

**ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ
ԱԶԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ
АРМЕНИЯ**

Հայաստանի քիմիական հանդես 54, №3–4, 2001 Химический журнал Армении

УДК 547.852.9

**СИНТЕЗ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ГЕКСАГИДРОПИРИДАЗИНОВ НА
ОСНОВЕ 4-КЕТОГЕКСАГИДРОПИРИДАЗИНОВ**

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

Ереванский государственный университет

Поступило 28 IV 2000

С целью перехода к биологически активным соединениям осуществлен синтез 2-амино-5,5-бисметоксикарбонил-3-циано-4,5,6,7-тетрагидрофуро/2,3-d/пиридазина и 4-амино-6,7-бисметоксикарбонил-5,6,7-тетрагидропиримидо /5',4':4,5/ фуоро/2,3-d/пиридазина на основе ранее не описанного 1,2-бисметоксикарбонил-5-гидроксигексагидропиридазин-4-она.

Библ. ссылок 7.

Производные гексагидропиридазина (пиперидазина) как аза-аналоги пиперидина представляют интерес как с точки зрения проявляемых биологических свойств [1-2], так и ранее не описанных химических соединений [3-5]. Гексагидропиридазины практически не исследованы, что было связано с отсутствием в литературе способов синтеза их функциональных производных.

В продолжение наших исследований по синтезу и практическому применению производных гексагидропиридазина и с целью дальнейшей разработки методов синтеза конденсированных с гексагидропиридазином би- и тригетероциклических систем в настоящей работе описывается метод синтеза фуругексагидропиридазинов. С этой целью был разработан метод синтеза в литературе не описанного 5-гидроксигексагидропиридазин-4-она (IV) окислением ранее полученного нами 1,2-бисметоксикарбонил-4,5-эпоксигексагидропиридазина (III).

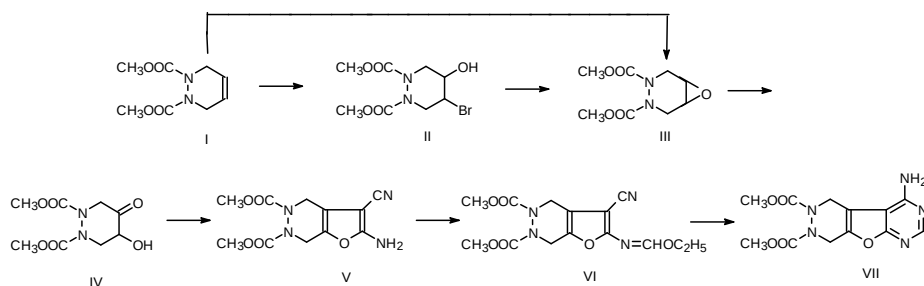
Синтез III осуществлен как прямым окислением 1,2-бисметоксикарбонил-1,2,3,6-тетрагидропиридазина (I) диметилсульфоксидом в присутствии каталитических количеств эфирата трехфтористого

бора [6], так и через промежуточное образование бромгидрина II и дальнейшее отщепление бромистого водорода действием карбоната калия.

Прямое окисление 1,2-бисметоксикарбонил-1,2,3,6-тетрагидропиридазина (I) в эпоксид III удается лишь при применении такой сильной надкислоты, как трифторнадуксусная кислота. Учитывая это, а также неудобства работы с концентрированной перекисью водорода в больших количествах, предпочтение было дано второму способу.

Циклизация полученного оксикетона IV с динитрилом малоновой кислоты привела к ожидаемому бигетероциклическому производному фуругексагидропиридазина – 2-амино-5,6-бисметоксикарбонил-3-циано-4,5,6,7-тетрагидрофуру/2,3-d/пиридазину (V). Взаимодействием последнего с этиловым эфиром ортомуравьиной кислоты получено соответствующее этоксиметилиминопроизводное VI, которое было введено в реакцию гетероциклизации с аммиаком, приведшему к искомому пиримидофуру-гексагидропиридазину VII.

Полученные соединения переданы на биологическое тестирование в качестве средств, воздействующих на сердечно-сосудистую систему.



Экспериментальная часть

ИК спектры сняты на спектрометре UV-20 в вазелиновом масле, спектры ПМР – на приборе “Varian T-60” (60 МГц) с использованием в качестве внутреннего стандарта ТМС. Масс-спектры сняты на масс-спектрометре “MX-1320” с системой прямого ввода образца в источник ионов. ТСХ проводили на пластинках “Silufol UV-254” в системе гексан-ацетон. Проявитель – пары йода.

1,2-Бисметоксикарбонил-4-гидрокси-5-бромгексагидропиридазин (II).

К раствору 50 г (0,25 моля) 1,2-бисметоксикарбонил-1,2,3,6-тетрагидропиридазина (I) [3] в 250 мл воды при непрерывном перемешивании и охлаждении водой небольшими порциями добавляют 54 г (0,3 моля) N-бромсукцинимид так, чтобы температура не поднималась выше 15-20°C. По окончании реакции перемешивают еще 3-4 ч. Затем воду упаривают, остаток растворяют в хлороформе и сушат над сульфатом магния. Хлороформ отгоняют, получают 70 г (94,5%) соединения II с т.кип.

178°C/2-3 мм, R_f 0,62 (хлороформ-метанол, 1:1). Найдено, %: С 32,51; Н 4,95; N 9,13; Br 26,87. $C_8H_{13}N_2O_5Br$. Вычислено, %: С 32,34; Н 4,41; N 9,43; Br 26,81. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1720-1730 (C=O); 3410-3456 (ОН). ПМР спектр $CDCl_3$, δ , м. д.: 4,67-2,75 м (7Н, 2CH₂, 2CH, ОН); 3,77 с (6Н, 2CH₃). Масс-спектр m/e : 297(M⁺).

1,2-Бисметоксикарбонил-4,5-эпоксигексагидропиридазин (III).

а) 75 г (0,25 моля) 1,2-бисметоксикарбонил-4-гидрокси-5-бром-гексагидропиридазина (II) растворяют в 200 мл диоксана, добавляют 70 г K_2CO_3 и кипятят при непрерывном перемешивании 8 ч. Реакционную смесь охлаждают, фильтруют, диоксан отгоняют, остаток перегоняют в вакууме. Получают 50 г (91%) соединения III с т. кип. 135-140°C/1-2 мм, R_f 0,52 (эфир). Найдено, %: С 44,61; Н 5,41; N 13,18. $C_8H_{12}N_2O_5$. Вычислено, %: С 44,44; Н 5,59; N 12,95. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1710-1740 (C=O); 1240 (C-C). ПМР спектр $CDCl_3$, δ , м. д.: 4,67-3,90 м (2Н, 3CH, 6CH); 3,67 с (6Н, 2CH₃); 3,70-3,00 м (4Н, 3-CH_a, 6-CH_a, 4-CH, 5-CH). Масс-спектр m/e : 216(M⁺).

б) К смеси 4,1 мл 90% перекиси водорода (0,15 моля) и 25 мл хлористого метилена при перемешивании и охлаждении льдом добавляют 25,4 мл (0,38 моля) трифторуксусного ангидрида и перемешивают 15 мин. Полученный раствор в течение 30 мин добавляют к перемешиваемой смеси твердого Na_2CO_3 (47,7 г, 0,45 моля) с раствором 20 г (0,1 моля) 1,2-бисметоксикарбонил-1,2,3,6-тетрагидропиридазина (I) [3] в хлористом метиле. После кипячения в течение 30 мин соли отделяют фильтрованием. Растворитель упаривают и продукт перегоняют. Получают 17,3 г (80%) соединения III.

1,2-Бисметоксикарбонил-5-гидроксигексагидропиридазин-4-он (IV).

2,16 г (0,01 моля) 1,2-бисметоксикарбонил-4,5-эпоксигексагидропиридазина (III), 0,012 мл эфирата трехфтористого бора и 4 мл сухого диметилсульфоксида нагревают на водяной бане 15 ч. Затем добавляют каталитическое количество (одна капля) эфирата трехфтористого бора и продолжают нагревание еще 7 ч. Реакционную смесь наливают на ледяную воду, экстрагируют хлороформом. После отгонки растворителя перегоняют. Получают 2 г (86,2%) соединения IV с т. кип. 190°/3 мм. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1700 (N-C=O); 1740 (C=O); 3400 (ОН). ПМР спектр $CDCl_3$, δ , м. д.: 5,2-4,00 м /5Н, (NCH₂)₂, CH/; 4,40 с (1Н, ОН); 3,80 с (3Н, 2-ОCH₃); 3,73 с (3Н, 1-ОCH₃).

2-Амино-5,6-бисметоксикарбонил-3-циано-4,5,6,7-тетрагидрофурано/2,3-д/пиридазин (V). Смесь 9 г (0,04 моля) соединения IV, 3 г (0,045 моля) динитрила малоновой кислоты в 40 мл этилового спирта нагревают до 40-50°C и прикапывают 5 мл диэтиламина, после чего нагревают до 70°C. Образовавшиеся кристаллы фильтруют и промывают этанолом, сушат. Получают 6,2 г (57%) V с т. пл. 233-236°C, R_f 0,61 (ацетон-гексан, 1:1). Найдено, %: С 47,62; Н 4,80; N 20,38. $C_{11}H_{12}N_4O_5$. Вычислено, %: С 47,14; Н 4,32; N 20,00. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1580, 1610 (фуранов. кольцо); 1700 (-C(=O)CH₃);

2200(CN); 3200, 3300(NH₂). ПМР спектр ДМСО, δ, м.д.: 5,00-3,80м /6H,(NCH₂)₂, NH₂/; 3,70с(6H, 2 OCH₃).

5,5-Бисметоксикарбонил-2-этоксиметилимино-3-циано-4,5,6,7-тетрагидрофуоро/2,3-d/пиридазин (VI). Смесь 1 г (0,004 моля) соединения V, 3 мл этилового эфира ортомуравьиной кислоты и каталитическое количество уксусного ангидрида, перемешивая, кипятят при 110°C 8 ч. После отгонки избытка эфира ортомуравьиной кислоты остаток осаждают гексаном. Осадок отфильтровывают и сушат. Получают 0,9г (75%) VI с т.пл. 134-135°C, R_f 0,53 (ацетон-гексан, 1:1). Найдено, %: С 50,17; Н 4,39; N 17,11. С₁₄H₁₆N₄O₆. Вычислено, %: С 50,00; Н 4,80; N 16,70. ИК спектр, ν, см⁻¹: 1710(N=C); 1720(N-C=O); 2200(CN). ПМР спектр CDCl₃, δ, м. д.: 8,30 с (1H,N=CH); 5,20-3,87 м (4H, 2N-CH₂); 4,30 к (2H, OCH₂, J=6 Гц); 3,80 с (6H, 2OCH₃); 1,37 т (3H, OCH₂-CH₃, J=6 Гц).

4-Амино-6,7-бисметоксикарбонил-5,6,7,8-тетрагидропиримидо - /5',4':4,5/ фуоро/2,3-d/пиридазин (VII). 1 г (0,003 моля) соединения VI, растворенного в 6 мл этилового спирта, охлаждают до -10°C и прикапывают 12 мл 25% этанольного раствора аммиака, оставляют на 3 ч при комнатной температуре. Образовавшийся осадок фильтруют, промывают спиртом, а затем водой, сушат на воздухе. Получают 0,84г (93%) VII с т.пл. 249-251°C (этанол), R_f 0,53 (ацетон-гексан, 3:1). Найдено, %: С 46,43; Н 4,58; N 22,64. С₁₂H₁₃N₅O₅. Вычислено, %: С 46,90; Н 4,26; N 22,80. ИК спектр, ν, см⁻¹: 1600 (фуран.кольцо); 1680(C=N); 1710(N-C=O); 3180,3320(NH₂).

**ՆՈՐ ՀԵՔՍԱՀԻԴՐՈՊԻԴԻՆԴԻԱԶԻՆՆԵՐԻ ԱԾԱՆՑՑԱԼՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶԸ
4-ԿԵՏՈՀԵՔՍԱՀԻԴՐՈՊԻԴԻՆԴԻԱԶԻՆՆԵՐԻ ՀԻՄԱՆ ՎՐԱ**

**Ռ. Ս. ՎԱՐԴԱՆՅԱՆ, Ժ. Վ.ՂԱԶԱՐՅԱՆ, Մ. Ա. ՇԵՅՐԱՆՅԱՆ,
Շ. Պ. ՄԱՍԲԵՑՅԱՆ և Ա. Հ. ԽԱԶԱՏՅԱՆ**

Իրականացվել է 2-ամինա-5,5-բիսմեթոքսիկարբոնիլ-3-ցիանո-4,5,6,7-տետրահիդրոֆուրո /2,3-d/ պիրիդազինի և 4-ամինա-6,7-բիսմեթոքսիկարբոնիլ-5,6,7,8-տետրահիդրոպիրիմիդո/5',4':4,5/ֆուրո/2,3-d/պիրիդազինի սինթեզները նախկինում չնկարագրված 1,2-բիսմեթոքսիկարբոնիլ-5-հիդրոքսիհեքսահիդրոպիրիդազին-4-ոնի հիման վրա:

SYNTHESIS OF NEW DERIVATIVES OF HEXAHYDROPYRIDAZINES ON THE BASE 4-KETOHEXAHYDROPYRIDAZINES

R. S. VARTANYAN, Zh. V. GHAZARYAN, M. A. SHEYRANYAN,
Sh. P. MAMBREYAN and A. H. KHACHATRYAN

Hexahydropyridazine derivatives, as piperidine aza-analogs, are interesting from two points of view – as new chemical entities and as new biologically active compounds. Hexahydropyridazine chemistry is practically undescribed area. It is not investigated, by the reason of absence of convenient methods of the synthesis of their functionalized derivatives in literature.

In continuation of our systematic works in the field of synthesis, transformations and search of biologically active compounds among hexahydropyridazine derivatives, in this article we describe a method of the synthesis of new functionalized derivatives of hexahydropyridazine, particularly 5-hydroxyhexahydropyridazine-4-one and synthesis of furohexahydropyridazines on the base of obtained hydroxyketone.

The synthesis of 2-amino-5,6-bismethoxycarbonyl-3-cyano-4,5,6,7-tetrahydrofuro /2,3-d/pyridazine and 4-amino-6,7-bismethoxycarbonyl-5,6,7,8-tetrahydropyrimido /5',4':4,5/ furo /2,3-d/ pyridazines had been carried out starting from 1,2-bismethoxycarbonyl-5-hydroxyhexahydropyridazine-4-one.

With this purpose the method of synthesis of undescribed 5-hydroxyhexahydropyridazine-4-one, based on oxidation of 1,2-bismethoxycarbonyl-4,5-epoxyhexahydropyridazine (III) has been elaborated. The later had been condensed with dinitrile of malonic acid, obtained 2-amino-5,6-bismethoxycarbonyl-3-cyano-4,5,6,7-tetrahydrofuro /2,3-d/pyridazine (V), which had been transformed to 5,6-bismethoxycarbonyl-2-ethoxymethylimino-3-cyano-4,5,6,7-tetrahydrofuro /2,3-d/pyridazine (VI), and cyclised to 4-amino-6,7-bismethoxycarbonyl-5,6,7,8-tetrahydropyrimido /5',4':4,5/ furo /2,3-d/ pyridazines (VII) by use of ammonia.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Вартанян Р.С., Казарян Ж.В., Шейранян М.А., Агаронян А.С., Степанян Н.О. // Хим.-фарм. ж., 1996, №6, с. 29.
- [2] Вартанян Р.С., Шейранян М.А., Казарян Ж.В., Агаронян А.С., Степанян Н.О. // Арм. хим. ж., 1992, т. 45, №1-2, с. 54.
- [3] Казарян Ж.В., Шейранян М.А., Вартанян Р.С., Агаронян А.С., Степанян Н.О. // Арм.хим.ж., 1992, т. 45, №1-2, с. 61.
- [4] Казарян Ж.В., Шейранян М.А., Вартанян Р.С., Мамбреян Ш.П. // Хим.ж.Армении, 1995, т. 48, №1-3, с. 97.
- [5] Вартанян Р.С., Казарян Ж.В., Шейранян М.А., Карапетян А.А., Стручков Ю.Т., Алексанян М.А. // Арм. хим. ж., 1990, т. 43, №5, с. 324.
- [6] Cohen T., Tsuji T. // J. Org. Chem., 1961, v. 26, p. 1681.
- [7] Diels O., Blom I.H., Koll W. // Ann., 1925, v. 433, p. 242.