

ПРОИЗВОДНЫЕ ИЗОХИНОЛИНА

XI. СИНТЕЗ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА 1-АРАЛКИЛ-4-СПИРОЦИКЛОГЕКСАН-6,7-ДИМЕТОКСИ-1,2,3,4-ТЕТРАГИДРОИЗОХИНОЛИНОВ И НЕКОТОРЫХ ИХ ПРОИЗВОДНЫХ

Э. А. МАРКАРЯН, Ж. С. АРУСТАМЯН, С. С. ВАСИЛЯН и К. Ж. МАРКАРЯН

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

Поступило 19 III 1975

Исходя из 1-арил-(или аралкил)амидометил-1-(3,4-диметоксифенил)циклогексанов синтезированы гидрохлориды 1-арил(или аралкил)-4-спироциклогексан-6,7-диметоксидигидроизохинолинов, восстановленные боргидридом натрия до соответствующих тетрагидропроизводных. Нагреванием последних с формалином получены производные бензазепина и бербина.

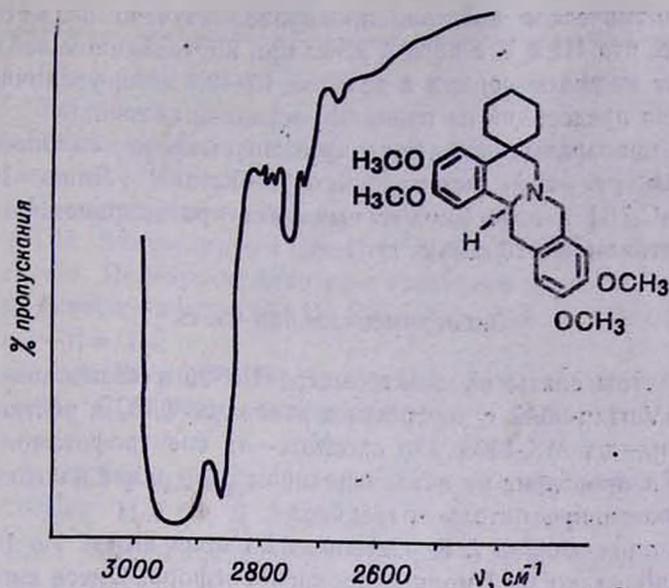
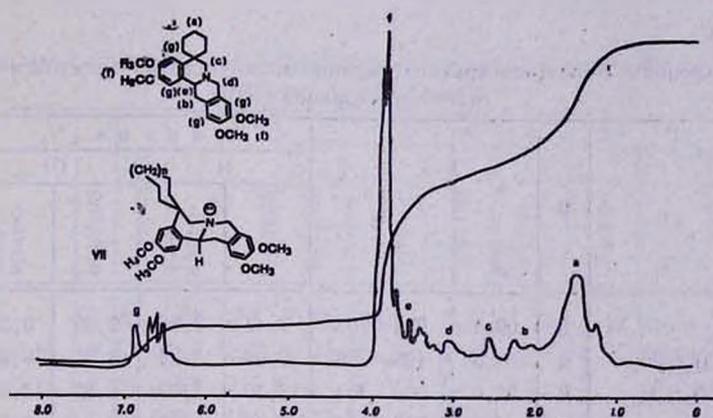
Рис. 3, табл. 2, библиографические ссылки 8.

В продолжение исследований в области производных изохинолина с целью поиска новых физиологически активных веществ получены замещенные изохинолиновые и дибензохинолизидиновые системы со спироциклогексановым кольцом.

Ранее [1,2] нами были изучены изохинолины с аралкильным остатком в положении 2, в настоящей же работе исследованы структуры с замещением в положении 1.

Для синтеза этих соединений мы исходили из 1-арил(или аралкил)-амидометил-1-(3,4-диметоксифенил)циклогексанов (I) [1]. С этой целью амиды I подвергнуты циклизации под действием хлорокиси фосфора. В результате разложения продукта циклизации — гидрофосфатной соли дигидроизохинолина, для всех II ($n=0$) получены соединения III (табл. 1), в случае же II ($n=1$) — III и IV. Последнее представляет собой продукт окисления II кислородом воздуха под действием щелочи [3], причем выход IV превалирует над III. Строение кетопроизводного IV подтверждают данные ИК и масс-спектрографии. В ИК спектре наблюдаются интенсивные полосы поглощения в областях 1685 и 1730 см^{-1} , характерные для $\text{C}=\text{N}$ и $\text{C}=\text{O}$ групп, соответственно. Масс-спектр обнаруживает молекулярный пик.

Во избежание образования IV разложение II было проведено в токе азота с исключительным выделением III. Далее III восстановлены боргидридом натрия [4] в среде абсолютного метанола до соответствующих

Рис. 2. ИК спектр VI ($n=1$).Рис. 3. ЯМР спектр VI ($n=1$).

Изучено спазмолитическое, антиаритмическое и гипотензивное действие дигидроизохинолинов III, тетрагидроизохинолинов V и дибензохинолизидинов VI. Спазмолитическое действие изучено по методу [6]. Установлено, что III [$n=0$, $X=C_6H_5$; $(CH_3O)_2C_6H_8$] и все V и VI в концентрации $1 \cdot 10^{-6}$ г/мл понижают тонус и подавляют амплитуду спонтанных сокращений изолированного отрезка тонкой кишки. Препарат же III [$n=0$, $X=(CH_3O)_3C_6H_2$], наоборот, резко повышает тонус и усиливает спонтанные сокращения. Все препараты III и V не предупреждают контрактуру кишки, вызванную хлористым барием ($1 \cdot 10^{-4}$ г/мл).

Антиаритмическое действие препаратов изучено по методу [7,8]. Установлено, что III и V в дозе 3 мг/кг при внутривенном введении предупреждают аритмию сердца в течение 15—20 мин., увеличивая порог фибрилляции предсердий на половину исходной величины.

Те же препараты вызывают кратковременное слабовыраженное (15—20 мм рт. ст.) гипотензивное действие. Лишь III [$n=0$, $X=(CH_3O)_3C_6H_2$] в дозе 3 мг/кг вызывает кратковременное гипертензивное действие (15—20 мм рт. ст.).

Экспериментальная часть

ИК спектры сняты на спектрометре UR-20 в вазелиновом масле, ЯМР—на «Varian-60A» с внутренним эталоном TMC в растворе $CDCl_3$, масс-спектры—на MX-1303, УФ спектры—на спектрофотометре СФ-4 в этаноле. ТСХ проведена на незакрепленном слое окиси алюминия II степени активности, проявитель—пары йода.

Циклизация амидов I. К раствору 0,03 моля амида I в 100 мл абс. толуола прибавляют 0,12 моля хлорокиси фосфора. Смесь кипятят с обратным холодильником 4 часа. Отгоняют растворитель и избыток хлорокиси фосфора. Остаток, представляющий собой гидрофосфатную соль II, обрабатывают, как описано ниже.

Таблица 1
Гидрохлориды 1-арил(или аралкил)-4-спироциклогексан-6,7-диметокси-3,4-дигидроизохинолинов (III)

X	n	Выход, %	Т. пл., °C	Анализ, %				R_f
				N		Cl		
				найдено	вычислено	найдено	вычислено	
C_6H_5	0	69,4	204—205	3,47	3,76	9,39	9,54	0,65
3,4-(CH_3O) ₂ C_6H_3	0	58,3	198—200	2,94	3,24	8,57	8,21	0,61
3,4,5-(CH_3O) ₃ C_6H_2	0	51,6	203—204	3,30	3,03	8,07	7,68	0,58
C_6H_5	1	45,3	210—211	3,38	3,62	9,50	9,20	0,63
3,4-(CH_3O) ₂ C_6H_3	1	50,9	194—195	2,78	3,13	7,92	7,93	0,64
(C_6H_5) ₂	1	59,1	149—150	3,04	3,03	8,87	7,67	0,55
(C_6H_5) ₂ CH	1	58,0	201—202	2,72	2,94	7,50	7,46	0,51

а) Гидрохлориды 1-арил(или аралкил)-4-спироциклогексан-6,7-диметокси-3,4-дигидроизохинолинов (III) (табл. 1). Соль II растворяют в 10 мл воды и в торе азота разлагают 30% водным раствором аммиака до pH 8. Затем экстрагируют эфиром (3×40 мл), сушат над сульфатом натрия, фильтруют. Действием эфирного раствора хлористого водорода получают гидрохлорид III, который перекристаллизовывают из смеси ацетон—спирт (3:1). ТСХ, хлороформ—эфир (3:2), УФ спектр:

λ_{\max} 309 ± 4 ($\lg \epsilon$ $3,67 \pm 0,08$); λ_{\min} 252 ± 4 ($\lg \epsilon$ $3,28 \pm 0,08$), ИК спектр, см^{-1} : 1680 ± 5 ($-\text{C}=\text{N}$).

б) 1-Замещенный бензоил-4-спироциклогексан-6,7-диметокси-3,4-дигидроизохинолины (IV) получены в результате разложения II без тока азота. Соль II растворяют в 10 мл воды и добавляют 30% раствор аммиака до pH 8. Экстрагируют эфиром. После отгонки эфира остаток кристаллизуется. Перекристаллизация проведена из смеси спирт—эфир (4:1). ТСХ, бензол—ацетон (4:1). ИК спектр, см^{-1} : 1680 ± 5 ($-\text{C}=\text{N}$) и 1720 ± 10 ($-\text{C}=\text{O}$).

IV ($\text{X}=\text{C}_6\text{H}_5$). Выход 76,5%, т. пл. $184-185^\circ$. Найдено %: С 76,27; Н 6,74; N 3,85. $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{NO}_3$. Вычислено %: С 76,01; Н 6,88; N 3,82. R_f 0,66.

IV [$\text{X}=3,4-(\text{CH}_3\text{O})_2\text{C}_6\text{H}_3$]. Выход 45,1%, т. пл. $200-201^\circ$. Найдено %: С 70,90; Н 7,18; N 3,12. $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{NO}_5$. Вычислено %: С 70,99; Н 6,89; N 3,30. Масс-спектр: M/e 423 (M^+), 395, 392, 380, 350, 274, 259, 202, 165 R_f 0,63.

IV [$\text{X}=(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{CH}$]. Выход 91,8%, т. пл. $195-196^\circ$. Найдено %: С 79,31; Н 7,02; N 2,99. $\text{C}_{30}\text{H}_{31}\text{NO}_3$. Вычислено %: С 79,43; Н 6,90; N 3,08. R_f 0,58.

Таблица 2

Гидрохлориды 1-арил(или аралкил)-4-спироциклогексан-6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолинов (V)

X	n	Выход, %	Т. пл., °C	А н а л и з, %							
				С		Н		N		Cl	
				най- дено	вычис- лено	най- дено	вычис- лено	най- дено	вычис- лено	най- дено	вычис- лено
C_6H_5	0	83,3	266—267	70,95	70,66	7,20	7,54	3,94	3,74	9,74	9,43
3,4-(CH_3O) $_2\text{C}_6\text{H}_3$	0	72,0	228—229	66,73	66,41	6,99	7,43	3,24	3,22	8,46	8,17
3,4,5-(CH_3O) $_2\text{C}_6\text{H}_3$	0	67,3	221—223	64,91	64,72	7,58	7,39	3,11	3,01	7,87	7,65
C_6H_5	1	83,8	149—150	70,75	71,20	7,52	7,79	3,91	3,60	9,08	9,11
3,4-(CH_3O) $_2\text{C}_6\text{H}_3$	1	68,1	214—215	66,87	67,03	7,80	7,65	3,13	3,12	7,76	7,91
(C_6H_5) $_2$	1	81,5	159—160	75,31	75,01	7,45	7,38	3,02	3,01	7,50	7,64
3,4-(CH_3O) $_2\text{C}_6\text{H}_3$	2	86,2	222—223	67,41	67,59	7,56	7,85	2,87	3,03	7,49	6,68
(C_6H_5) $_2\text{CH}$	1	80,0	237—238	75,66	75,36	7,81	7,59	2,86	2,92	7,72	7,41

Гидрохлориды 1-арил(или аралкил)-4-спироциклогексан-6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолинов (V) (табл. 2). К раствору 0,02 моля III в 100 мл абс. метанола прибавляют при 0° маленькими порциями 0,04 моля боргидрида натрия так, чтобы температура смеси не превышала $+4^\circ$. Перемешивание продолжают еще 2 часа при комнатной температуре, отгоняют растворитель, остаток растворяют в 50 мл воды и экстрагируют эфиром (3×50 мл). Объединенные эфирные вытяжки промывают водой (3×20 мл), сушат над сульфатом натрия. После

отгонки растворителя остаток переводят в гидрохлориды V, которые перекристаллизовывают из смеси спирт—ацетон (1:2). Хроматографирование на бумаге марки «С» с подвижной фазой бутанол—уксусная кислота—вода (10:1:3) выявило одно пятно с R_f $0,82 \pm 0,05$. УФ спектр: λ_{\max} 280 ± 4 ($\lg \epsilon$ $3,85 \pm 0,04$); λ_{\min} 255 ± 3 ($\lg \epsilon$ $1,89 \pm 0,05$). ИК спектр основания V, см^{-1} : 3340 ± 20 (NH). ЯМР спектр (рис. 1).

Гидрохлорид 2,3,10,11-тетраметокси-5-спироциклогексан-5,6,8,13,13а-пентагидродибензо(а,г)хинолизидина(бербина) (VI, $n=1$). 4,5 г (0,01 моля) V гидрохлорида и 3 мл 40% раствора формальдегида в 10 мл воды кипятят 4 часа при 95° . Затем охлаждают, подщелачивают 10% раствором едкого натра до pH 10 и экстрагируют бензолом. Бензольные экстракты промывают водой и отгоняют, оставшееся масло растворяют в абс. эфире и получают гидрохлорид, который перекристаллизовывают из смеси спирт—ацетон. Выход 2,53 г (55,1%), т. пл. $227-228^\circ$. Найдено %: N 2,97; Cl 7,59. $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{NO}_4\text{Cl}$. Вычислено %: N 3,04; Cl 7,71. ТСХ, хлороформ—эфир (1:1), R_f 0,68. ИК спектр, см^{-1} : 2860, 2790, 2780, 2760 (полосы Больмана) (рис. 2). ЯМР спектр (рис. 3).

2,3,10,11-Тетраметокси-5-спироциклогексан-5,6,8,13,14,14а-гексагидроизохинолина (2,1-б) [2] бензазепина (VI, $n=2$) получают аналогично VI ($n=1$) из V [$n=2$, $X=3,4-(\text{CH}_2\text{O})_2\text{C}_6\text{H}_2$]. Выход 56,0%, т. пл. $240-241^\circ$ (из спирта). Найдено %: N 2,76; Cl 7,26. $\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{NO}_4\text{Cl}$. Вычислено %: N 2,95; Cl 7,48. ТСХ, хлороформ—эфир (1:1), R_f 0,58.

ԻԶՈՒԵՆՈՒԻՆԻ ԱՄԱՆՑՑԱԼՆԵՐ

XI. 1-ԱՐԻԱԿԻԼ-4-ՍՊԻՐՈՑԻԿԼՈՂԵՔՍԱՆ-6,7-ԴԻՄԵթՕՔՍԻ-1,2,3,4-ՏԵՏՐԱԷՒՐՈՒԻԶՈՒԵՆՈՒԻՆՆԵՐԻ ԵՎ ՆՐԱՆՑ ՄԻ ՔԱՆԻ ԱՄԱՆՑՑԱԼՆԵՐԻ ՍԻՆթԵԶԸ ԵՎ ՅԻԶՈՒՈՐԳԻԱԿԱՆ ԱԿՏԻՎՈՒԹՅՈՒՆԸ

Է. Ա. ՄԱՐԿԱՐՅԱՆ, Ժ. Ս. ԱՐՈՒՍԱՄՅԱՆ, Ս. Ս. ՎԱՍԻԼՅԱՆ և Կ. Ժ. ՄԱՐԿԱՐՅԱՆ

1-Արիլալկիլամիդմեթիլ-1-(3,4-դիմեթօքսիֆենիլ)ցիկլոհեքսաններից ելնելով սինթեզված են 1-արիլալկիլ-4-սպիրոցիկլոհեքսան-6,7-դիմեթօքսի-3,4-դիհիդրոդիօրիսինոլինների հիդրոքլորիդները, որոնք վերականգնված են նատրիումի բորհիդրիդով մինչև համապատասխան տետրահիդրոածանցյալների, վերջինները ֆորմալինի հետ տաքացնելով ստացված են բենզազեպինի և բերբինի ածանցյալները:

Ստուգված է ստացված միացությունների ֆիզիոլոգիական ակտիվությունը:

ISOQUINOLINE DERIVATIVES

XI. SYNTHESIS AND PHARMACOLOGICAL ACTIVITY OF 1-ARYLALKYL-4-SPIROCYCLOHEXANE-6,7-DIMETHOXY-1,2,3-TETRAHYDROISOQUINOLINES AND OF SOME OF THEIR DERIVATIVES

E. A. MARKARIAN, Zh. S. ARUSTAMIAN, S. S. VASSILIAN
and K. Zh. MARKARIAN

It has been shown, that cyclisation of 1-arylalkylamidomethyl-1-(3,4-dimethoxyphenyl)-cyclohexanes produces the corresponding derivatives of 3,4-dihydroisoquinoline which when reduced by sodium borohydride form 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline derivatives. The pharmacological activity of the synthesized compounds have been studied.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Э. А. Маркарян, Ж. С. Арустамян, Арм. хим. ж., 27, 779 (1974).
2. Э. А. Маркарян, Ж. С. Арустамян, С. С. Василян, ХГС, 1973, 679.
3. Р. С. Лившиц, Г. И. Базилевская и др., ЖОХ, 17, 1671 (1947).
4. A. Brossi, S. Tettel, Helv. Chim. Acta, 52, 1233 (1969).
5. T. A. Crabb, R. F. Newton, D. Jackson, Chem. Rev., 71, 117 (1971).
6. L. Donatelli, Arch. intern. Pharmac-Di[n]amic, 58, 27 (1938).
7. Г. Берн, Функция химических передатчиков вегетативной нервной системы, ИЛ, М., 1961, стр. 45.
8. T. Lewis, H. S. Fell, W. D. Stroud, Heart, 7, 191 (1920).