

570



На правах рукописи

ПАНФИЛОВ Сергей Таврионович

**СИНТЕЗ И СВОЙСТВА
6-АРИЛ-4,5-ДИГИДРОПИРИДАЗИН-3(2H)-ОНОВ
И 6-АРИЛПИРИДАЗИН-3(2H)-ОНОВ**

02.00.03 – Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

30 АПР 2009

Ярославль - 2009

Работа выполнена на кафедре органической химии Государственного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Ярославский государственный технический университет»

Научный руководитель:
доктор химических наук,
профессор

Кофанов Евгений Романович

Официальные оппоненты:

доктор химических наук,
профессор
Московского государственного
текстильного университета
им. А. Н. Косыгина

Кобраков Константин Иванович

доктор химических наук,
Ярославский государственный
технический университет

Тарасов Алексей Валерьевич

Ведущая организация:

**Институт
элементоорганических соединений
им. А.Н. Несмеянова РАН**

Защита диссертации состоится 21 мая 2009 г. в 11 часов на заседании диссертационного совета Д 212.308.01 при ГОУВПО «Ярославский государственный технический университет» по адресу: 150023, г. Ярославль, Московский пр., 88.

С диссертацией и авторефератом можно ознакомиться в научной библиотеке ГОУВПО «Ярославский государственный технический университет».

Автореферат разослан «20» апреля 2009 г.

Учёный секретарь
диссертационного совета,
доктор химических наук



Ильин А. А.

Актуальность темы. Производные пиридазин-3(2*H*)-онов нашли широкое применение в качестве биологически активных веществ. Их используют в качестве гербицидов, например, пиридат и пиридафол, регуляторов роста растений, например, малеингидразид, а также в качестве лекарственных препаратов различного спектра действия. Примером подобных соединений могут служить регуляторы деятельности сердечно-сосудистой системы апресин, сидмакс, ветмедин, антибактериальные препараты нифупразин, сульфапиридазин, фтазин, салозапиридазин и другие. Также на данный момент известны лекарственные субстанции на основе пиридазин-3(2*H*)-онов, находящиеся на различных стадиях клинических и доклинических испытаний и обладающие различной фармакологической активностью: противовирусной, кардиотонической, седативной, антибактериальной, анальгетической. Поэтому получение новых экспериментальных данных в области синтеза пиридазин-3(2*H*)-онов и применение этих знаний в химии других азотсодержащих гетероциклических соединений является важной и актуальной задачей.

Исследования, проведённые в рамках настоящей диссертационной работы, выполнены в соответствии с тематическими планами НИР ГОУВПО «Ярославский государственный технический университет», проводимых по заданию Федерального агентства по образованию РФ по темам: «Теоретическое исследование закономерностей, кинетики и механизма синтеза полифункциональных органических соединений многоцелевого назначения» на 2006-2007 гг. (№ 0120.0 604209) и «Разработка методов синтеза ароматических, карбо- и гетероциклических полифункциональных органических соединений для получения композиционных материалов с использованием нанотехнологий» 2007-2008 гг. (№ 0120.0 852836).

Цель работы. Разработка методов синтеза новых функциональных производных 6-арилпиридазин-3(2*H*)-онов и создание более эффективных методов синтеза уже известных классов производных этого ряда.

Синтез новых соединений ряда 3-(6-аминопиридазин-3-ил)бензолсульфонамидов и 6-арил[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазина модифи-

кацией полученных функциональных производных 6-арилпиридазин-3(2*H*)-онов.

Для достижения поставленной цели решались следующие задачи:

Исследовать закономерности функционализации производных пиридазин-3(2*H*)-она на основе 4-оксо-4-арилбутановых и 4-оксо-4-арилбут-2-еновых кислот.

Получить данные о механизме дегидрирования 4,5-дигидропиридазин-3(2*H*)-онов в пиридазин-3(2*H*)-оны.

Исследовать границы применения классических методов нитрования, сульфохлорирования и окисления 6-арилпиридазин-3(2*H*)-онов и его прекурсоров.

Научная новизна. Исследовано взаимодействие 6-арил-4,5-дигидропиридазин-3(2*H*)-онов с хлорсульфоновой кислотой. Впервые показано, что последняя дегидрирует гетероциклический фрагмент до пиридазин-3(2*H*)-онов. Предложен вероятный механизм данной реакции.

В результате исследования окисления 6-(4-метилфенил)пиридазин-3(2*H*)-она и его прекурсоров разработан новый способ получения 4-(6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)бензойной кислоты, а также её аналога – ранее неописанной 4-(4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагидро-1-фталазинил)бензойной кислоты, включающий стадию жидкофазного окисления соответствующих кетокислот.

На основе исследования закономерностей нитрования 6-арил-4,5-дигидропиридазин-3(2*H*)-онов и 6-арилпиридазин-3(2*H*)-онов разработан новый эффективный метод синтеза аминов ряда 6-(3-аминоарил)-4,5-дигидропиридазин-3(2*H*)-онов и 6-(3-аминоарил)пиридазин-3(2*H*)-онов.

Показано, что в зависимости от структуры 4-аминозамещённые 6-арил-4,5-дигидропиридазин-3(2*H*)-оны могут превращаться как в 4-амино-6-арилпиридазин-3(2*H*)-оны, так и в незамещённые 6-арилпиридазин-3(2*H*)-оны.

Разработан универсальный метод синтеза N-замещённых 6-арилпиридазин-3(2H)-онов арилированием и алкилированием агентами различной природы и активности.

В результате исследования возможных путей синтеза новых соединений ряда 3-(6-аминопиридазин-3-ил)бензолсульфонамидов и аминов и диаминов ряда 6-арил[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазина на основе 6-арилпиридазин-3(2H)-онов был разработан эффективный путь создания указанных соединений.

Впервые синтезированы и идентифицированы более 100 новых соединений ряда 6-арил-4,5-дигидропиридазин-3(2H)-она, 6-арилпиридазин-3(2H)-она, 3-(6-аминопиридазин-3-ил)бензолсульфонамида и 6-арил[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазина.

Практическая значимость. Разработаны новые пути синтеза как ранее описанных, так и новых сульфохлоридов, аминов, карбоновых кислот, содержащих пиридазиновый фрагмент, на основе синтетически доступных 4-оксо-4-арилбутановых и 4-оксо-4-арилбутеновых кислот. Определены условия создания комбинаторных библиотек 6-арилпиридазин-3(2H)-онов на основе реакций N-алкилирования, ацилирования, сульфохлорирования. Синтезированы аналоги известных лекарственных препаратов, перспективные билдинг-блоки для синтеза новых биологически активных соединений.

Апробация работы. Основные результаты работы докладывались на III международной конференции «Химия и биологическая активность азотсодержащих гетероциклов» (г. Черноголовка, 2006 г.); X молодежной конференции по органической химии (г. Уфа, 2007 г.); международной конференции по органической химии «Химия соединений с кратными углерод-углеродными связями» (г. Санкт-Петербург, 2008 г.).

Публикации. По теме работы опубликовано 6 статей в российских журналах, включённых в список ВАК, и 4 тезисов докладов конференций различных уровней.

Личный вклад автора заключается в постановке задач, разработке плана экспериментов, личном выполнении экспериментов, анализе и обобщении результатов, разработке представлений о механизме реакции, изложенном в работе, формулировании выводов.

Положения, выносимые на защиту. Методы синтеза сульфохлоридов, сульфамидов, аминов, амидов, карбоновых кислот, содержащих пиридазиновый фрагмент, введением функциональных групп как на стадиях формирования скелета молекулы, так и функционализацией целевых пиридазинов и пиридазин-3(2*H*)-онов.

Закономерности процессов, применяемых для получения целевых продуктов: взаимодействие с хлорсульфоновой кислотой, нитрование, окисление, восстановление.

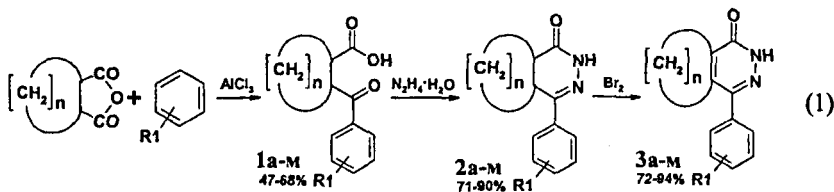
Структура работы. Диссертация состоит из введения, литературного обзора, химической и экспериментальной частей, выводов, списка использованной литературы. Работа изложена на 113 страницах, включает 21 таблицу, 1 рисунок. Список литературы включает 123 источника.

Во введении определены актуальность работы, её цель, научная новизна и практическая значимость исследований, приведены основные положения, выносимые на защиту. Первая глава диссертации содержит обзор литературы по созданию систем 4,5-дигидропиридазин-3(2*H*)-она и пиридазин-3(2*H*)-она, их взаимодействию с различного рода реагентами, а также превращению 4,5-дигидропиридазин-3(2*H*)-онов в пиридазин-3(2*H*)-оны. Во второй главе приводится обсуждение собственных результатов, идентификация ключевых соединений и выводы. В третьей главе содержатся характеристики исходных соединений, методики экспериментов и анализов.

Основное содержание работы

1. Синтез 6-арил-4,5-дигидропиридазин-3(2*H*)-онов и 6-арилпиридазин-3(2*H*)-онов на основе ангидридов янтарной и циклогексан-*цис*-1,2-дикарбоновой кислот

Один из широко используемых путей синтеза пиридазин-3(2*H*)-онов основан на 4-оксо-4-арилбутановых кислотах. Для дальнейших исследований нами на основе ангидридов янтарной и циклогексан-*цис*-1,2-дикарбоновой кислот был синтезирован ряд оксокислот **1а-м**. Их взаимодействие с гидразином, дегидрирование полученных дигидропроизводных **2а-м** бромом в уксусной кислоте позволило нам синтезировать ряд 6-арил-4,5-дигидропиридазин-3(2*H*)-онов **2а-м** и 6-арилпиридазин-3(2*H*)-онов **3а-м** (схема 1). Суммарный выход полученных соединений на исходный ангидрид составил 29-48 %.



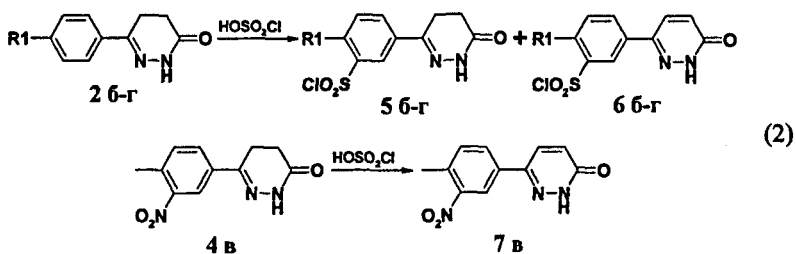
Здесь и далее буквенное обозначение соответствует заместителям R1 и n:

а: R1=H, n=0	д: R1=2,5-диметил, n=0	и: R1=4-CH ₃ , n=4
б: R1=4-CH ₃ O, n=0	е: R1=4-C ₂ H ₅ , n=0	к: R1=4-Cl, n=4
в: R1=4-CH ₃ , n=0	ж: R1=H, n=4	л: R1=2,5-диметил, n=4
г: R1=4-Cl, n=0	з: R1=4-CH ₃ O, n=4	м: R1=4-C ₂ H ₅ , n=4

2. Взаимодействие 6-арил-4,5-дигидропиридазин-3(2*H*)-онов и 6-арилпиридазин-3(2*H*)-онов с хлорсульфоновой кислотой

С целью введения сульфогруппы в структуру 6-арилпиридазин-3(2*H*)-она было исследовано взаимодействие с хлорсульфоновой кислотой оксокислот **1**, дигидропиридазинов **2** и пиридазинов **3**. Взаимодействие оксокислот **1** с хлорсульфоновой кислотой приводит к их разложению. Поведение

4,5-дигидропиридазин-3(2*H*)-онов в среде хлорсульфоновой кислоты не нашло отражения в литературе. Нами было впервые показано, что хлорсульфоновая кислота выступает в качестве дегидрирующего агента. При действии последней на 6-арил-4,5-дигидропиридазин-3(2*H*)-оны **2б-г** в зависимости от условий протекает как сульфохлорирование ароматического фрагмента, так и дегидрирование гетероциклического (схема 2). Также в реакцию было введено соединение **4в**, синтез которого описан в части 4.1.



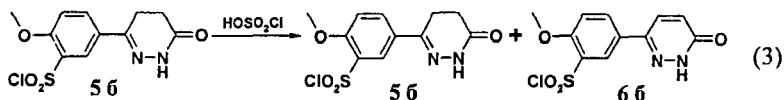
Эксперимент проводили в избытке хлорсульфоновой кислоты (~10-кратный мольный избыток) при температурах от 25 °С до температуры кипения (151 °С) и времени от 2 до 48 ч.

В результате проведённых экспериментов было установлено, что дегидрирование дигидропиридазинов **2б-г** под действием хлорсульфоновой кислоты начинает протекать при температуре 40 °С. Используя эти данные, нам удалось синтезировать чистый сульфохлорид **5б** при комнатной температуре. Таким образом, сульфохлорирование 6-арил-4,5-дигидропиридазин-3(2*H*)-онов без дегидрирования возможно лишь в тех случаях, когда в арильном фрагменте присутствует группа, проявляющая сильно донорный эффект и позволяющая проходить сульфированию ниже температуры дегидрирования.

Дальнейшее повышение температуры реакции не позволяет получать сульфохлориды **6б-г** в чистом виде. Во всех случаях, кроме **4в**, образуется смесь продуктов **5** и **6**. Дегидрирование **4в** протекает селективно при действии хлорсульфоновой кислоты при 40 °С.

Для объяснения частичного дегидрирования субстратов нами был предложен вероятный механизм реакции. При описании происходящих процессов мы отталкивались от следующих экспериментальных данных:

- 1) Полное превращение 4,5-дигидропиридазин-3(2*H*)-онов в пиридазин-3(2*H*)-оны не происходит при увеличении количества хлорсульфоновой кислоты, а также при повышении температуры реакции.
- 2) Превращение сульфохлорида **5б** в **6б** в хлорсульфоновой кислоте происходит также не до конца:

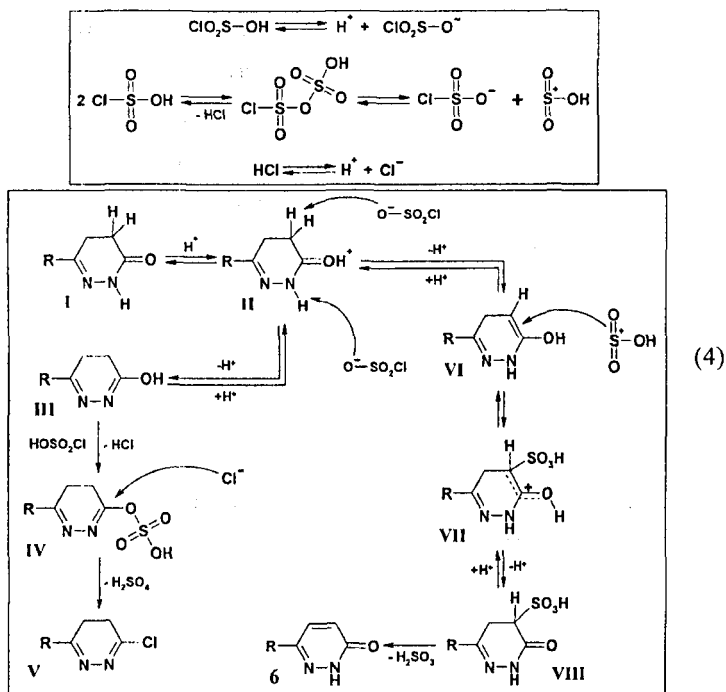


- 3) Полное превращение 4,5-дигидропиридазин-3(2*H*)-онов в пиридазин-3(2*H*)-оны не происходит даже при добавлении брома, используемого нами при дегидрировании **2** в **3** (см. раздел 1), к реакционной смеси в хлорсульфоновой кислоте.

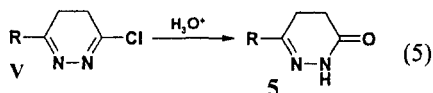
Основываясь на литературных и экспериментальных данных, нами были сделаны следующие предположения о механизме этого процесса:

- 1) В реакционной смеси содержится два интермедиата, которые при выделении в воду дают соответственно 4,5-дигидропиридазин-3(2*H*)-он и пиридазин-3(2*H*)-он.
- 2) Интермедиаты не могут превращаться друг в друга.
- 3) Превращение 4,5-дигидропиридазин-3(2*H*)-онов в пиридазин-3(2*H*)-оны и сульфохлорирование ароматического кольца являются параллельными реакциями и проходят независимо друг от друга.

Изображённый на схеме 4 механизм описывает процессы, которые могут протекать в среде хлорсульфоновой кислоты. Самопроизвольное элиминирование сернистой кислоты с образованием продукта **6** происходит в реакционной массе.



При выделении образовавшейся смеси в лёд происходит кислотный гидролиз неустойчивого интермедиата V до дигидропиридазиона 5:



Предложенный нами механизм не только объясняет образование двух сульфохлоридов при взаимодействии 4,5-дигидропиридазин-3(2H)-онов с хлорсульфоновой кислотой, но и объясняет, почему добавление брома к реакционной смеси не способствует протеканию дегидрирования до конца.

Сульфохлорирование пиридазинов 36-г проводилось аналогично сульфохлорированию дигидропиридазинов 26-г при температурах, указанных в таблице 1.

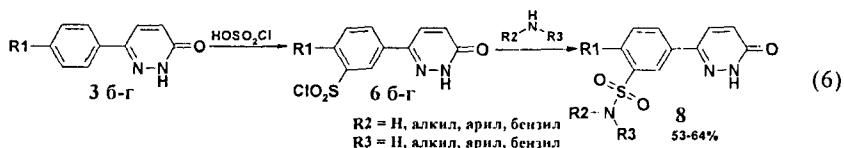


Таблица 1 – Сульфохлорирование 6-арилпиридазин-3(2H)-онов 3 б-г

№ субстрата	R1	Температура реакции, °С	Выход 6, %
3 б	CH ₃ O	60	86
3 в	CH ₃	80	95
3 г	Cl	140	75

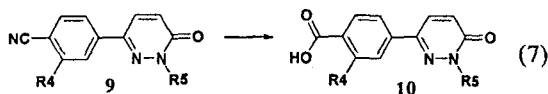
Было показано, что взаимодействие субстрата 3а с хлорсульфоновой кислотой при 80 °С приводит к смеси изомерных сульфохлоридов. Этот факт говорит о том, что в реакции сульфирования гетероциклический заместитель имеет слабое ориентирующее влияние. Использование субстратов, в которых есть заместитель в *para*-положении к гетероциклу, открывает возможность селективного сульфохлорирования, как это показано на схеме 6.

На основе полученных сульфохлоридов был синтезирован ряд сульфамидных производных 8. Строение синтезированных продуктов подтвердилось методом ЯМР ¹H спектроскопии.

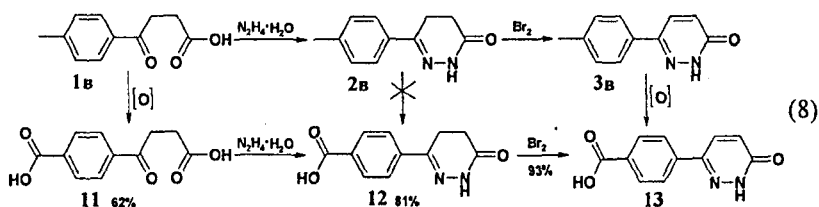
3. Синтез 4-(6-оксо-1,6-дигидро-3-пиридазинил)бензойной и 4-(4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагидро-1-фталазинил)бензойной кислот

Продолжая работы в области синтеза арилпиридазинов, мы обратили внимание на карбоновые кислоты ряда 4-(6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)бензойной кислоты 10 (схема 7). Нами были исследованы способы получения этой кислоты, а также её аналога - ранее не описанной 4-(4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагидрофталазин-1-ил)бензойной кислоты 16 (схема 9).

Известны способы получения кислоты 10, основанные на гидролизе соответствующего нитрила 9, который в свою очередь получают введением цианогруппы реакциями Зандмейера или нуклеофильного замещения на различных стадиях создания гетероциклического ядра.



Мы рассмотрели возможность сокращения стадийности синтеза аналогов **10** путём использования доступных 4-(4-метилфенил)-4-оксобутановой **1в** (схема 8) и 2-(4-метилбензоил)-1-циклогексанкарбоновой кислот **1и** (схема 9).



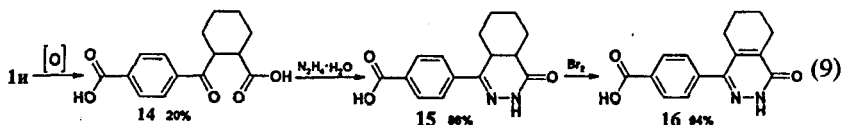
Как видно из схемы 8, окисление метильной группы теоретически можно осуществить на любом из этапов синтеза. Учитывая высокую склонность дигидропиридазинов к реакциям окисления с образованием пиридазинов (в нашем случае **3в**), мы не предпринимали попыток окисления метильной группы на этой стадии.

Окисление **3в** проводилось традиционными окислительными системами: перманганатом калия в различных средах, бихроматом калия. Показано, что основным продуктом реакции является терефталевая кислота.

Третий путь синтеза целевого соединения **13** предполагает проведение реакции окисления метильной группы 4-(4-метилфенил)-4-оксобутановой кислоты **1в**. Для этого мы использовали метод жидкофазного окисления кислородом в присутствии ионов металлов переменной валентности в растворе уксусной кислоты. Выбор каталитической системы был сделан в пользу ацетата кобальта с добавкой бромида натрия, применяющийся для окисления метильной группы *n*-метилацетофенона. В результате окисления была получена 4-(3-карбоксыпропаноил)бензойная кислота **11** с выходом 62 %.

Дальнейшее взаимодействие **11** с гидразином и последующее дегидрирование продукта **12** проводилось аналогично синтезу **3** из **1** (см. раздел 1.). В результате был получен целевой продукт с общим выходом 47 %.

Аналогичный метод синтеза был применен и для получения 4-(4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагидрофталазин-1-ил)бензойной кислоты **16**:



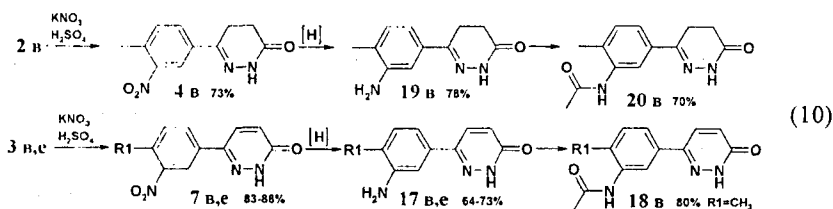
Выход дикарбоновой кислоты **14** в этом случае составил 20 %, что значительно ниже, чем в случае окисления соединения **1в**. Очевидно, это связано с меньшей устойчивостью к ион-радикальным процессам карбоксициклогексаноильного фрагмента по сравнению с карбоксипропаноильным.

4. Синтез аминов ряда 6-арилпиридазин-3(2*H*)-она и 6-арил-4,5-дигидропиридазин-3(2*H*)-она

4.1. Введение аминогруппы в арильный заместитель

В литературе определено два подхода к введению аминогруппы в арильный заместитель 6-арилпиридазин-3(2*H*)-онов и 6-арил-4,5-дигидропиридазин-3(2*H*)-онов, использующиеся и по настоящее время: аминогруппа в защищённой форме или нитрогруппа, как её предшественник, вводятся в структуры синтетических предшественников целевых соединений – 4-оксо-4-арилбутановых кислот. Поэтому нами было исследовано нитрование 6-арилпиридазин-3(2*H*)-онов и 6-арил-4,5-дигидропиридазин-3(2*H*)-онов с целью получения соответствующих аминов (схема 10).

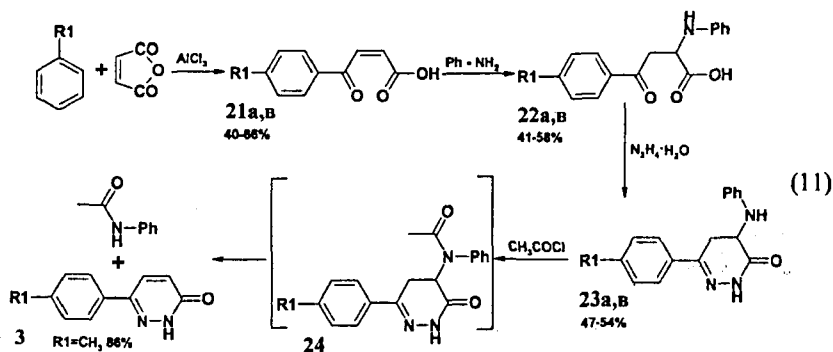
Из литературных данных известно, что 4,5-дигидропиридазин-3(2*H*)-оны неустойчивы в минеральных кислотах. Мы исследовали устойчивость соединения **2в** в среде серной кислоты, входящей в состав классической нитрующей смеси. Показано, что разрушение гетероцикла начинает происходить с заметной скоростью при температуре выше 40 °С.



Проведение нитрования соединения **2в**, а также 6-арилпиридазин-3(2*H*)-онов **3в,е** смесью нитрата калия с серной кислотой при комнатной температуре позволило получить нитросоединения, не требующие дополнительной очистки, и с хорошим выходом. Таким образом, определены условия, в которых проходит нитрование и сохраняется гетероцикл. Восстановление **4в** и **7в,е** системой гидразингидрат – никель Ренея с удовлетворительным выходом даёт амины **17в,е** и **19в**, представляющие интерес в качестве исходных соединений для синтеза аналогов биологически активных соединений. Взаимодействие аминов с классическими ацилирующими агентами даёт соответствующие производные. Использование 4-алкиламещённых субстратов обусловлено образованием смеси изомеров при нитровании в аналогичных условиях 6-фенил-4,5-дигидропиридазин-3(2*H*)-она **2а** и 6-фенилпиридазин-3(2*H*)-она **3а** (R1=H). Строение синтезированных продуктов подтверждалось методом ЯМР ¹H спектроскопии.

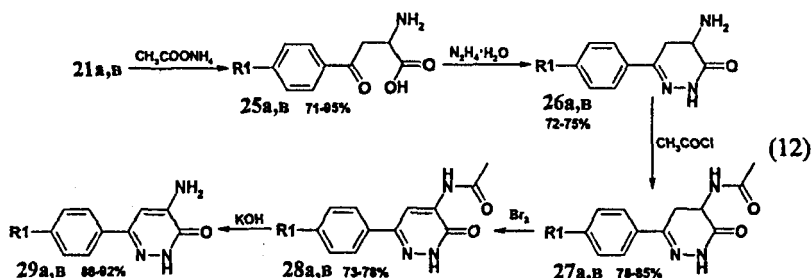
4.2. Синтез 4-амино- и 4-аминоарил-6-арилпиридазин-3(2*H*)-онов

Существующие методы синтеза 4-амино- и 4-аминоарил-6-арилпиридазин-3(2*H*)-онов позволяют вводить аминогруппы только на стадии после построения ядра пиридазин-3(2*H*)-она. Нами было исследовано создание аналогичных продуктов на базе интермедиатов, уже включающих целевую функцию (схемы 11 и 12.).



С целью его проверки был осуществлён ранее разработанный в нашей группе синтез аминокислот **22а,в** нуклеофильным присоединением анилина к 4-оксо-4-арилбут-2-еновым кислотам **21а,в**, которые в свою очередь получены ацилированием по Фриделю-Крафтсу бензола и толуола маленновым ангидридом. Аминокислоты **22а,в** вводились нами в реакцию с гидразином по методике синтеза дигидропиридазинов **2**. В результате образовалась смесь из целевого продукта **23** и побочного **3**. В литературе описана склонность аналогичных соединений к элиминированию аминов в жёстких условиях. Уменьшив время реакции до 10 мин и увеличив концентрацию гидразина, мы получили соединения **23а,в** в чистом виде. Очевидно, что проведение дегидрирования полученных 4-анилино-6-арил-4,5-дигидропиридазин-3(2H)-онов известными методами без защиты аминогруппы невозможно. Однако ацилирование этих соединений протекает с мгновенным элиминированием ацетанилида. Таким образом, было показано, что представленным нами путём синтезировать 4-анилино-6-арилпиридазин-3(2H)-оны невозможно.

Получить аналогичные аминокислоты с незамещённой аминогруппой нам удалось с помощью ацетата аммония (схема 12). Циклизация **25** с гидразином проводилась по методике, аналогичной синтезу **23**. Нами показано, что амины **29** из дигидропиридазинов **26** нельзя получить бромированием, успешно применявшимся для получения соединений **3** (см. раздел 1), поэтому мы прибегли к защите аминогруппы.

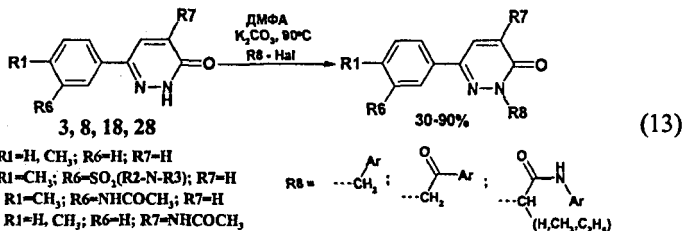


Ацилирование аминов **26a,в** проходило без элиминирования ацетамида, что наблюдалось при ацилировании анилинопиридазинов **23**. Очевидно, что на этот процесс прямое влияние оказывает строение субстратов: чем более сильной кислотой является уходящая группа, тем легче протекает её элиминирование. Без элиминирования проходит и взаимодействие с бромом, что открывает путь не только к целевым аминопиридазиномам **29a,в**, но и к их ацильным производным **28a,в**.

5. Реакции по атому азота

5.1. N-алкилирование 6-арилпиридазин-3(2H)-онов

С целью расширения комбинаторных библиотек производных 6-арилпиридазин-3(2H)-она нами был разработан универсальный метод N-алкилирования последних алкилирующими агентами различной природы и активности.

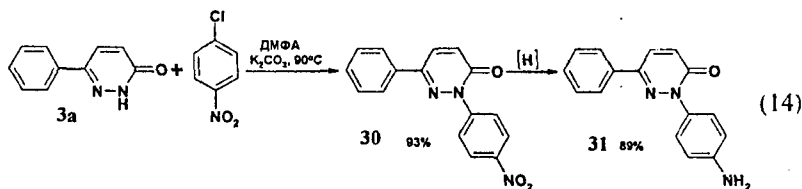


Алкилирование полученных пиридазинов по общей методике в системе ДМФА – карбонат калия при 90 °С тремя типами алкилирующих аген-

тов (бензилгалогенидами, фенилгалогенидами, 2-галогенпроизводными N-арилацетамидов) приводит к соответствующим продуктам. На основе этой реакции нами был получен ряд новых N-замещённых 6-арилпиридазин-3(2H)-онов.

5.2. N-арилрование 6-арилпиридазин-3(2H)-онов

В немногочисленных литературных источниках приводятся данные по арилированию пиридазин-3(2H)-онов с использованием специальных реагентов или с применением хелатных катализаторов. Мы исследовали возможность арилирования 6-фенилпиридазин-3(2H)-она **3а** 4-нитрохлорбензолом (схема 14). Реакция проводилась в системе, аналогичной реакции алкилирования. Выбор данных условий позволил получить с хорошим выходом продукт **30**. Восстановление последнего привело к амину **31**.



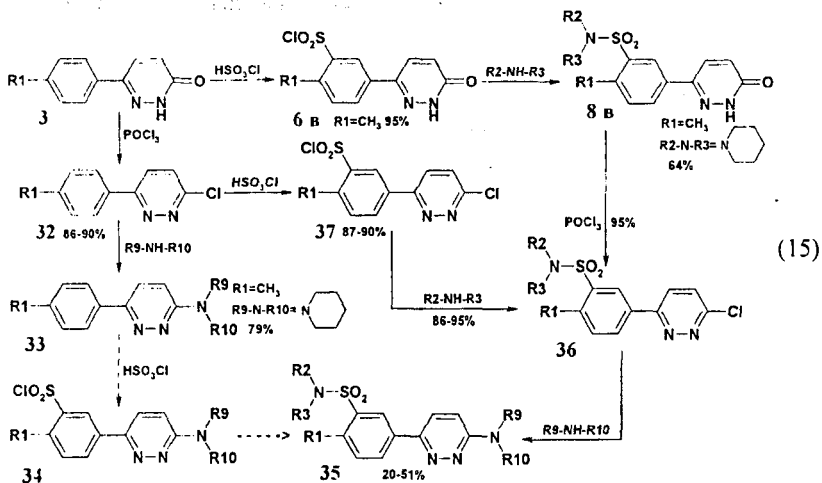
Разработанный метод получения **30**, на наш взгляд, является более удобным, чем схема, включающая взаимодействие 4-оксо-4-фенилбутановой кислоты с 4-нитрофенилгидразином.

6. Синтез соединений ряда

3-(6-аминопиридазин-3-ил)бензолсульфонамида на основе 6-арилпиридазин-3(2H)-онов

В настоящее время разработаны методы получения замещённых 3-амино-6-арилпиридазинов — соединений, ингибирующих ацетилхолинэстеразу, противозпилептических препаратов, антидепрессантов. Данный раздел посвящён разработке способа получения ранее не описанных сульфамид-

ных производных этого класса соединений **35**, сочетающих в себе фармакофорные группы: сульфогруппу и систему аминопиридазина:



Для этого нами исследованы три направления синтеза этих соединений, отличающиеся последовательностью получения сульфохлоридов, сульфамидов, пиридазинов и аминопиридазинов, что позволяет выбрать наиболее эффективное решение поставленной задачи.

Как видно из схемы 15, первый путь синтеза **35** предполагает получение аминопиридазина **33** из хлорпиридазинов **32**, получаемых в свою очередь действием хлорокиси фосфора на пиридазины **3**. Для проверки этой схемы в качестве модельного соединения был выбран 3-хлор-6-(4-метилфенил)пиридазин **32в** ($R_1 = \text{CH}_3$). Реакция последнего с пиперидином привела к 3-(4-метилфенил)-6-пиперидин-1-илпиридазину **33в** ($R_1 = \text{CH}_3$; $R_9\text{-N-R}_{10} =$ пиперидинил). Однако выделить продукт сульфохлорирования **34** нам не удалось по причине его растворимости в кислой среде.

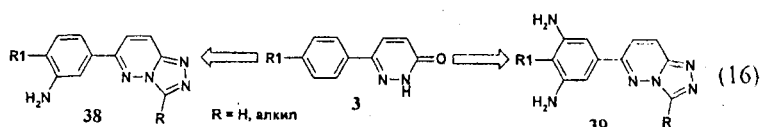
Вторая схема заключается в первоначальном получении сульфохлорида **37**, синтезе сульфамидных производных **36** и проведении на последней стадии реакции нуклеофильного замещения атома хлора. Эта схема была успешно реализована.

Третий путь синтеза **35** связан с проведением реакции сульфохлорирования арилпиридазинов **3**, получением сульфамидов **8** (см. раздел 2.) и превращением последних в соответствующие 3-(6-хлорпиридазин-3-ил)бензолсульфонамиды **36**. Данный путь ограничен использованием радикалов R2-N-R3, устойчивых к действию хлорокиси фосфора.

Из рассмотренных способов получения целевых продуктов наиболее приемлемым является второй, позволяющий получать указанные соединения с удовлетворительным выходом и достигать наибольшего структурного разнообразия получаемых объектов. На основе разработанной схемы был синтезирован ряд новых соединений ряда 3-амино-6-арилпиридазина.

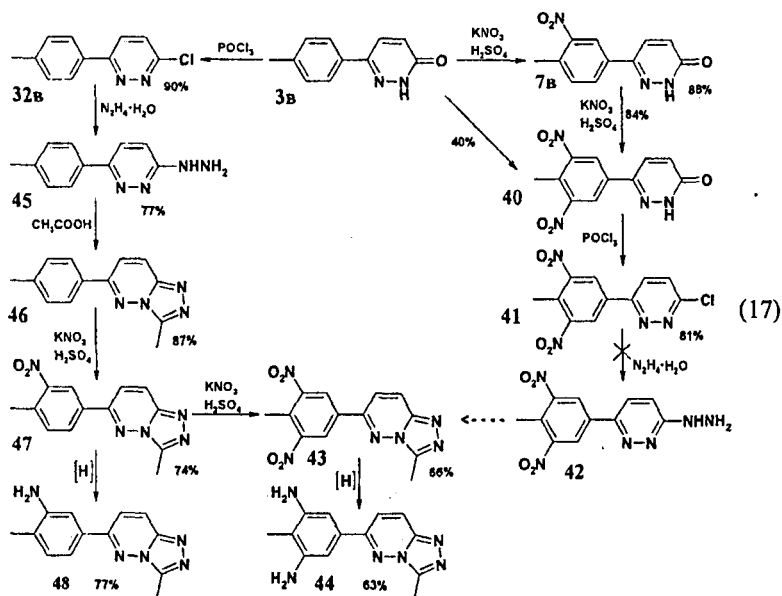
7. Синтез аминов и диаминов ряда 6-арил[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазина на основе 6-арилпиридазин-3(2*H*)-онов

Практическая ценность 6-арилпиридазин-3(2*H*)-онов не ограничивается областью фармакологии. Двухядерная сопряжённая система позволяет создавать соединения, представляющие интерес в синтезе красителей и полимеров. Так, на основе синтетически доступных 6-арилпиридазин-3(2*H*)-онов **3** нами разработан способ получения гомологов 5-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазин-6-илбензол-1,3-диамина **39** и 3-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазин-6-иланилина **38**:



Для выбора способа получения целевых соединений было проверено два пути синтеза 2-метил-5-(3-метил[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазин-6-ил)бензол-1,3-диамина **44** (схема 17).

Первый путь предполагает введение нитрогрупп, затем построение системы [1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазина и восстановление до диамина.



Для реализации этого пути был получен динитропиридазинос 40 нитрованием пиридазинона 3в смесью нитрат калия – серная кислота при температуре 150 °С. Продукт нитрования содержал значительное количество примесей, и в результате очистки выход резко снижался. Напротив, последовательное введение нитрогрупп с выделением мононитропроизводного 7в, несмотря на увеличение количества стадий, позволило селективно получить соединение 40 с общим выходом 74 %. Синтез соединения 7в был описан ранее (см. раздел 4.1.). Введение второй нитрогруппы проводилось аналогично, но при более высокой температуре 150 °С. Взаимодействие 40 с хлорокисью фосфора приводит к хлорпиридазину 41. Дальнейшего развития этот путь не получил, так как взаимодействие полученного соединения с гидразином в любых условиях приводит к сложной смеси неидентифицированных продуктов.

Другой предложенный нами путь синтеза целевого диамина предполагает первоначальное построение цикла [1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазина, а затем введение нитрогрупп и их восстановление. Синтез хлорпиридазина **32в** осуществлялся по уже использованной нами ранее реакции с хлорокисью фосфора. Описанные в литературе способы замещения хлора в пиридазинах на гидразиногруппу сводятся к нагреванию субстрата с гидразингидратом в различных растворителях или без них. Нам удалось подобрать растворитель и соотношение реагентов, позволяющие получать чистый продукт с хорошим выходом. Продукт **46** был успешно нами получен по известному способу кипячением соответствующего гидразина в уксусной кислоте. Основываясь на опыте получения динитропиридазинона **40** из пиридазинона **3в**, нами было проведено последовательное нитрование триазолпиридазина **46** до динитропроизводного **43**. Восстановление последнего хлоридом олова даёт целевой диамин **44**. Восстановлением соединения **47** нам удалось получить амин **48**.

Выводы

1. Впервые показано, что хлорсульфоновая кислота способна дегидрировать 4,5-дигидропиридазин-3(2*H*)-оны до пиридазин-3(2*H*)-онов. Предложен вероятный механизм этой реакции.
2. Разработан новый способ получения карбоновых кислот ряда 6-арилпиридазин-3(2*H*)-она, включающий стадию жидкофазного окисления 4-оксо-4-арилбутановых кислот.
3. Разработан новый эффективный метод синтеза аминов ряда 6-(3-аминоарил)-4,5-дигидропиридазин-3(2*H*)-онов и 6-(3-аминоарил)-пиридазин-3(2*H*)-онов через нитрование и последующее восстановление соответствующих соединений.
4. Разработан новый метод синтеза аминов ряда 4-амино-6-арилпиридазин-3(2*H*)-она, а также их ранее неописанных синтетических предшественников на основе 4-оксо-4-арилбут-2-еновых кислот.

5. Разработан универсальный метод синтеза ряда *N*-замещённых 6-арилпиридазин-3(2*H*)-онов посредством арилирования и алкилирования агентами различной природы и активности.
6. В результате исследования путей синтеза сульфамидов ряда 3-амино-6-арилпиридазинов разработан наиболее удобный способ, позволяющий не только получать указанные соединения с удовлетворительными выходами, но и достигать наибольшего структурного разнообразия продуктов.
7. Разработан метод получения гомологов 5-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазин-6-илбензол-1,3-диамина и 3-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазин-6-иланилина на основе 6-арилпиридазин-3(2*H*)-онов, позволяющий синтезировать целевые соединения с хорошим выходом.

Основное содержание работы изложено в следующих публикациях:

1. 6-Арил-2*H*-пиридазин-3-оны, 4-арил-5,6,7,8-тетрагидро-2*H*-фталазин-1-оны: Синтез и реакции *N*-алкилирования. / А. В. Колобов, А. Л. Хохлев, С. Т. Панфилов [и др.] // Изв. вузов. Химия и хим. технология. – 2006. – Т. 49, вып. 3. – С. 24-28.
2. Новый путь получения карбоновых кислот ряда арилпиридазинона. / А. В. Колобов, С. В. Красников, С. Т. Панфилов [и др.] // Изв. вузов. Химия и хим. технология. – 2007. – Т. 50, вып. 4. – С. 53-56.
3. Синтез 2-(4-аминофенил)-6-фенил-2*H*-пиридазин-3-она. / А. В. Колобов, С. Т. Панфилов [и др.] // Изв. вузов. Химия и хим. технология. – 2007. – Т. 50, вып. 4 – С. 132-133.
4. Синтез аминов ряда 6-фенил-(2*H*)-пиридазин-3-она и их производных. / А. В. Колобов, С. Т. Панфилов [и др.] // Изв. Вузов. Химия и хим. технология. – 2008. – Т. 51, вып. 4. – С. 56-57.
5. Взаимодействие 6-(4-метоксифенил)-4,5-дигидро-3(2*H*)-пиридазинона с хлорсульфоновой кислотой. / С. Т. Панфилов [и др.] // Изв. вузов. Химия и хим. технология. – 2008. – Т. 51, вып. 4. – С. 94-95.

6. Синтез новых соединений ряда 3-(6-аминопиридазин-3-ил)бензолсульфонамида и 3-(6-хлорпиридазин-3-ил)бензолсульфонамида. / А. В. Колобов, С. Т. Панфилов [и др.] // Химическая технология. – 2009. – Т. 10, № 1. – С. 4-8.
7. Синтез, структура и химические свойства арилпиридазинов. / А. В. Колобов, С. Т. Панфилов [и др.] // Труды 3-ей международной конференции «Химия и биологическая активность азотсодержащих гетероциклов». Черноголовка, 2006. – Т. 2. – С. 141.
8. Панфилов, С. Т. Реакция 6-арил-4,5-дигидропиридазин-3(2H)-онов с хлорсульфоновой кислотой. / С. Т. Панфилов, А. В. Колобов. // Материалы X молодежной конференции по органической химии. Уфа, 2007. – С. 234.
9. Панфилов, С. Т. Исследование путей синтеза 6-арилпиридазинов. / С. Т. Панфилов, А. В. Колобов // Материалы Международной конференции по органической химии «Химия соединений с кратными углерод-углеродными связями». Санкт-Петербург, 2008. – С. 209.
10. Панфилов, С. Т. Превращение 6-арил-4,5-дигидропиридазин-3-онов в 6-арилпиридазин-3-оны. / С. Т. Панфилов, А. В. Колобов. // Материалы устных докладов XI школы-конференции по органической химии. Екатеринбург, 2008. – С. 163-164.

Подписано в печать 17.04.09. Бумага белая.

Печ. л. 1. Печать ризограф

Заказ 445 Тираж 100.

Отпечатано в типографии Ярославского государственного
технического университета

г. Ярославль, ул. Советская, 14 а, тел. 30-56-63.