

ЦИКЛИЧЕСКИЕ ГИДРАЗИДЫ.

1. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ АНГИДРИДОВ ДИКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ С ГИДРАЗИНОМ И ЕГО ПРОИЗВОДНЫМИ

Н. С. БУЮКЯН, С. А. АВЕТИСЯН и Л. В. АЗАРЯН

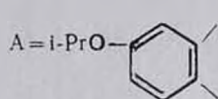
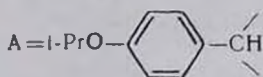
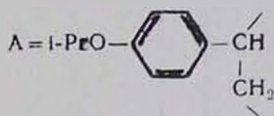
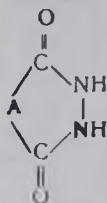
Институт тонкой органической химии им. А. Л. Миджояна
НАН Республики Армения, Ереван

Поступило 2 VIII 1993

Получены три циклических гидразида: 4-(*n*-изопропоксифенил)пиперидазин-3,6-дион, 4-(*n*-изопропоксифенил)пиразолидин-3,5-дион и 2,3-дигидро-6-изопропоксифталазин-1,4-дион. Показано, что в зависимости от соотношения исходных реагентов, растворителя и природы заместителя в гидразине образуются продукты различного строения.

Библ. ссылок 15.

Получены циклические гидразиды замещенных янтарной (I), малоновой (II) и фталевой (III) кислот.



В литературе имеются многочисленные данные о подобных соединениях как о потенциальных анальгетиках [1—5] и противовоспалительных препаратах [2, 6—8].

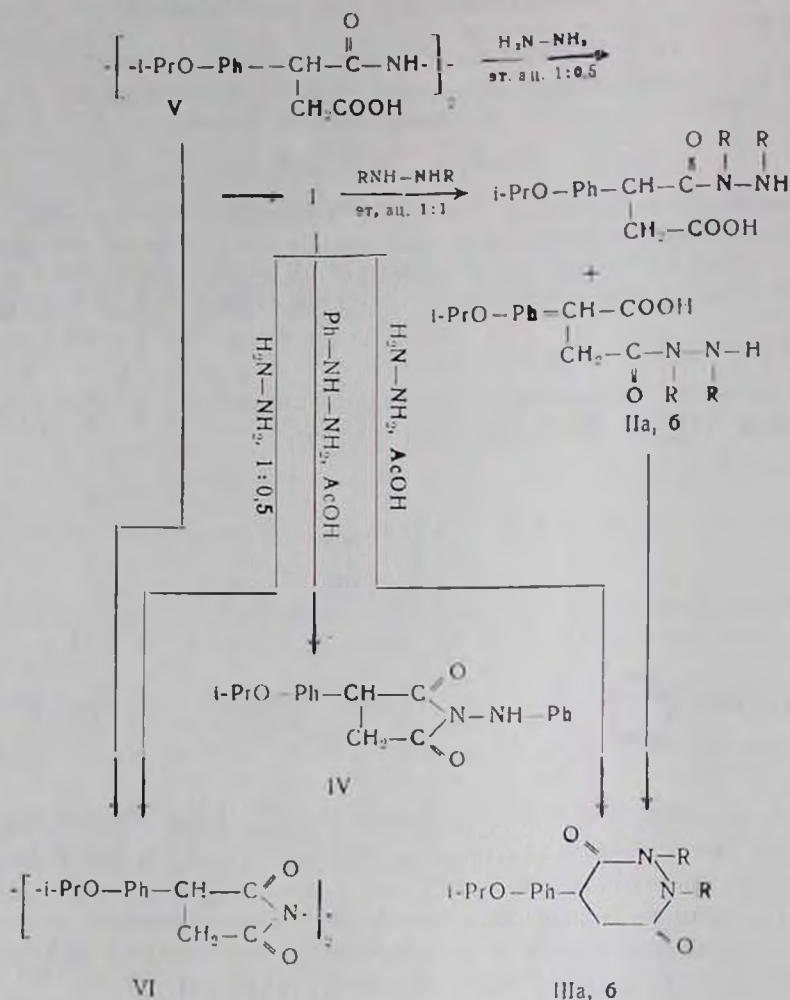
На примере производных янтарной кислоты показано, что направление реакции меняется в зависимости от соотношения реагентов, растворителя и природы заместителя в гидразине.

Так, при конденсации ангидрида 4-*n*-изопропоксифенил-янтарной кислоты (I) с гидразином при соотношении 1:0,5 в среде этилацетата образуется *N,N'*-бис-4-*n*-изопропоксифенилсукциновая кислота V [9], а при эквимольном соотношении реагентов—изомерные гидразидокислоты IIa, б.

Предполагается [10], что незамещенные изомеры IIa количественно преобладают над β -замещенными I'б что объясняется повышенной электрофильностью атома углерода при заместителе в ангидриде I.

Внутримолекулярной циклизацией V и II (а, б) получены соответственно: *N,N'*-бис-*n*-изопропоксифенилсукцинимид (VI) [9] и 4-(*n*-

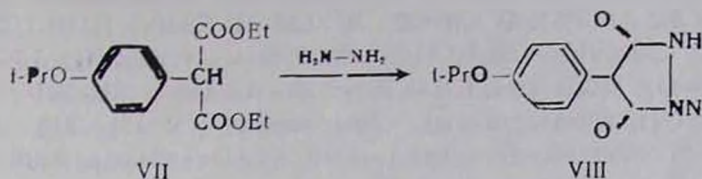
изопропоксифенил)пиперидазин-3,6-дионы (IIIa, б). В случае использования в качестве растворителя ледяной уксусной кислоты IIIa получен в одну стадию, без выделения промежуточных кислот. Исключение составил IIIб—его не удалось получить непосредственно, в одну стадию.



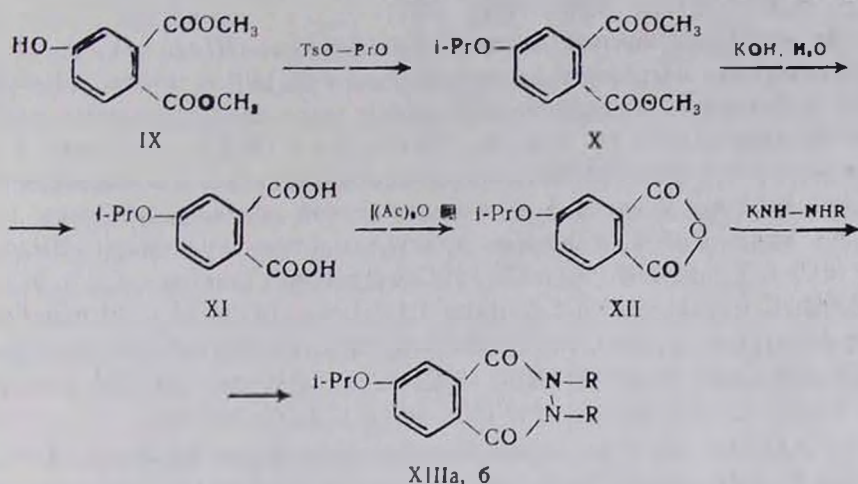
I, IIIa, R = H; II, IIIб, R = фенил.

Большое влияние на ход реакции оказывает природа заместителя в гидразине. Если при конденсации I с незамещенным и дифенилгидразином образуются циклические шестичленные гидразиды IIIa, б, то в случае с фенилгидразином получен N-анилино-п-изопропоксифенил-сукцилимид (IV), строение которого было доказано методом рентгеноструктурного анализа [11]. Образование подобных N-ариламиноимидов объясняется полярными факторами—снижением нуклеофильности α-атома азота в гидразине под действием фенильного кольца.

Взаимодействием *p*-изопропоксибензилмалонового эфира (VII) с гидразином получен пятичленный циклический гидразид—4-(*p*-изопропоксибензил)пиразолидин-3,5-дион (VIII).



С целью получения конденсированных шестичленных гидразидов по аналогии с [14] синтезирован 4-изопропоксифталевый ангидрид (XII).



XIIIa. R = H XIIIб. R = фенил

Конденсацией XII с гидразином и дифенилгидразином получены соответственно 2,3-дигидро-6-изопропоксифалазин-1,4-дион (XIIIa) и 2,3-дифенил-6-изопропоксифалазин-1,4-дион (XIIIб).

Экспериментальная часть

Спектры ПМР сняты на приборе «Varian T-60» с внутренним стандартом ТМС; масс-спектры—на приборах «MX-1320» и «MX-1321-A». Контроль ТСХ осуществлялся на пластинках «Silufol-254» в подвижных фазах: а) бензол-ацетон-гексан, 1:1:1, проявитель—ФМК, 5% спиртовый раствор; б) бутанол, насыщенный аммиаком, проявитель—бромкрезоловый пурпуровый. Данные элементного анализа соединений Iа, б, IIIа, б, VIII, X—XII, XIIIа, б на C, H, N соответствуют вычисленным. ИК спектры сняты на спектрометре «UR-20» в вазелиновом масле.

Соединения I и II получены по методике [13], изопропиловый эфир *m*-толуолсульфокислоты—по [15].

Моногидразиды п-изопропоксибензилактарной кислоты (IIa). К раствору 4,3 г (0,018 моля) **1** в 5 мл этилацетата приливают 1 г (0,02 моля) 100% гидразингидрата. Наблюдается сильная экзотермия. Растворитель удаляют, затвердевший осадок перекристаллизовывают из этанола. Выход 3,2 г (68%). Т. пл. 130°, R_f 0,32 (а). Спектр ПМР (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 1,20 д/6H, $(CH_3)_2CH$ /; 2,20—2,82 м (2H, CH); 3,76 г×г. (1H $CH=C=O$); 4,66 м (1H, $CH(CH_3)_2$); 5,0—6,0 уш. с. (3H, $NH-NH_2$); 6,78—7,39 м (4H, аром. протоны). Масс-спектр ($M+18$) 248. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1660 ($C=O$ амидн.), 1710 ($C=O$ карбокс.), 3290 (OH); 3250 (NH).

Аналогично получают IIб. Выход 98%, т. пл. 192°, R_f 0,4 (а). Спектр ПМР (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 1,23 г/6H, $(CH_3)_2CH$ /; 2,76—3,66 м (2H, CH_2); 3,83—4,2 м (1H, CH); 4,50 м /1H, $CH(CH_3)_2$ /; 6,50—7,62 м (14H, $2C_6H_5$, C_6H_4); 9,00 с (1H, NH).

4-(п-изопропоксибензил)пиперидазин-3,6-дион (IIIa). а) 0,5 г (0,002 моля) IIа нагревают на слове Вуда при 140° в течение 20 мин. После охлаждения образовавшиеся кристаллы отфильтровывают и перекристаллизовывают из этанола. Выход 0,4 г (98%); б) Смесь 2 г (0,008 моля) **1** и 0,4 г (0,008 моля) гидразингидрата в 2 мл безводной уксусной кислоты кипятят 4 ч. К охлажденной реакционной смеси добавляют эфир и образовавшиеся кристаллы отфильтровывают. Выход 1,6 г (81%). Т. пл. 148°, R_f 0,55 (а). Спектр ПМР (ацетон- d_6), δ , м. д.: 1,4 д /6H $(CH_3)_2CH$ /, 2,8 и 3,2 м (по 1H, J гем. 18 Гц, $J_{1,2}$ 10 и 6 Гц, CH_2); 4,1 (1H, $J_{1,2}$ 10 и 6 Гц, $CH=C=O$); 4,66 м (1H, $CH(CH_3)_2$); 6,72—7,41 м (4H, аром. протоны); 8,00—8,45 с (2H, NH). $M+248$. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1690 ($C=O$), 3190 и 3240 (NH вессц.), 3320 (NH св.).

1.2(Дифенил-4-п-изопропоксибензил)пиридазин-3,6-дион (IIIб). Смесь 4 г (0,01 моля) IIб и 10 мл уксусного ангидрида нагревают на водяной бане 4 ч. После охлаждения приливают воду и нейтрализуют кислоту раствором щелочи. Образовавшиеся кристаллы перекристаллизовывают из этанола. Выход 3 г (75%), т. пл. 188°, R_f 0,62 (а). Спектр ПМР (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 1,20 д/6H, $(CH_3)_2CH$ /; 3,12—3,80 м (2H, CH_2); 4,22—4,80 м (2H, 2CH), 6,84—7,65 м (14H $2C_6H_5$, C_6H_4).

4-(п-изопропоксибензил)пиразолидин-3,5-дион (VIII). Смесь 12,05 г (0,05 моля) VII и 25 г (0,5 моля) гидразингидрата кипятят 10 ч, экстрагируют эфиром, отделяют водный слой и подкисляют до pH 4—5. Образовавшиеся кристаллы отфильтровывают. Выход 8 г (86%). Т. пл. 220° (этанол), R_f 0,5 (б). Спектр ПМР (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 1,23 /6H, $(CH_3)_2CH$ /; 4,15 м /1H, $CH(CH_3)_2$ /; 6,55—7,90 м (4H, аром. протоны); 10,00 с (3H, NH, $=OH$), $M+234$.

Диметилловый эфир 4-изопропоксифталевой кислоты (X). Растворяют 4,6 г (0,2 г. ат) металлического натрия в 100 мл абс. метанола, добавляют 42,4 г (0,2 моля) IX в 200 мл метанола. Через полчаса отгоняют метанол и к остатку добавляют 150 мл ДМФ и 43 г (0,2 моля) изопропилового эфира *n*-толуолсульфокислоты. Смесь кипятят 2 ч. Затем отгоняют растворитель, остаток экстрагируют эфиром и промыва-

ют эфирные слои раствором аммиака для удаления следов IX. Сушат сульфатом магния, отгоняют растворитель и перегоняют остаток в вакууме. Выход 34 г (66%). Т. кип. $153^{\circ}/2\text{ мм}$, R_f 0,7 (6). Спектр ПМР (CCl_4), δ , м. д.: 1,18 д/6H, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}/$; 3,63 д (6H, 2COOCH_3); 4,40 с/1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2/$; 6,63—7,62 м (3H, аром. протоны).

4-Изопропоксифталеваая кислота (XI). Смесь из 6,2 г (0,24 моля) X в 50 мл этанола и раствора 2,7 г (0,048 моля) КОН в 30 мл воды кипятят в течение 6 ч. Удаляют спирт, остаток экстрагируют эфиром, водный слой пропускают через фильтр и подкисляют соляной кислотой до кислого pH. Полученное масло экстрагируют эфиром и удаляют растворитель. Продукт кристаллизуется при растирании в гексане. Выход 3,2 г (60%). Т. пл. 108° (вода), R_f 0,29. Спектр ПМР (CD_3OD), δ , м. д.: 1,20 д/6H, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}/$; 4,60 м/1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2/$; 6,80—7,95 м (3H, аром. протоны).

Ангидрид 4-изопропоксифталевой кислоты (XII). Смесь 8 г (0,04 моля) XI и 30 мл уксусного ангидрида кипятят 3—4 ч. Растворитель отгоняют, остаток высушивают в эксикаторе. Выход 7,8 г (98%). Т. пл. 94° .

2,3-Дигидро-6-изопропоксифталазин-1,4-дион (XII/a). К 1 г (0,0048 моля) XII приливают 0,25 г (0,005 моля) гидразингидрата и 3 мл безводной уксусной кислоты. Кипятят 4 ч, отгоняют растворитель, твердый остаток перекристаллизовывают из метанола. Выход 0,8 г (73%). Т. пл. 250° , R_f 0,49 (6). Спектр ПМР ($\text{DMCO}-d_6$), δ , м. д.: 1,20 д/6H, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}/$; 4,82 м/1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2/$; 7,00—8,28 м (3H, аром. протоны); 10,0с. (2H, 2NH). Масс-спектр, m/z : M^+ 220 (42,69), 178 (100), 120 (37,99%).

2,3-Дигидро-6-изопропоксифталазин-1,4-дион (XII/b). Получают аналогично XII/a, выход 85%. Т. пл. 310° . Масс-спектр, m/z : M^+ 372 (57,8), 288 (100), 229 (78%).

ՅԻՎԼԻԿ ՀԻՒՐԱԶԻՒՆՆԵՐ

1. ԴԻՎԱՐՈՆԱԹՐՈՆՆԵՐԻ ԱՆՀԻՐԻԴՆԵՐԻ ՓՈԽԱԶԴԵՑՈՒԹՅՈՒՆԸ ՀԻՒՐԱԶԻՒՆԻ ԵՎ ՆՐԱ ԱՐԱՆՑՅԱԼՆԵՐԻ ՀԵՏ:

Ն. Ս. ԲՈՒՅՈՒԿՅԱՆ, Ս. Ա. ԱՎԵՏԻՍՅԱՆ և Լ. Վ. ԱԶԱՐՅԱՆ

Ստացվել են 3 կարգի ցիկլիկ հիդրազիդներ՝ 4-(պ-իզոպրոպօքսիֆենիլ) պիրազին-3,6-դիոն, 4-(պ-իզոպրոպօքսիֆենիլ) պիրազին-3,5-դիոն և 2,3-դիհիդրո-6-իզոպրոպօքսի, ֆտալազին-1,4-դիոն: Ցույց է տրվել, որ կախված ելանյութերի հարաբերությունից, լուծիչի և հիդրազիդի տեղակալիչի բնույթից զոյանում են տարբեր կառուցվածքի նյութեր:

CYCLIC HYDRAZIDES

I. INTERACTION OF DICARBONIC ACIDS ANHYDRIDES WITH HYDRAZINE AND ITS DERIVATIVES

N. S. BUYUKYAN, S. A. AVETISYAN and L. V. AZARYAN

3 Types of cyclic hydrazides are obtained; 4-*p*-iso-propoxyphenyl-piperidazin-1,4-dion, 4-(*p*-iso-propoxyphenyl)pyrazolidin-3,5-dion and 2,3-dihydro-6-isopropoxyphthalazine-1,4-dion. It has been demonstrated, that the products structures are depending from the stochiometry of the reaction, the nature of substituent in hydrazine and nature of solvent.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Torizo T., Maki J. — *Iakngaku Zasshi*, 1966, v. 86 (12), p. 1168.
2. Jaunin R. — *Chim. Ther.*, 1967, v. 2 (15), p. 317.
3. Vermuth K., Camille G., *Lectere* — *Chim. Ther.*, 1970, v. 5 (2), p. 141.
4. Mc. Elvain S. M., Clemens D. H. — *J. Am. Chem. Soc.*, 1958, v. 80, p. 3915.
5. Hiroshi Kugita Toyonazi Qine, Hizozumi Joon — *J. Med. Chem.*, 1955, v. 8, p. 313.
6. Kamiga Z., Nakamura A. — *Jakugaku Zasshi*, 1966, v. 86 (11), p. 1099.
7. Codin J., Le Berre D. — *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1968, v. 10, p. 4210.
8. Baddar F. G., El-Nawaiky M. F., Salem M. R. — *J. Chem. Soc.*, c. 1971, p. 716.
9. Аветисян С. А., Несунц Н. С., Буюкян Н. С., Миджоян О. Л., Джагацпаян И. А., Назарян И. М., Акопян Н. Е. — *Хим.-фарм. ж.*, 1988, № 4, с. 433.
10. Kornet M. J., Henry S. J. — *J. Pharm. Sci.*, 1972, v. 61 (II), p. 1781.
11. Каринеян А. А., Буюкян Н. С., Аветисян С. А., Стручков Ю. Т. — *Арм. хим. ж.*, 1986, т. 38, № 11, с. 698.
12. Feur H., Bachnan G. B., White E. H. — *J. Am. Chem. Soc.*, 1951, v. 73, p. 4716.
13. Аветисян С. А., Миджоян О. Л. — *Арм. хим. ж.*, 1970, т. 23, № 4, с. 354.
14. Киневская С. И., Брюсюнас В. Б. — *ЖОХ*, 1959, т. 29, с. 1930.
15. Edgelle W. F., Parts L. — *J. Am. Chem. Soc.*, 1955, v. 77, p. 4899.

Химический журнал Армении, т. 48, № 1—3, стр. 58—65 (1995 г.)

УДК 547.818.1+547.728+547.859+547.792.9+547.796.1

СИНТЕЗ КОНДЕНСИРОВАННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ФУРО/2,3-d/ПИРИМИДИНОВ

Г. К. НАЛБАНДЯН, А. П. МКРТЧЯН, А. С. НОРАВЯН и Р. А. АКОПЯН

Институт тонкой органической химии им. А. Л. Миджояна
НАН Республики Армения, Ереван

Поступило 10 IV 1991

На основе 2-амино-5,5-диметил-3-циано-4,5-дигидро-7Н-фуоро-/2,3-с/тиопирана осуществлен синтез 2,4-дитиофуоро/2,3-d/пиримидина, который является исходным соединением для получения триазоло- и тетразолофуоро/2,3-d/пиримидинов, конденсированных с тиопирановым кольцом

Библ. ссылки 1.