

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ
ԱԶԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ
АРМЕНИЯ

Հայաստանի քիմիական հանդես 53, №1-2, 2000 Химический журнал Армении

УДК 547.852.9

СИНТЕЗ 4-АЦЕТИЛ-1,2-БИСМЕТОКСИКАРБОНИЛ-1,2,3,6-
ТЕТРАГИДРОПИРИДАЗИНА

Р. С. ВАРТАНЯН и М. А. ШЕЙРАНЯН

Ереванский государственный университет

Поступило 6 IV 1998

Осуществлен синтез нового полифункционального производного ряда тетрагидропиридазинов — 4-ацетил-1,2-бисметоксикарбонил-1,2,3,6-тетрагидропиридазина, как непосредственным введением в реакцию 4+2 циклоприсоединения 2-ацетилбутадиена-1,3 с метиловым эфиром азодикарбоновой кислоты, так и получением 1,2-бисметоксикарбонил-4-(1'-оксиэтил)-1,2,3,6-тетрагидропиридазина III с последующим окислением спиртовой группы.

Библ. ссылок 5.

Большое разнообразие производных пиперидина, применяемых в качестве лекарственных препаратов, стимулирует поиск новых биологически активных соединений в родственных рядах и, в частности, в ряду гексагидро- и тетрагидропиридазинов — практически не изученных азааналогов пиперидина.

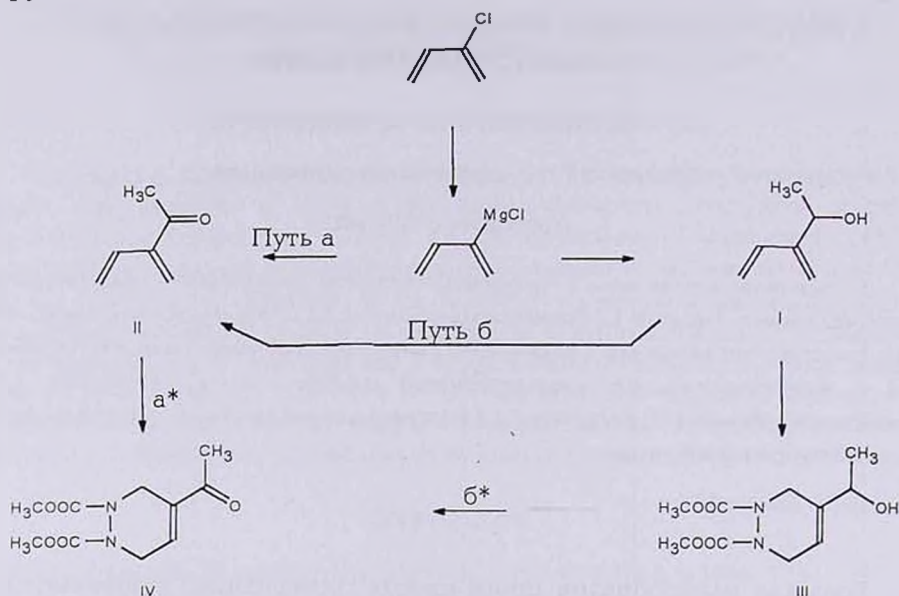
В продолжение систематических исследований по синтезу, превращениям и изучению биологической активности производных гексагидропиридазина [1] настоящая работа посвящена новым функциональным производным тетрагидропиридазина и, в частности, синтезу ранее не описанного 4-ацетил-1,2-бисметоксикарбонил-1,2,3,6-тетрагидропиридазина (IV).

Для синтеза указанного соединения была использована реакция 4+2 циклоприсоединения метилового эфира азодикарбоновой кислоты с 2-ацетилбутадиеном-1,3 (II) и с 2-(1'-оксиэтил)бутадиеном-1,3 (I).

Ранее не описанный 2-ацетилбутадиен-1,3 (II) был получен: а) взаимодействием 1,3-бутадиенил-2-магнийхлорида с ацетилхлоридом в присутствии хлористого кадмия и б) взаимодействием 1,3-

бутадиенил-2-магниихлорида с ацетальдегидом и последующим окислением до диена II.

Как показано на схеме, 4-ацетил-1,2-бисметоксикарбонил-1,2,3,6-тетрагидропиридазин (IV) получен двумя различными путями: а*) непосредственным введением 2-ацетилбутадиена-1,3 (II) в реакцию Дильса-Альдера с метиловым эфиром азодикарбоновой кислоты; б*) получением 1,2-бисметоксикарбонил-4-(1'-оксиэтил)-1,2,3,6-тетрагидропиридазина (III) с последующим окислением спиртовой группы.



Экспериментальная часть

Спектры ПМР сняты на приборе "Varian T-60" (60 МГц) с использованием в качестве внутреннего стандарта ТМС, ТСХ проводили на пластинках "Silufol UV-254" в системе гексан-ацетон, 2:1. Проявитель — пары йода.

2-Ацетилбутадиен-1,3 (II). Путь а. К 1,3-бутадиенил-2-магниихлориду, полученному из 0,1 моля 2-хлорбутадиена-1,3 и 0,1 моля магния [2-4], в течение 5-10 мин при охлаждении прибавляют 9,8 г (0,0535 моля) безводного химически чистого CdCl_2 . После прибавления всего CdCl_2 смесь перемешивают на холоду в течение 5 мин, после чего кипятят в течение 45 мин. Растворитель быстро отгоняют. Перегонку продолжают не прекращая перемешивания, пока она сильно замедлится и в колбе останется темная вязкая масса. К содержимому колбы прибавляют 35 мл сухого бензола и перегонку продолжают до тех пор, пока не будет собрано еще 10 мл

дистиллата. Добавляют еще 35 мл бензола и смесь кипятят при сильном перемешивании в течение нескольких минут до образования суспензии. Через капельную воронку к содержимому колбы прибавляют раствор 6,3 г (0,08 моля) хлорангидрида уксусной кислоты в 15 мл сухого бензола. Указанная операция вызывает бурное кипение и занимает 10-20 мин. В течение этого времени внешний вид осадка меняется и перемешивание затрудняется. После того, как прибавление ацетилхлорида закончено и самопроизвольное кипение прекращается, смесь перемешивают и кипятят в течение еще 1 ч. Реакционную смесь охлаждают в бане со льдом и разлагают, прибавляя к ней около 60 г льда и воды, а затем 20% серную кислоту до образования двух прозрачных слоев. Органический слой промывают последовательно водой (20 мл), 5% раствором соды (20 мл), снова водой (20 мл) и насыщенным раствором NaCl, а затем сушат над безводным сульфатом натрия. После отгонки бензола остаток перегоняют. Получают 2,2 г (42,8%) соединения II. $T_{\text{кип}}$ 120-125°/35 мм. Найдено, %: С 75,00; Н 8,48. $\text{C}_6\text{H}_8\text{O}$. Вычислено, %: С 74,95; Н 8,40. ПМР спектр CDCl_3 , δ , м.д.: 5,2 кв (1Н, $\text{CH}_2=\underline{\text{CH}}$); 4,7-4,42 м (4Н, 2CH_2); 2,3 с (3Н, $-\text{C}-\text{CH}_3$).



Путь б. К раствору 4,8 г (0,02 моля) соединения I в 10 мл эфира при 25° добавляют по каплям в течение 15 мин при перемешивании раствор 1,8 г (0,007 моля) бихромата натрия и 2 мл серной кислоты в 10 мл воды. Перемешивают еще 2 ч при той же температуре, эфирный слой отделяют, водный экстрагируют эфиром. Объединенные эфирные экстракты промывают насыщенным раствором бикарбоната натрия, водой и сушат сульфатом магния. После отгонки эфира получают 0,3 г (44,5%) II. $T_{\text{кип}}$ 120-125°/35 мм. Найдено, %: С 74,89; Н 8,36. $\text{C}_6\text{H}_8\text{O}$.

1,2-Бисметоксикарбонил-4-(1'-оксиэтил)-1,2,3,6-тетрагидропиридазин (III). К 1,5 г (0,01 моля) диметилового эфира азодикарбоновой кислоты, растворенного в 20 мл хлороформа, при перемешивании прикапывают 1,0 г (0,01 моля) 2-(1-оксиэтил)бутадиена-1,3 [5] так, чтобы температура реакционной смеси не превысила 40°. После окончания экзотермической реакции перемешивание продолжают еще 1 ч. После отгонки растворителя ввиду осмоления при перегонке остаток применяют без дальнейшей обработки. Выход 1,5 г (61,5%). R_f 0,52. Найдено, %: С 49,22; Н 6,70; N 11,56. $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_5$. Вычислено, %: С 49,16; Н 6,62; N 11,47. ПМР спектр CDCl_3 , δ , м. д.: 5,58 с (1Н, $=\text{CH}$); 4,66-3,83 м (5Н, $2\text{N}-\text{CH}_2$, $\underline{\text{CH}}-\text{OH}$); 3,66 с (6Н, 2OCH_3); 2,91 с (1Н, OH); 1,5 д (3Н, CH_3).

4-Ацетил-1,2-бисметоксикарбонил-1,2,3,6-тетрагидропиридазин (IV). Путь а*. Аналогично соединению III из 1,0 г (0,01 моля)

соединения II и 1,5 г (0,01 моля) диметилового эфира азодикарбоновой кислоты получают 0,9 г (37,2%) соединения IV. $T_{\text{кип.}}$ 175-180°/2 мм, R_f 0,47. Найдено, %: С 49,62; Н 5,90; N 11,62. $C_{10}H_{14}N_2O_5$. Вычислено, %: С 49,57; Н 5,84; N 11,57. ПМР спектр, $CDCl_3$, δ , м. д.: 7,1 с (1Н, $C=CH$); 5,1-4,0 м (4Н, 2N- CH_2); 3,8 с (6Н, 2OCH₃); 2,3 с (3Н, $-C-CH_3$).



Путь 6*. К раствору 48,8 г (0,2 моля) соединения III в 100 мл эфира при 25° добавляют по каплям в течение 15 мин при перемешивании раствор 17,6 г (0,067 моля) бихромата натрия и 15 мл серной кислоты в 100 мл воды. Перемешивают еще 2 ч при той же температуре. Эфирный слой отделяют, водный экстрагируют эфиром. Объединенные эфирные экстракты промывают насыщенным раствором бикарбоната натрия, затем водой и сушат сульфатом магния. После отгонки эфира получают 5,3 г (32,8%) соединения IV. $T_{\text{кип.}}$ 175-180°/2 мм, R_f 0,47. Найдено, %: С 49,51; Н 5,8; N 11,52. $C_{10}H_{14}N_2O_5$.

1,2-ԲԻՍՄԵՏՈՔՍԻԿԱՐԲՈՆԻԼ-4-ԱՑԵՏԻԼ-1,2,3,6-ՏԵՏՐԱՀԻԴՐՈՊԻԴԻՆԱԶԻՆԻ ՍԻՆԹԵԶԸ

Բ. Ս. ՎԱՐԴԱՆՅԱՆ և Մ. Ա. ՇԵՅՐԱՆՅԱՆ

Իրականացվել է տետրահիդրոպիրիդինների շարքի նոր պոլիֆունկցիոնալ ածանցյալների 4-ացետիլ-1,2-բիսմետոքսիկարբոնիլ-1,2,3,6-տետրահիդրոպիրիդինի սինթեզը որպես հետագա լայն օգտագործման հարմար ելանյութ:

THE SYNTHESIS OF 4-ACETYL -1,2-BISMETHOXYCARBONYL -1,2,3,6-TETRAHYDROPYRIDAZINE

R. S. VARTANYAN and M. A. SHEYRANYAN

The synthesis of a new polyfunctional tetrahydropyridazine derivative 4-acetyl-1,2-bismethoxycarbonyl-1,2,3,6-tetrahydropyridazine have been purposed for further transformations to biologically active compounds.

Large variety of drugs among piperidine derivatives stimulates further search of biologically active compounds among related series of compounds and, particularly, among series of aza-analogs of piperidine- derivatives of hexahydropyridazines.

In continuation of our systematic work in the field of synthesis, transformations and search of biologically activity hexahydropyridazine derivatives, in this article we describe the synthesis of new functionalized derivative of tetrahydropyridazine, particularly the synthesis of 4-acetyl-1,2-bismethoxycarbonyl-1,2,3,6-tetrahydropyridazine IV.

For synthesis of mentioned compound 4+2 cycloaddition reaction of methyl ether of azodicarbonic acid and 2-acetylbutadien-1,3 II, as well as, 2-(1-oxy-ethyl)butadien-1 I have been used.

2-Acetylbutadien-1,3 II have not been described previously and has been prepared by

- the interaction of 1,3-butadienyl-2-magnezium chloride with acetyl chloride in presence of cadmium chloride or via,
- the interaction of 1,3-butadienyl-2-magnezium chloride with acetaldehyde and following oxidation to dien II.

As it is shown on the scheme, 4-acetyl-1,2-bismethoxycarbonyl-1,2,3,6-tetrahydropyridazine IV was prepared by two various routes:

- via direct interaction of 2-acetylbutadien-1,3 II and methyl ether of azodicarbonic acid and via,
- preparation of 1,2-bismethoxycarbonyl-4-(1-oxyethyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridazine II followed by oxidation of alcohol group.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Вартанян Р.С., Шейралян М.А., Казарян Ж.В., Агаронян А.С., Степанян Н.О. // Хим.фарм.ж.,1996, №6, с.29
- [2] Nunomoto S., Yamashita Y. // J.Org.Chem. 1979, v.44, №26, p.4788.
- [3] Mori K., Takigawa T., Matsuo T. // Tetrahedron, 1979, v.35, №8, p.933.
- [4] Mori Kenji, Takigawa Hirooto // Tetrahedron, 1991, v.47, №12/13, p.2163.
- [5] Пашиян А.А., Ворскалян С.А., Чобанян Ж.А., Бадалян Ш.О. // Арм хим ж., 1981, т.34, №2, с.133.