

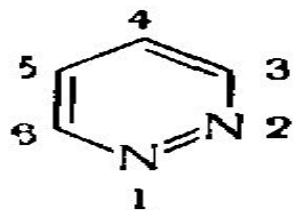
Синтез и реакции пиридазина.



Положение пиридазина.

Диазины формально можно рассматривать как гетероциклические соединения, образующиеся из бензола или нафталина путем замещения двух углеродных атомов (точнее СН-групп) атомами азота.

Пиридазины не встречаются в природе и имеют небольшое практическое значение; например, гидразид малеиновой кислоты (4) применяется как избирательный ингибитор роста растений.



Пиридазин

(1)



(4)

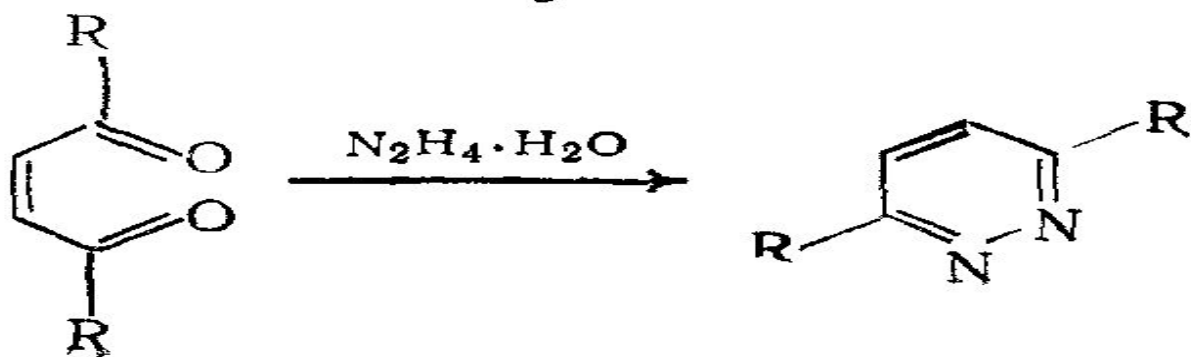
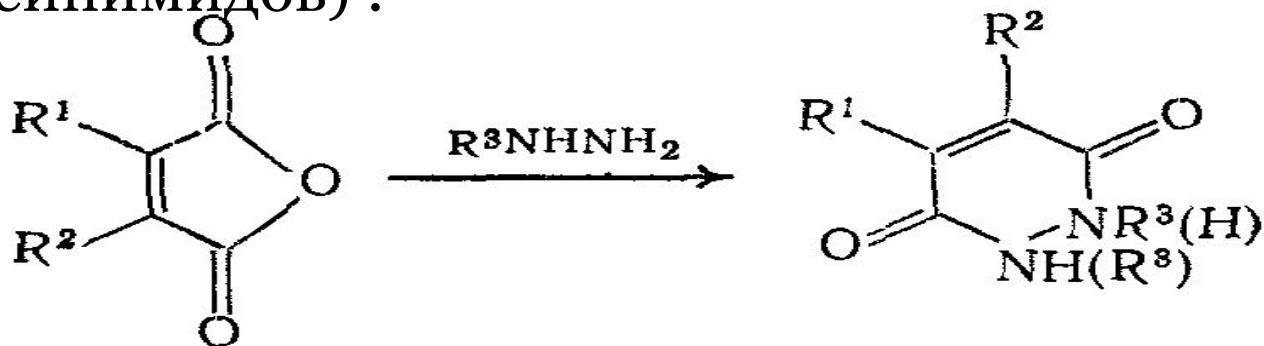
Методы синтеза пиридазинов.

Большая часть синтезов пиридазинового кольца основана на присоединении гидразина и его производных к углеродной цепочке с соответствующими заместителями в положениях 1,4.

Конденсация производных гидразина с 1,4-диацилэтиленами, производными малеинового ангидрида, 4-альдегидо или 4-кетокислотами, бутенолидами, 2-бром или 2-гидрокси-1,4-дикарбонильными соединениями, а также производными дигидрофурана приводят к образованию пиридазиновых колец.

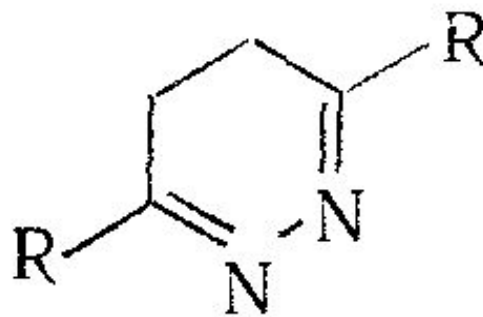
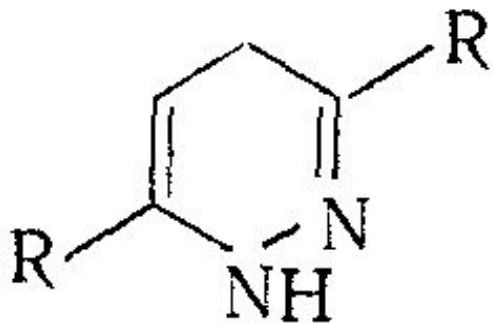
Синтез с малеиновым ангидридом.

Главное преимущество синтезов малеиновым ангидридом или 1,4-диацетиленами состоит в том, что продукт не требует дальнейшего окисления, хотя первый путь может привести к получению различных побочных продуктов (в т.ч. линейных производных N-аминомалеинимидов).



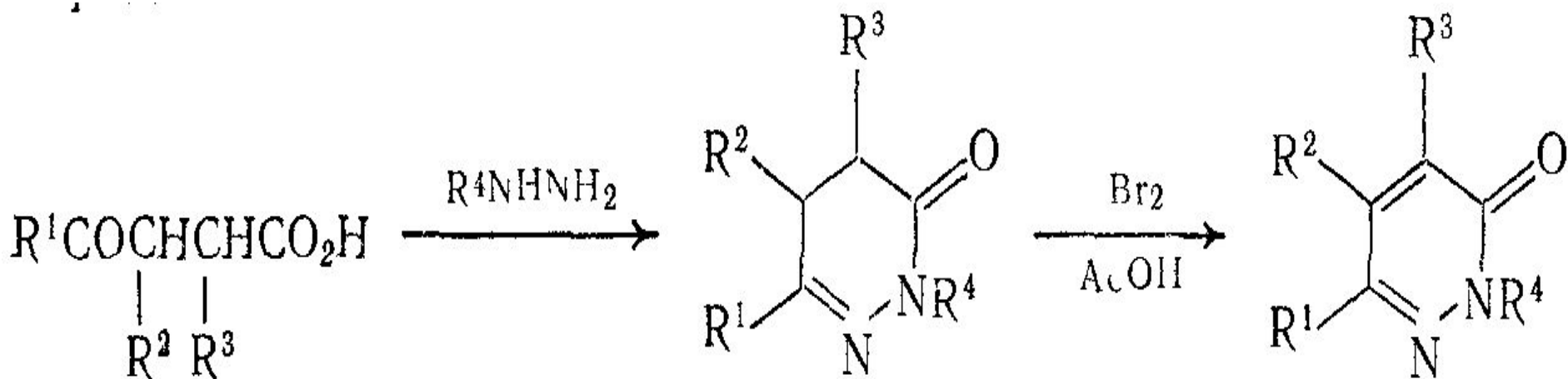
Синтез из 1,4-дикетонов.

1,4-Дикетоны реагируют с гидразином и его производными, образуя 1,4- или 4,5-дигидропиридазины, часто неустойчивые и быстро окисляющиеся или диспропорционирующие при перегонке в соответствующие пиридазины.

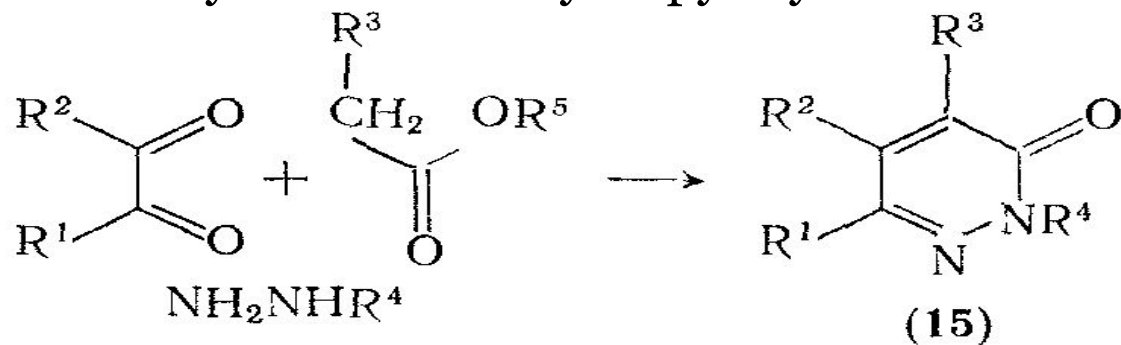


Получение из кето- и альдегидокислот.

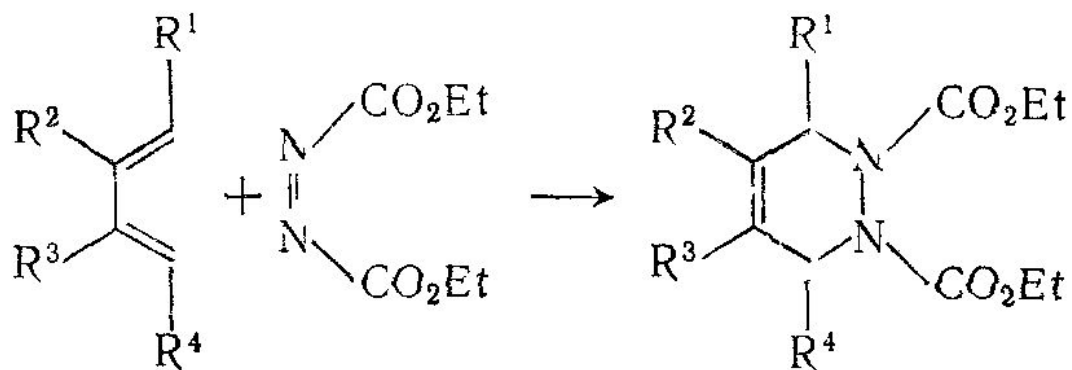
1,4-Кето или -альдегидокислоты также легко конденсируются с гидразином и его производными, давая дигидропиридазины, которые можно окислить бромом в уксусной кислоте в соответствующие пиридазины.



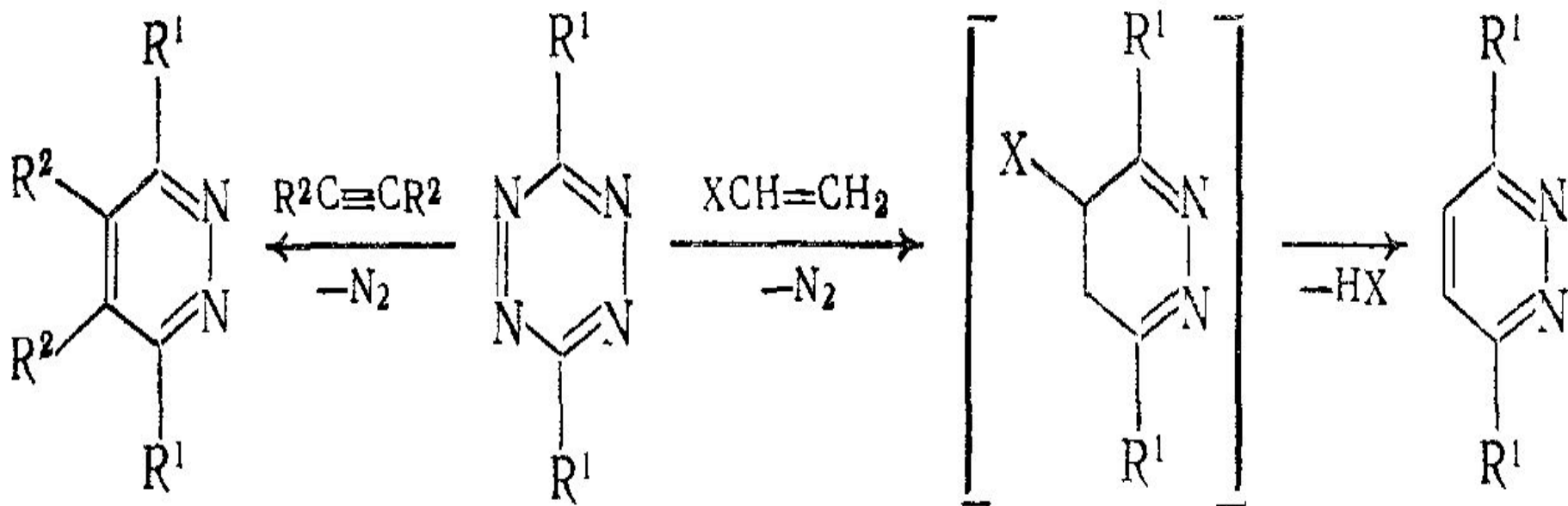
Удобным методом синтеза 3(2H)-пиридазинонов служит реакция α -дикетонов с производными гидразина в присутствии сложного эфира, содержащего активную метиленовую группу.



Для построения пиридазинового цикла часто применяют еще два метода, и оба они основаны на реакция [4+2]-циклоприсоединения. Так, при взаимодействии бутадиена и его производных с азодикарбоновым эфиром образуется тетрагидропиридазины, которые после карбонилирования можно окислять в соответствующие пиридазины.



Другой вариант-это реакции циклоприсоединения тетразинов к ацетиленам или олефинам, что соответственно приводит к образованию пиридазинов или дигидропиридазинов. Если олефин содержит заместитель X, легко отщепляемый в виде HX, реакция непосредственно дает производные пиридазина. Реакция с богатыми электронами олефинами идет чрезвычайно легко; глубокая красная окраска тетразина пропадает сразу же, и одновременно выделяется азот.



Химические свойства пиридазинов.

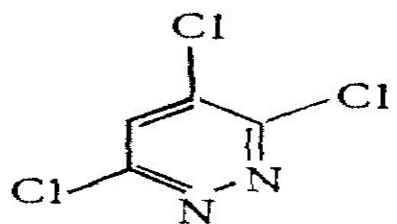
Пиридазин является более слабым основанием ($pK_B=2,33$), чем пиридин ($pK_B=5,23$), вследствие электроноакцепторного влияния второго атома азота. Обычно протонируется только один атом азота молекулы пиридазина, второй атом азота может протонироваться только в концентрированных растворах кислот.

В реакции электрофильного замещения пиридазин вступает с большим трудом, в реакции нитрования, сульфирования, галогенирования и ацилирования практически не вступает. С алкилгалогенидами образует соответствующие N-соли.

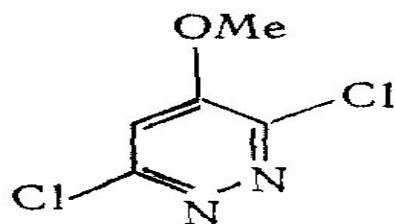
В большинстве случаев нуклеофильного замещения диазинов входящая группа вытесняет не водород, а какой-либо из заместителей кольца, чаще всего атом галогена. Это объясняется доступностью галогендиазинов из соответствующих оксодиазинов, которые с в свою очередь легко получить прямым синтезом. Реакционная способность атомов галогена, связанных с кольцом диазина, в значительной степени зависит от природы галогена, положения в кольце, о нуклеофила и влияния других заместителей.

Атомы галогена в дигалогензамещенных диазинах, как правило сильно различаются по подвижности, и легче всего реагирует галоген в пара-положении к атому азота. Галогены в орто-положении к кольцевому атому азота еще сохраняют реакционную способность, но замещаются в более жестких условиях.

Из 3,4,6-трихлорпиридазина и метанольного раствора метилата натрия при 25° С с хорошим выходом получают 4-метокси-3,6-дихлорпиразин.

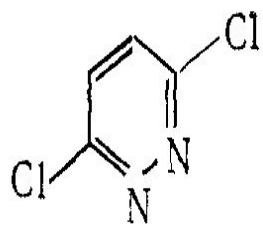


(40)

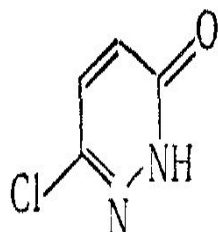


(41)

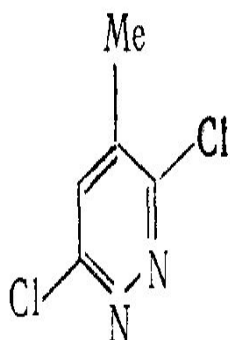
3,6-дихлорпиридазин дает с горячим водным раствором NaOH 6-хлорпиридазинон-3(2Н), но второй атом хлора очень устойчив к замещению. Если оба галогена находятся в одинаковом окружении, легкость замещения определяет эффект других заместителей, что показал пример амонолиза 4-метил-3,6-дихлорпиридазина в смесь веществ (45) и (46) с большим перевесом первого из них.



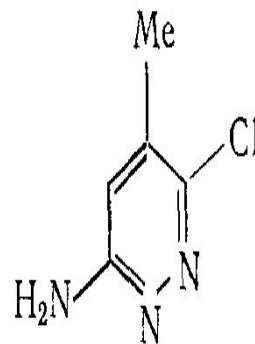
(42)



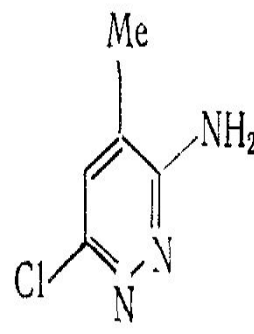
(43)



(44)



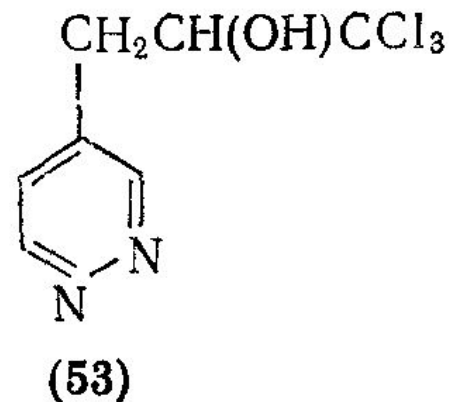
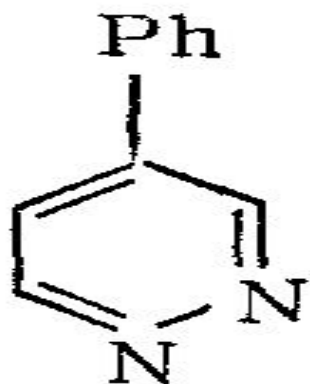
(45)



(46)

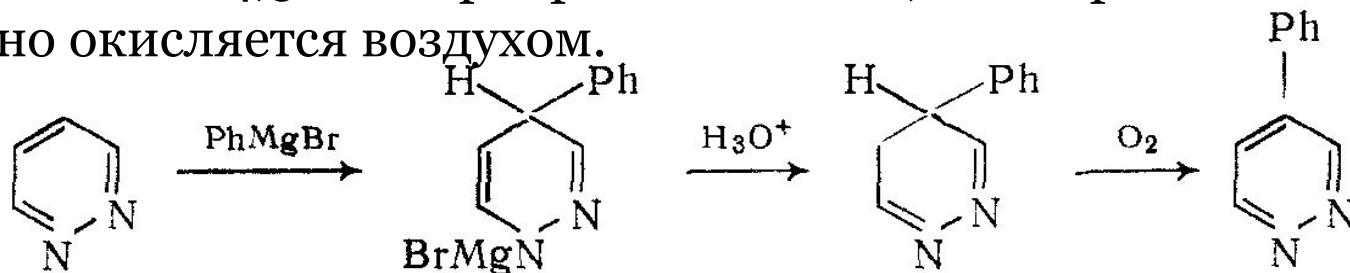
Гомолитическое ароматическое замещение диазинов встречается редко, и сведений об относительной реакционной способности отдельных положений диазиновых колец почти нет. По видимому, наиболее активны положения α и γ к кольцевым атомам азота. При фенилировании пиридазина фенильными радикалами, генерированными термическим разложением N-нитрозоацетанилида, с низким выходом получен 4-фенилпиридазин.

Как следствие индуктивного и резонансного эффектов атома азота протоны α - или γ -метильного углеродного атома имеют относительно кислый характер и легко удаляются при действии сильных оснований. Образующиеся карбанионы вступают в типичные реакции конденсации и алкилирования. 4-метилпиридазин легко конденсируется с хлоралем в присутствии пиридина, давая:



Введение гетероатома в бензольное кольцо повышает электронную плотность в этой точке и обуславливает большую степень локализации двойных связей, поэтому металлоорганические реагенты атакуют фрагмент $-C=N-$ или вступают в сопряженное присоединение к цепочке $-C=C-C=N-$.

Тип присоединения зависит от природы металлоорганического реагента и растворителя. При реакции пиридазина с фенилмагнибромидом с низким выходом образуется 4-фенилпиридазин через стадию 4,5-дегидроприсоединения, которое в ходе синтеза спонтанно окисляется воздухом.



Из бутиллития с пиридазином в эфирном растворе получают 3-бутил-2,3-дигидропиридазин. Его окисление перманганатом калия в ацетоне дает 3-бутилпиридазин.

