

УДК 547.852

Т.А. Бобова, А.В. Колобов, М.С. Черкалин, К.Л. Овчинников, С.С. Рожков

СОПРЯЖЕННОЕ ПРИСОЕДИНЕНИЕ АЗОТСОДЕРЖАЩИХ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ К ПРОИЗВОДНЫМ МАЛЕИНОВОЙ И ИТАКОНОВОЙ КИСЛОТ

(Ярославский государственный технический университет)

e-mail: bobovata@ystu.ru

Получены новые вицинальные дикарбоновые кислоты реакцией Михаэля, в которой в качестве нуклеофильных агентов использовались соединения ряда пиридазина и фталазина, а акцепторами Михаэля служили производные малеиновой и итаконовой кислот.

Ключевые слова: производные фталазина, производные пиридазина, янтарная кислота, итаконовая кислота, реакция Михаэля

Производные вицинальных дикарбоновых кислот, содержащие фталазиновые и пиридазиновые фрагменты, являются ценными реагентами в медицинской и полимерной химии [1-4]. В этой связи разработка путей синтеза новых производных, включающих в свою структуру указанные фрагменты, является актуальной задачей. В продолжение работ по функционализации производных фталазина и пиридазина [5, 6], они были использованы в качестве нуклеофильных агентов в реакции Михаэля. Акцепторами Михаэля служили производные малеиновой и итаконовой кислот.

Исходные метилпиридазины **1a**, **1b** получали взаимодействием соответствующих кетокислот с гидразингидратом в спиртовом растворе с последующим дегидрированием образующегося субстрата под действием брома [7]. 2Н-Фталазин-1-он **4a** получали исходя из γ -кетокислоты – продукта окислительного расщепления нафталина [8]. Фталазин-1,4(2Н,3Н)-дион **4b** синтезировали обработкой продукта конденсации фталевого ангидрида и уксусной кислоты гидразингидратом [9].

Ранее, в работе [10], сообщалось о проведении реакции алкилирования NH-кислот, содержащих имидазольные фрагменты, соединениями с активированными кратными связями путем длительного нагревания исходных компонентов в среде подходящего растворителя. Применение аналогичной методики для субстратов, содержащих пиридазиновые и фталазиновые фрагменты, только в случае итаконовой кислоты привело к образованию кислоты **3b** с низким выходом, в остальных случаях попытки не увенчались успехом.

Этот факт, вероятно, объясняется слабой нуклеофильностью используемых нами NH-кислот. Однако проведение реакции с использованием гидроксида натрия в качестве депротонирующего агента позволяет получить целевые структуры (**2a-b**, **5a-b**).

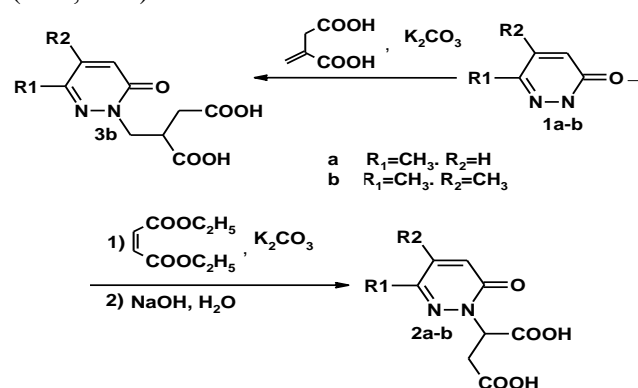


Схема 1
Scheme 1

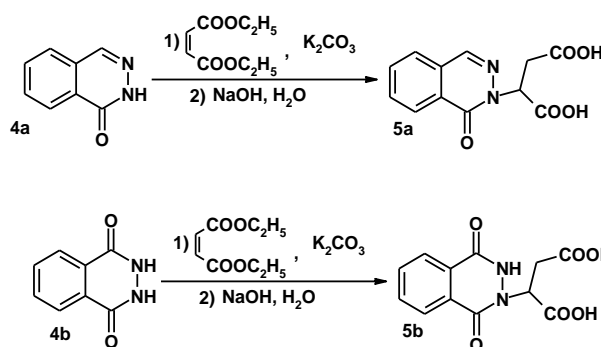


Схема 2
Scheme 2

При использовании диэтилового эфира малеиновой кислоты (ДЭМ) реакция проводилась при 90 °С. Увеличение температуры реакции приводит к осмолению и существенному снижению выхода продукта. Полученные эфиры гетарилантарных кислот без выделения подвергали гидролизу действием раствора гидроксида натрия.

Таблица

Взаимодействие производных пиридазина и фталазина с диэтилмалеатом (ДЭМ: K₂CO₃(1:1,4), NaOH, H₂O, 100 °С)

Table. Interaction of pyridazine and phthalazine derivatives with maleic acid ethyl ester (diethyl maleate: K₂CO₃(1:1,4), NaOH, H₂O, 100 °С)

Исходные соединения	Время реакции, ч	Выход, %	Продукт
1a	5,5	51	2a
1b	5,5	60	2b
4a	5,5	45	5a
4b	5	82	5b

Для выделения целевых гетарилантарных кислот **2a-b**, **5a-b** подкисленный раствор (рН 3-5) реакционной смеси выдерживали в течение 1,5 ч при 50 °С. Было установлено, что в отсутствие этой процедуры выпавший осадок реакции содержит значительное количество моно-соли соответствующей кислоты, процесс протекает аналогично в соответствии со схемой 3.

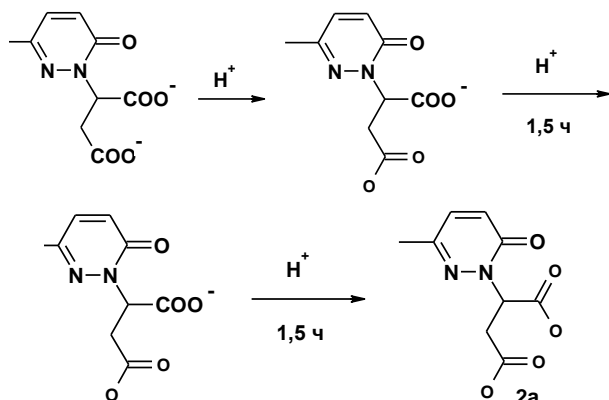


Схема 3
Scheme 3

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ¹H ЯМР 5% растворов анализируемых соединений в DMSO-d₆ с внутренним стандартом ТМС записывали на приборе "Bruker MSL-300". Ниже приводятся общие методики синтеза продуктов алкилирования фталазинов и характеристики отдельных соединений.

Инфракрасные спектры снимались на Фурье-спектрометре Perkin-Elmer «Spectrum RX-1». Кристаллические вещества анализировались в виде суспензии в вазелиновом масле.

Спектры электронной ионизации записывали на приборе GC/MS Perkin-Elmer «Clarus 500». Масс-спектрометр – квадрупольный, энергия ионизации 70 эВ, температура источника ионизации 180 °С, частота сканирования – 5 с⁻¹, диапазон масс – 30 - 500 Да. Калибровка масс-спектрометра проводилась по перфтортрибутиламину.

Колонка газового хроматографа – капиллярная Elite 5MS, длина 30 метров, диаметр 0,25 мм, толщина фазы 0,25 мкм.

Общая методика получения кислот (2a-b, 5a-b). Смесь 0,085 моль NH-кислот **1 a-b**, **4 a-b**, 0,12 моль диэтилмалеата и 0,11 моль карбоната калия в 30 мл ДМФА выдерживали при 90 °С в течение 3 ч. Охлаждали, добавляли 0,255 моль гидроксида натрия в 120 мл воды, выдерживали реакционную смесь при температуре 100 °С в течение 1,5 ч. Охлаждали, высаждали в 20%-ный раствор соляной кислоты, фильтровали.

2-(3-метил-6-оксопиридазин-1(6H)-ил)-бутандионовая кислота 2a (R₁= CH₃, R₂=H). ЯМР ¹H: 2.82 (м, 1H); 3.41 (м, 1H); 5.52 (т, 2H, J=5.7 Гц); 6.63 (с, 2H); 6.84 (д, 1H, J=4.3 Гц); 7.31 (д, 1H, J=5.5 Гц); 12.81 (с, 2H). ИК, см⁻¹: 2468 (OH), 1641, 1722 (C=O), 1185 (C-O). MS: m/z = 254 (M⁺), 222 (34), 195 (37), 163 (75), 110 (83), 85 (100), 59 (20), 53 (72). Найдено: C- 47,64%, H- 4,15%, N- 12,05 %, C₉H₁₀N₂O₅. Вычислено: C- 47,79%, H- 4,15%, N- 12,05%. T_{пл.} 193-195 °С. Выход 51%.

2-(3,4-диметил-6-оксопиридазин-1(6H)-ил)-бутандионовая кислота 2b (R₁= CH₃, R₂=CH₃). ЯМР ¹H, 2.12 (с, 3H); 2.17 (с, 3H); 5.48 (т, 2H, J=5.7 Гц); 6.63 (1H, с); 7.31 (д, 1H, J=5.5 Гц); 12.85 (с, 2H). ИК см⁻¹: 2580 (OH), 1658, 1718 (C=O), 1144 (C-O). MS: m/z = 268 (M⁺), 200 (56), 145 (45), 123 (38), 95 (34), 68 (72). Найдено: C- 49,08%, H- 4,71%, N- 11,98%, C₁₀H₁₂N₂O₅. Вычислено: C- 50,00%, H- 5,04%, N- 11,66%. T_{пл.} 176-178 °С. Выход 60%.

2-(1-оксофталазин-2(1H)-ил)-бутандионовая кислота 5a. ЯМР ¹H, δ м.д.: 2.89 (м, 1H); 3.35 (м, 1H); 5.52 (т, 1H, J=5.7 Гц); 7.86 (м, 1H), 7.88 (д, 2H, J=3.6 Гц); 8.28 (д, 1H, J=7.8 Гц); 8.43 (с, 1H); 12.81 (с, 2H). ИК спектр, см⁻¹: 2676 (OH), 1627, 1732 (C=O), 1589 (Ar), 1197 (C-O). MS: m/z = 254 (M⁺), 222 (34), 195 (37), 163 (75), 110 (83), 85 (100), 59 (20) 53 (72). Найдено: C- 54,69%, H- 3,57%, N- 10,35%, C₁₂H₁₀N₂O₅. Вычислено: C- 54,97%, H- 3,84%, N- 10,68%. T_{пл.} 181-183 °С. Выход 45%.

2-[1,4-диоксо-3,4-дигидрофталазин-2(1H)-ил)-бутановая кислота 5b. ЯМР ¹H, δ м.д.: 2.75 (м, 1H); 3.38 (м, 1H); 5.73 (д, 1H, J=4.8 Гц); 7.86 (м, 1H), 7.88 (д, 2H, J=3.6 Гц); 8.28 (д, 1H, J=7.8 Гц); 11.61 (с, 1H); 12.58 (с, 2H). ИК см⁻¹: 2446

(ОН), 1640, 1727 (C=O), 1250 (C-O), 1582 (Ar).
Найдено: С- 50,90%, Н- 3,42%, N- 9,58%,
C₁₂H₁₀N₂O₆. Вычислено: С- 51,81%, Н- 3,62%, N-
10,07%. Т_{пл.} 173-175 °С. Выход 82%.

Методика получения 2-(3,4-диметил-6-оксо-6Н-пиридазин-1-илметил)-янтарной кислоты 3b. К раствору 0,5 г (0,004 моль) 5,6-диметилпиридазин-2-она в 4 мл ДМФА прибавляли 0,57 г (0,0044 моль) итаконовой кислоты. Реакционную смесь выдерживали при температуре 90 °С в течение 7 ч. Охлаждали, высаждали в 20 мл воды. Выход 0,23 г (23 %). ЯМР ¹H, δ м.д.: 2.12 (с, 3H); 2.17 (с, 3H); 4.31 (т, 2H, J=5.7 Гц); 5.48 (т, 2H, J=5.7 Гц); 6.63 (1H, с); 7.31 (д, 1H, J=5.5 Гц); 12.85 (с, 2H). ИК см⁻¹: 2580 (ОН), 1658, 1718 (C=O), 1144 (C-O). Т_{пл.} 190-193 °С.

ЛИТЕРАТУРА

1. **Dogruer D., Kupeli E., Yesilada E., Sahin F.** // Arch. Pharm. 2004. V. 337. N 6. P. 303-310.
2. **Yokota R.** // Journal of Network Polymer. 2006. V. 27. N 4. P. 221-231.
3. **Stenzenberger H.** // British Polymer Journal. 1988. V. 20. N 5. P. 383-396

4. **Cooper K., Scopelianos A.** // Polymers for Biomedical Applications. 2008. V. 977. N 5. P. 51-77.
5. **Колобов А.В., Овчинников К.Л., Данилова А.С., Кованов Е.Р.** // Изв. вузов. Химия и хим. технология. 2006. Т. 49. Вып. 3. С. 24;
Kolobov A.V., Ovchinnikov K.L., Danilova A.S., Kofanov E.R. // Izv. Vyssh. Uchebn. Zaved. Khim. Khim. Tekhnol. 2006. V. 49. N 3. P. 24 (in Russian).
6. **Колобов А.В., Черкалин М.С., Шетнев А.А., Плахтинский В.В., Бобова Т.А.** // Изв. вузов. Химия и хим. технология. 2011. Т. 54. Вып. 11. С. 41;
Kolobov A.V., Cherkalin M.S., Shetnev A.A., Plakhtinskiy V.V., Bobova T.A. // Izv. Vyssh. Uchebn. Zaved. Khim. Khim. Tekhnol. 2011. V. 54. N 11. P. 41 (in Russian).
7. **Qingchang M., Manfred H.** // Synlett. 1990. V 3. P. 148-150.
8. **Рубцов М.В.** Синтетические химико-фармацевтические препараты. М.: Медицина. 1971. 328 с.;
Rubtsov M.V. Synthetic chemical-pharmaceutical medicines. M.: Meditsyna. 1971. 328 p. (in Russian).
9. **Ошкая В.П.** Ангидридная конденсация. Рига: Зинатне. 1973. 205 с.;
Oshkaya V.P. Anhydride condensation. Riga: Zinatne. 1973. 205 p. (in Russian).
10. **Zaderenko P., Gil M.S., Ballesteros P.** // J. Org. Chem.. 1994. V. 59. N 21 p. 6268-6273.

Кафедра органической химии

УДК 547. 768.1:547.259.1.054

У.А. Гасанова

СИНТЕЗ МАКРОЦИКЛИЧЕСКОГО СОЕДИНЕНИЯ, ИМЕЮЩЕГО 36-ЧЛЕННУЮ ПОЛОСТЬ С ДВУМЯ КРАТНЫМИ СВЯЗЯМИ

(Азербайджанская государственная нефтяная академия)
e-mail: ulviyya3@rambler.ru

На основе 1,2-дибромэтана, 1,4-дибром-транс-2-бутена, о-фталевой кислоты осуществлен синтез макроциклического соединения, имеющего 36-членную полость, содержащего сложноэфирные группы и кратные связи в макрогетероцикле

Ключевые слова: макроцикл, краун-эфир, ионофор, рецептор, конформация

Соединения с несколькими кратными связями у макроциклического кольца имеют как теоретическое, так и практическое значение, например, благодаря включению субстрата в макроциклическую полость за счет невалентных связей, подобные рецепторы образуют клатратные соединения с ними [1, 2]. Селективность и эффективность связывания ионов макрогетероциклической

полостью могут быть определены различными специфическими гетероатомными фрагментами, создающими структурные и стерические барьеры в полиэфирном кольце [3, 4]. Замечательным является тот факт, что подобные специфические фрагменты, в зависимости от их структуры, становятся светочувствительными, электрочувствительными и рН-чувствительными. Введение по-