяльда, ИЛ, М., т. 6, 1960, стр. 187.