

СИНТЕЗ НОВИХ ПОХІДНИХ ПІРАЗОЛО[3,4-d]ПІРИДАЗИНУ

М.К.Братенко, В.О.Чорноус, М.В.Вовк*

Буковинська державна медична академія,
58000, м. Чернівці, пл. Театральна, 2. E-mail: chornous@chv.ukrpack.net

* Інститут органічної хімії НАН України

Ключові слова: гідразини; дикарбонільні сполуки; піразоли; піразоло[3,4-d]піридазини; циклоконденсація

Конденсацією 1-арил-3-бензоіл-4-формілпіразолів з гідразингідратом та метилових естерів 1-арил-3-бензоїлпіразол-4-карбонових кислот з гідразингідратом і заміщеними гідразинами синтезовані відповідно 1-арил-3-феніл-1Н-піразоло[3,4-d]піридазини та 1-арил-3-феніл-1,6-дигідропіразоло[3,4-d]піридазин-6-они.

SYNTHESIS OF NEW DERIVATIVES OF PYRAZOLO[3,4-d]PYRIDAZINE

M.K.Bratenko, V.O.Chornous, M.V.Vovk

1-Aryl-3-phenyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyridazines and 1-aryl-3-phenyl-1,6-dihydropyrazolo[3,4-d]pyridazines have been obtained by condensation of 1-aryl-3-benzoylpyrazole with hydrazine hydrate and methyl 1-aryl-3-benzoylpyrazole-4-carboxylates with hydrazine hydrate and substitutive hydrazines respectively.

СИНТЕЗ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ПИРАЗОЛО[3,4-d]ПИРИДАЗИНА

М.К.Братенко, В.А.Чорноус, М.В.Вовк

Конденсацией 1-арил-3-бензоил-4-формилпиразолов с гидразингидратом и метиловых эфиров 1-арил-3-бензоилпиразол-4-карбоновых кислот с гидразингидратом и замещенными гидразинами синтезированы соответственно 1-арил-3-фенил-1Н-пиразоло[3,4-d]пиридазини и 1-арил-3-фенил-1,6-дигидропиразоло[3,4-d]пиридазин-6-оны.

Конденсована система піразоло[3,4-d]піридазину є предметом особливої уваги дослідників, оскільки в її ряду знайдені речовини з вираженою фармакологічною [1, 2] та пестицидною [3, 4] активністю. Найзручнішим підходом до синтезу похідних названої гетероциклічної системи є добування піридазинового циклу до 3,4-карбофункціоналізованих піразолів. Описано, зокрема, використання з цією метою конденсації гідразингідрату та монозаміщених гідразинів з 3,4-диформілпіразолами [5], етиловими естерами 3-ацилпіразол-4-карбонових кислот [6, 7]. Метою даного дослідження стало отримання нових похідних піразоло[3,4-d]піридазину на основі раніше синтезованих нами [8] 3-бензоїл-4-формілпіразолів і продуктів їх цілеспрямованої модифікації. Встановлено, що нагрівання 3-бензоїл-4-формілпіразолів 1a-d з гідразингідратом в етанолі супровод-

жується утворенням 1-арил-3-феніл-1Н-піразоло[3,4-d]піридазинів 2a-d з виходом 78-87%. Їх склад та будова узгоджуються з результатами вимірів мас-спектрів, в яких наявні піки молекулярних іонів максимальної інтенсивності, та спектрів ЯМР¹H з характерними синглетами Н⁶ і Н⁷ протонів у діапазоні 9,4-9,5 м.д. (схема 1).

Поряд із 3-бензоїл-4-формілпіразолами типу 1 видаються придатними як синтез-блоки для подібних циклоконденсацій продукти їх подальших перетворень — метилові естери 3-бензоїлпіразол-4-карбонових кислот 5a-d. Для цього альдегіди 1a-d були окиснені до 3-бензоїлпіразол-4-карбонових кислот 3a-d [8], хлорангідриди яких 4a-d легко етерифікуються метанолом. Синтетичні можливості естерів 5a-d дещо ширші порівняно з альдегідами 1a-d, оскільки вони, як продемонстровано нами, аелюються не тільки з гідра-

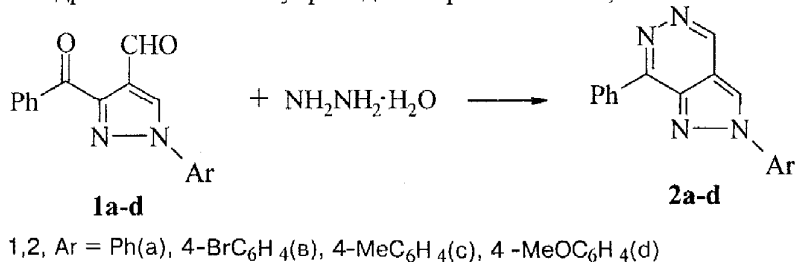
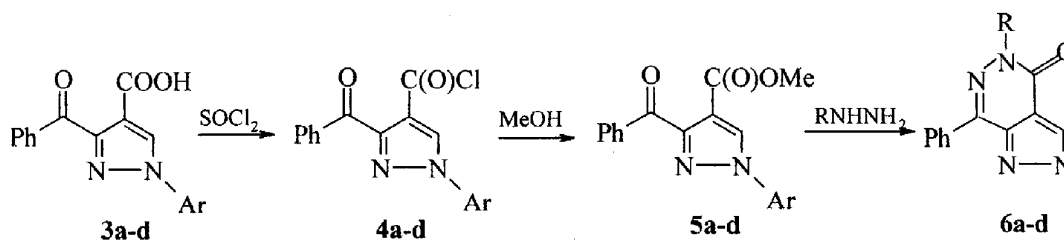


Схема 1



3-5, Ar = Ph(a), 4-BrC₆H₄ (b), 4-MeC₆H₄ (c), 4-MeOC₆H₄(d);

6, R = H, Ar = Ph(a), 4-BrC₆H₄ (b), 4-MeC₆H₄(c), 4-MeOC₆H₄(d); R =

Ph, Ar = 4-BrC₆H₄ (e), 4-MeOC₆H₄ (f); R = 2-бензотіазоліл, Ar = 4-MeOC₆H₄(g).

Схема 2

зингідратом, а й із замішеними гідразинами. У результаті синтезовано ряд раніше невідомих 1-арил-3-феніл-1,6-дигідропіразоло[3,4-d]піридазин-6-онів ба-d (схема 2).

Будова сполук ба-g підтверджена даними мас-, ІЧ- та ЯМР¹H спектрів. Зокрема в ІЧ-спектрах коливання груп С=О має вигляд широких інтенсивних смуг при 1660-1675 см⁻¹, а груп NH (в сполуках ба-d) — малоінтенсивних смуг при 3200-3230 см⁻¹. У спектрах ЯМР¹H показовим є зміщення синглетів Н⁷ протонів в область слабого поля (9.3-9.8 м.д.), що обумовлено значним акцепторним впливом піридазинового циклу.

Експериментальна частина

ІЧ-спектри записані на приладі UR-20 в таблетках КВг. Спектри ЯМР¹H виміряні на спектрометрі Varian-Gemini (300,0 МГц) в ДМСО-d₆, внутрішній стандарт — ТМС. Мас-спектри зареєстровані на спектрометрі МХ-1321 з використанням прямого введення зразка в джерело іонів при прискореній напрузі іонізуючих електронів 70 В з температурою камери іонізації 150°C.

1-Арил-3-бензоіл-4-формілпіразоли 1а-d та 1-арил-3-бензоілпіразол-4-карбонові кислоти 3а-d синтезовані за методом [8].

1-Арил-3-феніл-1H-піразол[3,4-d]піридазини (2а-d). Суміш 0,005 моль альдегіду 1а-с і 1 г 60%-ного гідразингідрату в 10 мл етанолу кип'ятили на протяжні

2 год. Осад, який утворився після охолодження, відфільтрували, сушили і кристалізували із етанолу.

Сполука 2а. Вихід — 81%, Т.пл. — 206-207°C. Мас-спектр, m/z (I, %): 273(M⁺+1, 20), 272(M⁺, 100), 244(58), 218(65), 195(29), 169(16), 136(14), 115(8), 77(62), 51(21). Спектр ЯМР¹H, δ, м.д.: 7,47-7,64м (6H, Наром.), 8,17д (2H, Наром., J 7,8 Гц), 8,72д (2H, Наром., J 7,9 Гц), 9,50с (1H, Н⁷), 9,52с (1H, Н⁶). Знайдено, %: С — 74,71; Н — 4,20; N — 20,29. С₁₇H₁₂N₄. Вирахувано, %: С — 75,00; Н — 4,41; N — 20,52.

Сполука 2б. Вихід — 87%, Т.пл. — 259-260°C. Спектр ЯМР¹H, δ, м.д.: 7,52-8,03м (7H, Наром.), 8,69д (2H, Наром., J 7,8 Гц), 9,43с (1H, Н⁷), 9,49с (1H, Н⁶). Знайдено, %: С — 57,90; Н — 2,97; N — 15,73. С₁₇H₁₁BrN₄. Вирахувано, %: С — 58,12; Н — 3,13; N — 15,95.

Сполука 2с. Вихід — 83%, Т.пл. — 205-207°C. Мас-спектр, m/z (I, %): 287(M⁺+1, 22), 286(M⁺, 100), 244(58), 258(41), 244(11), 232(62), 195(24), 169(25), 143(11), 129(8), 91(33), 77(17), 65(19), 51(9). Спектр ЯМР¹H, δ, м.д.: 2,44с (3H, СН₃), 7,39д (2H, Наром. J 8,0 Гц), 7,51-7,59м (3H, Наром.), 8,05д (2H, Наром., J 8,0 Гц), 8,71д (2H, Наром., J 7,9 Гц), 9,43с (1H, Н⁷), 9,50с (1H, Н⁶). Знайдено, %: С — 75,23; Н — 4,65; N — 19,40. С₁₈H₁₄N₄. Вирахувано, %: С — 75,52; Н — 4,89; N — 19,58.

Сполука 2д. Вихід — 78%, Т.пл. — 209-210°C. Мас-спектр, m/z (I, %): 303(M⁺+1, 25), 302(M⁺,

Таблиця 1

Характеристики синтезованих сполук ба-d

Сполука	Вихід, %	Т.пл., °С	Знайдено, %			Формула	Вирахувано, %		
			С	Н	N		С	Н	N
6а	86	226-228	70,51	4,02	19,21	C ₁₇ H ₁₂ N ₄ O	70,83	4,17	19,44
6б	91	288-290	55,31	2,81	15,08	C ₁₇ H ₁₁ BrN ₄ O	55,58	3,00	15,25
6с	87	246-247	71,26	4,48	18,38	C ₁₈ H ₁₄ N ₄ O	71,52	4,63	18,54
6д	82	223-225	67,66	4,32	17,38	C ₁₈ H ₁₄ N ₄ O ₂	67,92	4,40	17,61
6е	94	290-293	62,03	3,20	12,46	C ₂₃ H ₁₅ BrN ₄ O	62,30	3,38	12,64
6ф	88	240-241	72,73	4,40	14,01	C ₂₄ H ₁₈ N ₄ O ₂	73,09	4,57	14,21
6г	84	295-297	66,29	3,63	15,29	C ₂₅ H ₁₇ N ₅ O ₂ S	66,52	3,77	15,52

Спектральні характеристики синтезованих сполук ба-г

Сполука	M ⁺ (m/z)	ІЧ-спектр, см ⁻¹		Спектр ЯМР ¹ H, δ, м.д., (J, Гц)
		C=O	NH	
6a	288	1670	3215	7,35-7,61м (6H, Наром.), 8,14д (2H, Наром., J 7,5), 8,38д (2H, Наром., J 7,6), 9,55с (1H, H ⁷), 12,44с (1H, NH)
6b	367	1665	3220	7,40-7,49м (3H, Наром.), 7,70д (2H, Наром., J 7,5), 8,13д (2H, Наром., J 7,5), 8,34д (2H, Наром., J 7,5), 9,57с (1H, H ⁷), 12,42с (1H, NH)
6c	302	1670	3230	2,40с (3H, CH ₃), 7,36-7,49м (5H, Наром.), 7,98д (2H, Наром., J 7,5), 8,37д (2H, Наром., J 7,4), 9,44с (1H, H ⁷), 12,39с (1H, NH)
6d	318	1660	3200	3,85с (3H, CH ₃ O), 7,06д (2H, Наром., J 7,6), 7,42-7,50м (3H, Наром.), 8,02д (2H, Наром., J 7,6), 8,34д (2H, Наром., J 7,5), 9,39с (1H, H ⁷), 12,38с (1H, NH)
6e	443	1665	-	7,40-7,74м (10H, Наром.), 8,16д (2H, Наром., J 7,7), 8,37д (2H, Наром., J 7,6), 9,75с (1H, H ⁷)
6f	394	1675	-	3,86с (3H, CH ₃ O), 7,12д (2H, Наром., J 7,6), 7,41-7,66м (8H, Наром.), 8,07д (2H, Наром., J 7,6), 8,41д (2H, Наром., J 7,5), 9,56с (1H, H ⁷)
6g	451	1675	-	3,86с (3H, CH ₃ O), 7,12д (2H, Наром., J 7,6), 7,42-7,60м (5H, Наром.), 7,86-8,07м (4H, Наром.), 8,81д (2H, Наром., J 7,6), 9,67с (1H, H ⁷)

100), 274(36), 248(43), 238(15), 195(18), 169(20), 151(11), 129(13), 92(8), 77(18), 64(5), 51(5), 44(12). Спектр ЯМР¹H, δ, м.д.: 3,87с (3H, CH₃O), 7,14д (2H, Наром., J 8,0 Гц), 7,52-7,58м (3H, Наром.), 8,08д (2H, Наром., J 8,0 Гц), 8,69д (2H, Наром., J 7,7 Гц), 9,36с (1H, H⁷), 9,49с (1H, H⁶). Знайдено, %: C — 71,34; H — 4,53; N — 18,39. C₁₈H₁₄N₄O. Вирахувано, %: C — 71,52; H — 4,64; N — 18,54.

Хлорангідриди 1-арил-3-бензоїлпіразол-4-карбонових кислот (4a-d). До суспензії 0,02 Моль кислоти 3a-d в 20 мл толуолу додавали 4,76 г (0,04 Моль) тіонілхлориду, 2 краплі ДМФА, кип'ятили протягом 2 год. і відганяли розчинник до половини об'єму. Залишок після охолодження відфільтровували, промивали гексаном і кристалізували із суміші гексан-бензол, (1:2).

Сполука 4a. Вихід — 83%, Т.пл. — 95-97°C. Знайдено, %: C — 65,45; H — 3,29. C₁₇H₁₁ClN₂O₂. Вирахувано, %: C — 65,70; H — 3,54.

Сполука 4b. Вихід — 93%, Т.пл. — 152-154°C. Знайдено, %: C — 52,01; H — 2,28. C₁₇H₁₀BrClN₂O₂. Вирахувано, %: C — 52,37; H — 2,57.

Сполука 4c. Вихід — 85%, Т.пл. — 138-140°C. Знайдено, %: C — 66,41; H — 3,87. C₁₈H₁₃ClN₂O₂. Вирахувано, %: C — 66,56; H — 4,01.

Сполука 4d. Вихід — 87%, Т.пл. — 124-125°C. Знайдено, %: C — 63,09; H — 3,61. C₁₈H₁₃ClN₂O₃. Вирахувано, %: C — 63,44; H — 3,82.

Метиллові естери 1-арил-3-бензоїлпіразол-4-карбонових кислот (5a-d). 0,01 Моль хлорангідриду 4a-d в 20 мл метанолу кип'ятили протягом 2 год, відганяли надлишок метанолу до половини об'єму. Залишок після охолодження відфільтровували і кристалізували із метанолу.

Сполука 5a. Вихід — 88%, Т.пл. — 109-110°C. ІЧ-спектр, см⁻¹: 1665, 1710 (C=O). Спектр ЯМР¹H, δ, м.д.: 3,69с (3H, OCH₃) 7,32-7,66м (6H, Наром.), 7,84-7,95м (4H, Наром.), 9,17с (1H, H⁵). Знайдено,

%: C — 70,24; H — 4,45; N — 8,97. C₁₈H₁₄N₂O₃. Вирахувано, %: C — 70,58; H — 4,57; N — 9,15.

Сполука 5b. Вихід — 94%, Т.пл. — 134-136°C. ІЧ-спектр, см⁻¹: 1670, 1705 (C=O). Спектр ЯМР¹H, δ, м.д.: 3,72с (3H, OCH₃) 7,36-7,89м (9H, Наром.), 9,12с (1H, H⁵). Знайдено, %: C — 55,83; H — 3,19; N — 7,03. C₁₈H₁₃BrN₂O₃. Вирахувано, %: C — 56,10; H — 3,38; N — 7,27.

Сполука 5c. Вихід — 92%, Т.пл. — 124-125°C. ІЧ-спектр, см⁻¹: 1665, 1705 (C=O). Спектр ЯМР¹H, δ, м.д.: 2,38с (3H, CH₃), 3,68с (3H, OCH₃) 7,29д (2H, Наром., J 7,8 Гц), 7,51-7,68м (3H, Наром.), 7,82д (2H, Наром., J 7,8 Гц), 7,93д (2H, Наром., J 7,7 Гц), 9,11с (1H, H⁵). Знайдено, %: C — 71,02; H — 4,81; N — 8,51. C₁₉H₁₆N₂O₃. Вирахувано, %: C — 71,25; H — 5,00; N — 8,75.

Сполука 5d. Вихід — 90%, Т.пл. — 74-76°C. ІЧ-спектр, см⁻¹: 1670, 1710 (C=O). Спектр ЯМР¹H, δ, м.д.: 3,68с (3H, OCH₃), 3,83с (3H, CH₃O) 7,02д (2H, Наром., J 7,9 Гц), 7,50-7,91м (7H, Наром.), 9,06с (1H, H⁵). Знайдено, %: C — 67,60; H — 4,53; N — 8,01. C₁₉H₁₆N₂O₄. Вирахувано, %: C — 67,86; H — 4,76; N — 8,33.

1-Арил-3-феніл-1,6-дигідропіразоло[3,4-d]піридазин-6-они (6 a-g) (табл. 2). До суспензії 0,001 Моль естеру 5a-d в 10 мл етанолу додавали 0,3 мл 60%-ного гідразингідрату або 0,01 Моль відповідного гідразину і кип'ятили протягом 2 год. Осад, який утворився, відфільтровували і кристалізували з етанолу.

Висновки

1-Арил-3-феніл-1H-піразоло[3,4-d]піридазини та 1-арил-3-феніл-1,6-дигідропіразоло-[3,4-d]піридазин-6-они синтезовані відповідно конденсацією 1-арил-3-бензоїл-4-формілпіразолів з гідразингідратом та метилових естерів 1-арил-3-бензоїлпіразол-4-карбонових кислот з гідразингідратом і замішеними гідразинами.

Література

1. Lednicer D. *The Organic Chemistry of Drug Synthesis*. — New York: Wiley, 1995. — P. 318-325.
2. *Comprehensive Medicinal Chemistry* / Eds. C. Hansch, P.G. Sammes, J.B. Taylor, C.A. Ramsden. — Oxford: Pergamon Press, 1990. — P. 224-228.
3. South M.S., Yakuboski T.L., Westmeyer M.D. et al. // *J. Org. Chem.* — 1996. — Vol. 61. — P. 8921-8925.
4. *The Pesticide Index* / Eds. L. Copping, H. Kidd, G. Tomlin. — British Group Protection Council and The Royal Society of Chemistry. — Cambridge, 1995. — P. 612-614.
5. Bastide J., Lematie J. // *Bull. Soc. Chem. Fr.* — 1971. — №4. — P. 1336-1343.
6. Marquet J.P., Bourzat J.D., Louisfert L.A. et al. // *Tetrahedron*. — 1973. — Vol. 29. — P. 435-439.
7. Chantegrel B., Hartman D., Gelin S. // *Tetrahedron*. — 1977. — Vol. 33. — P. 45-51.
8. Братенко М.К., Черноус В.А., Вовк М.В. // *ХГС*. — 2001. — №4. — С. 515-517.

Надійшла до редакції 20.10.2003 р.