

XXXV. γ -ԼԱԿՏՈՆՆԵՐԻ ՄԻՆԹԵԶԸ ԴԻԱՑԵՏՈՆԱՑԻՆ ՍԳԻՐՏԻ ԵՎ ՏԵՂԱԿԱԿԱԾ ԶԻԱՆՔԱՑԱՆԱԶՔՎԻ ԷՍԹԵՐՆԵՐԻ ԿՈՆԿԵՆՍԱՑՈՒՄՈՎ

Ա. Ա. ԱՎԵՏԻՍՅԱՆ, Ա. Ա. ՂԱԶՐԱՄԱՆՅԱՆ, Ռ. Հ. ՆԱԶԱՐՅԱՆ և Գ. Ս. ՄԵԼԻՔՅԱՆ

Մշակված է ֆունկցիոնալ տեղակալված լակտոնների սինթեզի մեթոդ տեղակալված ցիանքացախաթթվի էսթերների և դիացետոնային սպիրտի կոնդենսացումով: Ուսումնասիրված են ստացված լակտոնների մի քանի փոխարկումները:

INVESTIGATIONS IN THE FIELD OF SATURATED LACTONES

XXXV. SYNTHESIS OF γ -LACTONES BY THE CONDENSATION OF DIACETONE ALCOHOL WITH ALKYL-SUBSTITUTED CYANOACETIC ESTERS

A. A. AVETISSIAN, A. A. KAGRAMANIAN, G. S. MELIKIAN
and R. G. NAZARIAN

A method for the synthesis of functionally-substituted δ -lactones by the interaction of substituted cyanoacetic esters with diacetone alcohol has been elaborated and some of their chemical transformations have been investigated.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Общий практикум по органической химии, под ред. А. Н. Коста, пер. с немец., Изд. «Мир», М., 1965, стр. 469.

Армянский химический журнал, т. 37, № 4, стр. 249—253 (1984 г.)

УДК 547.497.1

СИНТЕЗ И ИЗУЧЕНИЕ БИОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ЗАМЕЩЕННЫХ ТИОСЕМИКАРБАЗОНОВ И ГИДРАЗОНОТИАЗОЛИНОВ

Т. Р. ОВСЕПЯН, Э. Р. ДИЛАНЯН, Н. О. СТЕПАНЯН и Ж. М. БУНАТЯН

Институт тонкой органической химии им. А. Л. Мнджояна
АН Армянской ССР, Ереван

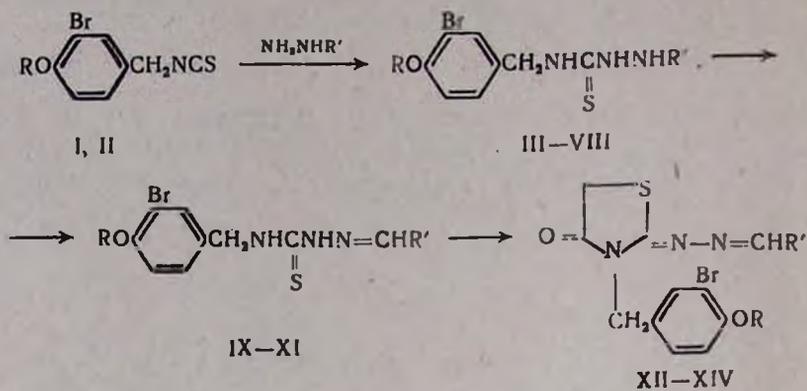
Поступило 28 IV 1983

Для испытания биологических свойств синтезирован ряд 4-(4-алкокси-3-бромбензил)тиосемикарбазидов, изучены некоторые их превращения, приводящие к замещенным тиосемикарбазонам и гидразонотиазолинам.

Табл. 1, библиограф. ссылок 4.

Ранее сообщалось о выраженной противосудорожной, гипогликемической, противовоспалительной и антибактериальной активности тиосемикарбазидов, тиосемикарбазонов и продуктов их циклизации, содержащих остаток алкоксифенилуксусной кислоты [1, 2]. В продолжение изучения связи строения соединений с их биологической активностью

определенный интерес представляло получение новых производных с 3-бромзамещенной бензильной группой. Синтезы осуществлены по схеме:



I. R = CH₃;

II. R = C₂H₅;

III. R = CH₃, R' = H;

IV. R = C₂H₅, R' = H;

V. R = CH₃, R' = C₆H₅;

VI. R = C₂H₅, R' = C₆H₅;

VII. R = CH₃, R' = $\begin{array}{c} \text{CHNH}_2 \\ \parallel \\ \text{S} \end{array}$;

VIII. R = C₂H₅, R' = $\begin{array}{c} \text{CNH}_2 \\ \parallel \\ \text{S} \end{array}$;

IX. R = CH₃, R' = $\begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_4 \\ | \\ \text{OCH}_3 \end{array}$;

X. R = C₂H₅, R' = $\begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_4 \\ | \\ \text{OCH}_3 \end{array}$;

XI. R = CH₃, R' = $\begin{array}{c} \text{OCH}_3 \\ | \\ \text{C}_6\text{H}_4 \\ | \\ \text{OH} \end{array}$;

XII. R = CH₃, R' = $\begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_4 \\ | \\ \text{OCH}_3 \end{array}$;

XIII. R = C₂H₅, R' = $\begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_4 \\ | \\ \text{OCH}_3 \end{array}$;

XIV. R = CH₃, R' = $\begin{array}{c} \text{OCH}_3 \\ | \\ \text{C}_6\text{H}_4 \\ | \\ \text{OH} \end{array}$;

Следует отметить, что известные в литературе синтезы аналогичных 4-арилзамещенных тиосемикарбазидов исходят из малодоступных первичных аминов и многостадийны [3]. В качестве исходных соединений в работе использованы замещенные бензилизотиоцианаты, полученные по ранее разработанному нами способу [4] взаимодействием соответствующих бензилхлоридов с роданистым калием. Строение изотиоцианатов I, II подтверждено последующим их превращением в производные тиосемикарбазидов III—VIII, а также характеристическим поглощением в ИК спектре NCS группы в области 2110—2165 см⁻¹ (дублет). Реакцией изотиоцианатов I, II с гидразином и фенилгидразином в спиртовой среде синтезированы 4- и 1,4-замещенные тиосемикарбазиды III—VI, идентифицированные методами ТСХ и масс-спектрометрии. В аналогичных условиях реагируют изотиоцианаты I, II и с тиосемикарбази-

дом, приводя к замещенным дитиомочевинам VII, VIII. При масс-спектрометрировании последних наблюдается частичная изомеризация молекулярного иона с последующим элиминированием сероводорода. Вместе с тем присутствие в спектрах пиков, характерных для фрагментов этих соединений, позволяет принять предполагаемые структуры.

Взаимодействием 4-(4-алкокси-3-бромбензил)тиосемикарбазидов (III, IV) с анисовым альдегидом и ванилином синтезированы хроматографически чистые тиосемикарбазоны IX—XI, идентифицированные масс-спектрометрически. Последние с монохлоруксусной кислотой в присутствии безводного ацетата натрия циклизованы в гидразонтиазолины XII—XIV. Наличие характеристических полос поглощения при 1750 ($C=O$) и 1640 cm^{-1} ($C=N$) и отсутствие поглощения NH группы в ИК спектре XII подтверждают приведенную структуру этих соединений.

Испытание антибактериальных (VI, X, XI, XIV), мутагенных (III, V, VII, IX, XII), противоопухолевых (VII, IX, XII) свойств соединений в биологических лабораториях ИТОХ АН Арм.ССР показало, что они не обладают активностью по указанным тестам.

Изучено также гипогликемическое действие соединений III—XII. Установлено, что тиосемикарбазиды III и V проявляют слабую гипогликемическую активность (13%). Наибольшую гипогликемическую активность оказывает тиосемикарбазид VI, понижающий содержание глюкозы в крови в дозе 100 мг/кг на 20%. Интересно отметить, что все эти соединения понижают содержание глюкозы в крови в дозе 100 мг/кг, а в дозе 250 мг/кг имеют даже тенденцию к повышению содержания глюкозы. Можно предположить, что испытуемые соединения в зависимости от дозы могут действовать на отдельные биологические противодействующие системы, вызывая их активацию или торможение. Тиосемикарбазид IV и дитиомочевина VIII достоверно повышают содержание глюкозы в крови в обеих применяемых дозах. Остальные соединения изученного ряда не активны.

Экспериментальная часть

ТСХ проведена на апластинках силуфол УФ-254 в системе метанол—ацетон (2:1), проявление пятен—парами йода. Температуры плавления определены на микронагревательном столике Боециус. ИК спектры сняты на приборе UR-20 в вазелиновом масле, масс-спектры—на приборе МХ-1303 с прямым вводом образца в область ионизации при энергии ионизирующих электронов 30 эВ и температуре напуока на 30—40° ниже т. пл. вещества.

4-Алкокси-3-бромбензилтиоцианаты (I, II) синтезированы по [4]. Соединение I, выход 57,6%, т. кип. 147—149°/1 мм, d_4^{20} 1,3402, n_D^{20} 1.6210, R_f 0,66. Найдено %: N 5,64; S 12,06. C_9H_8BrNOS . Вычислено %: N 5,47; S 12,42. Соединение II, выход 53,1%, т. кип. 155—158°/1 мм, d_4^{20} 1,5244. n_D^{20} 1,5600. R_f 0,64. Найдено %: N 5,27; S 11,63. $C_{10}H_{10}BrNOS$. Вычислено %: N 5,15; S 11,78.

4-(4-Аллокси-3-бромбензил)-3-тиосемикарбазиды (III, IV). К теплому раствору 0,01 моля I, II в 10 мл этанола добавляют 0,012 моля гидрата гидразина и кипятят в течение 2 ч. Выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из этанола (табл.). III, масс-спектр, m/e : 289/291 (M^+), 258/260, 214/216, 199/201.

Таблица

Замещенные тиосемикарбазиды III—VIII, тиосемикарбазоны IX—XI
и гидразинотиазолины XII—XIV

Соединение	Выход, %	Т. пл., °C	R_f	Найдено, %		Вычислено, %	
				C	S	C	S
III	76	143—145	0,65	14,76	10,85	14,48	11,05
IV	65	115—116	0,62	14,24	10,61	13,81	10,54
V	64	118—120	0,67	11,25	9,08	11,47	8,75
VI	64	132—134	0,63	11,29	8,33	11,05	8,43
VII	60	221—223	0,72	16,16	18,56	16,04	18,36
VIII	50	203—205	0,70	15,13	16,33	15,42	16,51
IX	86	178—180	0,70	10,38	8,12	10,27	7,85
X	95	144—146	0,69	10,12	7,74	9,95	7,59
XI	74	162—164	0,73	9,76	7,62	9,90	7,56
XII	89	168—170	0,66	9,02	7,12	9,37	7,15
XIII	77	138—140	0,64	9,28	6,89	9,09	6,94
XIV	75	173—175	0,72	8,71	6,83	9,05	6,91

4-(4-Аллокси-3-бромбензил)-1-фенил-3-тиосемикарбазиды (V, VI). Получены аналогично вышеописанному из 0,05 моля I, II и 0,05 моля фенилгидразина (табл.).

1-(4-Аллокси-3-бромбензил)дитиомочевины (VII, VIII). Получены аналогично из 0,05 моля I, II и 0,05 моля 3-тиосемикарбазиды (табл.). VI, масс-спектр, m/e : 348/350 (M^+), 331/333, 314/316, 289/291, 273/275, 257/259, 214/216, 199/201, 185/187.

VIII, масс-спектр, m/e : 328/330 (M^+-34), 301/303, 287/289, 228/230, 213/215, 185/187.

4-(4-Аллокси-3-бромбензил)-1-(4-метоксибензилиден)-3-тиосемикарбазиды (IX—XI). К раствору 0,05 моля III, IV в 100 мл этанола прибавляют 0,05 моля 4-метокси- или 4-гидрокси-3-метоксибензальдегида и кипятят 2 ч. Реакционную смесь концентрируют, твердую массу фильтруют и перекристаллизовывают из этанола (табл.).

IX, масс-спектр, m/e : 407/409 (M^+), 287/289, 258/260, 214/216, 199/201.

2-(4-Метоксибензилиденгидразино)-3-(4-метокси-3-бромбензил)-4-оксотиазолин (XII). Смесь 0,01 моля IX, 0,01 моля монохлоруксусной кислоты и 0,015 моля ацетата натрия в 15 мл уксусной кислоты после 6-часового кипячения вливают в ледяную воду и оставляют в холодильнике 2—3 ч. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают несколько

ко раз водой, сушат и перекристаллизовывают из этанола. Гидразоны XIII и XIV получают аналогично вышеописанному (табл.).

XII, масс-спектр, m/e : 447/449 (M^+), 331/333, 313/315, 199/201.

ՏԵՂԱԿԱԼՎԱՍԹ ԹԻՈՍԵՄԻԿԱՐԲԱԶՈՆՆԵՐԻ ԵՎ ՀԻԴՐԱԶՁԻՆԱԹԻԱԶՈՒԻՆՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶԸ ԵՎ ԿԵՆՍԱՐԱՆԱԿԱՆ ՀԱՏԿՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ՈՒՍՈՒՄՆԱՍԻՐՈՒԹՅՈՒՆԸ

Բ. Ռ. ՀՈՎՍԵՓՅԱՆ, Է. Ռ. ԴԻԼԱՆՅԱՆ, Ն. Հ. ՍՏԵՓԱՆՅԱՆ և Ժ. Մ. ԲՈՒՆԱԹՅԱՆ

Կենսաբանական հատկությունների ուսումնասիրման նպատակով սինթեզված են մի շարք 4-(4-ալկոքսի-3-բրոմբենզիլ)թիոսեմիկարբազիդներ, իրականացված են նրանց մի քանի փոխարկումները, որոնք հանգեցրել են տեղափոխված թիոսեմիկարբազոնների և հիդրազոնաթիազոլինների:

SYNTHESIS AND STUDY OF BIOLOGICAL PROPERTIES OF SUBSTITUTED THIOSEMICARBAZONES AND HYDRAZINOTHIAZOLINES

T. R. OVSEPIAN, E. R. DILANIAN, N. O. STEPANIAN and Zh. M. BUNATIAN

A number of 4-(4-alkoxy-3-bromobenzyl)thiosemicarbazides have been synthesized and their various transformations yielding substituted thiosemicarbazones and hydrazinethiazolines have been realized with the purpose of studying their biological properties.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. А. Х. Аветисян, Т. Ф. Овсепян, И. А. Джагацланиян, Н. Е. Акопян, А. Г. Акопян, Л. Г. Сапонджян, Р. В. Пароникян, Хим.-фарм. ж., 12, 40 (1978).
2. Т. Р. Овсепян, Э. Р. Диланян, Н. Е. Акопян, К. А. Чаушян, Ж. С. Мелконян, Ж. М. Бунатян, А. С. Агаронян, Г. М. Пароникян, Л. Г. Акопян, Депонирован ЦВНТИ мед. пром., Хим.-фарм. ж., вып. 1, 1983 г, рукопись № 136.
3. А. К. Dimri, S. S. Parmar, J. Het. Chem., 15, 335 (1978).
4. А. А. Ароян, Т. Р. Овсепян, П. Р. Акопян, Арм. хим. ж., 22, 493 (1969).

Армянский химический журнал, т. 37, № 4, стр. 253—257 (1984 г.)

УДК 541.69—547.89

СИНТЕЗ БЕНЗАЗЕПИНСПИРОЦИКЛОАЛКАНОВОЙ СИСТЕМЫ

IV. 1,2-ЗАМЕЩЕННЫЕ-1,2,3,4-ТЕТРАГИДРОСПИРО-5- ЦИКЛОПЕНТАН-(5Н)-2-БЕНЗАЗЕПИНЫ

Л. П. СОЛОМИНА, Л. Ш. ПИРДЖАНОВ и Э. А. МАРКАРЯН

Институт тонкой органической химии им. А. Л. Мнджояна
АН Армянской ССР, Ереван

Поступило 28 IV 1983

Конденсацией 2[1-(3,4-диметоксифенил)циклопентан]этиламина (II) и 7,8-диметокси-1,2,3,4-тетрагидро Spiro-5-циклопентан-(5H)-2-бензазепина (III) с хлорангидридами 3,4-диметоксифенилуксусной и 3,4,5-триметоксibenзойной кислот (IV) получены соот-