

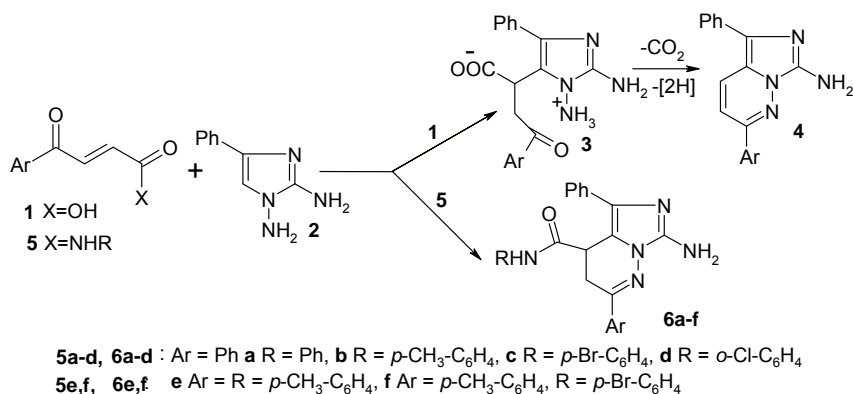
УДК 547.854

ВИВЧЕННЯ ПРОДУКТІВ ВЗАЄМОДІЇ АРИЛАМІДІВ В-АРОЇЛ-АКРИЛОВИХ КИСЛОТ З 1,2-ДІАМІНО-4-ФЕНІЛІМІДАЗОЛОМ

© 2006 Н. М. Колос, Л. Ю. Коваленко, Т. В. Берюзкіна

Запропоновано прості та раціональні підходи до синтезу похідних 4-(N-арилкарбоксамідо)-3,4-дигідроімідазо[1,5-b]піридазинів та їх гетероароматичних аналогів. Синтезовано ряд сполук, будову яких підтверджено ІЧ та ПМР спектрами.

Подвійний зв'язок в β -ароїлакрилових кислотах проявляє підвищену π -дефіцитність, так як знаходиться під впливом двох сильних електроноакцепторних груп – карбонільної та карбоксильної. Раніше було встановлено, що реакції нуклеофільного приєднання N-, S-, та C-нуклеофілів проходять виключно по α -карбонівому атому молекули [1]. Продукти C-нуклеофільного приєднання – внутрішні солі **3**, вдалося виділити при проведенні реакцій β -ароїлакрилових кислот **1** з 4-феніл-1,2-діаміноімідазолом (**2**). Цей експериментальний факт підтверджує первинність стадії гетарилування енонових систем (α,β -ненасичені кетони, β -дикетони) в їх реакціях з рядом 1,2-діаміноазолів (4-феніл- та 4,5-дифеніл-1,2-діаміноімідазоли, 3,4-діаміно- та 3,4,5-триамінотриазоли) [2]. Однак, циклізація бетаїнів **3** супроводжується декарбоксілюванням та дегідруванням, що веде до утворення виключно гетероароматичних похідних імідазопіридазину **4** [3].



З метою одержання функціоналізованих похідних дигідроімідазопіридазину та їх гетероароматичних аналогів (сполук, яким притаманна значна фізіологічна активність [4]) та розширення синтетичного потенціалу β -ароїлакрилових кислот та їх похідних, нами вивчена поведінка N-ариламідів **5a-f** в реакції з діаміном **2**.

Аміди **5** було одержано із хлорангідридів відповідних кислот і замічених анілінів за типовими літературними методиками [5-9]. Так як вихідні N-ариламиди описані в літературі, вони були ідентифіковані за Т.пл. та, в ряді випадків, з використанням ПМР спектрів. Так, в ПМР спектрі сполуки **5c** спостерігаються сигнали протонів амідної групи при 10.70 м.ч., дублети протонів вініленої групи при 8.05 та 7.55 м.ч. з константою спин-спінової взаємодії (КССВ) 16 Гц, що відповідає їх транс-конфігурації [10,11]. В області ароматичних протонів спостерігаються дублети протонів *n*-бромозаміщеного фенільного ядра та дві групи сигналів протонів ароїльного фрагменту із співвідношенням інтегральних інтенсивностей 2:3.

При кип'ятінні амідів **5** з діаміном **2** в етанолі протягом 0.5-2 год. (в залежності від будови вихідного аміду) було виділено цільові продукти **6a-f** з високими виходами (див. експериментальну частину). Їх будову було доведено за допомогою ІЧ та ПМР спектрів.

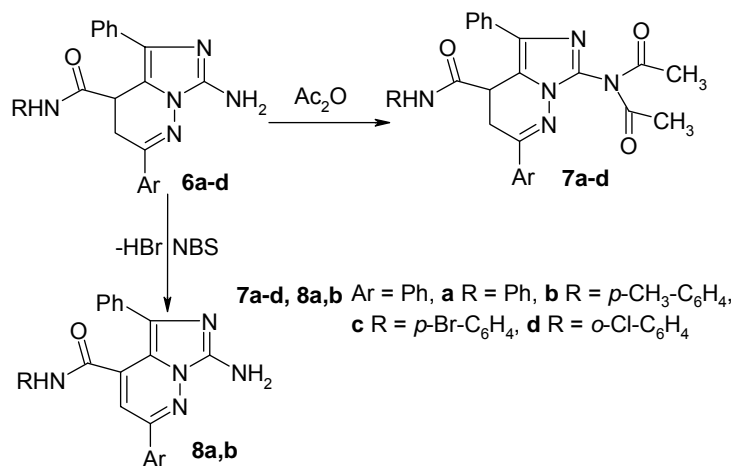
В ІЧ спектрах (табл. КВr) синтезованих сполук спостерігаються смуги валентних коливань карбонільної групи при 1666-1693 см⁻¹, а також інтенсивна смуга в області 1627-1640 см⁻¹, яку можна віднести до суперпозиції смуг валентних коливань азометинової та вініленої груп. В області 3200-3500 см⁻¹ проявляються дві, інколи три смуги середньої інтенсивності. У випадку

двох смуг поглинання інтенсивність високочастотної смуги дещо підвищена, що пояснюється суперпозицією смуг ν_{NH} монозаміщеного амідів та антисиметричних коливань первинної аміногрупи. Це свідчить про збереження в сполуках первинної аміногрупи та появу NH-групи амідного фрагменту.

В ПМР спектрах сполук **6a-f** виявляються сигнали протонів системи АВХ дигідропіридазинового циклу: дублет дублетів та дублет протонів А і В метиленової групи, дублет метиного протону, а також однопротонний синглет протону амідної групи в області 9.73-10.51 м.ч., двохпротонний синглет аміногрупи імідазольного циклу (сигнали зникають при дейтерообміні) і мультиплети ароматичних протонів, сумарна інтегральна інтенсивність останніх відповідає запропонованій структурі. Знайдені КССВ вказують, що гемінальна константа знаходиться в інтервалі 16.7-18.0 Гц. Одна із віцинальних констант (J_{aa}) становить 6.9-8.0 Гц, тоді як друга константа дорівнює нулю. Це свідчить, що віцинальні протони В і Х в дигідропіридазиновому циклі займають, відповідно, псевдоекваторіальне та псевдоаксіальне положення і знаходяться під прямим кутом. Цей висновок підтверджується також 3D моделюванням сполуки **6a**, в якій дигідропіридазиновий цикл має конформацію дещо викривленого човна.

Таким чином, експериментальні дані підтверджують утворення 7-аміно-2-арил-5-феніл-4-(N-арилкарбоксамідо)-3,4-дигідропіридазо[1,5-b]-піридазинів **6a-f**. Їх синтез, по аналогії зі сполуками типу **4**, повинен включати стадію α-гетарилування амідів **5** атомом С₅ імідазольного циклу з наступною циклоконденсацією, хоча виділити продукти приєднання не вдається. Дигідропіридазопіридазини **6a-f** є достатньо стабільними і не зазнають дегідратування при зберіганні на повітрі або при нагріванні в протоновмісних розчинниках (спирти, оцтова кислота) протягом 4-5 год.

Наявність аміно- та амідної груп в молекулах цільових імідазопіридазинів **6a-f** дозволяє здійснювати їх хімічну модифікацію з метою підвищення розчинності цих сполук для подальшого фармакологічного скринінгу. Ацилювання сполук **6a-d** при нагріванні в оцтовому ангідриді протягом 1 год. приводить до утворення діацетильних похідних. Реакція проходить через утворення моноацетильного похідного, яке, випадаючи із розчину, знову розчиняється в ангідриді, утворюючи продукт діацилювання. Будову сполук **7a-d** підтверджено ІЧ та ПМР спектрами. На ІЧ спектрограмах (табл. КВr) спостерігаються смуги валентних коливань карбонільних груп в області 1665-1685 cm^{-1} , а також розширена смуга NH-протона амідної групи при 3400 cm^{-1} . В ПМР спектрах сполук **7c,d**, виміряних в DMSO- d_6 , спостерігаються два синглети метильних груп, інтенсивністю в три протона кожний (для сполук **7a,b** – синглет, інтенсивністю в шість протонів), в області 3.43-3.57 м.ч. проявляються два дублети протонів метиленової групи дигідропіридазинового циклу, а в області 4.70 м.ч. виявляється дублет дублетів метиного фрагменту. Положення та мультиплетність сигналів ароматичних протонів підтверджують структуру сполук **7a-d**. Альтернативний напрямок ацилювання за амідною групою в положенні 4 не реалізується, що пов'язано, в першу чергу, із значними стеричними перепонами з боку фенільних радикалів в амідному фрагменті та імідазольному циклі.



Також було проведено дегідрування імідазопіридазинів **6a,b** при нагріванні в хлороформі у присутності N-бромосукциніміду. Бромовання по алільному положенню з наступним дегідробромованням веде до утворення ароматизованих похідних імідазопіридазину **8a,b**, що вміщують N-арилкарбоксамідний фрагмент в положенні 4. Ці сполуки не вдається одержати шляхом циклоконденсації β -ароїлакрилових кислот з 1,2-діаміно-4-фенілімідазолом з наступною модифікацією карбоксильної групи через швидкий процес декарбоксілювання. Будову синтезованих сполук **8a,b** підтверджено спектральними характеристиками. Зокрема, в їх ПМР спектрах зникають протони АВХ системи дегідропіридазинового циклу і з'являється синглет Н-3 протона при 7.36-7.38 м.ч.

Таким чином, запропоновано прості та раціональні підходи до синтезу похідних 4-(N-арилкарбоксамідо)-3,4-дигідроімідазо[1,5-b]піридазину та їх гетероароматичних аналогів.

Експериментальна частина

ІЧ спектри зареєстровано на спектрометрі Specord-75 IR для таблеток KBr, спектри ЯМР ^1H – на спектрометрі Varian Mercury VX-200 (200 МГц) в DMSO- d_6 , внутрішній стандарт TMS. Контроль чистоти одержаних сполук здійснювався за допомогою ТШХ на пластинках Silufol UV-254, елюент хлороформ – етилацетат, 3:1. Температури плавлення виміряні на приладі Кофлера.

7-Аміно-2-арил-5-феніл-4-(N-арилкарбоксамідо)-3,4-дигідроімідазо[1,5-b]піридазини 6a-f. Загальна методика. Суміш N-ариламідів β -ароїлакрилової кислоти (2 ммоль) та діаміну **2** (2 ммоль) в 20 мл етанолу кип'ятять до зникнення на ТШХ (0.5-2 год.) плями вихідного аміду. Після охолодження до кімнатної температури, осад, що утворився, відфільтровують та кристалізують із етанолу.

Сполука **6a**. Вихід 80%, т.пл. 218 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч., J (Гц): 3.09 (1H, д.д., $J_{3a3b} = 18.0$, $J_{3a4} = 8.0$, H-3a); 3.41 (1H, д, $J_{3a3b} = 18.0$, H-3b); 4.56 (1H, д, $J_{3a4} = 8.0$, H-4); 6.09 (2H, уш. с, NH_2); 7.02-8.00 (15H, м, Ar); 10.37 (1H, уш. с, NH). ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 1630 (C=N), 1687 (C=O), 3290, 3427 (NH, NH_2). Знайдено, %: N 17.21. $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}$. Розраховано, %: N 17.18.

Сполука **6b**. Вихід 75%, т.пл. 218-219 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч., J (Гц): 2.19 (3H, с, CH_3), 3.07 (1H, д.д., $J_{3a3b} = 17.4$, $J_{3a4} = 7.2$, H-3a); 3.43 (1H, д, $J_{3a3b} = 17.4$, H-3b); 4.53 (1H, д, $J_{3a4} = 7.2$, H-4); 6.08 (2H, уш. с, NH_2), 7.01-7.51 (11H, м, Ar); 7.58 (2H, д, J = 8.0, *o*-Ar); 8.00 (2H, д, J = 8.0, *o*-Ar); 10.26 (1H, уш. с, NH). ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 1627 (C=N), 1680 (C=O), 3276, 3403 (NH, NH_2). Знайдено, %: N 16.66. $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}$. Розраховано, %: N 16.62.

Сполука **6c**. Вихід 80%, т.пл. 242 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч., J (Гц): 3.06 (1H, д.д., $J_{3a3b} = 17.5$, $J_{3a4} = 7.7$, H-3a); 3.43 (1H, д, $J_{3a3b} = 17.5$, H-3b); 4.53 (1H, д, $J_{3a4} = 7.7$, H-4); 6.10 (2H, уш. с, NH_2); 7.15-7.67 (10H, м, Ar); 7.67 (2H, д, J = 8.0, *o*-Ar); 8.00 (2H, д, J = 8.0, *o*-Ar); 10.51 (1H, уш. с, NH). ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 1625 (C=N), 1669 (C=O), 3330, 3430 (NH, NH_2). Знайдено, %: N 14.45. $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{BrN}_5\text{O}$. Розраховано, %: N 14.40.

Сполука **6d**. Вихід 78%, т.пл. 212-213 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч., J (Гц): 3.07 (1H, д.д., $J_{3a3b} = 17.4$, $J_{3a4} = 8.0$, H-3a); 3.43 (1H, д, $J_{3a3b} = 17.4$, H-3b); 4.76 (1H, д, $J_{3a4} = 8.0$, H-4); 6.11 (2H, уш. с, NH_2); 7.15-7.51 (10H, м, Ar); 7.74 (2H, д, J = 8.0, *o*-Ar); 8.02 (2H, д, J = 8.0, *o*-Ar); 9.73 (1H, уш. с, NH). ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 1640 (C=N), 1693 (C=O), 3283, 3343, 3423 (NH, NH_2). Знайдено, %: N 15.81. $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{ClN}_5\text{O}$. Розраховано, %: N 15.85.

Сполука **6e**. Вихід 75%, т.пл. 235-236 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч., J (Гц): 2.19 (3H, с, CH_3), 2.34 (3H, с, CH_3), 3.03 (1H, д.д., $J_{3a3b} = 16.7$, $J_{3a4} = 6.9$, H-3a); 3.27 (1H, д, $J_{3a3b} = 16.7$, H-3b); 4.51 (1H, д, $J_{3a4} = 6.9$, H-4); 6.04 (2H, уш. с, NH_2), 7.04 (2H, д, J = 8.0, *o*-Ar), 7.16 (2H, д, J = 8.0, *o*-Ar), 7.23-7.39 (5H, м, Ph); 7.67 (2H, д, J = 8.0, *o*-Ar); 7.90 (2H, д, J = 8.0, *o*-Ar); 10.23 (1H, уш. с, NH). ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 1627 (C=N), 1666 (C=O), 3303, 3336, 3433 (NH, NH_2). Знайдено, %: N 16.10. $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}$. Розраховано, %: N 16.08.

Сполука **6f**. Вихід 71%, т.пл. 240-241 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч., J (Гц): 2.34 (3H, с, CH_3), 3.05 (1H, д.д., $J_{3a3b} = 17.6$, $J_{3a4} = 7.8$, H-3a); 3.33 (1H, д, $J_{3a3b} = 17.6$, H-3b); 4.51 (1H, д, $J_{3a4} = 7.8$, H-4); 6.06 (2H, уш. с, NH_2), 7.04 (2H, д, J = 8.0, *o*-Ar), 7.16-7.45 (7H, м, Ar), 7.65 (2H, д, J = 8.0, *o*-Ar), 7.90 (2H, д, J = 8.0, *o*-Ar), 10.49 (1H, уш. с, NH). ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 1629 (C=N), 1689 (C=O), 3300, 3370, 3423 (NH, NH_2). Знайдено, %: N 14.06. $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{BrN}_5\text{O}$. Розраховано, %: N 14.00.

7-(N,N-діацетил)-2-арил-5-феніл-4-(N-арилкарбоксамідо)-3,4-дигідроімідазо[1,5-b]піридазини 7a-d. Загальна методика. Вихідний імідазопіридазин **6** (1 ммоль) розчиняють в надлишку оцтового ангідриду (50 ммоль). Реакційну суміш кип'яють протягом 1 год., а потім виливають на лід. Осад, що утворився, кристалізують із етанолу.

Сполука **7a**. Вихід 70%, т.пл. 210-211 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч., J (Гц): 2.25 (6H, с, CH_3), 3.42 (1H, д.д, $J_{3a3b} = 16.6$, $J_{3a4} = 7.4$, H-3a); 3.55 (1H, д, $J_{3a3b} = 16.6$, H-3b); 4.75 (1H, д, $J_{3a4} = 7.4$, H-4); 7.28-7.80 (15H, Ar), 10.57 (1H, уш. с, NH). ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 1608 (C=N), 1662, 1685 (C=O), 3416 (NH). Знайдено, %: N 14.24. $\text{C}_{29}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_3$. Розраховано, %: N 14.25.

Сполука **7b**. Вихід 68%, т.пл. 226-227 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч., J (Гц): 2.19 (3H, с, CH_3), 2.29 (6H, с, CH_3), 3.45 (1H, д.д, $J_{3a3b} = 15.8$, $J_{3a4} = 6.6$, H-3a); 3.56 (1H, д, $J_{3a3b} = 15.8$, H-3b); 4.71 (1H, д, $J_{3a4} = 6.6$, H-4); 7.06 (2H, д, J = 8.0, *o*-Ar); 7.24-7.53 (8H, м, Ar); 7.74-7.82 (4H, м, Ar); 10.47 (1H, уш. с, NH). ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 1608 (C=N), 1662, 1685 (C=O), 3403 (NH). Знайдено, %: N 13.88. $\text{C}_{30}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_3$. Розраховано, %: N 13.85.

Сполука **7c**. Вихід 65%, т.пл. 216-217 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч., J (Гц): 2.29 (3H, с, CH_3), 2.35 (3H, с, CH_3), 3.48 (1H, д.д, $J_{3a3b} = 18.2$, $J_{3a4} = 7.2$, H-3a); 3.57 (1H, д, $J_{3a3b} = 16.2$, H-3b); 4.71 (1H, д, $J_{3a4} = 7.2$, H-4); 7.28-7.65 (10H, м, Ar); 7.78 (2H, д, J = 8.0, *o*-Ar); 7.96 (2H, д, J = 8.0, *o*-Ar); 10.70 (1H, уш. с, NH). ІЧ спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 1605 (C=N), 1669, 1692 (C=O), 3396 (NH). Знайдено, %: N 12.24. $\text{C}_{29}\text{H}_{24}\text{BrN}_5\text{O}_3$. Розраховано, %: N 12.28.

Сполука **7d**. Вихід 60%, т.пл. 204-205 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч., J (Гц): 2.27 (3H, с, CH_3), 2.39 (3H, с, CH_3), 3.40 (1H, д.д, $J_{3a3b} = 16.8$, $J_{3a4} = 7.4$, H-3a); 3.50 (1H, д, $J_{3a3b} = 16.8$, H-3b); 4.76 (1H, д, $J_{3a4} = 7.4$, H-4); 7.25-7.54 (10H, м, Ar); 7.78-7.84 (4H, м, Ar); 10.12 (1H, уш. с, NH). ІЧ спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 1610 (C=N), 1672, 1693 (C=O), 3416 (NH). Знайдено, %: N 13.36. $\text{C}_{29}\text{H}_{24}\text{ClN}_5\text{O}_3$. Розраховано, %: N 13.31.

7-Аміно-2-арил-5-феніл-4-(N-арилкарбоксамідо)імідазо[1,5-b]піридазини 8a,b. Загальна методика. Вихідну сполуку **6** (2 ммоль) розчиняють в 15 мл хлороформу, додають N-бромосукцинімід (3 ммоль) і кип'яють до зникнення на ТШХ плями вихідного дигідроімідазопіридазину (біля 1 год). Після випарювання розчину на 1/3 на роторному випаровувачі та охолодженні до кімнатної температури, осад, що утворився, відфільтровують та кристалізують із етанолу.

Сполука **8a**. Вихід 80%, т.пл. 170-171 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч., J (Гц): 6.57 (2H, уш. с, NH_2), 7.38 (1H, с, H-3), 7.42-8.20 (15H, м, Ar); 10.44 (1H, уш. с, NH). ІЧ спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 1628 (C=N), 1675 (C=O), 3328, 3418 (NH_2). Знайдено, %: N 17.25. $\text{C}_{25}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}$. Розраховано, %: N 17.27.

Сполука **8b**. Вихід 75%, т.пл. 174 °С (EtOH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч., J (Гц): 2.21 (3H, с, CH_3), 6.52 (2H, уш. с, NH_2), 7.10 (2H, д, J = 8.0, *o*-Ar), 7.20 (2H, д, J = 8.0, *o*-Ar), 7.36 (1H, с, H-3), 7.64-8.10 (10H, м, Ar); 10.39 (1H, уш. с, NH). ІЧ спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 1630 (C=N), 1670 (C=O), 3318, 3405 (NH_2). Знайдено, %: N 16.72. $\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}$. Розраховано, %: N 16.69.

Список літератури

1. Колос Н.М., Берьозкіна Т.В., Орлов В.Д. *Вісник ХНУ*, 626, 11 (34), С. 105-113, (2004).
2. Колос Н.Н., Папонов Б.В., Орлов В.Д., *Вісник ХНУ*, 549, 8, С. 41-45, (2002).
3. Kolos N., Beryozkina T., Orlov V., *Heterocycles*, V. 60, № 9, P. 2115-2122, (2003).
4. Oshawa A., Kaihon T., Ito T. *et al.*, *Chem. Pharm. Bull.*, V. 36, №10, P. 3838-3848, (1998).
5. Cramer B.J., Schroeder W., Moran W.J. *et al.*, *J. Amer. Pharm. Assoc.*, V. 37, № 11, P. 439-449, (1948).
6. Tomisawa K., Kameo K., Matsunaga T. *et al.*, *Chem. Pharm. Bull.*, V. 33, № 6, P. 2386-2394, (1985).
7. Lawrence D.S., Zilfou J.T., Smith Ch.D., *J. Med. Chem.*, V. 42, P. 4932-4941, (1999).
8. McEvoy F.J., Lai F.M., Albrigh J.D., *J. Med. Chem.*, V. 26, P. 381-394, (1983).
9. Pozzo A. Dal, Aquasaliente M., Donzelli G., Delor F., *Il Farmaco*, Ed. Sc., V. 41, № 8, P. 622-629, (1986).
10. Luts R.E., Scott G.W., *J. Org. Chem.*, V. 13, № 2, P. 284-296, (1948).

11. Шапетько Н.Н., Хатилов С.А., Андрейчиков Ю. С. и др., *Журн. общ. хим.*, Т. 55, №3, С. 661-667, (1985).

Поступила в редакцию 30 августа 2006 г.

Kharkov University Bulletin. 2006. №731. Chemical Series. Issue 14(37). N. M. Kolos, L. Yu. Kovalenko, T. V. Beryozkina. Study of products obtained in reactions of arylamides β -aroylacrylic acids with 1,2-diamino-4-phenylimidazole.

The simple and rational approaches to the synthesis of 4-(N-arylcarboxamido)-3,4-dihydroimidazo[1,5-b]pyridazinederivatives and their heteroaromatic analogues are proposed. A number of compounds were synthesized. Structure of all the products were confirmed by IR and NMR spectroscopy.