ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ
ԱԶԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ
АРМЕНИЯ

Հայաստանի քիմիական հանդես **60, №3, 2007** Химический журнал Армении

УДК 547.589+547.586

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ β-АРОИЛАКРИЛОВЫХ КИСЛОТ С N-НУКЛЕОФИЛАМИ

Р. Дж. ХАЧИКЯН

Институт органической химии НАН Республики Армения, Ереван

Поступило 18 III 2007

Осуществлено взаимодействие β-ароилакриловых кислот и их эфиров с азолами. Получены экспериментальные данные в пользу того, что аддукты с 3-нитро-1,2,4-триазолом и 3,5-диметилпиразолом под действием гидразингидрата, гидразин- и фенилгидразин- -хлоргидратов гетероциклизуются с последующим отщеплением азолов, переходя в производные дигидропиридазинона. Показана ошибочность литературных данных о ходе взаимодействия аддукта 3,5-диметилпиразола и β-(*п*-толуил)акриловой кислоты с названными производными гидразина.

Табл. 2, библ. ссылок 3.

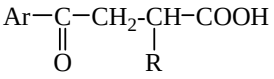
В продолжение исследований по электрофильным реакциям β-ароилакриловых кислот и их эфиров нами изучено их взаимодействие с гетероциклическими аминами. При выборе аминов предпочтение отдавалось тем, которые обладают определенной терапевтической активностью, либо входят в структуру эффективных лекарственных веществ. Следует отметить, что биологические испытания ранее полученных нами аддуктов β-ароилакриловых кислот с этиленимином и имидазолом [1] показали, что они проявляют антигистаминный эффект и обладают умеренным диуретическим и натриуретическим действием.

При взаимодействии β-ароилакриловых кислот, являющихся сильными органическими кислотами pH(1-2 с выбранными нами аминами, не исключено также образование транс-солей, у которых сохраняется группировка –CH=CH-C=O, содержащаяся в β -ароилакриловых кислотах и пенициллоновой кислоте, обладающих выраженной антибактериальной активностью [1]. Проведенные исследования показали, что β -ароилакриловые кислоты легко реагируют с производными пиразола, триазола и тетразола при комнатной температуре как в

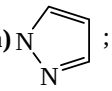
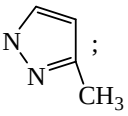
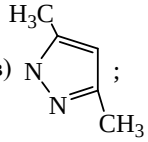
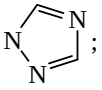
ацетоне, так и в водном растворе едкого кали, приводя к α-замещенным- β -ароилпропионовым кислотам I, II, III.

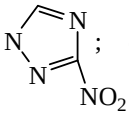
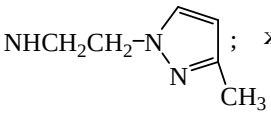
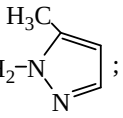
Известно, что аналогичные реакции других непредельных карбонильных соединений требуют участия катализатора кислотной, либо основной природы.

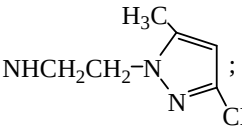
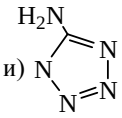
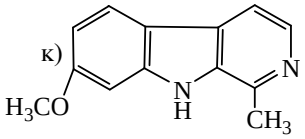
Как показали наши опыты, ни направленность взаимодействия, ни выходы полученных продуктов не зависят от присутствия катализатора.



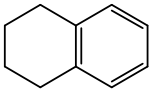
I, II, III

I Ar = $CH_3C_6H_4$, R = **а)**  ; б)  ; в)  ; г)  ;

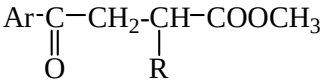
д)  ; е)  ; ж)  ;

з)  ; и)  к) 

II Ar = BrC_6H_4, R = **а**-ж

III Ar =  ; R = в - д, ж, з, к

Аналогично реагируют с азолами метиловые эфиры β -ароилакриловых кислот IV,V.

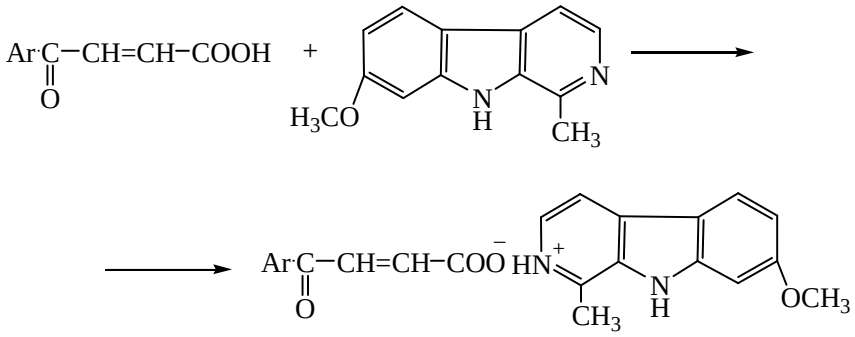


IV, V

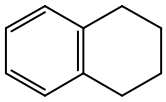
IV Ar = $CH_3C_6H_4$, R = **а;** в; д

V Ar = BrC_6H_4, R = **а;** в - д

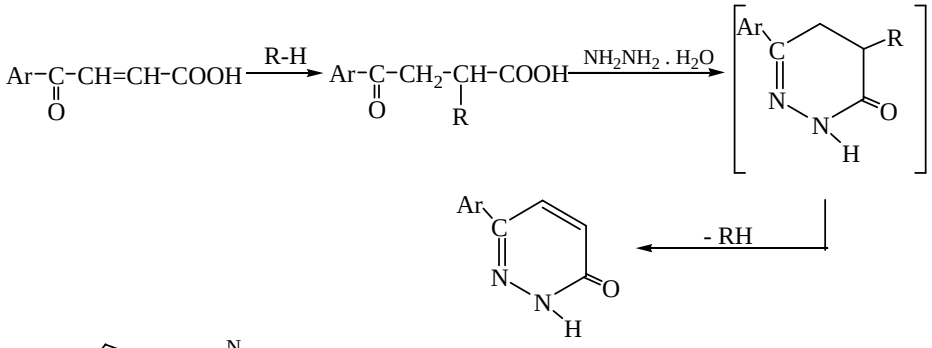
В отличие от этого взаимодействие β -(*п*-толуил)- и (тетрагидронафтоил)акриловых кислот с гармином привело не к продуктам присоединения, а к соответствующим солям с высокими выходами.



I к Ar = $CH_3C_6H_4$

III к Ar = 

Недавно нами было установлено, что взаимодействие α-N-имидазолил(триазолил)- β -ароилпропионовых кислот с гидратом гидразина в кипящем этаноле, вместо ожидаемых азолилтетрагидропиридазинонов, приводит к образованию 6-арил-2,3-дигидропиридазинонов-3 (VI,VII) [2], получающихся в результате первоначальной гетероциклизации с последующим отщеплением азола.



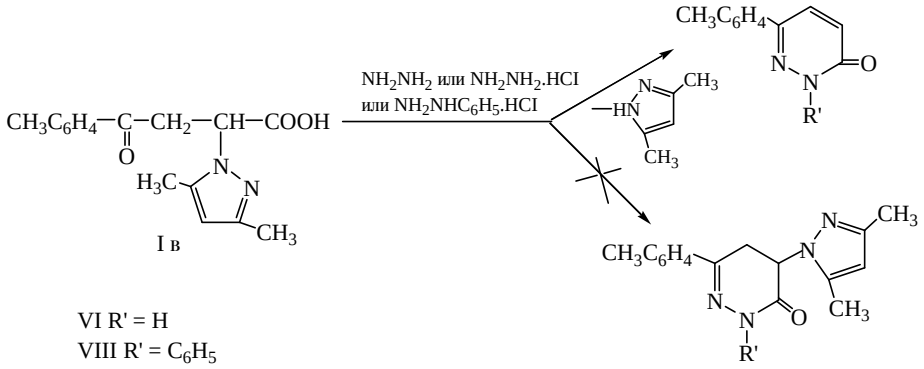
VI Ar = $CH_3C_6H_4$
VII Ar = BrC_6H_4

Аналогичные данные были получены в случае аддукта β -(*п*-толуил)акриловой кислоты с 3-нитро-1,2,4-триазолом (1д).

После того, как эта часть наших исследований была опубликована, мы нашли в литературе работу египетских авторов [3], сообщивших об образовании при циклизации α-(N-3,5-диметилпиразол-2-ил)- β -(n-толуил)-пропионовой кислоты с гидразин и фенилгидразин гидрохлоридами 6-(n-толуил)-4-(N-3,5-

диметилпиразол-2-ил)-2,3,4,5-тетрагидропиридазинонов, т.е. продуктов циклизации без отщепления азола.

Тщательное повторение опытов авторов показало их ошибочность. Взаимодействие α-(N-3,5-диметилпиразол-2-ил)- β -(*п*-толуил)пропионовой кислоты с гидрохлоридом и гидратом гидразина или гидрохлоридом фенилгидразина привело к образованию 6-(*п*-толил)-2,3-дигидропиридазин-3-она (VI) и 6-(*п*-толил)-2-фенил-2,3-дигидропиридазин-3-она (VIII), соответственно.



Полученные результаты позволяют заключить, что азолы могут служить в качестве защиты для синтеза производных дигидропиридазинона из β -ароилакриловых кислот, синтез которых другими путями затруднен.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР получены на спектрометре фирмы “Varian Mercury -300” с частотой 300,08, 121,75 и 75,46 *МГц* на ядре ^{1}H при температуре 303 К. Химические сдвиги приведены относительно сигнала ТМС как внутреннего стандарта для спектров ЯМР ^{1}H.

α-N-замещенные-β-ароилпропионовые кислоты Iа-и, IIа-ж, IIIв-д, ж, з.

а). Смесь 0,01 *моля* (-ароилакриловой кислоты и 0,01 *моля* азола (а-и) в 7-10 *мл* ацетона выдерживали при комнатной температуре 1 *день*. Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали горячим ацетоном, высушивали в вакууме. Выходы, температуры плавления, данные элементного анализа и спектров ЯМР ^{1}H полученных α-N-замещенных- β -ароилпропионовых кислот приведены в табл. 1 и 2.

б). Смесь 1,9 *г* (0,01 *моля*) β -(*п*-толуил)акриловой кислоты, 0,01 *моля* азола (а-и) и 0,56 *г* (0,01 *моля*) КОН в 10 *мл* воды выдерживали при комнатной температуре 2 *дня*. Реакционную смесь обрабатывали разбавленной соляной кислотой, образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали водой и высушивали в вакууме. Для очистки от примесей осадок кипятили в ацетоне. Получили соединения Iа-и почти с теми же выходами, как в опытах без едкого

кали. Выходы, температуры плавления, данные элементного анализа и спектров ЯМР ^{1}H приведены в табл. 1 и 2.

Метиловые эфиры α-N-замещенных-β-ароилпропионовых кислот IVa, в, д, Va, в-д. Смесь 0,01 *моля* метиловых эфиров β -ароилакриловой кислоты и 0,01 *моля* азола (а, в-д) в 5-7 *мл* бензола выдерживали при комнатной температуре 3-4 *дня*. Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали бензолом и высушивали в вакууме. Выходы, температуры плавления, данные элементного анализа и спектров ЯМР ^{1}H полученных метиловых эфиров α-N-замещенных- β -ароилпропионовых кислот IVa, в, д, Va, в-д приведены в табл. 1 и 2.

Взаимодействие β-ароилакриловых кислот с гармином. Смесь 0,01 *моля* β-ароилакриловой кислоты и 0,01 *моля* гармина кипятили 4 *ч* в бензоле (метаноле). Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали бензолом (метанолом) и высушивали в вакууме. Выходы, температуры плавления, данные элементного анализа и спектров ЯМР ^{1}H полученных соединений Iк и IIIк приведены в табл. 1 и 2.

Взаимодействие соединения Iв с гидразингидратом, гидразинхлоргидратом и фенилгидразинхлоргидратом. Смесь 0,001 *моля* соединения Iв и 0,001 *моля* гидразингидрата или гидразинхлоргидрата кипятили 3 *ч* в этаноле. Образовавшийся кристаллы отфильтровывали, осторожно промывали этанолом и высушивали в вакууме. Получили 1,23 *г* (64,5%) и 1,25 *г* (66%) 6-толил-2,3-дигидропиридазин-3-она (VI), соответственно, с т.пл. 220-222°C. Спектр ЯМР ^{1}H совпадает со спектром, приведенным в работе [2].

Аналогично из 0,001 *моля* соединения Iв и 0,001 *моля* фенилгидразинхлоргидрата получили 1,17 *г* (44%) 6-толил-2-фенил-2,3-дигидропиридазин-3-она (VIII) с т.пл. 237-238 °C. Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6 + CCl_4), δ, м. д.: 2.30 с (3H, CH_3); 6.83 д (1H, CH=); 7.85 д (1H, CH_2); 7.10-7.70 м (9H, C_6H_5 и Ar).

Взаимодействие соединения Iд с гидразингидратом и гидразинхлоргидратом. Смесь 0,001 *моля* соединения Iд и 0,001 *моля* гидразингидрата или гидразинхлоргидрата кипятили 3 *ч* в этаноле. После обработки, аналогичной предыдущей, получили соединение VI с выходами 67 и 65%, соответственно. Выходы, температуры плавления, данные элементного анализа и спектров ЯМР ^{1}H совпадают в приведенными в работе [2].

Таблица 1

Выходы, т.пл., данные элементного анализа соединений I-V

Соединение	Выход, %	Т.пл., °С	Найдено, %			Вычислено, %		
			C	H	N	C	H	N
Iа	43	125-126	65,15	5,61	10,73	65,11	5,42	10,85
Iб	46	143-144	65,95	6,02	10,79	66,17	5,88	10,81
Iв	60	171-172	67,34	5,98	9,91	67,13	6,30	9,79
Iг	73	202-203	59,98	5,12	16,02	60,62	5,02	16,21
Iд	77	199-200	51,46	3,81	18,38	51,31	3,94	18,42
Iе	86	173-174	64,81	5,96	13,11	64,76	6,66	13,33
Iж	60	176-177	64,79	6,60	13,02	64,76	6,66	13,33
Iз	60	174-175	65,76	6,82	12,65	64,65	7,20	12,76
Iи	65	200-201	51,82	5,01	26,01	52,36	4,72	25,45
Iк	92	158-160	71,58	5,58	6,92	71,64	5,47	6,96
IIа	50	135-136	47,96	4,01	8,75	48,30	3,45	8,66
IIб	48	162-164	49,90	3,75	8,46	49,85	3,85	8,30
IIв	78	215-216	51,32	4,16	8,01	51,28	4,27	7,97
IIг	88	210-211	44,54	3,06	12,75	44,44	3,08	12,96
IIд	67	224-225	38,89	2,41	15,34	39,02	2,35	15,17
IIе	74	184-185	50,36	4,83	11,00	50,52	4,73	11,05
IIж	80	182-183	50,58	4,62	10,99	50,52	4,73	11,05
IIIв	78	195-196	69,96	6,51	8,62	70,00	6,74	8,58
IIIг	75	202-203	63,97	5,92	13,99	64,21	5,68	14,01
IIIд	57	209-210	55,76	4,78	16,18	55,81	4,65	16,28
IIIж	73	149-150	67,34	7,62	11,64	67,60	7,04	11,83
IIIз	75	148-149	67,89	6,96	11,83	68,29	7,31	11,35
IIIк	85	187-188	75,90	5,81	3,31	75,88	5,85	3,28
IVa	60	75-76	65,94	6,25	10,66	66,17	5,88	10,29
IVв	58	139-140	68,12	6,53	9,17	68,00	6,66	9,33
IVд	44	123-124	53,01	4,12	8,98	52,83	4,43	8,80
Va	60	108-110	50,12	3,92	8,57	49,85	3,85	8,30
Vв	70	119-120	52,36	5,08	7,91	52,60	4,65	7,67
Vг	42	130-131	46,32	3,64	12,31	46,21	3,55	12,42
Vд	47	155-156	42,87	3,01	14,23	42,76	2,87	14,46

Таблица 2

Параметры спектров ЯМР ^{1}H соединений I-V

Соединение	ДМСО-d_6, δ, м. д.
Iа	2.20 с (3H, CH_3); 3.70-4.00 м (2H, CH_2); 5.50 т (1H, CH), 6.18 т (1H, CH-азол); 7.30 д (2H, Ar), 7.40 д (1H, CH-азол); 7.70 д (1H, CH-азол); 7.90 д (2H, Ar); 12.60 ш (1H, COOH)
Iб	2.20 с (3H, CH_3); 2.40 с (3H, CH_3); 3.60-4.00 м (2H, CH_2); 5.40 т (1H, CH), 5.80 т (1H, CH-азол); 7.30 д (2H, Ar), 7.50 д (1H, CH-азол); 7.90 д (2H, Ar); 12.70 ш (1H, COOH)
Iв	2.10 с (3H, CH_3); 2.30 с (3H, CH_3); 2.40 с (3H, CH_3); 3.80-3.90 м (2H, CH_2); 5.30 т (1H, CH), 5.70 с (1H, CH-азол); 7.25 д (2H, Ar), 7.90 д (1H, Ar); 12.70 ш (1H, COOH)
Iг	2.43 с (3H, CH_3); 2.88 м (2H, CH_2); 5.73 т (1H, CH), 7.27 д (2H, Ar), 7.73 с (1H, CH-азол); 7.87 д (2H, Ar); 8.47 с (1H, CH-азол); 12.70 ш (1H, COOH)
Iд	2.40 с (3H, CH_3); 3.95-4.05 м (2H, CH_2); 5.90 т (1H, CH), 7.30 д (2H, Ar), 7.90 д (2H, Ar); 8.90 с (1H, CH-азол); 13.00 ш (1H, COOH)
Iе	2.10 с (3H, CH_3); 2.35 с (3H, CH_3); 3.15-3.20 м (2H, NHC$\underline{H}_2$); 3.30-3.40 м (2H, C$\underline{H}_2$CH); 4.10 т (1H, C$\underline{H}$CH_2), 4.25 м (2H, NCH_2); 6.00 д (1H, CH-азол); 7.35 д (2H, Ar), 7.50 д (1H, CH-азол); 7.85 д (2H, Ar)
Iж	2.20 с (3H, CH_3); 2.30 с (3H, CH_3); 3.40-3.55 м (2H, NHC$\underline{H}_2$); 3.65-3.70 м (2H, C$\underline{H}_2$CH); 4.20 т (1H, C$\underline{H}$CH_2), 4.30 м (2H, NCH_2); 5.90 д (1H, CH-азол); 7.15 д (2H, Ar), 7.25 д (1H, CH-азол); 7.75 д (2H, Ar)
Iи	2.40 с (3H, CH_3); 3.50-3.60 м (2H, CH_2); 4.70 т (1H, CH); 7.00 с (1H, NH_2); 7.30 д (2H, Ar), 7.80 д (2H, Ar); 14.10 ш (2H, COOH и NH_2)
Iк	2.40 с (3H, CH_3); 2.70 с (3H, CH_3); 3.90 с (3H, OCH_3); 5.20 ш (1H, N^+H + S); 6.65 д (1H, CH=), 6.70 д (1H, аром.); 7.00 с (1H, аром.); 7.30 д (2H, Ar); 7.60 д (1H, аром.); 7.75 д (1H, CH=); 7.90 д (1H, аром., 2H, Ar); 8.10 д (1H, аром.); 11.10 с (1H, NH)
IIа	3.70-4.00 м (2H, CH_2); 5.50 т (1H, CH); 6.20 т (1H, CH-азол); 7.18 д (1H, CH-азол); 7.60 д (2H, Ar); 7.70 д (1H, CH-азол); 7.90 (2H, Ar); 12.60 ш (1H, COOH)
IIб	2.20 с (3H, CH_3); 3.60-4.00 м (2H, CH_2); 5.40 т (1H, CH); 5.90 д (1H, CH-азол); 7.50 д (1H, CH-азол); 7.70 д (2H, Ar); 7.90 д (2H, Ar); 12.80 ш (1H, COOH)
IIв	2.00 с (3H, CH_3); 2.25 с (3H, CH_3); 3.80-3.90 м (2H, CH_2); 5.30 т (1H, CH); 5.80 с (1H, CH-азол); 7.70 д (2H, Ar); 7.90 д (2H, Ar); 12.60 ш (1H, COOH)
IIг	3.80-4.00 м (2H, CH_2); 5.75 т (1H, CH); 7.60 д (2H, Ar); 7.75 с (1H, CH-азол); 7.90 д (2H, Ar); 8.50 с (1H, CH-азол); 13.00 ш (1H, COOH)
IIIв	1.80-1.90 м (4H, 2CH_2-циклогексил); 2.10 с (3H, CH_3); 2.35 с (3H, CH_3); 2.75-2.90 м (4H, 2CH_2-циклогексил); 3.80-3.90 м (2H, CH_2); 5.30 т (1H, CH); 5.70 с (1H, CH-азол); 7.05-7.15 д (2H, Ar); 7.60 с (1H, Ar); 7.65 д (1H, Ar); 12.60 ш (1H, COOH)
IIIд	1.75-1.90 м (4H, 2CH_2-циклогексил); 2.75-2.90 м (4H, 2CH_2-циклогексил); 3.95-4.05 м (2H, CH_2); 5.95 т (1H, CH); 7.15 д (1H, Ar); 7.70 д (1H, Ar); 7.75 с (1H, Ar); 8.90 с (1H, CH-азол); 13.00 ш (1H, COOH)
IVа	2.40 с (3H, CH_3); 3.70 с (3H, OCH_3); 3.80-4.00 м (2H, CH_2); 5.65 т (1H, CH); 6.20 т (1H, CH-азол); 7.30 д (2H, Ar); 7.30 д (2H, Ar); 7.35 д (1H, CH-азол); 7.70 д (1H, CH-азол); 7.90 д (2H, Ar)
IVв	2.10 с (3H, CH_3); 2.35 с (3H, CH_3); 2.40 с (3H, CH_3); 3.70 с (3H, OCH_3); 3.80-3.90 м (2H, CH_2); 5.40 т (1H, CH); 5.70 с (1H, CH-азол); 7.25 д (2H, Ar); 7.90 д (2H, Ar)
Va	3.70 с (3H, OCH_3); 3.80-4.00 м (2H, CH_2); 5.65 т (1H, CH); 6.20 т (1H, CH-азол); 7.35 д (1H, CH-азол); 7.65 д (2H, Ar); 7.75 д (1H, CH-азол); 7.90 д (2H, Ar)
Vв	2.15 с (3H, CH_3); 2.35 с (3H, CH_3); 3.70 с (3H, OCH_3); 3.85-3.95 м (2H, CH_2); 5.40 т (1H, CH); 5.70 с (1H, CH-азол); 7.60 д (2H, Ar); 7.90 д (2H,Ar)

β-ԱՐՈՒԼԱԿՐԻԼԱԹԹՈՒՆԵՐԻ ՓՈԽԱԶԴԵՑՈՒԹՅՈՒՆԸ N-ՆՈՒԿԼԵՈՖԻԼՆԵՐԻ ՀԵՏ

Ռ. Ջ. ԽԱՉԻԿՅԱՆ

Իրականացվել է β-արոիլակրիլաթթուների և նրանց մեթիլ եթերների փոխազդեցությունը ազոլների հետ: Ստացված փորձնական տվյալները խոսում են այն բանի օգտին, որ β-*n*-տոլուիլ)ակրիլաթթվի և 3-նիտրո-1,2,4-տրիազոլի ու 3,5-դիմեթիլպիրազոլի ադդուկտները հիդրազին հիդրատի, հիդրազին- և ֆենիլհիդրազին- -քլորհիդրատների ազդեցությամբ հետերոցիկլանում են և ազոլի հետագա պոկմամբ վերածվում դիհիդրոպիրիդազինոնի:

Ցույց է տրվել, որ β-(*n*-տոլուիլ)-α-(N-3,5-դիմեթիլպիրազոլ-2-իլ)պրոպիոնաթթուների ադդուկտների հետերոցիկլացման վերաբերյալ եղած գրական տվյալները հավաստի չեն:

INTERACTION OF β-AROYLACRYLIC ACIDS WITH N-NUCLEOPHILES

R. J. KHACHIKYAN

Interaction of β-aroylacrylic acids and their esters with azoles is realized. Ihe experimental data, testyfiing the initial heterocyclization of adducts with 3-nitro-1,2,4-triazole and 3,5-dimethylpirazole under the ation of hydrazine hydrate, hydrazine- and phenylhydrazine –hydrochlorides followed by elimination of azoles into derivatives of dihydropyridazinone are obtained.

It is shown that the literature data about course of interaction of adducts of 3,5-dimethylpyrazole and β-(*p*-toluyl)acrylic acid with named hydrazine derivatives are incorrect.

ЛИТЕРАТУРА

[1] *Хачикян Р.Дж., Григорян Г.В., Агбалян С.Г.* // Арм. хим.ж., 1986, т. 39, N 6, с. 373.

[2] *Хачикян Р.Дж., Карамян Н.В., Паносян Г.А., Инджикян М.Г.* // Изв. АН, Серия хим., 2005, №8, с. 1923.

[3] *Nada A., Zayed A.F., Gad W.* // Egypt. J. Chem., 1985, v. 28, №6, p. 505.