

1. *Charleo 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., Мартиросян О. М., Авакян О. М.* — *Хим.-фарм. ж.* 1988, № 6, с. 683
3. *Moullé P., Dabiré H., Loly G., Schmitt H.* — *Arzheimittel-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., Макарян 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

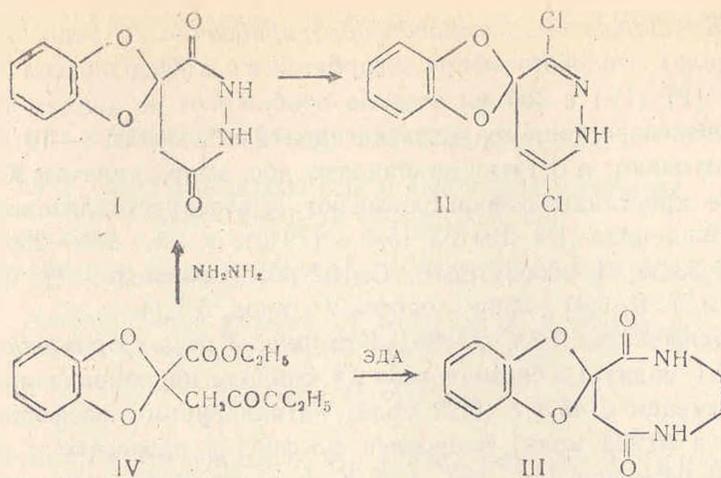
Синтезированные ранее [1] циклические имиды 2-карбоксит-1,3-бензодиоксол-2-уксусной кислоты проявили слабую противосудорожную активность. С целью изучения влияния расширения спироцикла с одновременным введением второго атома азота на биологическую активность нами синтезированы трициклические системы 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  $\text{cm}^{-1}$  (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.



Для синтеза циклического диамида III тот же этиловый эфир 2-карбэтоксн-1,3-бензоднроксол-2-уксусной кислоты (IV) введен во взаимодействие с этилендиамином. Наличие лактнмной таутомернн характерно и для циклического диамида III, что обнаружено при рассмотрении его ИК спектра. В масс-спектрах синтезированных соединений обнаружены пики молекулярных ионов. Получить восстановленные аналоги синтезированных соединений I и III действием алюмогндрнда литня не удалось, т. к. при этом происходило разложение продуктов реакции, наблюдавшееся ранее на примере циклических имидов 2-карбэтоксн-1,3-бензоднроксол-2-уксусной кислоты [1].

Изучено влияние препарата I на сократительную функцию изолированных по Штраусу сердцах лягушек. Одновременно исследовалось его влияние на пороговые концентрации ацетилхолина. Результаты исследований показали, что препарат в концентрациях  $1 \cdot 10^{-7}$ — $1 \cdot 10^{-5}$  М не обладает выраженным М-холинолитическим действием, приводит к некоторому улучшению (на 7—9%) сократительной функции сердца. Необходимо также отметить, что вещество во всех концентрациях значительно увеличивает диастолическое расслабление сердца.

Изучена также противосудорожная активность соединений I, II, III, которые по своей активности уступают описанным ранее циклическим имидам с одним атомом азота [1] (выражаем благодарность Аюпян Н. Е. и Саркисян Л. М за проведение биологических экспериментов).

### Экспериментальная часть

ИК спектры сняты на спектрометре «UR-20», ПИМР—спектр—на приборе „Varian“ (60 МГц) в СДСl<sub>3</sub>, масс-спектры—на приборе «MX-1303» прямым вводом образца в ионный источник ТСХ проведена на пластинках марки „Silufol UV-240“, проявитель—пары йода.

Этиловый эфир 2-карбэтоксн-1,3-бензоднроксол-2-уксусной кислоты (IV) получен по [2].

*1,3-Бензодиоксол-2,4'-спиродигидропиридазин-3,6'-дион (I)*. К 28,0 г (0,1 моля) этилового эфира 2-карбэтокси-1,3-бензодиоксол-2-уксусной кислоты [2] (IV) в 300 мл этанола прибавляют по каплям 7,5 г (0,15 моля) свежеперегнанного гидразингидрата и кипятят 8—10 ч. Растворитель отгоняют, к остатку прибавляют абс. эфир, кипятят 30 мин., полученные кристаллы отфильтровывают и перекристаллизовывают из смеси этанол-вода, 1:3. Выход 15,4 г (70%), т. пл. 265—266°. Найдено, %: С 53,38; Н 4,00; N 12,70.  $C_{10}H_8N_2O_4$ . Вычислено, %: С 53,63; Н 3,66; N 12,72.  $R_f$  0,31 (эфир-хлороформ-этанол, 5:1:1).

*1,3-Бензодиоксол-2,4'-спиро-1',4'-дигидро-3',6'-дихлорпиридазин (II)*. 22,0 г (0,1 моля) 1,3-бензодиоксол-2,4'-спиродигидропиридазин-3',6'-диона встряхивают с 45,8 г (0,22 моля) пятихлористого фосфора, прибавляют 0,5 г (0,003 моля) хлорокиси фосфора и нагревают с обратным холодильником при 140—150° 4 ч. К затвердевшей массе при перемешивании прибавляют 200 г колотого льда. Образовавшиеся кристаллы растирают этилацетатом, отфильтровывают. Из фильтрата отгоняют растворитель, остаток кристаллизуют из абс. эфира. Перекристаллизовывают из воды. Выход 15,9 г (62%), т. пл. 157—158°. Найдено, %: С 46,55; Н 2,27; N 10,71; Cl 27,48.  $C_{10}H_6N_2O_2Cl_2$ . Вычислено, %: С 46,70; Н 2,38; N 10,89; Cl 27,62.  $R_f$  0,65 (эфир-хлороформ, 5:1). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1640, 1660 (C=C, C=N), 750 (C-Cl), 3300 (NH), 1600, 1495 (C=C, аром.), (M<sup>+</sup>) 257 (масс-спектрометрически).

*1,3-Бензодиоксол-2,6'-спиро-1',4'-диазоциклооктан-5',8'-дион (III)*. Смесь 2,8 г (0,01 моля) этилового эфира 2-карбэтокси-1,3-бензодиоксол-2-уксусной кислоты (IV) и 0,9 г (0,015 моля) этилендиамина в 50 мл этанола кипятят 10 ч. По охлаждении сливают спирт, маслообразный остаток кипятят в абс. эфире, вынавшие кристаллы отфильтровывают, перекристаллизовывают из смеси спирт-вода, 4:1. Выход 2,0 г (83%), т. пл. 153—154°. Найдено, %: С 58,00; Н 5,00; N 10,81.  $C_{12}H_{12}N_2O_4$ . Вычислено, %: С 58,07; Н 4,87; N 11,28.  $R_f$  0,65 (бензол-ацетон, 2:1), (M<sup>+</sup>) 248 (масс-спектрометрически). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1610, 1495 (C=C, аром.), 1645 (C-амида), 1680 (C=C или C=N), 3280 (NH).

#### ЛИТЕРАТУРА

1. С. О. Виртиян, А. С. Авакян, М. М. Саркисян, Н. Е. Акопян, Э. А. Маркряян. — Хим.-фарм. ж., 1987, № 1, с. 34.
2. С. О. Вартамян, А. С. Авакян, А. П. Енгоян и Э. А. Маркряян. — Арм. хим. ж., 1985, т. 38, № 7, с. 438.