

ют из петролейного эфира или нонана и получают соединения IVa-г (табл.). ИК спектр, ν , см⁻¹ для IVa: 1690 (CO_{амид}), 1740 (CO_{эф}), 3300—3200 (NH). Спектр ПМР, (CDCl₃), δ , м д., 1,3 т (CH₃), 2,2 д (CH₂), 2,7 д (CH₂), 3,2 с (CH), 4,2 к (CH₂), 7,4 с (NH).

ЛИТЕРАТУРА

1. Greenstein J. P., Wintz M. — Chemistry of the Amino acids, John Wiley and Sons, New York, 1961, v. 3, p. 2548.
2. Biemann K., Lioret C., Asselineau — Bull. Soc. Chim. Biol., 1960, v. 42, p. 979.
3. Goldmann A., Thomas D. W., Morel C. — C. R. Acad. Sci. Ser. D., 1969, v. 268, p. 852.
4. Takahashi Y., Naganawa H., Takita T. — J. Antibiot., 1976, v. 29, p. 1120.
5. Sangster A. W., Thomas S. E., Tingling N. L. — Tetrah., 1975, v. 31, p. 1135.
6. Miyazawa T. — Bull. Chem. Soc. Jpn., 1980, v. 53, № 9, p. 2555.
7. Miyazawa T. — Bull. Chem. Soc. Jpn., 1980, v. 53, № 12, p. 3661.
8. Гукасян А. О., Гукасян Н. Т., Галстян Л. Х., Аветисян А. А. — Арм. хим. ж., 1992, т. 45, № 1—2, с. 79.
9. Шахнисярян Г. М. — Молекулярные перегруппировки при окислении галондильных соединений. Автореферат дисс. на соиск. уч. ст. доктора хим. наук, Ереван, 1979, с. 38.
10. Гукасян А. О., Галстян Л. Х., Аббас Ш. С., Аветисян А. А., Карапетян А. А., Антипин М. Ю., Стручков Ю. Т. — Арм. хим. ж., 1990, т. 43, № 1, с. 33.
11. Гринштейн Дж., Виниц М. — Химия аминокислот и пептидов. М. Мир, 1965, с. 425.

Химический журнал Армении, т. 49, № 1—3, стр. 120—124 (1996 г.)

УДК 615.31+547.811.1+547.7.891.1

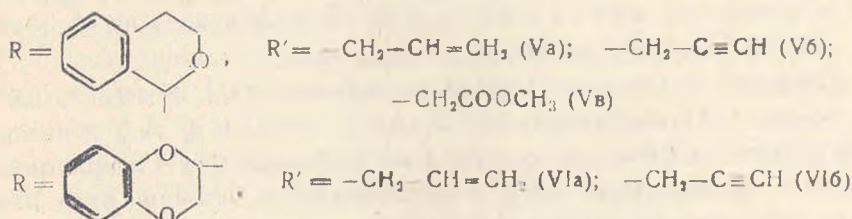
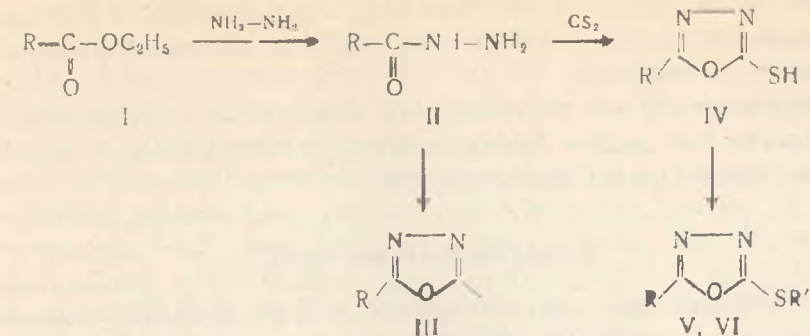
КИСЛОРОДСОДЕРЖАЩИЕ ГЕТЕРОЦИКЛЫ СИНТЕЗ НЕКОТОРЫХ ОКСАДИАЗОЛИЗИЗОХРОМАНОВ И 1,4-БЕНЗОДИОКСАНОВ

А. Г. САМОДУРОВА, С. О. ВАРТАНЯН и Э. А. МАРКАРЯН

Институт тонкой органической химии им. А. Л. Миджояна НАН РА, Ереван

Поступило 20 IV 1993

Поиск биологически активных веществ, действующих на различные типы адренорецепторов, привел к синтезу новых производных изохромана и 1,4-бензодиоксана, связанных с разнообразными азот- и кислородсодержащими пятичленными гетероциклическими остатками [1, 2], проявляющими α_2 -адреноблокирующую активность. В продолжение этих исследований нами синтезированы соединения с оксadiaзольным кольцом в положении 1 изохромана и в положении 2 1,4-бензодиоксана.



В качестве исходного продукта для синтеза этих соединений использован соответствующий гидразид II, который получен с 95% выходом взаимодействием эфира изохроман-1-карбоновой кислоты с гидразингидратом. Конденсация гидразида II с ортоэфиром муравьиной кислоты привела к образованию 2-(1-изохроманил)-1,3,4-оксадиазола (III) с 55% выходом.

Конденсация того же гидразида II с сероуглеродом в щелочной среде привела к 2-(1-изохроманил)-5-мерkapто-1,3,4-оксадиазолу (IV), взаимодействием которого с различными галогенпроизводными получены целевые S-замещенные производные Va-в.

Соединения VIa, б синтезированы по аналогичной схеме, взаимодействием ранее полученного 2-(1,4-бензодиоксан-2-ил)-5-мерkapто-1,2,4-оксадиазола [2] с бромистыми аллилом и пропаргилом.

В ПМР спектре соединения IV имеются сигналы протонов в области 2,8—3,0 м. д. (т., 2H, CH_2-C), 3,9—4,2 м. д: (м., 2H; $\text{CH}_2-\text{O}-$); 4,6 м. д. (с., 1H, $\text{CH}-\text{O}$), 5,8 м. д: (с: 1H, H), 7,0 м: д: (с:; 4H; H-аром.).

В ИК-спектрах производных изохроманов и бензодиоксанов общими являются поглощения в области 1115, 1120 ($\text{C}-\text{O}-\text{C}$ цикл), 1590 $\text{C}=\text{C}$ -аром.), 1620 ($\text{C}=\text{N}$) оксадиазола см^{-1} . В ИК спектре Va, б и VI a, б появляются полосы поглощения в области 1645 ($\text{C}=\text{C}$) и 2135 ($-\text{C}\equiv\text{CH}$), см^{-1} .

Изучены α - и β -адреноблокирующие свойства синтезированных соединений. Испытания проводились на модели, позволяющей проводить скрининг соединений, действующих на периферические α -адренорецепторы [3]. Исследования показали, что соединения III, IV, Va-в и VI a, б обладают незначительной α_2 -адреноблокирующей активностью. β -Адреноблокирующие свойства соединений изучали на наркотизирован-

ных нибуталом крысах по методике [4]. Эксперименты показали, что изучаемые соединения в испытуемых дозах не обладают β -адреноблокирующей активностью.

Авторы выражают благодарность сотрудникам лаборатории сердечно-сосудистых средств Норовяну О. С. и Мартиросяну О. М. за проведение биологических исследований.

Экспериментальная часть

ИК спектры сняты на спектрометре «UR-20» в вазелиновом масле, масс-спектры—на приборе «MX-1303» с прямым вводом образца в ионный источник при энергии ионизации 50 эВ. ТСХ проведена на пластинках „Silufol UV-254“, проявитель—пары йода.

Гидразид изохроман-1-карбоновой кислоты (II). К 10,3 г (0,05 моля) эфира I [5] прибавляют 4,8 г (0,075 моля) 85% гидразингидрата и нагревают на кипящей водяной бане в течение 9 ч. Содержимое выливают в фарфоровую чашку и выпаривают на песочной бане 15 мин. Образовавшиеся кристаллы растирают с петролевым эфиром, затем перекристаллизовывают из смеси ацетон-эфир, 3:1. Выход 9,2 г (95,8%), т. пл. 163—164°, R_f 0,45 (бензол-ацетон, 3:2). Найдено, %: С 62,11; Н 6,11; N 14,09. Вычислено, %: С 62,49; Н 6,29; N 14,58. ИК спектр, ν ; см^{-1} : 1115 (C-O-C-цикл), 1680 (C=O), 3200 (NH-асимм.), 3220 (NH-симм.).

2-(1-Изохроманил)-1,3,4-оксадиазол (III). К 3,85 г (0,02 моля) гидразида II прибавляют 8,5 г (0,06 моля) свежеперегнанного триэтилового эфира ортомуравьиной кислоты и при перемешивании нагревают смесь при 100—110° в течение 14—16 ч. Охлаждают до комнатной температуры и прибавляют 24 мл метилового спирта. По истечении 3—4 дней из раствора выделяется маслообразная масса, кристаллизующаяся при протирании с пентаном. Выход 2,2 г (54,9%), т. пл. 67—69° (метанол-эфир-пентан, 1:10:10). R_f 0,75 (бутанол-уксусная кислота—вода, 5:3:3). Найдено, %: С 65,20; Н 5,24; N 14,18. Вычислено, %: С 65,31; Н 4,98; N 13,85. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1095 (C-O-C-цикл), 1595, 1610 (аромат, и оксадиазольное кольца).

2-(1-Изохроманил)-5-меркапто-1,3,4-оксадиазол (IV). К 9,6 г (0,5 моля) гидразида II в 40 мл 96% этилового спирта прибавляют 3,4 г (0,6 моля) мелкоизмельченного гидроксида калия и 12 мл (0,2 моля, $d=1,26$) сероуглерода. Смесь нагревают 5 ч при 40—45°, затем кипятят в течение 7 ч. Отгоняют растворитель, к остатку прибавляют 100 мл воды, отфильтровывают, фильтрат подкисляют разбавленной соляной кислотой (1:4) до кислой реакции. Выделившиеся кристаллы отфильтровывают, выход 10,3 г (88%), т. пл. 164—165° (бензол—эфир, 2:1), R_f 0,55 (бензол—ацетон, 3:1). Найдено, %: С 56,88; Н 4,54; N 12,04; S 14,04. Вычислено, %: С 56,38; Н 4,30; N 11,96; S 13,68 $M^+ 234$ (масс-спектрометрически). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1080 (C-O-C-цикл), 1595, 1605 (C=C-аром.), 1610 (C=N-сопр.), 2790 (SH).

2-(1-Изохроманил)-5-аллилтио-1,3,4-оксадиол (Va). К 0,57 г (0,01 моля) гидроксида калия в 10 мл метилового спирта присыпают 2,3 г (0,01 моля) IV и нагревают при 50—60° в течение 1,5 ч (до полного растворения осадка). Смесь охлаждают до 18—20°, прибавляют по каплям 1,8 г (0,015 моля) бромистого аллила в 5 мл метилового спирта, затем продолжают перемешивание в течение 12 ч. Отфильтровывают, отгоняют растворитель, остаток перекристаллизовывают из смеси ацетон—гексан, 1:3. Выход 1,3 г (47,0%), т. пл. 96—98°, R_f 0,69 (бензол—ацетон, 1:1). Найдено, %: С 61,03; Н 5,27; N 10,33; S 11,87. Вычислено, %: С 61,29; Н 5,14; N 10,21; S 11,69. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1105, 1120, (C—O—C-цикл.); 1590, 1620 (C=C-аром. и оксадиазольн. кольца), 1645 C=C-непред.).

2-(1-Изохроманил)-5-(2-пропинилтио)-1,3,4-оксадиазол (Vб). получают по аналогии с Va взаимодействием калиевой соли IV с хлористым пропаргилом с 75% выходом, т. пл. 63—64° (петр. эф.), R_f 0,65 (бензол—ацетон), 3:1). Найдено, %: С 61,59; Н 4,32; N 9,90; S 11,53. Вычислено, %: С 61,75; Н 4,44; N 10,29; S 11,71. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1070, 1105, 1120 (C—O—C-цикл.), 1590 (C=аром., оксадиазольн. кольцо (=C—H-аром.), 3285 (ца), 2135 (—C=C—), 3030, 3070 $\equiv$ C—H). M^+ 272 (масс-спектрометрически).

2-(1-Изохроманил)-5-карбэтоксиметилтио-1,3,4-оксадиазол (Vв). получают по аналогии с Va конденсацией калиевой соли IV с метиловым эфиром бромуксусной кислоты с 88% выходом, т. пл. 115—117° (петр. эф.), R_f 0,67 (бензол—ацетон 3:1). Найдено, %: С 48,93; Н 4,32; N 8,15; Cl 9,96; S 9,21. Вычислено, %: С 49,07; Н 4,41; N 8,20; Cl 10,35; S 9,34. ИК спектр, ν , cm^{-1} (C=O-сложн. эф.).

2-(1,4-Бензодиоксан-2-ил)-5-аллилтио-1,3,4-оксадиазол (VIa). К 0,57 г (0,01 моля) гидроксида калия в 10 мл метилового спирта присыпают 2,4 г (0,01 моля) 2-(1,4-бензодиоксан-2-ил)-5-меркапто-1,3,4-оксадиазола [2] и нагревают при 50° в течение 2 ч. Затем температуру доводят до 20° и прибавляют по каплям 1,8 г (0,015 моля) бромистого аллила и продолжают нагревание в течение 6 ч. Фильтруют, отгоняют растворитель, к остатку прибавляют 50 мл гексана. Осажденные кристаллы перекристаллизовывают из смеси гексан—ацетон, т. пл. 82°. Выход 1 г (37%), R_f 0,62 (бензол—ацетон, 3:1). Найдено, %: С 56,98; Н 4,72; N 10,32; S 11,38. Вычислено, %: С 56,52; Н 4,37; N 10,13; S 11,58. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1590 (C=C-аром.), 1620 (C=N), 1645 (C=C-непред.).

2-(1,4-Бензодиоксан-2-ил)-5-(2-пропинилтио)-1,3,4-оксадиазол. (VIб) получают по аналогии с VIa взаимодействием калиевой соли 2-(1,4-бензодиоксан-2-ил)-5-меркапто-1,3,4-оксадиазола с хлористым пропаргилом с 40% выходом, т. пл. 75° (из ацетона), R_f 0,42 (бензол—ацетон, 3:1). Найдено, %: С 56,62; Н 3,90; N 10,51; S 11,43. Вычислено, %: С 56,93; Н 3,67; N 10,21, S 11,66, ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1590 (C=C-аром.), 1670 (C=N), 3285 ($\equiv$ CH) M^+ 274 (масс-спектрометр.).

1. Chapleo Ch. B., Myers P. L., Butler R. C. — J. Med. Chem., 1983, v. 26, p. 823
2. Авакян А. С., Вартанян С. О., Маркарян Э. А., Муртиросян О. М., Авакян О. М. — Хим.-фарм. ж., 1988, № 6, с. 683
3. Moullé P., Dabiré H., Loly G., Schmitt H. — Arzneimittel-Forsch., 1984, Bd. 34, S. 1749
4. Норавян О. С., Авакян О. М. — Журн. exper. и клинич. мед., 1976, т. 16, с. 8
5. Самодурова А. Г., Вартанян С. О., Маркарян Э. А. — Арм. хим. ж., 1979, т. 32, № 5, с. 397

Химический журнал Армении, т. 49, № 1—3, стр. 124—126 (1996 г.)

УДК 615.213.547.8529

КИСЛОРОДСОДЕРЖАЩИЕ ГЕТЕРОЦИКЛЫ

XVI. СИНТЕЗ И СВОЙСТВА НЕКОТОРЫХ СПИРОЦИКЛИЧЕСКИХ ПРОИЗВОДНЫХ 1,3-БЕНЗОДИОКСОЛА

С. О. ВАРТАНЯН, А. С. АВАКЯН, Э. А. МАРКАРЯН, Э. А. ШИРИНЯН
и В. М. САМВЕЛЯН

Институт тонкой органической химии им. А. Л. Миджояна
НАН Республики Армения, Ереван

Поступило 17 VIII 1994

Синтезированные ранее [1] циклические имиды 2-карбокси-1,3-бензодиоксол-2-уксусной кислоты проявили слабую противосудорожную активность. С целью изучения влияния расширения спироцикла с одновременным введением второго атома азота на биологическую активность нами синтезированы трициклические системы на основе 1,3-бензодиоксола строения I—III.

1,3-Бензодиоксол-2,4-спиродигидропиридазин-3',6'-дион строения I получен при кипячении диэфира IV с гидразингидратом в спирте.

В ИК спектре полученного пиридазиндиона I обнаружены полосы поглощения в области 1685 ($C=N$ или $C=C$), 1650 ($C-NH$), 3190,



3310, 3410 cm^{-1} (NH и OH ассоц.). В ПМР спектре имеются сигналы протонов ароматического кольца (7,0 м. д.), протона ($=CH$)-группы пиридазиндиона (5,6 м. д.) и трех протонов NH - и OH -групп (9,5 м. д.): Сопоставление полученных спектральных данных указывает на преимущественное (~ на 90%) существование соединения I в лактимной форме. Установленный факт в некоторой степени подтверждается образованием дихлорпроизводного II в результате хлорирования соединения I действием пятихлористого фосфора.