

1. Агекян А. А., Восканян С. В., Пирджанов Л. Ш., Маркарян Э. А. — Арм. хим. ж., 1981, т. 34, № 6, с. 500.
2. Авакян О. М. — Вещества, действующие на симпато-адреналовую систему. Ереван, Изд. АН АрмССР, 1980, с. 121.
3. Агекян А. А., Пирджанов Л. Ш., Маркарян Э. А. — Арм. хим. ж., 1978, т. 31, № 9, с. 589.
4. Jashiro T., Jamaeda K., Shirai H. — Chem Pharm. Bull. 1975; v. 23 № 9, p. 2054.
5. Авакян О. М. — Фармакол. и токсикол., 1984, т. 47, № 5, с. 104.
6. Авакян О. М. — Симпато-адреналовая система, Л., Наука, 1977, с. 109.
7. Авакян О. М., Норавян О. С. — Биол. ж. Армении, 1976, т. 29, № 1, с. 41.
8. Rosenbluth A., Ramos J. G. — Amer Hearth. J., 1974, v. 33, p. 677.

Армянский химический журнал, т. 43, № 8, стр. 518—523 (1990 г.)

УДК 547.816+547.822.7

СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ 3-ПИПЕРАЗИНОЗАМЕЩЕННЫХ ПИРАНО/3,4-с/ПИРИДИНОВ

Е. Г. ПАРОНИКЯН, С. Н. СИРАКАНЯН, А. С. НОРАВЯН,
О. С. НОРАВЯН и Д. А. АВАКИМЯН

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

Поступило 27 X 1989

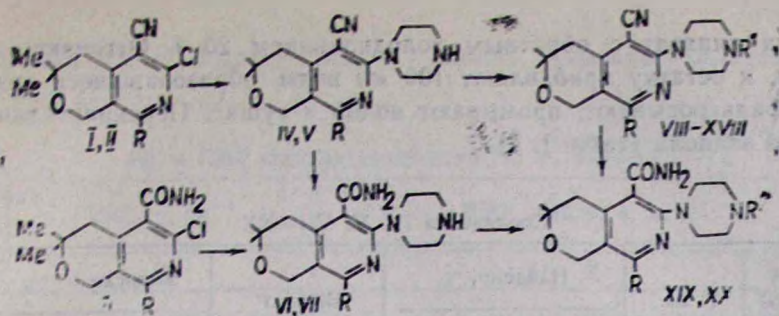
Осуществлен синтез производных 3-пиперазинопирано/3,4-с/пиридинов. Проведены некоторые превращения последних. Изучены β -адреноблокирующая и антибактериальная активности синтезированных соединений.

Табл. 2, библиограф. ссылки 5.

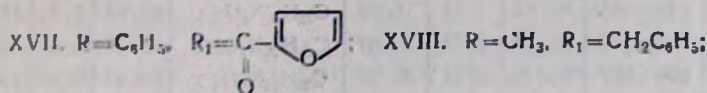
Из литературы известно, что антигипертензивный препарат празосин и его аналоги представляют собой пиперазиновые производные хиназолина [1, 2]. Известно также, что производные 7-пиперазино-1, 8-нафтиридина обладают β -блокирующей [3] и антибактериальной активностью [4].

В связи с этим нами предпринят синтез аналогичных пиперазинопроизводных пирано/3,4-с/пиридинов. В качестве исходных соединений для синтеза использованы ранее полученные нами 3-хлорпирано/3,4-с/пиридины (I—III) [5]. Взаимодействием хлорнитрилов I, II с избытком пиперазина получены пиперазинонитрилы IV, V. Гидролизом соединения IV этанольным раствором гидроксида калия получен пиперазиноамид VI, из соответствующего хлорамида III под действием пиперазина синтезировано соединение VII.

Взаимодействием пиперазинонитрилов IV, V с хлорагидридами кислот, а также бензилхлоридом получены 1,4-дизамещенные пиперазины VIII—XVIII. Гидролиз соединений XIV, XV этанольным раствором гидроксида калия привел к амидам XIX, XX. Последние получены и взаимодействием пиперазиноамида VII с хлорагидридами соответствующих кислот.



- I, IV, VI. $R = CH_3$; II, V, VII. $R = C_6H_5$; VIII. $R = CH_3$, $R_1 = COCH_3$;
 IX. $R = CH_3$, $R_1 = COC_2H_4-Cl$ -л; X. $R = CH_3$, $R_1 = COC_6H_4NO_2$ -м;
 XI. $R = CH_3$, $R_1 = COC_6H_4NO_2$ -л; XII. $R = CH_3$, $R_1 = SO_2C_6H_4CH_3$ -л;
 XIII. $R = C_6H_5$, $R_1 = COCCl_3$; XIV. $R = C_6H_5$, $R_1 = COC_3H_7$;
 XV. $R = C_3H_7$, $R_1 = COC_3H_7$ -изо; XVI. $R = C_6H_5$, $R_1 = COC_6H_5$;



Строение синтезированных соединений доказано ИК и ПМР спектроскопией. В ПМР спектрах соединений IV—XIX сигналы протонов метиленовых групп пиперазинов, в зависимости от эффектов заместителей в 4-ом положении пирано/3,4-с/пиридинового кольца или у атома азота пиперазинового кольца, проявляются в виде уширенных синглетов (VII—XI, XIII—XIX) или двух мультиплетов (IV, V, XII, XVIII) (табл. 2).

Изучено влияние синтезированных соединений на положительный хромотропный и депрессорный эффекты изадрина. Опыты показали, что соединения XII и XVII в дозе 500 мг/кг оказывают слабое β_1 - и β_2 -адреноблолирующее действие.

Изучено антибактериальное действие соединений на модели стафилококковой токсикосептицемии, вызванной заражением золотистым стафилококком 209 р. Эксперименты показали, что в дозе 750 мг/кг соединения VIII—X повышают продолжительность жизни зараженных животных на 20—40%.

Экспериментальная часть

ИК спектры сняты на приборе «UR-20» в вазелиновом масле, спектры ПМР—на приборе «Varian T-60» в ДМСО- D_6 . ТСХ проведена на пластинках «Silufol UV-254» в системах бутанол—уксусная кислота—вода, 4:2:5 (VI—IX, XII, XVII—XX), пиридин—этанол—вода, 2:1:1 (V); этилацетат—хлороформ—уксусная кислота, 1:2:3 (XI, XIV) гептан—этанол—хлороформ, 5:2:3 (XIII, XV); петролейный эфир—этилацетат, 4:3 (IV, XVI).

1-Замещенные-5,6-дигидро-6,6-диметил-3-пиперазино-4-циан(карбамоил)-8H-пирано/1,4-с/пиридины (IV, V, VII). Смесь 0,02 моля хлорпроизводных I, III, 12,1 г (0,14 моля) пиперазина и 150 мл ацето-

нитрила кипятят с обратным холодильником 20 ч. Отгоняют ацетонитрил, к остатку прибавляют 100 мл воды, образовавшиеся кристаллы отфильтровывают, промывают водой и сушат. Перекристаллизовывают из этанола (табл. 1, 2).

Таблица I

Соединения IV, V, VII—XX

Соединение	Выход, %	Т. пл., °C	Найдено, %			Брутто-формула	Вычислено, %			R _f
			C	H	N		C	H	N	
IV	82	140—141	66,96	7,68	19,80	C ₁₆ H ₂₂ N ₄ O	67,10	7,74	19,56	0,54
V	85	153—154	72,34	6,84	16,37	C ₂₁ H ₂₄ N ₄ O	72,39	6,93	16,07	0,60
VII	69	136—137	68,74	7,0	15,13	C ₂₁ H ₂₆ N ₄ O ₂	68,82	7,15	15,2	0,71
VIII	87	146—147	65,67	7,24	16,97	C ₂₃ H ₂₄ N ₄ O ₂	65,83	7,36	17,06	0,56
IX	83	117—118	64,7	5,74	13,07	C ₂₃ H ₂₅ N ₄ O ₂ Cl	65,00	5,92	13,18	0,57
X	92	206—207	63,21	5,61	15,92	C ₂₃ H ₂₅ N ₅ O ₄	63,43	5,78	16,08	0,76
XI	8	166—167	63,22	5,95	16,25	C ₂₃ H ₂₅ N ₅ O ₄	63,43	5,78	16,08	0,54
XII	67	182—183	62,41	6,24	12,46	C ₂₃ H ₂₈ N ₄ O ₃ S	62,57	6,39	13,69	0,58
XIII	47	154—155	55,75	4,47	11,21	C ₂₃ H ₂₂ N ₄ O ₂ Cl ₃	55,93	4,69	11,34	0,62
XIV	78	106—107	71,39	7,01	12,99	C ₂₃ H ₃₀ N ₄ O ₂	71,74	7,21	13,38	0,51
XV	69	124—125	71,58	7,17	13,21	C ₁₅ H ₃₀ N ₄ O ₂	71,74	7,21	13,38	0,57
XVI	80	154—155	74,06	6,35	12,27	C ₂₈ H ₂₈ N ₄ O ₂	74,30	6,24	12,37	0,74
XVII	96	154—155	70,31	5,76	12,42	C ₂₈ H ₂₆ N ₄ O ₃	70,57	5,92	12,66	0,60
XVIII	76	124—125	73,44	7,72	15,01	C ₂₃ H ₂₈ N ₄ O	73,37	7,49	14,88	0,61
XIX	55	190—191	68,73	7,42	12,71	C ₂₅ H ₃₂ N ₄ O ₃	68,80	7,39	12,83	0,67
XX	59	210—211	68,69	7,24	12,74	C ₂₅ H ₃₂ N ₄ O ₃	68,80	7,39	12,83	0,58

5,6-Дигидро-4-карбамоил-3-пиперазино-1,6,6-триметил-8H-пирано[3,4-с]пиридин (VI). К 14 мл 40% этанольного раствора гидроокиси калия прибавляют 1,2 г (0,004 моля) нитрила IV. Смесь кипятят с обратным холодильником 20 ч. Отгоняют этанол, к остатку прибавляют 20 мл воды, выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают водой и сушат. Выход 0,9 г (70,8%), т. пл. 301—302° (этанол), R_f 0,62. Найдено, %: C 63,21; H 7,69; N 18,32. C₁₆H₂₄N₄O₂. Вычислено, %: C 63,13; H 7,88; N 18,39. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3220, 3400 (NH, NH₂), 1680 (CO); 1620 (NH₂ деф.); 1570 (C=Car.).

Аналогично из 0,001 моля пиперазинонитрилов XIV, XV и 7,5 мл 25% этанольного раствора гидроокиси калия получают пиперазиноамиды XIX, XX с выходами 58,6 и 55,3%, соответственно.

3-Пиперазинозамещенные-5,5-дигидро-6,6-диметил-1-фенил(метил)-4-циан-8H-пирано[3,4-с]пиридины (VIII—XVII). К раствору 0,05 моля пиперазинонитрилов IV, V и 0,4 г (0,005 моля) пиридина в 40 мл хлороформа при перемешивании прибавляют по каплям 0,005 моля соответствующего хлорангидрида в 10 мл сухого хлороформа. Смесь перемешивают при комнатной температуре 15 ч. Отгоняют хлороформ, к остатку прибавляют 30 мл воды. Выпавшие кристаллы от-

фильтровывают, промывают водой и сушат. Перекристаллизовывают из этанола (табл. 1, 2).

ИК и ПМР спектры соединений IV, V, VII—XX

Таблица 2

Соединение	ИКС. ν , см^{-1}	ПМР спектр. τ , м. д.
1	2	3
IV	3260 (NH); 2220 (CN); 1570 (C=C ар)	4,6 т (2H, 8-CH ₂); 3,3—3,6 м (4H, CH ₂ NCH ₂); 2,7—3,0 м (4H, CH ₂ NCH ₂); 2,65 т (2H, 5-CH ₂); 2,3 с (3H, CH ₃); 1,2 с (6H, 2CH ₃)
V	3330 (NH); 2230 (CN); 1570 (C=C ар)	7,5 с (5H, C ₆ H ₅); 4,65 т (2H, 8-CH ₂); 3,3—3,6 м (4H, CH ₂ NCH ₂); 2,75—3,1 м (6H, CH ₂ NCH ₂ , 5-CH ₂); 1,25 с (6H, 2CH ₃)
VII	3380, 3250, 3150 (NH, NH ₂); 1660 (CO); 1620 (NH деф); 1560 (C=C ар)	8,05 с (1H, NH); 7,8 д (2H, NH ₂ ; $J=7$ Гц); 4,6 т (2H, 8-CH ₂); 3,3 уш. с (8H, 4CH ₂); 2,7 т (2H, 5-CH ₂); 1,2 с (6H, 2CH ₃)
VIII	2220 (CN); 1640 (CO); 1550 (C=C ар)	4,7 т (2H, 8-CH ₂); 3,6 уш. с (8H, 4CH ₂); 2,75 т (2H, 5-CH ₂); 2,3 с (3H, CH ₃); 2,1 с (3H, CH ₃); 1,3 с (6H, 2CH ₃)
IX	2220 (CN); 1620 (CO); 1550 (C=C ар)	7,5 с (4H, C ₆ H ₄); 4,53 т (2H, 8-CH ₂); 3,6 уш. с (8H, 4CH ₂); 2,6 т (2H, 5-CH ₂); 2,25 с (3H, CH ₃); 1,2 с (6H, 2CH ₃)
X	2230 (CN); 1630 (CO); 1770 (C=C ар); 1530, 1350 (NO ₂)	7,75—8,15 м (4H, C ₆ H ₄); 4,5 т (2H, 8-CH ₂); 3,56 уш. с (8H, 4CH ₂); 2,66 т (2H, 5-CH ₂); 2,3 с (3H, CH ₃); 1,2 с (6H, 2CH ₃)
XI	2230 (CN); 1650 (CO); 1580 (C=C ар); 1530, 1350 (NO ₂)	7,66 д (2H, CH ар); 8,3 д (2H, CH ар., $J=8$ Гц); 4,45 т (2H, 8-CH ₂); 3,46 уш. с (8H, 4CH ₂); 2,68 т (2H, 5-CH ₂); 2,3 с (3H, CH ₃); 1,2 с (6H, 2CH ₃)
XII	2230 (CN); 1560 (C=C ар)	7,60 д (2H, CH ар. $J=8$ Гц); 7,35 д (2H, CH ар. $J=8$ Гц); 4,5 т (2H, O-CH ₂); 3,5 м (4H, CH ₂ NCH ₂); 3,0 м (4H, CH ₂ NCH ₂); 2,63 т (2H, 5-CH ₂); 2,40 с (3H, 1-CH ₃); 2,23 с (3H, CH ₃); 1,2 с (6H, 2CH ₃)
XIII	2220 (CN); 1670 (CO); 1570 (C=C ар)	7,47 с (5H, CH ар); 4,63 т (2H, 8-CH ₂); 4,2—3,6 м (8H, 4CH ₂); 2,85 т (2H, 5-CH ₂); 1,32 с (6H, 2CH ₃)
XIV	2230 (CN); 1660 (CO); 1560 (C=C ар)	7,46 с (5H, CH ар); 4,5 т (2H, 8-CH ₂); 3,66 с (8H, 4CH ₂); 2,83 т (2H, 5-CH ₂); 2,33 м (2H, —CO—CH ₂); 1,32 м (2H, CH ₂ CH ₂); 1,3 с (6H, 2CH ₃); 0,93 т (3H, CH ₁ —CH ₁ , $J=6$ Гц)
XV	2220 (CN); 1650 (CO); 1560 (C=C ар)	7,46 с (5H, CH ар); 4,56 т (2H, 8-CH ₂); 3,66 с (8H, 4CH ₂); 2,83 т (2H, 5-CH ₂); 2,76 кв (1H, CH); 1,33 с (6H, 6-2CH ₃); 1,13 д (6H, 2CH ₃ , $J=6$ Гц)
XVI	2230 (CN); 1630 (CO); 1570 (C=C ар)	7,36 с (10H, CH ар); 4,58 т (2H, 8-CH ₂); 3,66 уш. с (8H, 4CH ₂); 2,8 т (2H, 5-CH ₂); 1,23 с (6H, 2CH ₃)

1	2	3
XVII	2220 (CN); 1640 (CO); 1560 (C=C ap)	7,76 м (1H, 2'-CH); 7,45 с (5H, CH ap.); 6,98 д (1H, 4'-CH, $J=4$ Гц); 6,56 д (1H, 3'-CH, $J=2$ Гц); 4,55 т (2H, 8-CH ₂); 3,73 м (8H, 4CH ₂); 2,81 т (2H, 5-CH ₂); 1,29 с (6H, 2CH ₃)
XVIII	2220 (C.N); 1590 (C=C ap)	7,35 с (5H, CH ap); 4,60 с (2H, N-CH ₂); 3,68 м (4H, CH ₂ NCH ₂); 3,56 т (2H, 8-CH ₂); 2,75 т (2H, 5-CH ₂); 2,55 м (4H, CH ₂ NCH ₂); 2,26 с (3H, CH ₃); 1,28 с (6H, 2CH ₃)
XIX	3430, 3290 (NH ₂); 1660, 1630 (CO); 1550 (C=C ap)	7,65 д (2H, NH ₂ , $J=12$ Гц); 7,4 с (5H, C ₆ H ₅); (2H, 8-CH ₂); 3,4 уш. с (8H, 4CH ₂); 2,75 т (5-CH ₂); 2,7 кв (1H, CH); 1,21 с (6H, 2CH ₃); 0,96 д (6H, 2CH ₃)
XX	3390, 3260 (NH ₂); 1660 (CO); 1550 (C=C ap)	

3-Пиперазинозамещенные-5,6-дигидро-6,6-диметил-1-фенил(метил)-4-циан-(карбамоил)-8H-пирано/3,4-с/пиридины (XVIII—XX). К смеси 0,005 моля пиперазинопроизводных IV, VII, 1,4 г (0,01 моля) карбоната калия и 30 мл диметилформамида при перемешивании прибавляют 0,005 моля соответствующего хлорпроизводного. Смесь при перемешивании кипятят 12 ч. Отгоняют растворитель, к остатку прибавляют воду, образовавшиеся кристаллы отфильтровывают, промывают водой и сушат. Перекристаллизовывают из этанола (табл. 1, 2).

3-ՊԻՊԵՐԱԶԻՆՈՏԵՆՆԵՂԱԿԱԼՎԱԾ ՊԻՐԱՆՈ(3, 4-Շ)ՊԻՐԻԴԻՆՆԵՐԻ ՄԻՆԹԵՋԸ ԵՎ ԿԵՆՍԱՐԱՆԱԿԱՆ ԱԿՏԻՎՈՒԹՅՈՒՆԸ

Ե. Գ. ՊԱՐՈՆԻԿՅԱՆ, Ս. Ն. ՍԻՐԱԿԱՆԻԱՆ, Ա. Ս. ՆՈՐԱՎՅԱՆ, Հ. Ս. ՆՈՐԱՎՅԱՆ և
Դ. Ա. ԱՎԱԿԻՄՅԱՆ

Իրականացված է 3-պիպերազինոպիրանո(3, 4-Շ) պիրիդինների սինթեզը: Կատարված են այդ միացությունների որոշ փոխարկումներ: Ուսումնասիրված են սինթեզված միացությունների β-բլոկատոր և հակաբակտերիալ ակտիվությունները:

SYNTHESIS AND BIOLOGICAL ACTIVITY OF 3-PYPERAZINO-SUBSTITUTED PYRANO-/3,4-c/PYRIDINES

E. G. PARONIKIAN, S. N. SIRAKANIAN, A. S. NORAVIAN,
H. S. NORAVIAN and D. A. AVAKIMIAN

The derivatives of 3-pyperazinopyrano/3,4-c/pyridines have been obtained. Some transformations of these compounds has been carried out.

Hypotensive and antibacterial activities of the synthesized compounds have been studied.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Машковский М. Д. — Лекарственные средства. М., Медицина, 1986, ч. 1, с. 292.
2. Авакян О. М. — Фармакологическая регуляция функции адренорецепторов. М., Медицина, 1988, с. 144.
3. Settimo A. D., Ferrari P. L., Mori C., Primofiore G. — *IL Farmaco*—Ed. sc., 1986, v. 41, № 11, p. 827.
4. Negwer M. — *Organic-chemical drugs and their synonyms*, Berlin, Akad. Verlag, 1987, v. 1, p. 614.
5. Paronikyan E. G., Sirakanyan S. N., Noravanyan A. S. — Abstracts Fifth Echem Conference on Heterocycles in bioorganic chemistry, Echine Castle, 1988, p. 18.

Армянский химический журнал, т. 43, № 8, стр. 523—525 (1990 г.)

УДК 547.53+547.539+547.571

АЛКИЛИРОВАНИЕ И БЕНЗИЛИРОВАНИЕ АРОМАТИЧЕСКИХ УГЛЕВОДОРОДОВ В ПРИСУТСТВИИ ОКСИДОВ ЖЕЛЕЗА

А. А. ГЕВОРКЯН, А. С. АРАКЕЛЯН и А. А. ДЖАНИНЯН

Институт органической химии АН Армянской ССР, Ереван

Поступило 20 III 1990

Исследовано алкилирование ароматических углеводородов некоторыми алильными и бензильными хлоридами в присутствии оксида железа и окалинны—оксидов железа (II, III). Реакция идет в мягких условиях (75—100°, 60—180 мин перемешивания) и приводит к моноалкилированным продуктам с выходами 38—82%.

Табл. 1, библиограф. ссылки 5.

Алкилирование ароматических углеводородов является одним из важных путей их функционализации [1, 2]. Круг катализаторов, применяемых для этой реакции, довольно широк, но чаще всего применяются безводные хлориды алюминия, железа и т. д. [1, 2]. Однако в последние годы появился ряд сообщений, в которых с успехом используются кристаллогидраты хлорного железа [3, 4] и даже водные растворы этой соли. Известны и примеры алкилирования, в которых в качестве катализатора были использованы не хлориды, а сульфаты железа (II и III). Интересно отметить, что в случае FeSO_4 выход продуктов алкилирования составляет 82,5, а в случае $\text{Fe}_2(\text{SO}_4)_3$ —всего 9% [5]. Поэтому, продолжая исследования по алкилированию ароматических углеводородов, мы в качестве катализаторов испробовали оксид железа (III) и окалинну [оксиды железа (II, III)]. Выяснилось, что оксид железа (III) и окалинна (Fe_2O_3) катализируют эту реакцию. Так, 1,3-дихлор-2-бутен при взаимодействии с ароматическими углеводородами в присутствии оксида железа (III) образует продукты алкилирования с выходами 70—75, а в случае окалинны—71—78%. Реакция идет при 75—78° и времени контакта 1—2 ч.