

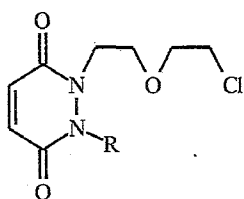
Т. Р. Акопян, Е. Г. Пароникян

ХИМИЯ КРАУН-ЭФИРОВ. СИНТЕЗ НОВЫХ КРАУН-ЭФИРОВ, СОДЕРЖАЩИХ ПИРИДАЗИНОВОЕ КОЛЬЦО

Разработан метод получения краун-эфиров, содержащих пиридазиновое кольцо, на основе 1,2-дигидро-3,6-диоксопиридазина.

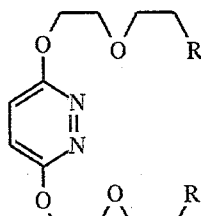
В развитие наших исследований [1] синтезированы новые краун-эфиры пиридазинового ряда. В качестве исходных соединений были использованы 1,2-дигидро-3,6-диоксопиридазин [4, 5] и дихлориды ди-, три-, тетраэтиленгликолей. Краун-эфиры, содержащие бензольные, циклогексановые [2], бензимидазольные [3] и другие циклы, являются синтетическими комплексонами. Они способны образовывать комплексы с ионами щелочных металлов, некоторыми органическими соединениями и переносить их через разнообразные биологические мембраны.

Взаимодействием калиевой соли 1,2-дигидро-3,6-диоксопиридазина с 3-окса-1,5-дихлорпентаном получены 1,2-дигидро-3,6-диоксо-N-(3-окса-5-хлорпентил)пиридазин (I) и 1,2-дигидро-3,6-диоксо-N,N-бис(3-окса-5-хлорпентил)пиридазин (II). Из 3,6-дихлорпиридазина [6] синтезирован 3,6-бис(1,4-диокса-6-гидроксигексил)пиридазин (III), который при обработке хлористым тиоилом превращается в 3,6-бис(1,4-диокса-6-хлоргексил)пиридазин (IV). В результате взаимодействия соединения I и 1,2-дигидро-3,6-диоксопиридазина или двух молей 1,2-дигидро-3,6-диоксопиридазина с одним молем 3-окса-1,5-дихлорпентана в присутствии гидроксида калия получен 1,5-бис(1,2-дигидро-3,6-диоксопиридазил-1)-3-оксапентан (V). Из эквимольных количеств 1,2-дигидро-3,6-диоксопиридазина и соответствующего дихлорида синтезированы краун-эфиры (VI—XII), причем соединения VIII и XII выделены в виде комплексов с KCl (1 : 1 и 1 : 3 соответственно).



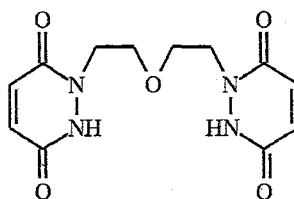
I R = H

II R = (CH₂)₂O(CH₂)₂Cl

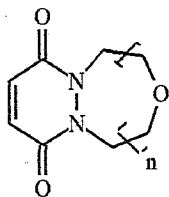


III R = OH

IV R = Cl

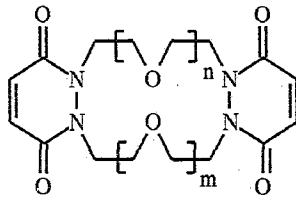


V



VI n = 1; VII n = 2

VIII n = 3



IX n = 1, m = 1; X n = 1, m = 2

XI n = 2, m = 2; XII n = 3, m = 1

Характеристики синтезированных краун-эфиров

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			T _{пл} , °C	R _f	Выход, %
		C	H	N			
VII	C ₁₀ H ₁₄ N ₂ O ₄	<u>53,13</u> 52,90	<u>7,22</u> 7,09	<u>12,53</u> 12,33	Масло	0,72	45,0
VIII·KCl	C ₁₂ H ₁₈ N ₂ O ₅ ·KCl	<u>41,64</u> 41,80	<u>5,14</u> 5,26	<u>8,25</u> 8,12	255...256	0,76	26,1
IX	C ₁₆ H ₂₀ N ₄ O ₆	<u>52,66</u> 52,73	<u>5,41</u> 5,51	<u>15,52</u> 15,37	30...32	0,79	20,9
XI	C ₂₀ H ₂₈ N ₄ O ₈	<u>52,96</u> 53,09	<u>5,97</u> 6,23	<u>12,61</u> 12,38	Масло	0,75	44,2
XII·3KCl	C ₂₀ H ₂₈ N ₄ O ₈ ·3KCl	<u>44,16</u> 44,05	<u>5,39</u> 5,19	<u>10,57</u> 10,31	260...262	0,74	33,5

Структуры синтезированных соединений подтверждены результатами элементного анализа, а также данными ПМР, ИК и масс-спектров. Чистота соединений оценивалась с помощью ТСХ.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры снимали на спектрофотометре UR-20 в вазелиновом масле. Масс-спектры получены на приборе MX-1303 с прямым вводом образца в область ионизации при энергии ионизирующих электронов 30 эВ и температуре напуска на 40...50 °C ниже температуры плавления вещества. Спектры ПМР сняты на приборе Varian T-60. Внутренний стандарт ТМС. Температуры плавления определены на столике Boettius RNMK-05. Тонкослойная хроматография проведена на пластинках УФ-254 в системах пиридин—вода, 20 : 1 (I, II); 15 : 1 (IV); 30 : 1 (III, V—XII), проявление парами йода.

1,2-Дигидро-3,6-диоксо-N-(3-окса-5-хлорпентил)пиридазин (I). К нагретой до кипения суспензии 11,3 г (0,1 моль) 1,2-дигидро-3,6-диоксопиридазина в 100 мл этанола добавляют раствор 5,6 г (0,1 моль) гидроксида калия в 100 мл 75% этанола. Смесь кипятят 1 ч, затем добавляют 14,3 г (0,1 моль) 3-окса-1,5-дихлорпентана и продолжают кипячение 40...42 ч. Осадок отфильтровывают, фильтрат упаривают. К остатку добавляют 50 мл воды. Выпавшие кристаллы продукта I отфильтровывают, промывают водой и сушат. Выход 4,7 г (21,5%). T_{пл} 180...181 °C (из воды). ИК спектр: 3200 (NH), 1680 (C=O), 1600 (C=C), 1140 (C—O—C) см⁻¹. Найдено, %: C 43,87; H 5,11; Cl 16,01; N 12,93. C₈H₁₁ClN₂O₃. Вычислено, %: C 43,95; H 5,07; Cl 16,22; N 12,81. R_f 0,73.

1,2-Дигидро-3,6-диоксо-N,N'-бис(3-окса-5-хлорпентил)пиридазин (II). Реакционную смесь, полученную, как описано выше, из 0,1 моль 1,2-дигидро-3,6-диоксопиридазина в 100 мл этанола, 0,2 моль гидроксида калия в 100 мл 75% этанола и 0,2 моль 3-окса-1,5-дихлорпентана, кипятят 30 ч. Осадок отфильтровывают, растворитель упаривают. К остатку добавляют 50 мл воды и экстрагируют эфиром. Экстракт упаривают до небольшого объема, выпавшие кристаллы продукта II отфильтровывают, промывают небольшим количеством эфира и сушат. Выход 1,5 г (4,6%). T_{пл} 122...123 °C (из воды). ИК спектр: 1680 (C=O), 1600 (C=C), 1150 (C—O—C) см⁻¹. Спектр ПМР (пиридин-D₅): 3,6...4,0 (12H, м, 6CH₂); 4,34...4,51 (4H, м, 2CH₂Cl); 6,79 м. д. (2H, с, CH≡CH). Масс-спектр, m/e (%): 324/326 (M⁺) (100/45), 261 (65), 245 (59), 218 (32). Найдено, %: C 44,51; H 5,53; Cl 21,23; N 8,89. C₁₂H₁₈Cl₂N₂O₄. Вычислено, %: C 44,31; H 5,56; Cl 21,49; N 8,61. R_f 0,79.

3,6-Бис(1,4-диокса-6-гидроксигексил)пиридазин (III). К раствору 25,6 г (0,2 моль) мононатриевой соли диэтиленгликоля в 100 мл диэтиленгликоля при температуре 120...140 °C добавляют по каплям раствор 14,9 г (0,1 моль) 3,6-дихлорпиридазина в 150 мл диэтиленгликоля. Реакционную смесь выдерживают при той же температуре 10 ч. Далее осадок отфильтровывают, растворитель отгоняют. Перегонкой остатка в вакууме выделяют продукт III. Выход 19 г (65,5%). T_{кип} 230...232 °C/2 мм рт. ст. T_{пл} 54...55 °C (из бензола). ИК спектр: 3200...3300 (OH), 1610 (C=C, C=N), 1150 (C—O—C) см⁻¹. Спектр ПМР (ацетон-D₆): 3,55...4,0 (12H, м, 6CH₂); 4,41...4,72 (4H, м, 2CH₂); 7,05 м. д. (2H, с, CH=CH). Найдено, %: C 50,24; H 7,05; N 9,82. C₁₂H₂₀N₂O₆. Вычислено, %: C 49,98; H 6,97; N 9,71. R_f 0,75.

3,6-Бис(1,4-диокса-6-хлоргексил)пиридазин (IV). К 14,4 г (0,05 моль) соединения III в 150 мл кипящего сухого бензола добавляют по каплям раствор 15 г (0,125 моль) хлористого тиюнила в 50 мл сухого бензола. Кипячение продолжают 8...10 ч до прекращения выделения 1694

хлористого водорода. После охлаждения бензольный слой промывают водой до нейтральной реакции, сушат над безводным сернокислым магнием, отгоняют бензол, остаток при стоянии кристаллизуется. Выход 10,0 г (62,2%). $T_{пл}$ 41...42 °C (из воды). Спектр ПМР (CCl_4): 3,6...4,0 (12H, м, 6CH₂); 4,41...4,68 (4H, м, 2CH₂Cl); 6,9 м. д. (2H, с, CH=CH). Найдено, %: C 44,21; H 5,84; Cl 21,52; N 8,31. $C_{12}H_{18}Cl_2N_2O_4$. Вычислено, %: C 44,31; H 5,56; Cl 21,80; N 8,61. R_f 0,74.

1,5-Бис(1,2-дигидро-3,6-диоксопиридазил-1)-3-оксапентан (V). Продукт V получают аналогично соединению I из 11,3 г (0,1 моль) 1,2-дигидро-3,6-диоксопиридазина, 5,6 г (0,1 моль) гидроксида калия и 7,16 г (0,05 моль) 3-окса-1,5-дихлорпентана. После кипячения реакционной смеси в течение 40...42 ч осадок отфильтровывают, растворитель отгоняют. К остатку добавляют 20 мл ледяной воды, выпавшие кристаллы продукта V отфильтровывают, промывают водой, эфиром и сушат. Выход 2,0 г (13,6%). $T_{пл}$ 163...164 °C (из смеси вода—ацетон, 1 : 15). ИК спектр: 3200 (NH), 1680 (C=O), 1590 (C=C), 1140 (C—O—C) cm^{-1} . Найдено, %: C 48,84; H 4,65; N 19,11. $C_{12}H_{14}N_4O_5$. Вычислено, %: C 48,99; H 4,79; N 19,04. R_f 0,74.

1,4-Диоксо-1,4,5,6,7,9,10,11-октагидро[1,2-d]-1,4,5-оксадиазепин (VI). Продукт VI получают аналогично соединению I из 0,1 моль 1,2-дигидро-3,6-диоксопиридазина, 0,2 моль гидроксида калия и 0,1 моль 3-окса-1,5-дихлорпентана. После отгонки растворителя остаток растворяют в 50 мл воды и экстрагируют эфиром. Водный слой нейтрализуют соляной кислотой, выпавшие кристаллы непрореагировавшего 1,2-дигидро-3,6-диоксопиридазина отфильтровывают и упаривают воду досуха. Кристаллический остаток несколько раз промывают на фильтре абсолютным этанолом. Фильтрат упаривают, остаток — продукт VI сушат в вакуум-эксикаторе. Выход 8 г (44,5%). $T_{пл}$ 70...71 °C. ИК спектр: 1680 (C=O), 1600 (C=C), 1140 (C—O—C) cm^{-1} . Спектр ПМР (DMCO- D_6): 4,05...4,37 (8H, м, 4CH₂); 6,63 м. д. (2H, с, CH=CH). Масс-спектр, m/e (%): 182 (M^+) (100), 154 (20), 139 (35), 125 (48), 124 (60). Найдено, %: C 52,42; H 5,32; N 15,22. $C_8H_{10}N_2O_3$. Вычислено, %: C 52,68; H 5,48; N 15,38. R_f 0,75.

Аналогично из 1,2-дигидро-3,6-диоксопиридазина и соответствующих дихлоридов получают 1,4-диоксо-1,4,5,6,7,9,10,12,13,14-декагидро[1,2-g]-1,4,5,6-диоксадиазепин (VII) и 1,4-диоксо-1,4,5,6,7,9,10,12,13,15,16,17-додекагидро[1,2-j]-1,4,7,10,11-триоксадиазациклотридецин (VIII) (см. таблицу).

1,4,12,15-Тетраоксо-1,4,5,6,7,9,10,11,12,15,16,17,18,20,21,23,24,25-октадекагидробиспиридазино[1,2-g; 1,2-n]-1,4,11,7,8,14,15-триоксатетраацциклопентадецин (X). К нагретой до кипения суспензии 22,6 г (0,2 моль) 1,2-дигидро-3,6-диоксопиридазина в 200 мл этанола добавляют раствор 11,2 г (0,2 моль) гидроксида калия в 100 мл 75% этанола. Смесь кипятят 1 ч и далее к ней медленно добавляют по каплям 14,3 г (0,1 моль) 3-окса-1,5-дихлорпентана. Кипячение продолжают 10 ч, затем по каплям добавляют раствор 11,2 г (0,2 моль) гидроксида калия в 100 мл 75% этанола, кипятят 1 ч и по каплям добавляют 18,7 г (0,1 моль) 3,6-диокса-1,8-дихлороктана. Реакционную смесь кипятят 30 ч, далее осадок отфильтровывают, фильтрат упаривают, остаток растворяют в 100 мл воды и экстрагируют эфиром. Водный слой нейтрализуют соляной кислотой, фильтруют, фильтрат упаривают досуха. Из остатка горячим хлороформом вымывают продукт X, который после отгонки хлороформа при стоянии кристаллизуется. Выход 12,5 г (30,6%). $T_{пл}$ 150...151 °C (вода—ацетон, 1 : 20). ИК спектр: 1690 (C=O), 1600 (C=C), 1150 (C—O—C) cm^{-1} . Масс-спектр, m/e (%): 408 (M^+) (100), 354 (71), 284 (64), 236 (29). Найдено, %: C 52,83; H 5,77; N 13,55. $C_{18}H_{24}N_4O_7$. Вычислено, %: C 52,95; H 5,92; N 13,72. R_f 0,80.

Аналогично из 1,2-дигидро-3,6-диоксопиридазина и соответствующих дихлоридов получают 1,4,12,15-тетраоксо-1,4,5,6,7,9,10,11,12,15,16,17,18,20,21,22-гексадекагидробиспиридазино[1,2-d; 1,2-k]-1,8,4,5,11,12-диоксатетраацциклотетрадецин (IX), 1,4,15,18-тетраоксо-1,4,5,6,7,9,10,12,13,14,15,18,19,20,21,23,24,26,27,28-эйкозагидробиспиридазино[1,2-g; 1,2-q]-1,4,11,14,7,8,17,18-тетраоксатетраацциклоэкозин (XI) и 1,4,12,15-тетраоксо-1,4,5,6,7,9,10,11,12,15,16,17,18,20,21,23,24,26,27,28-эйкозагидробиспиридазино[1,2-d; 1,2-k]-1,4,7,14,10,11,17,18-тетраоксатетраацциклоэкозин (XII) (см. таблицу).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Вартамян С. А., Акопян Т. Р., Пароникян Е. Г. // Арм. хим. журн. — 1978. — Т. 31. — С. 349.
2. Pedersen C. J., Frensdorf H. K. // Angew. Chem. — 1972. — Bd 84. — S. 16.
3. Htay M. M., Meth-Cohn O. // Tetrah. Lett. — 1976. — N 6. — P. 469.
4. Mizsoni R. H., Spoori P. E. // J. Amer. Chem. Soc. — 1951. — Vol. 73. — P. 1873.
5. Wood P. R. // Anal. Chem. — 1953. — Vol. 25. — P. 1879.
6. Steck E. A., Brundage R. P., Fletcher L. T. // J. Amer. Chem. Soc. — 1954. — Vol. 76. — P. 3225.