

Л. Растяните, Г. К. Купятис, А. Матиёшка, О. Эйхер-Лорка

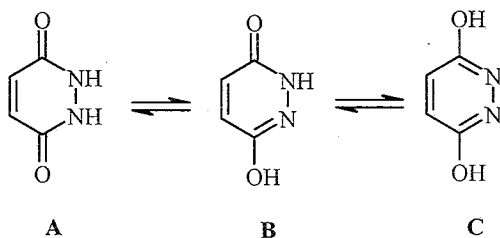
СУЛЬФОАЛКИЛИРОВАНИЕ 1,2-ДИГИДРО-3,6-ПИРИДАЗИН- И 2,3-ДИГИДРО-1,4-ФТАЛАЗИНДИОНОВ И ИХ N-ФЕНИЛПРОИЗВОДНЫХ 1,3-ПРОПАНСУЛЬТОНОМ И БРОМАЛКАНСУЛЬФОНАТАМИ

При взаимодействии 1,2-дигидропиридазин-3,6-, 2,3-дигидрофталазин-1,4-, 1-фенил-1,2-дигидропиридазин-3,6- и 2-фенил-2,3-дигидрофталазин-1,4-дионов с 1,3-пропансультоном и бромалкансульфонатами в зависимости от рода сульфоалкилирующего агента в случае 1,2-дигидропиридазин-3,6- и 2,3-дигидрофталазин-1,4-дионов могут образоваться или N,O-, или O,O¹-дисульфоалкилированные соединения, а в случае N-фенилзамещенных упомянутых выше азиндионов – O-моносульфоалкилированные продукты реакции.

Ключевые слова: бромалкансульфонаты, 1,2-дигидропиридазин-3,6-дион, 2,3-дигидрофталазин-1,4-дион, 1,3-пропансультон, 1-фенил-1,2-дигидропиридазин-3,6-дион, 2-фенил-2,3-дигидрофталазин-1,4-дион, межфазный катализ, сульфоалкилирование.

Производные 1,2-дигидро-3,6-пиридазиндиона (**1a**) входят в состав гербицидных композиций [1]. Соединение **1a** применяется в качестве регулятора роста растений [2], а также как и 2,3-дигидро-1,4-фталазиндион (**1b**) для изготовления лекарственных препаратов [3].

Для дионов **1a** и **1b** возможно существование трех таутомерных форм А–С:



Известно, что алкилирование диона **1a** алкилгалогенидами может протекать как в форме **A** [4], так и в форме **B** [5, 6]. В литературе отсутствуют данные о введении в упомянутые выше азиндионы сульфоалкильных групп реакцией замещения. Описано лишь получение N-моносульфоэтилпроизводных **1a** и **1b** реакцией присоединения их группы NH к винилсульфонату [7, 8].

Сульфоалкилирование **1a** 1,3-пропансультоном в условиях межфазного катализа (МФК) в присутствии хлористого триэтилбензиламмония (ТЭБА) при соотношении реагирующих веществ 1:2 привело к образованию

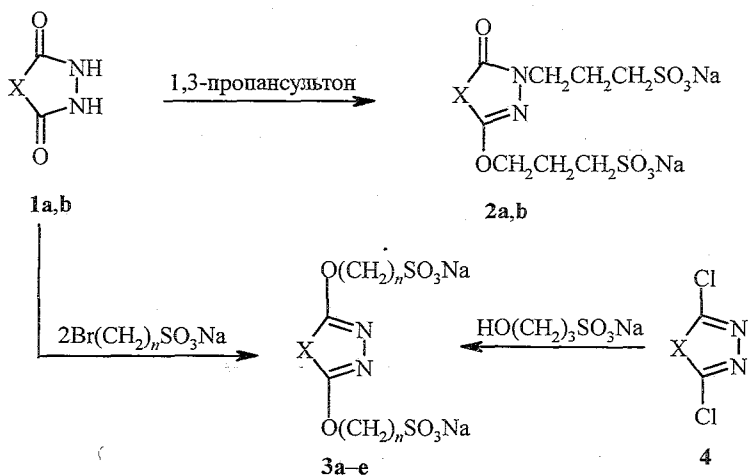
Физико-химические и спектральные характеристики синтезированных соединений 2, 3, 6

Соединение	Брутто-формула	Т. пл., °С*	Найдено, % Вычислено, %			Спектр ЯМР ¹ Н, δ, м. д., J (Гц)	Выход, %
			С	Н	S		
2a	C ₁₀ H ₁₄ N ₂ Na ₂ O ₈ S ₂	226 (с разл.)	<u>30.11</u> 30.00	<u>3.41</u> 3.52	<u>15.90</u> 16.02	2.35 (4H, м, CCH ₂ C); 3.26 (4H, т, J = 7.0, CH ₂ S); 3.98 (4H, т, J = 6.5, CH ₂ N); 4.52 (4H, т, J = 6.5, CH ₂ O); 7.32 и 7.41 (2H, два д, J = 9.0, CH=CH)	84.1
2b	C ₁₄ H ₁₄ N ₂ Na ₂ O ₈ S ₂	315 (с разл.)	<u>37.63</u> 37.50	<u>3.08</u> 3.15	<u>14.38</u> 14.30	2.29 (4H, м, CCH ₂ C); 3.31 (4H, т, J = 6.5, CH ₂ S); 4.23 (4H, т, J = 6.5, CH ₂ N); 4.55 (4H, т, J = 6.5, CH ₂ O); 7.81–8.30 (4H, м, CH аром.)	89.3
3a**	C ₁₀ H ₁₄ N ₂ Na ₂ O ₈ S ₂	256 (с разл.)	<u>30.15</u> 30.00	<u>3.51</u> 3.52	<u>16.14</u> 16.02	2.24 (4H, м, CCH ₂ C); 3.32 (4H, т, J = 6.5, CH ₂ S); 4.20 (4H, т, J = 6.5, CH ₂ O); 7.26 (2H, с, CH=CH)	78.4
3b	C ₁₄ H ₁₄ N ₂ Na ₂ O ₈ S ₂	>320	<u>37.48</u> 37.50	<u>3.24</u> 3.15	<u>14.22</u> 14.30	2.28 (4H, м, CCH ₂ C); 3.28 (4H, т, J = 6.5, CH ₂ S); 4.20 (4H, т, J = 6.5, CH ₂ O); 7.80–8.22 (4H, м, CH аром.)	74.7
3c	C ₆ H ₆ N ₂ Na ₂ O ₈ S ₂	242 (с разл.)	<u>20.82</u> 20.83	<u>1.87</u> 1.75	<u>18.58</u> 18.63	4.23 (4H, с, CH ₂ O); 4.23 (2H, с, CH=CH)	82.3
3d	C ₁₀ H ₈ N ₂ Na ₂ O ₈ S ₂	>300	<u>30.41</u> 30.46	<u>1.96</u> 2.04	<u>16.68</u> 16.72	4.70 (4H, с, CH ₂ O); 7.88–8.27 (4H, м, CH аром.)	87.4
3e	C ₈ H ₁₀ N ₂ Na ₂ O ₈ S ₂	234 (с разл.)	<u>23.18</u> 23.12	<u>2.64</u> 2.70	<u>17.14</u> 17.22	3.75 (4H, т, J = 7.0, CH ₂ S); 3.85 (4H, т, J = 7.0, CH ₂ O); 7.23 (2H, с, CH=CH)	80.1
6a**	C ₁₃ H ₁₃ N ₂ NaO ₅ S	>300	<u>47.08</u> 47.00	<u>4.09</u> 3.98	<u>9.58</u> 9.65	2.33 (2H, м, CCH ₂ C); 3.28 (2H, т, J = 6.5, CH ₂ S); 4.02 (2H, т, J = 6.5, CH ₂ O); 7.20 и 7.28 (2H, два д, J = 9.0, CH=CH); 7.53–7.88 (5H, м, CH аром.)	88.4
6b	C ₁₇ H ₁₅ N ₂ NaO ₅ S	>300	<u>53.52</u> 53.40	<u>4.12</u> 3.95	<u>8.23</u> 8.38	2.35 (2H, м, CCH ₂ C); 3.33 (2H, т, J = 6.5, CH ₂ S); 3.99 (2H, т, J = 6.5, CH ₂ O); 6.95–7.72 (4H, м, CH аром.)	66.3
6c	C ₁₁ H ₉ N ₂ NaO ₅ S	224–225	<u>43.37</u> 43.42	<u>3.03</u> 2.98	<u>10.43</u> 10.50	4.25 (2H, с, CH ₂); 7.28 и 7.30 (2H, д, CH=CH); 7.35–7.59 (5H, м, CH аром.)	79.2
6d	C ₁₅ H ₁₁ N ₂ NaO ₅ S	>300	<u>50.86</u> 50.83	<u>3.16</u> 3.12	<u>8.89</u> 9.03	4.59 (2H, с, CH ₂); 6.92–7.84 (9H, м, CH аром.)	70.4

* Соединения 3b,d и 6a,b,d разлагаются без плавления.

** Получено по методу А.

N,O-дисульфоалкилированного продукта **2a**. Образование соединения **2a** подтверждено наличием в его спектре ЯМР ^1H двух дублетных сигналов протонов группы $-\text{CH}=\text{CH}-$ при 7.32 и 7.41 м. д., а также сильной полосы валентных колебаний группы CO в пиридазиндионе в его ИК спектре при 1671 см^{-1} [9]. В случае сульфоалкилирования в водно-спиртовом растворе в присутствии щелочи, по данным спектра ЯМР ^1H , наряду с образованием продукта **2a** проходила реакция гидролиза сультона с образованием 3-гидроксипропансульфоната. Полученную смесь сульфоноватов разделить не удалось. В описанных выше условиях МФК диона **1b** с 1,3-пропансультоном при соотношении реагирующих веществ 1:2 образуется также N,O-дисульфопропилированное производное **2b**:

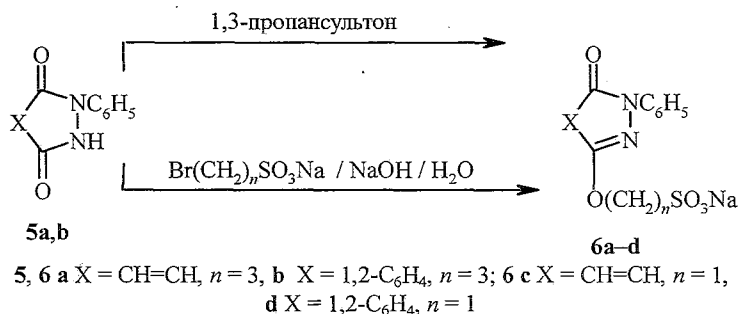


1, 2 a X = CH=CH, b X = 1,2-C₆H₄, 3a, c, e X = CH=CH, b, d X = 1,2-C₆H₄,
a, b n = 3, c, d n = 1, e n = 2

Замена сультона 3-бромалкансульфонатами натрия и проведение реакции в однофазовой системе в присутствии гидроксида натрия способствовали образованию симметричных дисульфоалкилированных продуктов. При кипячении дионов **1a,b** в водной среде в присутствии смеси гидроксид натрия – 3-бромпропансульфонат натрия (соотношение реагирующих веществ 1:2:2) были получены O,O¹-дисульфопропилированные производные **3a,b**. Аналогично протекала реакция азиндионов **1a,b** с бромметансульфонатом натрия также с образованием O,O¹-дисульфометилзамещенных продуктов **3c,d**. В описанных выше условиях с 2-бромэтансульфонатом натрия легко реагировал только дион **1a** с образованием 3,6-ди(2-сульфаноэтоксипиридазин) динатрия (**3e**). Но при взаимодействии в этих же условиях диона **1b** с 2-бромэтансульфонатом образовалось не только O,O¹-дисульфоэтилированное производное, но и в результате дегидробромирования исходного сульфоната – винилсульфонат натрия. Его образование подтверждается наличием в спектре ЯМР ^1H сигналов при 6.10 и 6.95 м. д., характерных для протонов группы $-\text{CH}=\text{CH}_2$. Смесь сульфоноватов разделить не удалось.

Образование O_3O^1 -дисульфоалкилированных производных доказываются наличием в их спектрах ЯМР 1H синглетов группы $-CH=CH-$ при 7.26, 7.23 и 7.23 м. д. (для **3a,c** и **e**), двух симметричных мультиплетов в интервалах протонов ароматического кольца 7.80–8.22 и 7.88–8.27 м. д. (для **3b,d**), а также идентичностью спектров ЯМР 1H соединения **3a** спектру соединения, полученного из 3,6-дихлорпиридазина (**4**) и 3-гидроксипропансульфоната натрия в условиях МФК.

В описываемых условиях МФК 1-фенил-1,2-дигидропиридазин-3,6-дион (**5a**) и 2-фенил-2,3-дигидрофалазин-1,4-дион (**5b**) реагировали с 1,3-пропансультоном с образованием *O*-сульфоалкилированных продуктов **6a,b**. В некаталитических условиях в присутствии водного раствора гидроксида натрия дионы **5a,b** с 3-бромпропансульфонатом натрия также образовали соединения **6a,b**, а с бромметансульфонатом натрия – *O*-сульфометильные производные **6c,d**. При взаимодействии дионов **5a,b** с 2-бромэтансульфонатом, судя по данным спектров ЯМР 1H , как и в упомянутом выше случае, наряду с *O*-сульфоэтильным производным в результате дегидробромирования образовался винилсульфонат натрия.



ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры сняты на приборе Specord IR-75 в таблетках KBr. Спектры ЯМР 1H записаны на приборе Hitachi R22 (90 МГц), растворитель D_2O , внутренний стандарт ДСС. 3-Бром-1-пропансульфонат натрия получен по методике [10], 3-гидрокси-1-пропансульфонат натрия – [11], бромметансульфонат натрия – [12], 1-фенил-1,2-дигидропиридазин-3,6-дион – [13], а 2-фенил-2,3-дигидрофалазин-1,4-дион – [14]. Физико-химические и спектральные характеристики соединений **2**, **3** и **6** приведены в таблице.

3-[6-Оксо-3-(3-сульфонатопропокси)-1,6-дигидро-1-пиридазинил]пропансульфонат динатрия (2a). К 2.24 г (20 ммоль) 1,2-дигидропиридазин-3,6-диона приливают раствор 1.6 г (40 ммоль) NaOH в 30 мл H_2O , затем раствор 4.88 г (40 ммоль) 1,3-пропансультона в 20 мл бензола и добавляют 0.2 г ТЭБА. Реакционную смесь кипятят 1 ч при сильном перемешивании, охлаждают до комнатной температуры, слои разделяют, водный слой упаривают до появления первых кристаллов, остаток оставляют в холодильнике. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают *i*-PrOH и Et_2O . Перекристаллизовывают из смеси $EtOH-H_2O$, 1:1.

3-[1-Оксо-4-(3-сульфонатопропокси)-1,2-дигидро-2-фалазинил]пропансульфонат динатрия (2b) получают аналогично соединению **2a** из 3.24 г (20 ммоль) 2,3-дигидрофалазин-1,4-диона, 1.6 г (40 ммоль) NaOH в 30 мл H_2O , 4.88 г (40 ммоль) 1,3-пропансультона в 20 мл бензола и 0.2 г ТЭБА.

3,6-Ди(3-сульфонатопропокси)пиридазин динатрия (3a). А. Растворяют 2.24 г (20 ммоль) диона **1** и 1.2 г (40 ммоль) NaOH в 30 мл H_2O . К раствору добавляют 9.0 г (40 ммоль) 3-бром-1-пропансульфоната натрия и кипятят 4 ч. Раствор фильтруют, воду отгоняют в вакууме до появления кристаллов. В остаток добавляют по 30 мл $EtOH$ и Et_2O , выпавшие кристаллы отфильтровывают и перекристаллизовывают из H_2O .

Б. Получают аналогично соединению **2a** из 3.24 г (20 ммоль) 3-гидрокси-1-пропансульфоната натрия, 35 мл 50% раствора NaOH, 1.49 г (10 ммоль) 1,6-дихлорпиридазина, растворенного в 10 мл 2-ксилола, и 0.2 г ТЭБА при интенсивном перемешивании в течение 8 ч при 60–70 °С. Перекристаллизовывают из *i*-PrOH–H₂O, 1:2. Выход **3a** 3.64 г (90.5%), т. пл. 255–256 °С (с разл.). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д., *J* (Гц): 2.23 (4H, м, CCH₂C); 3.34 (4H, т, *J* = 6.5, CH₂S); 4.20 (4H, т, *J* = 6.5, CH₂O); 7.27 (2H, с, CH=CH). Найдено, %: С 29.91; Н 3.64; S 15.73. C₁₀H₁₄N₂Na₂O₈S₂. Вычислено, %: С 30.00; Н 3.52; S 16.02.

Соединения 3b–e получают по методу А.

3-(6-Оксо-1-фенил-1,6-дигидро-3-пиридазинилокси)-1-пропансульфонат натрия (6a).

А. Получают аналогично соединению **2a** из 3.76 г (20 ммоль) 1-фенил-1,2-дигидропиридазин-3,6-диола, 0.8 г (20 ммоль) NaOH, 30 мл H₂O, 2.44 г (20 ммоль) 1,3-пропансульфоната, 30 мл бензола, 0.2 г ТЭБА при кипячении в течение 2 ч.

Б. Получают аналогично соединению **3a** по методу А из 3.76 г (20 ммоль) 1-фенил-1,2-дигидропиридазин-3,6-диола, 0.8 г (20 ммоль) NaOH, 40 мл H₂O и 4.50 (20 ммоль) 3-бром-1-пропансульфоната. Выход соединения **6a** 4.86 г (72.3%), разлагается >300 °С без плавления. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д., *J* (Гц): 2.35 (2H, м, CCH₂C); 3.27 (2H, т, *J* = 6.5, CH₂S); 4.02 (2H, т, *J* = 6.5, CH₂O); 7.21 и 7.28 (2H, два д, *J* = 9.0, CH=CH); 7.53–7.89 (5H, м, CH аром.). Найдено, %: С 46.96; Н 4.16; S 9.58. C₁₃H₁₃N₂NaO₃S. Вычислено, %: С 47.00; Н 3.98; S 9.65.

Соединения 6b–d получают по методу А.

Благодарим сотрудницу Института химии Р. Мажейкене за снятие ИК спектров.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. S. Shimano, S. Kobayashi, M. Yanagi, O. Yamada, A. Shida, F. Futotsuya, US Pat. 4561880; *РЖХим*, 140437П (1986).
2. *Гидразид малеиновой кислоты как регулятор роста растений*, под ред. Ю. В. Ракинина, Наука, Москва, 1973, 343.
3. Б. В. Пассет, В. Я. Воробьева, *Технология химико-фармацевтических препаратов и антибиотиков*, Медицина, Москва, 1977, 265.
4. R. L. Hinman, R. J. Landberg, *J. Org. Chem.*, **24**, 724 (1959).
5. J. Druey, K. Meier, K. Eichenberger, *Helv. chim. acta*, **37**, 121 (1954).
6. K. Eichenberger, A. Stachelin, J. Druey, *Helv. chim. acta*, **37**, 837 (1954).
7. A. LeBerre, B. Dumaitre, *C. R. Acad. Sci., Ser. C*, **265**, 642 (1967).
8. A. LeBerre, B. Dumaitre, J. Petit, *Bull. Soc. chim. France*, 4376 (1970).
9. *Физические методы в химии гетероциклических соединений*, под ред. А. П. Катрицкого, Химия, Москва, 1966, 568.
10. J. H. Helberger, J. F. Sproviero, *Liebigs Ann. Chem.*, **666**, 67 (1963).
11. J. H. Helberger, G. Manecke, R. Heyden, *Liebigs Ann. Chem.*, **562**, 22 (1949).
12. W. M. Lauer, C. M. Langkammerrer, *J. Am. Chem. Soc.*, **57**, 2360 (1935).
13. J. Druey, A. Huni, K. Meier, B. H. Ringier, A. Stachelin, *Helv. chim. acta*, **37**, 510 (1954).
14. J. Dran, D. E. Seymour, *J. Chem. Soc.*, 852 (1955).

Институт химии,
Вильнюс LT-2600, Литва
e-mail: algula@takas.lt

Поступило в редакцию 08.01.2001