

КИСЛОРОДСОДЕРЖАЩИЕ ГЕТЕРОЦИКЛЫ  
XVII. СИНТЕЗ (1,4-БЕНЗОДИОКСАН-2-ИЛ)-1-  
-ЭТИЛГИДРАЗИНА И ЕГО N-ФЕНИЛЬНОГО ПРОИЗВОДНОГО

А. С. АВАКЯН, С. О. ВАРТАНЯН и Э. А. МАРКАРЯН

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

Поступило 27 X 1995

Изучены три способа синтеза (1,4-бензодиоксан-2-ил)-1-этилгидразина. Синтезирован также N-фенилгидразон 2-ацетил-1,4-бензодиоксана, который восстановлен боргидридом натрия до соответствующего замещенного фенилгидразина.

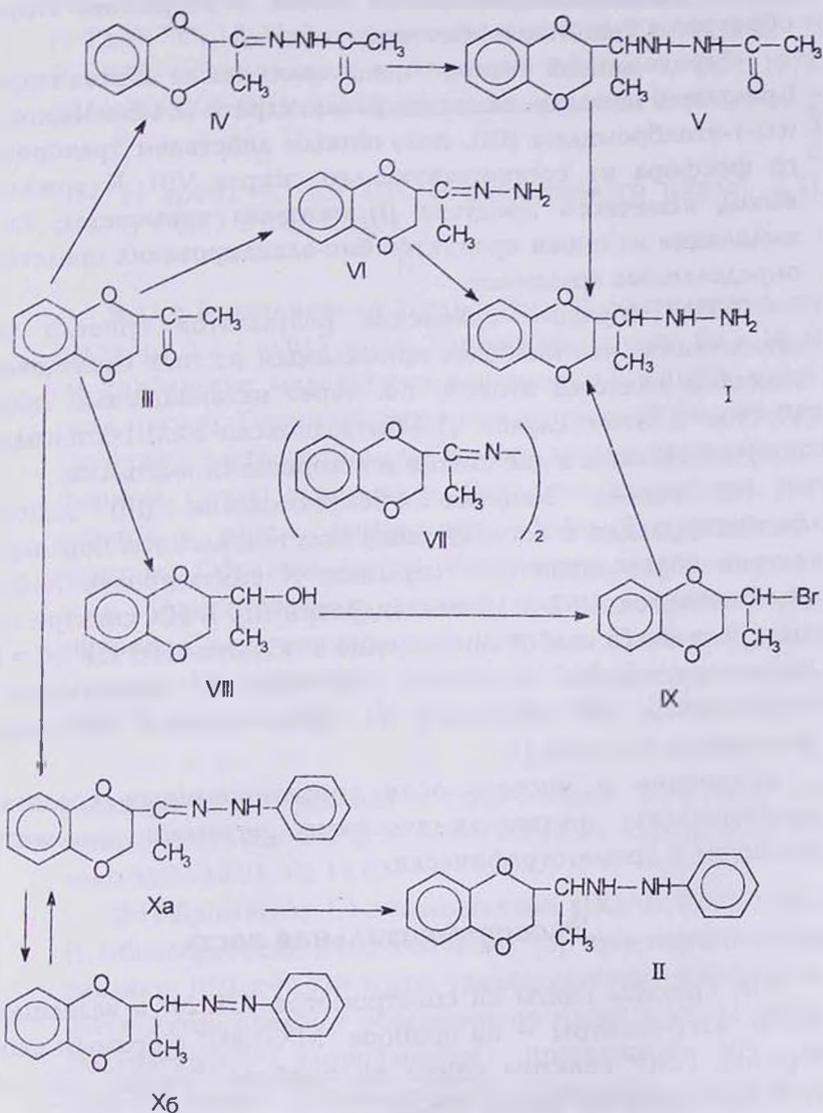
Библ. ссылок 5.

В продолжение поиска эффективных  $\alpha_2$ -адреноблокирующих средств в ряду 1,4-бензодиоксана [1,2] нами предпринят синтез новых соединений, сочетающих в себе 1,4-бензодиоксановое ядро с разнообразными гетероциклами, содержащими два атома азота. В качестве стартовых продуктов выбраны (1,4-бензодиоксан-2-ил)-1-этилгидразин (I) и его N-фенильное производное (II).

В настоящей статье представлены исследованные нами пути их получения по схеме, приведенной ниже.

Для синтеза некоторых гидразинов в литературе [3] описан метод с использованием ацетилгидразина, обеспечивающий высокий выход целевого продукта. Исходя из этого взаимодействием 2-ацетил-1,4-бензодиоксана (III) с ацетилгидразином получен кристаллический ацетилгидразин IV с 61% выходом. Однако

его восстановление до замещенного ацетилгидразина V, проводимое боргидридом натрия в воде, метаноле и диглиме, сопровождалось образованием исходного кетона III. Наибольший выход составлял 48% (в диглиме). Следующая стадия — снятие ацетильной защиты действием разбавленной соляной кислоты — приводила к целевому продукту с 70% выходом. При этом замечено, что при наличии влаги (1,4-бензодиоксан-2-ил)-1-этилгидразин (I), возможно, образует гидрат, который при перегонке легко превращается в 2-ацетил-1,4-бензодиоксан (III).



Исследована также возможность синтеза гидразина I взаимодействием 2-ацетил-1,4-бензодиоксана с гидразингидратом и дальнейшим восстановлением полученного гидразона VI. Показано, что указанную конденсацию целесообразно проводить при 120-125°, т.к. при более высокой температуре (135-140°) образуется бис-продукт VII. А для восстановления гидразона VI наиболее удобным оказалось использование боргидрида натрия в метаноле, т.к. в случае использования алюмогидрида лития на стадии разложения комплекса водой в результате гидролиза образуется 2-ацетил-1,4-бензодиоксан.

Определенный интерес представлял также синтез гидразина I реакцией алкилирования гидразингидрата (1,4-бензодиоксан-2-ил)-1-этилбромидом (IX), полученным действием трехбромистого фосфора из соответствующего спирта VIII. К сожалению, выход конечного продукта (I) оказался невысоким, т.к. его выделение из смеси продуктов бис-алкилирования представляло определенные трудности.

Таким образом, сравнение результатов привело нас к заключению, что наиболее приемлемым из трех исследованных способов является второй, т.е. через незамещенный гидразон VI, т.к. в этом случае (1,4-бензодиоксан-2-ил)-1-этилгидразин получается лишь в две стадии и с хорошими выходами.

На основе 2-ацетил-1,4-бензодиоксана (III) действием фенилгидразина и последующим восстановлением боргидридом натрия образовавшегося гидразона X синтезирован N-фенил-(1,4-бензодиоксан-2-ил)-1-этилгидразин (II). В ИК спектре гидразона X имеется слабое поглощение в области  $1680\text{ см}^{-1}$  ( $C=N$ ), а также поглощение в области  $1425-1450\text{ см}^{-1}$ , характерное для  $N=N$  связи, что указывает на существование таутомерного равновесия  $Xa \leftrightarrow Xb$  [3].

Строение и чистота всех синтезированных соединений подтверждены физико-химическими методами, элементарным анализом и хроматографически.

## Экспериментальная часть

ИК спектры сняты на спектрометре "UR-20" в вазелиновом масле, масс-спектры — на приборе "МХ-1303" с прямым вводом образца, ПМР спектры сняты на приборе "Varian" (60 МГц), ТСХ проведена на "Silufol UR-25".

Ацетилгидразин получен по [4] взаимодействием этилацетата с гидразингидратом. Выход 83%. Т. пл. 45-46°С.

**Ацетилгидразон 1,4-бензодиоксан-2-ил-метилкетона (IV).** Смесь 3,56 г (0,02 моля) 1,4-бензодиоксан-2-ил-метилкетона (III) и 1,5 г (0,02 моля) ацетилгидразина перемешивают при 20°С 15 мин. К затвердевшей массе прибавляют абс. спирт и нагревают 20 мин. По охлаждении выпадает белый осадок, который промывают абс. эфиром. Перекристаллизовывают из ацетона. Т.пл. 136-137°С. Выход 6,6 г (61,6%). Найдено, %: С 61,13; Н 6,39; N 12,07; C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено, %: С 61,05; Н 6,15; N 11,90; R<sub>1</sub> 0,77 (бензол-ацетон, 2:3). ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 1675 (C=N, NH-C), 3190 (NH). ПМР спектр, δ, м.д.: 10,1 с (1H, NH-C), 6,9 с (4H, H аром); 4,1-4,8 (3H, H-диоксанового цикла), 2,21 с (3H, CH<sub>3</sub>-C), 2,07 с (3H, CH<sub>3</sub>-C).

**N-(1,4-Бензодиоксан-2-ил)-1-этил-N'-ацетилгидразин (V).** К раствору 3,2 г (0,013 моля) N-ацетилгидразона IV в 10 мл диглима прибавляют маленькими порциями 1,0 г (0,026 моля) боргида натрия. Перемешивают при комнатной температуре 2 дня. Отгоняют растворитель, добавляют воду и экстрагируют хлороформом. Сушат едким кали. Отгоняют хлороформ, растворяют остаток в эфире, прибавляют эфирный раствор хлористого водорода. Образовавшийся гидрохлорид отделяют, растворяют в воде. Подщелачивают раствор едким натром, экстрагируют эфиром. Сушат сернокислым натрием, Отгоняют растворитель. Остаток составляет 1,6 г (48,4%). R<sub>f</sub> 0,56 (бензол-ацетон, 2:3). ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 1650 (N-C), 3260 (NH). Действием эфирного

раствора HCl переводят в гидрохлорид. Т.пл. 81-3° (спирт-абс. эфир, 1:8). Найдено, %: N 10,30; Cl 12,90. C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>·HCl. Вычислено, %: N 10,25; Cl 13,00.

**2-(1-Бромэтил)-1,4-бензодиоксан (IX).** К 9,0 г (0,02 моля) 1-(1,4-бензодиоксан-2-ил)-1-этанола [5] при перемешивании прибавляют 10,0 г (0,036 моля) трехбромистого фосфора и кипятят 2-3 ч. Затем сливают реакционную массу в 25 мл ледяной воды. Экстрагируют хлороформом, промывают 10% раствором Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, водой. Сушат хлористым кальцием. Растворитель отго-

няют, остаток перегоняют в вакууме. Т. кип. 100-102°/2 мм. Выход 5,1 г (41,6%). Найдено, %: С 49,54; Н 5,12; Вг 32,81; C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>O<sub>2</sub>Вг. Вычислено, %: С 49,38; Н 4,56; Вг 32,90; R<sub>f</sub> 0,78 (бензол-ацетон, 9:1).

Гидразон (1,4-бензодиоксан-2-ил)-метилкетона (VI). Смесь 3,56 г (0,02 моля) 2-ацетил-1,4-бензодиоксана (III) и 3,2 г (0,04 моля) гидразингидрата (70%) в 5 мл абс. спирта кипятят 3 ч при 120-125°. Спирт отгоняют, к остатку прибавляют 1 г кристаллического едкого кали, экстрагируют хлороформом. Сушат едким кали. Растворитель отгоняют, остаток перегоняют в вакууме. Т.кип. 163-165°/1мм. Выход 1,9 г (52,0%). Найдено, %: N 14,40. C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: N 14,57. R<sub>f</sub> 0,71 (бензол-ацетон, 2:3). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1640, 1660 (C=N), 1500, 1600 (C=C аром.). 3270 (NH<sub>2</sub>).

При ведении реакции при 135-140° при перегонке выделяется вторая фракция. Т.кип. 200-202°/1мм. Выход 1,2 г (16,9%). Найдено, %: N 7,51. C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено, %: N 7,95. R<sub>f</sub> 0,80 (бензол-ацетон, 6:1). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1650, (C=N), 1590, 1495 (C=C аром.). Масс-спектр: M<sup>+</sup> 352.

(1,4-Бензодиоксан-2-ил)-этилгидразин (II). а. Смесь 2,36 г (0,01 моля) N-[(1,4-бензодиоксан-2ил)-1-этил]-N-ацетилгидразина (V) и 60 мл 4М раствора соляной кислоты в 80 мл этанола кипятят 5-6 ч. Отгоняют спирт и воду (до 105°), подщелачивают едким натром, экстрагируют эфиром. Сушат едким натром, растворитель отгоняют, остаток перегоняют в вакууме. Т. кип. 135-137°/1мм. Выход 1,5 г (70%). Найдено, %: С 61,43; Н 7,12; N 14,62. C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 61,85; Н 7,26; N 14,42. R<sub>f</sub> 0,53 (бензол-ацетон, 3:1). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3210, 3300, 3400 (NH, NH<sub>2</sub>), 1500, 1610 (C=C аром.).

б. К метанольному раствору 3,8 г (0,019 моля) гидразона (1,4-бензодиоксан-2-ил)-метилкетона (VI) при охлаждении льдом маленькими порциями прибавляют 4,1 г (0,108 моля) боргидрида натрия. Оставляют на ночь, отгоняют метанол, добавляют воду и экстрагируют хлороформом. Сушат едким кали, растворитель отгоняют, остаток перегоняют в вакууме. Выход 1,8 г (47,4%). Т.кип. 135-137°/1мм.

в. Смесь 7,0 г (0,028 моля) 1-(1,4-бензодиоксан-2ил)-1-этилбромида (IX) и 7 г (0,14 моля) гидразингидрата кипятят в этаноле 9-10 ч. Этанол отгоняют, к остатку добавляют кристаллический едкий

натр и экстрагируют хлороформом. Сушат едким натром. Растворитель отгоняют, остаток переводят в гидрохлорид, водный раствор которого подщелачивают и экстрагируют эфиром. Сушат едким кали, растворитель отгоняют, остаток перегоняют в вакууме. Т. кип. 135-136°/1мм. Выход 1,7 г (30,9%). Т. пл. оксалата 166-167° (спирт-абс. эфир, 1:10).

**Фенилгидразон (1,4-бензодиоксан-2-ил)-метилкетона (X).** Смесь 3,8 г (0,021 моля) 1,4-бензодиоксан-2-ил-метилкетона (III) и 2,3 г (0,021 моля) фенилгидразина нагревают до 170°C до прекращения выделения воды перегоняют в вакууме. Т. кип. 205-207°/2мм. Выход 4,6 г (80,7%). Найдено, %: С 71,91; Н 5,90; N 9,86.  $C_{16}H_{16}N_2O_2$ . Вычислено, %: С 71,62; Н 6,00; N 10,44.  $R_f$  0,52 (бензол). ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 3340 (NH-гр.), 1490, 1590 (C=C аром.) 1670 (слаб. C=N), 1425, 1450 (N=N).

**[N-(1,4-Бензодиоксан-2-ил)-1-этил]-N'-фенилгидразин (II).** К 0,5 г (0,0015 моля) фенилгидразона (1,4-бензодиоксан-2-ил)-метилкетона (X) в 20 мл метанола при комнатной температуре маленькими порциями прибавляют 0,3 г (0,007 моля) бромгидрида натрия. Перемешивают 2 дня. Отгоняют метанол, добавляют воду и экстрагируют эфиром. Сушат сернокислым натрием. Растворитель отгоняют. Остаток растворяют в абс. эфире, прибавляют эфирный раствор хлористого водорода. Образовавшийся маслообразный дигидрохлорид прекристаллизовывают из смеси спирт-абс. эфир (1:10). Выход 0,4 г (63,4%). Т.пл. 123-124°C. Найдено, %: N 8,40; Cl 20,70.  $C_{16}H_{19}N_2O_2 \cdot 2HCl$ . Вычислено, %: N 8,14; Cl 20,60;  $R_f$  основания 0,68 (бутанол-уксусная кислота-вода, 5:3:3). ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 3370 (NH ассоц.), 1590, 1490 (аром.).

### ԹԹՎԱԾԻՆ ՊԱՐՈՒՆԱԿՈՂ ՀԵՏԵՐՈՅԻՎԼԵՐ:

### XVII. (1,4-ԲԵՆԵԶՈՒԿՍԱՆ-2-ԻԼ)-1-ԷԹԻԼՀԻԳՐԱԶԻՆԻ ԵՎ ՆՐԱ Ն.ՖԵՆԻԼԱՅԻՆ ԱԾԱՆՑՅԱԼԻ ՍԻՆՆԵԶԸ

Ա. Ս. ԱՎԱԳՅԱՆ, Ս. Օ. ՎԱՐԳԱՆՅԱՆ և Է. Ա. ՄԱՐԳԱՐՅԱՆ

Ուսումնասիրվել են (1,4-բենզադիօքսան-2-իլ)-1-էթիլհիդրազինի սինթեզի երկրպագները: Սինթեզվել է նաև 2-ացետիլ-1,4-բենզադիօքսանի N-ֆենիլհիդրազոնը, որը վերականգնվել է նատրիումի բորհիդրիդով մինչև համապատասխան ֆենիլհիդրազինը:

OXYGEN CONTAINING HETEROCYCLES  
XVII. THE SYNTHESIS OF (1,4-BENZODIOXANE-2-YL)-  
1-ETHYLHYDRAZINE AND ITS N-PHENYLIC DERIVATIVE

A.S. AVAKIAN, S.O. VARTANIAN and E.A. MARGARIAN.

Three synthesis methods of (1,4-benzodioxane-2-yl)-1-ethylhydrazine are studied. N-phenylhydrazone of 2-acetyl-1,4-benzodioxane is synthesized also. It is hydrogenated with sodium borohydride to appropriate substituted phenylhydrazine.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Авакян А.С., Вартанян С.О., Маркарян Э.А., Мартиросян О.М., Авакян О.М.* — Хим.-фарм. ж., 1988, №6, с.683.
2. *Авакян А.С., Вартанян С.О., Маркарян Э.А.* — Хим.-фарм. ж., 1988, №8, с.925.
3. *Гордон А., Форд Р.* — Спутник химика, М., Мир, 1976, с.212.
4. *Вартанян С.А., Вартанян Р.С., Карамян С.А., Аветян Л.О., Апоян Н.А., Мелконян Ж.С.* — Хим.-фарм. ж., 1985, №7, с.821.
5. *Авакян А.С., Вартанян С.О., Маркарян Э.А., Цатинян А.С., Маркарян К.Ж.* — Арм.хим.ж., 1981, т.34 №6, с.505.