

ԹԻՈՄԻՉԱԼՅՈՒԹԻ ԶԵՏ  $\beta$ -ԱՐՈՒՎԱԿՐԻԱԼԱԹԹՈՒՆԵՐԻ ՌԵԱԿՑԻԱՑԻ  
ՈՒՍՈՒՄՆԱՍԻՐՈՒԹՅՈՒՆԸ

IV. 5-ԱՐՈՒՎՄԵԹԻԼ-2-ԻՄԻՆՈՐԻԱԶՈԼԻՆ-4-ՈՆԵՐԻ ԱՂԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶԸ

Ռ. Տ. ԿԱԶԻԿՅԱՆ, Է. Վ. ՍԱՏԱՐՅԱՆ, Գ. Վ. ԳՐԻԳՈՐՅԱՆ, Ս. Գ. ԱՂԲԱԿՅԱՆ Ե Ս. Մ. ԱԹԱՇՅԱՆ,

*Ցույց է տրված, որ համապատասխան թթուների ներկայությամբ  $\beta$ -արոհիլ-ակրիլաթթուները թիոմիզանյութի հետ առաջացնում են 5-արոհիլմեթիլ-2-իմի-նոթիազոլիդինոնների հիդրոքլորիդներ, հիդրոբրոմիդներ և սուլֆատներ:*

INVESTIGATION OF THE REACTION BETWEEN  
 $\beta$ -AROYLACRYLIC ACIDS AND THIOUREA

IV. A SINGLE STAGE SYNTHESIS OF 5-AROYLMETHYL-2-IMINO-  
THIAZOLIDIN-4-ONES

R. S. KHACHIKIAN, E. V. SAFARIAN, G. V. GRIGORIAN,  
S. G. AGHBALIAN and S. M. ATASHIAN

It has been shown that  $\beta$ -aroylacrylic acids form 5-aroylmethyl-2-iminothiazolidinone hydrochlorides, hydrobromides and sulphates with thiourea in the presence of mineral acids.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. J. Bougault, C. Chabrier, Compt. rend., 224, 656 (1947).
2. Ս. Գ. Աղբալյան, Ք. Զ. Խաչիկյան, Ս. Մ. Ատաշյան, Արմ. քիմ. շ., 34, 569 (1981).
3. A. Sammour, M. I. B. Sellm, E. A. Soliman, Egypt J. chem., 15, 311 (1972—1973).
4. Ա. Ա. Աբրաмяն, Ա. Խ. Խանզադյան, Արմ. քիմ. շ., 31, 790 (1978).

*Армянский химический журнал, т. 37, № 8, стр. 493—497 (1984 г.)*

УДК 547.814.1

ПРОИЗВОДНЫЕ ИЗОХРОМАНА

VII. СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ НЕКОТОРЫХ  
N-АРИЛАЛКИЛЗАМЕЩЕННЫХ 1-ИЗОХРОМАНАЛКИЛАМИНОВ

Ա. Գ. ՍԱՄՈԴՈՐՈՎԱ, Ա. Տ. ՇԱԿԻՅԱՆ, Զ. Տ. ԶԱՏՄԻՍՅԱՆ և Յ. Ա. ՄԱՐԿԱՐՅԱՆ

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

Поступило 6 VII 1983

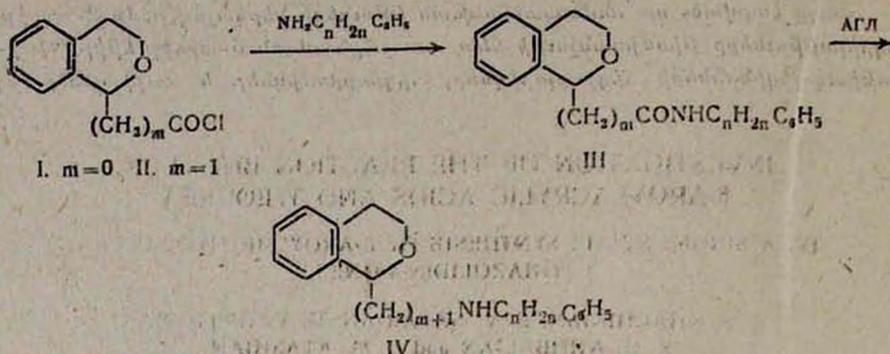
Восстановлением амидов 1-изохроманкарбоновой и 1-изохромануксусной кислот альмогидридом лития получены N-арилалкилзамещенные 1-изохроманалкиламины IV.

Табл. 2, библиографические ссылки 6.

Фармакологические исследования ранее синтезированных соединений ряда 1-[(алкил-N-арилалкиламино)метил]изохромана показали четкое симпатолитическое действие, а также некоторые симптомы, характерные для веществ, возбуждающих ЦНС [1].

Учитывая эти данные, мы сочли целесообразным синтезировать *N*-арилалкиламещенные 1-аминоалкизохромы IV на основе производных 1-изохроманкарбоновой и 1-изохромануксусной кислот с целью изучения биологических свойств.

Синтез аминов IV проведен по схеме:

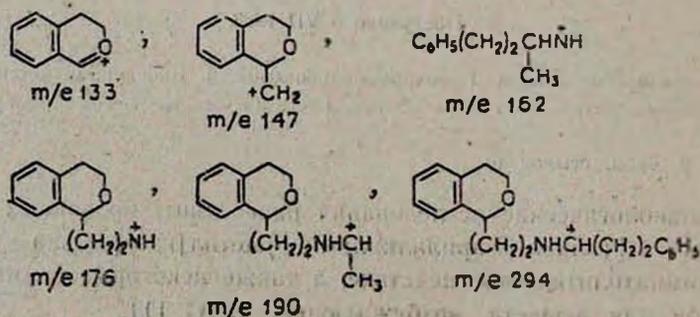


- a.  $m=0$ ,  $\text{C}_n\text{H}_{2n} = \text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2$ ;    b.  $m=0$ ,  $\text{C}_n\text{H}_{2n} = \text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_2$ ;  
 c.  $m=1$ ,  $\text{C}_n\text{H}_{2n} = \text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2$ ;    d.  $m=1$ ,  $\text{C}_n\text{H}_{2n} = \text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_2$

Взаимодействием арилалкиламинов с хлорагидридами 1-изохроманкарбоновой (I) или 1-изохромануксусной (II) кислот получены амиды III, восстановленные алюмогидридом лития (АГЛ) в среде абс. бензола или тетрагидрофурана (ТГФ) в соответствующие амины IV.

Структура полученных соединений III, IV подтверждена ИК спектрами и масс-спектрометрией. Чистота проверена ТСХ. Диастереоизомерные формы амидов III в используемых нами нескольких системах не удалось разделить. Проявляются они на силуфоловой пластинке в виде несколько удлиненных пятен.

При хроматографировании аминов IV выявлены два пятна, соответствующие диастереоизомерам. Для доказательства того, что эти пятна соответствуют диастереоизомерам, соединение IVd было подвергнуто препаративному разделению в тонком слое окиси алюминия. Выявлены два пятна с  $R_{f_1}$  0,43 и  $R_{f_2}$  0,67. В масс-спектрах разделенных изомеров имеется пик молекулярного иона  $m/e$  309. Кроме того, при диссоциативной ионизации молекулярных ионов возникает ряд характеристических осколков, позволяющих однозначно идентифицировать данные соединения.



Биологические исследования показали, что введенные мышам в дозе 100 мг/кг гидрохлориды IVc и IVd вызывают каталепсию и экзофтальм [2]. Значительное понижение температуры животных (на 6,6°) вызывает гидрохлорид IVa. Все соединения, введенные за 1 ч до резерпина в дозе 100 мг/кг, предупреждают развитие каталепсии у мышей и крыс. Исследованные соединения в опытах *in vitro* [3] не влияют на активность моноаминоксидазы мозга крыс в отношении серотонина. Гидрохлориды IVa и IVb тормозят дезаминирование норадреналина на 15 и 55%, соответственно.

Исследованием адрено- и симпатолитических свойств гидрохлоридов аминов IV в конечной концентрации 0,05 ммоль/мл по [4] показано, что все они обладают в той или иной степени адренолитической активностью. Исключение составляет гидрохлорид амина IVd, который не обладает вышеуказанным свойством, но проявляет адреносенсибилизирующее действие.

Гидрохлориды аминов IV испытаны на коронарорасширяющую активность. Соединения оказались неактивными.

### Экспериментальная часть

ТСХ проводили на силуфоловой пластинке UV-254, проявитель— пары йода. ИК спектры сняты в вазелиновом масле на спектрометре UR-20, масс-спектры—на приборе МХ-1320 при 60—65 эВ и температуре на 15—20° ниже их температур плавления.

*Хлорангидрид 1-изохроманкарбоновой кислоты (I)* получен по [5]. выход 85%, т. кип. 115—117°/2 мм,  $n_D^{20}$  1,5578,  $d_4^{20}$  1,2512.

*Хлорангидрид 1-изохромануксусной кислоты (II)*. К раствору 13,7 г (0,07 моля) 1-изохромануксусной кислоты [6] в 100 мл абс. бензола приливают 8,7 г (0,073 моля) хлористого тионила. Кипятят 6—7 ч, отгоняют растворитель и остаток перегоняют в вакууме. Выход II 12,4 г (82%), т: кип. 110—112°/0,2 мм,  $n_D^{20}$  1,5582,  $d_4^{20}$  1,2327. Найдено %: С 62,50; Н 5,55; Cl 16,08.  $C_{11}H_{11}O_2Cl$ . Вычислено %: С 62,71; Н 5,26; Cl 16,53. ИК спектр: 1805  $cm^{-1}$  (C=O).

*Амиды III* получены конденсацией хлорангидридов I, II с соответствующими арилалкиламинами аналогично [1]. Амиды перегоняют в вакууме или перекристаллизовывают из абс. эфира (табл. 1). Чистота проверена хроматографированием на силуфоловой пластинке в системе бензол—ацетон (5 : 1). ИК спектр III ( $m=1$ ,  $C_nH_{2n}=CHCH_2CH_2$ ),  $cm^{-1}$ : 1080, 1115 (СОС цикл.), 1580, 1615 (C=C аром.), 1640—1660 (C=O), 3270—3280 (NH). Масс-спектр III ( $m=1$ ,  $C_nH_{2n}=CHCH_2CH_2$ )  $M^+=309$ .

*Амины IV*. К раствору 0,015 моля АГД в 50 мл абс. эфира медленно прибавляют 0,01 моля амида III в 40 мл абс. ТГФ или бензола. Смесь кипятят 10—12 ч, разлагают 10% раствором едкого натра, осадок отфильтровывают. Отгоняют растворитель, к остатку добавляют соляную кислоту (1:4) до кислой реакции и экстрагируют эфиром. Водный слой подщелачивают раствором едкого натра до щелочной реакции и экстрагируют эфиром. Сушат серноокислым натрием, отгоняют растворитель и остаток перегоняют в вакууме (табл. 2). ИК спектр IVc,  $cm^{-1}$ : 1115—1120

Таблица 1

## N-Арилалкиламиды 1-изохроманкарбоновой и 1-изохромануксусной кислот III

ш	C <sub>n</sub> H <sub>2n</sub>	Выход, %	Т. пл., °C (т. кип., °C/мм)	Найдено, %			Вычислено, %			R <sub>f</sub>
				С	Н	N	С	Н	N	
0	CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>3</sub>	84	(210/3)	76,91	7,30	4,38	77,25	7,17	4,38	0,69
0	CH(CH <sub>3</sub> )(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	94	98—99	77,45	7,38	4,47	77,64	7,49	4,53	0,62
1	CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub>	82	154—156	77,20	7,36	4,51	77,64	7,49	4,53	0,48
1	CH(CH <sub>3</sub> )(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	78	109—110	78,06	7,84	4,21	77,99	7,79	4,33	0,36

Таблица 2

## N-Арилалкил-1-изохроманалкиламиды IV

Соединение	ш	C <sub>n</sub> H <sub>2n</sub>	Выход, %	Т. кип., °C/мм	n <sub>D</sub> <sup>20</sup>	Найдено, %			Вычислено, %			Т. пл. гидрохлорида, °C	R <sub>f</sub>
						С	Н	N	С	Н	N		
IVa	0	CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>3</sub>	52	172—175/1	1,5468	80,98	8,27	4,94	81,10	8,24	4,98	213—214	0,44; 0,52*
IVb	0	CH(CH <sub>3</sub> )(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	68	185—186/1,5	1,5428	81,02	8,52	4,64	81,32	8,53	4,74	185—186	0,29; 0,44
IVc	1	CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub>	55	194—197/2	1,5641	81,40	8,62	4,68	81,32	8,53	4,74	207—208	0,67; 0,73**
IVd	1	CH(CH <sub>3</sub> )(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	63	210—215/2	1,5815	81,63	8,92	4,53	81,50	8,79	4,53	192—193	0,59; 0,64**

\* ТСХ в системе бутанол—уксусная кислота—вода, 10:1:3.

\*\* ТСХ в системе бутанол—уксусная кислота—вода, 5:3:3.

(СОСцикл), 1590—1610 (C = C аром.), 3330—3350 (NH). Масс-спектр  $V_{1c} M^+$  295.

Амин IVd подвергнут препаративному разделению в тонком слое окиси алюминия I степени активности с подвижной фазой эфир—хлороформ—метанол (10:2:0,3). Из 550 мг амина выделено 100 мг одного изомера с  $R_f$  0,43,  $M^+$  309, т. пл. гидрохлорида 169—170°, другого — 120 мг с  $R_f$  0,67,  $M^+$  309, т. пл. гидрохлорида 207—208°.

### ԻՉՈՔՐՈՄԱՆԻ ԱՇԱՆՑՅԱԼՆԵՐ

VII. ՈՐՈՇ N-ԱՐԻԼԱԿԻԼՏԵՂԱԿԱԿԱԾ 1-ԻՉՈՔՐՈՄԱՆԻԼԱԿԻԼԱՄԻՆՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶԸ ԵՎ ԿՆՆՍԱՐԱՆԱԿԱՆ ԱԿՏԻՎՈՒԹՅՈՒՆԸ

Ա. Գ. ՍԱՄՈԴՐՈՎԱ, Ա. Ս. ԾԱՏԻՆԻԱՆ, Ժ. Ս. ԶԱՍՏՈՒԿՈՎԱ և Է. Ա. ՄԱՐԿԱՐԻԱՆ

Իզոքրոման-1-կարբոնաթթվի և իզոքրոմանիլ-1-քացախաթթվի ամիդների վերականգնման միջոցով սինթեզված են N-արիլալկիլտեղակալված 1-իզոքրոմանիլալկիլամիններ: Ուսումնասիրված են նրանց կենսաբանական հատկությունները:

### ISOCHROMANE DERIVATIVES

#### VII. SYNTHESIS AND BIOLOGICAL ACTIVITY OF SOME N-ARYLALKYLSUBSTITUTED 1-ISOCHROMANYLALKYLAMINES

A. G. SAMODUROVA, A. S. TSATINIAN, Zh. S. ZASTUKHOVA  
and E. A. MARKARIAN

N-Arylalkylsubstituted 1-isochromanylalkylamine have been synthesized by reduction of isochroman-1-carboxylic and isochromanyl-1-acetic acid amides. The biological properties of the obtained products have been studied.

### Լ Ի Թ Ե Ր Ա Կ Ր Ա

1. А. Г. Самодурова, С. О. Варганян, М. Р. Бархударян, Э. А. Арзанунц, Э. А. Маркарян, Арм. хим. ж., 32, 481 (1979).
2. Р. Р. Сафразбекян, Э. А. Арзанунц, Биол. ж., Армения, 25, (2), 102 (1972).
3. Р. Р. Сафразбекян, Р. С. Сукасян, Вопр. мед. химии, 16, 623 (1970).
4. О. М. Авакян, Биол. ж. Армения, 21, 8 (1968).
5. А. Л. Минджоян, В. Е. Бадалян, А. Н. Садатиев, А. Г. Самодурова, Арм. хим. ж., 36, 486 (1973).
6. Пат. США, № 3438995 (1969); [С. А., 71, 13126г, (1969)].