

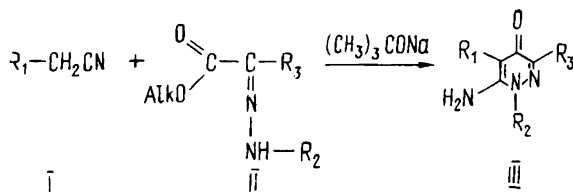
УДК 547.852

6-АМИНО-1-АРИЛ-ПИРИДАЗИНОНЫ-4 И ИХ ПРОИЗВОДНЫЕ

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

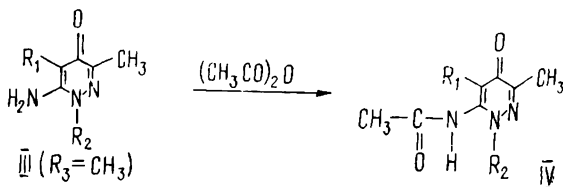
Известно, что производные аминопиридазинонов-3 проявляют высокую биологическую активность и применяются как гербициды [1]. В работе [2] был изучен синтез аминопиридазинонов взаимодействием фенилацетонитрила со сложными эфирами арилгидразонов α -кетокислот (II). В настоящей работе эта реакция распространена на различные арилацетонитрилы (I), исследованы свойства образующихся соединений.

Подобно фенилацетонитрилу реакции других арилацетонитрилов I с различными алкиловыми эфирами арилгидразонов α -кетокислот в присутствии трет-бутилата натрия приводят к 6-амино-пиридазинонам-4 (III) ($R_3 = \text{CN}$; CH_3) (табл. 1, 2). Вероятный механизм этой реакции рассмотрен в работе [2].



Введение в бензольное ядро фенилацетонитрилов различных заместителей (алкильные, алкоксильные группы, атомы галогенов), а также замена бензольного ядра на нафталиновое ($R_1 = \alpha$ -нафтил), не влияет на протекание реакции ацилирования ацетонитрилов I и последующую циклизацию с образованием пиридазинонового цикла. ИК-спектры соединений III характеризуются наличием полос поглощения первичной аминогруппы в области $3450-3300 \text{ см}^{-1}$; полосы поглощения сопряженной кетогруппы в области $1630-1620 \text{ см}^{-1}$. Сигнал протонов аминогруппы наблюдается в виде уширенного двухпротонного синглета в области 4,2—6,2 м. д.

При ацилировании амино-пиридазинонов III ($R_3 = \text{CH}_3$) уксусным ангидридом были выделены соответствующие ацетилпроизводные IV (табл. 3).



Соединения III ($R_3 = \text{CH}_3$) способны растворяться в кислой среде. Введение электроакцепторной цианогруппы в третье положение пиридазинонового цикла III ($R_3 = \text{CN}$) понижает основность аминогруппы, что препятствует их растворению в кислотах. При диазотировании 6-амино-3-метил-пиридазинонов (III, $R_3 = \text{CH}_3$) нитритом натрия в уксусной кислоте они легко превращаются в соединения V (табл. 4). В ИК-спек-

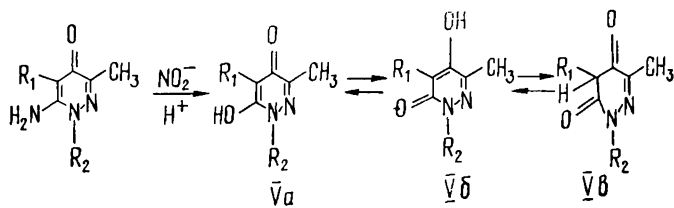
Таблица 1
6-Амино-1-арил-3-циано-пиридазины-4 (III, R₂ = CN)

R ₁	R ₂	T _{пл.} , °C (растворитель для перекристаллизации)	Брутто-формула	Найдено, %	Вычислено, %	Выход, %	λ _{макс.} , нм	ε · 10 ⁻⁴ , моль ⁻¹ × см ⁻¹ · л
C ₆ H ₅	β-нафтил	263 (бутанол)	C ₂₁ H ₁₄ N ₄ O	N 16,2	16,5	95	218 245	5,8 4,3
2, 3, 4-(OCH ₃) ₃ -C ₆ H ₂	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	212 (нонан)	C ₂₁ H ₂₀ N ₄ O ₄	N 14,7	14,3	78	205 241	4,6 3,1
3-Cl-C ₆ H ₄	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	263 (этанол)	C ₁₈ H ₁₃ ClN ₄ O	Cl 10,4	10,5	83	215 242	2,6 3,3
C ₆ H ₅	4-OC ₄ H ₉ -C ₆ H ₄	236 (этанол)	C ₁₉ H ₁₆ N ₄ O ₂	N 16,3	16,3	82	204 365	2,3 2,5
2-Cl-C ₆ H ₄	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	258 (этанол)	C ₁₈ H ₁₃ ClN ₄ O	N 16,3 Cl 10,6	16,6 10,5	62	206 240	4,1 3,8
2, 4-(CH ₃) ₂ -C ₆ H ₃	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	202 (<i>n</i> -пропанол)	C ₂₀ H ₁₈ N ₄ O	N 17,0	17,0	30	206 243 345	4,2 4,0
C ₆ H ₅	3-Br-C ₆ H ₄	263 (<i>n</i> -бутанол)	C ₁₇ H ₁₁ BrN ₄ O	N 15,5 Br 21,9	15,3 21,8	60	203 245	4,9 4,6
C ₆ H ₅	2-CH ₃ -C ₆ H ₄	244 (этанол)	C ₁₈ H ₁₄ N ₄ O	N 18,8	18,5	86	205 245	2,4 3,1
4-Br-C ₆ H ₄	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	158 (этанол)	C ₁₈ H ₁₄ BrN ₄ O	N 14,4 Br 20,6	14,7 21,0	84	242	3,1

Таблица 2
 6-Амино-1-арил-3-метил-пиридазины-4 (III, R₃ = CH₃)

R ₁	R ₂	T _{пл.} °С (растворитель для перекристаллизации)	Брутто-формула	Найдено, %	Вычислено, %	Выход, %	λ _{макс.} нм	ε · 10 ⁻⁴ , моль ⁻¹ × см ⁻¹ · л
α-нафтил	C ₆ H ₅	209 (ксилол)	C ₂₁ H ₁₇ N ₃ O	N 13,1	12,8	99	220	5,7
4-ОСН ₃ -С ₆ H ₄	C ₆ H ₅	198 (<i>n</i> -изопропил)	C ₁₈ H ₁₇ N ₃ O ₂	N 13,8	13,7	89	281	1,4
2-Cl-C ₆ H ₄	C ₆ H ₅	310 (этанол)	C ₁₇ H ₁₄ ClN ₃ O	N 13,7	13,5	88	213	2,3
C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	274 (изопропанол)	C ₁₇ H ₁₅ N ₃ O	Cl 11,4	11,4	63	246	1,8
4-Br-C ₆ H ₄	C ₆ H ₅	263 (ксилол)	C ₁₇ H ₁₄ BrN ₃ O	N 11,7	11,8	84	209	2,5
2, 3, 4-(ОСН ₃) ₃ -С ₆ H ₂	C ₆ H ₅	58 (нонан)	C ₂₀ H ₂₁ N ₃ O ₄	N 15,0	15,2	63	211	3,1
α-нафтил	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	108 (гептан)	C ₂₂ H ₁₉ N ₃ O	N 11,7	11,8	84	201	3,2
C ₆ H ₅	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	235 (толуол)	C ₁₈ H ₁₇ N ₃ O	Br 22,4	22,4	84	250	1,8
4-ОСН ₃ -С ₆ H ₄	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	219 (ксилол)	C ₁₉ H ₁₉ N ₃ O ₂	N 11,6	11,4	68	206	4,4
2-Cl-C ₆ H ₄	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	241 (бензол)	C ₁₈ H ₁₆ ClN ₃ O	N 12,0	12,3	79	221	3,3
α-нафтил	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	235 (<i>n</i> -бутанол)	C ₂₁ H ₁₆ N ₄ O ₃	N 14,4	14,5	93	208	2,7
C ₆ H ₅	3-CH ₃ -C ₆ H ₄	238 (бензол)	C ₁₈ H ₁₇ BrN ₃ O	N 14,4	14,5	93	245	1,9
C ₆ H ₅	4-Br-C ₆ H ₄	266 (пропанол)	C ₁₇ H ₁₄ BrN ₃ O	N 13,2	13,1	72	214	2,6
2-Cl-C ₆ H ₄	4-Br-C ₆ H ₄	210 (бензол)	C ₁₇ H ₁₃ BrClN ₃ O	N 12,8	12,9	72	246	1,9
α-нафтил	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	235 (<i>n</i> -бутанол)	C ₂₁ H ₁₆ N ₄ O ₃	N 12,8	12,9	72	210	2,7
C ₆ H ₅	3-CH ₃ -C ₆ H ₄	238 (бензол)	C ₁₈ H ₁₇ BrN ₃ O	Cl 11,0	10,9	91	220	4,4
C ₆ H ₅	4-Br-C ₆ H ₄	266 (пропанол)	C ₁₇ H ₁₄ BrN ₃ O	N 11,5	11,3	91	215	2,5
2-Cl-C ₆ H ₄	4-Br-C ₆ H ₄	210 (бензол)	C ₁₇ H ₁₃ BrClN ₃ O	N 14,6	14,4	98	280	1,2
				Br 22,3	22,4	91	201	2,9
							300	1,5
				N 10,9	10,8	65	208	2,2
							300	2,2

трах пиридазинонов V отсутствует полоса поглощения, соответствующая аминогруппе в области 3450—3300 см⁻¹.



Структура продуктов этой реакции может быть выражена несколькими таутомерными формами (Va, Vб, Vв). Однако они существуют только в виде кето-енолов (Va, Vб). Такой вывод сделан на основании данных работы [2].

Таблица 3
6-Ацетил-амино-3-метил-пиридазины-4 (IV)

R ₁	R ₂	T _{пл.} , °C (растворитель для перекристаллизации)	Брутто-формула	Найдено N, %	Вычислено N, %	Выход, %	λ _{макс.} , нм	ε · 10 ⁻⁴ , моль ⁻¹ · см ⁻¹ · л
2-Cl-C ₆ H ₄	C ₆ H ₅	302 (диглим)	C ₁₉ H ₁₆ ClN ₃ O ₂	11,8	11,9	93	205	3,5
4-OCH ₃ -C ₆ H ₄	C ₆ H ₅	276 (диглим)	C ₂₀ H ₁₇ N ₃ O ₃	12,4	12,1	86	205	3,1
							290	1,8
α-нафтил	C ₆ H ₅	360 (диглим)	C ₂₃ H ₁₉ N ₃ O ₂	11,8	11,4	95	222	3,8
							290	1,5
4-OCH ₃ -C ₆ H ₄	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	195 (ксилол)	C ₂₁ H ₂₁ N ₃ O ₃	11,7	12,1	80	201	3,6
							248	1,8
C ₆ H ₅	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	206 (диглим)	C ₂₀ H ₁₉ N ₃ O ₂	12,8	12,6	98	205	3,9
							290	2,2
α-нафтил	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	360 (этанол)	C ₂₄ H ₂₁ N ₃ O ₂	11,1	10,9	89	222	3,9
							290	1,6
2, 3, 4-(OCH ₃) ₃ -C ₆ H ₂	C ₆ H ₅	238 (ксилол)	C ₂₂ H ₂₃ N ₃ O ₆	10,0	9,9	87	208	3,8
							294	1,6

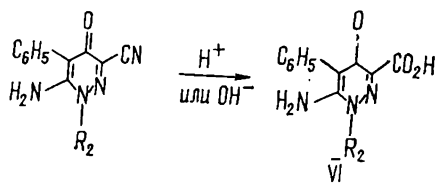
Таблица 4
1-Арил-6-гидрокси-3-метил-пиридазины-4 (V)

R ₁	R ₂	T _{пл.} , °C (растворитель для перекристаллизации)	Брутто-формула	Найдено N, %	Вычислено, %	Выход, %	λ _{макс.} , нм	ε · 10 ⁻⁴ , моль ⁻¹ · см ⁻¹ · л
4-OCH ₃ -C ₆ H ₄	C ₆ H ₅	235 (нитрометан)	C ₁₇ H ₁₆ N ₂ O ₃	9,3	9,1	56	207	3,2
α-нафтил	C ₆ H ₅	167 (изооктан)	C ₂₁ H ₁₇ N ₂ O ₃	8,7	8,5	93	220	3,6
4-Br-C ₆ H ₄	C ₆ H ₅	138 (изооктан)	C ₁₇ H ₁₃ BrN ₂ O ₂	7,9	7,8	80	206	2,6
4-OCH ₃ -C ₆ H ₄	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	208 (этанол)	C ₁₉ H ₁₈ N ₂ O ₃	8,9	8,7	88	204	3,7
C ₆ H ₅	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	203 (ксилол)	C ₁₈ H ₁₆ N ₂ O ₂	9,8	9,6	90	204	2,8
C ₆ H ₅	4-Br-C ₆ H ₄	201 (нитрометан)	C ₁₇ H ₁₃ BrN ₂ O ₂	7,9	7,8	80	202	3,9
α-нафтил	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	115 (изооктан)	C ₂₂ H ₁₉ N ₂ O ₂	8,4	8,2	91	220	3,1
2-Cl-C ₆ H ₄	C ₆ H ₅	301 (этанол)	C ₁₇ H ₁₃ ClN ₂ O ₂	9,1	8,9	95	204	2,8
				11,3*	11,3			
2-Cl-C ₆ H ₄	4-Br-C ₆ H ₅	198 (нитрометан)	C ₁₇ H ₁₂ BrClN ₂ O ₂	7,3	7,4	71	201	1,2
							238	1,2
							320	3,4

*Cl

Соединения III (R₃=CN), содержащие в третьем положении цианогруппу, при нагревании с растворами щелочей переходят в соответствующие кислоты. Устойчивость выделенных кислот несколько неожиданна, поскольку известно, что карбоксильная группа, находящаяся рядом с электроноакцепторным заместителем, легко элиминируется,

особенно в присутствии минеральных кислот. Соединения VI можно рассматривать как β -кетокислоты, которые легко разлагаются, особенно в среде минеральной кислоты [3]. Однако нагревание 6-амино-3-циано-пиридазинов-4 (III, $R_3 = \text{CN}$) в присутствии минеральной кислоты приводит к образованию тех же продуктов VI, что и в случае нагревания пиридазинов-4 (III, $R_3 = \text{CN}$) со щелочью (табл. 5).



В ИК-спектрах этих соединений наблюдаются полосы поглощения в области 3300 см^{-1} , соответствующие аминогруппе, в области 1620 и 1720 см^{-1} — кето- и карбоксильной группам. Полоса в области 2200 см^{-1} , соответствующая цианогруппе, отсутствует (в отличие от исходных соединений).

Т а б л и ц а 5

6-Амино-3-карбокси-5-фенил-пиридазины-4 (VI, $R_1 = \text{C}_6\text{H}_5$)

R_2	$T_{\text{пл.}}^{\circ}\text{C}$	Брутто-формула	Найдено, %	Вычислено, %	Выход, %	$\lambda_{\text{макс.}}^{\text{нм}}$	$\epsilon \cdot 10^{-4}$, моль $^{-1}$ л \times см $^{-1}$
2-Cl-C ₆ H ₄	265*	C ₁₇ H ₁₂ ClN ₃ O ₃	N 12,3 Cl 10,4	12,3 10,4	85	225	2,0
4-CH ₃ -C ₆ H ₄	259**	C ₁₈ H ₁₅ N ₃ O ₃	N 12,9	13,1	99	211 238	2,3 0,2
4-Br-C ₆ H ₄	274*	C ₁₇ H ₁₂ BrN ₃ O ₃	N 11,0 Br 21,0	10,9 20,7	86	205 245	2,5 2,0
3-Br-C ₆ H ₄	270*	C ₁₇ H ₁₂ BrN ₃ O ₃	N 10,9 Br 20,8	10,9 20,7	71	205 226	2,4 2,3

Пр и м е ч а н и е. Все приведенные вещества при плавлении разлагаются; * перекристаллизовано из нитрометана; ** из этанола.

ИК-спектры рассматриваемых соединений в таблетках KBr получены на спектрофотометре UR-20. Спектры ПМР получены на приборе ZKR-60, а УФ-спектры на приборе «Specord UV-VIS».

6-Амино-1-арил-3-метил-пиридазины-4. Смесь 0,05 М арилкетонитрила I, 0,055 М соответствующего эфира арилгидразона пировиноградной кислоты II и 0,15 М трет-бутилата натрия в 50 мл пиридина кипятили 2,5 ч. Удаляли пиридин в вакууме при нагревании, а остаток переносили в 450 мл воды. Затем к охлажденной смеси добавляли при перемешивании 20 мл 50 %-ного раствора уксусной кислоты. После кратковременного отстаивания отфильтровывали выпавший осадок, тщательно промывали холодной водой с небольшим количеством спирта.

6-Амино-1-арил-3-циано-пиридазины-4. Получены из соответствующего арилкетонитрила и этилового эфира арилгидразона цианглюксалевоы кислоты по методике, аналогичной методике получения 6-амино-1-арил-3-метил-пиридазинов-4.

6-Ацетил-амино-3-метил-пиридазины-4. Раствор 0,002 М 6-амино-пиридазинопа-4 в 1 мл уксусного ангидрида кипятили 30—40 мин. Осажденную смесь выливали в холодную воду и добавляли при перемешивании избыток аммиака. Осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили.

1-Арил-6-гидрокси-3-метил-пиридазины-4. 0,003 М вещества III ($R_3 = \text{CH}_3$) растворяли в 5 мл уксусной кислоты, охлаждали до $(5-0)^{\circ}$ и к раствору добавляли 0,006 М нитрита натрия. Реакционный сосуд плотно закрывали и оставляли при комнатной температуре на 20 ч. Затем содержимое сосуда обрабатывали 60 мл воды. Осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили.

6-Амино-3-карбокси-5-фенил-пиридазины-4. 0,003 М вещества III ($R_3 = \text{CN}$) помещали в раствор 9 мл воды, 2 мл *n*-пропанола и 0,56 г гидроксида калия и затем полученную суспензию кипятили 4 ч. Раствор охлаждали и нейтрализовали уксусной кислотой. Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили.

0,003 М вещества III ($R_3 = \text{CN}$) кипятили в 10 мл соляной кислоты 4 ч. Образовавшийся раствор охлаждали, выпавшие кристаллы отфильтровывали и промывали водой.

1. Пат. 1.221.842 (ФРГ). Pyridazone derivatives as herbicide / F. Reicheneder, K. Durry, A. Fischer.— Оpubл. 28.07.66.
2. Бабичев Ф. С., Перешивана Л. М., Воловенко Ю. М. Синтез 5-фенил-6-аминопіридазіонів-4.— Допов. АН УРСР. Сер. Б, 1978, № 1, с. 30—32.
3. Гетероциклические соединения / Под ред. Р. Эльдерфильда.— М.: Изд-во иностр. лит., 1955.— Т. 4. 442 с.

Киевский государственный университет
им. Т. Г. Шевченко

Поступила 01.07.81
Вторично — 11.04.83

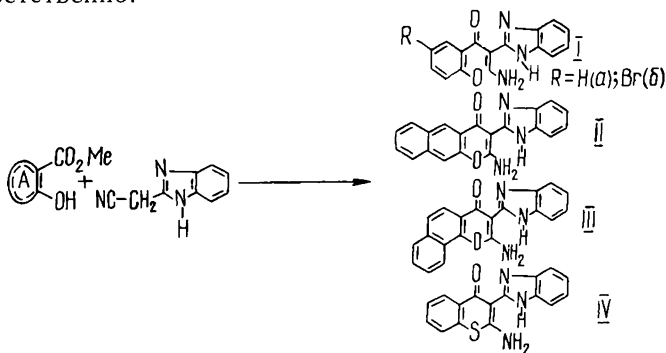
УДК 547.816:542.951

КОНДЕНСИРОВАННЫЕ 2-АМИНО-3-(БЕНЗИМИДАЗОЛ-2-ИЛ) АРЕНО[*b*]ПИРОНЫ

В. А. Литенко, Ю. М. Воловенко, Ф. С. Бабичев

Ранее был предложен удобный способ синтеза 4Н-2-аминоарено[*b*]пиран-4-онов [1], содержащих в 3-м положении арильный радикал. Эти соединения рассматриваются как интермедиаты в синтезе высокоактивных 4-оксикумаринов и конденсированных пиранов — потенциальных антиаллергических и противобактериальных средств [2]. Введение в 3-е положение 2-аминоарено[*b*]пирановой системы азагетероциклической группировки может представить интерес для поиска новых фармацевтических препаратов и синтеза гетероциклических полиядерных систем.

Мы изучили возможность синтеза 4Н-2-амино-3-(бензимидазол-2-ил)арено[*b*]пиран-4-онов. 2-Цианометилбензимидазол в условиях, описанных в работе [1], реагирует с метиловыми эфирами салициловой, 1-окси-2-нафтойной, 3-окси-2-нафтойной и тиасалициловой кислот, образуя с хорошими выходами 4Н-2-амино-3-(бензимидазол-2-ил)арено[*b*]пиран-4-оны (I, II, III) и 2-амино-3-(бензимидазол-2-ил)-1-тиахромоном (IV), соответственно:



В ИК-спектрах полученных соединений отсутствует полоса поглощения цианогруппы. Первичная аминогруппа образует внутримолекулярную водородную связь, что приводит к появлению в ИК-спектрах широкой интенсивной полосы поглощения в области 3450—3200 см⁻¹. Пирановый карбонил поглощает при 1640—1620 см⁻¹. В УФ-спектрах наиболее характерными являются максимумы поглощения 310 нм ($\epsilon = 20000$), 340 нм ($\epsilon = 17000$).

3-Бензимидазолилзамещенные 2-аминоарено[*b*]пироны отличаются по химическим свойствам от изученных ранее [1] 3-арил-замещенных аналогов. В частности, соединения I—IV при обработке водно-спиртовым раствором соляной кислоты (кипячение в течение 6 ч) не изменяются, тогда как 2-амино-3-ариларено[*b*]пироны подвергаются гидролизу в тех же условиях. При действии ацилирующих агентов, таких как ангидриды и галогенангидриды карбоновых кислот, на соединения II—IV образуются производные новых полиядерных гетероциклических