

Смешанные диамиды имидазол-4,5-дикарбоновой кислоты (IV). Смесь (0,002 моля) соединения Iд или Iг, 1 мл соответствующего амина и 50 мл безводного хлористого метилена перемешивали до образования раствора (30—35 мин). Раствор фильтровали, растворитель упаривали досуха, остаток очищали перекристаллизацией из бензола.

1. *Виноградова Н. Б., Хромов-Борисов Н. В.* Производные дикарбоновых кислот имидазола. I. Алкилированные амиды имидазол-4,5-дикарбоновой кислоты.— Журн. общ. химии, 1961, 31, вып. 5, с. 1466—1476.
2. *Baxter R., Spring F.* The application of the Hofmann reaction to the synthesis of heterocyclic compounds. Part 2. Synthesis of xanthine from gluoxaline-4,5-dicarboxamide and 9-methylxanthine from 1-methylglyoxaline-4,5-dicarboxamide.— J. Chem. Soc., 1945, N 1, p. 232—234.
3. *Iones R.* Studies on imidazoles. 4. Synthesis of 4,5-imidazoledicarboxylates.— J. Amer. Chem. Soc., 1952, 74, N 2, p. 1085—1086.
4. *Sakamoto Masanori, Tomimatsu Yoshio.* Реакции сопряженных систем, содержащих азот. VIII. Строение продукта реакции диметилового эфира имидазол-4,5-дикарбоновой кислоты с анетолом.— J. Pharm. Soc. Jap., 1973, 93, N 7, p. 893—895.
5. *Imidazol-4,5-dicarbosaurederivate; langkettige- n-alkylester* / S. Hoffmann, H. Schuberth, R. Hofbach, H. Meichsner.— Z. Chem., 1975, 15, N 9, p. 349—351.
6. *Takahashi Kazuyuki, Iguma Nariahi, Kato Nabuhiro.* Циклическая димеризация карбоновых кислот имидазола и реакция расщепления димера.— J. Chem. Soc. Jap., Chem. and Ind. Chem., 1975, N 2, p. 2244—2245.
7. *Staab H.* Neuere Methoden der präparativen organischen Chemie.— Angew Chem., 1962, 74, N 12, S. 407—423.

Физико-химический институт АН УССР,
Одесса

Поступила 18.01.83

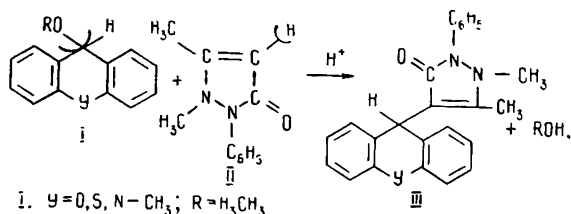
УДК 547.77:815.1:818.6:835.2

СИНТЕЗ 4-ГЕТЕРИЛПРОИЗВОДНЫХ АНТИПИРИНА

Г. Е. Иванов, Г. В. Павлюк, А. В. Туров

Производные антипирина широко применяются не только в медицине [1, 2], но и в качестве реактивов в аналитической химии [3]. Синтез и исследование новых производных антипирина представляют значительный научный интерес. Мы исследовали условия получения N, S, O-гетероциклических производных антипирина с целью последующего изучения возможности применения их вместо гидролов в реакциях гетерилирования для предотвращения реакции диспропорционирования [4—6]. Нас интересовало также влияние природы гетероатома во вводимой гетерильной группе на фармакологические свойства N, S, O-гетерилпроизводных антипирина.

Ранее нами [7] изучена реакция конденсации 1-фенил-3-метилпирозолона-5 с N, S, O-гетероциклическими аналогами дифенилкарбинола (I). Было показано, что конденсация протекает с участием подвижного атома водорода в положении 4 пирозолонового кольца (II) в кислой и нейтральной средах. Эту реакцию использовали также для получения 4-гетерилпроизводных антипирина (III). Водород в положении 4 молекулы антипирина замещался на дифенилметильный катион (IV) и его O, S, N—CH₃ гетероциклические аналоги — катионы ксантилия, тиоксантилия и N-метилакридидия (V). Конденсация в общем виде может быть представлена схемой



Реакция конденсации гидролов (I) с антипирином (II) протекает значительно труднее по сравнению с 1-фенил-3-метилпиразолоном-5. Она осуществляется только в кислой среде; pH среды, при котором протекает реакция, определяется основностью оксисоединения. Увеличение основности гидролов (I) в ряду $O < S < N - CH_3$ [8] облегчает реакцию конденсации.

Особый интерес представляет взаимодействие антипирина с ксантгидролом и 10-метил-9-метокси-9,10-дигидроакридином (из-за малой устойчивости гидрола использовали его метиловый эфир). Реакция сопровождается образованием весьма устойчивых комплексов с переносом заряда красного цвета. Это явление может быть использовано в качестве цветной реакции для обнаружения антипирина в лекарственных смесях. Для амидопирина и анальгина, не имеющих подвижного водорода в положении 4, описанная цветная реакция не характерна.

Вторичные ароматические спирты (I) при действии следов протонных кислот диспропорционируют [4—6] на метановые и карбонильные производные. Для предотвращения нежелательного процесса дисмутации необходимо гидрол добавлять к кислому раствору антипирина.

Структуры 4-гетерилпроизводных антипирина (III) идентифицировали методами ИК- и ПМР-спектроскопии. В ИК-спектрах производных III характеристическая полоса карбонильной группы находится в области 1670 см^{-1} , как и в самом антипирине [9]. В ПМР-спектрах продуктов III сигналы ароматических протонов поглощают при 7—7,5 м. д., метинового протона 9-H — 4,90—5,33 м. д.; 4- CH_3 группы антипирина — 3,02—3,16 м. д., а сигнал группы 3- CH_3 антипиринового ядра — при 2,08 м. д. Интересно, что химический сдвиг последней группы у всех изученных соединений совпадает, однако отличается от химического сдвига самого антипирина (3,03 м. д.). Интегральная интенсивность сигналов соответствует формулам продуктов III.

В образующихся производных антипирина III 9C—4'C σ -связи весьма лабильны. Гетеролитический разрыв связи с образованием катионов IV—V наблюдается визуально уже при плавлении веществ (термохромия). Образующиеся катионы идентифицировали УФ-спектроскопией комплексов расплавов с *n*-диметиламиностирилпроизводными хинолина и акридина [7]. Из-за лабильности связей производные антипирина III очень реакционноспособны и могут применяться в синтезах как промежуточные соединения для введения катионов IV—V.

4'-(9-Ксантил)-антипирин. 4,2 г антипирина растворяли в 10 мл ледяной уксусной кислоты, добавляли 4 г ксантгидрола в 10 мл ледяной уксусной кислоты и смесь перемешивали 1 ч. Выделившийся осадок отфильтровывали, высушивали. Выход 4,5 г (56 %).

К маточному раствору добавляли 2 %-ный раствор щелочи до щелочной реакции среды. Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали водой, высушивали. Выход 3 г (37 %). Общий выход 7,5 г (93 %). Белые пластинки, т. пл. 168—169° из этанола.

Найдено, %: C 78,29; H 5,40; N 7,48. $C_{24}H_{20}N_2O_2$. Вычислено, %: C 78,26; H 5,43; N 7,60.

4'-(9-Тиоксантил)-антипирин. 1 г антипирина растворяли в 3 мл ледяной уксусной кислоты и постепенно при перемешивании добавляли 1,07 г тиоксантгидрола в 5 мл этанола. Смесь дополнительно перемешивали 30 мин, а затем прибавляли 2 %-ный раствор щелочи до щелочной реакции среды. Осадок отфильтровывали, промывали водой, высушивали. Выход 2 г (95 %). Белые кристаллы, т. пл. 173—174° из этанола.

Найдено, %: C 75,04; H 5,18; N 7,19. $C_{24}H_{20}N_2OS$. Вычислено, %: C 75,00; H 5,21; N 7,29.

4'-(N-Метил-9,10-дигидроакриданил)-антипирин. К смеси 2 г антипирина и 1,3 г 10-метил-9-метокси-9,10-дигидроакридина в 15 мл этанола добавляли одну каплю уксусной кислоты и перемешивали 15 мин. Выпавший осадок отфильтровывали, сушили. Выход 1,87 г (72 %). Белые кристаллы, т. пл. 208—210° из этанола.

Найдено, %: C 78,71; H 6,06; N 10,91. $C_{25}H_{23}N_3O$. Вычислено, %: C 78,74; H 6,04; N 11,02.

4-Дифенилметилантипирин. 1 г антипирина растворяли в 2 мл ледяной уксусной кислоты, добавляли 1 мл концентрированной серной кислоты и 1 г бензгидрола в 2 мл уксусной кислоты. Смесь нагревали на водяной бане 2 ч. К охлажденной смеси прибавляли 2 %-ный раствор щелочи до щелочной реакции среды. Осадок отфильтровывали,

промывали водой, высушивали. Выход 1,8 г (90 %). Перекристаллизовывали из смеси гексана и бензола. Белые кристаллы, т. пл. 144—145°.

Найдено, %: С 81,31; Н 6,19; N 7,81. $C_{24}H_{22}N_2O$. Вычислено, %: С 81,38; Н 6,21; N 7,90.

Качественная цветная реакция на антипирин. В пробирку наливали 0,5 мл 0,1 %-ного раствора антипирин в уксусной кислоте и прикапывали несколько капель 0,1 %-ного раствора 10-метил-9-метокси-9,10-дигидроакридина в этаноле, ацетоне. Наблюдалось интенсивное окрашивание раствора в красный цвет.

Спектры ПМР снимали на спектрометре ZKR-60 с рабочей частотой 60 мГц в растворе ДМСО—D₆. Внутренний стандарт — ТМС.

1. *Лекарственные препараты, разрешенные к применению в СССР.*— М.: Медицина, 1979.— 352 с.
2. *Синтез ацилпроизводных пиразолона — индукторов образования антивирусных ингибиторов* / А. С. Саратиков, Е. В. Шмидт, В. Е. Яворовская, М. А. Лутцева, Т. П. Прищепа.— Хим.-фармац. журн., 1978, 12, № 8, с. 58—63.
3. *Акимов В. К., Бусев А. М.* Применение антипирин и некоторых его производных в аналитической химии.— Журн. аналит. химии, 1971, 26, № 5, с. 964—967.
4. *Иванов Г. Е., Измаильский В. А.* К вопросу о получении и свойствах тиоксангидрола.— Журн. орган. химии, 1967, 3, № 6, с. 1142—1143.
5. *Иванов Г. Е., Каминский Б. Т.* Восстановление ониеых солей диарилкарбинолами и их эфирами.— Укр. хим. журн., 1979, 45, № 2, с. 1213—1214.
6. *Исследование реакции диспропорционирования вторичных ароматических спиртов методом ПМР* / Г. Е. Иванов, А. В. Туров, Г. В. Павлюк, А. Н. Максимчук, М. Ю. Корнилов.— Там же, 1983, 49, № 2, с. 190—192.
7. *Иванов Г. Е.* Два вида комплексов гетероониевых солей с аминами.— Химия гетероцикл. соединений, 1973, № 5, с. 663—667.
8. *Иванов Г. Е., Измаильский В. А.* Превращение 9-окси-10-метил-9,10-дигидроакридина в бис-эфир.— Там же, 1970, № 8, с. 1119—1121.
9. *Бусев А. И., Зайцев Б. Е., Акимов В. К.* О строении перхлората антипирин.— Журн. общ. химии, 1968, 38, № 3, с. 534.

Житомирский
сельскохозяйственный институт

Поступила 22.12.82

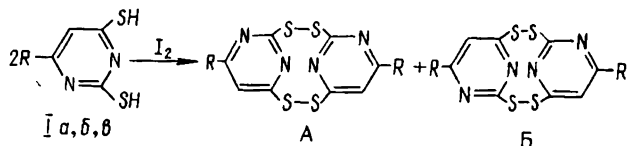
УДК 547.854.83'859'897.07:543.422.4'51

ПИРИМИДИНОТИАЦИКЛОФАНЫ

В. М. Черкасов, Т. А. Дашевская

Макроциклы, содержащие фрагмент пириимидина, мало изучены. Лишь несколько работ посвящено макроциклам пириимидинового ряда (например, [1, 2]) и ни одной — тиацicloфанами.

В сообщении [3] была показана возможность получения метатиацicloфанов пириимидинового ряда при окислении 2,4-димеркаптопириимидинов иодом. При окислении 2,4-димеркаптопириимидинов Ia—в иодом нами были получены тиацicloфаны IIa—в, которые вследствие близкой реакционной способности меркаптогрупп в положениях 2 и 4 исходных меркаптопириимидинов являются, очевидно, смесью двух изомеров — 1,2,9,10-тетратиа-4,8,14,16-тетрааза[2,2]-метатиацicloфана (А), 1,2,9,10-тетратиа-4,8,12,16-тетрааза[2,2]-метатиацicloфана (Б) и, соответственно, их 5,13-диметил- и дифенилзамещенных:



I, II—R = H (a); CH₃ (б); C₆H₅ (в).

Из 4,6-димеркаптопириимидина был синтезирован 1,2,9,10-тетратиа-4,6,12,14-тетрааза-[2,2]-метатиацicloфан (IIг) со структурой, которая исключает возможность образования изомеров: