

խումբը էվկատորիալ վիճակում է: Եթե նշված ալիլալին խմբերը տարբեր են, ապա տետրահիդրոթիոպիրան-4-կարբալդեհիդները ստացվում են երկու դիաստերեոմեր ձևերով: 2-Մեթիլտեղակալված տետրահիդրոթիոպիրան-4-կարբալդեհիդի ցիս իզոմերի մեջ երկու տեղակալիչները (մեթիլալին և ալդեհիդալին խմբերը) գտնվում են էվկատորիալ վիճակում, իսկ տրանս իզոմերի մեջ ալդեհիդալին խումբը աքսիալ վիճակում է:

## THE STERIC STRUCTURE OF THE DIASTEREOMERIC 2-ALKYLTETRAHYDROTHIOPYRAN-4-CARBALDEHYDES

A. P. YENGOYAN, R. H. KUROYAN and S. H. VARDANIAN

It has been shown that in the case of two alkyl substituents in the second position of tetrahydrothiopyran ring, aldehyde group takes up an equatorial position, and besides, if these alkyl groups diverge two diastereomeric tetrahydrothiopyran-4-carbaldehydes are present. The two substituents (methyl and aldehyde groups) in *cis*-isomers of 2-methyl-substituted tetrahydrothiopyran-4-carbaldehyde takes up the equatorial position whereas aldehyde group in *trans*-isomer holds the axial position.

### Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Куроян Р. А., Арутюнян Н. С., Минасян С. А., Вартамян С. А. — Арм. хим. ж., 1977, т. 30, № 6, с. 516.
2. Куроян Р. А., Сихчян Г. М., Вартамян С. А. — Арм. хим. ж., 1984, т. 37, № 6, с. 360.

Армянский химический журнал, т. 40, № 9, стр. 563—569 (1987 г.)

УДК 547.552.2

## СИНТЕЗ 1-ФЕНЭТИЛ-2-МЕТИЛ- И 1-МЕТИЛ-2-ФЕНЭТИЛ-4-(N-ПРОПИОНИЛАНИЛИНО)ГЕКСАГИДРОПИРИДАЗИНОВ

Р. С. ВАРТАНЯН, А. Л. ГЮЛЬБУДАГЯН, А. Х. ХАНАМИРЯН,  
А. А. КАРАПЕТЯН и Ю. Т. СТРУЧКОВ

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

Институт элементоорганических соединений им. А. Н. Несмеянова.  
АН СССР, Москва

Поступило 5 VI 1987

Осуществлен синтез 1-фенэтил-2-метил- и 1-метил-2-фенэтил-4-(N-пропиониланилино)гексагидропиридазинов исходя из 1,2-диэтоксикарбонил-4-метокси-1,2,3,6-тетрагидропиридазина. Проведено рентгеноструктурное исследование 1-этоксикарбонил-4-метокси-1,2,3,6-тетрагидропиридазина.

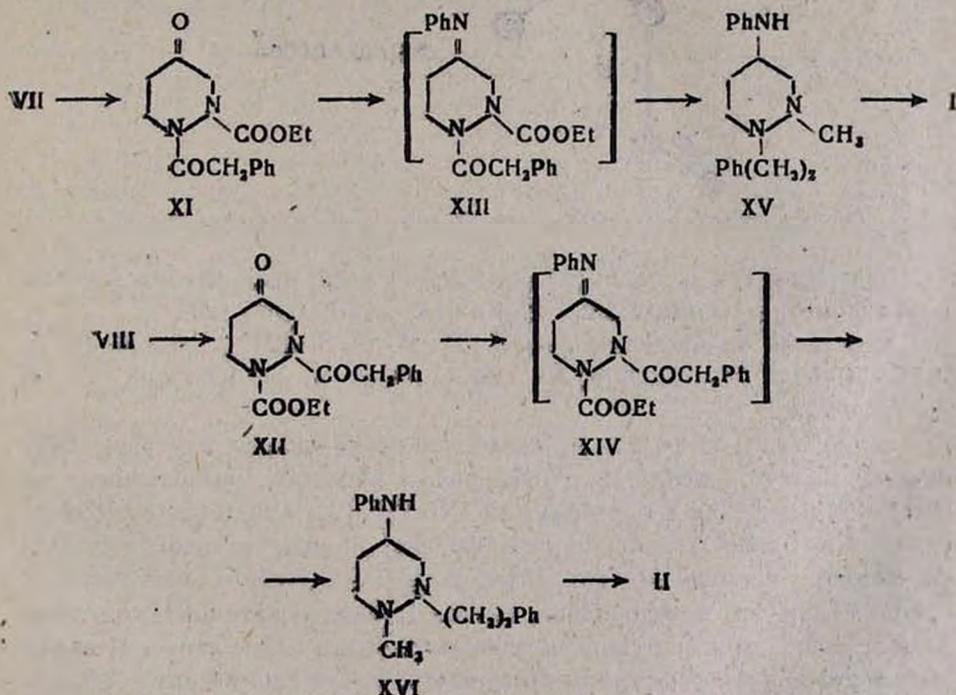
Рис. 1, табл. 1, библ. ссылки 2.

Как известно, одним из наиболее мощных анальгетиков, применяемых в настоящее время в медицинской практике, является фентанил—1-(2'-фенэтил)-4-пропиониланилинопиперидин. С целью поиска новых



N(1) и N(2) из средней плоскости остальных атомов цикла составляют—0,236 и 0,442Å, соответственно). Суммы валентных углов указывают, что атом азота N(1) имеет практически плоскую конфигурацию (N(2)N(1)C(6) 117,5 N(2)N(1)C(9) 119,8 и C(6)N(1)C(9) 118,5°, сумма 355,8°), а атом азота N(2)—пирамидальную (N(1)N(2)C(3) 109,0, N(1)N(2)H(2) 99 и C(3)N(2)H(2) 112°, сумма 320°). Геометрические параметры молекулы в целом имеют ожидаемые значения. В кристалле молекулы образуют бесконечные спирали вокруг оси *b* за счет H-связи N(2)—H(2)...N(2) (0,5—*x*, —0,5+*y*, 0,5—*z*) (N...N 3,053(3), N—H 1,05(4), H...N 2,05(4)Å, N—H...N 158(1)°).

Соединения IV и V ацилированы далее хлорангидридом фенилуксусной кислоты в амиды VII и VIII. Восстановлением амида VII алюмогидридом лития (АГЛ) получен 1-(2'-фенэтил)-2-метил-4-метокси-1,2,3,6-тетрагидропиридазин (IX), кислотный гидролиз которого должен был привести к ожидаемому кетону X. Однако из-за быстрого осмоления X провести с ним дальнейшие превращения не удалось. В связи с этим гидролизу были подвергнуты соединения VII и VIII. Полученные таким образом кетоны XI и XII взаимодействием с анилином превращены в соответствующие основания Шиффа XIII и XIV, восстановленные далее АГЛ в XV и XVI, ацилированием которых пропионилхлоридом получены искомые I и II.



Биологические испытания цитратов I и II показали, что они не обладают анальгетической активностью.

### Экспериментальная часть

ИК спектры регистрировались на приборе UR-20 в вазелиновом масле, спектры ПМР—на спектрометре «Varian T-60» (60 МГц), с использованием в качестве внутреннего стандарта ТМС; ТСХ проводилась на пластинках «Silufol UV-254».

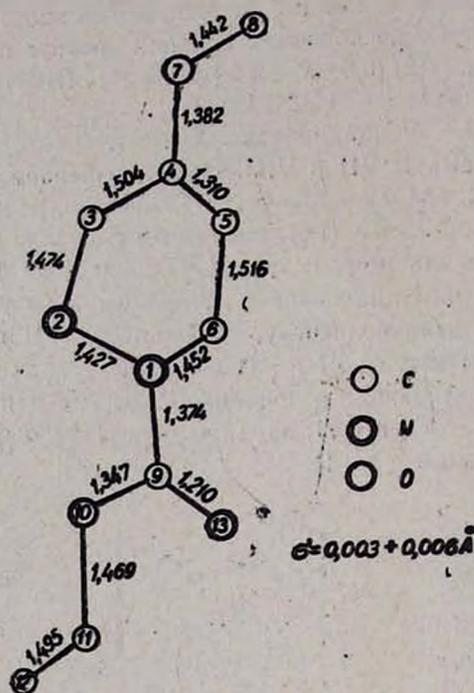


Рис. Структура молекулы V с нумерацией атомов и длинами связей.

Рентгеновский эксперимент проведен на 4-кружном автоматическом дифрактометре «Синтекс Р2» (MoK $\alpha$ -излучение) при—120°.

Кристаллы моноклинные,  $a=8,433$  (4),  $b=5,142$  (3),  $c=21,61$  (1) Å,  $\beta=95,70$  (5)°,  $V=932,4$  (9) Å<sup>3</sup>,  $M=186,2$ ,  $d_{\text{выч}}=1,3$  г/см<sup>3</sup>,  $Z=4$ , пр. гр.  $P2_1/n$ .

В области  $1^\circ \leq \theta \leq 25^\circ$  методом  $\theta/2\theta$ -сканирования измерены 2025 независимых отражений. В структурных расчетах, выполненных на ЭВМ «Eclipse S/200» по программам INEXTL [2], использовано 1094 отражений с  $F^2 \geq 9\sigma$ . Структура расшифрована прямым методом и уточнена методом наименьших квадратов в полноматричном анизотропном приближении для неводородных атомов. Положения атомов Н локализованы в разностном синтезе электронной плотности. Все атомы Н включены в уточнение с фиксированными изотропными параметрами ( $B_{\text{изо}}=4$  Å<sup>2</sup>). Окончательные значения факторов расходимости  $R=0,055$  и  $R_w=0,047$ . Координаты атомов приведены в таблице.

Гидролиз 1,2-диэтоксикарбонил-4-метокси-1,2,3,6-тетрагидропиридина (III). Смесь 205 г (0,79 моля) соединения III, 91,2 г (1,6 моля) гидроксида калия и 500 мл этанола кипятят 4 ч. После охлаждения осадок фильтруют, промывают 100 мл этанола. После отгонки растворите-

ля остаток перегоняют. Получают 21,5 г (24%) VI с т. кип. 60—65°/0,1 мм,  $R_f$  0,54, (ацетон : гексан, 5 : 7). Найдено %: С 52,43; Н 8,71; N 24,33.  $C_8H_{10}N_2O$ . Вычислено %: С 52,61; Н 8,83; N 24,54. ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 1645 (C=C), 3300—3400 (NHNH). Спектр ПМР (в  $CCl_4$ ),  $\delta$ , м. д.: 4,66 т (1Н, СН); 3,50 с (3Н,  $CH_3$ ), 3,60—3,20 м (6Н,  $2CH_2$ , NHNH). Получают также 85,5 г (58%) смеси IV и V, перегнавшейся при 105—110°/0,1 мм. Смесь IV и V растворяют в 500 мл эфира и охлаждают до —50÷—60°. Осадок фильтруют и промывают 50 мл холодного эфира. Получают 44,5 г (30%) соединения V с т. пл. 75—76°,  $R_f$  0,57 (силикагель КСК, ацетон : гексан, 1 : 1). Найдено %: С 51,47; Н 7,45; N 15,11.  $C_8H_{14}N_2O_3$ . Вычислено %: С 51,60; Н 7,58; N 15,04. ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 1645 (C=C), 1730 (C=O), 3400 (NH). Спектр ПМР (в  $CCl_4$ ),  $\delta$ , м. д.: 4,55 т (1Н, СН), 4,16 кв (2Н,  $CH_2O$ ), 4,20—3,80 м (3Н,  $3-CH_2$ , NH), 3,50 с (3Н,  $CH_3O$ ), 3,28 м (2Н,  $6-CH_2$ ), 1,28 т (3Н,  $CH_3CH_2$ ). Фильтрат упаривают, остаток перегоняют. Получают 41 г (28%) IV с т. кип. 92—95°/0,1 мм  $R_f$  0,49 (силикагель КСК, ацетон—гексан, 1 : 1). Найдено %: С 51,24; Н 7,04; N 14,81.  $C_8H_{14}N_2O_3$ . Вычислено %: С 51,60; Н 7,58; N 15,04. Спектр ПМР (в  $CCl_4$ ),  $\delta$ , м. д.: 4,60 т (1Н, СН), 4,15—3,85 уш. с. (1Н, NH), 4,00 кв (2Н,  $CH_2O$ ), 3,72 м (2Н,  $3-CH_2$ ), 3,50 с (3Н,  $CH_3O$ ), 3,33 м (2Н,  $6-CH_2$ ), 1,27 т (3Н,  $CH_3CH_2$ ).

Таблица

Координаты атомов  $\times 10^4$  ( $\times 10^3$  для атомов Н) и их эквивалентные изотропные температурные параметры

Атом	$x/a$	$y/b$	$z/c$	$B_{изо}^{экв}$	Атом	$x/a$	$y/b$	$z/c$
N (1)	4822 (3)	—323 (6)	2810 (1)	1,7	H (2)	288 (4)	—143 (7)	236 (1)
N (2)	3431 (3)	395 (6)	2417 (1)	1,2	H (3a)	425 (4)	320 (7)	186 (1)
C (3)	3915 (4)	1397 (7)	1825 (1)	2,2	H (3b)	282 (4)	160 (7)	151 (1)
C (4)	5148 (4)	—306 (7)	1572 (1)	2,2	H (5)	673 (4)	—330 (7)	172 (1)
C (5)	5987 (4)	—2041 (8)	1905 (1)	2,2	H (6a)	537 (4)	—419 (7)	267 (1)
C (6)	5816 (4)	—2369 (8)	2593 (1)	2,4	H (6b)	684 (4)	—230 (7)	283 (1)
O (7)	5224 (3)	273 (5)	951 (1)	2,6	H (8a)	637 (4)	—316 (7)	71 (1)
C (8)	6474 (5)	—1074 (10)	672 (2)	3,6	H (8b)	634 (4)	—448 (7)	259 (1)
C (9)	4897 (4)	154 (7)	3438 (1)	2,3	H (8c)	760 (4)	—528 (7)	889 (1)
O (10)	3797 (3)	1902 (5)	3577 (1)	2,4	H (11a)	328 (4)	453 (7)	425 (1)
C (11)	3818 (5)	2491 (8)	4243 (1)	3,2	H (11b)	492 (4)	330 (7)	443 (1)
C (12)	2885 (5)	505 (9)	4559 (1)	3,5	H (12a)	340 (4)	—152 (7)	450 (1)
O (13)	5892 (3)	—840 (6)	3806 (1)	3,2	H (12b)	299 (4)	103 (7)	500 (1)
					H (12c)	188 (4)	5 (7)	437 (1)

1-Фенилацетат-2-этоксикарбонил-4-метокси-1,2,3,6-тетрагидропиридазин (VII). К смеси 13 г (0,07 моля) соединения IV и 7,1 г (0,07 моля) триэтиламина в 50 мл бензола при охлаждении водой прикапывают 10,8 г (0,07 моля) хлорангидрида фенилуксусной кислоты. Перемешивают при комнатной температуре 1 ч. Осадок фильтруют и промывают 50 мл бензола. После отгонки бензола остаток перегоняют. Получают 20 г (94%) соединения VII с т. кип. 181—182°/0,5 мм,  $R_f$  0,56 (ацетон :

гексан, 8 : 5). Найдено %: С 63,36; Н 6,25; N 9,44.  $C_{15}H_{20}N_2O_4$ . Вычислено %: С 63,14; Н 6,62; N 9,20. ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 1645 (C=C), 1685 (C=O амидн.), 1730 (C=O урет.). Спектр ПМР (в  $CCl_4$ ),  $\delta$ , м. д.: 7,00 с (5H,  $C_6H_5$ ), 4,40 м (1H, CH), 4,00 кв (2H,  $OCH_2$ ), 3,85—3,20 м (4H, 3- и 6- $CH_2$ ) 3,50 с (2H,  $CH_2C_6H_5$ ), 3,34 с (3H,  $OCH_3$ ), 1,17 т (3H,  $CH_3CH_2$ ).

*1-Этоксикарбонил-2-фенилацетил-4-метокси-1,2,3,6-тетрагидропиридазин (VIII)*. Аналогично из 13 г (0,07 моля) соединения V получают 16,5 г (77%) амида VIII с т. кип. 174—175°/0,1 мм,  $R_f$  0,62 (ацетон—гексан, 8 : 5). Найдено %: С 63,81; Н 6,37; N 9,08.  $C_{16}H_{20}N_2O_4$ . Вычислено %: С 63,44; Н 6,62; N 9,20.

*1-(2'-Фенэтил)-2-метил-4-метокси-1,2,3,6-тетрагидропиридазин (IX)*. К смеси 1,9 г (0,05 моля) АГЛ и 100 мл безводного эфира при перемешивании прикапывают 10 г (0,033 моля) соединения VII в 50 мл эфира. После обычной обработки получают 4,5 г (60%) соединения IX с т. кип. 145—147°/2 мм,  $R_f$  0,47 (ацетон—гексан, 1 : 1). Найдено %: С 70,61; Н 9,61; N 12,22.  $C_{13}H_{20}N_2O$ . Вычислено %: С 70,81; Н 9,15; N 12,71. ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 1650 (C=C). Спектр ПМР (в  $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 7,20 с (5H,  $C_6H_5$ ), 4,62 м (1H, CH), 3,50 с (3H,  $OCH_3$ ), 3,55—3,20 м (4H, 3-, 6- $CH_2$ ), 2,80 с (4H,  $CH_2CH_2$ ), 2,41 с (3H,  $NCH_3$ ).

*1-Фенилацетил-2-этоксикарбонилгексагидропиридазин-4-он XI*. 20 г (0,07 моля) соединения VII растворяют в 30 мл 50% спирта и подкисляют соляной кислотой. Перемешивают 4 ч, затем разбавляют водой, экстрагируют хлороформом и сушат сернокислым магнием. После отгонки растворителя остаток перегоняют. Получают 15 г (80%) XI с т. кип. 195—197°/0,5 мм,  $R_f$  0,42 (гексан—ацетон, 8 : 5). Найдено %: С 62,72; Н 6,15; N 9,10.  $C_{15}H_{18}N_2O_4$ . Вычислено %: С 62,06; Н 6,25; N 9,65. ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 1680 (C=O амидн.), 1720 (C=O кетон), 1735 (C=O урет.). Спектр ПМР (в  $CCl_4$ ),  $\delta$ , м. д.: 7,00 с (5H,  $C_6H_5$ ), 4,80 и 3,23 д (по 1H, 3- $CH_2$ , 15 Гц), 4,00 кв (2H,  $OCH_2$ ), 3,43 с (2H,  $CH_2C_6H_5$ ), 3,25—3,80 м (2H, 6- $CH_2$ ), 1,17 т (3H,  $CH_3CH_2$ ).

*1-Этоксикарбонил-2-фенилацетилгексагидропиридазин-4-он (XII)*. Аналогично из 16,5 г (0,054 моля) соединения VIII получают 12 г (76%) соединения XII с т. кип. 185—186°/0,5 мм,  $R_f$  0,41, (гексан—ацетон, 8 : 5). Найдено %: С 62,21; Н 6,08; N 9,77.  $C_{15}H_{18}N_2O_4$ . Вычислено %: С 62,06; Н 6,25; N 9,65.

*1-(2'-Фенэтил)-2-метил-4-анилиногексагидропиридазин (XV)*. Смесь 15 г (0,052 моля) соединения XI, 5 г (0,054 моля) анилина и 0,1 мл уксусной кислоты в 100 мл бензола кипятят с насадкой Дина-Старка до прекращения выделения воды. После отгонки бензола в вакууме остаток восстанавливают 5 г (0,14 моля) АГЛ. После обычной обработки получают 2,4 г (17%) соединения XV с т. кип. 200—205°/1 мм,  $R_f$  0,62 (гексан—ацетон, 1 : 1). Найдено %: С 77,62; Н 8,11; N 14,57.  $C_{19}H_{25}N_3$ . Вычислено %: С 77,25; Н 8,53; N 14,22. ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 1500 ( $C_6H_5$ ), 3350 (NH). Спектр ПМР (в  $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 7,75—6,05 м (10H;  $2C_6H_5$ ) 4,00—2,80 м (5H, 4-CH, 3- и 6- $CH_2$ ), 2,85 уш. с. (4H,  $CH_2CH_2C_6H_5$ ), 2,40 с (3H,  $CH_3$ ).

1-Метил-2-(2'-фенэтил)-4-анилиногексагидропиридазин (XVI). Аналогично из 12 г (0,04 моля) соединения XII и 4,2 г (0,045 моля) анилина получают 2,5 г (21%) соединения XVI с т. кип. 195—200°/1 мм,  $R_f$  0,61 (гексан-ацетон, 1:1). Найдено %: С 77,07; Н 8,45; N 14,27.  $C_{19}H_{25}N_3$ . Вычислено %: С 77,25; Н 8,53; N 14,57.

1-(2'-Фенэтил)-2-метил-N-(N-пропиониланилино)гексагидропиридазин (I). К смеси 2,4 г (0,008 моля) соединения XV и 1,3 г (0,012 моля) триэтиламина в 50 мл бензола прикапывают 1,3 г (0,012 моля) пропионилхлорида в 10 мл бензола. Смесь кипятят 2 ч, охлаждают до комнатной температуры, осадок фильтруют. После отгонки бензола остаток перегоняют. Получают 1,4 г (59%) соединения I с т. кип. 218—220°/0,1 мм,  $R_f$  0,66 (гексан-ацетон, 1:1). Найдено %: С 74,51; Н 8,55; N 12,66.  $C_{22}H_{28}N_3O$ . Вычислено %: С 74,29; Н 8,61; N 12,38. ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 1675 (CO), 1500 ( $C_6H_5$ ). Спектр ПМР (в  $CCl_4$ ),  $\delta$ , м. д.: 7,35—6,80 м (10H,  $2C_6H_5$ ), 5,00—4,20 м (1H, CH), 3,20—2,45 м (6H, 3- и 6- $CH_2$ ,  $CH_2CH_3$ ) 2,73 уш. с. (4H,  $CH_2CH_2Ph$ ), 2,20 с (3H,  $NCH_3$ ), 1,75—1,60 м ( $2H_{5-CH_2}$ ), 0,90 т (3H,  $CH_3CH_2$ ).

1-Метил-2-(2'-фенэтил)-4-(N-пропиониланилино)гексагидропиридазин (II). Аналогично из 2,5 г (0,0085 моля) соединения XVI получают 1,5 г (58%) соединения II с т. кип. 215—220°/0,1 мм,  $R_f$  0,65 (гексан-ацетон, 1:1). Найдено %: С 74,22; Н 8,12; N 12,47.  $C_{22}H_{28}N_3O$ . Вычислено %: С 74,29; Н 8,61; N 12,38.

1-Ֆենէթիլ-2-Մեթիլ- եւ 1-Մեթիլ-2-Ֆենէթիլ-4- (N-Պրօօնիլանիլինօ)հեքսահիփրիդազին  
 ՀԲՔՍԱՀԻԴՐՈՊԻՐԻԴԱԶԻՆՆԵՐԻ ՄԻՆԹԵԶԸ

Բ. Ս. ՎԱՐԴԱՆԻԱՆ, Ա. Լ. ԳՅՈՒԼԲՈՒԴԱԳԻԱՆ, Ա. Կ. ԿՆԱՄԻՐԻԱՆ,  
 Զ. Ա. ԿԱՐՊԵՏԻԱՆ, ՅՈՒ. Տ. ՍՏՐՈՒԳԻՈՎ Ե Ս. Հ. ՎԱՐԴԱՆԻԱՆ

Իրականացված է 1-ֆենէթիլ-2-մեթիլ- և 1-մեթիլ-2-ֆենէթիլ-4-(N-պրօպիօնիլանիլինօ)հեքսահիփրօպիրիդինների սինթեզը ելնելով 1,2-դիէթօքսիկարբոնիլ-4-մեթօքսի-1, 2, 3, 6-տետրահիփրօպիրիդազինից: Կատարված է 1-էթօքսիկարբոնիլ-4-մեթօքսի-1, 2, 3, 6-տետրահիփրօպիրիդազինի ռենտգենակառուցվածքային ուսումնասիրութլոնը:

SYNTHESIS OF 1-PHENETHYL-2-METHYL AND 1-METHYL-2-PHENETHYL-4-(N-PROPIONYLANILINO)HEXAHYDROPYRIDAZINES

R. S. VARTANIAN, A. L. GYULBUDAGHIAN, A. K. KHANAMIRIAN,  
 H. A. KARAPETIAN, Ju. T. STRUCHKOV and S. H. VARTANIAN

The synthesis of 1-phenethyl-2-methyl- and 1-methyl-2-phenethyl-4-(N-propionylanilino)hexahydropyridazines starting from 1,2-bisethoxycarbonyl-4-methoxy-1,2,3,6-tetrahydropyridazine has been realized. The single crystal X-ray analysis of 1-ethoxycarbonyl-4-methoxy-1,2,3,6-tetrahydropyridazine has been carried out.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Варганян Р. С., Гюльбудагян А. Л., Ханамирян А. Х. — Арм. хим. ж., 1987, т. 40, № 9, с. 596.  
 2. Герр Р. Г., Яновский А. И., Стручков Ю. Т. — Кристаллография, 1983, т. 28, № 9, с. 1029.