

## Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Kamochi Y., Watanabe Y. — *Heterocycles*, 1987, v. 29, p. 2385.
2. McCordindale N. J., McCulloch A. W. — *Tetrah.*, 1971, v. 27, p. 4653.
3. Stephen T. — *J. Chem. Soc.*, 1927, p. 178.

*Химический журнал Армении, т. 48, № 1—3, стр. 97—102 (1995 г.)*

УДК 547.952.9

### СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ ТИАЗОЛОПИРИДАЗИНОВ НА ОСНОВЕ 4-ГАЛОГЕНГЕКСАГИДРОПИРИДАЗИН-5-ОНОВ

Ж. В. КАЗАРЯН, М. А. ШЕЙРАНЯН, Р. С. ВАРТАНЯН и Ш. П. МАМБРЕЯН

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

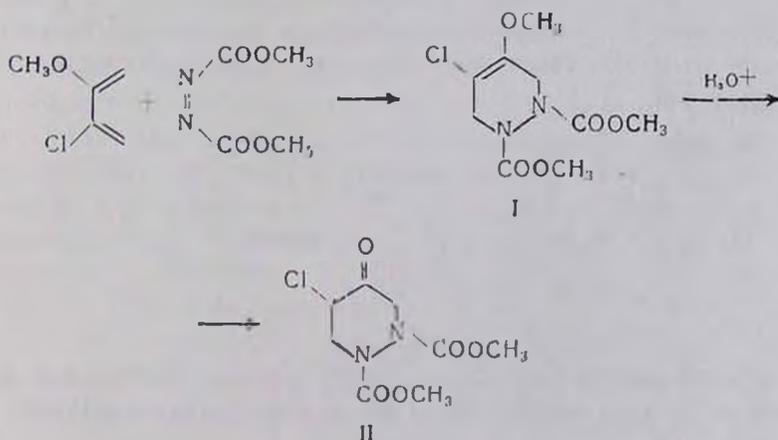
Поступило 14 III 1994

Осуществлен синтез 4-галоген (бром, хлор) гексагидропиридазин-5-онов. Полученные галогенкетоны использованы для синтеза 4-тиазагексагидропиридазин-5-она, приведенного далее в реакции гетероциклизации.

Библ. ссылок 3.

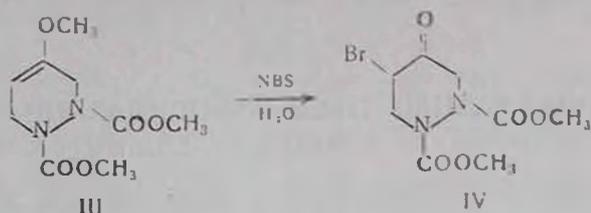
В продолжение систематических исследований по синтезу и превращениям гексагидропиридазинов [1] в настоящей работе предлагаются способы синтеза новых функциональных производных гексагидропиридазина и, в частности, 4-галоген (бром, хлор) гексагидропиридазин-5-онов, которые могут явиться удобными многофункциональными исходными соединениями.

Для получения указанных галогенкетонов была использована реакция 4+2 циклоприсоединения метилового эфира азодикарбоновой кислоты с 2-метокси-3-хлорбутadiеном, диеном, по всей вероятности, впервые используемым в реакции Дильса-Альдера. Полученный при этом 1,2-бисалкоксихарбонил-4-метокси-5-хлор-1,2,3,6-тетрагидропиридазин (I) далее был подвергнут кислотному гидролизу в ожидаемый 4-хлоргексагидропиридазин-5-он (II).

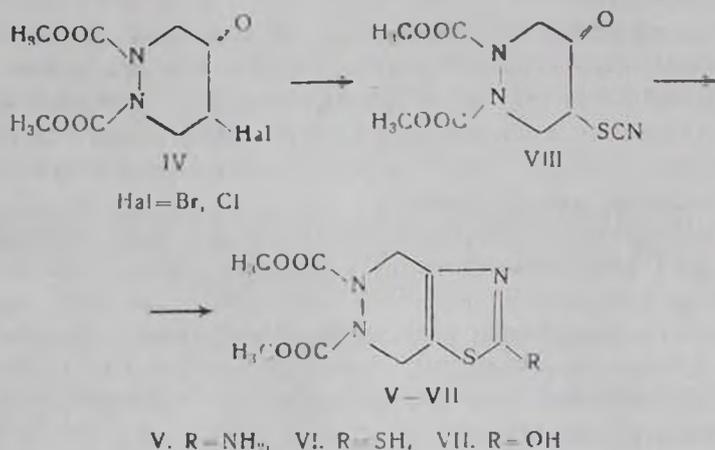


Альтернативный подход к синтезу галогенкетонов гексагидропиридазинового ряда был осуществлен исходя из полученного нами ранее 1,2-бисалкоксикарбонил-4-алкокси-1,2,3,6-тетрагидропиридазина (III) [2].

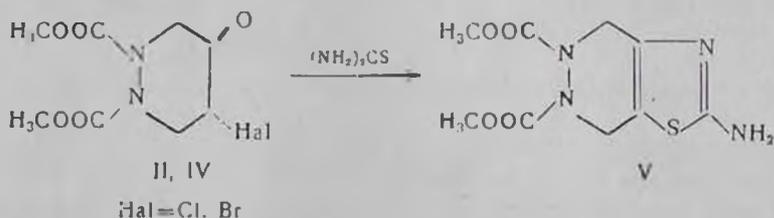
Взаимодействием последнего с N-бромсукцинимидом в воде с хорошим выходом был получен 4-бромгексагидропиридазин-5-он (IV).



Полученные галогенкетоны были использованы для получения 4-тиоцианогексагидропиридазин-5-она, который был использован в реакциях гетероциклизации в 2-амино-(меркапто-, гидроксид)-5,6-бисметоксикарбонил-4,5,6,7-тетрагидротиазола/4,5-d/пиридазины (V—VII) взаимодействием с хлористым аммонием, тиомочевниной и соляной кислотой, соответственно.

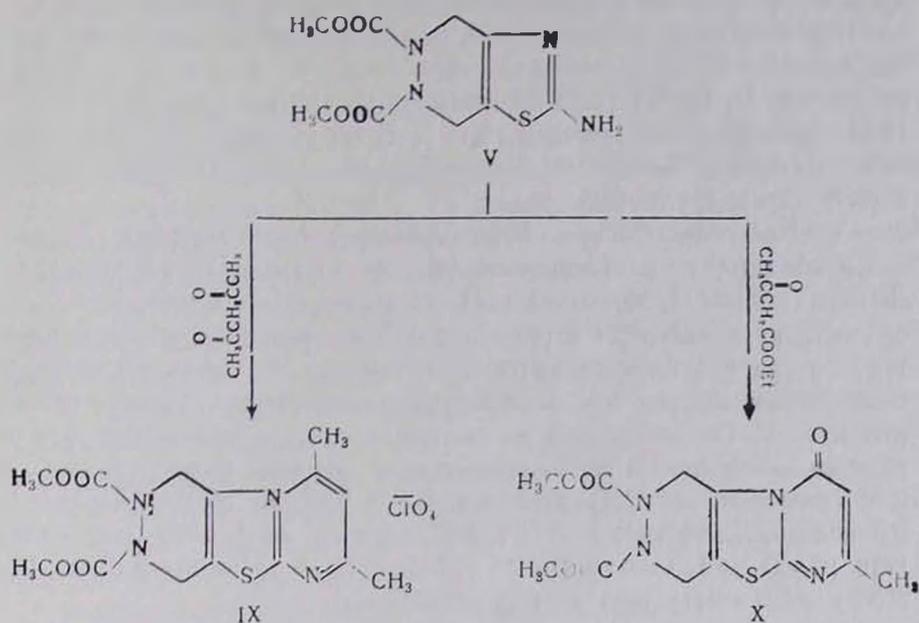


Искомый 2-аминотиазолопиридазин V был также получен непосредственным взаимодействием полученных галогенкетонов II, IV с тиомочевниной.



В продолжение предыдущих работ по изучению биологической активности полициклических производных гексагидропиридазина [3] бы-

ла осуществлена гетероциклизация 2-амино-5,6-бисметоксикарбонил-4,5,6,7-тетрагидропириазоло[4,5-d]пиридазина (V) взаимодействием с ацетилацетоном и ацетоуксусным эфиром, что позволило осуществить синтез пиримидотиазолопиридазинов IX, X.



Следует отметить, что биологическое тестирование полученных соединений выявило у них слабо выраженную фибринолитическую активность, значительно уступающую таковой у обнаруженных ранее соединений тиенопиридазинового ряда [3].

### Экспериментальная часть

ИК спектры сняты на приборе «UR-20» в вазелиновом масле, спектры ПМР—на «Varian T-60» с использованием в качестве внутреннего стандарта ТМС; масс-спектрометрический анализ проведен на приборах «MX-1303» и «MX-1320» с прямым вводом образца в область ионизации; ТСХ—на пластинках «Silufol UV-254».

*1,2-Бисметоксикарбонил-4-метокси-5-хлор-1,2,3,6-тетрагидропиридазин (I)*. К 2,4 г (0,017 моля) диметилового эфира азодикарбоновой кислоты при перемешивании и охлаждении водой прикапывают 2,0 г (0,017 моля) 2-хлор-3-метокси-1,3-бутадиена. После окончания экзотермической реакции перемешивание продолжают еще 1 ч, затем смесь перегоняют. Получают 7,5 г (33,8%) соединения I, т. кип. 174—175°/5 мм,  $R_f$  0,55 (ацетон-гексан, 2:1). Найдено, %: С 40,44; Н 4,75; N 10,97; Cl 13,01.  $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_5\text{Cl}$ . Вычислено, %: С 40,84; Н 4,96; N 10,59; Cl 13,36. Спектр ПМР ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 4,80—3,40 м (4Н, 2NCH<sub>2</sub>); 3,75 с (6H, 3OCH<sub>3</sub>); 3,60 с (3Н, OCH<sub>3</sub>). M 264.

*1,2-Бисметоксикарбонил-4-хлоргексагидропиридазин-5-он (II)*. 6,0 г (0,0226 моля) соединения I растворяют в равном объеме воды и подкисляют разбавленной соляной кислотой до слабокислой реакции. Через 0,5 ч экстрагируют 3-30 мл хлороформа, хлороформные вытяжки промывают небольшим количеством воды и сушат сернистым магнием. После отгонки растворителя ввиду осмоления при перегонке остаток применяют без дальнейшей обработки. Получают 5,4 г (95,6%) соединения II, R<sub>f</sub> 0,5 (ацетон-гексан, 2:1). Найдено, %: N 11,37; Cl 13,74. C<sub>8</sub>H<sub>11</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>Cl. Вычислено, %: N 11,18; Cl 14,14. Спектр ПМР (CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д.: 5,00 м (1H, CH—Cl), 4,60—3,20 м (4H, 2NCH<sub>2</sub>), 3,80 с (6H, 2OCH<sub>3</sub>). M 250.

*1,2-Бисметоксикарбонил-4-бромгексагидропиридазин-5-он (IV)*. К смеси 6,9 г (0,03 моля) бисметоксикарбонил-4-метокси-1,2,3,6-тетрагидропиридазина [1], 20 мл воды и 5 мл ацетона, охлажденной до 0°, добавляют по порциям 5,4 г (0,03 моля) N-бромсукцинимид так, чтобы температура реакционной смеси не превысила 0°. Смесь исходных веществ перемешивают 5 ч, экстрагируют хлороформом, сушат сульфатом магния. После отгонки растворителя остаток используют без обработки ввиду осмоления при перегонке. Выход количественный, R<sub>f</sub> 0,59 (ацетон-гексан, 2:1). Найдено, %: N 9,68; Br 26,92. C<sub>8</sub>H<sub>11</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>Br. Вычислено, %: N 9,49; Br 27,07. ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 1690 (C=O кет.); 1710 (C=O эф.). Спектр ПМР (CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д.: 4,80—3,40 м (5H, 2NCH<sub>2</sub>; CH—Br); 3,80 с (6H, 2OCH<sub>3</sub>).

*2-Амино-5,6-бисметоксикарбонил-4,5,6,7-тетрагидропиридазин (V)*. Смесь 5,2 г (0,018 моля) бромкетона IV, 1,6 г (0,021 моля) тиомочевины в 40 мл ацетона перемешивают 30 мин. Выпавшие кристаллы отфильтровывают и сушат. Получают 3,6 г (57,1%) гидробромида соединения V, т. пл. 208—209°, R<sub>f</sub> 0,79 (n-бутиловый спирт, уксусная кислота, вода—7:2:1). Найдено, %: N 15,86; S 9,07; Br 22,66. C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S·HBr. Вычислено, %: N 15,87; S 9,08; Br 22,62. ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 1580 (C=C); 1610 (C=N); 1700 (C=O); 3200; 3290 (NH<sub>2</sub>).

К гидробромиду соединения V, растворенному в воде, добавляют водный раствор гидроксида аммония до pH 9. Выпавший осадок отфильтровывают и сушат на воздухе. Получают 3,1 г (63,3%) соединения V, т. пл. 179—180°, R<sub>f</sub> 0,46 (ацетон-гексан, 1:1). Найдено, %: C 39,69; H 4,45; N 20,58; S 11,78. ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 1590 (C=C); 1630 (C=N); 1710 (C=O); 3200, 3310 (NH<sub>2</sub>). Спектр ПМР (CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д.: 6,00 с (NH<sub>2</sub>); 5,30—4,00 м (4H, 2NCH<sub>2</sub>); 3,80 с (6H, 2OCH<sub>3</sub>). M 272.

Аналогично из 0,6 г (0,0023 моля) хлоркетона II и 0,17 г (0,0023 моля) тиомочевины в 10 мл ацетона получают 0,3 г (48,0%) соединения V с т. пл. 179—180°.

*1,2-Бисметоксикарбонил-4-тиоцианогексагидропиридазин-5-он (VIII)*. 8,5 г (0,0288 моля) бромкетона IV, 2,8 г (0,0288 моля) роданистого калия и 20 мл этанола перемешивают при комнатной температуре 5 ч. Отфильтровывают, после отгонки спирта остаток кристаллизуют водой. Получают 3,3 г (42%) соединения VIII, т. пл. 118—120°, R<sub>f</sub> 0,53 (аце-

тон-гексан, 2:1). Найдено, %: С 39,62; Н 4,40; N 15,18; S 11,36,  $C_9H_{11}N_3O_5S$ . Вычислено, %: С 39,55; Н 4,07; N 15,38; S 11,73. ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 1700, 1710 (C=O эф.); 1680 (C=O кет.); 2190 (SCN). Спектр ПМР ( $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 4,80—3,00 м (5H, 2NCH<sub>2</sub>, CH—SCN); 3,80 с (6H, 2OCH<sub>3</sub>).

Аналогично из 4 г (0,016 моля) хлоркетона II, 1,6 г (0,016 моля) роданистого калия в 15 мл этанола получают 1,8 г (41,2%) соединения VIII.

2-Амино-5,6-бисметоксикарбонил-4,5,6,7-тетрагидропиридазин-4,5-дипиридазин (V). Смесь 2,4 г (0,044 моля) хлористого аммония, 1,5 г (0,0055 моля) тиоцианогексагидропиридазин-4-она (VIII), 4,4 мл воды и 2,2 мл этанола кипятят 5,5 ч. После охлаждения реакционной смеси образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают ледяной водой и ацетоном. Получают 1,1 г (64,8%) гидрохлорида соединения V с т. пл. 128—130° (этанол-вода). Найдено, %: Cl 10,90; S 10,00,  $C_9H_{12}N_4O_4S \cdot HCl$ . Вычислено, %: Cl 11,48; S 10,39. ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 1590 (C=O); 1650 (C=N); 1710 (C=O); 3180, 3330 (NH<sub>2</sub>).

К гидрохлориду соединения V, растворенному в воде, добавляют водный раствор гидроксида аммония до pH=9. Выпавший осадок отфильтровывают и сушат на воздухе. Получают 0,8 г (53,5%) соединения V, т. пл. 179—180°, R 0,46 (ацетон-гексан, 1:1). Найдено, %: С 39,38; Н 4,15; N 20,32; S 11,35;  $C_9H_{12}N_4O_4S$ . Вычислено, %: С 39,69; Н 4,45; N 20,58; S 11,78.

2-Меркапто-5,6-бисметоксикарбонил-4,5,6,7-тетрагидропиридазин-4,5-дипиридазин (VI). Смесь 1,5 г (0,02 моля) тиомочевины, 2,7 г (0,01 моля) тиоцианогексагидропиридазин-5-она (VIII), 20 мл воды, 5 мл этанола и 4,2 мл конц. соляной кислоты кипятят 10 ч. Охлажденную смесь отфильтровывают, фильтрат экстрагируют хлороформом, сушат сульфатом магния. После отгонки растворителя получают 1,3 г (45%) VI, т. пл. 108—110° (этанол-вода). Найдено, %: С 37,74; Н 4,14; N 14,55; S 22,44,  $C_9H_{11}N_3O_4S_2$ . Вычислено, %: С 37,35; Н 3,84; N 14,52; S 22,17. Спектр ПМР ( $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 5,3—3,9 м (5H, 2NCH<sub>2</sub>, SH); 3,80 с (6H, 2OCH<sub>3</sub>).

2-Гидрокси-5,6-бисметоксикарбонил-4,5,6,7-тетрагидропиридазин-4,5-дипиридазин (VII). Смесь 2,1 г (0,0075 моля) тиоцианогексагидропиридазин-5-она (VIII), 12,5 мл воды и 0,3 мл конц. соляной кислоты кипятят 12 ч. После охлаждения отфильтровывают, фильтрат экстрагируют хлороформом и сушат сульфатом магния. После отгонки растворителя получают 0,8 г (39%) соединения VII (этанол-вода), т. пл. 101—102°, R<sub>T</sub> 0,54 (ацетон-гексан, 1:1). Найдено, %: С 39,95; Н 4,01; N 15,08; S 11,87,  $C_9H_{11}N_3O_5S$ . Вычислено, %: С 39,55; Н 4,07; N 15,38; S 11,73. ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 1590 (C=C); 1630 (C=N); 1710 (C=O); 3380 (OH). Спектр ПМР ( $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 5,40—4,00 м (5H, 2NCH<sub>2</sub>, OH); 3,8 с (6H, 2OCH<sub>3</sub>).

7,8-Бисметоксикарбонил-2,4-диметил-6,7,8,9-тетрагидропиридазин-4,5,6,7-тиазолол-3,2-А'-пиримидиний перхлорат (IX). К смеси 1,3 г

(0,0048 моля) 2-аминотиазола V и 0,5 г (0,005 моля) ацетилацетона в 20 мл абс. метанола при 20—25° прикапывают 2 мл хлорной кислоты и перемешивают 15 ч. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, сушат. Получают 1,8 г (81,3%) соединения IX, т. пл. 260—262° (метанол-вода, 5:1).  $R_f$  0,54 н-бутанол-уксусная кислота-вода, 7:2:1). Найдено, %: С 38,79; Н 3,55; N 13,24; S 7,85.  $C_{14}H_{17}ClN_4O_8S$ . Вычислено, %: С 38,49; Н 3,89; N 12,83; S 7,33. ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 1590 (C=C); 1610 (C=N); 1715 (C=O). M 395.

7,8-Бисметоксикарбонил-2-метил-4-оксо-6,7,8,9-тетрагидропиридино-[4'5':4,5]тиазоло[2,3-d]пиридазин (X). Смесь 1,7 г (0,006 моля) аминотиазола V, 0,8 г (0,006 моля) свежеперегнанного ацетоксиуксусного эфира и 5 мл декалина кипятят с насадкой Дина-Старка до прекращения выделения воды. После охлаждения реакционной смеси твердую массу промывают петролейным эфиром. Получают 1,1 г (54,2%) соединения X, т. пл. 132—135° (этанол-вода). Найдено, %: С 46,65; Н 3,95; N 16,73; S 9,08.  $C_{13}H_{14}N_4O_5S$ . Вычислено, %: С 46,14; Н 4,18; N 16,56; S 9,48. Спектр ПМР ( $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 7,1 с (1H, =CH); 5,1—4,3 м (4H, 2NCH<sub>2</sub>); 3,8 с (6H, 2OCH<sub>3</sub>); 2,3 уш. с. (3H, =C—CH<sub>3</sub>). M 338.

ԹԻԱԶՈՒՊԻՐԻԴԻՆԻԿԱԶԻՆՆԵՐԻ ԱԾԱՆՅՅԱԼՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶԸ 4-ՀԱԼՈԳԵՆ-  
ՀԵԿՍԱՀԻԴՐՈՊԻՐԻԴԱԶԻՆ-5-ՈՆՆԵՐԻՑ

Ի. Վ. ՂԱԶԱՐԻԱՆ, Բ. Ա. ՇԵՅՐԱՆԻԱՆ, Բ. Ս. ՎԱՐԴԱՆԻԱՆ Ե Շ. Պ. ՄԱՄԲՐԵԻԱՆ

Թիազոլոպիրիդազինների ստացման նպատակով առաջարկվում են 4-հալոգեն (բրոմ, քլոր) հեքսահիդրոպիրիդազին-5-ոնների սինթետիկ եղանակներ, ինչպես նաև նրանց հիման վրա 4-թիոցիանոհեքսահիդրոպիրիդազին-5-ոնի սինթեզը:

THE SYNTHESIS OF DERIVATIVES OF THIAZOLOPYRIDAZINE  
FROM 4-HALOGENHEXAHYDROPYRIDAZIN-5-ONES

Zh. V. KAZARIAN, M. A. SHEYRANIAN, R. S. VARTANIAN  
and Sh. P. MAMBREIAN

Methods for the synthesis of 4-halogen (bromo, chloro) hexahydro-pyridazin-5-ones have been propo.ed. Obtained ketones have been trans-firmed to 4-thiocyanohexahydropyridasin-5-one, which have been used in some heterocyclization reactions.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Казарян Ж. В., Шейранян М. А., Вартамян Р. С., Агаронян А. С., Степанян Н. О. — Арм. хим. ж., 1992, т. 45, № 1—2, с. 61.
2. Вартамян Р. С., Гюльбудагян А. Л., Ханамирян А. Х. — Арм. хим. ж., 1987, т. 40, № 9, с. 596.
3. Вартамян Р. С., Шейранян М. А., Казарян Ж. В., Агаронян А. С., Степанян Н. О. — Арм. хим. ж., 1992, т. 45, № 1—2, с. 55.