

1. *Martin Negwer*, Organic-chemical drugs and their synonyms. Berlin, 1978, p. 1588, 3942.
2. *J. Druey, A. Huenl, B. H. Ringler, A. Stachelin*, Пат. США 2963477 (1960); [С. А., 57, 3456d].
3. *E. Parups, J. Hoffman, H. V. Morley*, Can. J. Biochim. Physiol., 40, 1159 (1962).
4. *Р. С. Вартанян, Л. О. Аветян, С. А. Карамян, Р. А. Акопян*, Арм. хим. ж., 37, 124 (1984).
5. *J. Druey, A. Hünl, Kd. Meler, B. H. Bingler, A. Stachelin*, Helv. Chim. Acta, 37, 510 (1954).
6. *K. Eichenberger, R. Rometsch, J. Druey*, Helv. chim. Acta, 37, 1298 (1954).
7. *О. И. Шенкер, Т. В. Горчинская, О. Н. Сычев*, ЖФК, 31, 593 (1957).

Армянский химический журнал, т. 38 № 12, стр. 747—751 (1985 г.)

УДК 547.816+751

СИНТЕЗ N-ДИАЛКИЛАМИНОАЛКИЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 2,3-ДИГИДРО-4-ОКСО-2,2,6(7 ИЛИ 8)- ТРИМЕТИЛПИРАНО/3,2-b/ИНДОЛОВ

С. Г. ПИЛОСЯН, В. В. ДАБАЕВА, Ш. П. МАМБРЕЯН и А. С. НОРАВЯН

Институт тонкой органической химии им. А. Л. Миджояна
АН Армянской ССР, Ереван

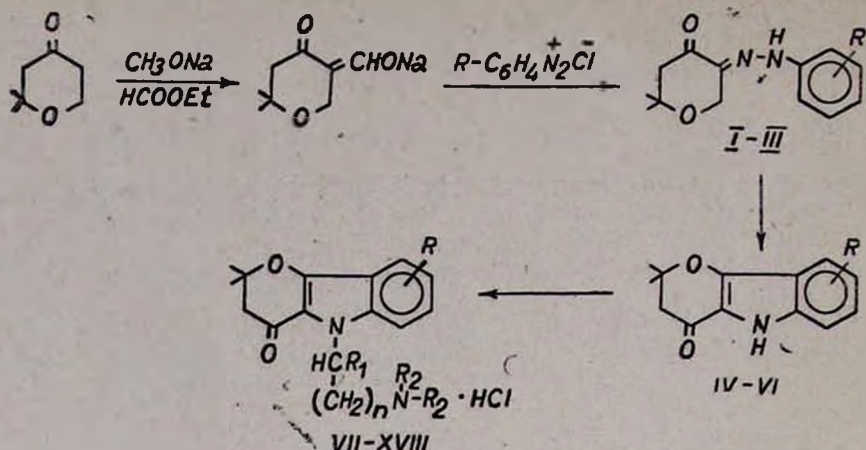
Поступило 5 II 1985

Осуществлен синтез гидрохлоридов N-диалкиламиноалкильных производных 2,3-дигидропирано/3,2-b/индолов с целью поиска лекарственных средств.

Табл. 3, библиограф. ссылок 3.

Известно, что циклическая система индола входит в состав многих веществ природного происхождения, обладающих сильным физиологическим действием [1]. В связи с этим представлялся интересным синтез N-производных 2,3-дигидропирано/3,2-b/индолов в поисках новых лекарственных препаратов.

Было показано, что натриевую соль 2,2-диметил-5-формилтетрагидропиран-4-она, полученную реакцией формилирования 2,2-диметилтетрагидропиран-4-она [2], можно без выделения вводить во взаимодействие с хлоридами фенилдиазония [3] с образованием 5-фенилгидразонов I—III, которые при нагревании с 10% спиртовым раствором хлористого водорода циклизуются по Фишеру в 2,3-дигидро-4-оксо-2,2,6(7 или 8)-триметилпирано/3,2-b/индолы IV—VI. Натриевые производные последних при нагревании с диалкиламиноалкилхлоридами образуют соответствующие N-диалкиламиноалкильные производные VII—XVIII.



- I, IV. $R=o\text{-CH}_3$; II, V. $R=m\text{-CH}_3$; III, VI. $R=p\text{-CH}_3$; VII. $n=1$, $R=o\text{-CH}_3$;
 $R_1=H$, $R_2=CH_3$; VIII. $n=1$, $R=o\text{-CH}_3$, $R_1=H$, $R_2=C_2H_5$; IX. $n=1$, $R=o\text{-CH}_3$,
 $R_1=R_2=CH_3$; X. $n=2$, $R=o\text{-CH}_3$, $R_1=CH_3$, $R_2=C_2H_5$; XI. $n=1$, $R=m\text{-CH}_3$,
 $R_1=H$, $R_2=CH_3$; XII. $n=1$, $R_1=H$, $R_2=C_2H_5$; XIII. $n=1$, $R=m\text{-CH}_3$, $R_1=R_2=CH_3$;
XIV. $n=2$, $R=m\text{-CH}_3$, $R_1=CH_3$, $R_2=C_2H_5$; XV. $n=1$, $R=p\text{-CH}_3$, $R_1=H$, $R_2=CH_3$;
XVI. $n=1$, $R=p\text{-CH}_3$, $R_1=H$, $R_2=C_2H_5$; XVII. $n=1$, $R=p\text{-CH}_3$, $R_1=R_2=CH_3$;
XVIII. $n=2$, $R=p\text{-CH}_3$, $R_1=CH_3$, $R_2=C_2H_5$.

Строение полученных соединений установлено на основании данных элементного анализа, ИК и ПМР спектров, а также масс-спектрометрически.

Биологические исследования соединений VII—XVIII проводились в лабораториях противосудорожных состояний и коронарного кровообращения.* Изучение противосудорожной активности указанных соединений проводилось в опытах на белых мышах и крысах в дозах 10, 20 и 100 мг/кг. Было показано, что в малых дозах соединения не влияют на поведение экспериментальных животных. В дозе 100 мг/кг они вызывают экзофтальм, повышение тактильной чувствительности, абдукцию конечностей. Введенные крысам за один час до резерпина соединения не влияют на депримирующие эффекты алкалоида. Изучение коронарорасширяющей активности соединений в опытах, проведенных на наркотизированных уретаном с хлоралозой кошек, показало, что соединения VII и VIII в дозах 0,1—1 мг/кг обладают умеренным коронарорасширяющим действием. В указанных дозах они увеличивают объемную скорость коронарного кровотока на 30—40% в течение 50—60 мин.

Экспериментальная часть

ИК спектры сняты на приборе UR-20 с призмами NaCl, ПМР спектры—на «Varian T-60» с использованием TMS в качестве внутреннего стандарта, масс-спектры—«MX-1303» с прямым вводом образца в

* Авторы выражают благодарность сотрудникам биологического отдела ИТОХ Н. Е. Акопян, И. А. Джагацпаян, Г. Х. Григоряну, Р. А. Александяну.

область ионизации при ионизирующем напряжении 50 эВ и температуре напуска на 20—30° ниже температуры плавления образцов.

5-(*о, м, п*)-Толилгидразоны 2,2-диметилтетрагидропиран-4-она I—III. К смеси 1,3 г (0,01 моля) 2,2-диметилтетрагидропиран-4-она [2] и 1,1 г (0,015 моля) этилового эфира муравьиной кислоты, охлажденной до 0—5° прибавляют метанольный раствор метилата натрия, приготовленный из 0,23 г (0,01 моля) натрия и 2,3 мл метилового спирта. Выпавший осадок оставляют на ночь при комнатной температуре. Затем к осадку, охлажденному до 0—5°, прибавляют 5 мл холодной воды. Готовят раствор хлористого (*о, м, п*)-толилдиазония известным способом [3] из 1,1 г (0,01 моля) (*о, м, п*)-толуидина, 3 мл конц. соляной кислоты и 0,7 г (0,01 моля) нитрита натрия, доводят рН раствора до 5—6 прибавлением ацетата натрия. Затем раствор хлористого (*о, м, п*)-толилдиазония прибавляют при перемешивании к водному раствору натриевой соли 2,2-диметил-5-формилтетрагидропиран-4-она. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают водой и высушивают. Перекристаллизовывают из этанола (табл. 1).

ИК спектр, ν , см^{-1} : 1600 (бенз. кольцо); 1620 (C=N); 1660 (C=O, сопр.); 3230 (NH). ПМР спектр (в CCl_4), м. д. : 13,80 с (1H, NH), 6,80—7,65 м (4H, C_6H_4), 4,50 с (2H, 6- CH_2), 2,40 с (2H, 3- CH_2), 2,25 с (3H, CH_3), 1,23 с [6H, 2(CH_3)₂].

Таблица 1

5-(*о, м, п*)-Толилгидразоны 2,2-диметилтетрагидропиран-4-она

Соединение	R	Выход, %	Т. пл., °C	Молекулярная формула	Найдено, %			Вычислено, %		
					C	H	N	C	H	N
I	<i>о</i> - CH_3	85	77—78	$\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$	68,20	7,36	11,15	68,27	7,37	11,37
II	<i>м</i> - CH_3	85	150—152	$\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$	68,25	7,22	11,29	68,27	7,37	11,37
III	<i>п</i> - CH_3	70	147—148	$\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$	68,31	7,30	11,21	68,27	7,37	11,37

2,3-Дигидро-4-оксо-2,2,6 (7 или 8)-триметилпирано/3,2-*b*/индолы IV—VI. Смесь 2,5 г (0,01 моля) I—III и 20 мл 10% спиртового раствора хлористого водорода кипятят 2 ч. Отгоняют спирт, к остатку добавляют воду и оставляют на ночь. Выпавшие кристаллы отфильтровывают и высушивают. Перекристаллизовывают из этанола (табл. 2). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1600—1620 (бенз. кольцо); 1650 (C=O, сопр.); 3270 (NH). ПМР спектр (в $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$), м. д. : 7,06—7,80 м (3H, аром.), 2,73 с (2H, 3- CH_2), 2,53 с (3H, CH_3), 1,46 с [6H, 2(CH_3)₂].

Гидрохлориды *N*-диалкиламиноалкильных производных 2,3-дигидро-4-оксо-2,2,6(7 или 8)-триметилпирано/3,2-*b*/индолов VII—XVIII. К суспензии 2,3 г (0,01 моля) IV—VI в 5 мл абс. диоксана прибавляют метанольный раствор метилата натрия, приготовленный из 0,23 г натрия. Затем отгоняют растворители на бане со сплавом Вуда при 120°. К полученному твердому натриевому производному IV—VI прибавляют 0,01 моля диалкиламиноалкилхлорида в 10 мл абс. диметилформамида

и нагревают 1 ч при 130—140°. Образовавшуюся массу обрабатывают водой, выделившийся маслообразный слой экстрагируют бензолом. Растворитель отгоняют, в вакууме удаляют непрореагировавший исходный амин, остаток растворяют в абс. эфире. Эфирный раствор охлаждают, прибавляют к нему эквивалентное количество эфирного раствора хлористого водорода. Выделившийся осадок гидрохлорида отфильтровывают, промывают небольшим количеством абс. эфира. Перекристаллизовывают из смеси спирт-эфир (табл. 3). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1600—1620 (бенз. кольцо), 1650 ($\text{C}=\text{O}$, сопр.). Масс-спектр, m/e , VII: 300 (M^*) (9), 229 (28), 214 (II), 72 (100), 58 (74); VIII: 328 (M^*) (39), 245 (23), 100 (100), 86 (68); IX: 314 (M^*) (II), 229 (7), 214 (21), 72 (100), 58 (17); XIV: 356 (M^*) (2), 278 (3), 234 (18), 100 (81), 86 (100), 72 (28), 58 (19).

Таблица 2
2,3-Дигидро-4-оксо-2,2,6 (7 или 8)-триметилпирано/3,2-б/индолы

Соединение	R	Выход, %	Т. пл., °C	Молекулярная формула	Найдено, %			Вычислено, %		
					C	H	N	C	H	N
IV	<i>o</i> -CH ₃	43	193—195	C ₁₄ H ₁₅ NO ₂	73,00	7,00	6,27	73,34	6,59	6,11
V	<i>m</i> -CH ₃	39	182—183	C ₁₄ H ₁₅ NO ₂	73,25	6,94	6,05	73,34	6,59	6,11
VI	<i>p</i> -CH ₃	33	168—170	C ₁₄ H ₁₅ NO ₂	73,64	6,87	5,99	73,34	6,59	6,11

Таблица 3
Гидрохлориды N-диалкиламиноалкильных производных 2,3-дигидро-4-оксо-2,2,6 (7 или 8)-триметилпирано/3,2-б/индолов

Соединение	R	R ₁	R ₂	Выход, %	Т. пл., °C	n	Молекулярная формула	Найдено, %		Вычислено, %	
								N	Cl	N	Cl
VII	<i>o</i> -CH ₃	H	CH ₃	76	190—193	1	C ₁₈ H ₂₅ N ₂ O ₂ Cl	8,40	10,14	8,32	10,53
VIII	<i>o</i> -CH ₃	H	C ₂ H ₅	71	150—152	1	C ₂₀ H ₂₇ N ₂ O ₂ Cl	7,64	9,70	7,68	9,72
IX	<i>o</i> -CH ₃	CH ₃	CH ₃	80	172—175	1	C ₁₉ H ₂₇ N ₂ O ₂ Cl	7,69	10,30	7,98	10,10
X	<i>o</i> -CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	90	161—165	2	C ₂₂ H ₃₃ N ₂ O ₂ Cl	7,09	9,50	7,13	9,02
XI	<i>m</i> -CH ₃	H	CH ₃	52	150—155	1	C ₁₈ H ₂₅ N ₂ O ₂ Cl	8,40	10,14	8,32	10,53
XII	<i>m</i> -CH ₃	H	C ₂ H ₅	71	183—185	1	C ₂₀ H ₂₇ N ₂ O ₂ Cl	7,64	9,70	7,68	9,72
XIII	<i>m</i> -CH ₃	CH ₃	CH ₃	88	208—210	1	C ₁₉ H ₂₇ N ₂ O ₂ Cl	8,30	10,50	7,98	10,10
XIV	<i>m</i> -CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	50	247—250	2	C ₂₂ H ₃₃ N ₂ O ₂ Cl	7,09	9,50	7,13	9,02
XV	<i>p</i> -CH ₃	H	CH ₃	35	165—168	1	C ₁₈ H ₂₅ N ₂ O ₂ Cl	8,70	10,27	8,32	10,53
XVI	<i>p</i> -CH ₃	H	C ₂ H ₅	22	173—175	1	C ₂₀ H ₂₇ N ₂ O ₂ Cl	7,81	9,36	7,68	9,72
XVII	<i>p</i> -CH ₃	CH ₃	CH ₃	21	198—200	1	C ₁₉ H ₂₇ N ₂ O ₂ Cl	8,04	9,88	7,98	10,10
XVIII	<i>p</i> -CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	50	153—155	2	C ₂₂ H ₃₃ N ₂ O ₂ Cl	7,35	9,24	7,13	9,02

2,2,6(7 կամ 8)-ՏՐԻՄԵԹԻԼ-4-ՕՔՍՈ-2,3-ԴԻՀԻԴՐՈՊԻՐԱՆՈ /3,2-Բ/
ԻՆԴՈԼԵՆԵՐԻ N-ԴԻԱԿԻԼԱՄԻՆՈԱԿԻԼԱՑԻՆ ԱՇԱՆՑՑԱԼՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶԸ

Ս. Գ. ՓԻՆՈՍՅԱՆ, Վ. Վ. ԴԱՐԱՆՎԱ, Շ. Պ. ՄԱՍՐԵՅԱՆ Լ Ա. Ս. ՆՈՐԱՎՅԱՆ

Ցույց է տրված, որ 2,2-դիմեթիլ-5-ֆորմիլտետրահիդրոպիրան-4-ոնի նատրիումական աղը ռեակցիոն է ֆենիլհիդրազոնիոմի քլորական աղերի հետ՝ առաջացնելով համապատասխան 5-օ,մ,պ/-տոլիլհիդրազոններ (I—III), որոնք 10% քլորաջրածնի սպիրտային լուծույթում ենթարկվում են ցիկլացման՝ առաջացնելով կոնդենսված /3,2-Բ/ ինդոլներ (IV—VI): Վերջինների նատրիումական ածանցյալները դիալկիլամինոալկիլքլորիդների հետ բերում են ինդոլի N-դիալկիլամինոալկիլային ածանցյալների առաջացմանը, կոնդենսված տետրահիդրոպիրանի օղակի հետ (VII—XVIII):

SYNTHESIS OF N-DIALKYLAMINOALKYL DERIVATIVES OF
2,2,6 (7 OR 8)-TRIMETHYL-4-OXO-2,3-DIHYDRO-
PYRANO/3,2-b/INDOLES

S. G. PILOSSIAN, V. V. DABAYEVA, Sh. P. MAMBREYAN and A. S. NORAVIAN

It has been shown that sodium salts of 2-substituted-5-oxymethylene-4-ketones react with phenyl diazonium chlorides forming corresponding 5-phenylhydrazones which undergo cyclization in 10% hydrogen chloride ethanolic solutions yielding condensed/3,2-b/indoles. The sodium derivatives of the latter with N-dialkylaminoalkylchlorides lead to the formation of N-dialkylaminoalkyl derivatives of indoles condensed with tetrahydropyran rings.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. В. И. Шведов, Л. Б. Алтухова, И. Н. Андреева, М. Д. Машковский, А. Н. Гринез, Хим.-фарм. ж., 6, 14 (1972).
2. И. Н. Назаров, И. В. Торгов, Л. Н. Терехова, Изв. АН СССР, ОХН, 1943, 50.
3. Общий практикум по органической химии, под ред. А. Н. Коста, III изд., Изд. «Мир» 1965, стр. 518.

Армянский химический журнал, т. 38, № 12, стр. 751—755 (1985 г.)

УДК 547.796.1+541.227

ЭЛЕКТРОННАЯ СТРУКТУРА 5-ВИНИЛТЕТРАЗОЛОВ

В. Г. ХАРАТЯН, В. Б. ГАВАЛЯН, Н. Ш. МАИЛЯН, Г. В. АСПАТЯН,
О. Н. БУБЕЛЬ, Е. М. РАХМАНЬКО, Э. Г. ДАРБИНЯН и С. Г. МАЦОЯН

Институт органической химии АН Армянской ССР, Ереван

Поступило 22. VII 1985

Методом MNDO с полной оптимизацией геометрических параметров рассчитаны электронные структуры 1-Н 5-винилтетразола (1-ВТ), 2-Н-5-винилтетразола (2-ВТ), 1-метил-5-винилтетразола (1-МВТ) и 2-метил-5-винилтетразола (2-МВТ). Согласно данным расчета, наиболее вероятными центрами для электрофильной атаки из атомов N(2), N(3) и N(4) в 1-ВТ и 1-МВТ, и из атомов N(1), N(3) и N(4) в 2-ВТ и 2-МВТ являются атомы N(4). Сделано предположение о том, что по реакционной способности винильной группы 1-ВТ и 1-МВТ близки и отличаются от 2-ВТ и 2-МВТ.

Табл. 3, библи. ссылок 6.