

ПИСЬМА В РЕДАКЦИЮ

УДК 547.841

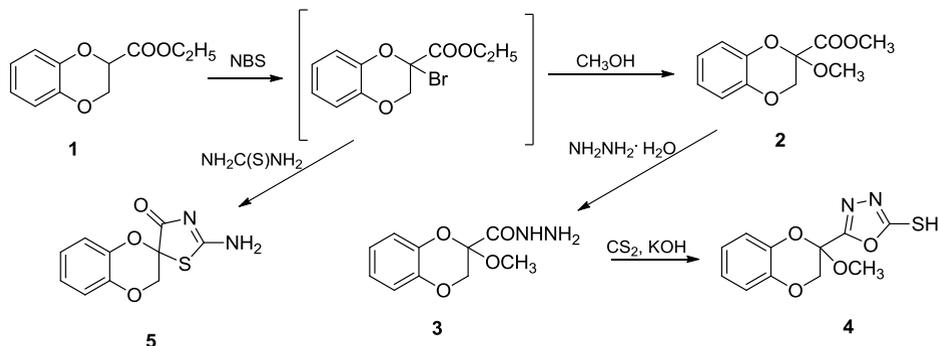
СИНТЕЗ НЕКОТОРЫХ НОВЫХ 2,2-ДИЗАМЕЩЕННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 1,4-БЕНЗОДИОКСАНА

Соединения ряда 1,4-бензодиоксана представляют большой интерес с одной стороны в плане выявления новых высокоактивных препаратов [1], с другой – с химической с точки зрения – для исследования возможностей синтеза большого круга линейных, бициклических, спироциклических, полициклических, аннелированных и других производных этого ряда [2,3].

Ранее был синтезирован известный α_2 -адреноблокатор идазоксан, содержащий 1,4-бензодиоксановое ядро, связанное во втором положении с имидазолиновым циклом [4]. Позднее были осуществлены многочисленные исследования по синтезу производных 1,4-бензодиоксана, содержащих во втором положении разные гетероциклы, и выяснению влияния природы заместителей и их положения на фармакологическую активность. Было показано, что введение во второе положение 1,4-бензодиоксанового ядра метоксильного радикала, наряду с имидазолиновым кольцом, приводит к соединению, превосходящему идазоксан и по активности, и по селективности действия [5].

Ранее нами также были синтезированы бигетероциклические соединения, в которых 1,4-бензодиоксановый цикл связан с 1,3,4-окса- и тиadiaзольными, 1,2,4-триазольным, тиазольным и другими пятичленными циклами [6-8]. Для получения их аналогов с метоксильным заместителем во втором положении 1,4-бензодиоксанового кольца в качестве ключевого продукта использован этиловый эфир 1,4-бензодиоксан-2-карбоновой кислоты (1). При его бромировании бромсукцинимидом в присутствии каталитических количеств перекиси бензоила и последующим выдерживанием в метаноле, наряду с метоксилированием, происходит переэтерификация с образованием метилового эфира 2-метокси-1,4-бензодиоксан-2-карбоновой кислоты (2). Действием гидразингидрата эфир 2 переведен в соответствующий гидразид 3,

циклизацией которого в присутствии сероуглерода и едкого кали синтезирован 5-(2-метокси-1,4-бензодиоксан-2-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-тиол (**4**) с выходом 20-22%.



С целью расширения круга исследований промежуточный сырой продукт, содержащий этиловый эфир 2-бром-1,4-бензодиоксан-2-карбоновой кислоты, кипячением с тиомочевинной в ацетоне был переведен в спироциклическое производное – 2'-амино-3*H*,4'*H*-спиро[бензо[*b*][1,4]диоксин-2,5'-тиазол]-4'-он (**5**). Попытки синтезировать новые амидные и сульфонамидные производные на его основе не привели к успеху.

Строение и чистота всех синтезированных соединений подтверждены физико-химическими методами и тонкослойной хроматографией.

Экспериментальная часть

ИК-спектры соединений сняты на спектрометре “Nicolet Avatar 330 FT-IR” в вазелиновом масле, спектры ЯМР ^1H – на приборе “Varian Mercury -300” в ДМСО- d_6 , внутренний стандарт – ТМС. Температуры плавления определены на микронагревательном столике “Боззиус”. ТСХ проведена на пластинках “Silufol UV-254”, (элюент – бензол-ацетон, 3:1, проявитель – пары йода).

Этиловый эфир 1,4-бензодиоксан-2-карбоновой кислоты (1) получен по методике [9].

Метил-2-метокси-1,4-бензодиоксан-2-карбоксилат (2). Смесь 4.16 г (0.02 моля) этилового эфира 1,4-бензодиоксан-2-карбоновой кислоты (**1**), 3.56 г (0.02 моля) бромсукцинимид, 0.05 г свежеперекристаллизованной перекиси бензоила в 50 мл четыреххлористого углерода кипятят 7 ч. Фильтруют образовавшийся сукцинимид, из фильтрата отгоняют растворитель, остаток выдерживают в 100 мл метанола при комнатной температуре 10-12 дней. Растворитель отгоняют, к остатку приливают 10 мл метанола, оставляют в холодильнике на ночь. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают метанолом, сушат и перекристаллизовывают из метанола. Выход 2.4 г (53%), т.пл. 100-102 $^{\circ}\text{C}$,

R_f 0.49. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1747 с (C=O эф.). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., $G\mu$: 3.38 с (3H, OCH₃), 3.84 с (3H, COOCH₃), 4.08 д (1H, $J=11.2$) и 4.19 д (1H, $J=11.2$, CH₂), 6.81 – 6.90 м (3H) и 6.92 – 6.98 м (1H, C₆H₄). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 51.1(CH₃), 52.1 (CH₃), 65.9(CH₂), 94.2 (OCOMe), 116.4 (CH), 116.8 (CH), 121.3 (CH), 121.7 (CH), 139.8, 141.9, 165.3(CO). Найдено, %: С 59.15; Н 5.61. С₁₁H₁₂O₅. Вычислено, %: С 58.93; Н 5.39.

2-Метокси-1,4-бензодиоксан-2-карбогидразид (3). Смесь 4.4 г (0.02 моля) эфира **2** и 15.0 мл 30% раствора гидразингидрата нагревают при 65-70⁰С в течение 4-5 ч. Добавляют воду, образовавшиеся кристаллы промывают эфиром и перекристаллизовывают из этанола. Выход 2.8 г (64%), т.пл. 170-173⁰С, R_f 0.37. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3340, 3257 с (NHNH₂), 1677 с (N-C=O). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., $G\mu$: 3.28 с (3H, CH₃), 3.88 д (1H, CH₂, $J=11.1$), 4.24 д (1H, CH₂, $J=11.1$), 4.27 уш.(2H, NH₂), 6.79-6.88 м (3H) и 6.96 – 7.01 м (1H, C₆H₄), 9.51 уш. (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 50.5(OCH₃), 66.5(OCH₂), 94.9 (COMe), 116.3 (CH), 117.3 (CH), 121.0 (CH), 121.6 (CH), 139.7, 142.3, 163.4. Найдено, %: С 53.79; Н 5.62; N 12.77. С₁₀H₁₂N₂O₄. Вычислено, %: С 53.57; Н 5.39; N 12.49.

5-(2-Метокси-1,4-бензодиоксан-2-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-тиол (4). К раствору 2.5 г (0.011 моля) гидразида **3** в 50 мл абсолютного этанола добавляют 3.3 г (0.044 моля) сероуглерода и 0.7 г (0.012 моля) КОН в 10 мл абсолютного этанола и нагревают в течение 18-20 ч при 70⁰С. Отгоняют растворитель, к остатку приливают 40 мл воды, прозрачный водный раствор подкисляют разб. HCl. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают водой, сушат и перекристаллизовывают из этанола. Выход 0.6 г (21%), т.пл 112-113⁰С, R_f 0.58. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., $G\mu$: 3.28 с (OCH₃), 4.20 д (1H, $J=11.2$, CH₂), 4.28 д (1H, $J=11.2$, CH₂), 6.80-6.89 м (3H) и 7.00-7.05 м (1H, C₆H₄), 14.2 ш.(1H, SH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 51.1(OCH₃), 66.3(OCH₂), 92.2 (COMe), 116.7 (CH), 116.9 (CH), 121.7 (CH), 122.3 (CH), 139.2, 141.8, 178.0. Найдено, %: С 49.89; Н 4.03; N 10.85. С₁₁H₁₀N₂O₄S. Вычислено, %: С 49.62; Н 3.79; N 10.52.

2'-Амино-3H,4'H-спиро(бензо[b][1,4]диоксин-2,5'-тиазол)-4'-он (5). Смесь 4.16 г (0.02 моля) этилового эфира 1,4-бензодиоксан-2-карбоновой кислоты (**1**), 3.56 г (0.02 моля) бромсукцинимид, 0.05 г свежеперекристаллизованной перекиси бензоила в 50 мл четыреххлористого углерода кипятят 7 ч. Фильтруют образовавшийся сукцинимид, из фильтрата отгоняют растворитель, остаток растворяют в сухом ацетоне, добавляют 1.5 г (0.02 моля) тиомочевины, оставляют при комнатной температуре 2 ч, затем кипятят еще 3 ч. Растворитель отгоняют, к остатку приливают раствор NH₄OH до щелочной реакции. Выделившиеся кристаллы отфильтровывают, промывают водой, сушат и перекристаллизовывают из этанола. Выход 1.9 г (45%), т.пл. 244-245⁰С, R_f

0.30. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3220 (NH_2), 1692 (N-C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., $\Gamma\gamma$: 4.35 д (1H, $J=11.3$, CH_2), 4.45 д (1H, $J=11.3$, CH_2), 6.71-7.06 м (4H, C_6H_4), 9.08 уш (1H, NH), 9.48 ш. (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 70.0 (CH_2), 94.3 (CO), 116.9 (CH), 117.2 (CH), 121.5 (CH), 122.1 (CH), 141.4, 141.9, 178.5, 181.1. Найдено, %: C 51.12; H 3.68; N 12.05. $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: C 50.84; H 3.41; N 11.86.

**1,4-ԲԵՆԶՈՂԻՕՔՍԱՆԻ ՈՐՈՇ 2,2-ԵՐԿՏԵՂԱԿԱԼՎԱԾ ՆՈՐ
ԱԾԱՆՅՅԱԼՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶ**

Ա. Ս. ԱՎԱԳՅԱՆ, Ս. Օ. ՎԱՐԴԱՆՅԱՆ, Ա. Բ. ՍԱՐԳՍՅԱՆ և Ա. Ա. ԱԳԵԿՅԱՆ

Ուսումնասիրվել են 2,2-երկտեղակալված 1,4-բենզոդիօքսանի որոշ ածանցյալների սինթեզի ուղիները: Բրոմացման ռեակցիայի և հետագա մեթօքսիլացման միջոցով ստացվել է 2-մեթօքսի-1,4-բենզոդիօքսան-2-կարբոնաթթվի մեթիլէսթերը, որը, փոխազդելով հիդրազինհիդրատի հետ, առաջացրել է համապատասխան թթվի հիդրազիդը, վերջինի ցիկլացման արդյունքում սինթեզվել է 5-(2-մեթօքսի-1,4-բենզոդիօքսան-2-իլ)-1,3,4-օքսադիազոլ-2-թիոլ: Միջանկյալ 2-բրոմտեղակալված միացությունը պարունակող խառնուրդից թիոմիզանյութի հետ եռացման պայմաններում ստացվել է նոր սպիրոցիկլային միացություն՝ 2'-ամինո-3H,4'H-սպիրո(բենզո[b][1,4]դիօքսին-2,5'-թիազոլ)-4'-ոն:

**SYNTHESIS OF SOME NEW 2,2-DISUBSTITUTED DERIVATIVES
OF 1,4-BENZODIOXANE**

A. S. AVAGYAN, S. O. VARDANYAN, A. B. SARGSYAN and A. A. AGHEKYAN

The Scientific Technological Centre
of Organic and Pharmaceutical Chemistry NAS RA
26, Azatutyun Str., Yerevan, 0014, Armenia
E-mail: avagal@mail.ru

The methods for the synthesis of 2,2-disubstituted derivatives of 1,4-benzodioxane – the analogous of α_2 -adrenoblocator idazoxan, involving 1,4-benzodioxane and 5-membered heterocycle, have been investigated. By bromination and methoxylation reactions the methyl ether of 2-methoxy-1,4-benzodioxan-2-carboxylic acid was synthesized. By interaction with hydrazine hydrate followed by cyclization, the 5-(2-methoxy-1,4-benzodioxan-2-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-thiol was obtained. The intermediate product containing Br-substituted compound by heating with thiourea in acetone was converted to the spirocyclic compound - 2'-amino-3H,4'H-spiro[benzo[b][1,4]dioxine-2,5'-thiazol]-4'-one. The structures of synthesized compounds were confirmed by physicochemical methods and thin-layer chromatography.

ЛИТЕРАТУРА

[1] The use of stems in the selection of International Nonproprietary Names (INN) for pharmaceutical substances, 2018, WHO
[2] Straniero V., Casiraghi A., Fumagalli L., Valoti E. // Chirality, 2018, v. 30(7), p. 943. doi: 10.1002/chir.22968.

- [3] *Bhat M.A., Al-Omar M.A., Khan A.A., Alanazi A.M., Naglah A.M.* Drug Design, Development and Therapy 2019, 13:2393. doi.org/10.2147/DDDT.S198865
- [4] *Chapleo C.B., Myers P.L., Butler R.C.M., Doxey J.C., Roach A.G., Smith C.F.C.* // J.Med.Chem., 1983, v. 26, p. 823.
- [5] *Stillings M.R., Chapleo C.B., Butler R.C.M., Davis J.A., England C.D., Myers M., Myers P.L., Tweddle N., Welbourn A.P., Doxey J.C., Smith C.F.C.* // J.Med. Chem., 1985, v. 28, p. 1054.
- [6] *Авакян А.С., Вартамян С.О., Саргсян А.Б.* // ЖОрХ, 2017, т.53, вып.3, с. 427. [Avakyan A.S., Vartanyan S.O., Sargsyan A.B. // Russian Journal of Organic Chemistry, 2017, v. 53(3), p. 428] doi: 10.1134/S1070428017030198.
- [7] *Авакян А.С., Вартамян С.О., Саргсян А.Б., Маркарян Э.А.* // ЖОрХ., 2014, т.50, №3. с. 445. [Avakyan A. S., Vartanyan S. O., Sargsyan A. B., Markaryan E. A. // Russian Journal of Organic Chemistry, 2014, v. 50(3), p. 434]. DOI: 10.1134/S1070428014030233.
- [8] *Вартамян С.О., Авакян А.С., Саргсян А.Б., Арутюнян С.А., Норавян О.С., Цатинян А.С.* // ЖОрХ., 2016, т.52, №2, с. 244. [Vartanyan S.O., Avakyan A.S., Sargsyan A.B., Arutyunyan S.A., Noravyan O.S., Tsatinyan A.S. // Russian Journal of Organic Chemistry, 2016, v. 52(2), p. 244]. DOI: 10.1134/S107042801602.
- [9] *Koo J., Avakian S., Martin G.J.* // J. Am. Chem. Soc., 1955, v. 77, p. 5373.

Научно-технологический центр органической
и фармацевтической химии
НАН Республики Армения
Армения, 0014, Ереван, пр. Азатутян, 26
E-mail: avagal@mail.ru

А.С. АВАКЯН
С.О.ВАРТАНЯН
А.Б. САРГСЯН
А.А.АГЕКЯН