

СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ ПИРИДАЗИНА И ФТАЛАЗИНА НА ОСНОВЕ 4-ГИДРАЗИНОТЕТРАГИДРОПИРАНА, -ТЕТРАГИДРОТИАПИРАНА И -ПИПЕРИДИНА

Р. С. ВАРТАНЯН, Л. О. АВЕТЯН, С. А. КАРАМЯН и С. А. ВАРТАНЯН

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

Поступило 15 V 1985

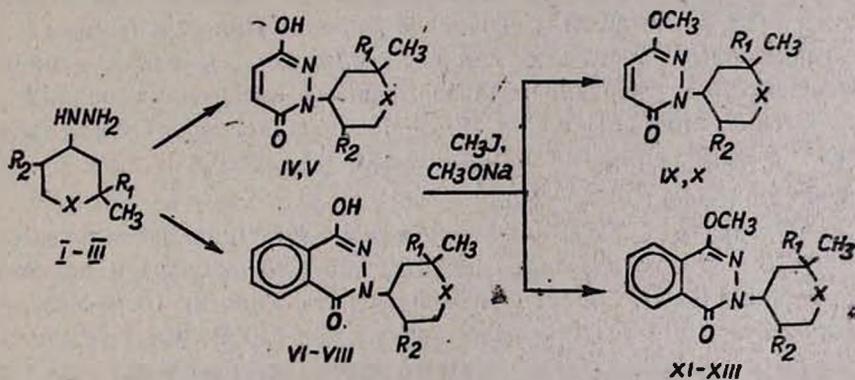
Взаимодействием 2,2-диметилтетрагидропиранил-, 2,2-диметилтетрагидротнотиририл- и 1,2,5-триметилпиперидил-4-гидразинов с малеиновым и фталевым ангидридами получены 3-гидрокси-1-(4'-гетерил)пиридазин-6-оны и 4-гидрокси-2-(4'-гетерил)фталазин-1-оны. Метилированием последних получены соответствующие O-метилпроизводные.

Табл. 1, библиографических ссылок 7.

Известно, что производные пиридазина и фталазина обладают широким спектром биологического действия. Среди них найдены анальгетики и гипнотики. Некоторые из них являются инсектицидами, фунгицидами, ингибиторами роста растений [1—3].

Ранее нами были синтезированы гидразины—производные O,S,N-содержащих насыщенных шестичленных гетероциклов [4]. На основе последних осуществлен синтез новых пиридазинов и фталазинов для биологических исследований.

Взаимодействием малеинового или фталевого ангидридов с гидразинами I—III в ледяной уксусной кислоте получены соответствующие 3-гидроксипиридазин-6-оны IV, V и 4-гидроксифталазин-1-оны VI—VIII по следующей схеме:



I, VI, XI: X=O, R₁=CH₃, R₂=H; II, IV, VII, IX, XII: X=S, R₁=CH₃, R₂=H;
III, V, VIII, X, XIII: X=NCH₃, R₁=H, R₂=CH₃.

Метилирование IV—VIII йодистым метилом в этаноле в присутствии этилата натрия привело к соответствующим O-метилпроизводным (IX—XIII) [5, 6, 7]. Надо отметить, что при X=NCH₃ метоксипроизводные получают в виде йодметилатов.

Результаты биологического тестирования на мутагенную и анти-мутагенную активность показали, что в отличие от пиразолонов тетрагидрогипиранового ряда полученные соединения проявляют слабую активность.

Экспериментальная часть

ПМР спектры регистрировались на приборе «Varian T-60» с использованием в качестве внутреннего стандарта ТМС. ИК спектры снимались на приборе UR-20, масс-спектры—на приборе MX-1303 с прямым вводом образца в область ионизации.

В спектрах ПМР (δ , м. д.) полученных соединений присутствуют сигналы в областях 5,00—5,66 м (1H- 4 CH), 3,43—3,90 м (2H, CH₂O), 1,43—2,26 м (4H, 3-, 5-CH₂), 1,20 с (6H, 2CH₃), характерные для 2,2-диметилтетрагидропирана; 4,50—5,66 м (1H, 4-CH), 2,33-3,30 м (2H, CH₂S), 1,53—2,33 м (4H, 3-, 5-CH₂), 1,43 с (6H, 2CH₃), характерные для 2,2-диметилтетрагидрогипирана; 4,26—5,76 м (1H, 4CH), 1,63—4,00 м (6H, 2-, 5-CH, 3-, 6-CH₂), 2,40 с (3H, NCH₃), 0,60—1,52 м (6H, 2CH₃), характерные для 1,2,5-триметилпиперидина. Кроме того, в спектрах ПМР имеются сигналы в области 3,86 с (3H, CH₃O) для соединений IX—XIII, 6,96 д (по 1H, $\gamma=10$ Гц, 4-, 5-CH=) пиридазинового кольца для IV, V, IX и X; 7,66—8,33 м (4H, аром.) для VI—VIII и XI—XIII.

Гидразины I—III получены описанным ранее методом [4].

3-Гидрокси-1-(2',2'-диметилтетрагидрогипиран-4'-ил)пиридазин-6-он (IV). Смесь 3,8 г (0,03 моля) гидразина II и 2,95 г (0,03 моля) малеинового ангидрида в 14 мл ледяной уксусной кислоты кипятят 10 ч. Уксусную кислоту отгоняют под вакуумом, остаток выдерживают при 200—214°/20 мм в течение часа. К остатку добавляют эфир и протирают. Получившиеся кристаллы отфильтровывают, растворяют в водном карбонате натрия и экстрагируют хлороформом. Водный остаток нейтрализуют конц. соляной кислотой до слабокислой реакции. При этом продукт выпадает в виде белых кристаллов, которые фильтруют, несколько раз промывают водой, сушат и перекристаллизовывают из смеси спирт : вода (2 : 1). Получают 4,55 г (63%) IV с т. пл. 191,5—192,5°. Найдено %: С 55,38; Н 6,58; N 11,03; S 13,50. C₁₁H₁₆N₂O₂S. Вычислено %: С 55,00; Н 6,66; N 11,66; S 13,33. Масс-спектр, M⁺-240.

3-Гидрокси-1-(1',2',5'-триметилпиперидин-4'-ил)пиридазин-6-он (V). Смесь 4,61 г (0,03 моля) гидразина III, 2,95 г (0,03 моля) малеинового ангидрида и 14 мл ледяной уксусной кислоты кипятят 10 ч. Уксусную кислоту отгоняют и остаток выдерживают при 240°/20 мм в течение часа. Остаток несколько раз промывают эфиром, вязкую массу сушат под вакуумом 2 дня. Кристаллизуют из ацетона. Получают 4,8 г (60%) V с т. пл. 236—238°. Найдено %: С 60,50; Н 8,10; N 17,95. C₁₂H₁₉N₃O₂. Вычислено %: С 60,75; Н 8,01; N 17,72. Масс-спектр, M⁺-237.

4-Гидрокси-2-(2',2'-диметилтетрагидропиран-4'-ил)фталазин-1-он (VI). Смесь 4,32 г (0,03 моля) гидразина I, растворенного в 7 мл ледяной уксусной кислоты, и 4,4 г (0,03 моля) свежеперекристаллизован-

ного из ледяной уксусной кислоты ангидрида фталевой кислоты, растворенного в 30 мл ледяной уксусной кислоты, кипятят 10 ч. Отгоняют уксусную кислоту, прибавляют эфир и образовавшиеся кристаллы отфильтровывают, несколько раз промывают эфиром и сушат под вакуумом. Получают 5,2 г (63%) VI с т. пл. 203—204° (спирт-вода, 2:1). Найдено %: С 65,33; Н 6,78; N 10,45. $C_{15}H_{18}N_2O_3$. Вычислено %: С 65,58; Н 6,56; N 10,21. Масс-спектр, M^+ -274.

4-Гидрокси-2-(2',2'-диметилтетрагидропиран-4'-ил)фталазин-1-он (VII). Аналогично из 3,2 г (0,02 моля) гидразина II, 2,96 г (0,02 моля) фталевого ангидрида получают 3,8 г (65%) VII с т. пл. 248—249° (из этанола). Найдено %: С 61,36; Н 6,40; N 9,43; S 10,62. $C_{15}H_{18}N_2SO_2$. Вычислено %: С 61,06; Н 6,20; N 9,65; S 11,03. Масс-спектр, M^+ -290.

4-Гидрокси-2-(1',2',5'-триметилпиперидин-4'-ил)фталазин-1-он (VIII). Смесь 4,61 г (0,03 моля) гидразина III в 6 мл ледяной уксусной кислоты и 4,44 г (0,03 моля) фталевого ангидрида в 30 мл ледяной уксусной кислоты кипятят 10 ч. Уксусную кислоту отгоняют, остаток промывают эфиром и оставляют под вакуумом 1 день. Кристаллизуют из ацетона. Получают 5,2 г (60%) продукта VIII с т. пл. 210—211° (из спирта). Найдено %: С 67,10; Н 7,60; N 14,30. $C_{18}H_{21}N_3O_2$. Вычислено %: С 66,89; Н 7,31; N 14,63. Масс-спектр, M^+ -287.

3-Метокси-1-(2',2'-диметилтетрагидропиран-4'-ил)пиридазин-6-он (IX). 2,4 г (0,01 моля) IV растворяют в растворе этилата натрия, полученного из 0,28 г (0,024 г-ат) Na и 20 мл абс. этанола, прибавляют 1 мл йодистого метила и кипятят 4 ч. Спирт отгоняют, остаток растворяют в кипящем хлороформе. Хлороформный раствор промывают разбавленным раствором едкого натра, сушат хлористым кальцием. Отгоняют хлороформ и прибавляют петролейный эфир. Получают 1,7 г (66%) IX с т. пл. 97,5—98,5° (хлороформ—петролейный эфир, 1:10). Найдено %: С 56,81; Н 7,59; N 11,65; S 12,94. $C_{12}H_{18}N_2SO$. Вычислено %: С 56,69; Н 7,08; N 11,02; S 12,20. Масс-спектр, M^+ -238.

3-Метокси-1-(1',2',5'-триметилпиперидин-4'-ил)пиридазин-6-он (X). Смесь 3,55 г (0,015 моля) V, 0,45 г (0,019 г-ат) Na, 30 мл этанола и 3 мл йодистого метила кипятят 4 ч. Спирт отгоняют, прибавляют хлороформ. Органический слой сушат хлористым кальцием. Хлороформ отгоняют, прибавляют ацетон. Образовавшиеся кристаллы отфильтровывают, перекристаллизовывают из спирта. Получают 1,7 г (29%) X в виде йодметилата. Найдено %: С 42,95; Н 6,41; N 10,98; J 33,01. $C_{14}H_{24}N_3O_2J$. Вычислено %: С 42,75; Н 6,11; N 10,69; J 32,32. Масс-спектр, m/e : 251 ($M^+ - CH_3J$).

4-Метокси-2-(2',2'-диметилтетрагидропиран-4'-ил)фталазин-1-он (XI). Аналогично из 2,75 г (0,01 моля) VI, 0,28 г Na, 20 мл этанола, 3 мл йодистого метила получают 1,8 г (62%) XI с т. пл. 117,5—118,5° (из спирта). Найдено %: С 67,10; Н 6,55; N 9,37. $C_{16}H_{20}N_2O_3$. Вычислено %: С 66,66; Н 6,94; N 9,72. Масс-спектр, M^+ -288.

4-Метокси-2-(2',2'-диметилтетрагидропиран-4'-ил)фталазин-1-он (XII). Аналогично из 1,45 г (0,005 моля) VII, 0,14 г Na, 10 мл этанола, 1,5 мл йодистого метила получают 1,2 г (82%) XII с т. пл. 141—

142° (из спирта). Найдено %: С 63,02; Н 6,90; N 9,45; S 11,09. $C_{18}H_{20}N_2SO_2$. Вычислено %: С 63,15; Н 6,57; N 9,21; S 10,50. Масс-спектр, m/e : 304 (M^+).

4-Метокси-2-(1',2',5'-триметилпиперидин-4'-ил)фталазин-1-он (XIII). Смесь 2,87 г (0,01 моля) VIII, 0,28 г Na, 20 мл этанола, 3 мл йодистого метила кипятят 10 ч. Спирт отгоняют, прибавляют хлороформ. Органический слой сушат хлористым кальцием. Хлороформ отгоняют, прибавляют ацетон, образовавшиеся кристаллы отфильтровывают, перекристаллизовывают из спирта. Получают 2,8 г (63%) XIII в виде йодметилата. Найдено %: С 49,06; Н 6,06; N 9,05; J 28,88. $C_{18}H_{28}N_3O_2J$. Вычислено %: С 48,75; Н 5,84; N 9,48; J 28,66. Масс-спектр, m/e : 301 ($M^+ - CH_3J$). ИК спектры соединений IV—XIII приведены в таблице.

Таблица

ИК спектры соединений IV—XIII

Соединение	X	R ₁	R ₂	R ₃	$\nu, \text{см}^{-1}$, OH, NH; CO, C=N
IV	S	CH ₃	H	H	3070, 2750—2400, 1670, 1640, 1580
V	N—CH ₃	H	CH ₃	H	3070, 3500, 3000, 1720, 1675, 1580
VI	O	CH ₃	H	H	3520, 3260, 1710, 1650, 1620
VII	S	CH ₃	H	H	3420, 3250, 1720, 1640, 1585
VIII	N—CH ₃	H	CH ₃	H	3430—3250, 1720, 1645, 1590
IX	S	CH ₃	H	CH ₃	3070, 2750, 1650, 1595
X	N—CH ₃	H	CH ₃	H	3070, 1675, 1640, 1595
XI	O	CH ₃	H	CH ₃	1675, 1620, 1590, 1490
XII	S	CH ₃	H	CH ₃	1660, 1630, 1600, 1495
XIII	N—CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	1670, 1630, 1600, 1505

ՊԻՐԻԴԱԶԻՆԻ ԵՎ ՖՏԱԼԱԶԻՆԻ ԱՄԱՆՅՅԱԼՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶԸ
4-ՀԻԴՐԱԶԻՆՈՏԵՏՐԱԶԻԴՐՈՊԻՐԱՆԻ, -ՏԵՏՐԱԶԻԴՐՈՔԻՈՊԻՐԱՆԻ
ԵՎ ՊԻՊԵՐԻԴԻՆԻ ՀԻՄԱՆ ՎՐԱ

Ռ. Ս. ՎԱՐԴԱՆՅԱՆ, Լ. Հ. ԱՎԵՏՅԱՆ, Ս. Ա. ՔԱՐԱՄՅԱՆ և Ս. Հ. ՎԱՐԴԱՆՅԱՆ

2,2-Դիմեթիլ-4-հիդրազինոտետրահիդրոպիրանիլ (թիոպիրանիլ) և 1,2,5-տրիմեթիլպիրիդինիլ-4-հիդրազինի հիման վրա սինթեզված են 3-հիդրոքսի-1-(4'-հետերիլ)պիրիդազին-6-ոններ և 4-հիդրոքսի-2-(4'-հետերիլ)ֆրտալազին-1-ոններ և համապատասխան մեթիլածանցյալներ:

SYNTHESIS OF PYRIDAZINES AND PHTHALAZINES FROM TETRAHYDROPYRAN, TETRAHYDROTHIOPYRAN AND PIPERIDINE

R. S. VARTANIAN, L. H. AVETIAN, S. A. KARAMIAN and S. H. VARTANIAN

3-Hydroxy-1-heterylpyridazin-6-ones, 4-hydroxy-2-heterylphthalazin-1-ones and corresponding methyl derivatives have been synthesized on the basis of 2,2-dimethyl-4-hydrazinotetrahydropyran (thiopyran) and 1,2,5-trimethyl-4-hydrazinopyridine.

1. *Martin Negwer*, Organic-chemical drugs and their synonyms. Berlin, 1978, p. 1588, 3942.
2. *J. Druey, A. Huent, B. H. Ringler, A. Stachelin*, Пат. США 2963477 (1960); [С. А., 57, 3456d].
3. *E. Parups, J. Hoffman, H. V. Morley*, Can. J. Biochim. Physiol., 40, 1159 (1962).
4. *Р. С. Вартанян, Л. О. Аветян, С. А. Карапян, Р. А. Акопян*, Арм. хим. ж., 37, 124 (1984).
5. *J. Druey, A. Hüni, Kd. Meler, B. H. Ringler, A. Stachelin*, Helv. Chim. Acta, 37, 510 (1954).
6. *K. Eichenberger, R. Rometsch, J. Druey*, Helv. chim. Acta, 37, 1298 (1954).
7. *О. И. Шенкер, Т. В. Горчинская, О. Н. Сычев*, ЖФК, 31, 593 (1957).

Армянский химический журнал, т. 38 № 12, стр. 747—751 (1985 г.)

УДК 547.816+751

СИНТЕЗ N-ДИАЛКИЛАМИНОАЛКИЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 2,3-ДИГИДРО-4-ОКСО-2,2,6(7 ИЛИ 8)- ТРИМЕТИЛПИРАНО/3,2-b/ИНДОЛОВ

С. Г. ПИЛОСЯН, В. В. ДАБАЕВА, Ш. П. МАМБРЕЯН и А. С. НОРАВЯН

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

Поступило 5 II 1985

Осуществлен синтез гидрохлоридов N-диалкиламиноалкильных производных 2,3-дигидропирано/3,2-b/индолов с целью поиска лекарственных средств.

Табл. 3, библиограф. ссылок 3.

Известно, что циклическая система индола входит в состав многих веществ природного происхождения, обладающих сильным физиологическим действием [1]. В связи с этим представлялся интересным синтез N-производных 2,3-дигидропирано/3,2-b/индолов в поисках новых лекарственных препаратов.

Было показано, что натриевую соль 2,2-диметил-5-формилтетрагидропиран-4-она, полученную реакцией формилирования 2,2-диметилтетрагидропиран-4-она [2], можно без выделения вводить во взаимодействие с хлоридами фенилдиазония [3] с образованием 5-фенилгидразонов I—III, которые при нагревании с 10% спиртовым раствором хлористого водорода циклизуются по Фишеру в 2,3-дигидро-4-оксо-2,2,6(7 или 8)-триметилпирано/3,2-b/индолы IV—VI. Натриевые производные последних при нагревании с диалкиламиноалкилхлоридами образуют соответствующие N-диалкиламиноалкильные производные VII—XVIII.