

Е. Г. Пароникян, А. С. Норавян, А. П. Енгоян

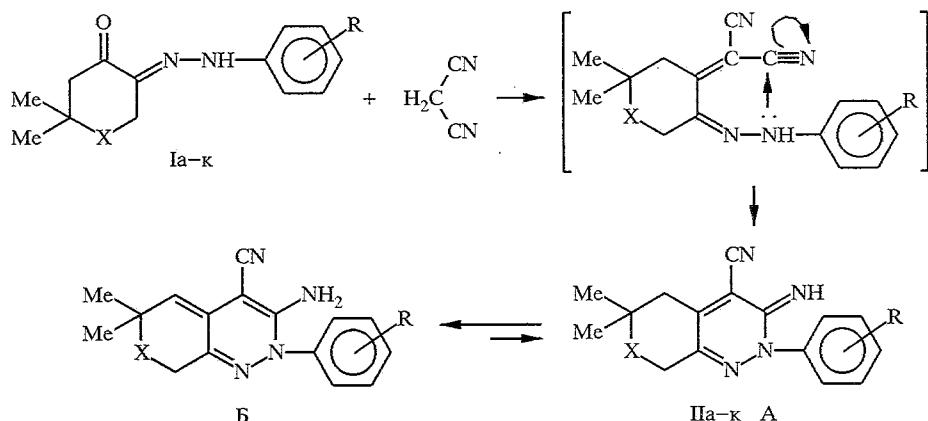
СИНТЕЗ 3-ИМИНО- И 3-ОКСОПРОИЗВОДНЫХ ПИРАНО(ТИОПИРАНО)[3,4-*c*]ПИРИДАЗИНА

Разработан метод синтеза 3-имино- и 3-оксопроизводных пирано- и тиопирано[3,4-*c*]пиридазинов на основе 5-монофенилгидразонов 2,2-диметилтетрагидропиран- и -(тиопиран)-4,5-диона.

Производные пирано[3,4-*c*]пиридазина изучены мало, а система тиопирано[3,4-*c*]пиридазина в литературе не известна. В продолжение работ по синтезу новых конденсированных гетероциклических соединений [1—3], разработан метод получения пирано(тиопирано)[3,4-*c*]пиридазинов исходя из 5-монофенилгидразонов 2,2-диметилтетрагидропиран(тиопиран)-4,5-дионов.

Конденсацией фенилгидразонов (Ia—к) [4, 5] с динитрилом малоновой кислоты получены пирано(тиопирано)[3,4-*c*]пиридазины (IIa—к). Циклизация происходит при 70...80 °C в присутствии морфолина. Спектры ПМР (в CDCl₃) показывают, что в растворе соединений IIa—к имеет место прототропная изомеризация, в результате чего преобладает форма Б.

В спектрах ПМР соединений IIa—к наблюдаются сигналы групп 5-CH₂ при 2,7...2,93 (X = O) или 2,93 (X = S), групп 8-CH₂ при 4,38...4,43 (X = O) или 3,6 м. д. (X = S), соответствующие форме А, а также сигналы олефинового протона при 5,0...5,05 (X = O) или 5,18 (X = S), аминогруппы — в области 4,4...4,63 и группы 8-CH₂ при 4,17...4,22 (X = O) или 3,43 м. д. (X = S), соответствующие форме Б. Содержание последней в продуктах составляет 80...90% (по данным интегральных кривых в спектрах ПМР).

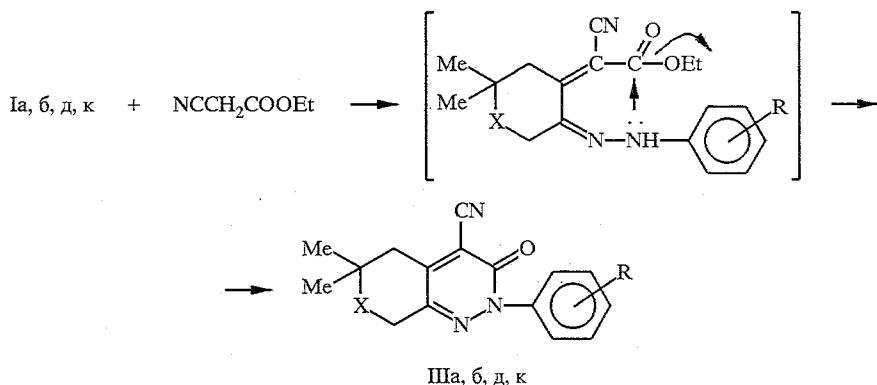


I, II a—и X = O; I, II к X = S; I, II а R = H, б R = *o*-Me, в R = *m*-Me, г R = *p*-Me, д R = *o*-Cl,
е R = *p*-I, ж R = *o*-OMe, з R = *m*-OMe, и R = *n*-COMe, к R = H

Конденсация фенилгидразонов I с этиловым эфиrom циануксусной кислоты в аналогичных условиях не протекает. Ее удалось осуществить лишь при 150...160 °C. В этих условиях циклизация сопровождается отщеплением этианола — в результате образуются 3-оксопирано(тиопирано)[3,4-*c*]пиридазины (IIIa,b,d,k). Спектры ПМР соединений III указывают на то, что прототропная изомеризация у этих соединений не реализуется.

Характеристики соединений I—III

Соединение	Брутто-формула	Найдено, %			Вычислено, %			$T_{\text{пл}}$, °C (этанол)	R_f	Выход, %
		C	H	N	C	H	N			
I _д	C ₁₃ H ₁₅ N ₂ O ₂ Cl	58,49	5,71	10,52	58,53	5,67	10,50	141...142	0,58	67
I _е	C ₁₃ H ₁₅ N ₂ O ₂ I	45,47	4,31	8,07	45,63	4,42	8,19	121...122	0,59	77
I _ж	C ₁₄ H ₁₈ N ₂ O ₃	68,15	7,39	11,28	68,26	7,36	11,37	85...86	0,54	71
I _з	C ₁₄ H ₁₈ N ₂ O ₃	68,19	7,32	11,34	68,26	7,36	11,37	119...120	0,60	60
I _и	C ₁₅ H ₁₈ N ₂ O ₃	65,58	6,70	10,10	65,67	6,61	10,21	130...131	0,51	71
I _к	C ₁₃ H ₁₆ N ₂ OS	62,87	6,32	11,28	62,78	6,27	11,32	86...87	0,71	74
II _а	C ₁₆ H ₁₆ N ₄ O	68,58	5,73	19,89	68,55	5,75	19,98	182...183	0,68	82
II _б	C ₁₇ H ₁₈ N ₄ O	69,29	6,04	18,97	69,36	6,16	19,03	205...206	0,58	93
II _в	C ₁₇ H ₁₈ N ₄ O	69,33	6,21	19,06	69,36	6,16	19,03	168...169	0,61	85
II _г	C ₁₇ H ₁₈ N ₄ O	69,31	6,14	19,01	69,36	6,16	19,03	200...201	0,62	91
II _д	C ₁₆ H ₁₅ N ₄ OCl	61,01	4,73	17,89	61,04	4,80	17,80	223...224	0,53	69
II _е	C ₁₆ H ₁₅ N ₄ OI	47,27	3,80	13,69	47,30	3,72	13,79	241...242	0,52	71
II _ж	C ₁₇ H ₁₈ N ₄ O ₂	65,76	5,86	18,02	65,79	5,84	18,05	188...189	0,66	65
II _з	C ₁₇ H ₁₈ N ₄ O ₂	65,81	5,79	17,98	65,79	5,84	18,05	167...168	0,61	90
II _и	C ₁₇ H ₁₈ N ₄ O ₂	67,02	5,60	17,32	67,06	5,62	17,38	219...220	0,68	73
II _к	C ₁₆ H ₁₆ N ₄ S	64,78	5,42	18,93	64,83	5,44	18,90	175...176	0,63	95
III _а	C ₁₆ H ₁₅ N ₃ O ₂	68,29	5,40	14,88	68,31	5,37	14,93	173...174	0,65	75
III _б	C ₁₇ H ₁₇ N ₃ O ₂	69,16	5,69	14,18	69,13	5,80	14,22	162...163	0,58	72
III _д	C ₁₆ H ₁₄ N ₃ O ₂ Cl	60,89	4,41	13,29	60,86	4,46	13,31	151...153	0,66	65
III _к	C ₁₆ H ₁₅ N ₃ OS	64,59	5,02	14,16	64,62	5,08	14,13	158...159	0,59	62



III а X = O, R = H, б X = O, R = o-Me, д X = O, R = n-Cl, к X = S, R = H

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры сняты на приборе UR-20 в вазелиновом масле. Спектры ПМР записаны на приборе Varian T-60 в CDCl_3 . Внутренний стандарт ТМС. Масс-спектр получен на масс-спектрометре MX-1303 с прямым вводом образца. Чистоту полученных соединений контролировали методом ТСХ на пластинах Silufol UV-254 с применением систем: хлороформ—эфир, 1 : 1 (Ід, е), ацетон—эфир—гексан, 2 : 1 : 2 (Іж—к), этилацетат—эфир, 1 : 2 (Іа—к), пиридин—этилацетат—эфир, 3 : 5 : 2 (ІІа, б, д, к).

5-Моноарилгидразоны 2,2-диметилтетрагидропиран- и -(тиопиран)-4,5-дионов [Ід—к] получены известным способом [4, 5].

Характеристики синтезированных соединений І—ІІІ приведены в таблице.

6,6-Диметил-5,6-дигидро-3-имино-2-фенил-4-циано-8Н-пиридин [3,4-с]пиридазин (ІІа, $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}$). К раствору 2,3 г (0,01 моль) фенилигидразона Ia, 0,66 г (0,01 моль) динитрила малоновой кислоты в 6 мл ДМСО при перемешивании добавляют 0,86 г (0,01 моль) морфолина. Смесь выдерживают на водяной бане при 70...80 °C в течение 15 мин, далее охлаждают и переносят в 30 мл воды. Выпавшие кристаллы продукта ІІа отфильтровывают, промывают водой и сушат. Выход 2,3 г. ИК спектр: 1590, 1630 (C=C, C=N), 2215 (CN), 3320 cm^{-1} (NH). Масс-спектр, m/e (I, %): M^+ 280 (18), 279 (22), 265 (100), 237 (11), 221 (20).

Пирано(тиопирано) [3,4-с]пиридазины ІІб—к получают аналогично.

6,6-Диметил-5,6-дигидро-3-оксо-2-фенил-4-циано-8Н-пиридин [3,4-с]пиридазин (ІІІа, $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2$). К раствору 2,3 г (0,01 моль) фенилигидразона Ia, 1,1 г (0,01 моль) этилового эфира циануксусной кислоты в 12 мл ДМСО добавляют 3 мл уксусной кислоты и 1 г ацетата аммония. Смесь выдерживают при 150...160 °C 1 ч, далее охлаждают и переносят в 50 мл воды. Выпавшие кристаллы продукта ІІІа отфильтровывают, промывают водой, этанолом и сушат. Выход 2,1 г. ИК спектр: 1590 (C=C), 1670 (C=O), 2230 cm^{-1} (CN). Спектр ПМР: 7,15...7,4 (5Н, м, C_6H_5), 4,62 (2Н, т, 8-CH₂), 2,85 (2Н, т, 5-CH₂), 1,35 м. д. (6Н, с, 2CH₃).

Пирано(тиопирано) [3,4-с]пиридазины ІІІб, д, к получают аналогично.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Пароникян Е. Г., Мирзоян Г. В., Норавян А. С., Вартанян С. А. // ХГС. — 1987. — № 7. — С. 989.
2. Пароникян Е. Г., Сиракянян С. Н., Норавян А. С., Арзанунц Э. М., Пароникян Р. Г., Саркисян И. С., Акопян Н. Е. // Хим.-фарм. журн. — 1994. — № 1. — С. 20.
3. Пароникян Е. Г., Оганисян А. Х., Норавян А. С., Енгоян А. П., Арсенян Ф. Г., Степанян Г. М., Пароникян Р. Г., Пароникян Р. В., Гарифбекян Б. Т. // Хим.-фарм. журн. — 1995. — № 3. — С. 37.
4. Норавян А. С., Пароникян Е. Г., Вартанян С. А. // ХГС. — 1983. — № 11. — С. 1464.
5. Пилосян С. Г., Дабаева В. В., Мамбреян Ш. П., Норавян А. С. // Арм. хим. ж. — 1985. — Т. 38. — С. 747.