

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.

ՏԵՂԱԿԱԼՎԱՍ 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 հիդրազինաթիազոլինների:

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 hydrazinothiazolines 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

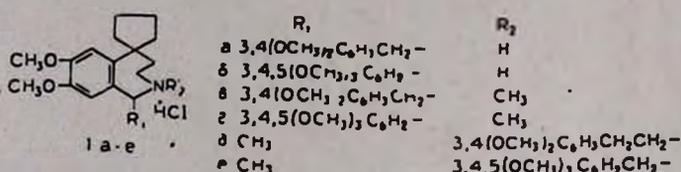
Поступило 28 IV 1983

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-

ветствующие амиды V, VI. Циклодегидратацией амидов V с дальнейшим восстановлением боргидридом натрия синтезированы 1-замещенные тетрагидроспироциклопентан-2-бензазепины (Ia, б) и их N-метильные производные Iв, г. Амиды VI восстановлены алюмогидридом лития до соответствующих 2-замещенных тетрагидроспироциклопентан-2-бензазепинов (Iд, е).

Библ. ссылок 9.

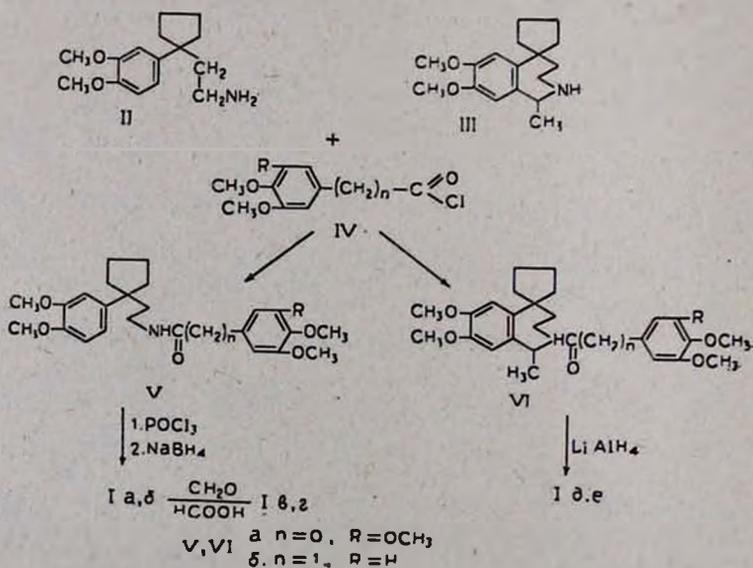
Ранее были синтезированы производные спироциклоалкализамещенных тетрагидроизохинолинов [1]. В продолжение этих исследований, учитывая высокую биологическую активность бензазепиновой системы [2, 3], нами предпринят синтез 1,2-замещенных тетрагидроспироциклопентан-2-бензазепинов (Ia-e), которые могут быть рассмотрены как гоомяналоги производных тетрагидроизохинолина. Соединения охарактеризованы в виде гидрохлоридов.



Синтез осуществлен на основе 2-[1-(3,4-диметоксифенил)циклопентан]этиламина (II) и 1-метил-7,8-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроспиро-5-циклопентан-(5H)-2-бензазепина (III), описанных нами ранее [4].

Конденсацией аминов II и III с хлорангидридами 3,4-диметоксифенилуксусной- и 3,4,5-триметоксибензойной кислот [5, 6] синтезированы амиды V, VI. Чистота амидов подтверждена хроматографически, строение—данными ИК и ПМР спектров.

В ПМР спектрах обнаружены сигналы протонов метоксильных групп в области 3,8—4,0 м. д. и ароматических протонов в области 6,6—6,9 м. д.



Циклизацией амидов V по Бишлеру-Напиральскому и дальнейшим восстановлением боргидридом натрия [7] получены гидрохлориды 1-замещенных бензазепинов Ia, б, основания которых действием смеси муравьиная кислота-формалин переведены в N-метильные производные I в, г [8]. Восстановлением же амидов VI алюмогидридом лития синтезированы соответствующие 2-замещенные бензазепины 1 д, е. Чистота гидрохлоридов Ia-е проверена хроматографически, строение подтверждено данными ИК и ПМР спектров. В ИК спектрах соединений Ia, б, д, е отсутствует полоса поглощения карбонильной группы. В ПМР спектре бензазепина Ia в области 6,4—6,8 м. д. обнаружены сигналы, соответствующие пяти ароматическим протонам, в отличие от исходного амида Vб, у которого в этой же области наблюдается наличие шести протонов. В ПМР спектрах соединений I в, г присутствует сигнал протонов метильной группы в области 2,4—2,5 м. д.

Изучение коронарорасширяющих свойств показало, что гидрохлориды аминов I а-е в дозах 0,1; 1 и 3 мг/кг вызывают уменьшение оттока крови из коронарного синуса [9]. Противосудорожными и холинолитическими свойствами вещества не обладают.

Экспериментальная часть

ИК спектры сняты на спектрофотометре NR-10 в вазелиновом масле, ПМР спектры—в дейтерированом хлороформе на спектрометре T-60 фирмы «Varian». Хроматография осуществлена на силуфоле, подвижная фаза бутанол—уксусная кислота—вода (4 : 1 : 3) для соединений I а-е, ацетон—спирт—бензол (1 : 2 : 10) для соединений V, VI; проявитель—пары йода.

Амиды V, VI. К смеси 0,01 моля амина II или III и 0,012 моля пиридина в 100 мл абс. бензола прибавляют по каплям 0,01 моля хлорангидрида IV в 50 мл абс. бензола. Смесь кипятят при перемешивании 4—6 ч, охлаждают и последовательно обрабатывают разбавленным раствором соляной кислоты (1 : 1), водой, 10% раствором карбоната натрия и снова водой, сушат сернистым натрием. Растворитель отгоняют. Амиды V—кристаллические вещества, перекристаллизовывают из смеси ацетон—эфир (2 : 1). Амиды VI—маслообразные, хроматографически чистые соединения.

Va: выход 70,0%, т. пл. 119—121°, R_f 0,57. Найдено %: С 67,40; Н 7,20; N 3,25. $C_{25}H_{33}NO_5$. Вычислено %: С 67,69; Н 7,49; N 3,15. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1660 (NC=O), 1600 (C=C аром. связь), 3375 (NH).

Vб: выход 72,3%, т. пл. 99—100°, R_f 0,50. Найдено %: С 70,10; Н 7,78; N 3,71. $C_{25}H_{33}NO_5$. Вычислено %: С 70,20; Н 7,71; N 3,25. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1635 (NC=O), 1590 (C=C аром. связь), 3240 (NH).

VIa: выход 90,0%, масло, R_f 0,56. Найдено %: С 69,36; Н 7,90; N 2,98. $C_{27}H_{35}NO_5$. Вычислено %: С 69,06; Н 7,51; N 3,00. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1635 (NC=O), 1590 (C=C аром. связь).

VIб: выход 95,0%, масло, R_f 0,68. Найдено %: С 71,10; Н 7,85; N 2,96. $C_{27}H_{35}NO_5$. Вычислено %: С 71,49; Н 7,77; N 3,08. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1630 (NC=O), 1590 (C=C аром. связь).

Гидрохлориды 1-[3,4-диметоксибензил(или 3,4,5-триметоксифенил)]-7,8-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроспиро-5-циклопентан-(5H)-2-бензазепинов (I а, б). Смесь 0,006 моля амида V в 30 мл толуола и 7 мл свежеперепнанной хлорокиси фосфора кипятят 6 ч. Растворитель отгоняют, остаток растворяют в метаноле и при 0° добавляют 1,7 г боргидрида натрия. Осаждают на ночь, отгоняют метанол, остаток обрабатывают смесью бензол-вода. Водный слой дважды экстрагируют бензолом по 20 мл и сушат серноокислым натрием. Отгоняют растворитель, остаток растворяют в абс. эфире, добавляют эфирный раствор хлористого водорода и получают гидрохлорид.

Iа: выход 56,2%, т. пл. 110—111° (спирт—эфир), R_f 0,43. Найдено %: N 2,74; Cl⁻ 7,51. C₂₅H₃₄NO₄Cl. Вычислено %: N 3,12; Cl⁻ 7,91.

Iб: выход 80,71%, т. пл. 136—137° (спирт—эфир), R_f 0,64. Найдено %: N 3,17; Cl⁻ 7,76. C₂₅H₃₄NO₅Cl. Вычислено %: N 3,01; Cl⁻ 7,64. ИК спектр основания, ν , см⁻¹: 3400 (NH).

Гидрохлориды N-метил-1[3,4-диметоксибензил(или 3,4,5-триметоксифенил)]-7,8-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроспиро-5-циклопентан(5H)-2-бензазепинов (I в, г). Смесь 2,8 г муравьиной кислоты и 2,7 г формалина нагревают до 80° и добавляют по каплям 0,01 моля основания амина Iа (или Iб), продолжая нагревание еще 4 ч. Затем добавляют 10 мл 10% раствора едкого кали, экстрагируют бензолом, бензолные экстракты промывают водой, сушат серноокислым натрием. Отгоняют растворитель, остаток растворяют в абс.эфире и, добавляя эфирный раствор хлористого водорода, получают гидрохлориды аминов I в, г.

Iв: выход 54,5%, т. пл. 130—131° (спирт—эфир), R_f 0,63. Найдено %: N 3,10; Cl⁻ 7,50. C₂₆H₃₆NO₄Cl. Вычислено %: N 3,03; Cl⁻ 7,67.

Iг: выход 70,0%, т. пл. 188—190° (спирт—эфир), R_f 0,82. Найдено %: N 2,52; Cl⁻ 7,21. C₂₆H₃₆NO₅Cl. Вычислено %: N 2,93; Cl⁻ 7,41.

Гидрохлориды 1-метил-2-[3,4-диметоксибензил(или 3,4,5-триметоксифенил)]-7,8-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроспиро-5-циклопентан-(5H)-2-бензазепинов (I д, е). К 0,02 моля алюмогидрида лития в 100 мл абс. эфира прибавляют по каплям 0,005 моля амида VI в 50 мл абс. эфира. Смесь кипятят 18—20 ч, охлаждают, разлагают 7—10 мл 5% раствора едкого натра, осадок отфильтровывают и промывают эфиром. Фильтрат промывают водой, сушат серноокислым натрием, эфир отгоняют. Остаток вновь растворяют в абс. эфире и добавлением эфирного раствора хлористого водорода получают гидрохлорид.

Iд: выход 50,0%, т. пл. 90—92° (спирт—эфир), R_f 0,50. Найдено %: N 2,75; Cl⁻ 7,00. C₂₇H₃₈NO₄Cl. Вычислено %: N 2,94; Cl⁻ 7,44.

Iе: выход 42,3%, т. пл. 92—95° (спирт—эфир), R_f 0,46. Найдено %: N 3,17; Cl⁻ 6,92. C₂₇H₃₈NO₅Cl. Вычислено %: N 2,84; Cl⁻ 7,20.

IV. 1,2-ՏԵՂԱԿԱԿԱԾ 1,2,3,4-ՏԵՅՐԱԷԻՐՈՍՊԻՐՈ-5-ՑԻԿԼՈՊԵՆՏԱՆ-(5H)-2-ԲՆԵԶԱԶԵՊԻՆՆԵՐ

1. Պ. ՍՈԼՈՄԻՆԱ, Լ. Շ. ՊԻՐՋԱՆՈՎ և Է. Ա. ՄԱՐԿԱՐՅԱՆ

2-[1-3,4-դիմեթօքսիֆենիլ]ցիկլոպենտան] էթիլամինի կամ 1-մեթիլ-7,8-դիմեթօքսի-1,2,3,4-տետրահիդրոսպիրո-5-ցիկլոպենտան-(5H)-2-բենզազեպինի փոխազդմամբ 3,4-դիմեթօքսիֆենիլ քացախաթթվի և 3,4,5-տրիմեթօքսիբենզոական թթվի ըլորանհիդրիդների հետ ստացված են ամիդներ: Ցիկլիզացիայից և վերականգնումից հետո ստացված են 1- և 2-տեղակալված տետրահիդրոսպիրոցիկլոպենտան-2-աղեպիններ:

SYNTHESIS OF BFNZAZEPINESPIROCYCLOALKANES

IV. 1,2-SUBSTITUTED-1,2,3,4-TETRAHYDROSPIRO-5-CYCLOPENTANE-(5H)-2-BENZAZEPINES

L. P. SOLOMINA, L. Sh. PIRJANOV and E. A. MARKARIAN

The corresponding amides have been prepared by the condensation of 2-[1-(3,4-dimethoxyphenyl)cyclopentane]ethylamine and 7,8-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydrospiro-5-cyclopentane-(5H)-2-benzazepine with 3,4-dimethoxyphenylacetic and 3,4,5-trimethoxybenzoic acid chlorides. Subsequent cyclization and reduction have produced 1- and 2-substituted tetrahydrospirocyclopentane-2-benzazepines.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. А. А. Агекян, С. В. Восканян, Л. Ш. Пирджанов, Э. А. Маркарян, Арм. хим. ж., 34, 500 (1981).
2. Pat. 7454 ('67) (Japan), 1968 [С. А., 68, p26622u].
3. S. Uyeo, H. Shirai, A. Koshiro, T. Yashiro, K. Kagei, Chem. Pharm. Bull., 14, 9, 1033—1039 (1966);]С. А., 66, 18661p).
4. А. А. Агекян, Л. Ш. Пирджанов, Э. А. Маркарян, Арм. хим. ж., 30, 483 (1977).
5. I. A. Holmverg, Acta Chem. Scand., 8, 728 (1954).
6. W. Will, Ber., 21, 2020 (1888).
7. J. O. Jilek, J. Pomkacek, I. Jirkovsky, M. Protiva, Ceskoslov. farm., 13, 229 (1964).
8. T. Yashiro, K. Yamada, H. Shirai, Chem. Pharm. Bull., 23, 9, 2054 (1975).
9. P. Morawitz, A. Zahn, Dt. Arch. Klin. Med., 116 (1914).