

**ИНСТИТУТ ХИМИИ ИМ. В. И. НИКИТИНА
АКАДЕМИИ НАУК РЕСПУБЛИКИ ТАДЖИКИСТАНА**

На правах рукописи



ТУРДИАЛИЕВ
Муроджон Зокирович

**СИНТЕЗ И ХИМИЧЕСКИЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ НЕКОТОРЫХ
ПРОИЗВОДНЫХ 1,4-БЕНЗОДИОКСАНА**

специальность органическая химия – 02.00.03

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Научный руководитель:
доктор химических наук, профессор
Ташбаев Г. А.

Душанбе - 2019

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. СИНТЕЗ И ОСОБЕННОСТИ 1,4-БЕНЗОДИОКСАНА И ИХ НЕКОТОРИХ ПРОИЗВОДНЫХ (Обзор литературы)	6
1.1. Методы получения 1,4-бензодиоксана	
1.1.1. Синтез на основе пирокатехина.....	6
1.1.2. Методы получения 1,4-бензодиоксана из пирокатехина с галогенгидринов дигалогенбензолов.....	7
1.1.3. Синтез 1,4-бензодиоксана на основе моноэфиров пирокатехина	8
1.1.4. Получения 1,4-бензодиоксана из о-йодфенола и этиленоксида.....	9
1.1.5. Методы получения из других производных бензола.....	10
1.2. Химические свойства производных 1,4-бензодиоксана.....	12
1.2.1. Электрофильные замещения в ароматическом кольце	14
1.2.2. Реакционной способности 6,7-дизамещенных 1,4-бензодиоксана.....	15
1.2.3. Производные 1,4-бензодиоксана исходя из 5-замещенных	17
1.2.4. Перегруппировки с участием производных 1,4-бензодиоксана	19
1.2.5. Реакции с участием 1,4-диоксанового кольца	24
1.2.6. 2-Диалкиламинобензо-1,4диоксаны	29
1.2.7. Другие амины 1,4-бензодиоксана	31
1.3. Биологическая активность производных 1,4-бензодиоксана.....	37
ГЛАВА 2. СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ 1,4-БЕНЗОДИОКСАНА (Обсуждение результатов).....	41
2.1. Синтезы новых производных мочевины на основе 6-амино-1,4-бензодиоксана	43
2.2. Синтезы сульфонамидов в ряду 1,4-бензодиоксана	45
2.3. Синтез азосоединений 1,4-бензодиоксана	49
2.4. Синтез 2-амино-5,6-этилендиоксибензотриазола и его некоторые реакции по аминогруппе	50
2.5. Реакции 1,4-бензодиоксана с аминами в присутствии формальдегида ..	53
2.6. Оксиметилирование 1,4-бензодиоксана альдегидами и кетонами	56

2.7.Тиометилирование 1,4-бензодиоксана	59
2.8.Сульфометилирование 1,4-бензодиоксана	61
ГЛАВА 3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ	
3.1. Синтез исходных соединений.....	67
3.1.1. 1,4-бензодиоксан.....	69
3.1.2. 6-нитро-1,4-бензодиоксан.....	70
3.1.3. 6-амино-1,4-бензодиоксан	72
3.2.1. N-Бензо-1,4-диоксан-6-илмочевина	73
3.2.2. N,N ^I -Бис(Бензо-1,4-диоксан-6-ил)мочевина	74
3.2.3. N-Бензо-1,4-диоксан-6-ил-N ^I -фенилмочевина	75
3.2.4. N-Бензо-1,4-диоксан-6-ил-N ² -(2-метокси)фенилмочевина	77
3.2.5. N-Бензо-1,4-диоксан-6-ил-N ² -(4-метокси)фенилмочевина	78
3.3.1.Общая методика получения ароматических сульфохлоридов.....	79
3.3.2.6-(N-фенилсульфонил)аминобензо 1,4-диоксан	80
3.3.3.6-(N-п-метилфенил-сульфонил)аминобензо 1,4-диоксан.....	81
3.3.4.6-(N-3 ^I ,4 ^I -диметилфенилсульфо-нил)аминобензо 1,4-диоксан.....	82
3.3.5.6-(N-п-ацетиламинофенилсульфонил)-аминобензо 1,4-диоксан.....	83
3.4.1. 1,4-бензодиоксан-6-азо-(2',4'-диокси)бензол	84
3.4.2. 1,4-бензодиоксан-6-азо-(4'-окси)бензол	65
3.4.3. 1,4-бензодиоксан-6-азо-(2'-окси-4'-метил)бензол	86
3.4.4. 1,4-бензодиоксан-6-азо-(2'-4'-диокси-5'-карбоксии)бензол.....	88
3.4.5. 2-амино-5,6-этилендиокси-1,4-бензотиазола.....	89
Заключение.....	90
Выводы.....	91
Литература	93

ВВЕДЕНИЕ

В последнее время появились работы, посвященные теоретическим и практическим аспектам в области синтеза производных 1,4-бензодиоксана, о чём свидетельствует большой поток информации в научных журналах, патентах и в материалах различных конференциях. Известно, что ряд производных 1,4-бензодиоксана, такие как: (Pirroxan или Puroxanum)-гидрохлорид 6-[4-(3-фенилпирродинил-1)пропионил] – 1,4-бензодиоксана успешно применяются в качестве аденоблокатора периферической и ЦНС.

Фармакологической промышленностью выпускается Домоксин (Domoxin), Элтопразин (Eltoprazin), Флупароксан (Fluparoxan), Пипероксан (Piperoxan), Просимпал (Prosympal), Бутироксан и ряд других препаратов различной биологической активности.

Актуальность работы. Актуальность диссертационной работы связано с тем, что до настоящего времени малоизучено влияние наличие алкокси группы и этиленовой связи на реакции замещения бензольного кольца в 1,4-бензодиоксановом гетероцикле. Отсутствует также данные по зависимости в связи с структура активность в ряду 1,4-бензодиоксанового расширение теоритической и экспериментальной базы, с упором синтеза труднодоступных производных гетероциклов 1,4-бензодиоксанового ряда, с решением вопроса электронного влияния бензольного кольца на их реакционной способности является актуальной.

Необходимо отметить, что отдельные производные 1,4-бензодиоксана, такие как, amino-, производные мочевины, сульфонамидо-, азо- и окси- и тиометилпроизводные могут быть использованы для синтеза труднодоступных природных аналогов этого ряда соединений.

Предложенные в работе новые методы синтеза 1,4-бензодиоксана, и его производных с применением позволили получить его труднодоступные производные и аналоги природных соединений.

В связи вышеизложенным, исследование новых производных 1,4-бензодиоксана является одной из актуальных задач органической химии. Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ Института химии им. В.И. Никитина АН Республики Таджикистан по темам НИР: «Синтез структурных аналогов химических веществ, выделенных из углеводородных источников Таджикистана» Гос. Рег. № 0102ТД928. «Разработка научных основ технологий глубокой переработки углей Таджикской депрессии и синтез полезных органических продуктов» Гос. Рег. № 0116ЕО00547.

Целью данной диссертационной работы является синтез новых производных мочевины, сульфонамидов и гетероциклов на основе 6-амино-1,4-бензодиоксана, а также гетерометилирование 1,4-бензодиоксана.

Для достижения поставленной цели были решены следующие основные **задачи:**

- Исследована реакция конденсации 6-амино-1,4-бензодиоксана с производные мочевины реагентами;
- Изучена реакция 6-амино-1,4-бензодиоксана с сульфохлоридами ароматического ряда.
- Исследована реакция азосочетания 6-амино-1,4-бензодиоксана с азосоставляющими реагентами.
- Изучена возможность гетероциклизации 1,4-бензодиоксанового цикла.
- Исследована реакция амина-, окси- и тиометилирование 6-амино-1,4-бензодиоксана с альдегидами и кетонами.

Научная новизна. Установлено, что в реакциях нитрования, окси-, амина-, тиометилирования и конденсации с роданидами 1,4-бензодиоксана в отличие от аналогичных реакций проходящей в незамещенном ароматическом кольце реакция протекает гораздо быстрее и с высокими выходами, что обусловлено электронным влиянием алкокси групп в ароматической части молекулы гетероцикла. Предложен инновационной подход к синтеза вторичных и третичных карбинолов 1,4-бензодиоксанового

ряда. Предложен новый способ синтеза трициклического гетероцикла – 2-амино-6,7-этилендиоксибензтиазола.

Впервые синтезированы производные мочевины, сульфонамиды азосоединения на основе 1,4-бензодиоксана.

Практическая ценность. Синтезированные производные 1,4-бензодиоксана с фармакологически ориентированными функциональными группами, которые служат потенциальными исходными объектами для фармакологических исследований. Результаты спектральных исследований могут быть использованы в учебной практике в вузах Республики Таджикистан.

Многие из синтезированных соединения могут быть биологически активными соединениями и потенциальными исходными для синтеза БАВ.

Основные положения, вносимые на защиту.

1. Результаты исследования реакций присоединения и замещения 1,4-бензодиоксаного ряда, в условиях 1,4-диоксаного равновесия с наличием подвижного атома водорода протекающих в шестом положении бензольного кольца C=C связи.

2. Многокомпонентная функционализация продуктов 1,4-бензодиоксана в условиях щелочного раствора приводящая к получению амино- и тиазолидиновых гетероциклов, а также их конденсированных аналогов.

3. Гетероциклизации 1,4-бензодиоксана и их производных при наличии более двух реакционных центров в зависимости от характера среды в реакциях замещения S, N-нуклеофилами.

Степень достоверности и апробация работы. Достоверность результатов подтверждается воспроизводимостью экспериментальных данных, встречными синтезами, а также методами ЯМР ^1H , ^{13}C и ИК-спектроскопию.

Публикации. Основные результаты отражены в **12** научных работах, в том числе **4** статьях рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК

Минобрнауки РФ, 8 работах в материалах международных и республиканских конференций.

Личный вклад автора. Диссертация представляет собой результаты исследований, выполненных автором, разработке способов синтеза и экспериментов описанных в диссертации соединений, обработке и анализе экспериментального материала, формулировании выводов работы, подготовке публикаций и апробация материалов работы.

Объем и структура работы. Диссертация представляет собой рукопись объёмом **108** страниц компьютерного набора, состоит из введения и 3 глав, посвящённых обзору литературы, результаты собственных исследований и их обсуждению, экспериментальной части, выводов. Иллюстрировано **10** рисунками и **12 таблицами**. Список использованной литературы включает **119** наименований.

Особая благодарность научной руководителя и заведующие лаборатории: доктору химических наук, профессору Ташибаеву Гуломджону Аскарловичу и доктору химических наук, профессору Исобаеву Музафару Джумаевичу, за всестороннее консультации, неоценимую постоянную помощь, без которого данная работа, не могла бы быть представлена в настоящем виде.

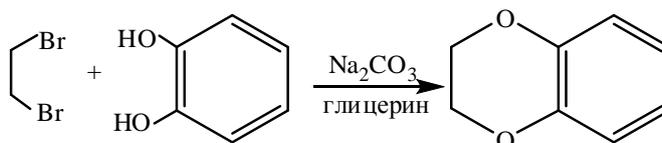
ГЛАВА 1. СИНТЕЗ И ОСОБЕННОСТИ 1,4-БЕНЗОДИОКСАНА И ИХ НЕКОТОРИХ ПРОИЗВОДНЫХ (Обзор литературы)

1.1. Методы получения 1,4-бензодиоксана

1.1.1. Синтезы на основе пирокатехина

Основным методом синтеза 1,4-бензодиоксана является циклизация пирокатехина с дигалогенэтаном и детально рассмотрены в обзоре [1], и кратком обзоре [2]. Обзор [3] посвящён природным высокоэффективным биологически активным соединениям-лигнанам и есть некоторые сведения по химии 1,4-бензодиоксана [4].

Разработан препаративный метод получения с использованием карбоната натрия в глицерине позволяющий получить целевой продукт с 60% -ным выходом [5].



Применение межфазного катализа (тетрабутиламмоний бромид или 6-краун-18) в реакции пирокатехина с дибромэтаном увеличивает выход 1,4-бензодиоксана [6].

Вместо дибромэтана можно использовать дихлорэтан [1], в этом случае выход 1,4-бензодиоксана снижается по сравнению дибромэтана.

При синтезе производных 1,4-бензодиоксана широко использованы замещенные производные пирокатехина. Так были использованы окси-, ацил-, алкокси-, нитро- и другие производные пирокатехина и получены соответствующие производные 1,4-бензодиоксана [1].

При синтезе 1,4-бензодиоксана циклизации пирокатехина было использованы другие дибромиды 1,2-дибромпропан и их 1,2-дибромзамещенные эфиры, нитрилы, кетоны, карбоновые кислоты [1]. В

случае применения других алкилирующих реагентов, например, с этиленсульфатом в среде водной щелочи 1,4-бензодиоксан получен только 59%-ным выходом [1].

Описано получение 2-метил-, 2-фенил- и 2-этокси1,4-бензодиоксана при взаимодействии пирокатехина с этилацеталем хлороацетальдегида [7 (Д-89)].

Реакции пирокатехина с 1,4-дихлор-2-бутином и карбонатом калия спиртовых растворах приводит к образованию 2-алкокси-2-винил-1,4-бензодиоксанов с выходом 42-50% [1].

2,2-Оксо-3,3-дифенил1,4-бензодиоксан синтезирован с 25%-ным выходом при взаимодействии пирокатехина с дифенилхлоруксусной кислотой в ацетоне в присутствии карбоната калия [8].

При взаимодействии пирокатехина с хлорангидридом или эфирами щавелевой кислоты образуется 2,3-диоксо-1,4-бензодиоксан [1].

1.1.2. Методы получения из пирокатехина с галогенгидринов и дигалогенбензолов

Применение дигалогенгидринов глицерина при циклизации с пирокатехином в щелочной среде, 56% выходом образует 2-гидроксиметил1,4-бензодиоксан. В реакции также образуется небольшое количество его изомера 1,4-бензодиоксепина [1].

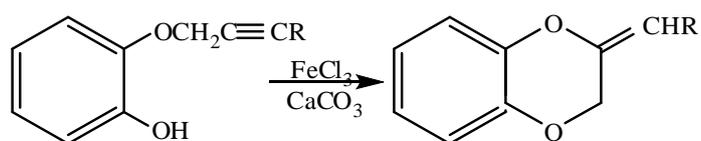
[1] Предложен синтез 1,4-бензодиоксана и его производных из о-дигалогенбензолов. Так 1,2-дибромбензол с этиленгликолем в присутствии карбоната цезия и катализаторов PdCl_3 и присутствии трифенилфосфина даёт 1,4-бензодиоксан.

При действии металлического натрия к 1,2-бисхлорметилового эфира пирокатехина 1,4-бензодиоксан по реакции Вьюрца получен лишь 32%-ным выходом [1].

1.1.3. Методы получения из моноэфиров пирокатехина

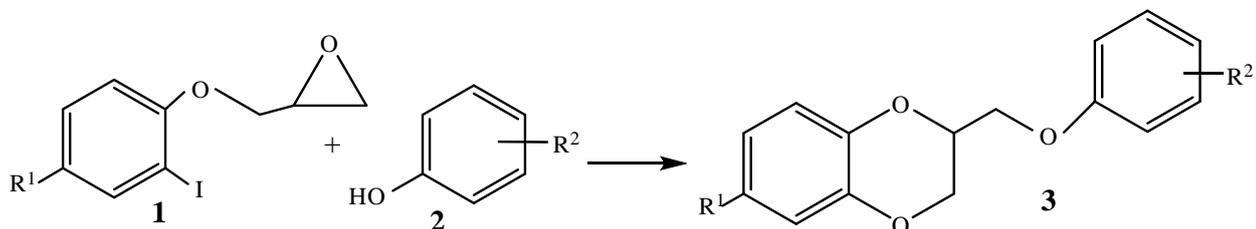
В синтезе 1,4-бензодиоксана были использованы производные моноэфиры пирокатехина и β -бромэтиловый эфир пирокатехина при действии щелочном среды дает 1,4-бензодиоксана с количественным выходом [1]. При кипячении β -оксиэтоксипентафторбензола в диметилформамиде с 45%-ним выходом образуется 5,6,7,8-тетрафтор-1,4-бензодиоксан [1].

Имеются методы синтеза производных 1,4-бензодиоксана на основе моноэфиров пирокатехина, содержащие тройную связь. Реакции внутримолекулярного циклоприсоединения R-замещенных (пропин-2-ил)-оксифенолов в присутствии катализаторов $\text{FeCl}_3/\text{CsCO}_3$ приводит к образованию (Z)-2=(R-метилен)-1,4-бензодиоксанов [9].



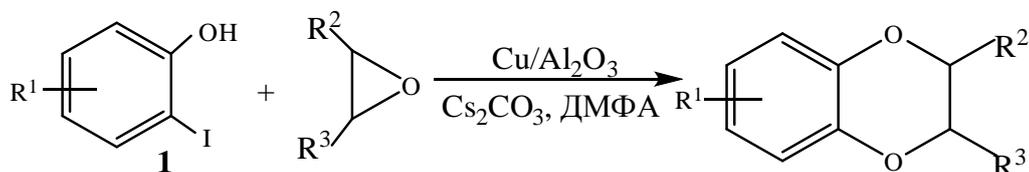
1.1.4. Методы получения из о-йодфенола и этиленоксида

Предложен новый метод синтеза производных 2-арилоксиметил-1,4-бензодиоксанов (3) применением 4-замещенных 2-йод-этиленоксиметил-оксибензолов (1) производных фенола (2). [10].

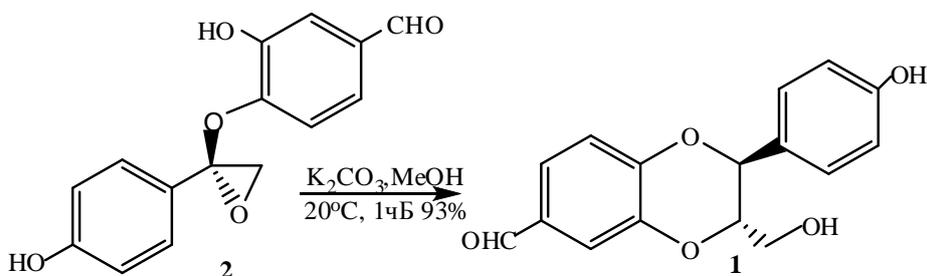


В работе разработан универсальный и регенерируемый катализатор системы Cu(II) на носителе оксида алюминия, для региоселективного

раскрытия цикла эпоксидов и последующей циклизацией в функционализированные 1,4-бензодиоксаны [11].



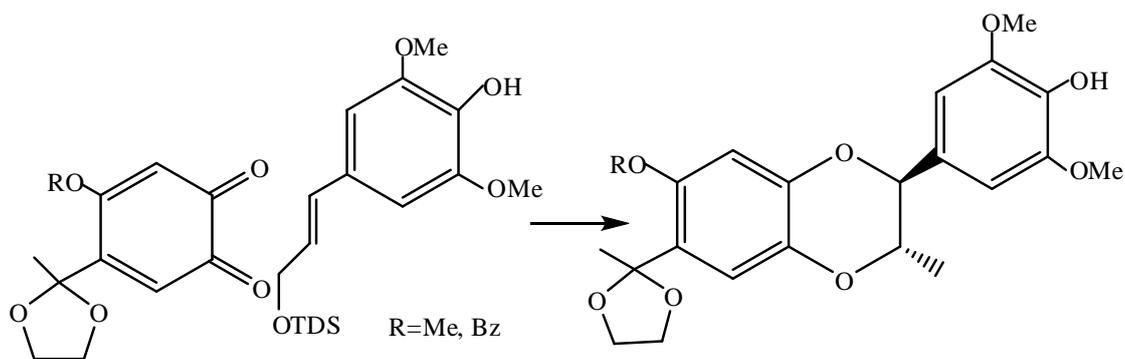
Предложен [12] полный синтез (2R, 3R) и (2S, 3S)-стереоизомеров производных 1,4-бензодиоксана **1** применением циклизации оксиранов с производными фенолов **2**.



1.1.5. Методы получения из других производных бензола на основе о-хинонов

о-Хинон со стиролом, стильбеном, 1,1-дифенилэтиленом [1], вступает в реакцию 1,4-циклоприсоединения и образуют соответствующие производные 1,4-бензодиоксана. о-Бензохинон с дифенилкетеном образует производные 1,4-бензодиоксана [8]

Проведено исследование региоселективности циклоприсоединения о-хинонов с защищенным синапиловым спиртом. Найдено, что положение алкоксизаместителя на о-хиноновом в кольце контролирует региоселективность циклоприсоединения. Улучшена процедура определения местоположения боковых цепей на 1,4-бензодиоксана [13].



1.2. Химические свойства производных 1,4-бензодиоксана

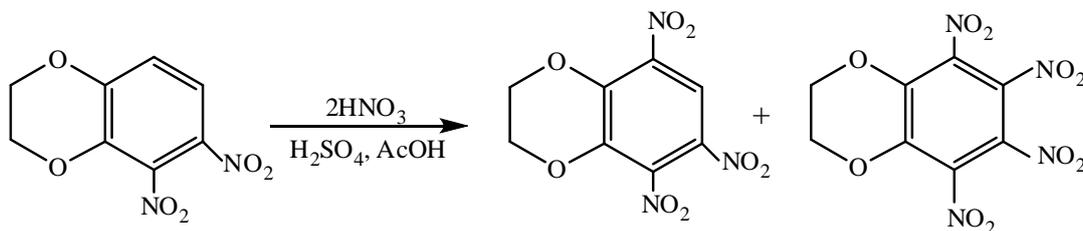
1,4-бензодиоксан имеет две реакционные центры, а) замещение ароматического водорода, б) реакции с участием 1,4-диоксанового кольца гетероцикла, а также реакции функциональной группы.

1.2.1. Реакции замещения в ароматическом кольце

Электрофильные частицы атакуют в 6-том положении гетероцикла, к атому углерода где электронная плотность больше чем у других.

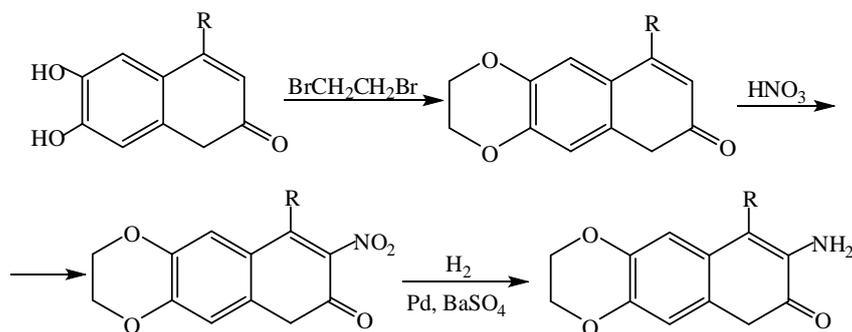
Нитрование. Подробно изучены реакции нитрования 1,4-бензодиоксана. При действии азотной кислоты в среде воды или уксусной кислоты к 1,4-бензодиоксану при соотношении реагентов 1:1 образует 6-нитро-1,4-бензодиоксан и незначительное количество 5-нитро-1,4-бензодиоксана, избыток азотной кислоты приводит к 5,7-динитро-1,4-бензодиоксану [14].

При нитровании 5,6-динитро-1,4-бензодиоксана в смеси дымящей азотной, уксусной и концентрированной серной кислоты образуются 5,6,8-тринитро-, и 5,6,7,8-тетранитро-1,4-бензодиоксаны [14].

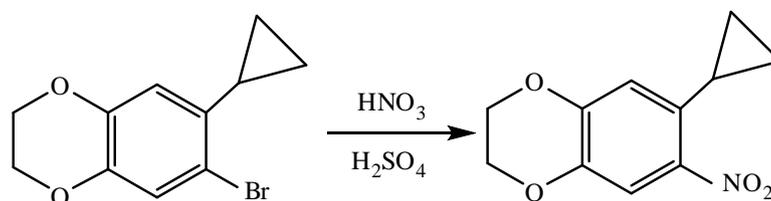


Разработаны препаративный методы получения 6-нитро-1,4-бензодиоксана [15]. Нитрование 1,4-бензодиоксана азотной кислотой в среде уксусной кислоты образует 6-нитро-1,4-бензодиоксан с 91%-ним выходом [16]

6,7-этилендиоксикумарины легко нитрируются с азотной кислотой, образуются 3-нитро-6,7-этилендиоксикумарин и 3-нитро-4-метил-6,7-этилендиоксикумарин, а их восстановление приводит к соответствующим аминам [17].

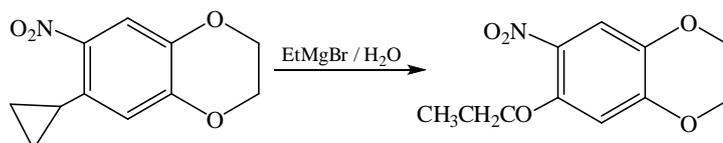


Нитрование 7-бromo-6-циклопропил-1,4-бензодиоксана с нитрующей смесью не замещает протоны 5- или 7-положений а замещается атом брома и образует 7-нитро-6-циклопропил-1,4-бензодиоксан [18].



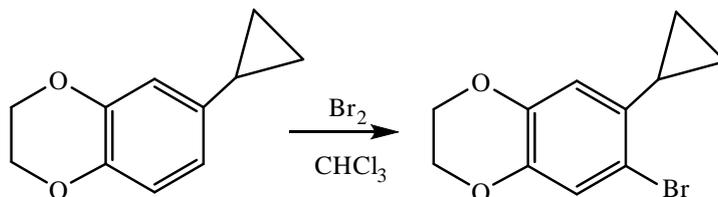
Та же самая картина наблюдается при нитровании с оксидом азота.

При действии этилмагнийбромида к 7-нитро-6-циклопропил-1,4-бензодиоксану и последующий гидролиз даёт 7-нитро-6-пропионил-1,4-бензодиоксан [19].

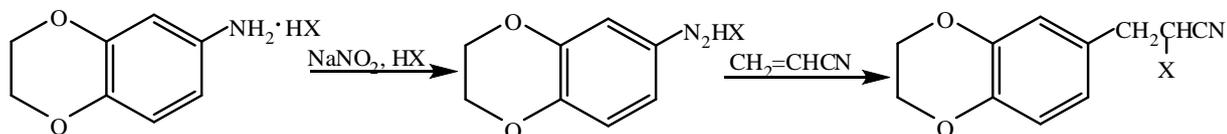


Галогенирование. Реакция галогенирования подробно исследована на примере хлорирования и бромирования. Реакция 1,4-бензодиоксана с хлором и бромом даёт 6-хлор-, и 6-бром-1,4-бензодиоксан, а дальнейшее галогенирование приводит к 6, 7-дигалогено-1,4-бензодиоксану [1].

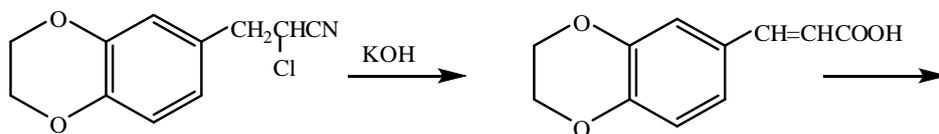
Бромирование 6-циклопропил-1,4-бензодиоксана при -60°C в хлороформе образует 7-бromo-6-циклопропил-1,4-бензодиоксан [19].

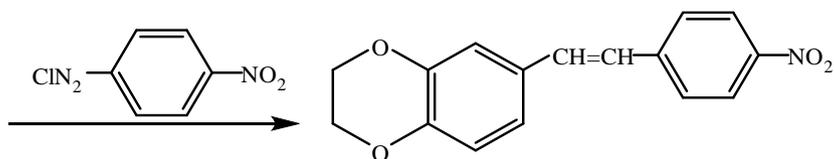


1,4-Бензодиоксан-6-илдiazоний, полученный из 6-амино-1,4-бензодиоксана с акрилонитрилом в присутствии CuX_2 образует 2-хлор- или 2-бром-3-(1,4-бензодиоксан-6-ил)пропионитрил [20].

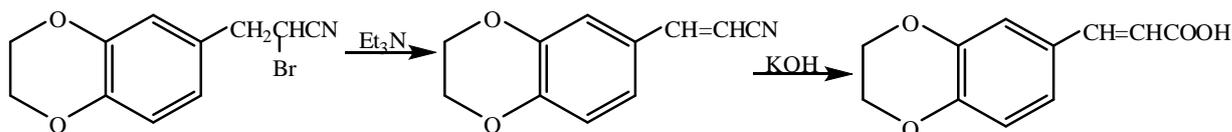


Полученный 2-хлор-3-(1,4-бензодиоксан-6-ил)пропионитрил с водно-спиртовым раствором едкого калия приводит к 3-(1,4-бензодиоксан-6-ил)-2-пропеновой кислоте, которая с хлористым п-нитрофенилдиазонием в условиях галогенирования подвергается дикарбоксилированию и арилированию. В результате образуется β -(1,4-бензодиоксан-6-ил)-нитростирол.

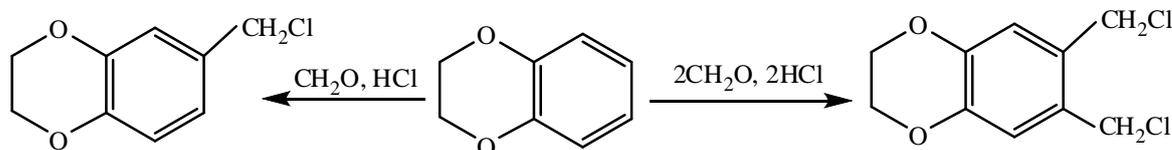




При взаимодействии 2-Бром-3-(1,4-бензодиоксан-6-ил)пропионитрила с органическими основаниями происходит дегидробромирование и образуется нитрил 3-(1,4-бензодиоксан-6-ил)-2-пропеновая кислота, которая при гидролизе водно-спиртовой растварителей под действием гидроксидов калия, дает 3-(1,4-бензодиоксан-6-ил)-2-пропеновую кислоты [20].

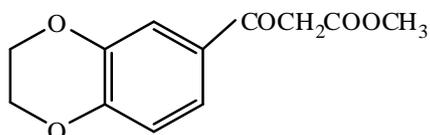


Хлорметилирование. Реакция Блана 1,4-бензодиоксана приводит к образованию 6-хлорметил-1,4-бензодиоксана, а дальнейшее хлорметилирование даёт 6,7-бисхлорметил-1,4-бензодиоксан [1]

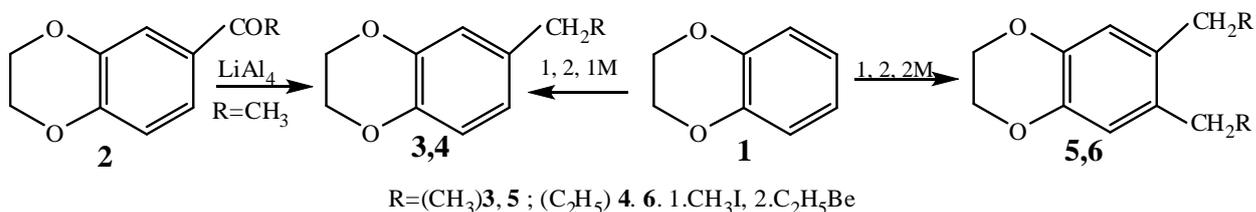


Аграномов и Шабаров разработали препаративный метод получения 6,7-бис(хлорметил)-1,4-бензодиоксана. [21].

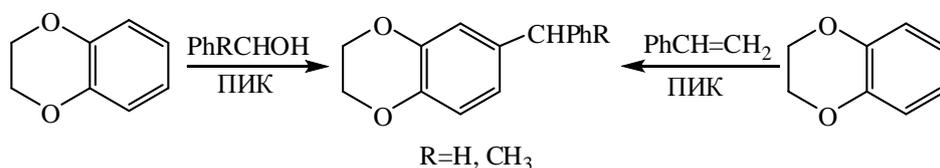
Ацилирование. Довольно легко проходит реакция Фриделя-Крафтса 1,4-бензодиоксана. 1,4-бензодиоксан в условии Фриделя-Крафтса с уксусным ангидридом или хлорангидридом уксусной кислоты образует 6-ацетил-1,4-бензодиоксан [1]. Разработан препаративный метод получения 6-ацетил-1,4-бензодиоксана [22] и метилового эфира 3-(2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-6-ил)-3-оксопропиновой кислоты [23].



Алкилирование. Алкилированием 1,4-бензодиоксана синтезирован 6,7-диметил-, 6,7-диэтил-1,4-бензодиоксан и восстановлением ацетил-1, 4-бензодиоксана получен 6-этил-1,4-бензодиоксан [1].

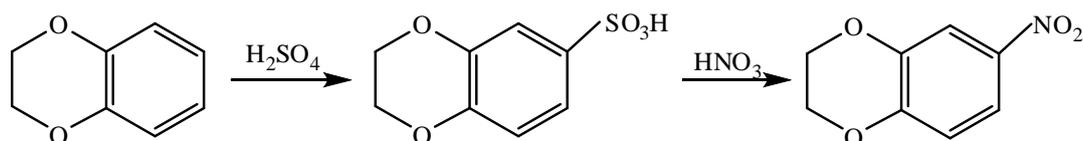


Алкилирование 1,4-бензодиоксана с PhCHMeOH, Ph₂CHOH и PhCH=CH₂ в присутствии ПВК приводит к 6-R-1,4-бензодиоксанам (R=CHPhMe, CHPh₂) [24].

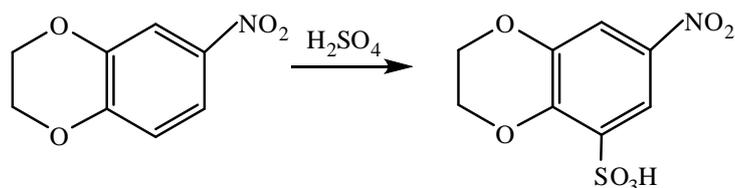


Сульфирование. Взаимодействие 1,4-бензодиоксана с серной кислотой проходит при комнатной температуре и образует 1,4-бензодиоксан-6-сульфо кислоту [1].

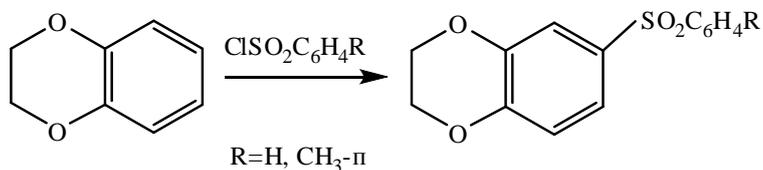
При нитровании сульфокислоты группа сульфокислоты замещается на нитрогруппу и образует 6-нитро-1,4-бензодиоксан [1].



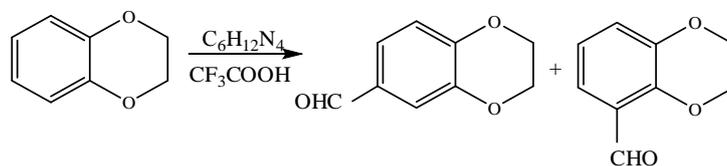
В сульфирование 6-нитро-1,4-бензодиоксана сульфогруппа направляется в 8-положение и образуется 6-нитро-1,4-бензодиоксан-8сульфо кислота [1].



Сульфонилирование. 1,4-бензодиоксан с бензол-, и толуолсульфохлоридом в присутствии хлористого цинка с хорошими выходами образуют 6-арилсульфонил-1,4-бензодиоксаны [25].



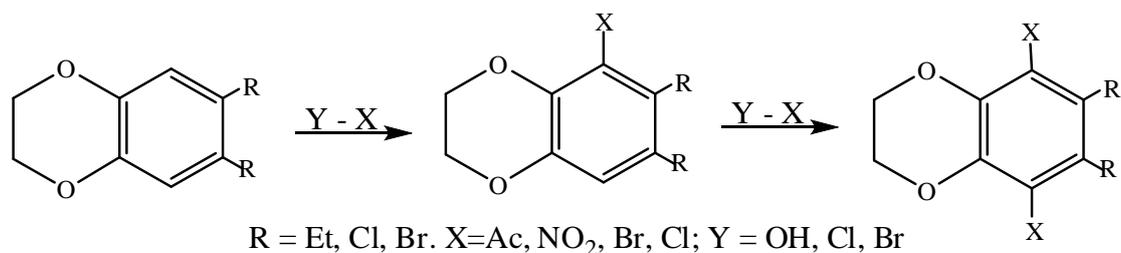
При действии гексаметиленetetрамина в условии трифторуксусной кислоты, из бензо-1,4-диоксана получена смесь 5-(37%) и 4-формилбензо-1,4-диоксанов (2%) [26].



1.2.2. Реакции 6,7-дизамещенных 1,4-бензодиоксанов

Хлорирование или бромирование 6,7-дихлор- и дибром-1,4-бензодиоксана образуют 5-галоген-, или 5-бром-6,7-дихлор-1,4-или 6,7-дибром-1,4-бензодиоксан, при избытке галогенидов образуют 5,8-дихлор- или 5,8-дибром-6,7-дихлор- или 5,8-дибром-1,4-бензодиоксаны [1]. Хлорирование или бромирование 6,7-диэтил-1,4-бензодиоксана, в зависимости от реагентов также образуют моно-, или дигалогенды 6,7-диэтил-1,4-бензодиоксана [1].

Сравнительно легко происходят реакции ацилирования, нитрования и галогенирования 6,7-диэтил-6,7-дибром- и 6,7-дихлор-1,4-бензодиоксанов образуют соответствующие 5-зместенные- и 5,8-дизамещенные-6,7-диэтил-, 6,7-дибром- и 6,7-дихлор-1,4-бензодиоксаны[1, 14].

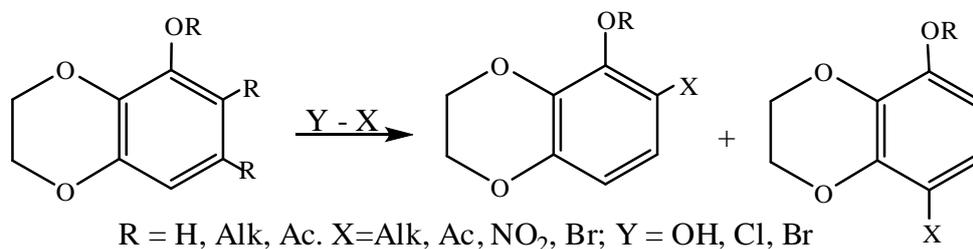


При взаимодействии 1-(1,4-бензодиоксанил)пропанола (1) с ацетилнитратом в уксусном ангидриде образуется смесь продуктов (2-4) с преобладанием 6-нитро-7-пропил(1-нитрато)1,4-бензодиоксана [14]

1.2.3. Реакции 5-замещенных 1,4-бензодиоксанов

Электрофильные взаимодействия 5-замещенных 1,4-бензодиоксанов зависит от имеющихся групп и вновь вступающих электрофильной частицы.

Так, при ацилировании, алкилировании, бромировании- и нитровании [1] 5-окси-, алкокси- и ацилокси-1,4-бензодиоксанов образуются смеси 6- и 8-замещенных соединений.



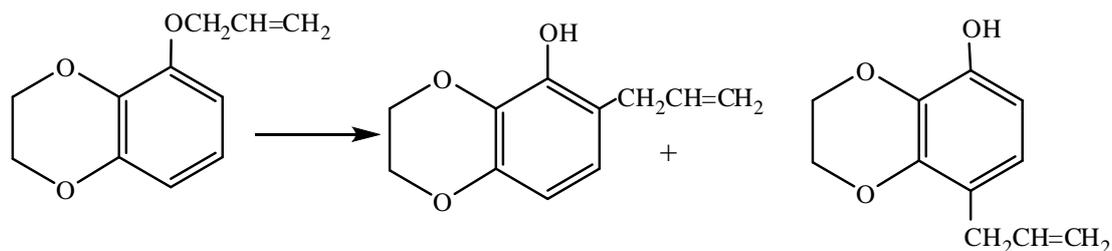
При электрофильное замещения в ряду 1,4-бензодиоксана электрофильная частица направляется в 5- положение а в случае наличия в этом положении идет в 6-положении бензольного кольца.

Взаимодействие 5-метокси-1,4-бензодиоксана с бромистоводородной кислотой в присутствии хлористого алюминия или гидрохлоридом пиридина [1] даёт продукт расщепления метоксигрупп и образует 5-окси-1,4-бензодиоксан.

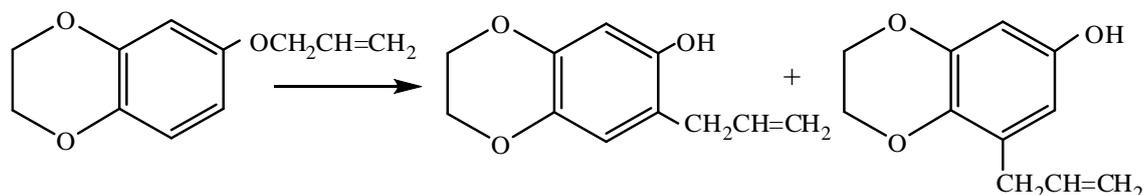
1.2.4. Перегруппировки с участием производных 1,4-бензодиоксана

5-гидрокси-1,4-бензодиоксан другими фенолом соответствующих ряду в литературе описаны перегруппировки Кляйзена, Фриса и Колбе-Шмидта, которые дают ценные продукты для дальнейший исследования.

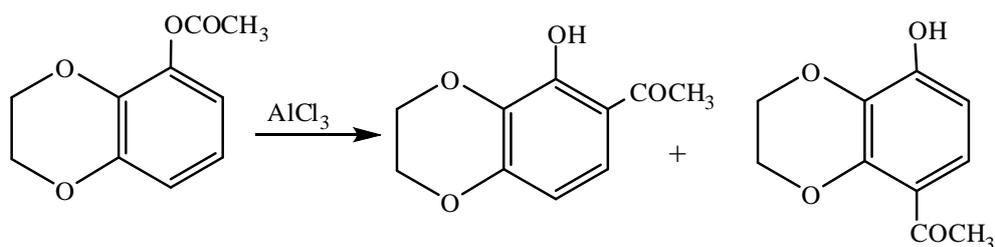
Перегруппировки Кляйзена. При нагревании 5-аллилокси-1,4-бензодиоксана получается смесь 6-аллил-5-гидрокси-1,4-бензодиоксана и 8-аллил-5-гидрокси-1,4-бензодиоксана в соотношении 9:1 [1].



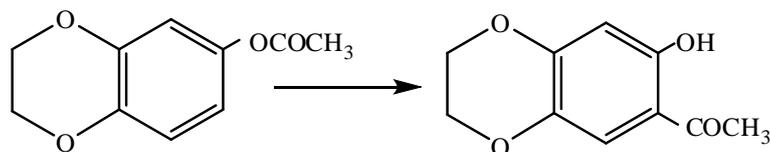
А при использовании 6-аллилокси-1,4-бензодиоксана была получена смесь 7-аллил-6-гидрокси-1,4-бензодиоксана с 8-аллил-6-гидрокси-1,4-бензодиоксаном в соотношении 1:1 [1].



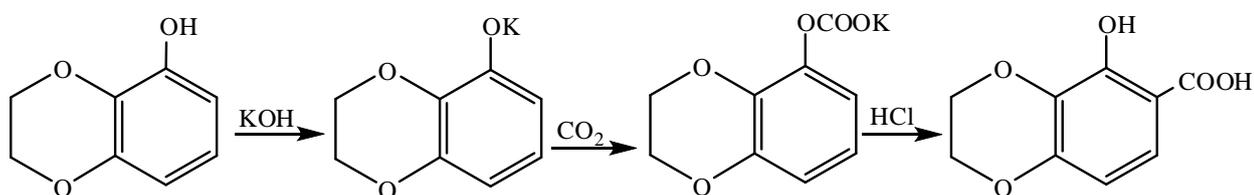
Перегруппировки Фриса. Исследованы перегруппировки Фриса ацилоксипроизводных 1,4-бензодиоксана. При нагревании 5-ацилокси-1,4-бензодиоксана в присутствии хлористого алюминия образуется 6-ацетил-5-гидрокси-1,4-бензодиоксан. В случае применения простых ацильных радикалов, в качестве примеси образуется 8-ацетил-5-гидрокси-1,4-бензодиоксан [1].



Перегруппировка 6-ацилокси-1,4-бензодиоксана в данных условиях даёт 7-ацил-6-гидрокси-1,4-бензодиоксан [1].



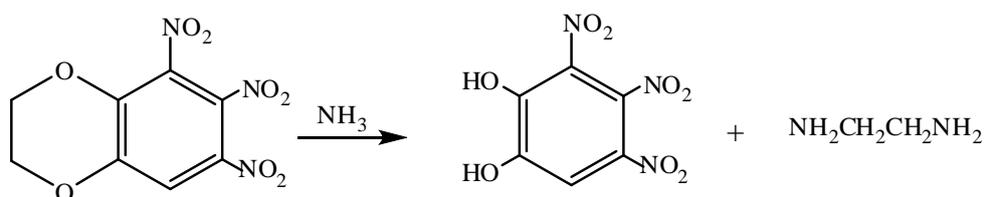
Реакция Колбе-Шмидта. Нагревание натриевой или калиевой солей 5-гидрокси-1,4-бензодиоксана с углекислым газом под давлением, хорошими выходами даёт 5-гидрокси-1,4-бензодиоксан-6-карбоновую кислоту [1].



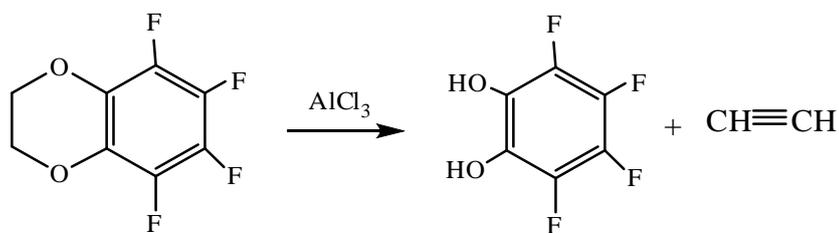
Описанные перегруппировки широко используются для синтеза труднодоступных производных 1,4-бензодиоксана.

1.2.5. Реакции с участием 1,4-диоксанового кольца

Наличие электроноакцепторной группы в бензольном кольце 1,4-бензодиоксана способствует расщеплению C–O. Например, 5,6,7-тринитро-1,4-бензодиоксан при действии аммиака, вместо нуклеофильного замещения нитрогрупп образует продукт расщепления с образованием 3,4,5-тринитропирокатехина и этилендиамина [1].

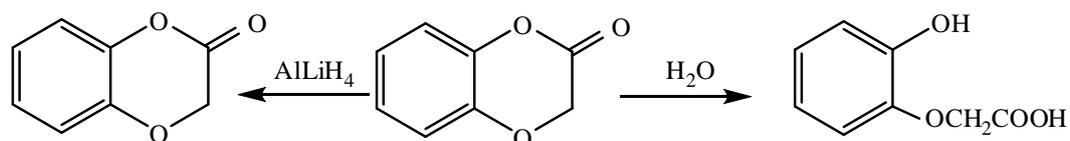


5,6,7,8-тетрафтор-1,4-бензодиоксан под действием хлористого алюминия [1] даёт 3,4,5,6-тетрафтор пирокатехин и ацетилен.

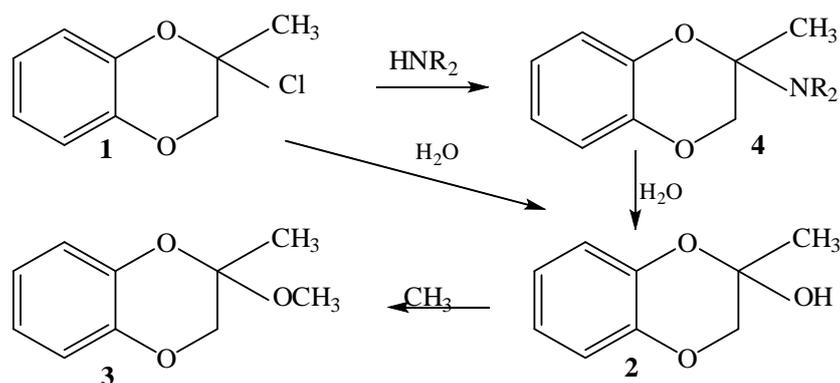


Замещенное в положении 2 1,4-бензодиоксановое кольцо раскрывается относительно легко. Так, при кипячении 2-окси-1,4-бензодиоксана в ацетоне в присутствии диметилсульфата и карбоната калия превращается в 1-метокси-2-ацетонилоксибензол [1]. Кольцо 2-кето-1,4-бензодиоксанов расщепляется алкилмагнигалогенидами [1]

Подбор экспериментальных условий дал возможность восстановить производные 1,4-бензодиоксан-2-он и его производные с помощью катализатора LiAlH_4 и образует 2-гидрокси-1,4-бензодиоксан, выходом более 50% [1].

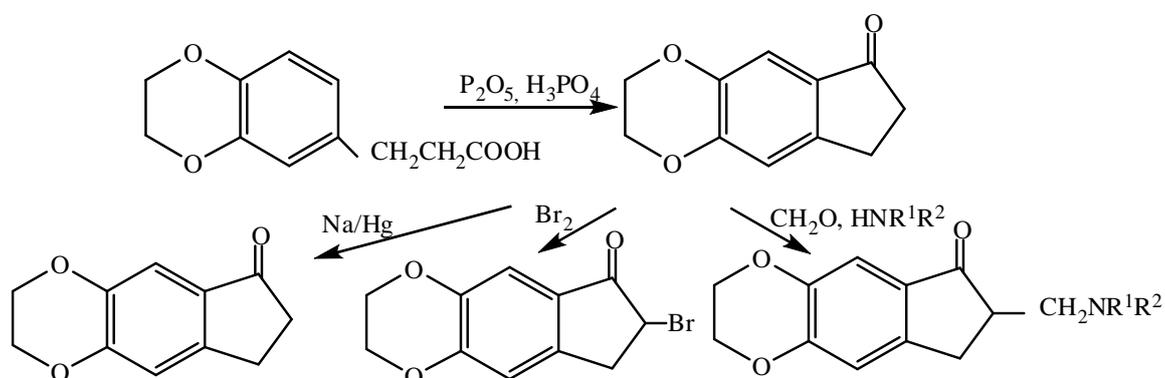


В 2-хлор-2-метил-1,4-бензодиоксане (**1**) хлор легко гидролизуется водой с образованием 2-метил-2-гидрокси-1,4-бензодиоксана (**2**), последний йодистым метилом дает 2-метил-2-метокси-1,4-бензодиоксан (**3**), а при действии диалкиламинов образует 2-диалкиламино-2-метил-1,4-бензодиоксан (**4**), а полученный амин легко гидролизуется водой [1] и образует 2-гидрокси-2-метил-1,4-бензодиоксан (**2**).

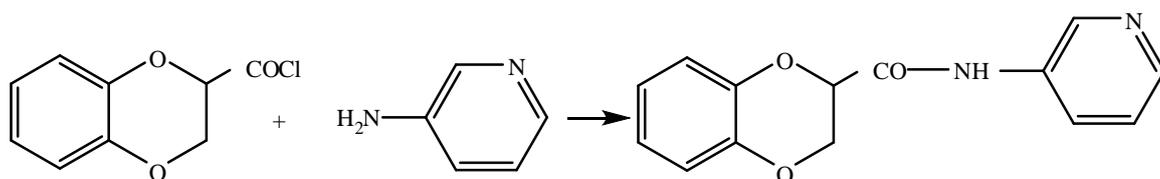


Алкиламины различного строения получают из кетонов, из спиртов или галоген производных 1,4-бензодиоксана и подробно рассмотрены в обзоре Даукшаса [1].

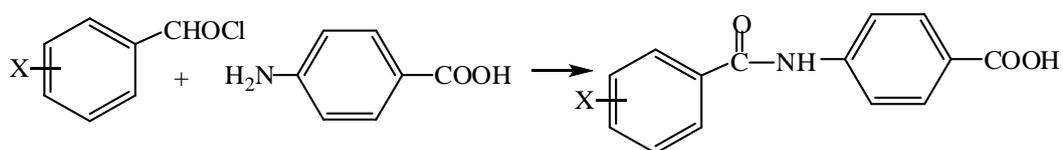
(1,4-бензодиоксан-6-ил)-пропиновой кислоты под действием полифосфорной кислоты циклизуется с образованием 5,6-этилендтоксиинданон-1, полученный кетон с амальгамой натрия дает 5,6-этилендиоксииндан, с бромом 2-бром-5,6-этилендтоксиинданона и вторичными аминами в присутствии 2-диалкиламинометил-5,6-этилендиоксиинданон [27].



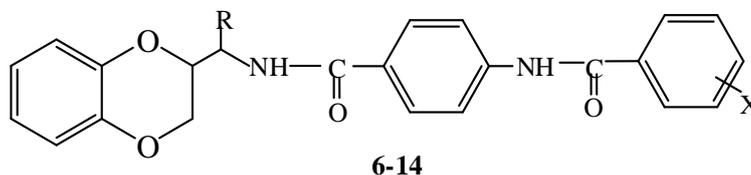
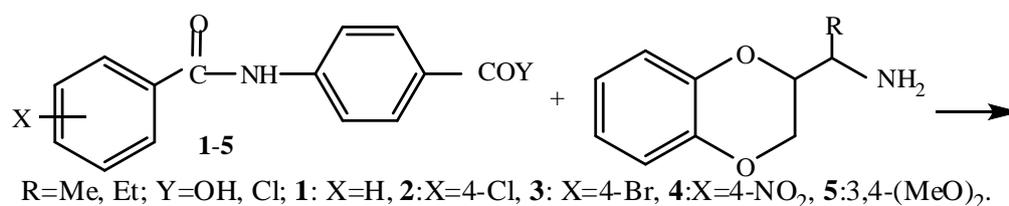
Описаны синтез [28] N-(3-пиридил)-1,4-бензодиоксан-2-карбоксиамида, который синтезирован, из хлорангирида 1,4-бензодиоксан-2-карбоновой кислоты действием 3-аминопирдина.



Авторы работы [29] конденсации 1,4-бензодиоксан-2-илметил- и этиламинами из соответствующих хлорангиридов в присутствии пиридина синтезировали соответствующие диамины.



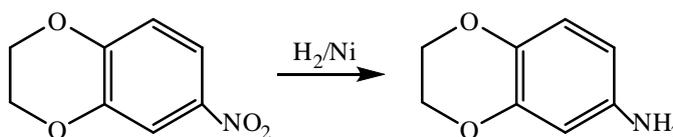
1: X=H; 2: X=4-Cl; 3: X= 4-Br; 4: X= 4-NO₂; 5: X= 3,4-(CH₃O)₂;



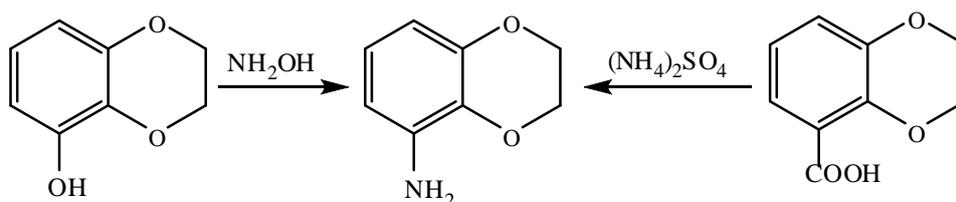
6: R=H, X=H; **7**: R=H, X=4-Cl; **8**: R=H, X=4-Br; **9**: R=H, X=4-NO₂;
10: R=H, X=3,4-(CH₃O)₂; **11**: R=CH₃, X=4-Cl; **12**: R=CH₃, X=4-Br;
13: R=CH₃, X=4-NO₂; **14**: R=CH₃, X=3,4-(CH₃O)₂

Амино-1,4-бензодиоксаны. Это соединение имеют два изомера: амино-1,4-бензодиоксана, 5-амино-1,4-бензодиоксан и 6-амино-1,4-бензодиоксан оба они получены.

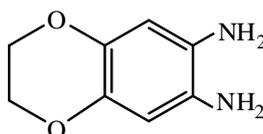
6-амино-1,4-бензодиоксан легко синтезируется из соответствующего нитропроизводного и разработан препаративный метод получения амина [30].



В работах [31] предлагали два метода получения 5-амино-1,4-бензодиоксана по схеме.

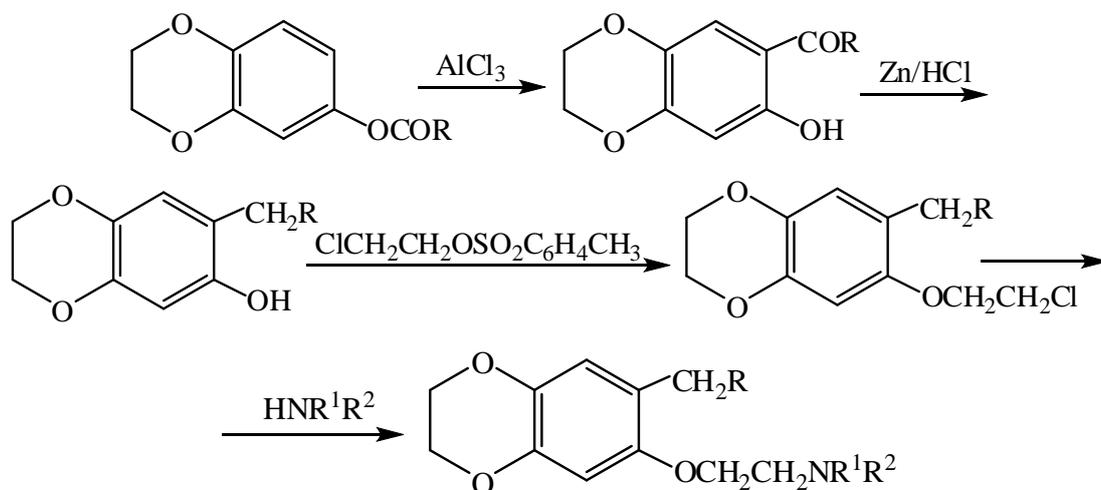


Описано получение 5,6-диамино-1,4-бензодиоксана и применение его при синтезах некоторых азотсодержащих гетероциклов [32]

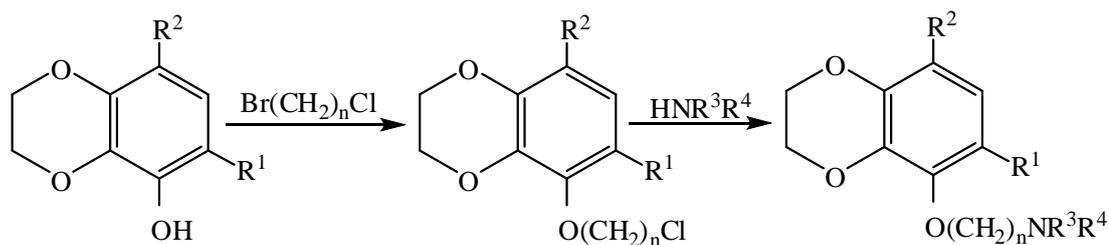


В многочисленных работах [1]. описаны синтезы алкиламинов на основе 5, 6-окси-, 5, 6-алкокси-, 5, 6-ацетилокси-, 5, 6-ацетил- и других производных 1,4-бензодиоксана. Приведем примеры некоторых работ. Автором работы

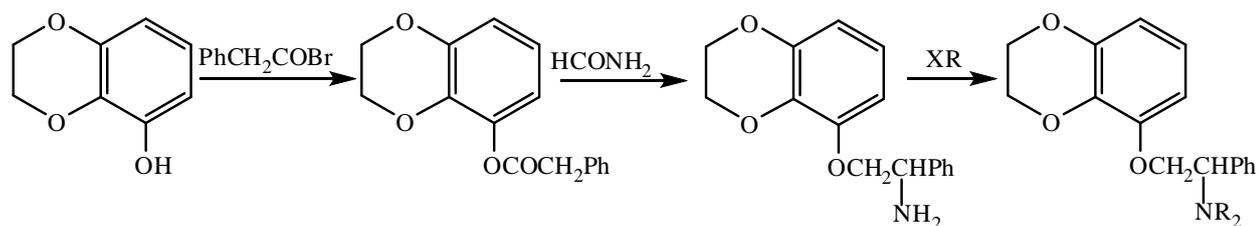
разработаны условия синтеза 7-алкил-6-(β-алкиламиноэтоксид)-1,4-бензодиоксанов по нижеследующей схеме [33]:

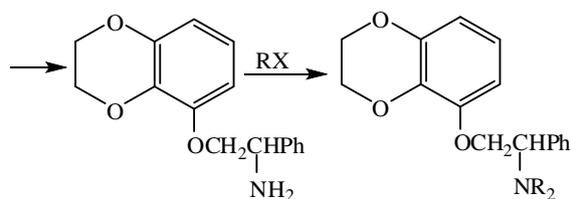


Осуществлён синтез производных 5-(β-диалкиламино)-этоксид-1,4-бензодиоксанов исходя из 5-гидрокси-1,4бензодиоксана [34].

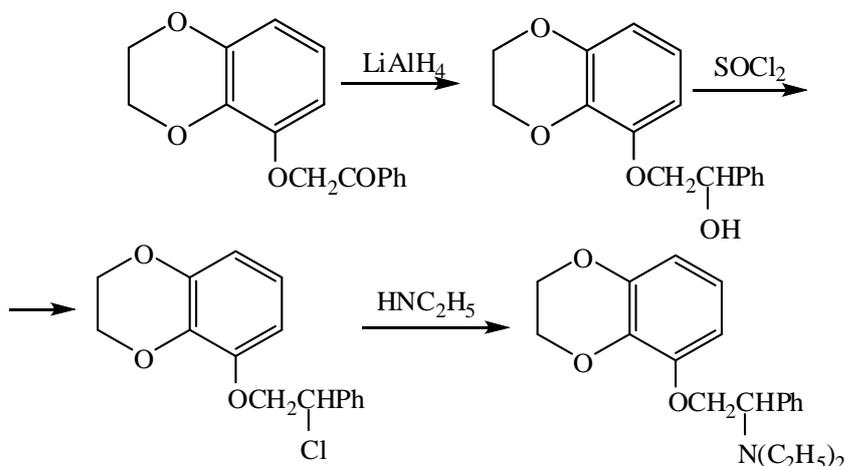


Ацилирование по гидроксильной группе 5-гидрокси 1,4бензодиоксана с бромангидридом фенилуксусной кислоты легко даёт 5-фенацилокси-1,4-бензодиоксан. 5-Фенацилокси-1,4-бензодиоксан при действии формамида по реакции Лейкарда даёт 5-(α-фенил-α-аминоэтоксид)-1,4-диоксан, полученный аминоэфир алкилируются с образованием 5-(α-фенил-α-N-алкиламиноэтоксид)-1,4-диоксан [35].



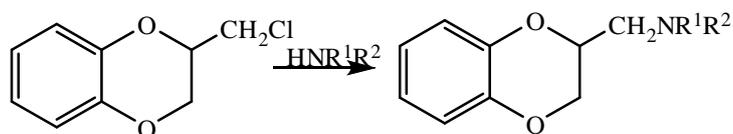


Восстановлением 5-фенацилокси-1,4-бензодиоксана алюмогидридом лития синтезирован 5-(α -гидрокси- α -фенилэтоксид)1,4-бензодиоксан [34]. Из этого карбинола хлорированием с тионил хлоридом и последующим действием диэтиламина получен 5-(α -диэтиламино- α -фенилэтоксид)1,4-бензодиоксан.

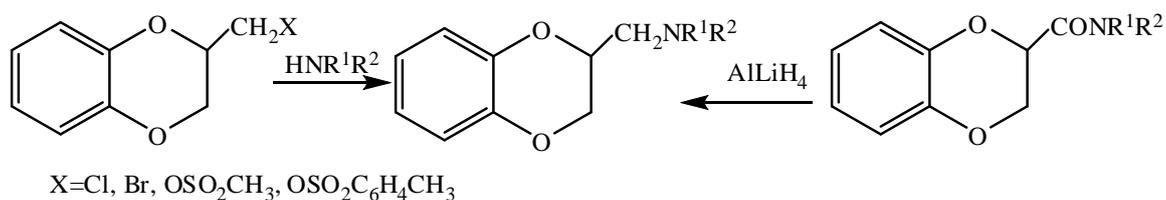


1.2.6. 2-Диалкиламинобензо-1,4диоксаны

Предложен синтез 2-алкиламинометил-1,4-бензодиоксанов по реакции Гофмана из 2-хлорметил-1,4-бензодиоксана действием алкиламинов [1]



При синтезе 2-диалкиламины-1,4-бензодиоксанов кроме 2-хлорметил-1,4-бензодиоксана, также были использованы другие галогенметил- или сульфонилметил производные 1,4-бензодиоксана [36, 37, 39, 40].



Исходные хлорметил-, бромметил-, метилсульфонилокси- и тозилсульфонилокси-1,4-бензодиоксаны получили действием SO_2Cl_2 , PBr_3 , сульфохлоридов к 2-гидроксиметил-1,4-бензодиоксану [1].

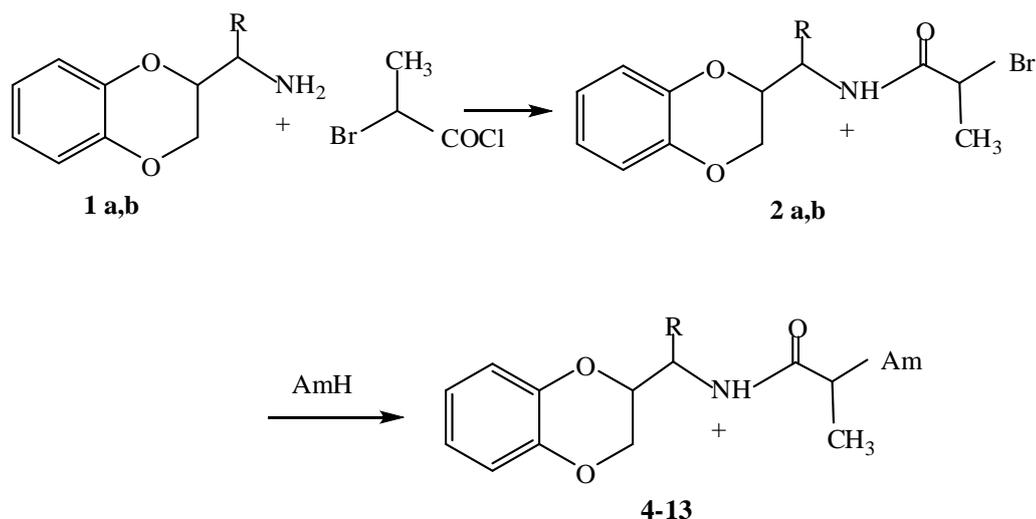
2-хлорметил-, 2-бромметил-, и сульфонилметил -1,4-бензодиоксаны с гидразином и его производным дает соответствующие гидразиды. 2-Гуанидилметил-1,4-бензодиоксаны также были синтезированы из 2-хлорметил-1,4-бензодиоксана действием гуанидина [1].

Исследовано расщепление по Гоффману йодида 2-(триметиламмоний)-метил-1,4бензодиоксана, в результате сужения 1,4-диоксанового цикла образуется 2-винил-1,3-бензодиоксол [1].

1.2.7. Другие амины 1,4-бензодиоксана

Синтезированы для получения 2-(диалкиламиноэтил- и пропил)-1,4-бензодиоксанов из нитрилов, амидов и эфиров соответствующих кислоты [40].

При взаимодействии 2'-аминоалкил-1,4-бензодиоксан с хлорангидридом 2-бромпропионовой кислоты приводящее соответствующие бромиды, которые действием вторичных аминов получены новые гетерилалкилзамещенные аминокамиды [41].



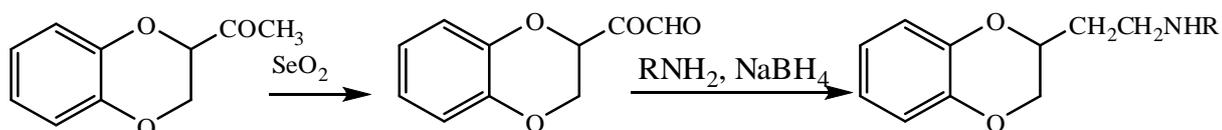
4: R=H, Am=N(CH₂)₄; **5:** R=H, Am=N(CH₂)₅; **6:** R=H, Am=N(CH₂CH₂)₂O;
7: R=H, Am=N(CH₂CH₂)₂NCH₃; **8:** R=H, Am=N(CH₂CH₂)₂NCH₂C₆H₅;
9: R=CH₃, Am=N(C₂H₅)₂; **10:** R=CH₃, Am=N(CH₂)₅; **11:** R=CH₃, Am=N(CH₂CH₂)₂O
; **12:** R=CH₃, Am=N(CH₂CH₂)₂NCH₃; **13:** R=CH₃, Am=N(CH₂CH₂)₂NCH₃;

Показаны их антиаритмические свойства, а также действие на симпатoadреналовую систему[41].

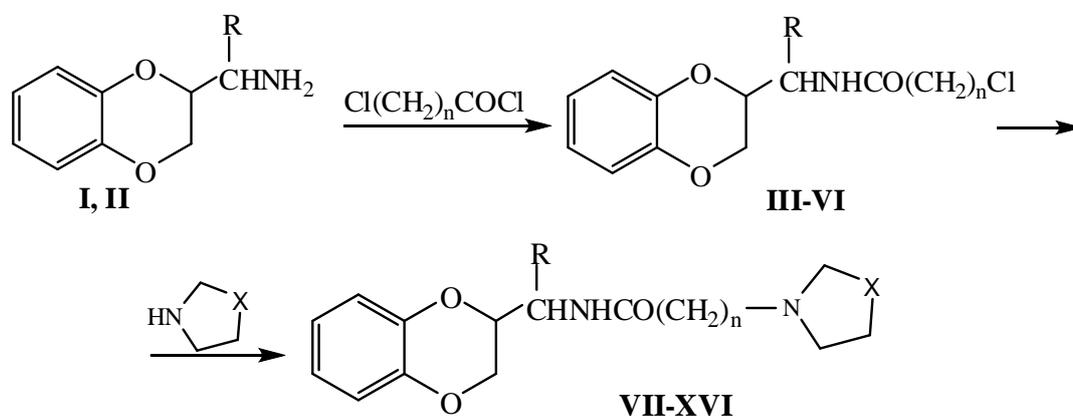
Предложены три способа получения 2-диалкиламиноалкиловых эфиров 1,4-бензодиоксана: а) действием диалкиламиноспиртов на хлорангидридную кислоту в присутствии основания, б) перед этерификацией метиловых эфиров кислот аминспиртами, в) взаимодействием солей кислоты с ω-хлоралкилдиалкиламинами [1].

Синтез 2-(ω-аминоалкил) 1,4-бензодиоксанов можно осуществить исходя из 2-ацетилбензо1,4-диоксана. Бромирование 2-ацетил-1,4-бензодиоксана последующим действием аминов к ацилбромиду [1].

Окисление 2-ацетил-1,4-бензодиоксана двуокисью селена дает кетоальдегид 1,4-бензодиоксана, восстановление которого с NaBH_4 и действие аминов приводит к образованию 2-(ω-аминоалкил) 1,4-бензодиоксанов [42, 43].

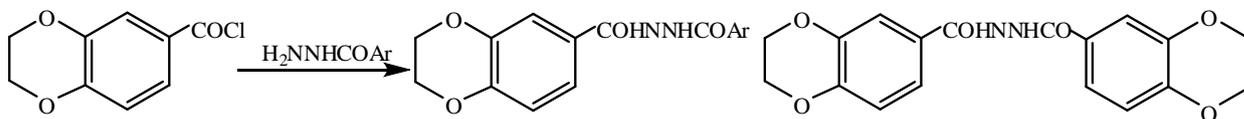


Взаимодействием (1,4-бензодиоксан-2-ил)метил- и 1-этиламинов с хлорангидами хлоруксусной и β-хлорпропионовой кислот получены N-замещенные амиды, которые действием циклических аминов переведены в соответствующие аминоамиды. Изучены их адрено-, и симпатолитические свойства [44].

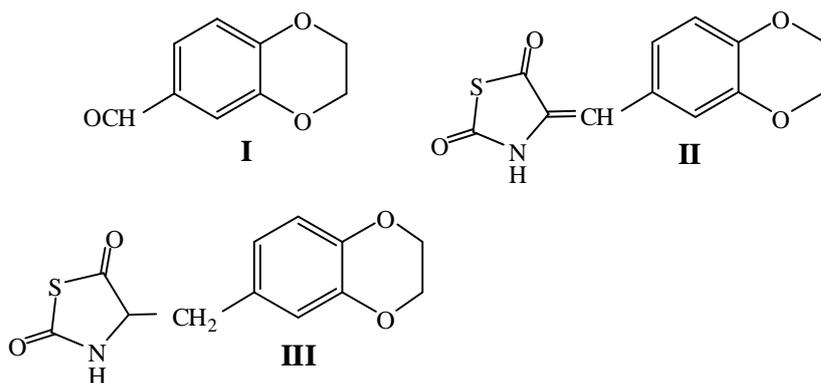


Изучены β -адреноблолирующее, симпатолитическое и адренолитическое действия синтезированных соединений. Выявлено, что N-1-(1,4-бензодиоксан-2-ил)этилаид пиперидин-1-ил уксусной кислоты, проявило относительно высокую симпатоблолирующую активность [44].

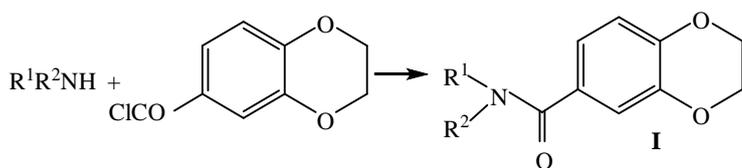
Взаимодействием 2-ацетил-1,4-бензодиоксана гидразидами различных кислот, а также гидрида 1,4-бензодиоксан-2-карбоновой кислоты с замещенными бензальдегидами синтезированы соответствующие гидридогидразоны. N,N'-диацилгидразины получены взаимодействием указанного гидрида с хлорангидридами некоторых карбоновых кислот [45].



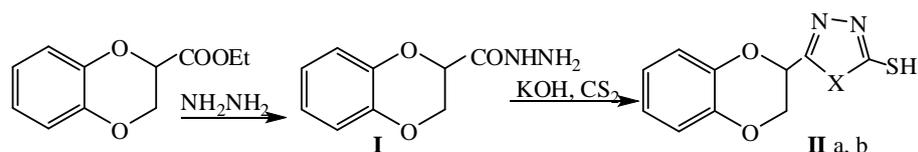
Сообщены методы синтеза производных 6-формил-1,4-бензодиоксана (I), 6-(2,4-диоксо-5-тиазолиденметил)-1,4-бензодиоксана (II) и 6-(2,4-диоксо-5-тиазолилметил)-1,4-бензодиоксана (III) [44(432)] и результаты исследований активности производных II и III как ингибиторов гликогенфосфорилазы.



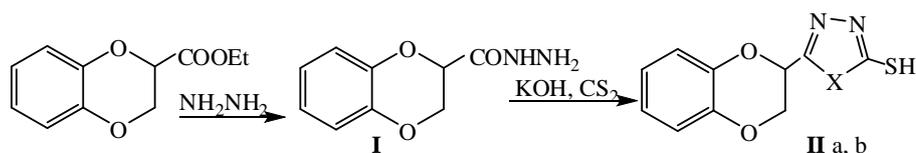
Описаны синтезы производных бензодиоксан-6-карбоновой кислоты (I $R^1=H$; $R^2=CH_2Ph$, 2,4- $Cl_2C_6H_3$, 2,5-(MeO) $_2C_6H_3$, 2,4- Me_2 6- $NO_2C_6H_2$.) [47] и результаты испытания их биологической активности в качестве положительных аллостерических модуляторов.



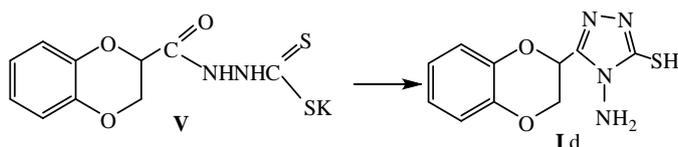
Разработаны методы получения бисгетероциклических соединений, сочетающих 1,4-бензодиоксановое ядро с меркапто замещёнными оксадиазолом, тиадиазолом и триазолом. Исследованы возможности ведения фармакофорных фрагментов к гетероциклической частью 1,4-бензодиоксана [48].



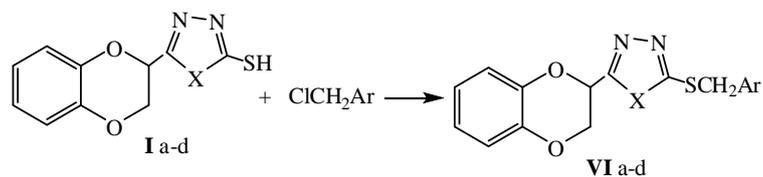
Производное 1,4-бензодиоксана содержащий триазольный цикл **I** синтезировано из хлорангида 1,4-бензодиоксан-2-карбоновой кислоты, действием тиосемикарбазида.



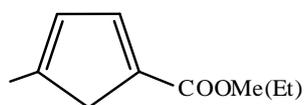
Из калиевой соли соединения действием гидразингидрата был получен триазолбензодиоксан **I d**.



Полученные тиолы **I a-d** легко алкилируются с арилметил хлоридом дают соответствующие сульфиды **VI a-d** [48].

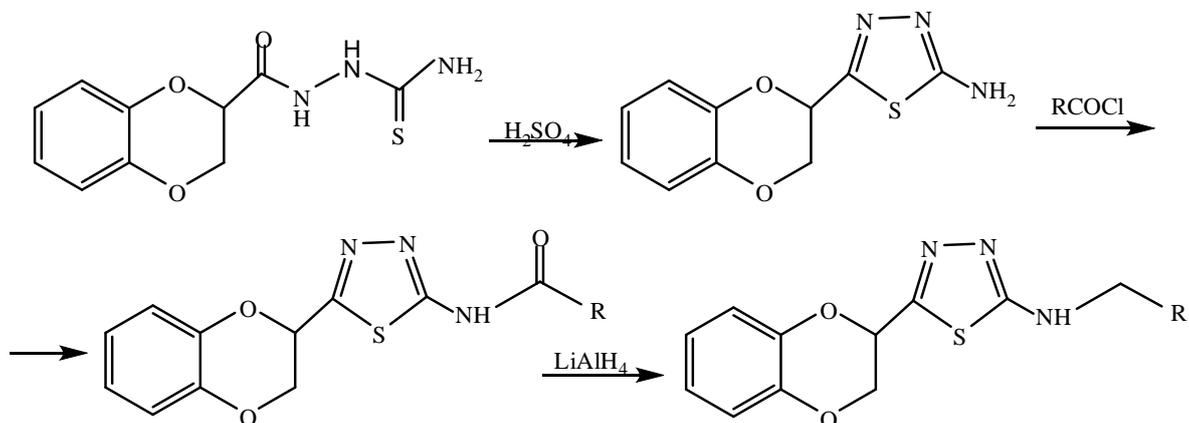


Ar = -C₆H₅, -C₆H₄-OCH₃-п, -C₆H₄-(OCH₃)₂-3,4, -C₆H₄-CH₃-п,



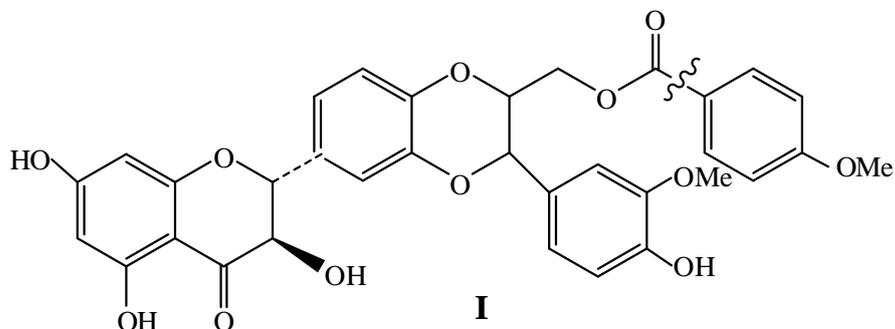
Тиосемикарбазид 1,4-бензодиоксан-2-карбоновой кислоты при действии

серной кислоты образует 5-(1,4-бензодиоксан-2-ил)-1,3,4-тиазол-2-амин. Полученный амин с хлорангидами карбоновой кислоты в присутствии пиридина с высокими выходами дают соответствующие амиды. Восстановление синтезированных амидов с LiAlH_4 в абсолютном эфире получены соответствующую амины 1,4-бензодиоксанаого ряда [49].



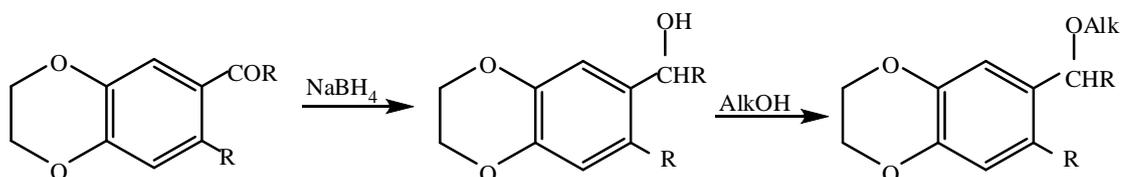
Описаны синтезы циклопропилзамещенных 4Н-3,1-бензоксазинов ряда 1,4-бензодиоксана [50]. Имеются сведения, что из производных 1,4-бензодиоксана получены производные 4Н-3,1-бензоксазины [51]. Из 7-Ациламино-6-аллил-1,4-бензодиоксан использовано в синтезе 4Н-3,1-бензоксазинов [52].

Приготовлены сложные 23-эфиры силибина и оценены их ингибиторная способность в отношении липидного перокисления и ДНК-защитные свойства [53].

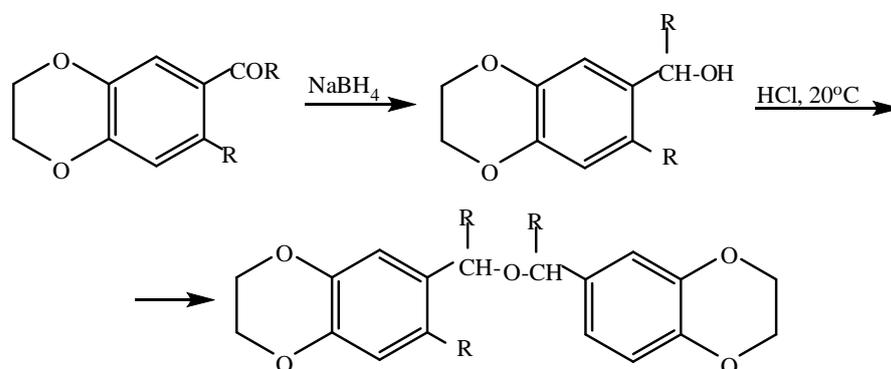


Простые эфиры 1,4-бензодиоксана

Мочалов С.С. с сотр. [54] предложили удобный метод получения симметрических эфиров 1,4-бензодиоксанового ряда. Исходные бензильные спирты получены восстановлением с NaBH_4 из соответствующих кетонов.

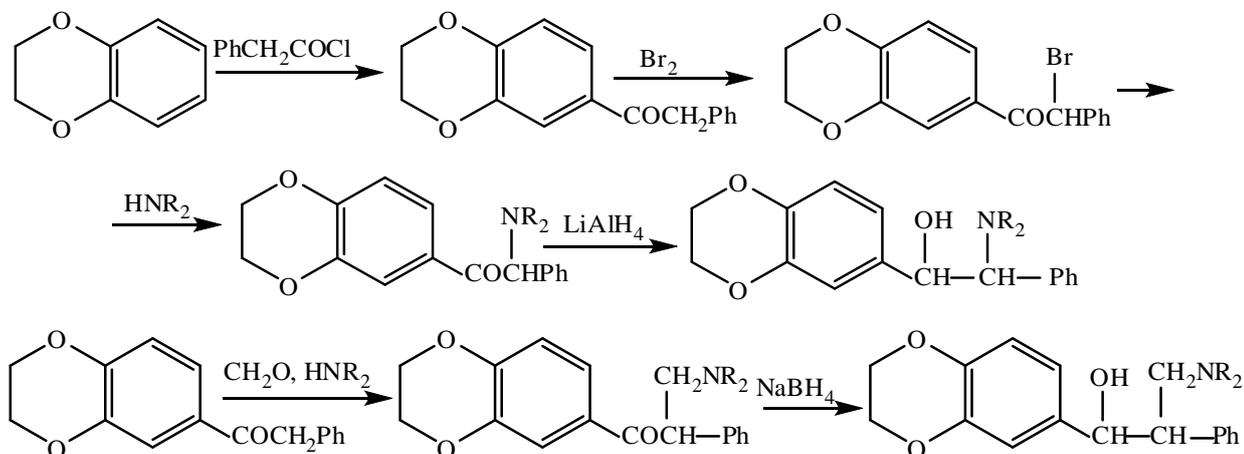


Продолжая работы по этому направлению автору удалось синтезировать несимметрические эфиры 1,4-бензодиоксанового ряда [55].

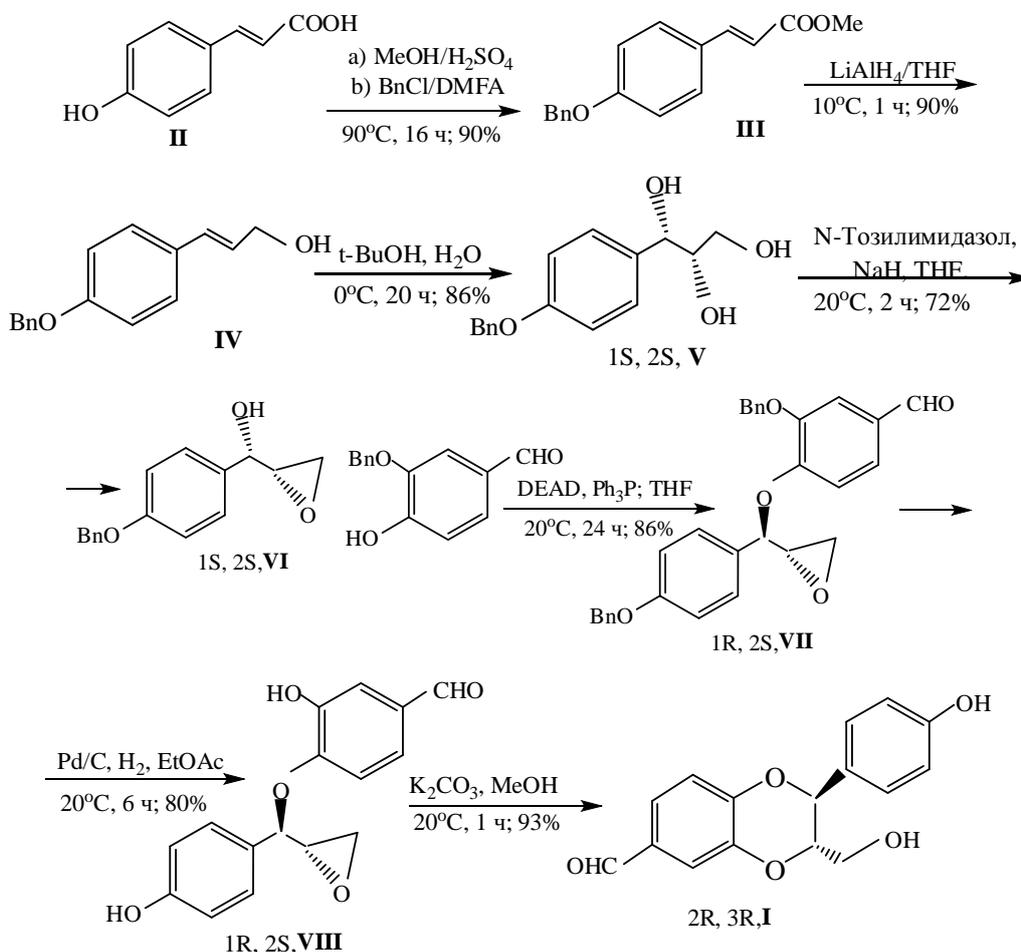


1,4-Бензодиоксан в органическом синтезе

Даукшас В. К. с сотр. [56] предложили синтез производных 6-(α -фенил- α -аминоацетил) и 6-(α -фенил- β -аминопропионил)-1,4-бензодиоксана и восстановлением аминокетонов с LiAlH_4 и NaBH_4 получили соответствующий аминоспирты, по схеме:

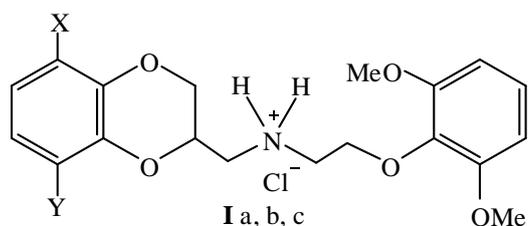


Предложен полный синтез [12 (Кт-403)] (2R, 3R) и (2S, 3S)-стереоизомеров производных 1,4-бензодиоксана (**1**) исходя из 4-гидроксикоричной кислоты (**II**)



Аналогично 2R, 3S- **I**, был синтезирован его стереоизомер 2S, 3S- **I**,

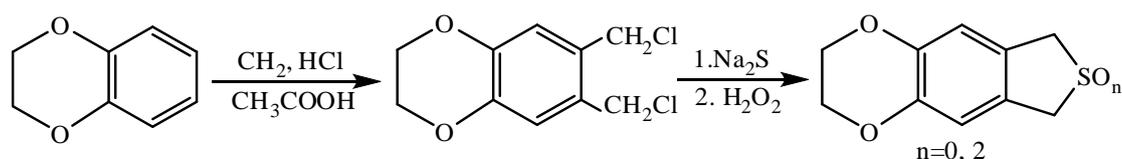
Разработан общий метод синтеза замещенных 1,4-бензодиоксанов (S)- (**Ia** X=OMe, Y=H; **Ib** X=H, Y=OMe; **Ic** X=H, Y=F) аналогов известного препарата WB4101 (**Id** X=Y=H) обнаруживающего способность к связыванию α -адренорецептора уже в нано количествах, и метод их электрофоретического разделения и определения энантиомерных избытков. [57].



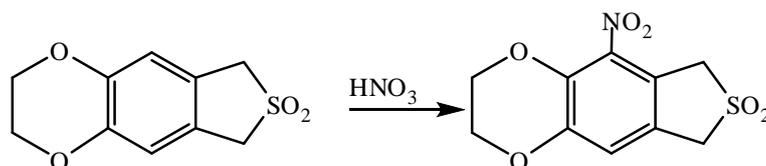
I a, X=OMe, Y=H; b, X=H, Y=OMe; c, X=H, Y=F.

1,4-бензодиоксан в синтезе новых гетероциклических систем

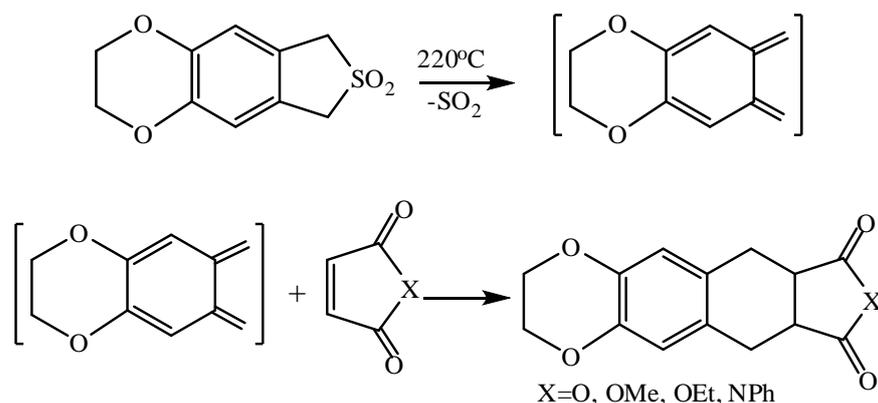
Ташбаев Г. А. с сотр. разработали методы синтеза нового гетероцикла на основе 1,4-бензодиоксана. Так хлорметилированием 1,4-бензодиоксана получено 6,7-бисхлорметил-1,4-бензодиоксан, который с сульфидом натрия в среде ацетона дает 5,6-этилендиокси-1,3-дигидробензо[с]тиофен, который легко окисляется перекисью водорода с образованием 5,6-этилендиокси-1,3-дигидробензо[с]тиофен2,2-диоксида [58, 59, 60].



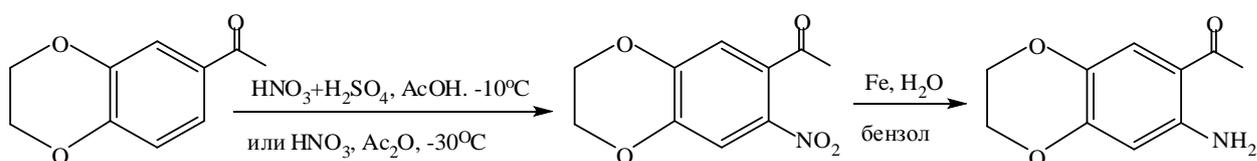
5,6-этилендиокси-1,3-дигидробензо[с]тиофен2,2-диоксид с азотной кислотой в среде уксусной кислоты образует н-нитро 5,6-этилендиокси-1,3-дигидробензо[с]тиофен2,2-диоксид [58, 59].



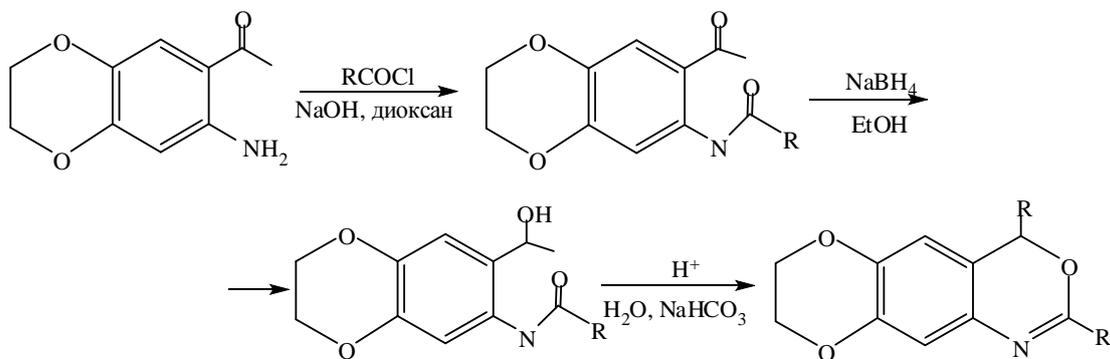
При нагревании выше точки плавления выделяет двуокиси серы и генерирует неустойчивой 4,5-этилендиокси-о-хинодиметан, который в присутствии производных малеиновой кислоты образуют соответствующие производные 1,2,3,4-тетрагидро-5,6-этилендиокси-нафталин-2,3-дикарбоновой кислоты [60, 61].



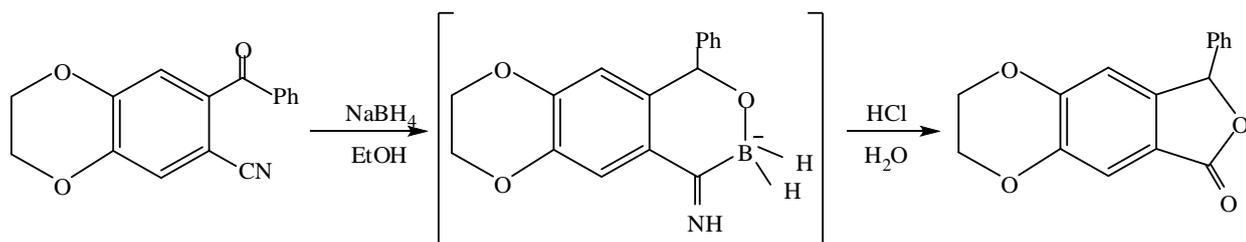
Нитрованием и восстановлением арилалкенилкетонов синтезированы о-аминоацетил-1,4-бензодиоксаны [62].



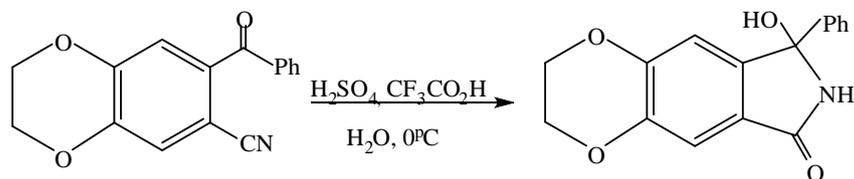
Восстановление 5-ацетил-6-N-ацетиламино-1,4-бензодиоксана с боргидридом натрия приводит к соответствующий карбенол, которые при гидролизе образует 6,7-этилендиокси-4Н-3,1-бензоксазолы.



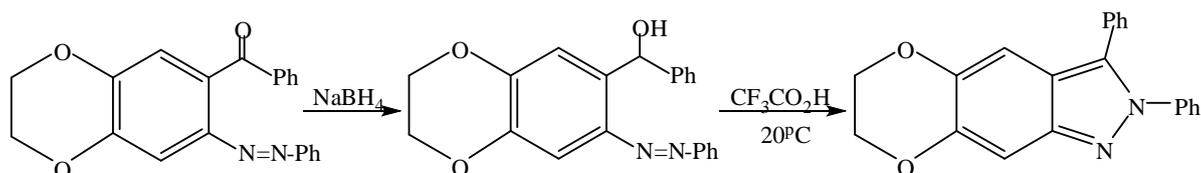
Атором [63] установлено, что при действии боргидрида натрия к 2-циано-4,5-этилендиоксибензофенону с высоким выходом образуется 5,6-этиленддиокси-3-фенилфталид.



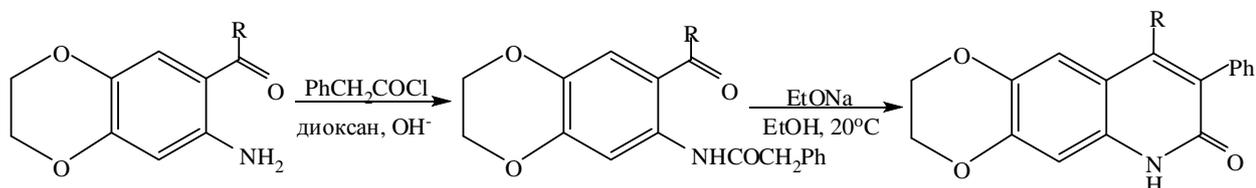
Авторы показали [64], что гидролиз 2-циано-4,5-этилендиоксибензофенонов при действии смеси серной и трифторуксусной кислот с высоким выходом образуют соответствующие 3-гидроксифталимидины



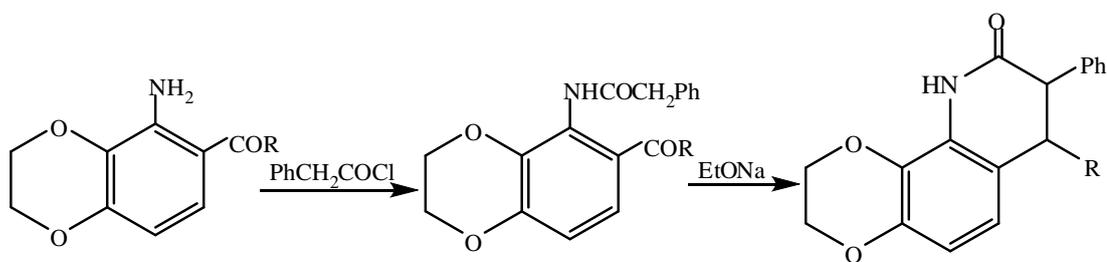
В работе [65] показано, что 2-фенилазо-4,5-этилендиоксибензофенон восстановлением и кислотнокатализируемой циклизацией приводит к соответствующим замещенным 2H-индазолам.



В работе [66] предложен синтез производных 6,7-этилендиоксихинолонов, внутримолекулярной конденсацией Кновенагала о-фенацилзамещенных ацилбензолов. Исходный получен N-ацилированием хлорангидридом фенилуксукной кислоты.



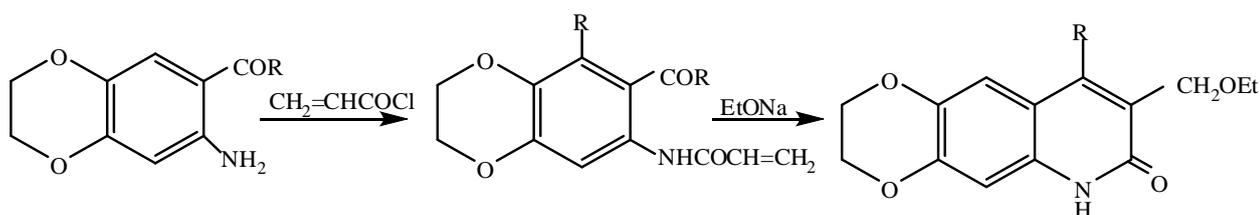
Циклизацией 5-фениламинозамещенных 6-ацил-1,4-бензодиоксанов в присутствии этилата натрия синтезированы соответствующие хинолин-оны [67].



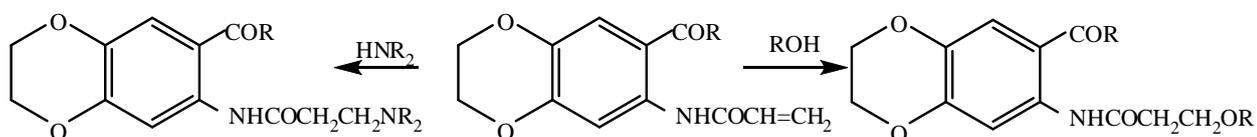
Исходные 5-фениламинозамещенные 6-ацил-1,4-бензодиоксаны получены N-ацилированием хлорангидридом фенилуксусной кислоты.

Также синтезированы алкоксизамещенные хинолиноны из 6-ацил-7-винилкарбониламино-1,4-бензодиоксанов. Исходные 6-ацил-7-винилкарбониламино-1,4-бензодиоксаны получены N-ацилированием хлорангидридом акриловой кислоты [69].

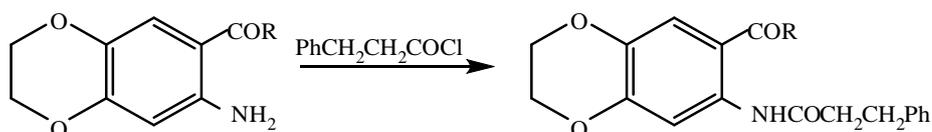
В работе [68] рассмотрены возможности синтеза о-(винилкарбониламино)ацил-1,4-бензодиоксанов, которые синтезированы ацилированием о-аминоацил-1,4-бензодиоксанов



Полученные о-(винилкарбониламино)ацил-1,4-бензодиоксаны присоединяют амины и алколюлятов по Михаэлю и приводит к соответствующим аминам и эфирам.

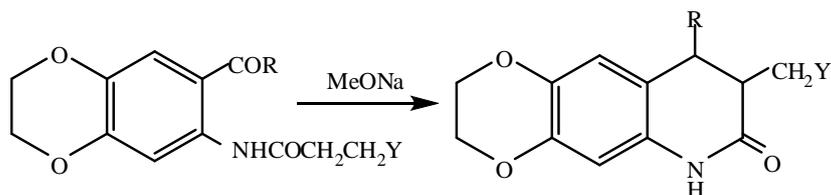


Также были синтезированы 2-(β-фенилэтилкарбониламино)ацил-1,4-бензодиоксаны действием хлорангидридом β-фенилпропионовой кислоты.

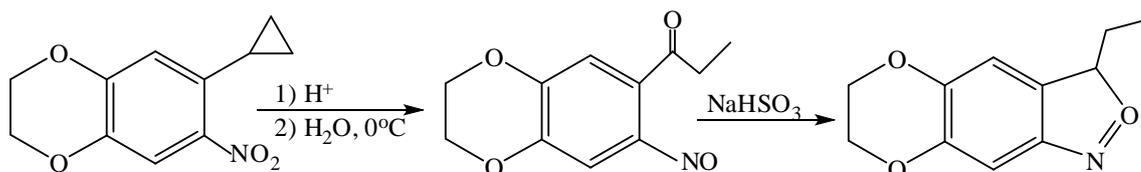


Полученные β-алкокси-, β-амино- и β-фенилпропиониламино-1,4-бензодиоксаны под действием эквимолекулярного количества алколюлята

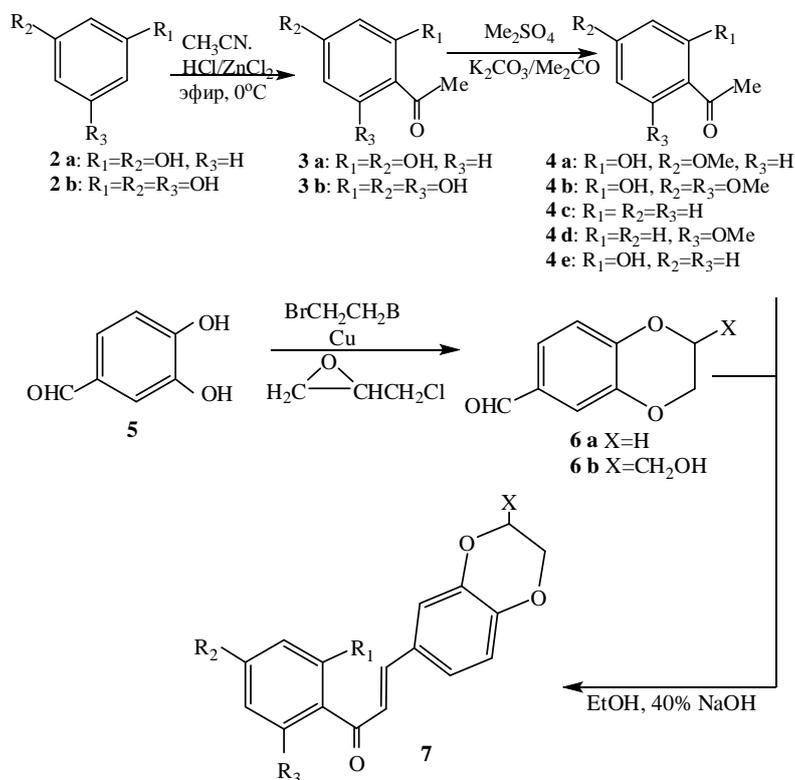
натрия образуют соответствующие 3-алконилметил-, 3-аминометил- и 3-бензилхинолин-2-оны [68].



Из 6-нитро-7-циклопропил-1,4-бензодиоксана синтезирован 3-этил-5,6-этилендиоксibenzo[c]изоксазол [68].



Некоторые природные лигнаны содержат структуры 1,4-бензодиоксана. Этому вопросу посвящен обзор [3]. Здесь мы приводим некоторые из них. В работе [68] осуществлен синтез аналога природного силибина, по схеме:



Исследовано региоселективное циклоприсоединение о-хинонов с защищенным синапиловым спиртом [13]. Бензодиоксановый лигнан Эусидарин А (Eusidarin) был синтезирован Мерлином (Merlini) и Занаротти

(Zanarotti) [70] 1975 г. Позже Линг (Ling) с сотр. предложили другой путь синтеза этого лигнана [3]. Ченд (Chand) и Бенвелл (Banwell) предложили синтез лигнана айфенола (aiphenol) [3].

Ишибаши (Ishibashi F.) с сотр. [3] предложили синтез лигнана хаедиоксана А (haedoxan A). В работе [3] Танака (Tanaka H.) с сотр. описали синтез лигнана силибина (silybin A). Миао с сотр. [3] предложили синтезы лигнанов транс- и цис-родгерсинин А, (trans-, cis-Rodgersinine A) и родгерсинин В (trans-, cis-Rodgersinine). В работе [3] из производного 1,4-бензодиоксана синтезированы эусидерин L (Eusiderin L) и эусидерин М (Eusiderin M).

Арнолди (Arnoldi) с сотр. [3] предложили синтетический подход к 2-арил-1,4-бензодиоксанам который служит каркасом синтеза лигнанов ряда 1,4-бензодиоксана. Гу (Gu) с сотр. [3] синтезировали 1,4-бензодиоксанный фрагмент силибина.

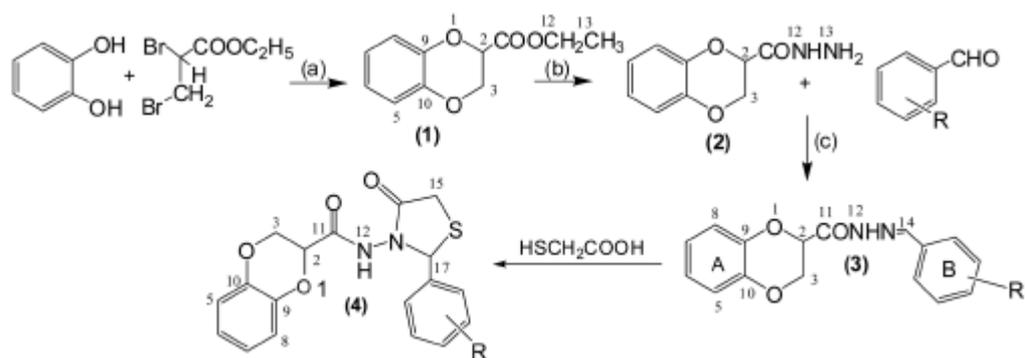
В работе [3] при синтезе лигнанов 1,4-бензодиоксана применяется метод этерификации арилгалогенов катализатором палладия. Авторы работы [3] для синтеза лигнанов применили метод циклизации пирокатехина с алкенами. Также были предложены синтетический подход шести изомеров эусидеринов [3]. Ощущены синтезы лигнанов семейства родгерсининов [3]. Предложен синтез лигнана изоамериканин А, [3]. Чен (Chen) с сотр. [3] предложили асимметрический синтез представитель Америка Нина исходя из тиола. Для синтеза лигнанов и их промежуточных соединений использовано также циклоприсоединение хинонов с соединениями кратными связями [81].

В 2011 г. Валоти (Valoti) с сотр. [3] нашли, что некоторые тозилаты вступают в межмолекулярное циклоприсоединение и образуют скелет 1,4-бензодиоксана. Этот метод Чан (Chan) с сотр. [3] использовали для создания 5'-метоксигиднокарпина- D (5'-methoxyhydnocarpin-D) (20).

Открытые новые 1,4-бензодиоксана содержавшие производные тиаговидинон как потенциальные антигепатотоксичные агенты.

Среди них некоторые вещества показывали значительную антигепатотоксическую активность по сравнению со стандартным препаратом силимарин.

Исследования показывали, что ароматического кольца 1,4-бензодиоксана содержавшие производные тиазолидинон обладает значительной антигепатотоксической активностью. Синтезированные вещества являются простыми и с меньшей молекулярной массой. Более того ожидается что вещество легко метаболируется по сравнению с силубином.



Оценка новых ингибиторов Хе из оксио синусо активностью против тромбоцитарной агрегации [87].

О.Х.С. употребляется в мире за счет своего различного медицинского эффекта. Целью данной изучения является потенциальный биологические активности антитромбоцитарный веществ о. х. с. Димеры 5-N-ацетилдофамин выделены из о х с. и 1-2-веществе идентифицированы как новые химические вещества с хиральным центром в Н-2 и Н-3 в структуре 1,4-бензодиоксана. Найденное вещество 1-4 оба имеют FXa и тромбоцитарный агрегации ингибиторной каталитические активности. Это вещество ингибируют каталитической активностью FXa и его синтетической субстрате, s-2222, с неконкурентное ингибирование и ингибируют тромбоцитарный агрегации индуцировать с помощью АДФ и U 46619. Более того вещество 1-4 показывали увеличение антитромбоцитарный эффекты, которые были оценены с использованием *in vivo* моделей лечочной эмболии

Сульфоксиды 2-R-1,4-бензодиоксаны ($R=CH_2SOAlk$) обладают депрессивной, но не обладают адреноблолирующей активностью. Гидразинопериодное $[R=CH_2N(NH_2)CH_2C_6H_5]$ ингибирует моноаминоксидазу, нитрат ($R=CH_2ONO_2$) обладает гипотензивным действием, а спирт $[R = C(CH_3)_2OH]$ расслабляет мускулатуру [1]. Гидрохлорид 6-[β -(3-фенилпирролидино) пропионил] 1,4-бензодиоксана (*пирроксан*) утвержден для применения при гипертонических и диэнцефальных кризисах и состояниях, связанных с гиперсимпатикотонией [1]. Аминоспирты (β -изопропиламино- α -гидрокси)-этоксидбензо-1,4-диоксан являются эффективными адреноблокаторами. Некоторые производные 6-алкиламинометилбензо-1,4-диоксаны расширяют кровеносные сосуды и бронхи, *бензорал* рекомендован для лечения нарушений сердечного ритма [1]. Амины 5-R-7-R'-бензо-1,4-диоксана ($R=OCH_3$, $R'=CH_2CHNH_2CH_3$) являются галлюциногеном а 5-(3-изо-пропиламино-2-гидрокси)пропилокси-1,4-бензодиоксан-бензорал обладает β -адреноблолирующей активностью [1].

N-Арилсульфопериодные 5-амино- и 6-аминобензодиоксанов обладают гипотензивной и адреноблолирующей, а N-нитропериодные-иммунодепрессивной активностью [1]. Аминоэферы 5-гидрокси-1,4-бензодиоксана проявляют гипотензивное, α – адреноблолирующее и депрессивным действием на ЦНС, действуют подобно кураринам [1].

Аминоэферы 5-гидрокси-1,4-бензодиоксана ($R = H$, $n = 2$) и их изомеры проявляют местно-анестезирующее действие

[70]. Показано, что 6-(2,4-диоксо-5-тиазолилметил)-1,4-бензодиоксана. Выявлено и N-1-(1,4бензодиоксан-2ил)этилаид пиперидин-1-ил уксусной кислоты, проявляют относительно высокую симпатоблолирующую активность [47].

Диамиды 4-(бензамидо)бензойных кислот и 1,4-бензодиоксана, проявили активность на симпато-адреналовую систему [11], [29]. Производные 5(6)арилсульфонил-1,4-бензодиоксаны или их соли предложены для лечения заболевания ЦНС. [71]. Исследованы

гиполипидимическая активность этилового эфира 7-хлоро-(1,4-диоксан—2-ил)-карбоновой кислоты [2 (96)]. Арилсульфонил-1,4-бензодиоксаны, также предложены для модуляции 5-НН6 рецептора и 5-НТ_{2А} рецептора [72].

Бензодиоксан-илпиперазины предложены для лечения депрессии [73], [74].

Производные мочевины, содержащие скелет 1,4-бензодиоксана, 7-фенокси или 7-п-фторфенил замещенный проявили ингибиторами 5-LOX (5-липоксигеназа) [2].

Флавоны и кумарины проявили антигипатотоксическую активность [2], халконы 1,4-бензодиоксана антигепатотический активность [2]. Некоторые производные 2-аминометил-1,4-бензодиоксана проявили антагонистов D₂ как агента нетипично антипсихотропный активность [2]. Авторами работы выявлено антифламаторная активность рацемат 2-(1,4-бензодиоксан-6-ил)-пропионовой кислоты [2]. В качестве антагонистов 5-НТ₆ рецепторов предложены новые производные арилсульфонилбензодиоксаны [71]. Синтезированные N-(β-d-глюкопиранозил)амиды, содержащие 1,4-бензодиоксановый фрагмент исследованы на активность ингибирования гликогенфосфорилазы [75]. 6-(4'-Хлорбензоил)-7-(п-4"-нитробензоил)амино-1,4-бензодиоксан и его аналоги, обладают противосудорожной активностью [76]. 2-[2-(2,6-Диметоксифенокс)этил]амино-метил-1,4бензодиоксаны проявили как сильнодействующий и селективный антагонист α_{1D}-адренорецептора (WB4101) [77]. Некоторые производные 1,4-бензодиоксана проявили селективный антагонизмом к α_{1D}-адренорецептору и с низкой аффинностью связывания с 5-НТ_{1А} [48]. Исследованы серии производных 1,4-бензодиоксанов аналоги природных секскуиллигнанов. [78].

Полученные 8 бензодиоксанилпиперазиновые производные и (Лекозотан) выбраны для дальнейшего изучения в клинических условиях [73]. Производные 2-пиперазин-1,4-бензодиоксана предложен для лечения депрессии [74]. В качестве антагонистов α₁-адренорецептора синтезированы

13 новых 1-(1,4-бензодиоксан-2-илкарбонил)-4-арилокси-алкил-пиперазинов [79].

В качестве антидепрессантов азаетероциклилметильные производных 1,4-бензодиоксанов патентованы или их фармацевтический приемлемые соли [80].

Патентованы арилсульфонил-1,4-бензодиоксаны, в качестве антагонистов 5-НТ6 рецепторов [71].

Аминометил производные арилсульфонил-1,4бензодиоксаныов предложены в качесъве модуляторов 5-НТ рецепторов [72].

Описан синтез N-(β-d-глюкопиранозил)амидов, содержащих 1,4-бензодиоксановый фрагмент, и активность ингибирования гликогенфосфорилазы [75].

(I-XII). Ряд из флаволигнана силибина обладает улучшенным по сравнению с силибином ингибирующим влиянием в отношении липидного перокисления и ДНК-защитных свойств [54].

Этиловый эфир 1,4-бензодиоксанил-2уксусной кислоты и ее 6- и 7-хлорпроизводные проявили гиполлипедимическую активность [2]. Описанные производные бензодиоксан-6-карбоновой кислоты показали биологическую активность в качестве положительных аллостерических модуляторов [48]. Флаволигнан 1,4-бензодиоксана – силибин проявляет противно гепатитную активность [3]. Лигнан изоамериканин А (isoamericanin А) проявляет свойства простогландина, индуктор печени [3]. Лигнаны американол А (americanol А) и изоамериканол А (isoamericanol А) проявили нейротропик активность (ChAT) [3]. Лиганан хайдеоксан А (haedoxan А) проявили инсектицидную активность 129 [3] , [4].

(-)Айфанол [(-) aiphanol] показал потенциалный ингибитор энзимов оксигеназа (COX-1) (COX-2) [3]. Флаволигнан (\pm)-5-метоксигиднокарпин D (methoxyhydnocarpin D) проявил потенциалную блокатор NorA MDR [3]. Гиднокарпин (hydnocarpin) и синаситин (sinaicitin) (3''-деметокси

производный гиднокарпина) проявили противно опухолевой активностью 120 [3].

Клеомискосин С (cleomiscosin C) и джатросин В (jatrosin B) проявили активность ингибиторами перекисленые [3], [4].

Следующие производные 1,4-бензодиоксана выпускаются фармацевтическими промышленностями различных стран: бутироксан (Butyrohanum) демоксин (Demoxin), элтопразин (Eltoprazin), флупароксан (Fluparoxan), имилоксан (Imiloxan), пипероксал (Pipieroxal)

Некоторые физические свойства производных 1,4-бензодиоксана

Исследованы термохимические свойства 1,4-бензодиоксана, 2-карбоксии-1,4-бензодиоксана и 2-гидроксиметил-1,4-бензодиоксана [81]. Определены стандартные молярные энергии сгорания при T-298.15 К термохимия бензодиоксана, 2-карбоксии и 2-гидроксии-метил-1,4-бензодиоксана [81]. Также [82] описаны полученные расчетные и экспериментальные термохимические характеристики 1,4-бензодиоксана и его б-замещенных производных в газовой фазе при 298.15 К, методом сжигания в статической калориметрической бомбе.

Производные 1,4-бензодиоксансульфокислот предложены в качестве электроноакцепторных материалов [83].

Из литературного обзора видно, что синтез мочевины, сульфонамидов синтезы новых гетероциклов на основе б-амино-1,4-бензодиоксана и реакции аминометилирование и оксиметилирования 1,4-бензодиоксана практически не исследовано.

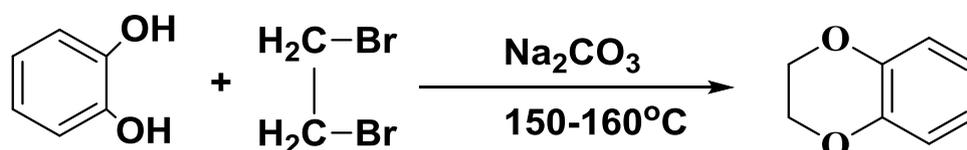
ГЛАВА 2. СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ 1,4-БЕНЗОДИОКСАНА

(Обсуждение результатов)

Ароматические и гетероциклические амины являются чрезвычайно реакционноспособными соединениями и успешно применяются в синтезе гетероциклических соединений [84-86] других классов соединений, а также и при получении полимерных продуктов [87].

В связи с этим, синтез и всесторонние исследования 6-аминобензо-1,4-диоксана **3** и других производных бензо-1,4-диоксана являются одной из актуальных задач современной химии гетероциклов.

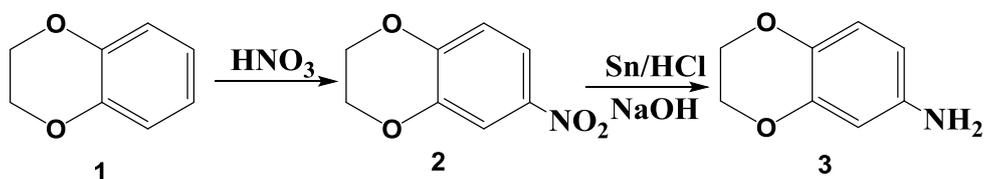
Известно, что ароматические амины получают несколькими методами [88], но метод Зинина - восстановление нитросоединений в амины - является наиболее удобным. Переходя к изложению основных положений, прежде всего следует продемонстрировать схему синтеза базового 1,4-бензодиоксана, который традиционно получают путём взаимодействия 1,2-пирокотихина с дибромэтаном, по схеме:



В настоящем разделе описаны синтезы 6-аминобензо-1,4-диоксана, которые могут быть применены в органическом синтезе.

6-Аминобензо-1,4-диоксан, использованный в качестве исходного продукта, получен нитрованием бензо-1,4-диоксана (**1**) азотной кислотой. В результате с высоким выходом синтезирован целевой продукт-6-нитробензо-1,4-диоксан (**2**). Физико-химические константы полученного нитропродукта соответствуют литературным данным [15].

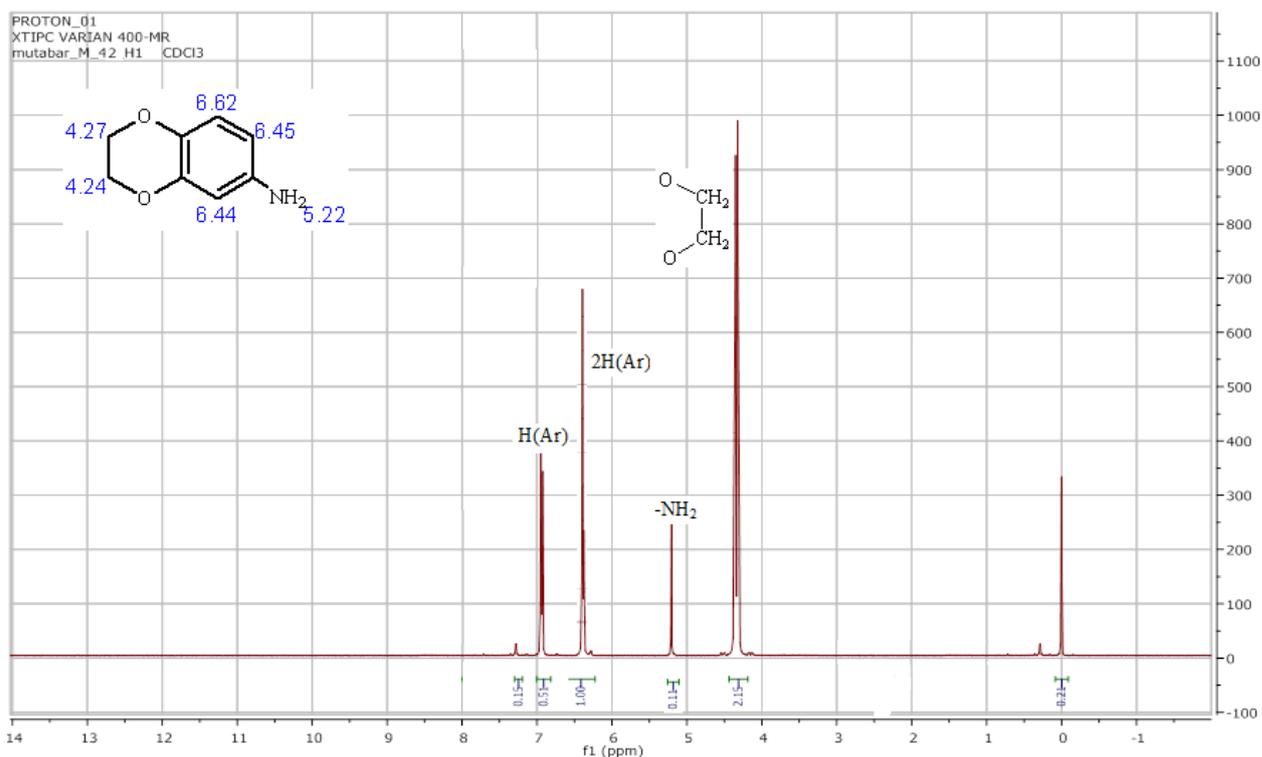
Несмотря на то, что в литературе [86] описаны многочисленные варианты реакции восстановления нитросоединений различными металлами для препаративных целей практическое применение находят некоторые из них. Нами было использовано олово в соляной кислоте. Таким образом, восстановлением 6-нитробензо-1,4-диоксана (2) оловом в соляной кислоте и последующей обработкой щелочью, с высоким выходом получен 6-аминобензо-1,4-диоксан (3). Физико-химические константы полученного аминпродукта соответствуют литературным данным [28].



Структура 6-аминопроизводного 1,4-бензодиоксана установлены ИК - и ПМР - спектром, который представлен ниже.

В ИК – спектре присутствуют полосы поглощения в области 810, 880, 910 см^{-1} характерные для ароматического кольца, полосы поглощения в области 1440 см^{-1} соответствуют колебаниям метиленовой группы.

В ПМР – спектре сигналы ароматических протонов обнаружены при 7.00 и 6.50 м.д., сигналы протонов метиленовой группы проявляются при 4.40 м.д. а сигналы протонов аминогруппы при 5.90 м.д.



Спектр ПМР, 400 МГц ¹Н 6-аминобензо-1,4-диоксан соединение **3** (CDCl₃).

2.1. Синтез новых производных мочевины на основе 6-амино-1,4-бензодиоксана

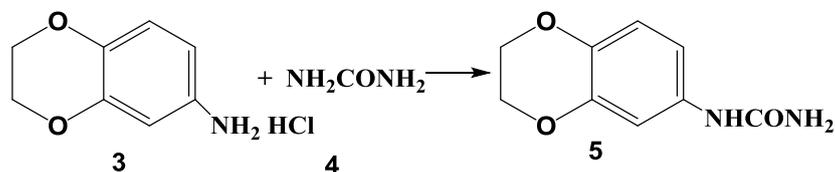
Известны многочисленные методы синтеза производных мочевины, но для препаративных целей приемлемы только некоторые из них. В лабораторной практике и производстве широко применяются методы взаимодействия фосгена, изоцианатов и мочевины с ароматическими аминами. Для синтеза производных мочевины нами применен последний метод [88].

Настоящий раздел работы посвящен синтезу новых производных мочевины на основе 6-аминобензо-1,4-диоксана [89].

Таким образом, действием мочевины (**4**) на гидрохлорид 6-аминобензо-1,4-диоксана (**3**), с высоким выходом получен бензо-1,4-диоксан-6-илмочевина (**5**) [90].

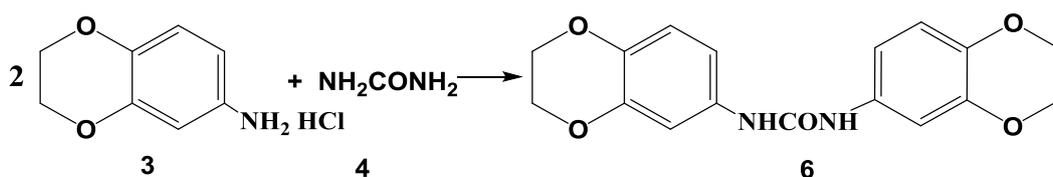
Известно, что карбонильный атом углерода мочевины слабо электрофилен, однако, способен вступать в реакцию с аминами с образованием алкилмочевин. Учитывая данный факт, нами проведены

реакция взаимодействия 6-амино-1,4-бензодиоксана с мочевиной, в ходе которой удалось с высоким выходом получить бензо-1,4-диоксан-6-илмочевину (5), по схеме:



Реакцию проводили при кипячении эквимолярного количества мочевины 4 и гидрохлорида 6-аминобензо-1,4-диоксана 3 в растворе разбавленной соляной кислоты в течение 5 часов. Структура 3 установлена на основе ИК- спектров, где имеются полосы поглощения в области 870, 980, 910 см⁻¹ характерные для ароматического кольца, полосы поглощения в области 1440 см⁻¹ обусловленные сигналами от метиленовой группы. Кроме того имеется полоса поглощения в области 1740 см⁻¹ соответствующей амидной группе мочевины.

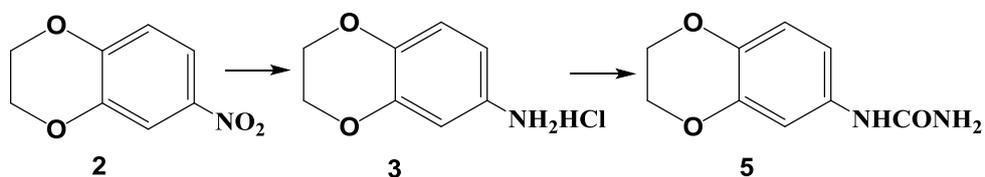
При использовании избытка гидрохлорида 6-аминобензо-1,4-диоксана 3 замещение проходит по обе стороны мочевины, и при этом образуется ди(бензо-1,4-диоксан-6-ил)-мочевина (6).



Структура 6 доказано на основе спектров ПМР. В ПМР – спектре имеются сигналы протонов ароматического кольца при 6.78, 6.95, 7.25 м.д., сигналы протонов амидной группы проявляются при 8.65 м.д., а протонов метиленовой группы при 4.26 и 4.28 м.д.

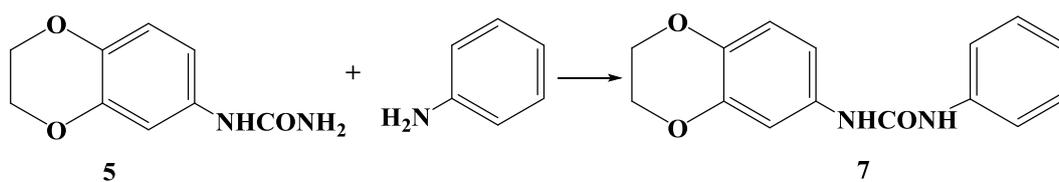
Далее, мы проводили реакцию восстановления 6-нитробензо-1,4-диоксана 2 с последующей конденсацией с мочевиной, минуя выделение 6-аминобензо-1,4-диоксана 3. Так, при действии цинка в соляной кислоте в 6-

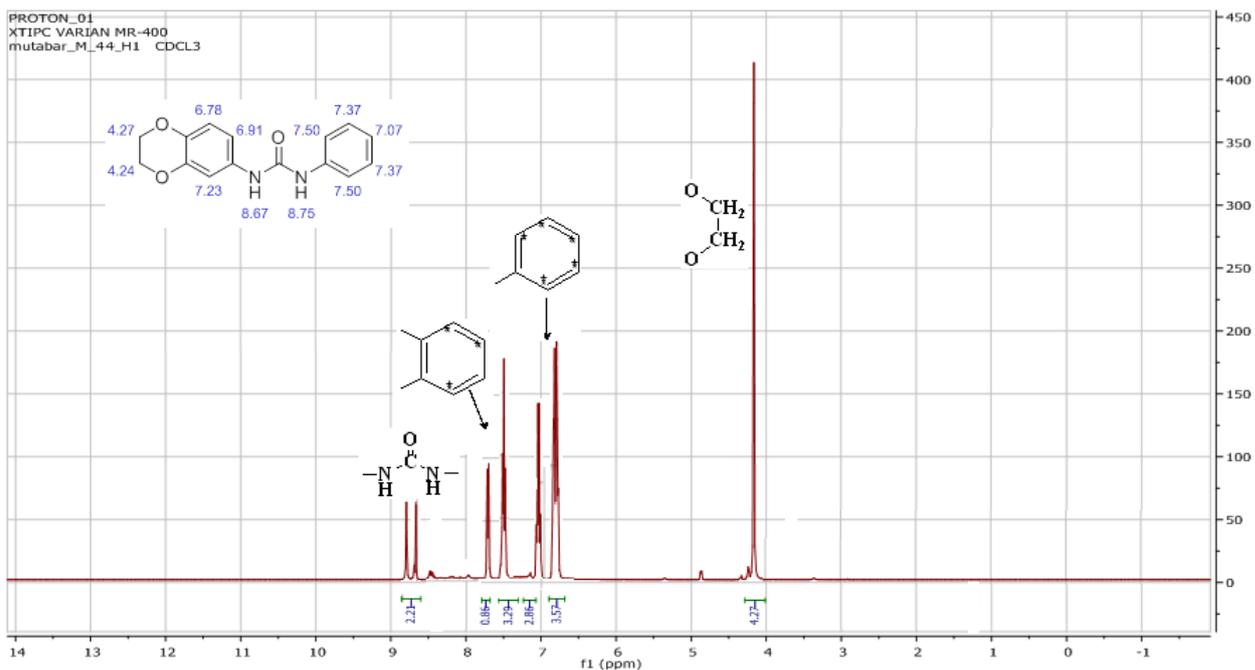
нитробензо-1,4-диоксана, и после завершения этой реакции, при добавлении мочевины с хорошим выходом получили бензо-1,4-диоксан-6-илмочевину **5**. Физико – химические константы синтезированного соединения идентичны веществу полученного из гидрохлорида амина и мочевины.



Для синтеза двух замещенных мочевины с фрагментом бензо-1,4-диоксана мы проводили конденсацию бензо-1,4-диоксан-6-илмочевины **5** с ароматическими аминами. При взаимодействии бензо-1,4-диоксан-6-илмочевины **5** с анилином в среде разбавленной соляной кислоты с высоким выходом образуется N-бензо-1,4-диоксан-6-ил-N^I-фенилмочевина (**7**).

Структура соед. **7** доказана по спектрам ПМР. В ПМР – спектре **7** имеются сигналы ароматических протонов при 6.78, 6.91, 7.07, 7.237.37, 7.50 м.д., сигналы протонов амидной групп мочевины при 6.67, 6.76 м.д. и сигналы протонов метиленовой группы проявляются при 4.26 и 4.28 м.д.

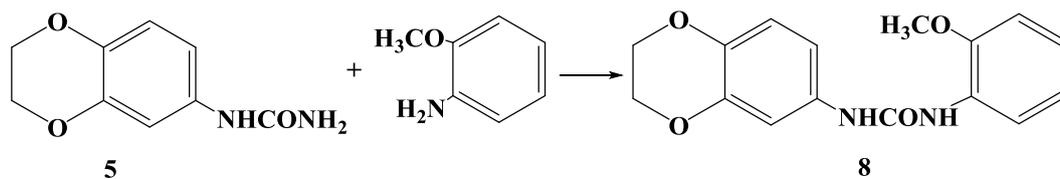




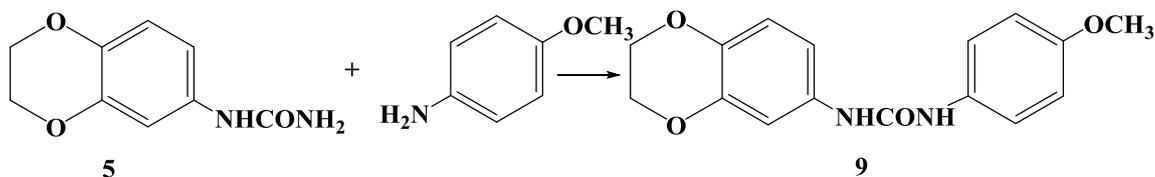
ЯМР – спектр N-бензо-1,4-диоксан-6-ил-N¹-фенилмочевины **7** (CDCl₃).

Проводена также конденсация **5** с другими производными анилина.

Так, при взаимодействии бензо-1,4-диоксан-6-илмочевины **5** с о-аниридином с хорошим выходом образуется N-бензо-1,4-диоксан-6-ил-N²-(2-метокси)фенилмочевина (**8**) [91].



В аналогичных условиях взаимодействие бензо-1,4-диоксан-6-илмочевины **5** с п-аниридином, приводит к образованию N-бензо-1,4-диоксан-6-ил-N²-(4-метокси)фенилмочевины (**9**).



Таким образом, реакцией 6-аминобензо-1,4-диоксана с мочевиной и бензо-1,4-диоксан-6-илмочевины с ароматическими аминами синтезированы моно- и дизамещенные мочевины с фрагментом бензо-1,4-диоксана.

2.2. Синтез сульфонамидов в ряду бензо-1,4-диоксана

Сульфонамиды успешно применяются при лечении таких опасных болезней, как крупозное воспаление легких, менингит, газовая гангрена, рожистое воспаление и т.п. [92]. Среди них найдены эффективные гербициды и другие средства защиты растений [93].

В связи с этим синтез сульфонамидов на основе 6-аминобензо-1,4-диоксана (**1**) является актуальной задачей.

Известно [95, 94], что сульфонамиды получают обработкой сульфонилхлоридов аммиаком, первичными и вторичными аминами, часто в присутствии оснований. Вышеописанные методы были использованы для проведения реакции амина **1** с ароматическими сульфонилхлоридами.

Необходимые бензол- и п-толуолсульfoxлориды в этой реакции являются товарными продуктами. Некоторые сульфохлориды синтезированы из соответствующих ароматических соединений сульфированием с хлорсульфоновой кислотой.

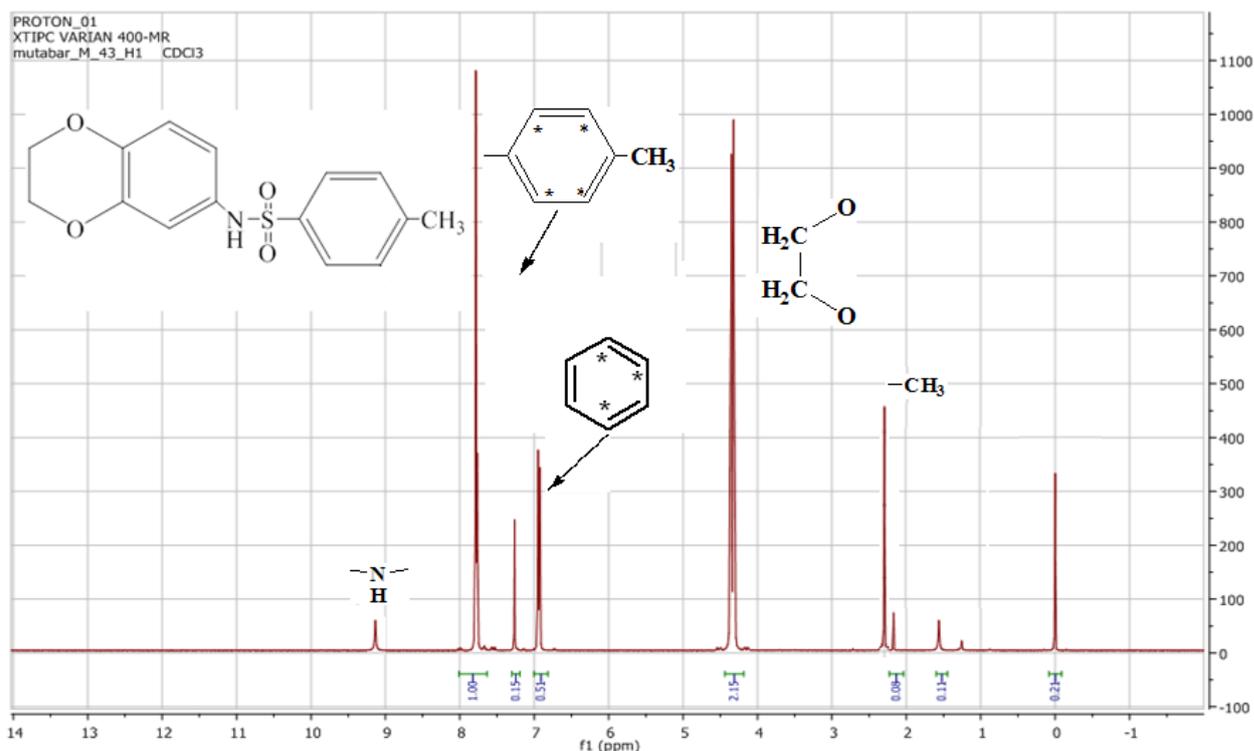
Физико-химические характеристики исходных сульфохлоридов идентичны литературным данным.

Так, при взаимодействии 6-аминобензо-1,4-диоксана **1** с бензолсульfoxлоридом (TsCl) **9** с хорошим выходом получается 6-фенилсульфониламинобензо-1,4-диоксан **10** [97, 98].

Далее, с целью выяснения вопроса реакционной способности экзоциклической аминогруппы нами проведена реакция взаимодействия 6-амино-1,4-бензодиоксана (**3**) с другими ароматическим

бензолсульфохлоридами. В результате синтезированы с хорошими выходами сульфамидопроизводные 1,4-бензодиоксана (**10-13**).

Данная реакция протекает в среде диоксана или спирта в присутствии триэтиламина, в качестве акцептора хлороводорода при 40-80 °С, в течение 5-8 часов.

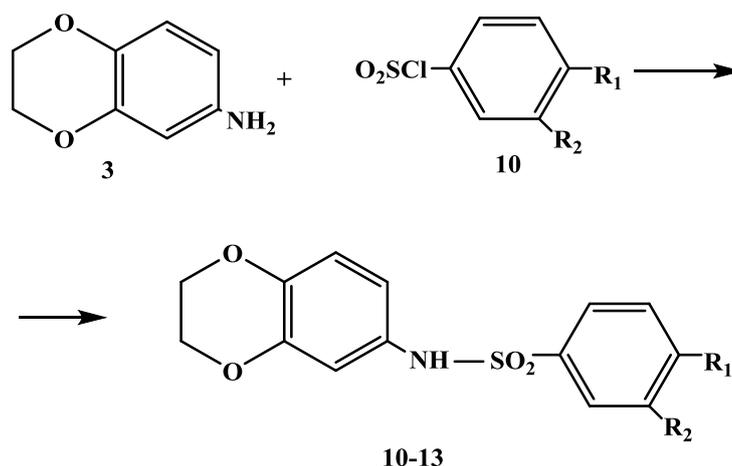


Спектр ПМР ^1H –6-(N-3¹,4¹-метилфенилсульфонил)аминобензо-1,4-диоксана (CDCl_3).

В спектре ПМР **10** наблюдаются новые сигналы в виде синглета протонов метильной группы от тозила в области 2.26 м.д. и сигналы ароматического кольца тозилного фрагмента в области 7.8 м.д.

Синтезированные сульфонидамопроизводные 1,4-бензодиоксана **10-13** представляют собой кристаллические продукты.

Строение и состав полученных соединений **11-13** установлены с помощью данных ИК-, ЯМР-спектроскопии и элементного анализа. Чистота полученных соединений доказана с использованием хроматографии на тонком слое, с использованием пластинок “Silufol”



10, R₁=R₂=H; **11**, R₁=CH₃, R₂=H; **12**, R₁= R₂=CH₃; **13**, R₁=NHCOCH₃, R₂=H;

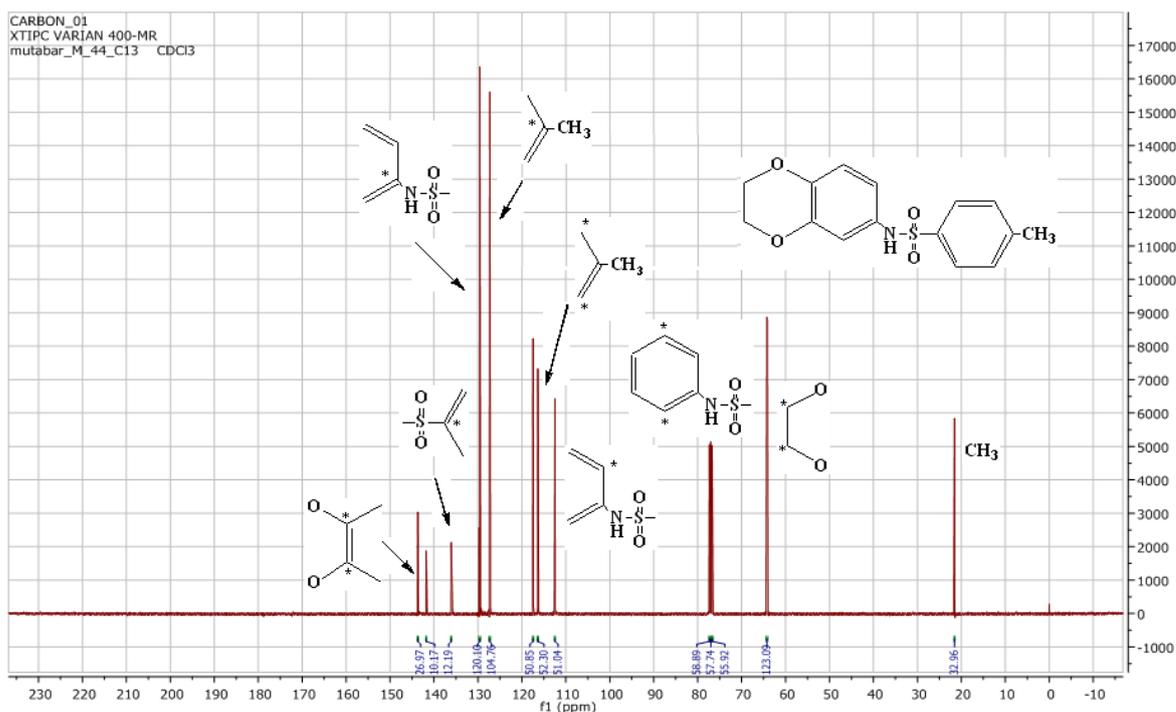
По данной реакции с использованием бензолсульфонилхлорида, 3,4-диметилбензолсульфонилхлорида, п-ацетиламинобензолсульфонилхлорида с хорошими выходами синтезированы соответствующие сульфонамиды **11-14** [99, 100, 101].

Нами впервые синтезированы неописанные следующие сульфонамиды:

6-(N-фенилсульфонил)аминобензо1,4-диоксан **10**, 6-(N-п-метилфенилсульфонил)аминобензо1,4-диоксан **11**, 6-(N-3¹,4¹-диметилфенилсульфонил)аминобензо1,4-диоксан **12** и 6-(N-п-ацетиламинофенилсульфонил)аминобензо1,4-диоксан **13** [101].

Синтезированный сульфонамиды **11-14** представляет собой кристаллическое вещество, которое очищались перекристаллизацией из водного раствора спирта.

Полученный продукты **11-14** также охарактеризованы физико-химическими константами, данными элементного анализа, их структура установлена ИК- и ПМР-спектрами.



Спектр ЯМР 400 МГц ^{13}C соединения 6-(N-п-метилфенил-сульфонил)аминобензо1,4-диоксана(CDCl_3).

Структура сульфонида **10** доказана на основании данных ИК- и ПМР спектров. В ИК-спектре имеются характерные полосы поглощения моно- и тризамещенного бензольного кольца ($730, 765, 900 \text{ см}^{-1}$), сульфоногруппы ($1130, 1320 \text{ см}^{-1}$), сульфонидамидных групп ($1160, 1170, 1340 \text{ см}^{-1}$) и метиленовой группы (1440 см^{-1}). В спектре ПМР кроме сигнала ароматических протонов при $6.96\text{-}7.10$ м.д., содержатся сигналы протонов метиленовой группы при 4.26 м.д., а также сигнал протона сульфонидамидной группы при 9.05 м.д.. Параметры ИК – и ПМР – спектров приведены в таблицы 3.

Синтезированные сульфонидамы **12-13** представляют собой кристаллические продукты, которые очищались перекристаллизацией из водного раствора спирта.

Полученные продукты **10-13** также охарактеризованы физико-химическими константами, данными элементного анализа.

Таблица 1

Физико-химические константы соединений **10-13**

Соединение	R ₁	R ₂	Выход, %	Т.пл., °C	R _f , (бензол)
10	H	H	55	136-137	0.28
11	CH ₃	H	83	147-148	0.37
12	CH ₃	CH ₃	72	156-157	0.43
13	NHCOCH ₃	H	78	125-126	0.25

Таблица 2

Данные элементного анализа соединений **10-13**

Соед	Найдено				Брутто формула	Вычислено			
	C	H	N	S		C	H	N	S
10	57.69	4.33	4.68	10.76	C ₁₄ H ₁₃ NO ₄ S	57.73	4.47	4.81	11.00
	57.56	4.27	4.71	10.82					
11	58.89	4.83	4.48	10.36	C ₁₅ H ₁₅ NO ₄ S	59.02	4.92	4.59	10.49
	58.76	4.77	4.41	10.42					
12	59.98,	5.24	4.29	10.06	C ₁₆ H ₁₇ NO ₄ S	60.19	5.33	4.39	10.03
	60.21	5.17	4.41	9.89					
13	54.97	4.36	8.12	9.03,	C ₁₆ H ₁₆ N ₂ O ₅ S	55.17	4.60	8.05	9.20
	55.02	4.44	7.89	8.99					

ПМР и ИК спектры соединений **10-13**

Соед.	ПМР спектры, δ , м.д.	ИК спектры, λ , cm^{-1}
10	4.26 (4 H, CH_2); 7.25-7.50 (7 H, CH); 9.05 (H, NH).	730, 765, 900 (аром); 1130, 1320 (SO_2); 1160, 1170, 1340 (NHSO_2); 1440 (CH_2).
11	2.30 (3 H, CH_3); 4.26 (4 H, CH_2); 7.25-7.50 (7 H, CH); 9.05 (H, NH).	740, 755, 910 (аром); 1140, 1330 (SO_2); 1165 cm^{-1} 1345 (NHSO_2); 1440 (CH_2).
12	2.20 (6 H, CH_3); 4.26 (4 H, CH_2); 7.25-7.50 (6 H, CH); 9.05 (H, NH).	730, 760, 920 (аром); 1145, 1320 (SO_2); 1160, 1340 (NHSO_2); 1440 (CH_2).
13	2.20 (6 H, CH_3); 4.26 (4 H, CH_2); 7.25-7.50 (7 H, CH); 9.10 (2 H, NH).	720, 770, 930 (аром); 1140, 1325 (SO_2); 1155, 1345 (NHSO_2); 1440 (CH_2).

Ход реакции и чистота полученных продуктов контролировались методом тонкослойной хроматографии, на пластинке silufol проявлением парами йода.

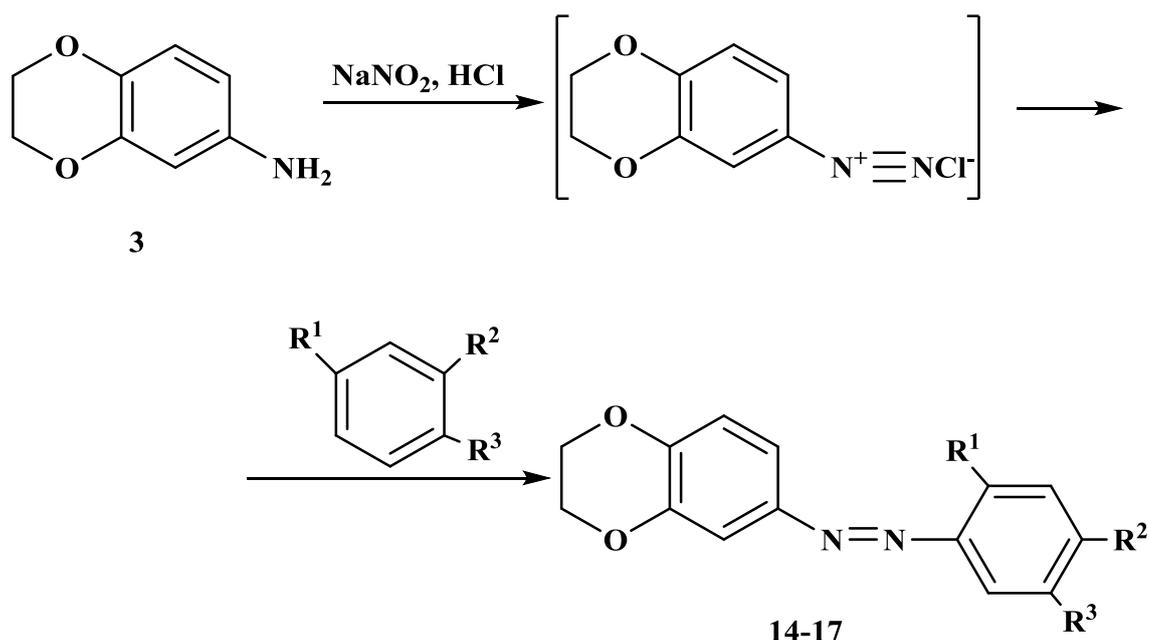
2.3. Синтез азосоединений 1,4-бензодиоксана

Известно, что ароматические и гетероциклические амины широко используются в синтезе азосоединений различного строения. Нами исследована реакция синтеза новых азосоединений на основе 6-амино-1,4-бензодиоксана [102].

При действии нитрата натрия на 6-амино-1,4-бензодиоксан в среде соляной кислоты при температуре $-10-15^\circ\text{C}$, образует соль 6-диазо-1,4-бензодиоксана. При добавлении резорцина к раствору 6-диазо-1,4-

бензодиоксана вступает в реакции азосочетание и с хорошим выходом образует 1,4-бензодиоксанил-6-азо-(2',4'-диокси)бензол (**14**). [103 (566)].

С целью расширения экспериментальной базы нами проведена попытка получения азосоединения с 6-аза-1,4-бензодиоксаном при взаимодействии с гидрокси- и карбокси- содержащими ароматическими соединениями, по схеме:



14. $\text{R}^1=\text{R}^2=\text{OH}, \text{R}^3=\text{H}$; **15.** $\text{R}^1=\text{R}^3=\text{H}, \text{R}^2=\text{OH}$; **16.** $\text{R}^1=\text{OH}, \text{R}^2=\text{OH}, \text{R}^3=\text{H}$;

17. $\text{R}^1=\text{R}^2=\text{OH}, \text{R}^3=\text{COOH}$;

Данная реакция протекает в среде соляной кислоты при температуре - 10-15°C, с образованием 1,4-бензодиоксанилазосоединений **14-17**.

Структура полученных соединений установлена ИК- спектральным анализом. В ИК спектре имеются полосы поглощения бензольного кольца в области 810, 880, 910 см^{-1} , метиленовой группы в области 1440 см^{-1} , гидроксильной группы в области 1200 см^{-1} . связи простого эфира в области 1050 см^{-1} , связи $\text{N}=\text{N}$ в области 1410, 1510 см^{-1} .

В реакции азосочетания были также использованы фенол, м-крезол и резорцин. В результате синтезированы 1,4-бензодиоксанил-6-азо-(4'-

окси)бензол (15), 1,4-бензодиоксанил-6-азо-(2'-окси-4'-метил)бензол (16), 1,4-бензодиоксанил-6-азо-(2'-4'-диокси-5'-карбокси)бензол (17).

2.4. Синтез 2-амино-5,6-этилендиоксибензтиазола и его некоторые реакции по аминогруппе

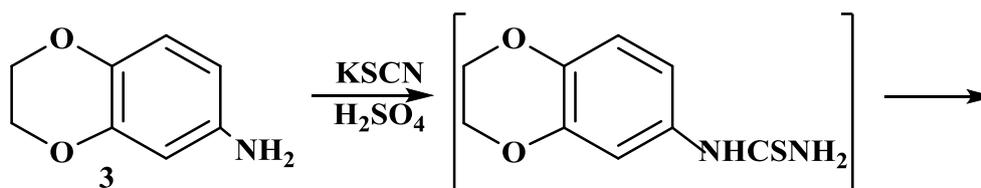
Известно, что ароматические и гетероциклические амины интенсивно исследуются в теоретическом и практическом плане. Они широко используются в синтезе лекарственных препаратов пестицидов, азокрасителей, полимерных продуктов и при получении других классов соединений. На их основе были синтезированы новые гетероциклические соединения, содержащие фрагмент 1,4-бензодиоксана [58, 62-66].

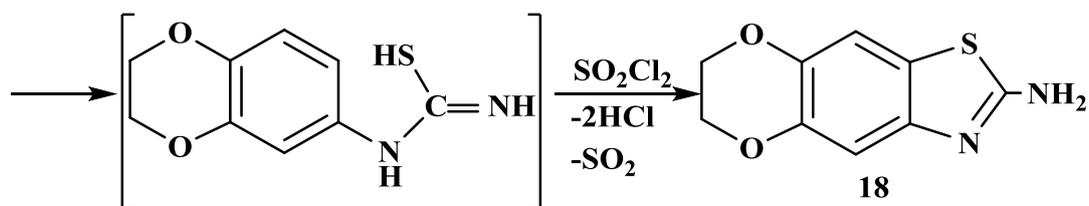
В связи с вышеизложенным, синтез новых гетероциклических систем на базе 1,4-бензодиоксана является одной из актуальных задач химии гетероциклических соединений.

Настоящая работа посвящена синтезу гетероциклов, содержащих тиазольный фрагмент включающий 1,4-бензодиоксан [104].

Таким образом, взаимодействие 6-амино-1,4-бензодиоксана (1) с роданистым калием в присутствии серной кислоты и последующим окислением с хлористым сульфурилом приводит к образованию 2-амино-5,6-этилендиокси-1,4-бензотиазола (14).

С целью анализа реакционной способности ароматической части молекулы 1,4-бензодиоксана, нами изучена реакция взаимодействия с роданидами в кислой среде, в соответствии со схемой:





По-видимому, данная реакция протекает по двум стадиям: на первой, промежуточно образуется 1,4-бензодиоксан с тиомочевинным фрагментом, который в условиях реакции изомеризуется;

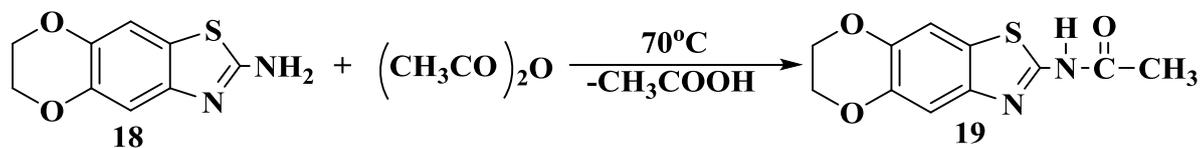
на второй, стадии в присутствии хлористого сульфурила, происходит внутримолекулярной гетероциклизация последнего с образованием ранее не описанного нового конденсированного аналога 1,4-бензодиоксана: 2-амино-5,6-этилендиокси-1,4-бензотиазола **18**.

По-видимому в начале образуется N-(1,4-бензодиоксан-6-ил)-тиомочевина и таутомерная форма в качестве промежуточного соединения, затем при действии окислителя, типа хлористого сульфурила, гетероциклизуется с образованием 2-амино-5,6-этилендиокси-1,4-бензотиазола. **18**.

Структура соединения **18** установлена методами ИК и ПМР-спектроскопии. В ИК спектре соединения **18** имеются полосы поглощения в области 1090, 1180 см^{-1} характерные для аминогруппы, полосы поглощения в области 870, 890, 910 см^{-1} характерные для ароматического кольца. В спектре ПМР соединения **18** имеются сигналы ароматических протонов при 7.09 м. д., 7.52 и 7.99 м. д., сигналы протонов метиленовой групп при 4.28 м. д., сигналы протонов аминной группы при 8.25 м.д.

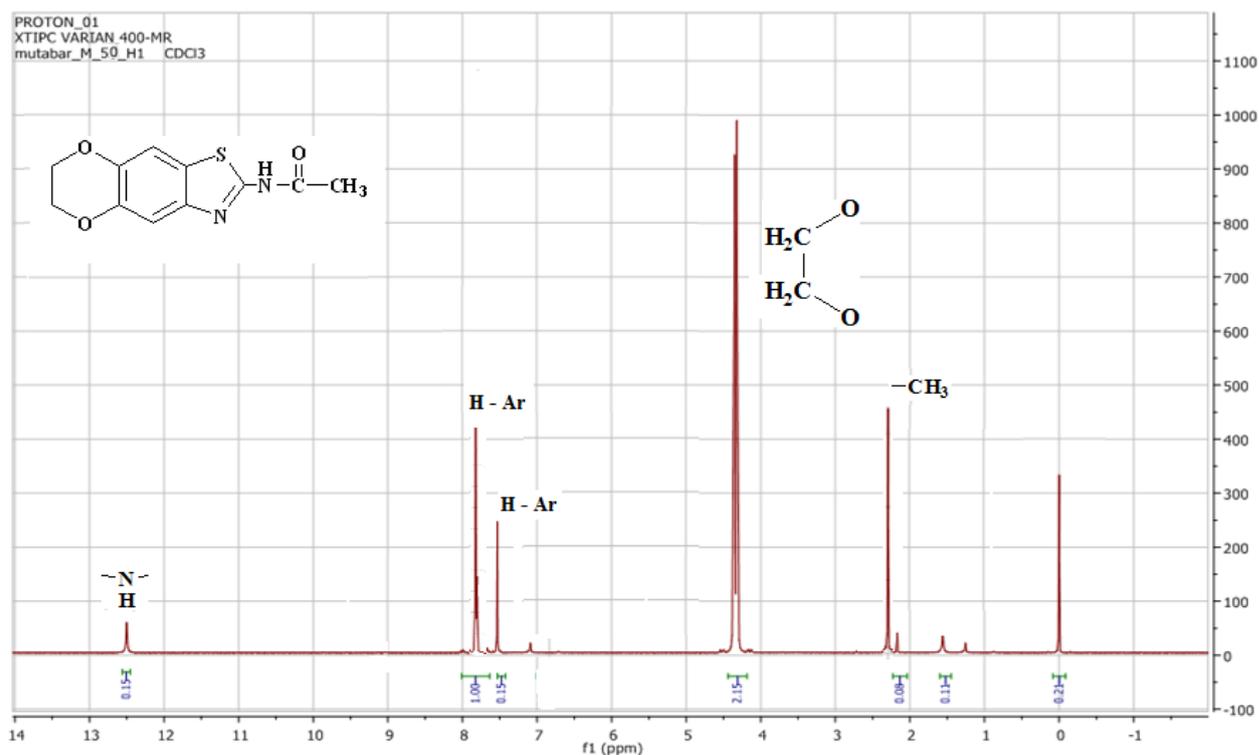
Известно, что ацил- и сульфамидопроизводные гетероциклических соединений обладают высокой биологической активностью, связи с чем, нами на основе синтезированного конденсированного 1,4-бензодиоксана (**18**) проведена реакция взаимодействия с уксусной ангидридом.

Так, реакция ацилирования **19** проводили с хлористым ацетилом в среде диоксана, что легко дает 2-ацетиламино-,7-этилендиокси-1,4-бензтиазол (**19**). Реакция проходит при температуре 70°C в течение 3 часа.



Реакция проходит в среде диоксана при температуре 70 °С в течение 3 часа, в случае толуолсульфохлорида в присутствии триэтиламина, использованного в качестве акцептора хлороводорода. В результате с высоким выходом были получены сульфамидопроизводные 2-амино-5,6-этилендиокси-1,4-бензотиазола (**18**). аналогичный 6-аминосульфамидопроизводному 1,4-бензодиоксана (**11**).

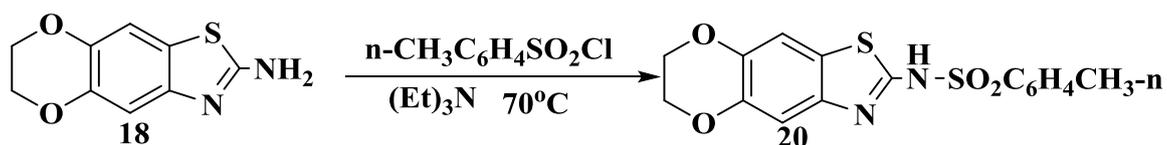
Структура соединения **19** установлена методами ИК и ПМР-спектральными. В ИК - спектре имеются спектры поглощения в области 1730 см⁻¹ характерное амидогруппе, спектры поглощения в области 860, 880, 920 см⁻¹ характерные ароматическому кольцу.



Спектр ПМР 400 МГц ^1H , 2-ацетиламино-,7-этилендиокси-1,4-бензтиазола **19** (CDCl_3).

В спектре ПМР **19** имеются сигналы протона амидогруппы при 12.53 м. д., сигналы ароматических протонов при 7.52 и 7.99 м. д., и сигналы протонов метиленовой группы при 4.28 м. д.

Продолжая исследования по реакционной способности аминогруппы соединения **18**, исследована реакция N-сульфонилирования. При взаимодействии амина **20** с толуолсульfoxлоридом при температуре 70 °C в течение 3 часов в присутствии основания, в соотношении реагирующих веществ 1:1., с 85%-ним выходом синтезировали 2-(п-толил)сульфонамино-6,7-этилендиокси-1,4-бензотиазол (**20**).



Строение соединения **20** установлено методами ИК и ПМР-спектроскопии. В ИК спектре которого имеются полосы поглощения в области 1340 cm^{-1} характерные для сульфогруппы, полосы поглощения в области 860, 880, 920 cm^{-1} характерные для ароматического кольца. В ПМР спектре соед. **20** имеются сигналы соответствующие протону сульфонамида при 12.64 м. д., сигналы ароматических протонов при 7.52 и 7.99 м. д., сигналы протонов метиленовой группы при 4.28 м. д. и сигналы протонов метильной группы при 2.43 м. д.

Полученные данные указывают на возможность синтеза 2-амино-5,6-этилендиокси-1,4-бензотиазола и его производных за счет реакционной способности аминогруппы которая легко вступает реакцию ацилирования и сульфонилирования чем амина.

2.5. Взаимодействия бензо-1,4-диоксана с аминами в присутствии формальдегида

В синтезе лекарственных препаратов особое место занимает реакция Манниха- аминотетилирование алифатических, ароматических и гетероциклических соединений. А аминотетилирование на основе 1,4-бензодиоксана открывает новые возможности в синтезе гетероциклических соединений.

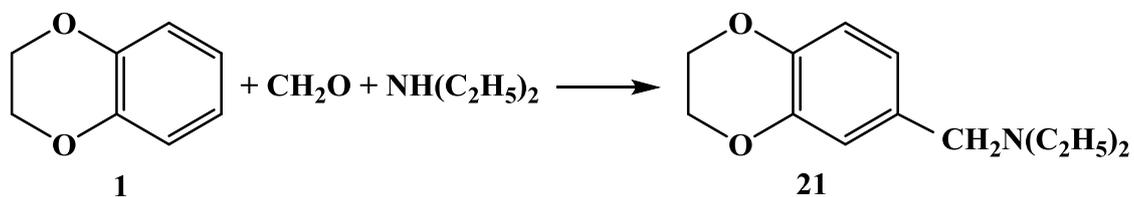
Использование реакции аминотетилирования ароматических и гетероциклических соединений позволяет получить многочисленные лекарственные препараты и химические средства защиты растений.

В связи с этим синтез путем аминотетилирования бензо-1,4-диоксана представляет не только теоретический интерес, но и практическую значимость.

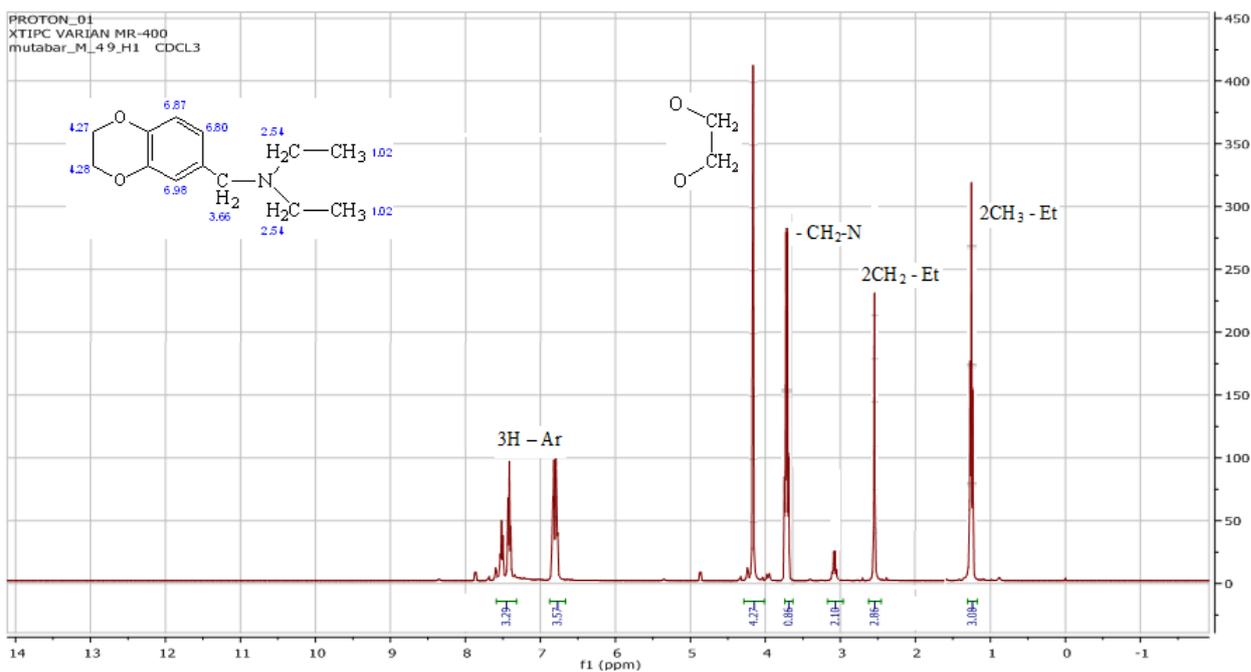
Настоящая раздел посвящен изучению реакции бензо-1,4-диоксана с вторичными аминами в присутствии формальдегида [105, 106].

Путем взаимодействия бензо-1,4-диоксана с диэтиламином в присутствии формальдегида с высоким выходом получен 6-(N,N-диэтиламино)метилбензо-1,4-диоксана (**21**).

Реакция протекает при соотношении реагирующих веществ 1:1, в среде диоксана при температуре 60-80⁰С



Строение соединения **21** установлено методами ПМР- и ИК-спектроскопии.



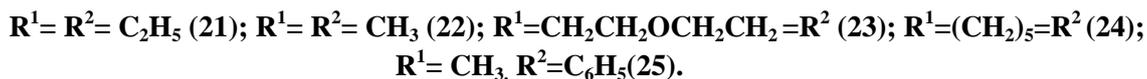
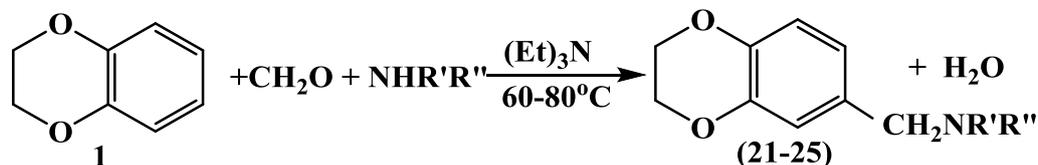
Спектр ПМР 400 МГц ¹Н 6-(N,N- диэтиламино)метилбензо-1,4-диоксана **21** (CDCl₃).

В спектре ПМР соединения **21** имеются сигналы протонов метиловых групп при 2.34, 2.51 и 4.25 м.д. и ароматических протонов при 6.68, 6.76 и 6.90 м.д.

В ИК–спектре соединения **21** присутствуют полосы поглощения в области 1260, 1050 см⁻¹, характерные для эфирной связи полосы поглощения в области 1220, 1030 см⁻¹, обусловлены колебаниями от третичных аминов, а также полосы поглощения в области 820, 870 см⁻¹, соответствуют 1,2,4-замещённых ароматических соединений.

Исследованы также реакции аминотетирования бензо-1,4-диоксана с вторичными аминами алифатического, ароматического и гетероциклического рядов. В качестве вторичных аминов были использованы водные растворы диметиламина, морфолина, пиперидина и N-метиланилина. В результате с высокими выходами получены 6-(N,N-диметиламино)метилбензо-1,4-диоксан (**24**), 6-морфолинометилбензо-1,4-диоксан (**25**), 6-пеперидинометилбензо-1,4-диоксан (**26**) и 6-(N-метил,N-фениламино)метилбензо-1,4-диоксан (**27**) [105-110].

Исследовано реакция аминотетирования в ряду 1,4-бензодиоксана, со схемой: для целей введения в ароматическое кольцо заместителя, содержащего аминогруппу.



Анализ продуктов реакции свидетельствует что данная реакция легко протекает с 1,4-бензодиоксаном с высоким выходом образованием 6-(N,N-диметиламино- (22), 6-морфолино- (23), 6-пеперидино (24) и 6-(N-метил,N-фениламино)метилбензо-1,4-диоксанов (25).

Ход реакции и чистота полученных соединений контролировались методом тонкослойной хроматографии на пластинке “Silufol” проявлением парами йода. Состав установлен на основе элементного анализа. Синтезированные соединения 19-23 охарактеризованы физико-химическими константами, состав подтверждено элементном анализом, строение ПМР – спектральными анализом, результаты которых приведены в таблицах 19-23.

Антимикробная активность 6-морфолино-1,4-бензодиоксан препарат в виде концентрированного раствора спиртового и водного определяли диско-диффузионным методом.

Для данного опыта использовались:

-питательные среды: Стафилоагар, среда Эндо для энтеробактерий, СПА-Среда Простой Агар и среда Сабуро для грибов рода *Candida*.

-стекловатные диски

-четыре вида патогенных стандартных музейных микроорганизмов (тест штаммы): *Staphylococcus aureus* (ATCC 4929), *Escherichia coli* (ATCC 4928), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 4930) и *Klebsiella pneumoniae*

(4927), а также госпитальные штаммы этих же видов бактерий, т.е. штаммы, изолированные от стационарных хирургических больных. Следует отметить, что во всех случаях антибактериальными и противогрибковыми свойствами характеризовались водные растворы 6-морфолино-1,4-бензодиоксан препарата и в отношении госпитальных и стандартных штаммов микроорганизмов тогда как спиртовой раствор 6-(п-метилфенилсульфонил)амино-1,4-бензодиоксан обладал этими свойствами.

Таблица 4

Данные элементного анализа соединений **19-23**

Соединение №	Найдено			Брутто- формула	Вычислено		
	С	Н	N		С	Н	N
19	70.38	8.47	6.14	$C_{13}H_{19}NO_2$	70.59	8.60	6.33
20	68.18	7.51	7.12	$C_{11}H_{15}NO_2$	68.39	7.77	7.25
21	66.11	7.34	6.19	$C_{13}H_{17}NO_3$	66.38	7.23	5.96
22	71.83	8.29	5.78	$C_{14}H_{19}NO_2$	72.10	8.15	6.01
23	74.24	6.79	5.56	$C_{15}H_{17}NO_2$	74.07	8.16	5.76

Таблица 5

Физико-химические константы соединений **19-23**

№	Название	Выход, %	Т. кип, °С	d	n_D^{20}	R_f
19	N,N-диэтиламинметил- бензо-1,4-диоксан	81	135/40	0.7835	1.5435	0.80
20	Морфолинометил- бензо-	78	120/20	0.7866	1.5414	0.74

21	1,4-диоксан	85.5	206- 8/760	0.858	1.5445	0.78
	Пиперидинометил-бензо- 1,4-диоксан					
22	N-фениламинометил- бензо-1,4-диоксан	91.3	100- 104/35	1.632	1.4822	0.67
23	Диметиламинометил- бензо-1,4-диоксан	70.5	74- 75/04	0.8210	1.5495	0.82

Таблица 6

ПМР-спектры соединений **19-23**

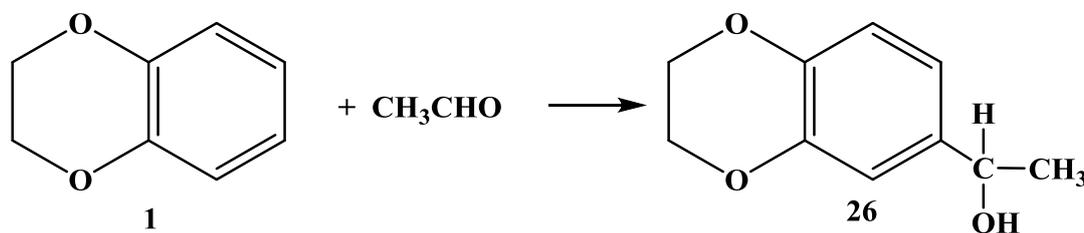
Соединений	CH ₃	CH ₂	CH
19	0.72	2.34, 4.28	6.68, 6.76, 6.90
20	0.72	2.34, 4.28	6.68, 6.76, 6.90
21	0.86	2.87, 3.65, 4.28	6.68, 6.76, 6.90
22	-	1.30, 2.34, 4.28	6.68, 6.76, 6.90
23	0.86	4.28	6.68, 6.76, 6.81 7.20.

2.6. Оксиметилирование бензо-1,4-диоксана

В предыдущем разделе работы показано, что реакции аминометилирование 1,4-бензодиоксана, являются эффективным способом модификации 1,4-бензодиоксана. Настоящий раздел посвящен реакции оксиметилирования бензо-1,4-диоксана с альдегидами в различных условиях [111-113].

Путем взаимодействия 1,4-бензодиоксана с ацетальдегидом в присутствии основания в качестве катализатора и при соотношении

реагентов 1:1 отмечено образование 6-(2'-гидрокси)этилбензо-1,4-диоксана. Реакция проходит с высоким выходом при температуре 50°C, в течение 5 часов.



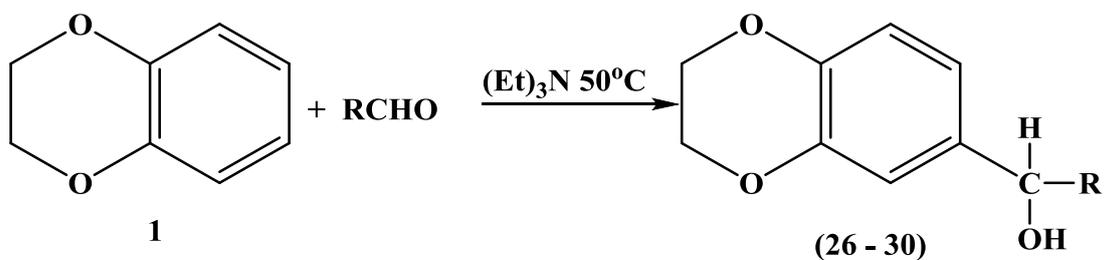
Строение карбинола **26** установлено ИК – и ПМР – спектральными анализами. В ИК – спектре **26** присутствуют полосы поглощения в области 753, 833, 893 см^{-1} соответствующие колебания С-С ароматического кольца, полосы поглощения в области 1250, 1280 см^{-1} отражают наличие гидроксильной группы, имеются полосы поглощения 1496 см^{-1} характерные для метильной группы.

В ПМР-спектре соединения **26** имеются сигналы протонов метильной группы при 1.23 м.д., метиленовой группы при 4.28 м.д., протона гидроксильной группы 5.18 м.д. и протонов ароматического кольца при 6.76, 6.68 и 6.90 м.д.

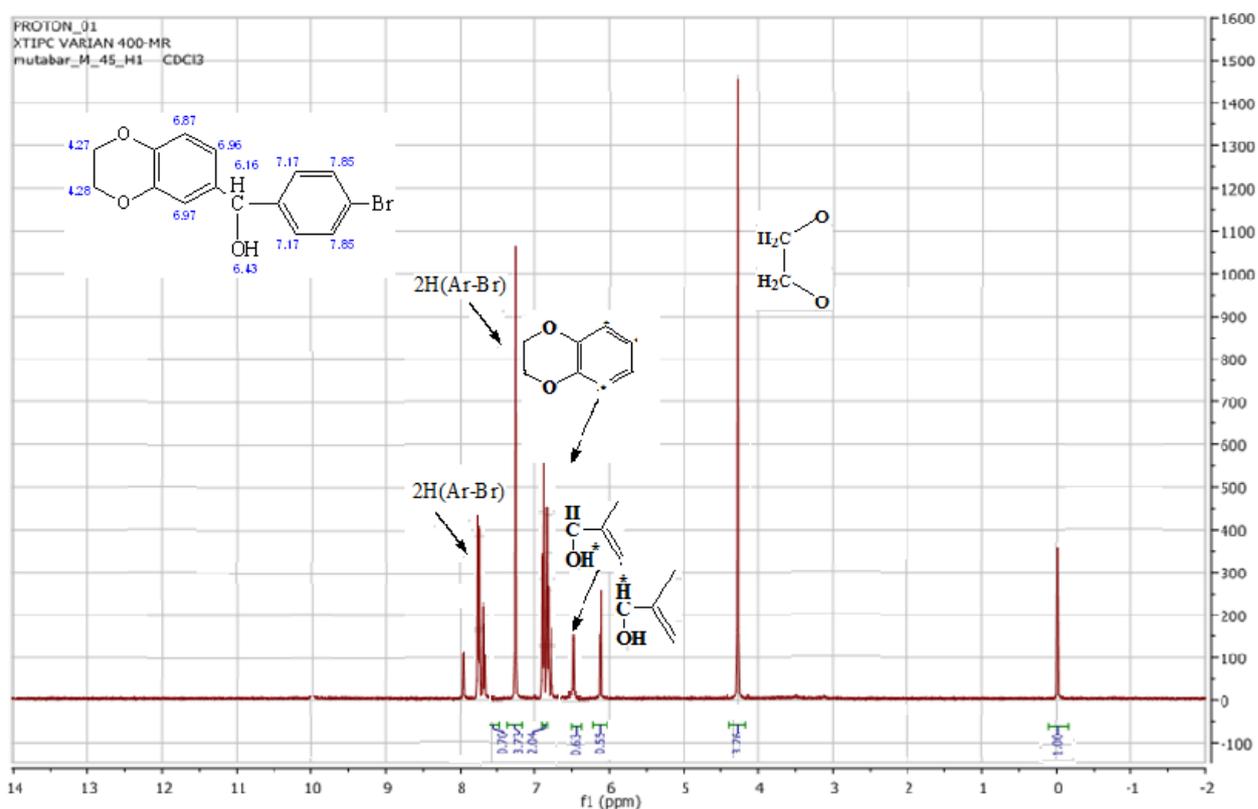
Проводены также в аналогичных условиях реакции оксиметилирования 1,4-бензодиоксана с пропионовым, масляным, изо-масляным, бензальдегидом и п-бромбензальдегидом. Реакции протекают с хорошим выходом [114, 115].

Благодаря высокой реакционной способности ароматической части 1,4-бензодиоксана удастся провести оксиметилирование и тиометилирование, открывающие возможность для широкой функционализации этого класса соединений.

С этой целью нами проведена реакция взаимодействия 1,4-бензодиоксана с алициклическими и ароматическими альдегидами, которая протекает в присутствии катализатора с образованием 6-(2-гидрокси)-1,4-бензодиоксанов (**26-30**), со схемой:



R = C₂H₅ (**27**), C₃H₇ (**28**), C₆H₅ (**29**), Br-C₆H₄ (**30**)



Спектр ПМР 400 МГц ¹Н 6-(1'-гидрокси-1'-п-бромфенил)метил-1,4-бензодиоксана **30** (CDCl₃).

Основные физико-химические характеристики данных продуктов представлены в таблицах 7-9.

Таблица 7

Физико – химические константы соединений **26-30**

Соединение	R	Выход, %	Т.пл., °С	Т. Кип.	n _D ²⁰	R _f , (бензол)
------------	---	----------	-----------	---------	------------------------------	---------------------------

26	CH ₃	91	-	83-85/20	1.5800	0.63
27	CH ₂ CH ₃	78	-	75-78/20	1.5602	0.58
28	n-C ₃ H ₇	77		81-83/20	1.5750	0.54
29	C ₆ H ₅	94	-	75-78/15	1.5630	0.82
30	p-C ₆ H ₄ -Br	83	189- 190	-		0.65

Таблица 8

Данные элементного анализа соединений **26-30**

Соед	Найдено		Брутто формула	Вычислено	
	С	Н		С	Н
26	66.49, 66.56	6.53, 6.47	C ₁₀ H ₁₂ O ₃	66.67	6.67
27	68.15, 67.91	7.14, 7.25	C ₁₁ H ₁₄ O ₃	68.04	7.22
28	69.34, 69.11	7.56, 4.74	C ₁₂ H ₁₆ O ₃	69.23	7.69
29	72.44, 72.38	7.95, 7.88	C ₁₅ H ₂₀ O ₃	72.58	8.06
30	74.22, 74.45	5.66, 5.59	C ₁₅ H ₁₄ O ₃	74.38	5.79
31	55.91, 55.88	3.89, 3.78	C ₁₅ H ₁₃ BrO ₃	56.07	4.05

Таблица 9

Параметры ПМР и ИК – спектры соединений **26-30**

Соед.	ПМР спектры, δ, м.д.	ИК – спектры, λ, см ⁻¹
26	1.23 (3H, CH ₃); 4.28(4H, CH ₂); 4.86	753, 833, 893 (аром.); 1069 (-O-);

	(H, OH); 5.18(H, CH); 6.76 (H, C-8); 6.90 (H, C-5); (7 H, CH); 6.68 (H,C- 7).	1250, 1280, (OH);1496 (CH ₃).
27	1.32 (3H, CH ₃); 3.26 (2 H, CH ₂); 4.28 (4H, CH ₂); 5.12 (H, CH); 4.90 (H, OH); 6.76 (H, C-8); 6.90 (H, C-5); 6.68 (H, C-7).	758, 838, 898 (аром.); 1073 (-O-); 1245, 12780 (OH); 1493 (CH ₃).
28	1.32 (3H, CH ₃); 3.66 (4H, CH ₂); 4.28 (4H, CH ₂); 5.18 (H, CH); 4.84 (H, OH); 6.76 (H, C-8); 6.90 (H, C-5); 6.68 (H, C-7).	758, 838, 898 (аром.); 1075 (-O-); 1248, 1275 (OH); 1490 (CH ₃).
29	1.23 (3H, CH ₃); 3.66 (4H, CH ₂); 4.28 (4H, CH ₂); 5.18 (H, CH); 4.86 (H, OH); 6.76 (H, C-8); 6.90 (H, C-5); 1.23 (3H, CH ₃); 4.28 (4H, CH ₂); 5.18 (H, CH); 4.86 (H, OH); 6.76(H, C-8); 6.90 (H, CH C-6); 6.68 (H, CH, C-7); 7.11 (4H, CH).	756, 836, 896 (аром.); 1069 (-O-); 1250, 1280 (OH); 1496 (CH ₃).
		660, 720 (Br-C); 756, 836, 896 (аром.); 1069 (-O-); 1250, 1280 (OH); 1496 (CH ₃).

Ход реакции и чистота полученных продуктов контролировались методом тонкослойной хроматографии, на пластинке «Silufol» с проявлением парами йода.

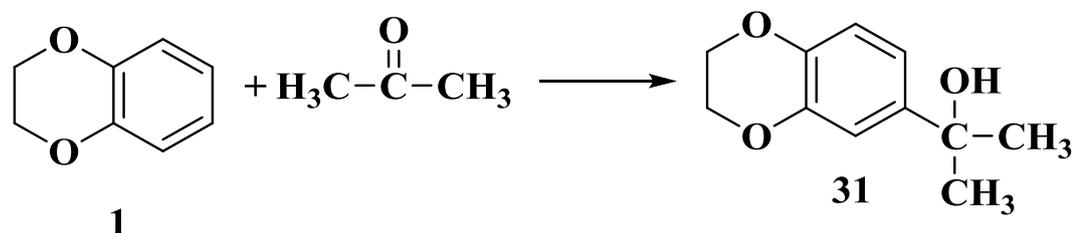
2.7. ОКСИМЕТИЛИРОВАНИЕ БЕНЗО-1,4-ДИОКСАНА КЕТОНАМИ

Ряд соединений бензо-1,4-диоксана обладают адреноблокирующей [1] и психоседативной [2] активностью, некоторые из них являются стимуляторами [3] и депрессантами [4] центральной нервной системы (ЦНС). В связи с этим синтез и исследование новых производных бензо-1,4-диоксана представляет не только теоретический интерес, но и практическую значимость. В предыдущих работах нами были исследованы реакции

аминометилирования [5] и оксиметилирования бензо-1,4-диоксана и получены вторичные карбинолы с фрагментом бензо-1,4-диоксана [105, 106, 111-113].

В этом разделе представлены результаты по исследованию реакции оксиметилирования бензо-1,4-диоксана кетонами в различных условиях.

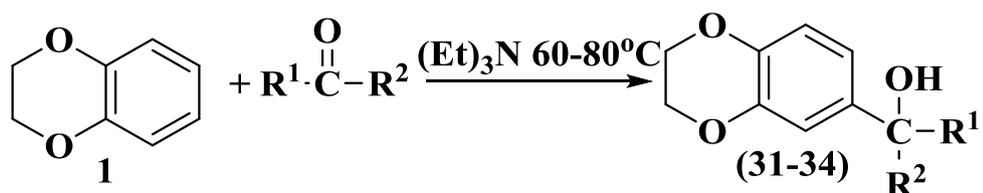
При взаимодействии бензо-1,4-диоксана (1) с ацетоном (2) в присутствии основания в качестве катализатора и соотношении реагентов 1:1 образуется 6-(1'-гидрокси)пропилбензо-1,4-диоксан. Реакция проходит с высоким выходом при комнатной температуре в течение 8 ч.



Строение синтезированного соединения **31** установлено на основе данных ИК – и ПМР – спектров. В ИК – спектре **31** присутствуют полосы поглощения в области 753, 833, 893 см^{-1} подтверждающие ароматическое кольцо, полосы поглощения в области 1250, 1280 см^{-1} свидетельствующие о наличие гидроксильной группы, а также имеется полосы поглощения при 1496 см^{-1} характерное для метильной группы.

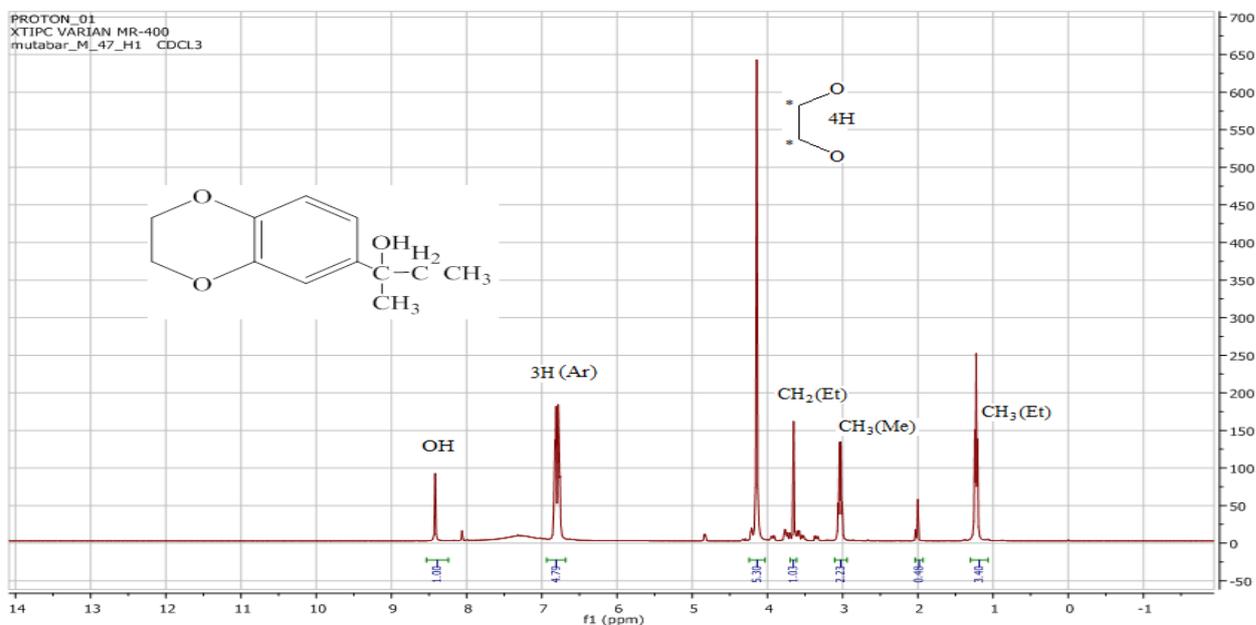
В ПМР-спектре соединения **31** имеются сигналы протонов метильной группы при 1.23 м.д., метиленовой группы при 4.28 м.д., протона гидроксильной группы 4.28 м.д. и протонов ароматической кольца при 6.76, 6.68 и 6.90 м.д.

Дальнейшие исследования в этой области проведены по взаимодействию 1,4-бензодиоксана с метилэтилкетон, дибутилкетон, ацетофеноном.

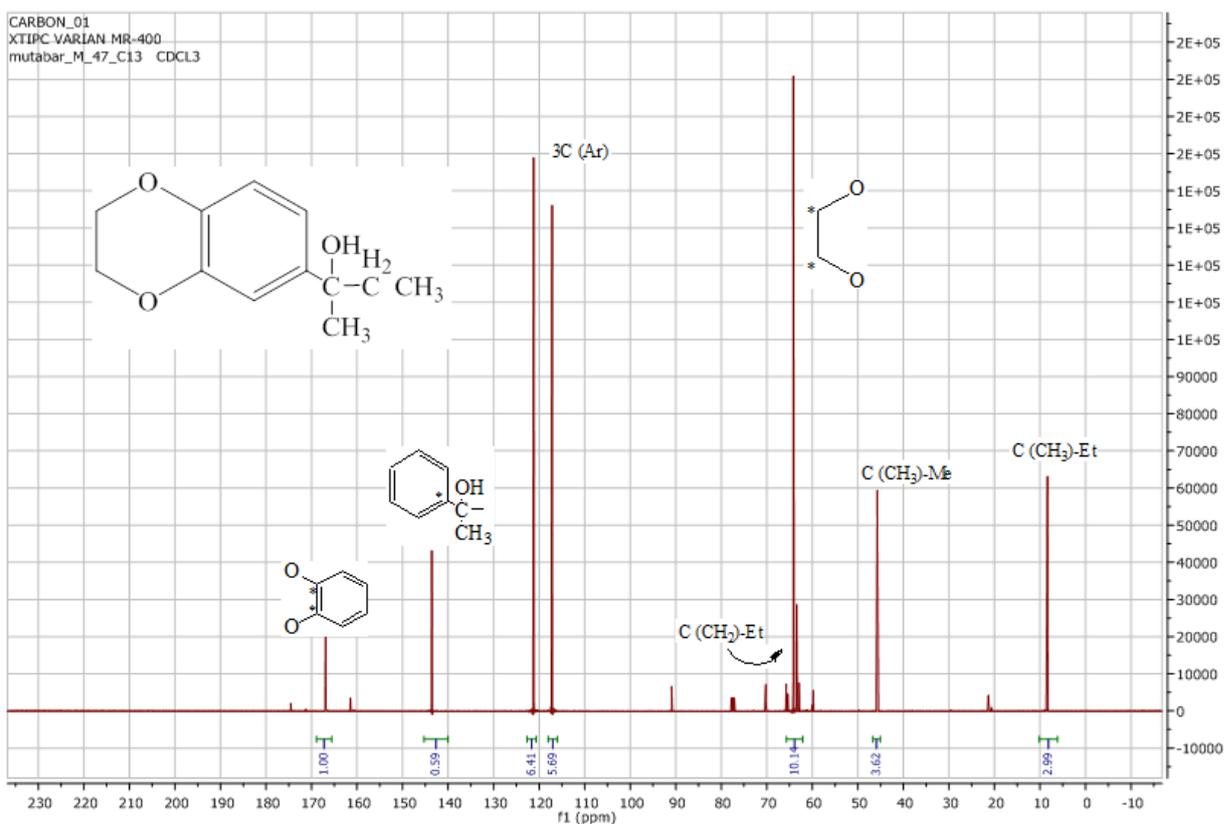


$R^1 = H, R^2 = C_2H_5$ (31); $R^1 = R^2 = CH_3$ (32); $R^1 = CH_3, R^2 = C_2H_5$ (33); $R^1 = CH_3, R^2 = C_6H_5$ (34).

Реакции оксиметилирования 1,4-бензодиоксана кетонами, протекает аналогично реакции с альдегидами, в результате чего получены третичные карбинолы 1,4-бензодиоксана (31-34). Строение полученных третичных карбинолов 1,4-бензодиоксана доказаны ИК- и ПМР-спектрами, в качестве примера представлен ПМР-спектр соединения (33).



Спектр ПМР 400 МГц 1H 6-(гидрокси)-изобутил-1,4-бензодиоксана **33** ($CDCl_3$).



Спектр ПМР 400 МГц ^1H 6-(гидрокси)-изобутил-1,4-бензодиоксана **33** (CDCl_3).

Ход реакции и чистота полученных продуктов контролировались методом тонкослойной хроматографии на пластинке «Silufol» проявлением парами йода. Синтезированные соединения охарактеризованы физико-химическими константами. Строение установлено физико-химических методов и которые приведены в таблицах 10-12.

Таблица 10

Данные элементного анализа соединений **31-34**

№	R	Найдено, %		Брутто Формула	Вычислено, %	
		C	H		C	H
31	CH_3	67.88	5.54	$\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{O}_3$	68.04	7.22
		67.91	5.48			
32	C_2H_5	69.11	6.06	$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_3$	69.23	7.69
		69.07	6.11			
33	C_4H_9	75.45	6.65	$\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_3$	75.50	6.25

		75.33	6.59			
34	C ₆ H ₅	73.16 73.23	4.82 4.89	C ₁₅ H ₁₂ O ₃	73.38	9.35

Таблица 11

Физико – химические константы соединений **31-34**

№	Название	Выход %	Т. пл. °С	Т.кип. °С мм/рт.ст	D ₂₀ г/см ³	n _D ²⁰	Rf (бензол)
31	6-(1'-гидрокси)изопропил-1,4-бензодиоксан	58	-	71-73/20	0.944	1.4624	0.65
32	6-(1'-гидрокси) изобутил-1,4-бензодиоксан	61	-	76-78/20	0.808	1.4832	0.68
33	6-(1'-гидрокси)-изобутил-изопентил-бутилбензо-1,4-диоксан	63	-	80-82/20	0.903	1.4960	0.72
34	6-(1'-гидрокси-1'-фенил)метил-1,4-бензодиоксан	66	-	75-78/17	0.893	1.5030	0.74

Таблица 12

Параметры ПМР и ИК - спектры соединений **3-6**

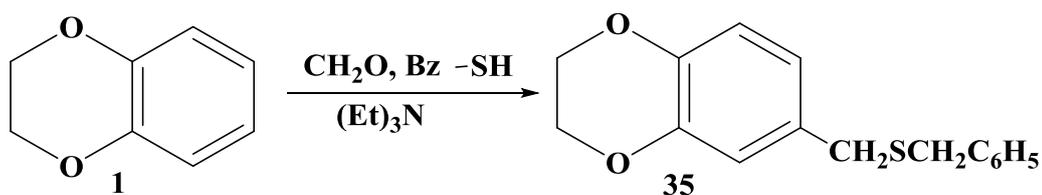
Соед.	ПМР спектры, δ, м.д.	ИК-спектры, γ, см ⁻¹
31	1.23 (3H, CH ₃); 4.28 (4H, CH ₂); 5.18 (H, CH); 4.86 (H, OH); 6.76 (H, C-8); 6.90 (H, C-5); 6.68 (H, C-7)	753, 833, 893 (C-H, ароматика); 1069 (-O-); 1250, 1280 (OH); 1496 (CH ₃)
32	1.32 (3H, CH ₃); 3.26 (2H, CH ₂); 4.28 (4H, CH ₂); 5.12 (H, CH); 4.90 (H, OH); 6.76 (H, C-8); 6.90 (H, C-5); 6.68 (H, C-7)	758, 838, 898 (C-H, ароматика); 1073 (-O-); 1245, 1278 (OH); 1494 (CH ₃)
33	1.32 (3H, CH ₃); 3.66 (4H, CH ₂); 4.28 (4H, CH ₂); 5.18 (H, CH); 4.84 (H, OH); 6.76 (H, C-8); 6.90 (H, C-5); 6.68 (H, C-7)	ИК, γ, см ⁻¹ : 758, 838, 898 (C-H, ароматика); 1075 (-O-); 1248, 1275 (OH); 1490 (CH ₃)
34	1.23 (3H, CH ₃); 4.28 (4H, CH ₂); 5.18 (H, CH); 4.86 (H, OH); 6.76 (H, C-	756, 836, 896 (C-H, ароматика); 1069 (-O-); 1250, 1280 (OH);

8); 6.90 (H, C-5); 6.68 (H, C-7). 7.04 (H, CH, C-4); 7.06 (2 H, CH, C-2,C-6); 7.14 (2 H, CH, C-3,C-5)	1496 (CH ₃)
---	-------------------------

2.8. Тиометилирование

Известно, что кетоны и ароматические соединения легко вступают в реакции тиометилирования [116-118]. Исходя из этого была постановлена цель изучить возможность тиометилирования.

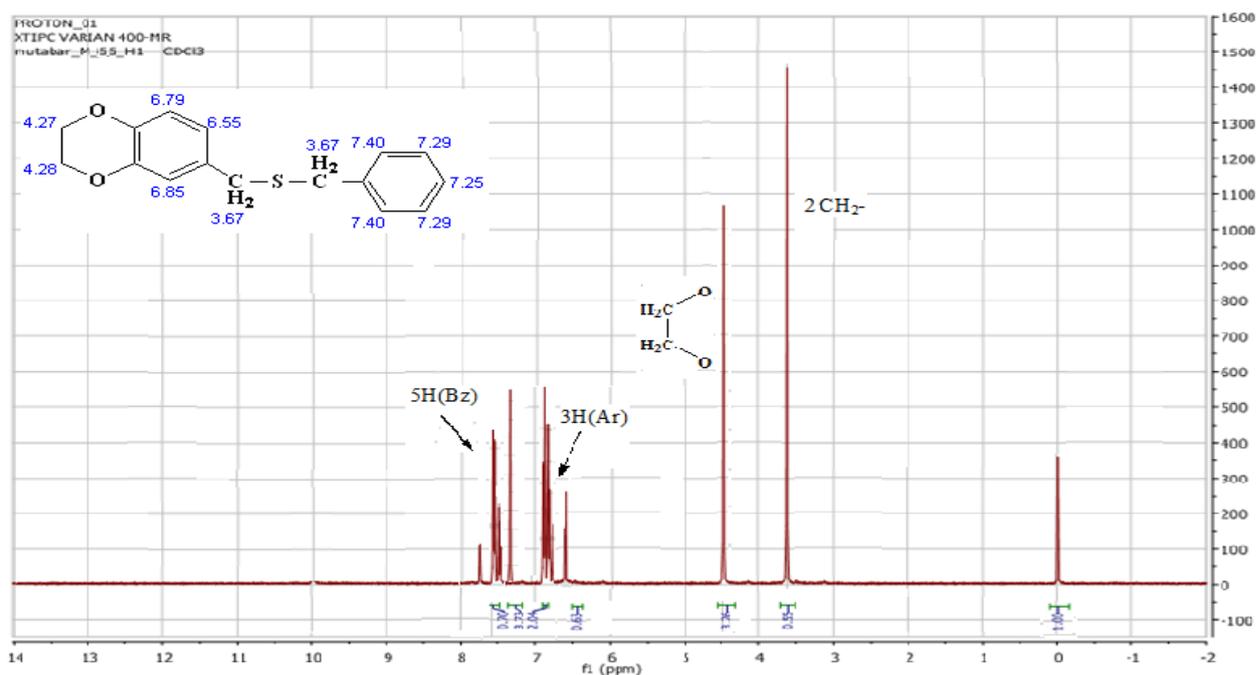
Так при действии бензил меркаптана на для модификации 1,4-бензодиоксану в присутствии формальдегида и основания- едкого натра с высоким выходом образуется б-бензилтиометил-1,4-бензодиоксан (**35**). Реакция проходит при соотношении реагирующих веществ 1:1 и при температуре 70°C, в течение 4 ч. [118.]



Строение продукта **35** установлено по данным ИК- и ПМР - спектров. В ИК–спектре полученного соединения **35** присутствуют полосы поглощения в области 1260, 1050 см⁻¹, характерные для эфиров ароматических соединений, полосы поглощения в области 1325см⁻¹, обусловленные сигналом сульфидной группы, а также полосы поглощения в области 820, 870 см⁻¹, подтверждающие присутствие 1,2,4-замещённых ароматических соединений.

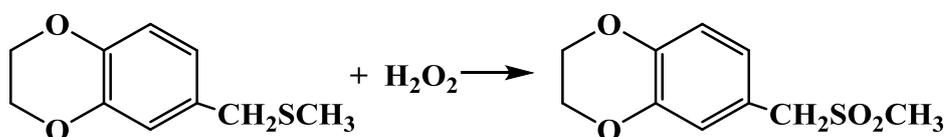
В ПМР-спектре синтезированных соединения **35** имеются сигналы протонов метильной группы при 3.67 м.д.(S-CH₂), 4.27 м.д. (O-CH₂), ароматических протонов при 6.55, 6.65 и 6.79 м.д. и фенильных протонов при 7.25, 7.29 и 7.40 м.д. На основе полученных экспериментальных данных можно утверждать, что 1,4-бензодиоксан с меркаптаном в присутствии

формальдегидом и едкого натрия вступает реакции тиометилирования, в отличие бензола и нафтаола которое практически не вступают в эту реакцию.



Спектр ПМР 400 МГц ^1H 6-бензилтиометил-1,4-бензодиоксана **35** (CDCl_3).

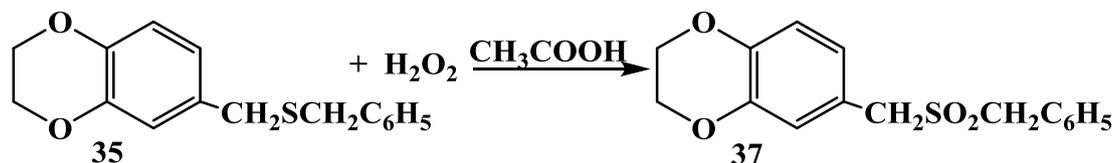
Сульфид легко окисляется пероксидом водорода. Так при действии перекиси водорода на сульфид **35** в среде ледяной уксусной кислоты при комнатной температуре в течение 3 часа с высоким выходом образуется сульфоксид 6-бензилтиометил-1,4-бензодиоксан (**36**).



Строение синтезированного соединения **36** установлено на основе данных ИК- спектров. В ИК- спектре полученного соединения **36** присутствуют полосы поглощения в области $1260, 1050 \text{ см}^{-1}$, характерные для эфиров ароматических соединений, полосы поглощения в области 1050 см^{-1} , обусловленные сигналом сульфоксидной группы, а также полосы

поглощения в области 830, 880 см^{-1} , подтверждающие присутствие 1,2,4-замещённых ароматических соединений.

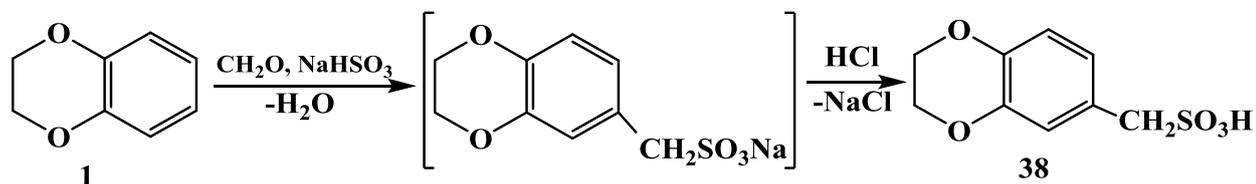
Аналогично при действии перекисью водорода на сульфид **35** в среде ледяной уксусной кислоты при температуре 90°C в течение 5 часа с высоким выходом образуется сульфон б-бензилтиометил-1,4-бензодиоксана (**37**).



Строение полученного соединения **37** установлено ИК- спектров. В ИК-спектре полученного соединения **37** присутствуют полосы поглощения в области 1260, 1050 см^{-1} , характерные для эфиров ароматических соединений, полосы поглощения в области 1135, 1310 см^{-1} , обусловленные колебаниями сульфоновой группы, а также полосы поглощения в области 830, 880 см^{-1} , подтверждающие присутствие 1,2,4-замещённых ароматических соединений.

2.8. Сульфометилирование 1,4-бензодиоксана

Взаимодействие 1,4-бензодиоксана с сульфитом натрия в присутствии формальдегида образует (1,4-бензодиоксан-6-ил)-метилсульфиновую кислоту (**38**). Реакция проходит при соотношении реагирующих веществ 1:1:1, в течение 2 часа в среде диоксана.



Строение соединения **38** установлено по данным ИК- спектров. В ИК-спектре полученного соединения **38** присутствуют полосы поглощения в области 1260, 1050 см^{-1} , характерные для эфиров ароматических соединений, полосы поглощения в области 1250, 1100 см^{-1} , обусловленные колебаниями

сульфогруппы, а также полосы поглощения в области 820, 870 см⁻¹, подтверждающие присутствие 1,2,4-замещённых ароматических соединений.

ГЛАВА 3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Температуры плавления измерено на аппаратах Бучи и микро нагревательном столике «Voethius» с температурным шагом 4°С/ мин⁻¹.

Спектры ПМР сняты на приборе VARIAN MR- 400 с рабочей частотой 400 МГц ¹H. Химические сдвиги приведены относительно гексаметилендисилоксана (ГМДС) как внутреннего стандарта. Концентрация исследуемых образцов составляла 5% приборе «ХТИРС VARIAN MR-400» с рабочей частотой 400 МГц ¹³C, внутренний стандарт ТМС. В качестве растворителей использовали CDCl₃, ДМСО-d, внутренний стандарт – ГМДС (для ¹H).

ИК спектры веществ снимали на приборе «Perkin-Elmer Spectrum-65» (в интервал 400-4000 см-1).

Чистоту полученных соединений контролировали тонкослойной хроматографией на стандартных пластинках «Silufol UV-254» в системах бензол: спирт (2:1), спирт: хлороформ (3:1). Пятна на хроматограммах обнаруживали парами йода.

Элементный состав определено на приборе «Perkin-Elmer- 2400».

Масс-спектры зарегистрированы на приборе Finnegan MS 95 (на поле сорбирующего аппарата) и Микромасс Q-TOF-ULTIMA API (электрораспылительном аппарате) спектрометре.

Экспериментальная част

1,4-бензодиоксан 1. В круглодонную колбу емкостью 1л помещают 88 г пирокатехина, 188 г 1,2-дибромэтана, 120 г безводной Na₂CO₃ и 80 мл свежеперегнанного в вакууме глицерина. Смесь тщательно перемешивают (при этом образуется паста), присоединяют к колбе обратный холодильник помещают ее на масляную баню, нагретую постоянные 150 °С с нагретыми до высокой температуры банями и выдерживают при этой температуре в

течение 4ч. Затем убираем баню, дают реакционной смеси охладиться до комнатной температуры и при перемешивании добавляют 160 мл воды. Полученный раствор переносят в делительную воронку и экстрагируют три раза по 120 мл бензолом. Экстракт высушивают над прокаленным $MgSO_4$, отгоняют бензол и остаток перегоняют в вакууме. Выход около 83.2 г (78% от теоретического); т. кип. $100\text{ }^\circ\text{C}$ при 20 мм рт. ст.; D^{20} 1,5524.

6-нитро-1,4-бензодиоксан 2. В трехгорлую колбу емкостью 100 мл снабженную механической мешалкой, капельной воронкой и обратным холодильником помещают 10 мл воды и 7 г 1,4-бензодиоксана, включают мешалку и энергичным перемешиванием добиваются получения эмульсии. Затем нагревают реакционную колбу на водяной бане до $80\text{—}90\text{ }^\circ\text{C}$ (термометр в бане) и, продолжая энергичное перемешивание, медленно прибавляют из капельной воронки 5,5 г (4 мл) концентрированной HNO_3

(плотность $1,4\text{ г/см}^3$). Эффективным перемешиванием добиваются, чтобы образующееся нитро соединение не выпадало в осадок, а оставалось во взвешенном состоянии. По окончании прибавления азотной кислоты реакционную смесь нагревают в течение 1 ч на кипящей водяной бане и при той же температуре интенсивно перемешивая, добавляем из капельной воронки еще 1 г (0,75 мл) концентрированной HNO_3 и продолжают нагревание и перемешивание в течение 30 мин. Затем вносят в реакционную колбу 40 мл воды, заменяют обратный холодильник на нисходящий и отгоняют нагреванием на сетке смесь воды и непрореагировавшего 1,4-бензодиоксана (около 20 мл дистиллята). После охлаждения полученный 6-нитро-1,4-бензодиоксан отфильтровывают, промывают на фильтре водой и высушивают на воздухе. Выход около 8 г (90% от теоретического); т. пл. $119\text{—}120\text{ }^\circ\text{C}$.

6-амино-1,4-бензодиоксан 3.

В трехгорлую круглодонную колбу емкостью 500 мл, снабженную обратным холодильником и мешалкой, вносят 16,3 г 6-нитро-1,4-бензодиоксана 100 мл этилового спирта и 12,5 мл 85%-ного гидразингидрата.

Нагревают смесь до кипения на электроплитке с закрытой спиралью и при постоянном перемешивании постепенно прибавляют через третье горло 16 г скелетного никелевого катализатора. Для контроля за ходом восстановления каждый раз перед внесением новой порции катализатора из реакционной колбы отбирают пробы и ставят хроматограммы на тонком слое окиси алюминия (система-хлороформ). 6-Нитро-1,4-бензодиоксан остается на старте, в то время как образовавшийся амин перемещается ($R_f = 0,6$). Обычно после добавления 14 г катализатора хроматограмма показывает отсутствие исходного нитро соединения в реакционной смеси. После этого продолжают кипячение еще 1 ч, охлаждают до комнатной температуры и отфильтровывают катализатор. Спирт отгоняют в вакууме водоструйного насоса и остаток перегоняют в токе азота (рис. 5 в Приложении I), собирая фракцию с т. кип. 158—159°C при 9 мм рт. ст. Выход около 5,5 г (6% от теоретического); густое бесцветное масло, довольно быстро темнеющее на воздухе; N_D^{20} 1,6000.

N-Бензо-1,4-диоксан-6-илмочевина 4. В круглодонную колбу емк. 50 мл снабженной обратным холодильником загружали 563 мг (3 ммол) гидрохлорида 6-аминобензо-1,4-диоксана, 540 мг (9 ммол) мочевины и 10 мл соляной кислоты и медленно кипятили в течение 2 часа. После завершения реакции, реакционную смесь охлаждали и отфильтровали выпавший осадок, промыли водой и перекристаллизовывали из этанола. Выход продукта 419 мг (72%), т. пл. 120-121 °C. Найдено, %: C-55.28, 52.34; H-5.01, 4.94; N- 14.15, 14.21; $C_9H_{10}N_2O_3$; вычислено, %: C-55.67; H-5.16; N-14.43.

ИК спектры, λ , cm^{-1} : 820, 870 (аром); 1050 (-O-); 1465 (CH_2); 1650, 1660 ($CO-NH$).

ПМР, δ , м.д.: 4.36 (4H, CH_2); 6.40 (2H, NH_2); 6.45, 6.54, 6.51 (3H, CH).

N,N¹-Бис(Бензо-1,4-диоксан-6-ил)мочевина 5. В круглодонную колбу емк. 50 мл снабженной обратным холодильником загружали гидрохлорида 375 мг (2 ммол) 6-аминобензо-1,4-диоксана, 60 мг (1 ммол) мочевины и 5 мл соляной кислоты, медленно кипятили в течение 4 часа. После завершения реакции, реакционную смесь

охлаждали и отфильтровали выпавший осадок, промыли водой и перекристаллизовывали из этанола. Выход продукта 190 мг (58%), с.т. 241-242 °С. Найдено, %: С-62.01, 62.11; Н-4.63,4.71; N- 8.51,8.42; $C_{17}H_{16}N_2O_5$; вычислено, % : С-62.20; Н-4.71; N-8.31.

ИК спектры, λ , cm^{-1} : 825, 880 (аром); 1050 (-O-); 1460 (CH_2); 1660,1650 (CO_NH).

ПМР, δ , м.д.: 4.36 (4H, CH_2); 9.40 (2H, NH); 6.45, 6.54, 6.51 (3H, CH).

N-Бензо-1,4-диоксан-6-ил-N¹-фенилмочевина 6. В круглодонную колбу емк. 50 мл снабженной обратным холодильником загружали 388 мг (2 ммол) N-бензо-1,4-диоксан-6-илмочевина, 257.5 мг (2 ммол) гидрохлорида анилина ва 10 мл диоксана и 1 мл соляной кислоты, медленно кипятили в течение 3 часа. После завершения реакции, реакционную смесь охлаждали и отфильтровали выпавший осадок, промыли водой, спиртом и перекристаллизовывали из этанола. Выход продукта 356 мг (66%), с.т. 181-182 °С. Найдено, %: С-66.82.. 66.51; Н-4.93,5.01; N- 10.31,10.42; $C_{15}H_{14}N_2O_3$; вычислено, % : С-66.67; Н-5.18, N-10.37.

ИК спектры, λ , cm^{-1} : 820, 870, 910, 930 (аром); 1060 (-O-); 1465 (CH_2); 1650,1660 (CO_NH).

ПМР, δ , м.д.: 4.30 (4H, CH_2); 6.45, 6.50, 6.55, 7.07,7.14 (8H, CH); 6.90 (2H, NH).

N-Бензо-1,4-диоксан-6-ил-N²-(2-метокси)фенилмочевина 7.

Синтезировали аналогично по 7, Выход продукта 73.7 %, т.пл. 153-154 °С. Найдено, %: С-62.36, 62.45; Н-5.38, 5.44; N-9.81, 9.92; $C_{15}H_{16}N_2O_4$; вычислено, % : С-62.50; Н-5.56; N-9.72.

ИК спектры, λ , cm^{-1} : 820, 870, 920,940 (аром); 1050 (-O-); 1455 (CH_2); 1660,1660 (CO - NH).

ПМР, δ , м.д.: 4.40 (4H, CH_2); 6.45, 6.50, 6.55 (7H, CH); 7.10 (2H, NH).

N-Бензо-1,4-диоксан-6-ил-N²-(4-метокси)фенилмочевина 8. Синтезировали аналогично по 7, Выход продукта 83.2 %, т.пл. 163-165 °С. Найдено, %: С-62.46, 62.65; Н-5.48, 5.34; N-9.71, 9.82; $C_{15}H_{16}N_2O_4$; вычислено, % : С-62.50; Н-5.56; N-9.72.

6-Аминобензо-1,4-диоксан 3. Синтезирован нитрованием и восстановлением из бензо-1,4-диоксана т.кип 170-173°C/15мм рт.ст. лит. 158-159°C/9мм рт.ст. [6]

Общая методика получения ароматических сульфохлоридов: В колбу емкостью 100 мл загружают 0.2 моль ароматического соединения и растворяют в 50 мл безводного хлороформа, к смеси по каплям прибавляют 0.4 моль хлорсульфоновой кислоты при хорошем перемешивании и охлаждении до -5-10°C. Перемешивают при этой температуре до начала сильного выделения хлористого водорода. Затем, нагревают до комнатной температуры и перемешивают до окончания выделения хлористого водорода. После окончания выделения хлористого водорода, перемешивают еще 0.5 ч., затем реакцию смесь выливают на измельченный лед. Выпавший сульфохлорид отфильтровывают, промывают холодной водой, раствором соды и снова водой, сушат и кристаллизуют.

Получены следующие сульфохлориды:

- а) 4-метоксибензолсульфохлорид, 65 %, т. пл. 41-42°C, лит 42-43°C [10].
- б) 3,4-диметилбензолсульфохлорид, 70 %, т. пл. 50-51°C, лит 51-52°C [11].
- в) 3,4-диметоксибензолсульфохлорид, 75 %, т. пл. 68-69°C. [12].
- г) 3,4-этилендиоксибензолсульфохлорид, 65 %, т. пл. 66-67°C. [13].

Общая методика синтеза сульфонамидов 14-18: В колбу емкостью 100 мл помещают 1.9 г (0.01 М) гидрохлорида аминокбензо-1,4-диоксана, 10 мл диоксана и при перемешивании по каплям добавляют 1 г или 1.2 мл (0.01 М) триэтиламина, выпавший осадок отфильтровывают. К фильтрату при охлаждении в ледяной бане по каплям добавляют 0.02 моль ароматического сульфохлорида в 10 мл диоксане, затем, при перемешивании, по каплям добавляют 1.5 г или 1.7 мл (0.015 М) триэтиламина. Смесь перемешивают при комнатной температуре 2 ч. При температуре 50-80°C 3-6 ч. Затем смесь выливают 50 мл ледяной воды, отфильтровывают выпавший осадок, промывают холодной водой, сушат и перекристаллизовывают из водного раствора этанола (1:1).

6-(N-фенилсульфонил)аминобензо1,4-диоксан 14. Выход 55 %, т.пл.136-137°C, $R_f=0.28$ (бензол).

Найдено, % : C 57.69, 57.56; H 4.33, 4.27; N 4.68, 4.71; S 10.76, 10.82; $C_{14}H_{13}NO_4S$; вычислено, C 57.73; H 4.47; N 4.81; S 11.00.

ИК спектры, γ , cm^{-1} : 730, 765, 900 cm^{-1} (аром); 1130, 1320 cm^{-1} (SO_2); 1160, 1170 cm^{-1} ($NHSO_2$); 1340 cm^{-1} ($NHSO_2$); 1440 cm^{-1} (CH_2).

ПМР, δ , м.д.: 4.26 (4 H, CH_2); 7.25-7.50 (7 H, CH); 9.05 (H, NH).

6-(N-п-метилфенилсульфонил)аминобензо1,4-диоксан 15. Выход 83 %, т.пл.147-148°C, $R_f=0.37$ (бензол).

Найдено, % : C 58.89, 58.76; H 4.83, 4.77; N 4.48, 4.41; S 10.36, 10.42; $C_{15}H_{15}NO_4S$; вычислено, C 59.02; H 4.92; N 4.59; S 10.49.

ИК спектры, γ , cm^{-1} : 740, 755, 910 (аром); 1140, 1330 cm^{-1} (SO_2); 1165 cm^{-1} ($NHSO_2$); 1345 cm^{-1} ($NHSO_2$); 1440 cm^{-1} (CH_2).

ПМР, δ , м.д.: 2.30 (3 H, CH_3); 4.26 (4 H, CH_2); 7.25-7.50 (7 H, CH); 9.05 (H, NH).

6-(N-3¹,4¹-диметилфенилсульфонил)аминобензо1,4-диоксан 16. Выход 72 %, т.пл.156-157°C, $R_f=0.43$ (бензол).

Найдено, % : C 59.98, 60.21; H 5.24, 5.17; N 4.29, 4.41; S 10.06, 9.89; $C_{16}H_{17}NO_4S$; вычислено, C 60.19; H 5.33; N 4.39; S 10.03.

ИК спектры, γ , cm^{-1} : 730, 760, 920 (аром); 1145, 1320 cm^{-1} (SO_2); 1160 cm^{-1} ($NHSO_2$); 1340 cm^{-1} ($NHSO_2$); 1440 cm^{-1} (CH_2).

ПМР, δ , м.д.: 2.20 (6 H, CH_3); 4.26 (4 H, CH_2); 7.25-7.50 (6 H, CH); 9.05 (H, NH).

6-(N-п-ацетиламинофенилсульфонил)аминобензо1,4-диоксан 17. Выход 78 %, т.пл.125-126°C, $R_f=0.25$ (бензол).

Найдено, % : C 54.97, 55.02; H 4.36, 4.44; N 8.12, 7.89; S 9.03, 8.99; $C_{16}H_{16}N_2O_5S$; вычислено, C 55.17; H 4.60; N 8.05; S 9.20.

ИК спектры, γ , cm^{-1} : 720, 770, 930 (аром); 1140, 1325 cm^{-1} (SO_2); 1155 cm^{-1} ($NHSO_2$); 1345 cm^{-1} ($NHSO_2$); 1440 cm^{-1} (CH_2).

ПМР, δ , м.д.: 2.20 (6 H, CH₃); 4.26 (4 H, CH₂); 7.25-7.50 (7 H, CH); 9.10 (2 H, NH).

N-Бензо-1,4-диоксан-6-илмочевина 5. In круглодонную колбу емк. 50 мл, supplied by a return refrigerator, loaded 563 мг (3 ммол) гидрохлорида 6-аминобензо-1,4-диоксана, 540 мг (9 ммол) мочевины and 10 мл of a hydrochloric acid and slowly кипятили during 2 ч. After end of reaction, a reactionary mix cooled and отфильтровывали the dropped out deposit, washed out by water and перекристаллизовывали from этанола. An output(exit) of a product 419 мг (72 %), т. пл. 120-121°C. Is found, %: from 55.28, 55.34; H 5.01,4.94; N 14.15,14.21; C₉H₁₀N₂O₃; is calculated, %: from 55.67; H 5.16; N 14.43.

ИК spectra, см-1: 820, 870 (аром); 1050 (-O-); 1465 (CH₂); 1650,1660 (CO_NH).

ПМР, м.д.: 4.36 (4H, CH₂); 6.40 (2H, NH₂); 6.45, 6.54, 6.51 (3H, CH).

N, NI-бис (Бензо-1,4-диоксан-6-ил) мочевины 6. In круглодонную колбу емк. 50 мл, supplied by a return refrigerator, loaded 375 мг (2 ммол) гидрохлорида 6-аминобензо-1,4-диоксана, 60 мг (1 ммол) мочевины and 5 мл of a hydrochloric acid, slowly кипятили during 4 ч. After end of reaction, a reactionary mix cooled and отфильтровывали the dropped out deposit, washed out by water and перекристаллизовывали from этанола. An output(exit) of a product 190 мг (58 %), т.л. 241-242°C. Is found, %: from 62.01, 62.11; H 4.63,4.71; N 8.51,8.42; C₁₇H₁₆N₂O₅; is calculated, %: from 62.20; H 4.71; N 8.31.

ИК spectra, см-1: 825, 880 (аром); 1050 (-O-); 1460 (CH₂); 1660,1650 (CO_NH).

ПМР, м.д.: 4.36 (4H, CH₂); 6.40 (2H, NH₂); 6.45, 6.54, 6.51 (3H, CH).

N-Бензо-1, 4-диоксан-6-ил-NI-фенилмочевина 7. In круглодонную колбу емк. 50 мл, supplied by a return refrigerator, loaded 388 мг (2 ммол) N-бензо-1,4-диоксан-6-илмочевина, 257.5 мг (2 ммол) гидрохлорида of aniline and in 10 мл диоксана and 1 мл of a hydrochloric acid, slowly кипятили during 3 ч.

After end of reaction, a reactionary mix cooled and отфильтровывали the dropped out deposit, washed out by water, spirit and перекристаллизовывали from этанола. An output(exit) of a product 356 мг (66 %), т.пл. 181-182°C. Is found, %: from 66.82.. 66.51; H 4.93,5.01; N 10.31,10.42; C₁₅H₁₄N₂O₃; is calculated, %: from 66.67; H 5.18, N 10.37.

ИК spectra,?, см-1: 820, 870, 910, 930 (аром); 1060 (-O-); 1465 (CH₂); 1650,1660 (CO_NH).

ПМР,?, м.д.: 4.30 (4H, CH₂); 6.45, 6.50, 6.55, 7.07,7.14 (8H, CH); 6.90 (2H, NH).

N-Бензо-1,4-диоксан-6-ил-N' - (2-метокси) фенилмочевина 8. Synthesized similarly on 7. An output(exit) of a product 73.7 %, т.пл. 153-154 оС. Is found, %: from 62.36, 62.45; H 5.38, 5.44; N 9.81, 9.92; C₁₅H₁₆N₂O₄; is calculated, %: from 62.50; H 5.56; N 9.72.

ИК spectra,?, см-1: 820, 870, 920,940 (аром); 1050 (-O-); 1455 (CH₂); 1660,1660 (CO - NH).

ПМР,?, м.д.: 4.40 (4H, CH₂); 6.45, 6.50, 6.55 (7H, CH); 7.10 (2H, NH).

N-Бензо-1,4-диоксан-6-ил-N' - (4-метокси) фенилмочевина 9. Synthesized similarly on 7, Output(exit) of a product 83.2 %, т.пл. 163-165 оС. Is found, %: from 62.46, 62.65; H 5.48, 5.34; N 9.71, 9.82; C₁₅H₁₆N₂O₄; is calculated, %: from 62.50; H 5.56; N 9.72.

Синтез 6,7-dihydro-[1,4]dioxino[2',3':4,5]benzo[1,2-d]thiazol-2-amine 2-аминотиазолбензо-1,4-диоксана 19.

В 100-миллилитровой конической колбе, магнитной мешалкой с обратным холодильником и капельной воронкой, приготавливаем раствор 4,6г(0,03м) 6-аминобензо-1,4-диоксан в 30мл хлорбензола. К раствору в течение 5мин прибавляем 1,3мл серной кислоты и добавляем 6г (KSCN) роданистого калия, нагреваем смесь на масляной бане в течение 3часа при 100°C. После охлаждения до 25°C прибавляли 2,4мл (0,03м) хлористого сульфурита, следя затем, чтобы температура не поднялся выше 50°C. Смесь поддерживаем в этой температуре 2часа до переокрашенные хлористого водорода, после чего

осадок отфильтруем и растворяем 30мл горячей воды. Раствор отфильтруем от небольшой количество твердой примеси и подщелачиваем 25% аммиаком до слабо щелочном среде, выпавший осадок отфильтруем и промываем воды. Осадок растворяем 10мл горячий спиртом к раствору прибавляем 0,5г активированного угля и разбавляем 15мл горячей воды. Смесь охлаждаем и выпадавшего осадок отфильтруем и сушим до постоянного веса. Выход 2-аминотиозолбензо-1,4-диоксана 3,2г (51% от теоритического). Тем. плавление 143-144°C. Rf = 0,58.(бензол)

Синтез N-(6,7-dihydro-[1,4]dioxino[2',3':4,5]benzo[1,2-d]thiazol-2-yl)-4-methylbenzenesulfonamide 20.

В 50-миллилитровой конической колбе, магнитной мешалкой с обратным холодильником, готовим раствор 1,04г (0,005м) 6,7-dihydro-[1,4]dioxino[2',3':4,5]benzo[1,2-d]thiazol-2-amine в 10мл 1,4-диоксана. К раствору прибавляем 0,86г (0,005м) толуолсульфохлорид и добавляем 0,5мл триэтламин, смесь перемешиваем час в 5°C. После этого нагреваем в течение 3 часа при 70°C. После охлаждения до 25°C отгоняем растворитель. Потом перекристаллизуем спиртом. Выход 1,54г(85% от теоритического), Tп = 147-148°C. Rf = 0,53в бензоле.

Синтез N-(6,7-dihydro-[1,4]dioxino[2',3':4,5]benzo[1,2-d]thiazol-2-yl)acetamide 21.

В 50-миллилитровой конической колбе, магнитной мешалкой с обратным холодильником, готовим раствор 1,04г (0,005м) 6,7-dihydro-[1,4]dioxino[2',3':4,5]benzo[1,2-d]thiazol-2-amine в 10мл 1,4-диоксана. К раствору прибавляем 0,51г (0,005м) уксусной ангидрид и смесь перемешиваем час в 5°C. После этого нагреваем в течение 3 часа при 70°C. После охлаждения до 25°C отгоняем растворитель. Потом перекристаллизуем спиртом. Выход 1,15г(92% от теоритического), Tп = 137-138°C. Rf = 0,55в бензоле.

6-(N,N-Диметиламинометил-1,4-бензодиоксана 22. В коническую колбу емк. 50 мл снабженной магнитной мешалкой загружали 2,72 г или 2,7

мл (0,02 моль) бензо-1,4-диоксан и 15 мл 1,4-диоксан. Охлаждая водяной бани добавляли 0,66 г (0,022 моль) параформа. К смеси, по каплям добавляем 3,9 г или 4 мл (0,03 моль) 33%- раствор диметиламина. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течении 1 час и при 50 – 60⁰ С в течении 2 часа. Потом нейтрализовали и экстрагировали 3 раза по 20 мл эфиром исушили безводным CaCl₂. Перегоняли эфир в водяной бани и остаток перегоняли в вакууме при температуре 74-78⁰ С 04 мм.рт.ст. Выход продукта 2.73 г (70,5 %). Найдено, %: С 68.18, 68.21; Н 7.51, 7.47; N 7.12; C₁₅H₁₅NO₂ найден %: С 68.39; Н 7.77; N 7.25.

Общая методика синтез аминометилирование 22-25. В коническую колбу емк. 50 мл загружаем на магнитной мешалке 1,36 г или 1,4 мл (0,01 моль) бензо-1,4-диоксан и 10 мл 1,4-диоксан. Охлаждая в водяной бани добавляем 0,4 г (0,013 моль) параформа. К смеси по каплям добавляем 1 мл (0,01 моль) анилина. Смесь перемешивают в комнатной температуре в течении 1 час и при (50 – 60⁰ С) в течении 2 часа. Потом перегоняем 1,4-диоксан и в вакууме перегоняем температура кипения 100-104⁰ С 35 мм/р.

N,N-диэтиламинометилбензо-1,4диоксан 22. В коническую колбу емк. 50 мл снабженной магнитной мешалкой загружали 2,72 г или 2,7 мл (0,02 моль) бензо-1,4-диоксан и 15 мл 1,4-диоксан. Охлаждая водяной бани добавляли 0,66 г (0,022 моль) параформа. К смеси, по каплям добавляем 3,9 г или 4 мл (0,03 моль) 33%- раствор диметиламина. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течении 1 час и при 50 – 60⁰ С в течении 2 часа. Потом нейтрализовали и экстрагировали 3 раза по 20 мл эфиром исушили безводным CaCl₂. Перегоняли эфир в водяной бани и остаток перегоняли в вакууме при температуре 135-140⁰С 40мм/р.ст. Выход 81%, R_f=0,80 (бензол).

Найдено, %: С 70.38, 70.35; Н 8.74, 8.71; N 6.14, 6.11; C₁₃H₁₉NO₂ вычислено, С 70.59; Н 8.60; N 6.33.

Морфалинометилбензо-1,4диоксан 23. В коническую колбу емк. 50 мл снабженной магнитной мешалкой загружали 2,72 г или 2,7 мл (0,02 моль)

бензо-1,4-диоксан и 15 мл 1,4-диоксан. Охлаждая водяной бани добавляли 0,66 г (0,022 моль) параформа. К смеси, по каплям добавляем 3,9 г или 4 мл (0,03 моль) 33%- раствор диметиламина. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течении 1 час и при 50 – 60⁰ С в течении 2 часа. Потом нейтрализовали и экстрагировали 3 раза по 20 мл эфиром исушили безводным CaCl₂. Перегоняли эфир в водяной бани и остаток перегоняли в вакууме при температуре 193-195⁰С. Выход 75%, T_{кип.} R_f=0,73 (бензол).

Найдено, %: С 66.11, 66.08; Н 7.34, 7.31; N 6.19, 6.16; C₁₃H₁₇NO₃ вычислено, С 66.38; Н 7.23; N 5.96.

Пиперидинометилбензо-1,4диоксан 24. В коническую колбу емк. 50 мл снабженной магнитной мешалкой загружали 2,72 г или 2,7 мл (0,02 моль) бензо-1,4-диоксан и 15 мл 1,4-диоксан. Охлаждая водяной бани добавляли 0,66 г (0,022 моль) параформа. К смеси, по каплям добавляем 3,9 г или 4 мл (0,03 моль) 33%- раствор диметиламина. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течении 1 час и при 50 – 60⁰С в течении 2 часа. Потом нейтрализовали и экстрагировали 3 раза по 20 мл эфиром исушили безводным CaCl₂. Перегоняли эфир в водяной бани и остаток перегоняли в вакууме при температуре 74-78⁰ С 04 мм.рт.ст. Выход продукта 2.73 г (70,5 %). Выход 85.5%, T_{кип.} 206-208⁰С, R_f=0,62 (бензол).

Найдено, %: С 71.83, 71.81; Н 8.29, 8.26; N 5.78, 5.75; C₁₄H₁₉NO₂ вычислено, С 72.10; Н 8.15; N 6.01.

N-фениламинометилбензо-1,4диоксан 25. В коническую колбу емк. 50 мл снабженной магнитной мешалкой загружали 2,72 г или 2,7 мл (0,02 моль) бензо-1,4-диоксан и 15 мл 1,4-диоксан. Охлаждая водяной бани добавляли 0,66 г (0,022 моль) параформа. К смеси, по каплям добавляем 3,9 г или 4 мл (0,03 моль) 33%- раствор диметиламина. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течении 1 час и при 50 – 60⁰ С в течении 2 часа. Потом нейтрализовали и экстрагировали 3 раза по 20 мл эфиром исушили безводным CaCl₂. Перегоняли эфир в водяной бани и остаток

перегоняли в вакууме при температуре 100-104⁰С 35мм/р.ст. Выход продукта 91.3%, R_f=0,67 (бензол).

Найдено,%: С 74.24, 74.21; Н 6.79, 6.76; N 5.56, 5.53; C₁₅ H₁₇NO₂ вычислено, С 74.07; Н 8.16; N 5.76.

Синтез диметиламинометилбензо-1,4-диоксана 26.

В коническую колбу емк. 50 мл загружаем на магнитной мешалке 2,72 г или 2,7 мл (0,02 моль) бензо-1,4-диоксан и 15 мл 1,4-диоксан. Охлаждая водяной бани, добавляли 0,66 г (0,022 моль) параформа. К смеси, по каплям добавляем 3,9 г или 4 мл (0,03 моль) 33%- раствор диметиламин. Смесь перемешивают в комнатной температуре в течении 1 час и при (50 – 60⁰ С) в течении 2 часа. Потом нейтрализуем и экстракция 3 раза по 20 мл эфиром. Сушить CaCl₂.

Перегоняем эфир в водяной бани и перегоняем в вакууме температуре кипения 74-78⁰ С 04 мм/р.ст.

Синтез N-фениламинометилбензо-1,4-диоксана 27.

В коническую колбу емк. 50 мл загружаем на магнитной мешалке 1,36 г или 1,4 мл (0,01 моль) бензо-1,4-диоксан и 10 мл 1,4-диоксан. Охлаждая в водяной бани, добавляем 0,4 г (0,013 моль) параформа. К смеси по каплям добавляем 1 мл (0,01 моль) анилина. Смесь перемешивают в комнатной температуре в течении 1 час и при (50 – 60⁰ С) в течении 2 часа. Потом перегоняем 1,4-диоксан и в вакууме перегоняем температура кипения 100-104⁰ С 35 мм/р.ст.

6-тиометилбензил-1,4-бензодиоксан 28. В круглодонную колбу емк. 50 мл снабженной обратным холодильником водяной бани на магнитной мешалке загружали 2,0г или 2,2мл (0.2 мол) 1,4-бензо-диоксана, 0.6г параформ и 2,0г (0,016мол) бензил меркаптана, при перемешивание комнатной температуре добавляем 0,1г (0,0025мол) едкого натрия в 1-2мл воде. Полученный раствор переносят в делительную воронку и экстрагируют три раза по 20 мл эфиром. Экстракт высушивают над прокаленным MgSO₄, отгоняют эфир и остаток перегоняют в вакууме. Выход около 1.6 г (73% от теоретического); т. кип.

210°C(54-57°C при 1 мм рт. ст.

6-(1'-гидрокси)пропилбензо-1,4-диоксан 29. Синтезировали аналогично применением 0.81 г или 1 мл (0.015 моль) пропионового альдегида в 5 мл диоксане. Выход карбинола **2** 1.62 г (78 %), т.кип. 75-78/20 мм.рт.ст., $d = 0.608$, $n_D^{20} = 1.3600$, $R_f = 0.58$ (бензол). Найдено, %: С 69.34,69.11; Н 7.56, 4.74; $C_{12}H_{16}O_3$; вычислено, %; С 74.23; Н 8.25.

30. 1.60 г (77 %), т.кип. 81-83/20 мм.рт.ст., $d = 0.903$, $n_D^{20} = 1.5750$, $R_f = 0.54$ (бензол). Найдено, %: С 69.34,69.11; Н 7.56, 4.74; $C_{12}H_{16}O_3$; вычислено, %; С 74.23; Н 8.25.

31. Выход 1.19 г (37 %), т. пл. 189-190° С, $R_f = 0.65$ (бензол). Найдено, %: С 55.82, 55.95; Н 4.08, 3.89; $C_{15}H_{13}BrO_3$; вычислено, %; С 56.07; Н 4.05.

ИК спектры веществ снимали на приборе UR-20 в таблетках с KBr тонком слое в концентрации 1:200 мг, на приборе «Perkin-Elmer Spectrum-65» (в интервале 400-4000 см⁻¹).

Синтез оксиметилирования 32.

В коническую колбу емк. 50 мл загружаем на магнитной мешалке 2 мл (0,012 моль) бензо-1,4-диоксан и 10 мл 1,4-диоксан. Охлаждая в водяной бани добавляем 2 мл (0,018 моль) бензальдегида . Потом добавляем 1 мл триэтиламин и смесь перемешиваем 2 часа в комнатной температуре и при (50 – 60° С) в течении 3 часа. Потом перегоняем 1,4-диоксан и в вакууме перегоняем температура кипения 75-80° С 17 мм/р.ст.

Приборы и реактивы. 1,4-бензодиоксан получен по [8], остальные реактивы использовали перекристаллизацией или перегонкой товарных продуктов. ТМХ проводили на пластинке Silufol проявлением парами йода, Температуры плавления измерены на приборе Voetus, неточные. ИК - спектры сняли на приборе Bruker в тонком слое или на таблетке KBr.

6-(1'-гидрокси-1'-метил)этил-1,4-бензодиоксан 33. В колбу емкостью 50 мл помещали 1.36 г (0.01 М)1,4-бензодиоксан, 10 мл 1,4-диоксан и при перемешивании по каплям добавляли 0.58 г или 0.7 мл (0.01 М) ацетона и

при хорошем перемешивании и охлаждении до -5 с постепенным повышением до $+10^{\circ}\text{C}$, 1-2 капли триэтиламина. После добавления триэтиламина, нагревали до $70-80^{\circ}\text{C}$ температуры и при этой температуре перемешивали на магнитной мешалке 8 ч. Ход реакции контролировали тонкослойной хроматографией. После окончания реакции отгоняли растворитель, остаток перегоняли вакууме. Выход соединения **3** составляет 58%, $T_{\text{кип.}}$ $71-73^{\circ}\text{C}$ 20 мм/рт.ст., D^{20} -0.944 г/см³, n_D^{20} -1.4624 , R_f -0.65 (бензол).

6-(1-Гидроксиэтил)-1,4-бензодиоксан (34). В коническую колбу емкостью 100 мл снабженной обратным холодильником, на магнитной мешалке загружали 1.36 г (0.01 М) 1,4-бензодиоксана и 0.5 мл триэтиламина и 20 мл диоксана при температуре 15°C . При перемешивании по каплям добавили 0.5 г (0.012 М) свежеперегнанного ацетальдегида в течение 5 ч. После добавления альдегида еще перемешивали при температуре 15°C в течение 4 часа. затем выливали в 50 мл холодную воду.

Найдено, %: С 66.57, 66.48; Н 6.47, 6.52; $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_3$ вычислено С 66.67; Н 6.67.

6-(1-Гидроксипропил)-1,4-бензодиоксан (35). В коническую колбу емкостью 100 мл снабженной обратным холодильником, на магнитной мешалке загружали 1.36 г (0.01 М) 1,4-бензодиоксана и 0.5 мл триэтиламина и 20 мл диоксана при температуре 20°C . При перемешивании по каплям добавили 0.5 г (0.012 М) свежеперегнанного пропионового альдегида в течение 5 ч. После добавления альдегида еще перемешивали при температуре 40°C в течение 4 часа. затем выливали в 50 мл холодную воду.

Найдено, %: С 67.27, 67.18; Н 8.07, 8.12; $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_3$ вычислено С 67.35; Н 8.16.

6-(1-Гидроксипропил)-1,4-бензодиоксан (35). В коническую колбу емкостью 100 мл снабженной обратным холодильником, на магнитной мешалке загружали 1.36 г (0.01 М) 1,4-бензодиоксана и 0.5 мл триэтиламина и 20 мл диоксана при температуре 15°C . При перемешивании по каплям

добавили 0.5 г (0.012 М) свежеперегнанного масляного альдегида в течение 5 ч. После добавление альдегид ешо перемешивали при температуре 15 °С в течение 4 часа. затем выливали в 50 мл холодную воду.

Найдено, %: С 68.47, 68.38; Н 8.45, 8.52; $C_{12}H_{18}O_3$ вычислено С 68.57; Н 8.57.

6-(1-Гидрокси-1-фенил)метил-1,4-бензодиоксан (36). В коническую колбу емкостью 100 мл снабженной обратным холодильником, на магнитной мешалке загружали 1.36 г (0.01 М) 1,4-бензодиоксана и 0.5 мл триэтиламина и 20 мл диоксана при температуре 15 °С. При перемешивание по каплям добавили 0.5 г (0.012 М) свежеперегнанного бензальдегида в течение 5 ч. После добавление альдегид ешо перемешивали при температуре 60 °С в течение 4 часа. затем выливали в 50 мл холодную воду.

Найдено, %: С 74.24, 74.18; Н 5.65, 5.72; $C_{15}H_{14}O_3$ вычислено С 74.38; Н 5.78.

Методы исследований:

Штаммы микроорганизмов, использованные в работе культивировались в течение 18-24 часов на МПА (мясо-пептонный агар) с добавлением 0.1% глюкозы. Из суточных культур исследуемых штаммов готовили суспензии (инокулюмы) с использованием мутности Mc Farland 10 ME, доводя конечную концентрацию микроорганизмов до $2 \cdot 10^6$ КОЕ/мл. Рассеивали газомом по поверхности соответствующих питательных сред в чашках Петри: *Staphylococcus aureus* - на стафилоагаре, *Escherichia coli* - на среде Эндо, *Pseudomonas aeruginosa* и *Klebsiella pneumoniae* - на простом агаре. Стекловатные диски, предварительно пропитанные спиртовым и водными растворами 6-(п-метилфенилсульфонил)амино-1,4-бензодиоксан и 6-морфолино-1,4-бензодиоксан препарата высушивали при комнатной температуре в течение 5-10 часов. Затем диски накладывали на поверхность питательной среды с соответствующим штаммом микроорганизма и инкубировали при $t=37^\circ C$ в течение 18-24 часов. После инкубирования были получены следующие результаты: По отношению к *Staphylococcus aureus.*,

Pseudomonas aeruginosa., *Klebsiella pneumoniae* и *Candida. Albicans* данный препарат характеризовался высокой бактериацидной активностью тогда как по отношению к представителю энтеробактерий *Escherichia coli* лишь бактериостатическим действием . Следует отметить, что во всех случаях антибактериальными и противогрибковыми свойствами характеризовались водные растворы 6-морфолино-1,4-бензодиоксан препарата и в отношении госпитальных и стандартных штаммов микроорганизмов тогда как спиртовой раствор 6-(п-метилфенилсульфонил)амино-1,4-бензодиоксан не обладал этими свойствами.

На основе сделанного диссертации предлагаются следующие выводы:

1. Разработан общий подход к синтезу 6-замещенных 1,4-бензодиоксанов, посредством взаимодействия электрофильных и нуклеофильных реагентов.
2. Разработаны и предложены эффективные способы синтеза мочевинопроизводных 1,4-бензодиоксана с участием азотосодержащих электрофилов.
3. Разработан и предложен способ получения конденсированного 1,4-бензодиоксана: 2-амино-5,6-этилендиоксибензтиазола.
4. Показано, что при взаимодействии 1,4-бензодиоксана и его аминотиазолсодержащего аналога с ангидридами карбоновых кислот и хлорангидридами ароматических сульфокислот реакция протекает по экзоциклическому атому азота с образованием ацил- и сульфопроизводных.
5. Исследована и показана граница применения реакции Манниха амин-, окси-, тио- и сульфонилметилирования 1,4-бензодиоксанов.
6. Установлено, что образование сульфамидов 1,4-бензодиоксана и реакция Манниха протекает с участием щелочных катализаторов, тогда как реакции с мочевинопроизводными и гетероциклизации, возможны с кислотными катализаторами.
7. Разработаны условия синтеза 6-диазо-1,4-бензодиоксана и реакции его азосочитаний с гидроксилсодержащими реагентами.

Л и т е р а т у р а

1. Даукшас В.К. «1,4-бензодиоксан» ХГС. 1975, № 9, с. 1155-1171.
2. Ahmed, B. Chemistry and pharmacology of benzodioxanes/ B. Ahmed, S. Khan // Organic Chem. An. Indian J.- 2008, 4, 65-72.
3. Pilkington L. Synthesis and biology of 1,4-benzodioxane lignan natural products / L. Pilkington, and D. Barker// Nat. Prod. Rep.- 2015, **32**, 1369-1388.
4. Achari B. Chowdhury – Perspectives on 1,4-benzodioxins, benzoxazines and their 2,3-dihydro derivatives / B. Achari, S. Mandal, P. Dutta // Synlett. 2004, №14, p. 2449-2467. Eng. Библ. 77. Обзор.
5. Агрономов А.Е. 1,4-бензодиоксан Лабораторные работы в органическом практикуме / А.Е. Агрономов, Ю. С. Шабаров - М.: Химия, 1974, с. 63.
6. Люшин М. М. Синтез бензо-1,4-диоксана в присутствии межфазных катализаторов / М.М. Люшин, П.Я. Бакус, Х. Будшева // ХГС 1983, № 8, 1040-1041.
7. Katritzky A.R. 1,4-Benzodioxins—I : Preparation of 1,4-benzodioxin and its 2-methyl and 2-phenyl derivatives / A. R. Katritzky, M. J. Sewell, R. D. Topsom, A. M. Monro, G.W. Potter // Tetrahedron., 1966, **22**, 931-939.
8. Erickson E. The Addition of Diphenylketene to o-Benzoquinone / E. Erickson, J. L. Dechary, J. M. Dechary, // J. Amer. Chem. Soc., 1952, 74, 2644-2646.
9. Liang L. Катализируемый железом стереоселективный синтез Z-2-илиден-1,4-бензодиоксанов в присутствии CsCO₃ / L. Liang, Q. Fang, X. Xu, Y. Li // Chin. J. Org. Chem. 2012, v. 32, № 2, p. 409-412. РЖХ: 13.02-19Ж.34
10. Liu Y. Copper-catalyzed tandem process: an efficient approach to 2-substituted – 1,4-benzodioxanes / Y. Liu, W. Bao // Org. and Biomol. Chem. 2010. V. 8 № 126 p. 2700-2703. 11.04-19Ж.373
11. Bhadra S. Alumina-Supported Cu(II), A Versatile and Recyclable Catalyst for Regioselective Ring Opening of Aziridines and Epoxides and Subsequent Cyclization to Functionalized 1,4-Benzoxazines and 1,4-Benzodioxanes / S.

- Bhadra, Adak e, S. Samanta, I. Maidul, M. Mukherjee, B. Ranu // J. Org. Chem. 2010. V. 75, № 24, p. 8533-8541. PЖХ: 12.03-19Ж.683.
12. Gu W. Stereoselective Synthesis of (2R, 3R) and (2S, 3S) 2-(4-hydroxyphenyl)-3-hydroxymethyl-1,4-benzodioxan-6-carbaldehyde / W. Gu, X. Chen, X. Jing, X. Pan // J. Chem. Res. Synop. 2000, № 8, p. 397-399. 01.09-19Ж31.
13. Kuboki A. Reversal of the regioselectivity in a cycloaddition of o-quinones by varying the position of alkoxy substituents / A. Kuboki, T. Yamamoto, M. Taira, T. Arishige, R. Konishi, M. Hamabata, M. Shirahama, T. Hiramatsu, K. Kuyama, S. Ohira // Tetrahedron Lett. 2008, v. 49, № 16, p. 2558-2561. Eng. 10.06-19Ж.160.
14. Heertjes P.M. Derivatives of benzo-1 : 4-dioxan. Part I. Some halogenated benzo-1 : 4-dioxans and amino- and nitro-derivatives there of / P. M. Heertjes, A. A. Knape, H. Talsma, P. Andries, J. Chem. Soc. // J. Chem. Soc., 1954, № 1, 18-22.
15. Агрономов А.Е. 6-Нитробензодиоксан, Лабораторные работы в органическом практикуме / А.Е. Агрономов, Ю.С. Шабаров - М.: Химия, 1974, 151.
16. Раджабов Н. Реакции нитрования бензо-1,4-диоксана / Н. Раджабов, Г.А. Ташбаев // Материалы научно-практической конференции студентов посвященной XX-летию Конституции Республики Таджикистан, Душанбе, «Амонуллох-2010», 2014, с. 5-7.
17. Зыков Д.А. Получение 6,7-этилендиоксикумаринов и их нитро- и аминопроизводных / Д. А. Зыков, З. Д. Кирсанов, В. А. Загорский // ХГС, 1970 № 7, 876-878.
18. Мочалов С.С. Замещение 7-циклопропил 1,4-бензодиоксаны в реакции diazotetraoxidом / С.С. Мочалов, Р.А. Газзаева В.Н. Атанов, А. Н. Федотов, Н.С. Зефиоров // ХГС, 1999, **35**, № 3, 324-329.

19. Мочалов С.С. О поведении 6-циклопропил- и 6-бром-7-циклопропил-1,4-бензодиоксанов в условиях реакций электрофильного замещения / С.С. Мочалов, В.Н. Атанов, Н.С. Зефилов // ХГС, 1998 **34**, № 5, 618-620.
20. Федоров Б.С. Галогенирование непредельных соединений ароматическими диазосоединениями. XLIV. Реакции акрилонитрила с галогенидами бензо-1,4-диоксан-6-илдiazония / Б. С. Федоров, Л. Г. Прибыткова, М. И. Канищев, А. В. Домбровский // ЖОрХ 1973, 9, № 7, 1488-1490.
21. Агрономов А.Е. 6,7-Бис(хлорметил)бензодиоксан, Лабораторные работы в органическом практикуме / А.Е. Агрономов, Ю.С. Шабаров // М.: Химия, 1974, 178.
22. Агрономов А.Е. 6-Ацетилбензодиоксан, Лабораторные работы в органическом практикуме, / А.Е. Агрономов, Ю.С. Шабаров // М.: Химия, 1974, 165.
23. Лapidус А.Л. Синтез метилового эфира 3-(2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-6-ил)-3-оксопропиновой кислоты / А.Л. Лapidус, О.И. Елисеев, Т.Н. Бондаренко, // Остапенко Синтезы органических соединений. 3. М.: МАКС прес. 2008. с. 155-157.
24. Бердикулов А. Х. Алкилирование бензодиоксана -1,4 / А. Х. Бердикулов, К. Н. Ахмедов // Химия природн.соед. – 1999, спец. Вып. С. 88-91.
25. Ахмедов К. Н. Сульфонилирование бензодиоксана-1,4 / К. Н. Ахмедов, А. Х. Бердикулов // Химия природн.соед. – 1999, спец. Вып. С. 86-88.
26. Smith W. Formulation of aromatic compounds with hexamethylenetetramine and trifluoroacetic acid / W. Smith // J. Org. Chem. 1972. V. 37, № 24, P. 3972-3973.
27. Даукшас В.К. Кетоны ряда бензодиоксана V. 6-Этил-7-(ω-диалкиламиноацетил) бензодиоксаны-1,4 и их циклических аналоги / В. К. Даукшас, Ластаускне // ЖОрх 1967, т. 3, № 5, с. 921-927.
28. Koo J. New Classes of Active Central Nervous System Depressing and Stimulating Agents / J. Koo // J.Org. Chem., 1961, **26**, № 2, 635-636.

29. Вартанян С.О. Синтез диамидов на основе 1,4-бензодиоксан-2-илалкил- и изохроман-1-илметиламинов / С.О. Вартанян, А. Б. Саргсян, Э. А. Маркарян, А.С. Цатинян, О.С. Норавян С.А. Арутюнян, Э.А. Ширинян // Хим. ж. Армении. 2011. Т. 64, № 3, с. 381-387.
30. Агрономов А.Е. 6-Аминобензодиоксан-1,4, Лабораторные работы в органическом практикуме / А.Е. Агрономов, Ю.С. Шабаров // М.: Химия, 1974, 189.
31. Фр. пат. 1343644 (1963) / Werner L. H. S. A., 1964, **60**, 9286.
32. Чунаев А.О. Синтез 6,7-диамино—1,4-бензодиоксана и некоторых азотсодержащих гетероциклов на его основе / Чунаев А.О., Осянин В.А. // Современные проблемы теоретической и экспериментальной химии. Тезисы докладов 5 Всероссийской конференции молодых ученых, Самара, 22-24 июня, 2005. Саратов: Науч. кн. 2005, с. 46.
33. Даукшас В.К. Синтез 7-алкил-6-(β-алкиламиноэтокси)-1,4-бензодиоксанов / В.К. Даукшас, И.А. Дембинскене, Я. Б.Виткунайте // ЖОрХ - 1969, т. 5, № 3, с. 481-484.
34. Даукшас В.К. Новые местные анестетики 6-аллил(или пропил)-5-(β-алкиламиноэтокси)-бензодиоксаны-1,4 и некоторые их структурные аналоги / В.К. Даукшас, Б.А. Пуоджюнайте, Л.Э. Маужолите, К.И. Сакалаускайте // ЖОрХ, 1967, 3, 173.
35. Даукшас В. К. Синтез β-фенил- β –алкиламиноэтокси бензодиоксанов-1,4 и их бензольных аналогов / В. К. Даукшас, Л. А. Пикунайте, И. А. Дембинеке, А. В. Шармавичюте // 1967, т. 3, № 10, с.1878-1883.
36. Пат. ФРГ, 1118218 (1962) / Schmidt G.; РЖХ, 1963, 21Н166П.
37. Англ. пат. 1094982 1,4-бензодиоксаны (1964) Green P.N.; РЖХ, 1969, 3Н391П.
38. Пат. США 2725386 (1955) / Bovet D., Marini-Bettolo G.; С.А., 1956, 50, 13100.
39. Пат. Англии 1038336 Производные 1,4-бензодиоксана (1968) / Howe R.;РЖХ, 1968, Н448П.

40. Пат. США, 3149108 (1964); / Коо J., Leonard F., СА, 1964, **61**, 13320.
41. Авакян А.С. Синтез N-1,4-бензодиоксанилалкил и изохроманилметиламинов 2-N'-замещенных аминопропионовых кислот / А.С. Авакян, С.О. Вартамян, А.Б. Саргсян, Э.А. Маркарян, Т.О. Аспарян, О.С. Норавян, А. С. Цатингян // Хим. ж. Армении. 2013. т. 66, № 3, с. 479-486.
42. Пат. Англии 1038332 (1964)/ Chodnekar M. S., Crowther A. F., Howe R.; РЖХ, 1968, 1Н446П.
43. Пат. Англии 1038336 Получение 1,4-бензодиоксанилалкиламиноэтанола (1968) / Howe R.;РЖХ, 1968, 1Н449Н.
44. Авакян А.С. Синтез и исследование N-(1,4-бензодиоксан-2ил)алкиламидов гетерилуксусных и пропионовых кислот / А.С. Авакян, С.О. Вартамян, А.Б. Саргсян, Т.О. Аспарян, О.С. Норавян, А. С. Цатингян, Э. А. Ширинян, Э.А. Маркарян // Хим. ж. Армении. 2010. Т. **63**, № 3, с. 372-378.
45. Авакян А.С. Синтезы некоторых гидразидо гидразинов и N,N'-диацилгидразинов 1,4-диоксанового ряда / А.С. Авакян, С.О. Вартамян, Э.А. Маркарян // Хим. ж. Армении 2004, т. 57. №3, с. 80-84.
46. Czako Z. Synthesis and glycogen phosphorylase inhibitor activity of functionalized 1,4-benzodioxanes / Z. Czako, T. Docsa, P. Gergely, L. Juhasz, S. Antus // Phamazie. 2010. V.65, № 4, p. 235-238.
47. Лавров М.И. Синтез и модуляторная активность по отношению к АМРА-рецепторам производных бензодиоксанкарбоновой и пиперониловой кислоты / М.И. Лавров, В.Л. Лаптева, В.В. Григорьев, В.А. Палюлин С.О. Бачурин, Н.С. Зефилов // Хим.-фармац. ж. 2012. Т. 46, № 2, с. 27-30.
48. Авакян А.С. Исследования по синтезу бигетероциклов на основе 1,4-бензодиоксана / А.С. Авакян, С.О. Вартамян, А.Б. Саргсян, Э.А. Маркарян // Хим. ж. Армении 2006, т. 59. № 4, с. 130-136.
49. Вартамян С.О. Синтез и антигиптоксические свойства новых производных аминотиадизолилбензодиоксана / С.О. Вартамян, А.С. Авакян,

А.Б. Сарксян, М.О. Керобян, Т.Г. Арутюнян, Т.Г. Гукасян // 2017, **53**, № 12, 1869-1871.

50. Мочалов С.С. Циклопропилзамещенные 4Н-3,1-бензоксазины ряда 1,4-бензодиоксана и 1,2-диметоксибензола / С.С. Мочалов, М.И. Хасанов // 18 Менделеевский съезд по общей и прикладной химии, Москва 23-28 сент., 2007, М.:Граница. 2007, 203.

51. Хасанов М.И. Замещенные 4Н-3,1-бензоксазины на основе 1,4-бензодиоксана и 1,2-диметоксибензола. Материалы Международной конференция студентов и аспирантов по фундаментальным наукам / Хасанов М.И // «Ломоносов -2005», Москва, 12-15 апр., 2005. Секц. Химия. Т. 1. М.: Изд-во МГУ, 2005, 188.

52. Арчegov Б.П. 7-Ациламино-6 –аллил-1,4-бензодиоксаны в синтезе 4Н-3,1-бензоксазинов, Материалы Международной конференция студентов и аспирантов по фундаментальным наукам / Б.П. Арчegov // «Ломоносов - 2005», Москва, 12-15 апр., 2005. Секц. Химия. Т. 1. М.: Изд-во МГУ, 2005, 136.

53. Huang X. Preparation of silybin 23-esters and evaluation of their inhibitory ability against LPO and DNA protective properties / X. Huang, J.X. Gong, W. Xiong, L. X. Yany, F. Wang, Q.F. Tao, Y. H. Wu, X.K. Li, J. Stackigt, Y. Zhao, J. Qu // Chin. Chem. Lett. 2009. V. **20**, 1030. РЖХ: 10.23-10E.230 .

54. Мочалов С.С. Хлороводородная кислота как эффективный катализатор межмолекулярной конденсации спиртов простой и высокопродуктивный путь синтеза несимметричных эфиров из бензиловых спиртов и алканолов / С.С. Мочалов, А. Н. Федоров, Е. В. Трофимов, Н. С. Зефилов // ЖОрХ, 2015, **21**, № 9, 1241-1255.

55. Даукшас В.К. VIII Синтез и восстановление в аминокислоты 6-(β-фенил-α-аминоацетил)- и 6-(α-фенил-β-аминопропионил)бензодиоксанов-1,4 / В.К. Даукшас, Г.А. Мильвидене, В.А. Забелайте // ХГС, 1967, № 5, 795-799.

56. Мочалов С.С. Синтез симметричных простых эфиров α-алкил-, α-арилалкилбензиловых спиртов и бензгидролов при помощи

- межмолекулярной дегидратации, катализируемый HCl / С.С. Мочалов, А.Н. Федоров, Е.В. Трофимов, Н.С. Зефирова // ЖОрХ, 2017, **53**, № 10, 1487-1492.
57. Valoti E. Synthesis of homochiral 5- and 8-substituted 2-(((2-(2,6-dimethoxyphenoxy)ethyl)amino)-methyl)-1,4-dioxanes and electrophoretic determination of their enantiomeric excess / E. Valoti, M. Pallavicini, L. Villa, D. Pezzetta // J. Org. Chem, 2001. **66**, 1018-1025.
58. Reactions of 1,3-dihydrobenzo[c]-thiophene 2,2-dioxides with electrophilic agents / G.A. Tashbaev // Russian Chemical Bulletin Inter. Ed., 2005, **54**, 437-440.
59. Ташбаев Г.А. Реакции 1,3-дигидробензо[с]-тиофен-2,2-диоксидов с электрофильными реагентами / Г.А. Ташбаев // Известия РАН сер. химическая, 2005, № 2, 428-432.
60. Ташбаев Г. А. Синтез 5,6-этилендиокси-1,3-дигидробензо[с]тиофена и использование его 2,2-диоксида в реакции Дильса-Альдера / Г.А. Ташбаев, И.М. Насыров, С.С. Джалолов // Докл. АН Тадж ССР, 1982, **25**, 732.
61. Ташбаев Г. А. 1,3-Дигидробензо[с]тиофен-2,2-диоксиды в синтезе производных тетралина / Г.А. Ташбаев, Х.М. Насриддинов // Узбекский хим. журн., 2002, № 1, 85.
62. Газзаева Р.А. 4Н-3,1-бензоксазинов из о-аминоацетилбензолов / Р.А. Газзаева, М.И. Хасанов, С.С. Мочалов, Н.С. Зефирова // ХГС, 2007, № 6, 941-954.
63. Хасанов М.И. Опосредованный гидролиз бензонитрила инициируемый NaBH₄ / М.И. Хасанов, С.С. Мочалов – ХГС, 2008, № 2, 293-301
64. Мочалов С.С. 3-Гидоксифталимидины из 2-цианобензофенонов / С.С. Мочалов, М. И. Хасанов // ХГС, 2008, № 2, 294-296.
65. Мочалов С.С. 2Н-индазолы из 2-аминобензофенонов / С.С. Мочалов, М.И. Хасанов, А.И. Федотов, Е.В. Трофимова // ХГС, 2008, № 2, 296-298.
66. Мочалов С.С. О новом пути синтеза хинолонов-2 / С.С. Мочалов, М. И. Хасанов // ХГС, 2008, № 2, 788-789.
67. Мочалов С.С. О синтезе хинолин-2-онов внутримолекулярной конденсацией Кневенагеля и tandemной гетероциклизацией Михаэля-

Кневенагеля / С.С. Мочалов, М.И. Хасанов, А.Н. Федотов, Н.С. Зефирова // ХГС, 2011, № 9, 1345-1363.

68. Мочалов С.С. Синтез хинолин-2-онов из *орто*-винилкарбониламино-замещенных ацилбесозолов тандемом реакций Михаэля и Кнёвенагеля / С.С. Мочалов, А.Н. Федоров, Е.В. Трофимова, Н.С. Зефирова // ХГС, 2013, № 10, 1583-1598.

69. Khan S.A. Synthesis and antihepatotoxic activity of some new Chalcones containing 1,4-dioxane ring system / S.A. Khan, B. Ahmed, T. Alam // Pak. J. Pharm Sci., 2006. V. 19, № 4, p. 290-294.

70. Merlini L. A Biogenetically Eatterned Fynthesis of / L. Merlini and A. Zanarotti // Eusiderin, SE Tetrahedron Lett., 1975, 16, 3621–36

71. Пат США 7368567 (2008) Арилсульфонилбензодиоксаны, -бензоксазины и -бензотиазины в качестве антагонистов 5-НТ6 рецепторов. / Roche P., Alto L.L.C. Berger J., Zhao S. // Н.РЖХ, 2009.16-190.61П.

72. Пат. России 2372344 (2009) Арилсульфонилбензодиоксаны, применяемые для модуляции 5-НТ6 рецептора, 5-НТ_{2A} рецептора или и того, и другого / , Ф. Хоффманн-ля Рош АГ, Бергер Джейкоб, Жао Шу Хай // РЖХ, 2011.02-190.105П

73. Abou-Charbia M. Synthesis and biological evaluation of benzodioxanylpiperazine derivatives as potent serotonin 5-НТ_{1A} antagonists: the discjvery of lecozotan / M. Abou-Charbia Kelly, M.T. Andree, B.Harrison, D. Ho, G.Hornby, D.Huryn, L.Potestio, S. Rosenzweig-Lipso, J.Schmid, D.Smith, S.Sukoff , G. Zhang, L.Schechter // J. Med. Chem. 2005. V. 48, № 10, p. 3467-3470. Библ.31. англ.

74. Пат США 7153849 (2006)– Антидепрессантные арилпиперазиновые производные гетероцикл-приконденсированных бензодиоксанов / Wieth E., Deborah A., Zhou D., Stack G. P., Venkatesan a. M., Failli A., Croce C. // РЖХ, 2007.22-190.90П

75. Czifrak K. Synthesis and glycogen phosphorylase inhibitory activity of N-(β-d-glucopyranosyl)amides possessing 1,4-benzodioxane moiety / K. Czifrak, L.

Somsak, T. Docsa, P. Gergely, S. Antys // *Bioorg. and Med. Chem.* 2009. V. 17, № 18, p. 6738-6741. РЖХ 2011.05-19О.262.

76. Заявка: 2004102587 (2006) / Мочалов С.С., Гаджиева П.И., Зефиоров Н.С., Воронина Т. А., Неробкова Л. Н., Гудашева Т. А. // 6-(4' Хлорбензоил)-7-(n-4"-нитробензоил)амино-1,4-бензодиоксан и его аналоги, обладающие противосудорожной активностью.

77. Fumagalli L. 6-Methoxy-7-benzofuranoxy and 6-methoxy-7-indolyloxy analogues of 2-[2-(2,6-dimethoxyphenoxy)ethyl]aminomethyl-1,4-benzodioxane (WB4101): 1 discovery of a potent and selective α_{1D} -adrenoceptor antagonist / L. Fumagalli, M. Pallavicini, R. Budriesi, C. Bolchi, M. Canovi, A. Chiarini, G. Chiodini, M. Gobbi, P. Laurino, M. Micucci, V. Straniero, E. Valoti // *J. Med. Chem.* 2013. V. 56, № 16, p. 6402-6412.

78. Yamauchi S. Synthesis and Insecticidal Activity of Sesquiterpene Analogs with 2-Alkyl-6-methoxy-3-(3,4-methylenedioxyphenyl)-1,4-benzodioxanyl Group / S. Yamauchi, E. Taniguchi // *Biosci. Biotech. Biochem.* 1992 56(1), 1751-1759.

79. Li J. Синтез и биологическая активность 1-(1,4-бензодиоксан-2-илкарбонил)-4-арилокси-алкил-пиперазина как антагонистов α_1 -адренорецептора / J. Li, L. Xia, T. Wang // *Chin. J. Med. Chem.* 2006. V. 16, № 6, p. 336-341. РЖХ 2008.23-19Ж.317.

80. Пат США 7335666 (2008)– Азагетероциклилметильные производных бензодиоксанов [в качестве] антидепрессантов / Wyeth Z. D., Stack G. P. // РЖХ 2009.01-19О.71П.

81. Experimental and computational thermochemistry of 1,4-benzodioxan and its 2-R-derivatives / M. Matos, R. Agostinha, C. Sausa, V. Morais // *J. Chem. Thermodyn.* 2008, v. 40, № 10, p. 1485-1489. РЖХ 2009.14-19Б3.32.

82. Matos M. Experimental and computational thermochemistry of 1,4-benzodioxan and its 2-R-derivatives / M. Matos, R. Agostinha, C. Sausa, V. Morais // *J. Phys. Chem.*, 2008, v. 112, № 34, p. 7961-7968. РЖХ 10.04-19Б3.30.

83. Заявка 1640372 ЕПВ МПК (2006) Производные бензодиоксан-сульфокислот и применение их как электроноакцепторных материалов, /Yoshimoto T., Yamada T. // РЖХ 2007.22-19Н.288П.
84. Klingsberg E. Pyridine and its derivatives – N. Y.: Academ Press, 1060, 320 p.
85. Sundberg R. G, Chemistry of Indols - – N. Y.: Academ Press, 1070, 264 p.
86. Пожарский А. Ф., Гарновский А. Д., Симонов А. М. – Успехи химии, 1966, т. 66, с. 261-278.
87. Habibullah Khalilullah «Discovery of Novel 1,4-Benzodioxane Containing Thiazolidinone Derivatives as Potential Antihepatotoxic Agent» / Habibullah Khalilullah, Shamsir Khan, Mohamed Jawed Ahsan and Bahar Ahmed // Bull. Korean Chem.Soc. 2012. Vol. 33, No. 2 575.
88. Wonhwa Lee, HeeSeung Lee, Mi-Ae Kim, Joonhyeok Choi, Kyung-Min Kim, Jae Sam Hwang, MinKyun Na and Jong-Sup Bae. «Evaluation of novel factor Xa inhibitors from *Oxya chinensis sinuosa* with anti-platelet aggregation activity» Scientific Reports., Published online 11 August 2017.
89. Мономеры для поликонденсации – М.: Мир, 1976, 632 с.
90. Общая органическая химия – М.: 1992, т. 3, с. 196.
91. Ташбаев Г. А. Синтезы новых производных мочевины / Г.А. Ташбаев, М.З. Турдалиев, А.Р. Жулиев // Материалы международной конференции “Перспективы применения инновационных техно-логий и усовершенствования технического образования в высших учебных заведениях стран СНГ”, Душанбе, 2011, ч.2, с.132-135.
92. Ташбаев Г.А. Производные мочевины на основе 6-аминобензо-1,4-диоксана / Г.А. Ташбаев, М.З. Турдалиев, М.Д. Исобаев // Известия АН РТ отд. физ-мат. хим. геол. и техн. Наук, 2011, № 3, с.91-96.
93. Ташбаев Г. А. Синтезы новых производных мочевины на основе 6-аминобензо-1,4-диоксана / Г.А. Ташбаев, О. Тухтасунов, М.З. Турдалиев // Журнал научных публикаций аспирантов и докторантов.2012.-№3.-с.107-109.

94. Мелентьева Г. А. Фармацевтическая химия – М.: Медицина, 1976, т. 1, 294 с.
95. Мельников Н. Н., Новожилов К. В., Белан С. Р., Пылова Т. Н. Справочник по пестицидам – М.: Химия, 1985, 352 с.
96. Hassel K. A. The Chemistry of Pesticides - Hong Kong, Macmilan Press, 1982, p. 372.
97. Hawking F., Lawrence J. S. The Sulfonamides - London, Academic Press, 1950, 234 p.
98. Общая органическая химия – М.: 1993, т. 5, с. 529-530..
99. Ташбаев Г.А. Сульфонамиды бензо-1,4-диоксана / Г.А. Ташбаев, М.З. Турдиалиев, О. Тухтасунов, М.Д. Исобаев // Известия АН РТ отд. физ.-мат. хим. геол. и техн. Наук, 2011, № 4, с.86-89.
100. Ташбаев Г. А. Синтезы сульфонамидов бензо-1,4-диоксана / Г.А. Ташбаев, О. Тухтасунов, М.З. Турдиалиев // Журнал научных публикаций аспирантов и докторантов.2012.-№4.-с.82-84.
101. Ташбаев Г. А. Синтезы бензо-1,4-диоксан-6-илсульфонамиды / Г.А. Ташбаев, О. Тухтасунов, М.З. Турдиалиев // Материалы республиканской конференции, Курган-тюбе, 2011, с. 136-138.
102. Ташбаев Г. А. Азосоединений бензо-1,4-диоксана / Г.А. Ташбаев, М.З. Турдиалиев // Перспективы использования природных соединений в сельском хозяйстве Реасп. Научн.-практ. конф (қишлоқ хўжалигида табиий бирикмалардан фойдаланиш исдиқболлари) Респ. конф. Гулистон. (Узбекистон), 2013, с.68.
103. Турдиалиев М.З. Синтез 2-амино-5,6-этилендиоксибензтиазола / Г.А. Ташбаев, М.З. Турдиалиев // XX Молодежная школа-конференция по органической химии 18-21 сентября, Казань, РФ, 2017., 210.
104. Ташбаев Г. А. Синтез N-(6,7-гидрокси-1,4-бензо-диоксанотиазол-2-ил)ацетамида / Г.А. Ташбаев, М.З. Турдиалиев // XIV Нумановские чтения, Душанбе, 2017, 22-23.

105. Ташбаев Г. А. Исследование реакции бензо-1,4-диоксана вторичными аминами в присутствии формальдегида / Г.А. Ташбаев, М.З. Турдиалиев // Сборник статей и тезисов республиканской научно-практической конференции “Роль молодежи в развитии отечественной науки” 22 мая 2015г. Душанбе Дониш 2015, 161-162.
106. Ташбаев Г. А. Алкиламины бензо-1,4-диоксана / Г.А. Ташбаев, М.З. Турдиалиев // VIII Международная научно-практическая конференция, Теория и практика современной науки, Москва : Изд-во «Спецкнига», 2012. – с. 149-150.
107. Tashbaev G. A. 307. Heteromethylation of benzo-1,4-dioxane / G. A. Tashbaev, M.Z. Turdialiev, O. Tukhtasunov // European Science and Technology, Munich, Germany, 2012, 80-82
108. Ташбаев Г.А. Реакции бензо-1,4-диоксана с карбонильными соединениями / Г.А. Ташбаев, М.З. Турдиалиев, // IV Всероссийская конференция по органической химии, Москва, 2015, 251-252.
109. Ташбаев Г.А. Синтезы б(N,N-диалкил)амино-метилбензо-1,4диоксан / Г.А. Ташбаев, М.З. Турдиалиев, О.Тухтасунов // Известия АН, Р. Таджикистан Ф.М.Х,Г.и Т наук, 2014,№ 2, с. 42-45.
110. Ташбаев Г. А. Оксиметилирование бензо-1,4-диоксана / Г.А. Ташбаев, М.З. Турдиалиев, А.В. Амонова // Сб. респ. конф. ”Проблемы аналитического контроля объектов окружающей среды и технических материалов”, Душанбе, 2013, с.61.
111. Ташбаев Г. А. Синтезы третичных спиртов бензо-1,4-диогксана / Г.А. Ташбаев, Т. Х. Абдуллаев, М.З. Турдиалиев, А.В. Амонова // Материалы VI-я международная конференция “Физико-химическое основы получения и исследования комплекса свойств полупроводниковых композиционных и диэлектрических материалов” Р.Таджикистан, Куляб, 2013, 25-27 декабр, с.9.
112. Реакции 1,4-бензодиоксана с кетонами / Г.А. Ташбаев, М.З. Турдиалиев, П. Низомов, Э. Махмудов // XX Молодежная школа-конференция по органической химии 18-21 сентября, Казань, РФ, 2017., 211.

113. Ташбаев Г. А. Исследование реакции 1,4-бензодиоксана с меркаптаном в присутствии формальдегида / Г.А. Ташбаев, М.З. Турдиалиев, И.Б. Исмоилов // Перспективы использования материалов устойчивых к коррозии в промышленности Республики Таджикистан. Материалы международной научно-практической конференции, Душанбе, 2018, 215.
114. Оксиметилирование бензо-1,4-диоксана / Г.А. Ташбаев, М.З. Турдиалиев, Т. Х. Абдуллаев, А.В. Амонова // Доклады АН Р.Таджикистан 2013, т.56, №10, 703-705.
115. Дронов В. И., Нигматуллина Р.Ф., Никитин Ю. Е. – ЖорХ 1977, т. 13, с.1604.
116. Grillot G. F., Felton H. R., Grarret B. R., Geenberg H., Green B., Clemeti R., Moskowitiz M. – J. Amer. Chem. Soc. 1954, v. 76, p. 3969.
117. Ташбаев Г. А., Насыров И. М. - Известия АН Тадж ССР отд. Физ.-мат., хим. и геол. Наук 1986, № 4, с. 119.
118. Ташбаев Г. А. Исследование реакции 1,4-бензодиоксана с меркаптаном в присутствии формальдегида / Г.А. Ташбаев, О.З. Тухтасунов И.Б. Исмоилов // Перспективы использования материалов устойчивых к коррозии в промышленности Республики Таджикистан. Материалы международной научно-практической конференции, Душанбе, 2018, 215.
119. Ташбаев Г.А. Оксиметилирование 1,4-бензодиоксан с кетонами / Ташбаев Г.А., Турдиалиев М.З. // Материалы 66-ой годичной научно-практической конференции ТГМУ им. Абуали ибни Сино с международным участием, в рамках которой проходят Симпозиум детских хирургов «Хирургия пороков развития у детей» и Веп-симпозиум по нормальной физиологии, посвященные «Году развития туризма и народных ремесел» Душанбе 23 ноября 2018, с. 258-260.