

заместители увеличивают электронную плотность на атомах азота пиримидинового ядра и способствуют циклизации.

Таким образом, образование мезоионных соединений происходит через промежуточную стадию, причем электронная природа и стерический характер заместителей играют существенную роль.

Кинетические измерения проводили на спектрофотометре «Spectord UV-VIS», в ацетонитриле. За скоростью реакции следили по нарастающую оптической плотности в максимуме поглощения образующегося мезоионного соединения. Реагенты и растворитель тщательно очищали и сушили. Реакция чувствительна к состоянию поверхности реакционного сосуда, поэтому все измерения проводили сериями в одной кювете, со свежеприготовленными растворами.

1. Федотов К. В., Романов Н. Н., Толмачев А. И. Мезоионные соединения с мостиковым атомом азота. 7. Исследование циклизации (2-пиримидинилтио)фенилуксусных кислот. — Химия гетероцикл. соединений, 1983, № 5, с. 613—618.
2. Fjeldstad P. E., Undheim K. N-Quaternary Compounds XXXV. Solvolysis of thiazolo [3,2-a]pyridinium-3-oxides. — Acta Chem. Scand., 1973, 27, N 5, p. 1763—1770.
3. Горб Л. Т., Романов Н. Н., Толмачев А. И. Мезоионные соединения с мостиковым атомом азота. 2. Соединения ряда тиазоло[3,2-а]пиридиний-3-оксида. — Химия гетероцикл. соединений, 1979, № 10, с. 1343—1347.

Институт органической химии
АН УССР, Киев

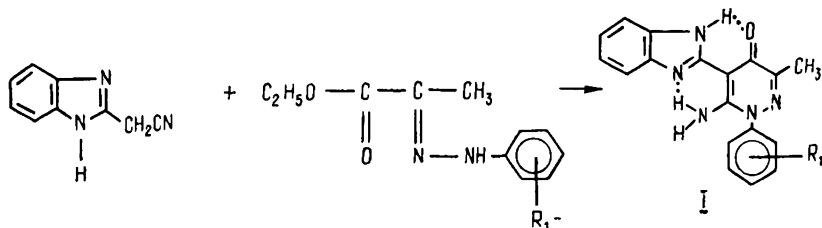
Поступила 17.08.82

УДК 547.852

6-АМИНО-5-(БЕНЗИМИДАЗОЛ-2-ИЛ)-ПИРИДАЗИНОНЫ-4

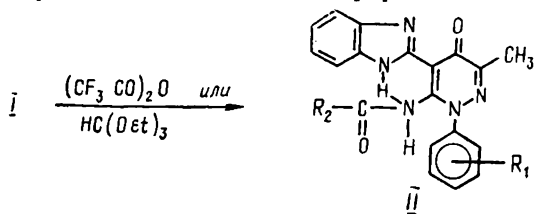
Ф. С. Бабичев, Ю. М. Воловенко, Л. М. Перешивана

Аминопроизводные пиридазинонов проявляют высокую биологическую активность [1, 2], поэтому продолжая изучение 6-аминопиридазинонов-4, мы исследовали реакции 5-(бензимидазол-2-ил)замещенных пиридазинонов I. Впервые такое соединение I ($R_1 = H$) было синтезировано при взаимодействии этилового эфира пировиноградной кислоты с 2-цианометил-бензимидазолом в присутствии *трет*-бутилата натрия [3]. Используя этиловые эфиры различных арилгидразонов пировиноградной кислоты по этой методике нами получен ряд замещенных в фенильном ядре 6-амино-5-(бензимидазол-2-ил)-3-метил-1-арилпиридазинонов-4 (I) (табл. 1):

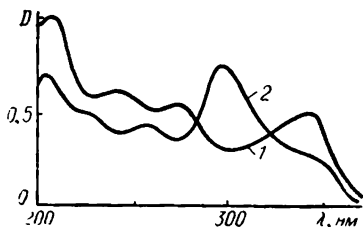


ИК-спектры этих соединений характеризуются полосами поглощения первичной аминогруппы в области 3230 и 3450 см^{-1} и кетогруппы при 1625 — 1630 см^{-1} . В УФ-спектрах наблюдается ряд максимумов: 212 ($\epsilon = 35360$ $\text{см}^{-1} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot \text{л}$), 243 ($\epsilon = 20200$), 273 ($\epsilon = 13900$) и 349 нм ($\epsilon = 15380$ $\text{см}^{-1} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot \text{л}$) (рисунок, кривая 1). Изображенная выше структура I включает два хелатных кольца. Такое строение приписано на основании спектров ПМР в дейтерохлороформе, в которых наблюдается сигнал хелатированного N—H-протона бензимидазольного кольца при 13 м. д. Сигналы аминогруппы в спектрах отсутствуют, что обусловлено неэквивалентностью протонов аминогруппы [4, 5].

При действии на аминопиридазины I трифторуксусного ангидрида в мягких условиях или при нагревании с ортомуравьиным эфиром происходит ацилирование аминогруппы. Амиды II получают с высокими выходами и являются достаточно устойчивыми соединениями, не изменяющимися при кипячении в диметилформамиде:



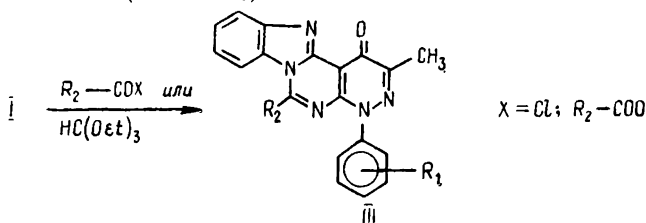
В ИК-спектрах амида II ($R_2 = \text{CF}_3$) появляется, по сравнению с исходным соединением, полоса поглощения новой кетогруппы при 1670 см^{-1} в то время, как полосы первичной аминогруппы исчезают.



УФ-спектры: 1 — 6-амино-1-арил-5-(бензимидазол-2-ил)-пиридазины-4 (V) и их ацилпроизводные (II); 2 — 1-арил-3-метил-4-кетопиридазино[3', 4' : 4, 5]пиримидо-[1, 6-а]-бензимидазолы (IV).

Весьма характерными являются УФ-спектры амидов II, вид которых полностью совпадает с таковыми для аминов I (рисунок, кривая 1).

При обработке соединения I избытком ацилирующего агента или при проведении ацилирования при более высокой температуре образуются соединения III. Так, при кипячении в избытке уксусного ангидрида уже через 10 мин реакция завершается образованием пиримидинового цикла III ($R_2 = \text{CH}_3$):



УФ-спектры этих соединений отличаются формой кривой поглощения от спектров исходных аминопроизводных I (рисунок, кривая 2). Характерно, что заместители и в 1-фенильном ядре, и в 11-м положении системы не влияют на положение максимумов 201—208, 257—262, 299—304 нм в УФ-спектре. Метильная группа в 11-м положении молекулы отличается повышенной реакционной способностью. Это проявля-

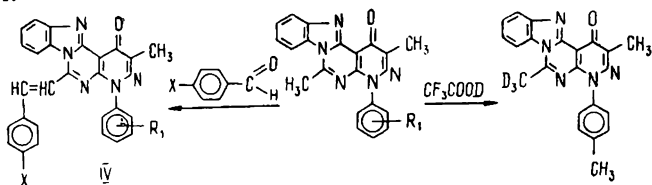
Таблица 1

6-Амино-1-арил-5-(бензимидазол-2-ил)-3-метилпиридазины-4 (I)

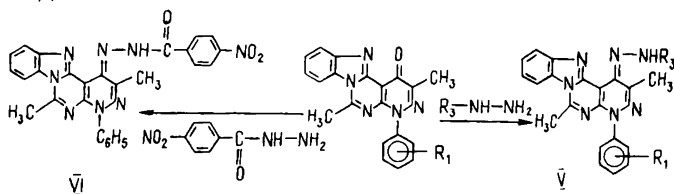
R_1	$T_{\text{пл.}} \text{ } ^\circ\text{C}$	Брутто-формула	Найдено N, %	Вычислено, %	Выход, %
H	213 ¹	$\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_5\text{O}$	21,9	22,1	94
2- CH_3	211 ²	$\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}$	21,4	21,1	99
3- CH_3	180 ³	$\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}$	21,4	21,1	90
4- CH_3	219 ¹	$\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}$	21,3	21,1	96
4-Br	212 ¹	$\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{BrN}_5\text{O}$	20,1 ⁴	20,2	98
			17,9	17,8	

¹ Перекристаллизовано из пропанола; ² из нитрометана; ³ из бензола; ⁴ Br.

ется в реакции дейтерообмена, который проходит в дейтеротрифторуксусной кислоте. Из трех метильных групп триметилзамещенного III лишь протоны группы, находящейся в 11-м положении, обмениваются на дейтерий. При этом их сигнал (3,53 м. д.) постепенно исчезает из спектра ПМР, в то время как остальные два (2,55 и 2,75 м. д.) не изменяются:



При нагревании соединения III ($R_2 = \text{CH}_3$) с ароматическими альдегидами образуются стирилы IV. Взаимодействие соединения III ($R_1 = \text{H}$, 4-Br; $R_2 = \text{CH}_3$) с различными арил- и алкилгидразинами приводит к гидразонам V, а реакция с *n*-нитробензгидразидом позволяет получить соединение VI:



ПМР-спектры записаны на приборе ЗКР-60 с рабочей частотой 60 МГц и ТМС в качестве внутреннего стандарта. ИК-спектры получены на приборе UR-20 в таблетках КВг.

6-Амино-5-(бензимидазол-2-ил)-3-метил-1-арил-пиридазинон-4. Смесь 0,1 М 2-цианометилбензимидазола и 0,11 М этилового эфира арилгидразона пировиноградной кислоты с 0,4 М *трет*-бутилата натрия в 100 мл пиридина кипятят 2 ч. Удаляют пиридин в вакууме при нагревании на водяной бане и остаток переносят в 700 мл воды, добавляют 60 мл 50 %-ной уксусной кислоты при перемешивании и отфильтровывают продукт реакции (табл. 1).

5-(Бензимидазол-2-ил)-6-трифторацетиламино-3-метил-1-фенилпиридазинон-4 (II) ($R_1 = \text{H}$, $R_2 = \text{CF}_3$). Смесь 0,001 М соединения I ($R_1 = \text{H}$) и 0,0015 М трифторуксусного ангидрида в 10 мл пиридина нагревали 2 ч. Затем полученную реакционную смесь обрабатывали раствором соды. Осадок отфильтровывали. Выход 95 %; т. пл. 251° (из диметилформамида). УФ-спектр, $\lambda_{\text{макс}}$, нм: 212 ($\epsilon = 38148 \text{ см}^{-1} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot \text{л}$), 245 ($\epsilon = 20740$), 275 ($\epsilon = 15555$), 350 ($\epsilon = 15185 \text{ см}^{-1} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot \text{л}$).

Найдено, %: N 17,0. $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_2$. Вычислено, %: N 16,9.

5-(Бензимидазол-2-ил)-6-формамидо-3-метил-1-фенилпиридазинон-4 (II) ($R_1 = R_2 = \text{H}$), 0,02 М соединения $R_1 = \text{H}$ с 0,09 М ортомуравьиного эфира нагревали 1 ч. Осадок отфильтровывали, промывали эфиром и сушили. Выход 91 %; т. пл. 215° (из диметилформамида). УФ-спектр, $\lambda_{\text{макс}}$, нм: 210 ($\epsilon = 41052 \text{ см}^{-1} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot \text{л}$), 245 ($\epsilon = 23157$), 275 ($\epsilon = 15263$), 350 ($\epsilon = 17368 \text{ см}^{-1} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot \text{л}$).

Найдено, %: N 20,0. $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_2$. Вычислено, %: N 20,3.

1-Арил-3, 11-диметил-4-кетопиридазино[3', 4' : 4, 5]пиримидо[1,6-а]бензимидазолы III ($R_1 = \text{H}$, 2- CH_3 ; 3- CH_3 ; 4- CH_3 , 4-Br; $R_2 = \text{CH}_3$). 0,003 М соединения I ($R_1 = \text{H}$, 2- CH_3 ; 3- CH_3 ; 4-Br; 4- CH_3) кипятят в 2 мл уксусного ангидрида 30 мин. Выпавший осадок после охлаждения отфильтровывали, промывали эфиром и сушили на воздухе при 50–60°.

1-Арил-3-метил-11-этил-4-кетопиридазино[3', 4' : 4, 5]пиримидо[1,6-а]бензимидазолы III ($R_1 = \text{H}$, 4- CH_3 ; $R_2 = \text{C}_2\text{H}_5$) синтезированы из соединения I ($R_1 = \text{H}$, 4- CH_3) и пропионового ангидрида по предыдущей методике.

1-Арил-3-метил-4-кетопиридазино[3', 4' : 4, 5]пиримидо[1,6-а]бензимидазолы III ($R_1 = \text{H}$, 3- CH_3 ; 4- CH_3 ; $R_2 = \text{H}$) получены при нагревании в течение 10 ч 0,003 М соединения I ($R_1 = \text{H}$, 3- CH_3 ; 4- CH_3) с 0,03 М ортомуравьиного эфира. Выпавший осадок после охлаждения отфильтровывали, промывали эфиром и сушили.

11-Арил-3-метил-1-фенил-4-кетопиридазино[3', 4' : 4, 5]пиримидо[1,6-а]бензимидазолы III ($R_1 = \text{H}$; $R_2 = \text{C}_6\text{H}_5$, 3, 4, 5 (CH_3O) $_3\text{C}_6\text{H}_2$). Смесь 0,01 М соединения I ($R_1 = \text{H}$) и 0,015 М соответствующего хлористого бензоила в 10 мл пиридина нагревали 2 ч. Затем реакционную смесь обрабатывали раствором соды. Полученный осадок отфильтровывали и сушили (табл. 2).

3-Метил-11-4-диметиламиностирил-1-фенил-4-кетопиридазино-[3', 4' : 4, 5]-пиримидо[1,6-а]бензимидазол. Смесь 0,002 М соединения III ($R_1 = \text{H}$; $R_2 = \text{CH}_3$) и 0,005 М 4-диметиламинобензальдегида в 5 мл уксусного ангидрида кипятят 5 ч. Полученный осадок отфильтровывали, промывали эфиром и сушили. Выход 74 %; т. пл. 271° (из *n*-бу-

Таблица 2

1-Арил-3-метил-4-кетопиридазино [3',4':4,5] пиримидо [1,6-а] бензимидазолы (III)

R ₁	R ₂	T _{пл.} , °C	Брутто-формула	Найдено N, %	Вычислено, %	Выход, %	λ _{макс.} , нм	ε · 10 ⁻⁴ , см ⁻¹ · моль ⁻¹ · л
H	H	295	C ₁₉ H ₁₃ N ₅ O	21,8	21,4	94	201	2,7
							257	1,7
							299	2,8
3-CH ₃	H	>300	C ₂₀ H ₁₅ N ₅ O	20,7	20,5	89	204	2,9
							256	1,6
							304	2,5
4-CH ₃	H	>300	C ₂₀ H ₁₅ N ₅ O	20,4	20,5	85	207	2,8
							257	1,8
							302	2,9
H	CH ₃	307	C ₂₀ H ₁₇ N ₅ O	20,8	20,5	98	204	2,5
							257	1,7
							302	3,2
2-CH ₃	CH ₃	300	C ₂₁ H ₁₇ N ₅ O	19,6	19,8	68	206	2,6
							255	1,5
							298	3,3
3-CH ₃	CH ₃	290	C ₂₁ H ₁₇ N ₅ O	19,6	19,8	84	201	2,8
							256	1,6
							299	3,0
4-CH ₃	CH ₃	309	C ₂₁ H ₁₇ N ₅ O	19,5	19,8	83	201	2,8
							256	1,7
							299	3,1
4-Br	CH ₃	>300	C ₂₀ H ₁₇ BrN ₅ O	16,6	16,7	93	202	2,5
							262	1,6
							298	2,8
H	C ₂ H ₅	>300	C ₂₁ H ₁₇ N ₅ O	19,8	19,7	90	203	2,7
							258	1,6
							299	3,1
4-CH ₃	C ₂ H ₅	303	C ₂₂ H ₁₉ N ₅ O	19,1	19,0	80	204	3,2
							258	1,9
							298	3,2
H	C ₆ H ₅	>300	C ₂₅ H ₁₇ N ₅ O	17,5	17,4	90	202	4,1
							257	2,0
							299	2,5
H	3,4,5-(CH ₃ O) ₃ C ₆ H ₂	>300	C ₂₇ H ₂₆ N ₅ O ₄	14,4	14,5	89	208	2,7
							256	1,2
							304	1,9

Примечание. Полученные вещества перекристаллизваны из диметилформамида.

Таблица 3

Гидразоны V, VI

Соединение	R ₁	R ₂	T _{пл.} , °C (растворитель для перекристаллизации)	Брутто-формула	Найдено N, %	Вычислено, %	Выход, %	λ _{макс.} , нм	ε · 10 ⁻⁴ , см ⁻¹ · моль ⁻¹ · л
V	H	C ₆ H ₅	298 (толуол)	C ₂₆ H ₂₁ N ₇	22,9	22,7	93	202	5,0
								256	2,9
								299	5,3
V	4-Br	CH ₃	260 (этанол)	C ₂₀ H ₂₀ BrN ₇ O ₄ S	18,1	18,4	92	208	3,9
								294	2,6
								347	1,7
V	H	C ₂ H ₅	240 (этанол)	C ₂₂ H ₂₁ N ₇	25,8	25,6	89	204	2,3
								230	2,0
								332	2,8
V	H	C ₆ H ₃ (NO ₂) ₂ (2,4)	221 (n-бутанол)	C ₂₆ H ₁₉ N ₉ O ₄	24,0	24,2	99	204	3,6
								254	2,0
								299	3,4
								346	2,3
VI	H	COOC ₆ H ₄ NO ₂ (4)	186 (хлорбензол)	C ₂₇ H ₂₀ N ₈ O ₃	22,1	22,2	96	202	3,5
								280	2,5

тапола). УФ-спектр. $\lambda_{\text{макс}}$, нм: 212 ($\epsilon=30588 \text{ см}^{-1} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot \text{л}$), 315 ($\epsilon=27647$), 490 ($\epsilon=34117 \text{ см}^{-1} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot \text{л}$).

Найдено, %: N 17,9. $\text{C}_{29}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}$. Вычислено, %: N 17,8.

3-Метил-11-4-нитростирил-1-фенил-4-кетопиридазино [3',4':4,5]-пиримидо [1,6-а] бензимидазол был получен из соединения III ($\text{R}_1=\text{H}$; $\text{R}_2=\text{CH}_3$) и 4-нитробензальдегида по предыдущей методике. Выход 85 %; т. пл. выше 300° (из диметилформамида). УФ-спектр, $\lambda_{\text{макс}}$, нм: 212 ($\epsilon=44000 \text{ см}^{-1} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot \text{л}$), 300 ($\epsilon=48500 \text{ см}^{-1} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot \text{л}$).

Найдено, %: N 17,8. $\text{C}_{27}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{O}_3$. Вычислено, %: N 17,7.

Гидразоны-3, 11-диметил-1-фенил-4-кетопиридазино [3',4':4,5] пиримидо [1,6-а] бензимидазолов V, VI. Смесь 0,003 M соединения III ($\text{R}_1=\text{H}$, 4-Br; $\text{R}_2=\text{CH}_3$) и 0,0035 M соответствующего гидразина или 4-нитробензгидразина в 8 мл хлорбензола кипятили 3 ч. Образовавшийся осадок отфильтровывали и сушили.

С солями гидразинов, реакцию проводили аналогичным образом в *n*-бутаноле. Данные о полученных соединениях V ($\text{R}_1=\text{H}$, 4-Br; $\text{R}_2=\text{CH}_3$) и соединения VI ($\text{R}_1=\text{H}$; $\text{R}_2=\text{CH}_3$) приведены в табл. 3.

1. Мелентьева Г. А. Сульфамиламидные препараты пролонгированного действия.— В кн.: Фармацевтическая химия. М.: Мсдишпа, 1976, т. 1, с. 323—328.
2. Gregory H., Wiggins L. F. Some basis derivatives of 2-phenyl-6-methyl-3-pyridamino-*ne*.— J. Chem. Soc., 1949, p. 2546—2549.
3. Воловенко Ю. М., Перешивана Л. М., Бабичев Ф. С. Ацилирование 2-цианометилбензимидазола этиловым эфиром фенилгидразона пировиноградной кислоты.— Докл. АН УССР, 1979, Сер. Б, № 3, с. 195—197.
4. Бабичев Ф. С., Воловенко Ю. М. Синтез 2-амино-4-кетопирролов.— Укр. хим. журн., 1977, 43, № 7, с. 711—712.
5. Walter W., Schariman E., Rose H. On the structure of thioamide and their derivatives.— XXI. Temperature dependence in the NMR spectra of urea, thiourea and selenourea.— Tetrahedron, 1972, 28, N 12, p. 3233—3239.

Киевский государственный университет
им. Т. Г. Шевченко

Поступила 04.05.81
Вторично — 11.04.83

УДК 547.759.4

КОНДЕНСАЦИЯ *o*-БРОММЕТИЛБЕНЗОЙНОЙ КИСЛОТЫ С АМИНАМИ

В. А. Ковтуненко, А. К. Тылтин, Т. Т. Добренко, Ф. С. Бабичев

Особое место в химии изоиндола занимают изоиндолин-1-оны (фталимидины) (I), которые широко используются в качестве исходных веществ в синтезе более сложных структур [1, 2] и представляют интерес как биологически активные вещества [3]. Практическое применение нашел противовоспалительный препарат — «индопрофен» — α -[4'-(изоиндолин-1-он-2-ил)фенил]пропионовая кислота [3, 4].

Все известные методы получения фталимидинов можно разделить на четыре группы: восстановление фталимидов [5, 6]; карбонилирование азометинов [7, 8]; синтезы на основе *o*-фталевого альдегида [9]; аминирование *o*-галогенметилбензонитрилов [10]. Каждый из перечисленных методов не лишен недостатков, но для получения фталимидинов в лабораторных условиях определенные преимущества имеет последний способ. Ограничения этого метода связаны с трудностью *o*-галогенметилбензонитрилов.

