

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ
ԱԶԳԱՅԻՆ ԱՇԱԴԵՄԻԱ
НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ
АРМЕНИЯ

Հայաստանի քիմիական հանդես 61, №3-4, 2008 Химический журнал Армении

УДК.547.491.8.07(0.88.8)

СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ АЗИНИЛТИОПИРИДАЗИНОВ

А. В. КАРАПЕТЯН, Т. А. ГОМКЦЯН и А. П. ЕНГОЯН

Государственный аграрный университет Армении
Армения, 0009, Ереван, ул.Теряна, 74
Факс: (374-10) 567079 E-mail: ayengoyan@mail.ru

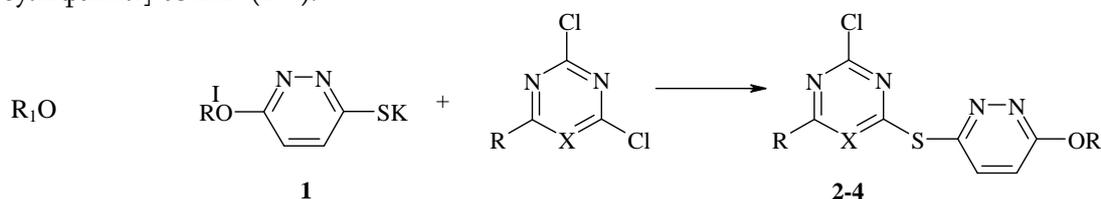
Поступило 20 III 2008

Взаимодействием калиевых солей 6-алкил(арил)оксипиридазин-3-тиола с 4-алкил- и 4-алкил-(диалкил)амино-2,6-дихлоразинами синтезированы соответствующие 4-R-2-хлор-6-[6'-алкил(арил)оксипиридазин-3-илсульфанил]-азины, которые через соли тиурония переведены в 4-R-6-(6'-алкил(арил)оксипиридазин-3-илсульфанил)-азин-2-тиолы. Осуществлено алкилирование последних алкилгалогенидами, амидами и эфирами галогенуксусной кислоты. Показано, что полученные эфиры под действием гидразингидрата образуют соответствующие гидразиды 4-R-6-[6'-алкил(арил)оксипиридазин-3-илсульфанил]-азин-2-илсульфанил]уксусной кислоты.

Библ. ссылок 12.

Среди производных алкил(арил)окси-, а также тиопиридазинов обнаружены вещества, обладающие пестицидной активностью [1-10]. Некоторые из них – производные гидразида малеиновой кислоты, уже нашли свое практическое применение в качестве регуляторов роста растений. С этой точки зрения целесообразно было синтезировать в качестве возможных физиологически активных веществ новые производные азинилтиопиридазинов.

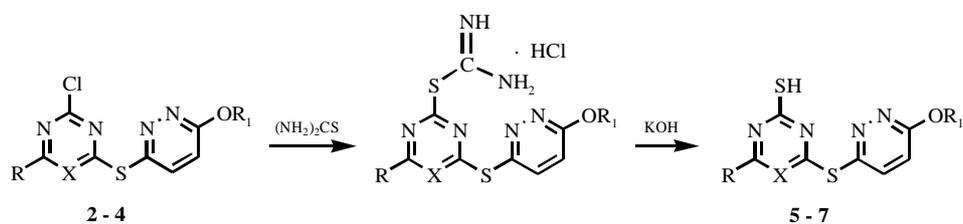
В настоящей работе изучено взаимодействие калиевых солей 6-алкил(арил)оксипиридазин-3-тиола **1** [1] с 2,6-дихлоразинами. Показано, что соединения **1** с дихлоразинами в ацетоне образуют соответствующие 2-хлор-4-алкил[алкил(диалкил)амино]-6-[6'-алкил(арил)оксипиридазин-3-илсульфанил]-азины (**2-4**).

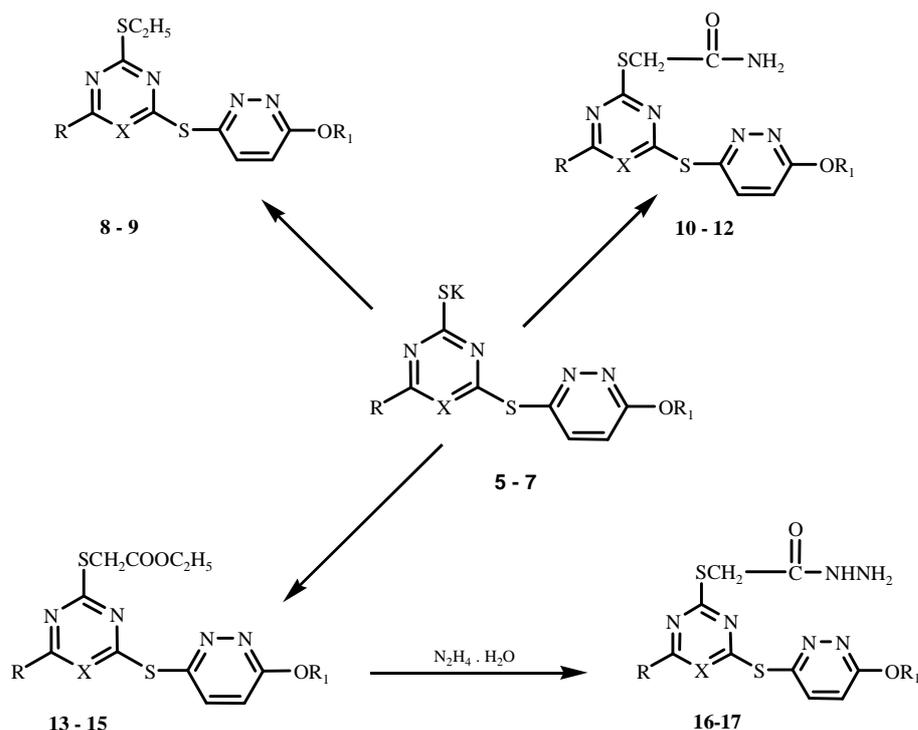


Полученные соединения, помимо интереса в плане собственной биологической активности, могут успешно применяться как исходные продукты для синтеза новых производных азинилтиопиридазинов. В частности, значительный интерес представляет получение тиурониевых солей, поскольку среди сходных производных дитиокарбаминовой кислоты выявлены препараты, проявляющие фунгицидную активность (ТМТД).

С этой целью из соединений **2-4** получены соли тиурония, которые разработанным нами методом [11,12] переведены в соответствующие 4-R-6-[6'-алкил(арил)-оксипиридазин-3-илсульфанил]азин-2-тиолы **5-7**. В спектрах ЯМР ^1H этих соединений сигнал подвижного протона наблюдается в слабopольной области 13,9 м.д., что может быть связано с его переходом от атома серы к атому азота триазинового цикла.

Установлено, что калиевые соли 4-R-6-[6'-алкил(арил)оксипиридазин-3-илсульфанил]-азин-2-тиолов **5-7** легко взаимодействуют с алкилгалогенидами и производными галогенуксусной кислоты, образуя 2-R-4-алкилсульфанил-6-[6'-алкил(арил)оксипиридазин-3-илсульфанил]азины **8-9**, соответствующие ацетамиды **10-12** и эфиры уксусной кислоты **13-15**. Эфиры **13-15** под действием гидразингидрата образуют соответствующие гидразиды 4-R-6-[6'-алкил(арил)оксипиридазин-3-илсульфанил]азин-2-илсульфанил]уксусной кислоты **16,17**.





Предварительные лабораторно-вегетационные испытания показали, что в ряду синтезированных соединений есть вещества, обладающие рострегулирующей активностью.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР¹ Н сняты на спектрометре “Mercury-300” с рабочей частотой 300 МГц в растворе ДМСО-d₆ + ССl₄ (1: 3). ТСХ проведена на пластинках “Silufol UV-254”, проявитель - смесь 2% AgNO₃+0,4% бромфенолового синего + 4% лимонной кислоты

2-R-4-хлор-6-[6'-алкил(арил)оксипиридазин-3-илсульфанил]азины 2-4. К 0.001 моля калиевой соли 6-алкил(арил)оксипиридазин-3-тиола **1** в 3 мл воды при 0°С прикапывают раствор 0.01 моля 2-замещенного 4,6-дихлоразина в 10 мл ацетона. Реакционную смесь перемешивают 30 мин при комнатной температуре, затем нагревают при 55-60°С 5-6 ч. Растворитель частично удаляют, остаток обрабатывают водой, фильтруют. Для очистки продуктов промывают водным раствором КОН, затем водой, сушат на воздухе.

Соединение **2**(X=N, R=(CH₃)₂N, R₁=C₂H₅): т.пл.108-110°С, выход 80%. Найдено,%: Cl 11.1; N 26.6; S 10.30. С₁₁H₁₃ClN₆OS. Вычислено,%: Cl 11.33; N 26.88; S 10.25. Спектр ЯМР ¹Н: (ДМСО-d₆+ ССl₄,

δ , м.д., Гц): 1.46 (т, 3H, J=7.0, CH₃); 3.00 и 3.18 [оба с, по 3H, N(CH₃)₂]; 4.58 (к, 2H, J=7.0, OCH₂); 7.05 и 7.80 (д,д, по 1H, J=8.5, CH=CH).

Соединение **3**(X=CH, R=CH₃, R₁=C₂H₅): т.пл.149-150°C, выход 98%. Найдено, %: Cl 12.31; N 19.45; S 11.21. C₁₁H₁₁ClN₄OS. Вычислено, %: Cl 12.54; N 19.81; S 11.34. Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д., Гц: 1.48 (т, 3H, J=6.9, CH₃CH₂); 2.42 (с, 3H, CH₃); 4.58 (к, 2H, J=6.9, OCH₂); 7.10 и 7.76 (д,д, по 1H, J=8.5, CH=CH); 7.17 (с, 1H, СН-пирим.).

Соединение **4**(X=N, R=(CH₃)₂N, R₁=C₆H₅): т.пл.158-160°C, выход 91%. Найдено, %: Cl 9.61; N 23.08; S 8.59. C₁₅H₁₃ClN₆OS. Вычислено, %: Cl 9.84; N 23.29; S 8.89. Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д., Гц: 3.02 и 3.18 [оба с, по 3H, N(CH₃)₂]; 7.00-7.78 (м, 7H, C₆H₅ и CH=CH).

4-R-6-[6'-Алкил(арил)оксипиридазин-3-илсульфанил]азин-2-тиолы 5-7. К 0.8 г (0.01 моля) тио-мочевины в 10 мл безводного ацетона прибавляют одну каплю концентрированной соляной кислоты, затем добавляют 0.01 моля 2-замещенного 4-хлор-6-[6-алкил(арил)оксипиридазин-3-илсульфанил]азина **2-4**. Смесь при перемешивании кипятят 4-5 ч, растворитель удаляют, остаток растворяют в воде и прибавляют 0.02 моля едкого кали, растворенного в 20 мл воды, перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч, затем осторожно подкисляют, полученные кристаллы отфильтровывают, промывают водой.

Соединение **5**(X=N, R=(CH₃)₂N, R₁=C₂H₅): т.пл.184-185°C, выход 80%. Найдено, %: N 27.27; S 20.41. C₁₁H₁₄N₆OS₂. Вычислено, %: N 27.07; S 20.66. Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д., Гц: 1.48 (т, 3H, J=7.0, CH₃); 3.02 и 3.18 [оба с, по 3H, N(CH₃)₂]; 4.57 (к, 2H, J=7.0, OCH₂); 7.05 и 7.80 (д,д, по 1H, J=8.5, CH=CH); 13.90 [уш.с., 1H, SH (или NH-цикл.)].

Соединение **6**(X=CH, R=CH₃, R₁=C₂H₅): т.пл.278-280°C, выход 50%. Найдено, %: N 20.3; S 22.65. C₁₁H₁₂N₄OS₂. Вычислено, %: N 20.00; S 22.85. Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д., Гц: 1.48 (т, 3H, J=6.9, CH₃CH₂); 2.42 (с, 3H, CH₃); 4.60 (к, 2H, J=6.9, OCH₂); 7.10 и 7.76 (д,д, по 1H, J=8.5, CH=CH); 7.15 (с, 1H, СН-пирим.); 13.90 [уш.с., 1H, SH (или NH-цикл.)].

Соединение **7**(X=N, R=(CH₃)₂N, R₁=C₆H₅): т.пл.134-135°C, выход 40%. Найдено, %: N 23.0; S 17.50. C₁₅H₁₄N₆OS₂. Вычислено, %: N 23.46; S 17.87. Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д., Гц: 3.05 и 3.18 [оба с, по 3H, N(CH₃)₂]; 7.00-7.78 (м, 7H, C₆H₅ и CH=CH); 13.92 [уш.с., 1H, SH (или NH-цикл.)].

2-R-4-алкилсульфанил-6-[6'-алкил(арил)оксипиридазин-3-илсульфанил] азины 8-9, ацетамиды 10-12 и эфиры 13-15. Смесь 0.01 моля калиевой соли 4-R-6-(6-алкил(арил)оксипиридазин-3-илсульфанил)-азин-2-тиола **5-7** и 0.011 моля алкил-(арил)галогенида, ацетамида или эфира галогенуксусной кислоты в 10 мл ДМФА перемешивают 30 мин при комнатной температуре, затем нагревают при 50-60°C 4-5 ч, удаляют растворитель, остаток обрабатывают водой, фильтруют. Для очистки продуктов промывают водным раствором КОН, затем эфиром.

Соединение **8**(X=N, R=(CH₃)₂N, R₁=C₂H₅): т.пл.100-102°C, выход 90%. Найдено, %: N 24.63; S 19.00. C₁₃H₁₈N₆O₂S₂. Вычислено, %: N 24.83; S 18.95. Спектр ЯМР¹H, δ, м.д., Гц: 1.20 (т, 3H, J=6.9, CH₃CH₂S); 1.47 (т, 3H, J=7.0, CH₃CH₂O); 2.87 (к, 2H, J=6.9, CH₂S); 3.03 и 3.18 [оба с, по 3H, N(CH₃)₂]; 4.58 (к, 2H, J=7.0, CH₂O); 7.10 и 7.75 (д.д, по 1H, J=8.3, CH=CH).

Соединение **9**(X=CH, R=CH₃, R₁=C₂H₅): т.пл.98-100°C, выход 83%. Найдено, %: N 17.89; S 20.55. C₁₃H₁₆N₄O₂S₂. Вычислено, %: N 18.17; S 20.79. Спектр ЯМР¹H, δ, м.д., Гц: 1.20 (т, 3H, J=6.9, CH₃CH₂S); 1.47 (т, 3H, J=7.0, CH₃CH₂O); 2.35 (с, 3H, CH₃-цикл.); 2.87 (к, 2H, J=6.9, CH₂S); 4.58 (к, 2H, J=7.0, CH₂O); 6.82 (с, 1H, СН-пирим.); 7.08 и 7.73 (д.д., по 1H, J=8.3, CH=CH).

Соединение **10**(X=N, R=(CH₃)₂N, R₁=C₂H₅): т.пл.189-190°C, выход 88%. Найдено, %: N 26.82; S 17.55. C₁₃H₁₇N₇O₂S₂. Вычислено, %: N 26.68, S 17.45. Спектр ЯМР¹H, δ, м.д., Гц: 1.48 (т, 3H, J=7.0, CH₃CH₂O); 3.00 и 3.17 [оба с, по 3H, N(CH₃)₂]; 3.57 (с, 2H, SCH₂); 4.56 (к, 2H, J=7.0, CH₂O); 6.83 и 7.08 (оба уш.с. по 1H, NH₂); 7.05 и 7.82 (д.д, по 1H, J=8.5, CH=CH).

Соединение **11**(X=CH, R=CH₃, R₁=C₂H₅): т.пл.164-165°C, выход 75%. Найдено, %: N 20.58; S 19.01. C₁₃H₁₅N₅O₂S₂. Вычислено, %: N 20.76; S 19.25. Спектр ЯМР¹H, δ, м.д., Гц: 1.46 (т, 3H, J=6.9, CH₃CH₂); 2.43 (с, 3H, CH₃); 3.57 (с, 2H, SCH₂); 4.60 (к, 2H, J=6.9, OCH₂); 6.85 и 7.12 (оба уш.с. по 1H, NH₂); 7.10 и 7.76 (д.д, по 1H, J=8.5, CH=CH); 7.15 (с, 1H, СН-пирим.).

Соединение **12**(X=N, R=(CH₃)₂N, R₁=C₆H₅): т.пл.179-180°C, выход 85%. Найдено, %: N 23.80; S 15.13. C₁₇H₁₇N₇O₂S₂. Вычислено, %: N 23.60; S 15.43. Спектр ЯМР¹H, δ, м.д., Гц: 3.03 и 3.17 [оба с, по 3H, N(CH₃)₂]; 3.55 (с, 2H, SCH₂); 6.85 и 7.10 (оба уш.с. по 1H, NH₂); 7.05-7.85 (м, 7H, C₆H₅ и CH=CH).

Соединение **13**(X=N, R=(CH₃)₂N, R₁=C₂H₅): т.пл.104-105°C, выход 95%. Найдено, %: N 21.41; S 16.25. C₁₅H₂₀N₆O₃S₂. Вычислено, %: N 21.20; S 16.17. Спектр ЯМР¹H, δ, м.д., Гц: **13**: 1.27 (т, 3H, J=7.0, CH₃CH₂OCO); 1.50 (т, 3H, J=7.1, CH₃CH₂OAr); 3.00 и 3.15 [оба с, по 3H, N(CH₃)₂]; 3.73 (с, 2H, SCH₂); 4.12 (к, 2H, J=7.0, CH₃CH₂OCO); 4.58 (к, 2H, J=7.0, CH₃CH₂OAr); 7.03 и 7.80 (д.д, по 1H, J=8.4, CH=CH).

Соединение **14**(X=CH, R=CH₃, R₁=C₂H₅): т.пл.59-60°C, выход 75%. Найдено, %: N 15.09; S 17.30. C₁₅H₁₈N₄O₃S₂. Вычислено, %: N 15.29; S 17.50. Спектр ЯМР¹H, δ, м.д., Гц: 1.30 (т, 3H, J=7.0, CH₃CH₂OCO); 1.50 (т, 3H, J=7.0, CH₃CH₂OAr); 2.43 (с, 3H, CH₃); 3.70 (с, 2H, SCH₂); 4.15 (к, 2H, J=7.0, CH₃CH₂OCO); 4.57 (к, 2H, J=7.0, CH₃CH₂OAr); 7.03 и 7.80 (д.д., по 1H, J=8.4, CH=CH); 7.12 (с, 1H, СН-пирим.).

Соединение **15**(X=N, R=(CH₃)₂N, R₁=C₆H₅): т.пл.99-100°C, выход 58%. Найдено, %: N 23.30, S 15.13. C₁₇H₁₇N₇O₂S₂. Вычислено, %: N 23.60, S 15.43. Спектр ЯМР¹H, δ, м.д., Гц: 1.25 (т, 3H, J=7.0,

$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCO}$); 3.02 и 3.15 [оба с, по 3H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$]; 3.72 (с, 2H, SCH_2); 4.15 (к, 2H, $J=7.0$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCO}$); 7.03-7.80 (м, 7H, C_6H_5 и $\text{CH}=\text{CH}$).

Гидразиды 4-R-6-[6'-алкил(арил)оксипиридазин-3-илсульфанил]азин-2-илсульфанил]уксусной кислоты 16-18. К 0.01 моля этиловых эфиров 13-15 прибавляют 10 мл 60% гидразингидрата. Смесь перемешивают при комнатной температуре 10-12 ч. К смеси прибавляют 15 мл воды и отфильтровывают.

Соединение 16($X=\text{N}$, $R=(\text{CH}_3)_2\text{N}$, $R_1=\text{C}_2\text{H}_5$): т.пл.139-140°C, выход 80%. Найдено, %: N 29.10; S 16.50. $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_8\text{O}_2\text{S}_2$. Вычислено, %: N 29.30; S 16.77. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 1.48 (т, 3H, $J=6.9$, CH_3CH_2); 3.00 и 3.17 [оба с, по 3H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$]; 3.58 (с, 2H, SCH_2); 4.56 (к, 2H, $J=6.9$, OCH_2); 6.90 (уш.с., 1H, NH); 7.05 и 7.82 (д.д, по 1H, $J=8.4$, $\text{CH}=\text{CH}$).

Соединение 17($X=\text{CH}$, $R=\text{CH}_3$, $R_1=\text{C}_2\text{H}_5$): т.пл.200-201°C, выход 75%. Найдено, %: N 23.55; S 18.30. $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}_2$. Вычислено, %: N 23.85; S 18.20. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 1.48 (т, 3H, $J=6.9$, CH_3CH_2); 2.43 (с, 3H, CH_3); 3.56 (с, 2H, SCH_2); 4.55 (к, 2H, $J=6.9$, OCH_2); 6.95 (уш.с., 1H, NH); 7.05 и 7.82 (д.д, по 1H, $J=8.4$, $\text{CH}=\text{CH}$); 7.14 (с, 1H, CH -пирим.).

ԱԶԻՆԻԼԹԻՈՊԻՐԻԴԱԶԻՆՆԵՐԻ ԱՇՄԱՆՑՑԱԼՆԵՐԻ ՄԻՆԹԵԶ

Ա. Վ. ԿԱՐԱՊԵՏՅԱՆ, Տ. Ա. ԳՈՄԿՑՅԱՆ և Ա. Փ. ԵՆԳՈՅԱՆ

6-Ալկիլ(արիլ)օքսիպիրիդազին-3-թիոլի կալիումական աղերի և 4-ալկիլ, 4-ալկիլ(դիալկիլ)ամինա)-2,6-դիքլորազինների փոխազդմամբ սինթեզվել են համապատասխան 4-R-2-քլոր-6-[6'-ալկիլ(արիլ)օքսի-3-պիրիդազին-3-իլսուլֆանիլ]-ազիններ, որոնք թիուրոնիումային աղերի միջոցով վեր են ածվել համապատասխան 4-R-6-[6'-ալկիլ(արիլ) օքսի-3-պիրիդազինիլ-3-իլսուլֆանիլ]-ազին-2-թիոլների: Իրականացվել է վերջիններիս ալկիլումը ալկիլ(արիլ)հալոգենիդներով, ինչպես նաև հալոգենքացախաթթվի ածանցյալներով հիմքի ներկայությամբ, դիմերիլֆորմամիդի միջավայրում: 4-R-6-[6'-Ալկիլ (արիլ)օքսի-3-պիրիդազինիլ-3-իլսուլֆանիլ]-ազին-2-իլ-սուլֆանիլ]քացախաթթվի էսթերները ենթարկվել են հիդրազինոլիզի և ստացվել համապատասխան հիդրազինները:

THE SYNTHESIS OF AZINYLTHIOPYRIDAZINE DERIVATIVES

A. V. KARAPETYAN, T. A. GOMKTSYAN and A. P. YENGOYAN

Armenian State Agrarian University
Armenia, 0009, Yerevan, Teryan str., 74
Fax: (+37410) 567079 E-mail: ayengoyan@mail.ru

By interaction of 6-alkyl(aryl)oxy pyridazine-3-thiol potassium salts with 4-alkyl- and 4-alkyl(dialkyl)amino-4,6-dichloroazines 4-R-4-chloro-6-[6'-alkyl(aryl)oxy-pyridazine-3-ylsulfanyl]-azines were synthesized, which through thiuronium salts were transferred to the corresponding 4-thiols. Their alkylation by alkylhalides and acetic acide derivatives in the presence of base in dimethylformamide was

realized. It has been shown that by interaction of the obtained esters with hydrazine hydrate the corresponding hydrazides of 4-R-6-[[6'-alkyl(aryl)oxy-pyridazine-3-ylsulfanyl]-azin-2-ylsulfanyl]-acetic acid were obtained.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] *Nippon Kagaku Zasshi* // J.Chem.Soc. Japan, Pure Chem.Soc., 1960, v.81, №10, p.1604.
- [2] *Shirijima Teroumi, Nakagami Kazuto* // Jpn. Kokai Tokyo Koho, 1980, v.19, №1.
- [3] *Jojima Teroumi, Oyamada Koro, Tamara Saburo* // Agric. And Biol. Chem., 1968, v. 32, №11, p. 1376.
- [4] *Tamara Saburo, Jojima Teroumi* // Agric. And Biol. Chem., 1963, v.27, №9, p. 653.
- [5] *Shimao Sato, Yakagaku Zasshi* // Kyorin Pharm. Co. Tokyo, 1962, v.82, p. 1085.
- [6] *Phillips R.B., Wamser C.C.* // J. Org. Chem., 1978, v.43, p. 1190.
- [7] *Noboru Takabayashi* // J. Pharm, Soc. Japan, 1956, v.76, p. 1293.
- [8] *R. Schцnbech* // Monatsh, 1959, v. 90, p. 284.
- [9] US Pat. 3.089.809 // Chem.Abstrs.,1964, v.60, 1775 с.
- [10] *Petric A, Stanovnik B., Tishler M.* // Chimia, 1975, v.29, №11, p. 466.
- [11] *Довлатян В.В., Амбарцумян Э.Н., Ворсканян А.С. Амазаспян Г.С., Енгоян А.П.* // Хим. ж. Армении, 2006, т.59, №4, с. 144.
- [12] *Довлатян В.В., Чакрян Т.О. Мецбурян Дж.А.* // Арм. хим. ж., 1971, т.24, №3, с. 264.