

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ
ԱԶԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ
АРМЕНИЯ

Հայաստանի քիմիական հանդես 59, №4, 2006 Химический журнал Армении

УДК 547.891,615.315

ИССЛЕДОВАНИЯ ПО СИНТЕЗУ БИТЕТЕРОЦИКЛОВ НА ОСНОВЕ 1,4-
БЕНЗОДИОКСАНА

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

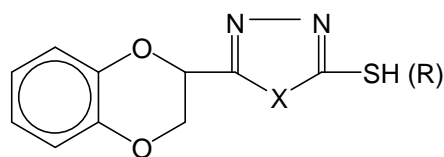
Институт тонкой органической химии им. А.Л.Мнджояна
НАН Республики Армения, Ереван

Поступило 20 IV 2006

Разработаны методы получения бигетероциклических соединений, сочетающих 1,4-бензодиоксановое ядро с меркапто-замещенными оксадиазолом, тиадиазолом и триазолом. Исследована возможность введения фармакофорных фрагментов к атому серы.

В настоящее время большое внимание уделяется поиску новых биологически активных соединений в ряду бигетероциклов. Нами были получены производные 1,4-бензодиоксана, обладающие высокой адреноблокирующей и сосудорасширяющей активностью, такие, как бедитин и меседин [1-4].

В продолжение этих исследований нами разработаны методы синтеза новых бигетероциклических систем строения Ia-d, сочетающих 1,4-бензодиоксановое ядро с пятичленными гетероциклами, содержащими три гетероатома – оксадизольным, тиадизольным и триазольным. Благодаря наличию SH-функциональной группы в молекулу введены разнообразные фармакофорные фрагменты, что позволяет расширить возможность поиска новых эффективных соединений в этом ряду.

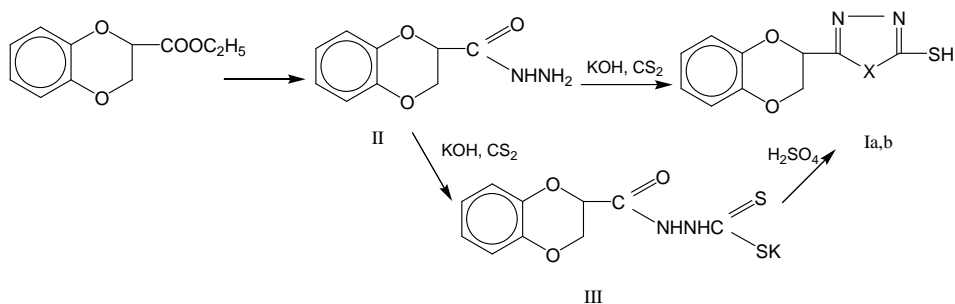


I

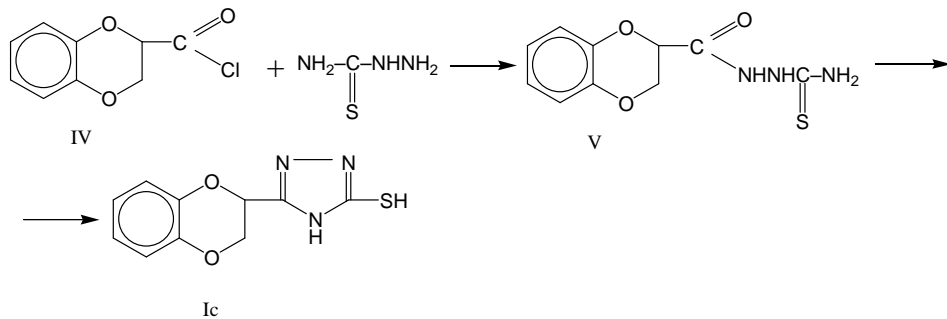
a. X=O; b. X=S; c. X=NH; d. X=N-NH₂.

В качестве ключевого продукта для синтеза производных, содержащих окса- и тиадiazольные гетероциклические ядра (Ia,b) использован гидразид 1,4-бензодиоксан-2-карбоновой кислоты (II), полученный из соответствующего этилового эфира [5].

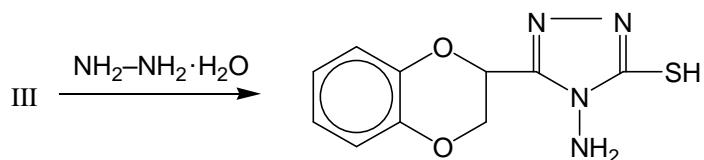
Длительным кипячением смеси указанного гидразида [II], едкого кали и сероуглерода в абс. этаноле (70-75°C) получен 2-меркапто-5-(1,4-бензодиоксан-2-ил)-1,3,4-оксадiazол (Ia) [6]. А нагреванием той же смеси при 35-40° в течение трех часов выделена калиевая соль N-(1,4-бензодиоксан-2-оил)дитиокарбазиновой кислоты (III). Взаимодействием последней с концентрированной серной кислотой при -2-0°C синтезирован 2-меркапто-5-(1,4-бензодиоксан-2-ил)-1,3,4-тиадiazол (Ib).



Для синтеза бигетероциклического соединения с триазольным циклом (Ic) взаимодействием хлорангидрида 1,4-бензодиоксан-2-карбоновой кислоты (IV) [5] с тиосемикарбазидом при 0°C в пиридине получен 1-N-(1,4-бензодиоксаноил)-тиосемикарбазид (V), который был подвергнут циклизации в водном растворе едкого кали.

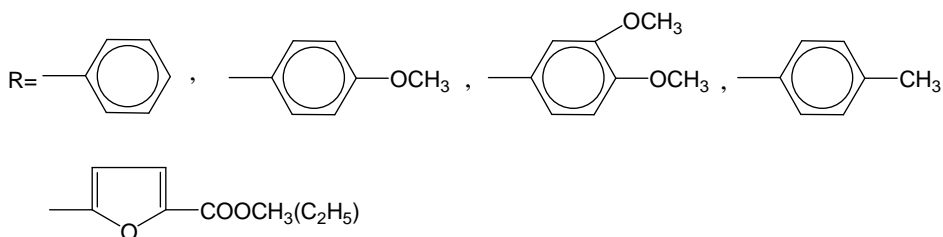
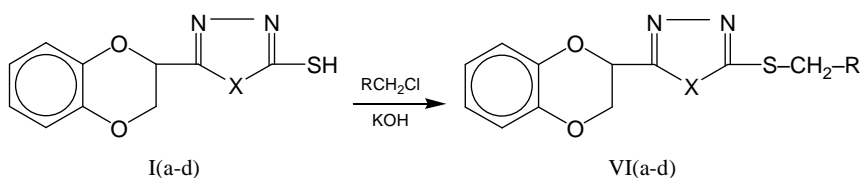


Нами разработан также метод получения триазолобензодиоксана Id, содержащего в четвертом положении аминогруппу, которая также может быть использована для введения разнообразных фармакофорных групп. Синтез был осуществлен взаимодействием калиевой соли III с гидразингидратом при 100-110°C.



Id

Все синтезированные бигетероциклы, содержащие меркаптогруппу, действием разнообразных арил- и гетерилалкилхлоридов были переведены в соответствующие S-замещенные производные VI.



В ИК-спектрах полученных соединений I(a-d) обнаружены полосы поглощения, характерные для C=N ($1640-1650\text{ см}^{-1}$), S-H ($2280-2300\text{ см}^{-1}$) групп и ароматического кольца ($1600, 1500\text{ см}^{-1}$).

В ЯМР ^1H спектрах меркаптанов I отчетливо видны сигналы SH-групп в области 13,5-14,4 м.д., которые отсутствуют в спектрах S-замещенных производных VI.

Чистота синтезированных соединений подтверждена данными элементного анализа и тонкослойной хроматографией.

Экспериментальная часть

ИК спектры сняты на спектрометре "UR-20", спектры ЯМР ^1H – на приборе "Varian" "Меркурий 300" с частотой 300 МГц в DMSO- d_6 . ТСХ проведено на пластинках марки "Silufol-UV-254", проявитель – пары йода. Температуры плавления определены на микронагревательном столике "Боэциус".

Гидразид 1,4-бензодиоксан-2-карбоновой кислоты (II) получен по [5] с выходом 88%.

2-Меркапто-5-(1,4-бензодиоксан-2-ил)-1,3,4-оксадиазол (Ia) получен по [6] с выходом 85%.

2-Меркапто-5-(1,4-бензодиоксан-2-ил)-1,3,4-тиадиазол (Ib). К 16,0 г (0,08 моля) гидразида 1,4-бензодиоксан-2-карбоновой кислоты (II) в 10 мл абс. этанола медленно прибавляют раствор 5,6 г (0,1 моля) едкого кали в 15 мл абс. этанола, затем медленно прибавляют 0,75 г (0,1 моля) сероуглерода. Реакционную смесь нагревают при 35-40°C 3 ч, на следующий день отфильтровывают образовавшиеся кристаллы, промывают абс. этанолом, сушат. Выход соединения III 12,7 г (50%). Найдено, %: S 20,12. C₁₀H₉N₂O₃S₂K. Вычислено, %: S 20,56.

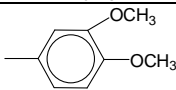
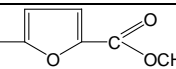
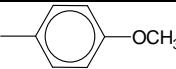
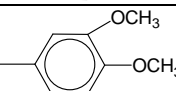
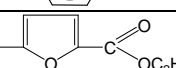
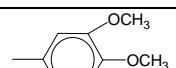
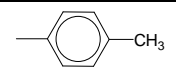
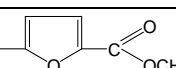
К 68 мл концентрированной серной кислоты (d=1,98 г/мл), охлажденной до -2-0°C, маленькими порциями при энергичном перемешивании прибавляют 12,7 г (0,04 моля) калиевой соли III, продолжают перемешивание до полного ее растворения (~30 мин). Вливают смесь в 350 г мелкодробленого льда. Отфильтровывают образовавшиеся кристаллы, промывают ледяной водой, сушат на воздухе. Выход соединения Ib 4,8 г (~47%), т. пл. 112-114°C (из метанола). R_f 0,42 (бензол-ацетон, 3:1). Найдено, %: N 11,34. C₁₀H₈N₂O₂S₂. Вычислено, %: N 11,11. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 14,4 с. (1H, SH), 6,85 с. (4H, H-аром.), 5,5 т (1H, O-CH-), 4,4 м (2H, O-CH₂-).

Хлорангидрид 1,4-бензодиоксан-2-карбоновой кислоты IV получен по [5] с 81% выходом.

1-N-(1,4-Бензодиоксан-2-оид)тиосемикарбазид (V). К смеси 4,5 г (0,05 моля) тиосемикарбазида и 30 мл пиридина при 0°C медленно прибавляют 9,9 г (0,05 моля) хлорангидрида 1,4-бензодиоксан-2-карбоновой кислоты в 20 мл абс. бензола с такой скоростью, чтобы температура реакционной среды не поднималась выше 0°C. Затем при этой температуре перемешивают еще 4 ч. Оставляют на ночь, выливают в 100 мл воды. Выделившееся масло при стоянии кристаллизуется. Кристаллы фильтруют и тщательно промывают горячей водой. Выход V 7,5 г (62,2%). Т. пл. 206-207°C (из 50% этанола). Найдено, %: N 16,32, S 12,50. C₁₀H₁₁N₃O₃S. Вычислено, %: N 16,66, S 12,71. R_f 0,32 (бензол-ацетон, 2:1). ИК спектр, ν см⁻¹: 3419, 3304 (NH, NH₂), 1689 (C^o—NH), 1593 (аром.).

3-Меркапто-5-(1,4-бензодиоксан-2-ил)-1,2,4-триазол (Ic). Смесь 2,5 г (0,01 моля) V и 0,89 г (0,076 моля) KOH в 25 мл воды кипятят 2 ч. Добавляют 20 мл воды, отфильтровывают, фильтрат подкисляют уксусной кислотой до кислой реакции. Выпавшие кристаллы фильтруют, промывают два раза водой. Выход соединения Ic 2,0 г (54%), т. пл. 216-217°C (из 50% этанола). Найдено, %: N 17,50, S 13,30. C₁₀H₉N₃O₂S. Вычислено, %: N 17,87, S 13,61. R_f 0,47 (бензол-ацетон, 3:1). Спектр ЯМР ¹H Ic, δ, м. д.: 13,55 с (1H, SH), 13,4 с (1H, NH), 6,9 с (4H, H-аром.), 5,9 т. (1H, -CH-O), 4,4 м. (2H, -CH₂-O-).

Таблица

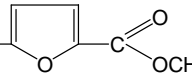
Соединение	R	Выход, %	Т. пл., °C	Найдено, %		Брутто- формула	Вычислено,%	
				N	S		N	S
VIa	C ₆ H ₅	67,2	85-86	8,31	9,45	C ₁₇ H ₁₄ N ₂ O ₃ S	8,59	9,81
VIa		65,4	80-82	7,00	8,18	C ₁₉ H ₁₈ N ₂ O ₅ S	7,25	8,29
VIa		61,3	масло	6,95	8,33	C ₁₇ H ₁₄ N ₂ O ₆ S	7,45	8,51
VIb	C ₆ H ₅	71,5	68-70	7,84	17,91	C ₁₇ H ₁₄ N ₂ O ₂ S ₂	8,05	18,39
VIb		67,8	70-71	7,15	16,44	C ₁₈ H ₁₆ N ₂ O ₃ S ₂	7,40	16,93
VIb		61,7	106-108	6,52	15,14	C ₁₉ H ₁₈ N ₂ O ₄ S ₂	6,90	15,69
VIb		59,4	72-73	6,41	15,52	C ₁₈ H ₁₆ N ₂ O ₅ S ₂	6,93	15,83
VIc	C ₆ H ₅	68,5	103-104	12,64	9,67	C ₁₇ H ₁₅ N ₃ O ₂ S	12,92	9,85
VIc		72,0	98-99	10,67	8,07	C ₁₉ H ₁₉ N ₃ O ₄ S	10,90	8,30
VIc		72,8	111-112	11,90	9,20	C ₁₈ H ₁₇ N ₃ O ₂ S	12,39	9,56
VIc		67,7	121-122	10,81	8,04	C ₁₇ H ₁₄ N ₃ O ₅ S	11,23	8,56
VIId	C ₆ H ₅	54,2	141-143	16,12	9,88	C ₁₇ H ₁₆ N ₄ O ₂ S	16,47	9,41

4-Амино-2-меркапто-5-(1,4-бензодиоксан-2-ил)-1,3,4-триазол (Id). Смесь 4,2 г (0,014 моля) калиевой соли III и 10 г 30% гидразингидрата нагревают при 105-110°C при энергичном перемешивании до полного выделения сероводорода. Добавляют 20 мл воды и подкисляют разбавленным раствором соляной кислоты до нейтральной среды. Отфильтровывают образовавшиеся кристаллы, промывают водой, перекристаллизовывают из этанола. Выход соединения Id 1,9 г (55,0%), т. пл. 225-227°C. Найдено, %: N 22,8. C₁₀H₁₀N₄O₂S. Вычислено, %: N 22,4. Rf 0,3 (бензол-ацетон, 3:2).

Спектр ЯМР ¹H Id, δ, м. д.: 13,7 с (1H, SH), 6,82 с (4H, H-аром.), 5,45 м (3H, -CH-O-, -NH₂), 4,5 м. (2H, -CH₂-O-).

S-Замещенные производные VI. К 0,01 моля меркаптана I в 10 мл абс. этанола прибавляют 0,56 г (0,01 моля) едкого кали в 5 мл абс. этанола. Нагревают при 30-40°C в течение 30 мин, прибавляют 0,01 моля соответствующего хлорида и нагревают 1,5-2 ч при 40-50°C. На следующий день образовавшийся осадок хлорида калия отфильтровывают, а из фильтрата отгоняют досуха этанол. К остатку прибавляют воду, отфильтровывают образовавшиеся кристаллы, промывают их водой, эфиром и перекристаллизовывают из этанола (табл.). Спектр ЯМР ¹H VIa (R=3,4-(CH₃O)₂C₆H₃), δ, м. д.: 3,78 с (6H, (CH₃O)₂), 4,4-4,6 м (4H, -CH₂-O-, -CH₂-S), 5,8 т (1H, -CH-O-), 6,75-7,0 с (7H, H-аром.).

ЯМР ¹H спектр VIb (R=4-CH₃O-C₆H₄), δ, м. д.: 3,8 с (3H, CH₃O), 4,35-4,65 м (4H, -CH₂-S-, -CH₂-O), 5,75 т (1H, -CH-O), 6,85 м (6H, -аром.), 7,3 с (2H, -аром.).

Спектр ЯМР ¹H VIc (R = , δ, м. д.: 3,8 с (3H, CH₃O), 4,4 м (4H, -CH₂-S-, -CH₂-O-), 5,2 т (1H, -CH-O-), 6,4, 7,0 с (2H, фурил), 6,8 с (4H, -аром.), 14,2 д (1H, NH).

Спектр ЯМР ¹H Vid (R=C₆H₅), δ, м. д.: 4,4 с (2H, CH₂-S), 4,55 м (2H, -CH₂-O), 5,45 т (1H, -CH-O-), 5,8 с (2H, NH₂), 6,8 м (4H, -аром.), 7,3 м (3H, -аром.), 7,45 с (2H, -аром.).

Работа выполнена при финансовой поддержке МНТЦ (грант А-960).

ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ 1,4-ԲԵՆԶՈՂԻԻՕՔՍԱՆԻ ՀԻՄԱՆ ՎՐԱ ԲԻՀԵՏԵՐՈՑԻՎԼԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶԻ ՎԵՐԱԲԵՐՅԱԼ

Ա. Ս. ԱՎԱԳՅԱՆ, Ս. Օ. ՎԱՐԴԱՆՅԱՆ, Ա. Բ. ՍԱՐԳՍՅԱՆ և Է. Ա. ՄԱՐԳԱՐՅԱՆ

Մշակվել են այն բիհետերոցիկլիկ միացությունների ստացման եղանակներ, որոնցում 1,4-բենզոդիօքսանի միջուկը համակցված է մերկապտոտեղակալված օքսադիազոլի, թիադիազոլի և տրիազոլի հետ: Ուսումնասիրվել են ծծումբի ատոմի մոտ ֆարմակոֆոր ֆրազմենտների ներմուծման հնարավորությունները:

INVESTIGATION ON SYNTHESIS OF BIHETEROCYCLES, BASED ON 1,4-BENZODIOXANE

A. S. AVAKYAN, S. O. VARTANYAN, A. B. SARGSYAN and E. A. MARGARYAN

The methods of preparation of the biheterocycles, pluralizing 1,4-benzodioxane nucleus with mercapto-substituted oxadiazol, thiadiazole and triazole have been elaborated. The inclusions possibility of pharmacophor fragments by sulphur atom has been investigated.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] *Stillings M.R., Chapleo C.B., Butler R.C.* // J. Med. Chem., 1985, v. 28, p. 1054.
- [2] *Вартанян С.О., Маркарян Э.А., Мартиросян О.М., Ширинян Э.А., Медведев О.С., Авакян О.М.* А. с. №1466220, ДСП, 15 XI, 1988.
- [3] *Rapossian A., Grigorian G., Markarian E., Vartanian S.* // Bioch. Pharm., 1997, v. 53, №11, p. 1753.
- [4] *Вартанян С.О., Маркарян Э.А., Арутюнян С.А., Мартиросян О.М., Ширинян Э.А.* // "Вестник МАНЭБ, 2003, т. 8, №4, с. 135.
- [5] *Koo J., Avakian S., Martin G.J.* // J. Amer. chem Soc., 1955, v. 77, p. 5373.
- [6] *Авакян А.С., Вартанян С.О., Маркарян Э.А., Мартиросян О.М., Авакян О.М.* // Хим.-фарм. ж., 1988, №6, с. 683.