

ПРОИЗВОДНЫЕ ИЗОХИНОЛИНА

ХИИ. СИНТЕЗ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА РЯДА N-АРАЛКИЛ-6,7-ДИМЕТОКСИ-4-СПИРО(4-ТЕТРАГИДРОПИРАН)-1,2,3,4-ТЕТРАГИДРОИЗОХИНОЛИНОВ И ИХ РАЗОМКНУТЫХ АНАЛОГОВ

Э. А. МАРҚАРЯН, Ж. С. АРУСТАМЯН, С. С. ВАСИЛЯН И К. Ж. МАРҚАРЯН

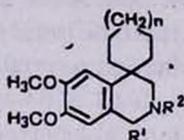
Институт тонкой органической химии им. А. Л. Миндзояна АН Армянской ССР, Ереван

Поступило 12 III 1975

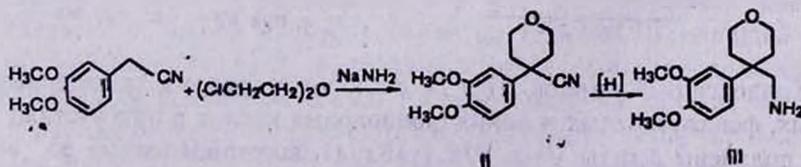
Конденсацией 4-(3,4-диметоксифенил)-4-аминометилтетрагидропирана с формальным синтезирован 6,7-диметокси-4-спиро(4-тетрагидропиран)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин. Взаимодействием его с хлорангиридами ароматических кислот получены амиды, восстановленные до соответствующих аминов. Изучено спазмолитическое и противоаритмическое действие описанных соединений.

Табл. 2, библиограф. ссылок 7.

В ранее опубликованных нами работах описаны производные тетрагидроизохинолинов сердечно-сосудистого действия, содержащие спироциклоалкановые заместители в положении 4 (I) [1,2]. Продолжая изучение биологических свойств подобных структур, мы синтезировали некоторые аналоги I, имеющие в спироциклоалкановом кольце кислород.



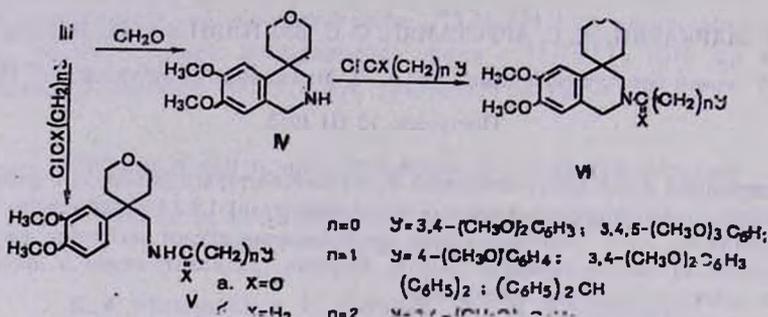
В частности, получены замещенные тетрагидроизохинолины и их разомкнутые аналоги со спиротетрагидропирановым заместителем в положении 4. Конденсацией нитрила 3,4-диметоксифенилуксусной кислоты с β,β'-дихлордиэтиловым эфиром получен нитрил 4-(3,4-диметоксифенил)тетрагидропиран-4-карбоновой кислоты (II). Используя в качестве растворителя толуол, а конденсирующего агента — технический амид натрия, удалось достичь 58% выхода [3].



Нитрил II был восстановлен до 4-(3,4-диметоксифенил)-4-аминометилтетрагидропирана (III) в присутствии скелетного никеля двумя методами: водородом в автоклаве и гидратом гидразина. Последний обеспечивает более высокий выход. Попытки восстановления II в III алюмогидридом лития (АГЛ) не увенчались успехом.

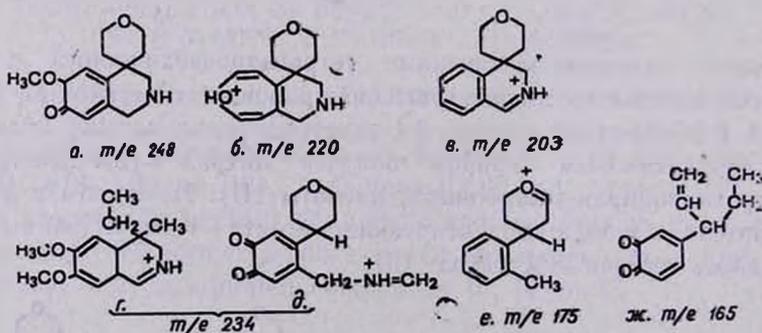
Амин III конденсацией с формалином через основание Шиффа по Пиктэ-Шленглеру превращен в 6,7-диметокси-4-спиро(4'-тетрагидропиран)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин (IV).

В ИК спектре последнего имеется полоса поглощения вторичного амина в виде четкого пика средней интенсивности при  $3350 \text{ см}^{-1}$ .



Спектр ПМР в области поглощения ароматических протонов обнаруживает синглеты при 6.4 и 6.8 м. д., а также характерные химические сдвиги других протонов.

В масс-спектре IV максимальным является пик молекулярного иона 263 ( $\text{M}^+$ ), что говорит о значительной устойчивости IV к электронному удару. Малоинтенсивными являются пики ионов ( $\text{M}-1$ ) и ( $\text{M}+1$ ). Согласно спектру, фрагментация протекает по трем возможным направлениям. Для ароматического ядра она связана с последовательным выбросом  $\text{CH}_3$  (а),  $\text{CO}$  (б) и  $\text{H}_2\text{O}$  (в), для гетероциклических же колец — с разрывом (г, д, е, ж) [4].



Конденсацией аминов III и IV с хлорангидами замещенных бензойных, фенилуксусных и фенилпропионовых кислот в присутствии пиридина получены амиды Va и VIa (табл. 1), восстановленные до аминов Vб и VIб. Восстановление проведено АГЛ в эфирном и бензольном ра-

створах. Амины Vб и VIб охарактеризованы в виде гидрохлоридов (табл. 2), т. к. при перегонке оснований наблюдается разложение.

Рассмотрены ИК спектры аминов III, IV, Vб, VIб и амидов Va, VIa.

Изучено спазмолитическое действие описанных соединений [5].

Установлено, что все вторичные амины Vб и тетрагидроизохинолины VIб в концентрации  $1 \cdot 10^{-6}$  г/мл понижают тонус, подавляют амплитуду спонтанных сокращений кишки и полностью снимают контрактуру, вызванную хлористым барием ( $1 \cdot 10^{-4}$  г/мл).

Изучено также их противоритмическое действие на экспериментальной модели аритмии сердца, вызванной электрическим током [5—7]. Соединения из группы VIб —  $n=1$ ,  $Y=(C_6H_5)_2$  и  $n=1$ ,  $Y=3,4-(CH_3O)_2C_6H_3$ , а также Vб —  $n=1$ ,  $Y=(C_6H_5)_2$  в дозе 3 мг/кг при внутривенном введении обладают слабовыраженным противоритмическим действием.

Гипотензивное действие описанных соединений слабо выражено. Лишь Vб —  $n=1$ ,  $Y=(C_6H_5)_2$  в дозе 3 мг/кг вызывает кратковременное гипотензивное действие (на 20—30 мм рт. ст.).

### Экспериментальная часть

ИК спектры сняты на спектрометре UR-20 в вазелиновом масле, ПМР — на спектрометре «Varian-60 А» с внутренним эталоном ТМС в растворе  $CDCl_3$ . Масс-спектр снят на спектрометре МХ-1303. ТСХ проведена на незакрепленном слое окиси алюминия II степени активности. проявить — пары йода. Системы: А, бензол—ацетон (4:1); Б, этанол — ацетон (4:2).

**Нитрил 4-(3,4-диметоксифенил)тетрагидропирин-4-карбоновой кислоты (II).** К 70,8 г (0,4 моля) нитрила 3,4-диметоксифенилуксусной кислоты в 100 мл безводного толуола прибавили 39 г (1 моль) тонкоизмельченного амида натрия и 60 г (0,42 моля)  $\beta, \beta'$ -дихлордиэтилового эфира. Реакционную смесь нагревали при перемешивании 2 часа при 65—70° и 4 часа при 100—110°. По охлаждении смесь отфильтровали, фильтрат промыли водой (3 раза по 30 мл) и растворитель отогнали. Остаток перегнали в вакууме. Выход 57,3 г (58,3%), т. кип. 185—190°, 0,5 мм, т. пл. 69—70° (из эфира). Найдено %: С 68,39; Н 7,22; N 5,70.  $C_{14}H_{17}NO_3$ . Вычислено %: С 68,01; Н 6,87; N 5,66. ТСХ (система А) выявила одно пятно —  $R_f$  0,58. В масс-спектре наблюдаются пики с  $m/e$  247 ( $M^+$ ), 203, 189, 172, 163.

**4-(3,4-Диметоксифенил)-4-аминометилтетрагидропирин (III).** К 24,7 г (0,61 моля) нитрила II, растворенного в 150 мл метанола, добавили 12 г скелетного никеля и смесь довели до кипения. К кипящей смеси прикатали 200 мл гидрата гидразина и нагревание продолжили до прекращения выделения аммиака. Раствор декантировали от катализатора и растворитель отогнали. Остаток растворили в 100 мл бензола и промыли водой (2 раза по 30 мл). После отгонки растворителя остаток

перегнали в вакууме. Выход 20 г (74,2%), т. кип. 174—176°/0,4 мм,  $n_D^{20}$  1,5492.  $d_4^{20}$  1,1577. Найдено %: С 67,02; Н 8,61; N 5,81.  $C_{14}H_{21}NO_3$ . Вычислено %: С 66,87; Н 8,38; N 5,57. Т. пл. гидрохлорида 235—236° (из этанола). ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 3200—3500 ( $NH_2$ ).

6,7-Диметокси-4-спиро(4-тетрагидропиран)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин (IV) получен конденсацией 25,1 г (0,1 моля) амина III с 12,8 мл 20% формалина аналогично [1]. Выход 17,6 г (68,2%), т. пл. 123—124° (из бензола). Найдено %: С 68,65; Н 7,62; N 5,00.  $C_{15}H_{21}NO_3$ . Вычислено %: С 68,40; Н 8,03; N 5,33. Т. пл. гидрохлорида 252—253° (из этанола). ТСХ (система А)— $R_f$  0,48. ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 3350 (NH). Масс-спектр: 263 ( $M^+$ ), 248, 234, 206, 189, 175, 165. ПМР спектр, м. д.: 6,2—6,8 (2H аром. протоны, дублет), 3,18 (NH, синглет), 1,2—2,1 (мультиплет).

Таблица 1

Тетрагидропираны Va и тетрагидроизохинолины VIa

Соединение	Y	n	Выход, %	Т. пл., °C	С, %		Н, %		N, %		$R_f$
					найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено	
Va	$3,4-(CH_3O)_2C_6H_3$	0	76,7	49—50	67,03	67,22	6,85	7,02	3,25	3,37	0,47
	$3,4,5-(CH_3O)_3C_6H_2$	0	78,3	147—148	64,92	64,71	6,89	7,03	3,01	3,14	0,41
	$4-(CH_3O)C_6H_4$	1	81,3	127—128	68,80	69,16	6,99	7,30	3,71	3,50	0,63
	$3,4-(CH_3O)_2C_6H_3$	1	85,0	152—153	67,33	67,01	6,91	7,25	3,45	3,26	0,43
	$(C_6H_5)_2$	1	82,7	139—140	75,26	75,48	6,80	7,01	3,29	3,14	0,51
	$3,4-(CH_3O)_2C_6H_3$ $(C_6H_5)_2CH$	2 1	75,2 88,8	масло масло	67,42 76,01	67,69 75,78	7,35 7,03	7,48 7,24	2,99 3,13	3,15 3,04	0,42 0,53
VIa	$3,4-(CH_3O)_2C_6H_3$	0	83,3	152—153	67,21	67,43	6,69	6,85	3,41	3,28	0,60
	$3,4,5-(CH_3O)_3C_6H_2$	0	92,5	196—197	65,89	65,64	7,03	6,80	3,27	3,06	0,61
	$4-(CH_3O)C_6H_4$	1	96,4	65—66	69,98	70,06	6,89	7,09	3,28	3,40	0,67
	$3,4-(CH_3O)_2C_6H_3$	1	96,5	165—166	68,34	68,02	7,01	7,08	3,02	3,17	0,63
	$(C_6H_5)_2$	1	90,2	198—199	76,08	76,12	7,05	6,82	2,89	3,06	0,80
	$3,4-(CH_3O)_2C_6H_3$ $(C_6H_5)_2CH$	2 1	83,2 81,2	69—70 143—144	63,29 76,22	68,56 76,37	7,11 6,72	7,31 7,06	3,02 3,25	3,07 2,96	0,67 0,80

4-Арил-(или аралкил)амидометил-4-(3,4-диметоксифенил)тетрагидропираны (Va, табл. 1) и N-арил(или аралкил)карбонил-6,7-диметокси-4-спиро(4-тетрагидропиран)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолины (VIa, табл. 1) получены конденсацией эквивалентных количеств аминов III и IV с хлорангидридами кислот в присутствии пиридина в бензольном растворе по [2]. Смесь кипятили 6 час., обработали 5% HCl, промыли водой до нейтральной реакции и растворитель отогнали. Остаток кристаллизовали из эфира и перекристаллизовали из бензола. ТСХ (система А). ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 3320—3325 (NH), 1640—1645 (карбонил).

Таблица 2

Гидрохлориды аминометилтетрагидропиранов V6 и тетрагидроизохинолинов VI6

Соединение	Y	n	Выход, %	Т. пл., °C	C, %		H, %		N, %		Cl, %		R <sub>f</sub>
					найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено	
V6	3,4-(CH <sub>3</sub> O) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	0	65,3	120—121	62,85	63,07	7,48	7,36	2,93	3,19	8,26	8,10	0,60
	3,4,5-(CH <sub>3</sub> O) <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>2</sub>	0	61,5	227—228	61,99	61,60	7,26	7,32	3,01	2,98	7,48	7,58	0,58
	3,4-(CH <sub>3</sub> O) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	1	60,2	171—172	63,65	63,78	7,26	7,58	3,21	3,09	7,91	8,07	0,63
	4-(CH <sub>3</sub> O)C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> (C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	1	59,4	151—152	65,62	65,46	7,55	7,64	3,21	3,31	8,31	8,41	0,78
		1	68,5	162—163	71,62	71,85	7,31	7,30	3,22	2,99	7,31	7,58	0,78
	3,4-(CH <sub>3</sub> O) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> (C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> CH	2	67,8	109—110	64,21	64,44	7,56	7,78	2,81	2,99	7,71	7,62	0,65
		1	63,3	161—162	72,01	72,24	7,31	7,52	2,67	2,90	7,61	7,36	0,77
VI6	3,4-(CH <sub>3</sub> O) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	0	66,5	213—214	63,85	64,06	7,25	7,17	3,05	3,11	7,59	7,88	0,77
	3,4,5-(CH <sub>3</sub> O) <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>2</sub>	0	61,3	221—222	62,64	62,84	6,91	7,08	2,78	2,92	7,11	7,39	0,79
	4-(CH <sub>3</sub> O)C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	1	59,3	192—193	66,27	66,42	7,56	7,44	3,01	3,22	8,00	8,18	0,74
	3,4-(CH <sub>3</sub> O) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> (C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	1	69,7	174—175	64,58	64,71	7,27	7,16	2,89	3,02	7,48	7,65	0,69
		1	54,2	226—227	72,27	72,54	7,26	7,16	3,01	2,91	7,56	7,39	0,79
	3,4-(CH <sub>3</sub> O) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> (C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> CH	2	58,2	214—215	65,01	65,33	7,25	7,36	3,21	2,91	7,34	7,46	0,67
		1	55,1	200—201	72,93	72,92	7,63	7,34	2,95	2,83	6,86	7,17	0,83

Гидрохлориды 4-(3,4-диметоксифенил)-4-арил (или аралкил) аминометилтетрагидропиранов (V6, табл. 2). Раствор из 0,01 моля амида Va в 30 мл абс. бензола прикапали к раствору 1,17 г (0,03 моля) АГЛ в 50 мл абс. эфира. Реакционную смесь кипятили 12 час., затем охладили ледяной водой и к ней прикапали 5 мл 8% раствора едкого натра. Смесь отфильтровали, фильтрат дважды промыли водой и высушили над сульфатом натрия. Растворитель отогнали, остаток растворили в 50 мл эфира и действием эфирного раствора хлористого водорода получили гидрохлорид. Все V6 перекристаллизованы из смеси ацетон-эфир. ТСХ (система Б). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3200—3300 (NH).

Гидрохлориды N-аралкил-6,7-диметокси-4-спиро(4-тетрагидропиран)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолинов (VI6, табл. 2) получены аналогично предыдущему—восстановлением амидов VIa. ТСХ (система Б).

ԻԶՈՔԻՆՈՒԻՆԻ ԱՄԱՆՅՅԱԼՆԵՐ

XXII. 2-ԱՐԻԼԱԿԻԼ-4-ՍՊԻՐՈ(4-ՏԵՏՐԱԶԻԴՐՈՊԻՐԱՆ)-6,7-ԴԻՄԵՔՕՔՍԻ-1,2,3,4-ՏԵՏՐԱԶԻԴՐՈՒԻԶՈՔԻՆՈՒԻՆՆԵՐԻ ԵՎ ՆՐԱՆՑ ԲԱՑ ԱՆԱԼՈՎՆԵՐԻ ՍՆԹԵԶԸ ԵՎ ԴԵԿԱՐԱԵԱԿԱՆ ՀԱՅՎՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԸ

Է. Ա. ՄԱՐԳԱՐՅԱՆ, Ժ. Ս. ԱՌՈՒՍԱՄՅԱՆ, Ս. Ս. ՎԱՍԻՅԱՆ Ե Կ. Ժ. ՄԱՐԳԱՐՅԱՆ

4-(3,4-Դիմեթօքսիֆենիլ)-4-ամինոմեթիլտետրապիրանի (III) կոնդենսացմամբ ֆորմալինի հետ սինթեզված է 4-սպիրո-(4-տետրապիրան)-

պիրան)-6,7-դիմեթօքսի-1,2,3,4-տետրահիդրօքինոլին (IV): Տեղակալված արոմատիկ Թթուների քլորանհիդրիդների հետ (III և IV) փոխազդեցությամբ ստացվել են V և VI ամիդները, որոնք այնուհետև վերականգնվել են մինչև համապատասխան ամինների (V և VI):

Ուսումնասիրված են ստացված միացությունների սպազմոլիտիկ և հա-  
վաարիթմիկ հատկությունները:

## ISOQUINOLINE DERIVATIVES

### XII. SYNTHESIS AND PHARMACOLOGICAL ACTIVITY OF 2-ARYLALKYL-4-SPIRO-(4-TETRAHYDROPIRAN)-6,7-DIMETHOXY-1,2,3,4-TETRA- HYDROISOQUINOLINES AND THEIR ACYCLIC ANALOGS

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

4-Spiro-(4-tetrahydropyran)-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquino-  
line has been prepared by condensation of 4-(3,4-dimethoxyphenyl)-4-  
aminomethyltetrahydropyran with formalin. By interaction of the above  
amines with substituted aromatic acid chlorides the corresponding amides  
have been obtained. The latter were reduced to the corresponding  
amines.

## Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Э. А. Маркарян, Ж. С. Арустамян, С. С. Василян, К. Ж. Маркарян, Арм. хим. ж., 28, 829 (1975).
2. А. Л. Мнджоян, Э. А. Маркарян, Ж. С. Арустамян, ХГС, 1971, 637.
3. O. Elsleb, Ber., 74B, 1433 (1941).
4. Г. Будзикович, К. Джерасси, Д. Уильямс, Интерпретация масс-спектров органических соединений, Изд. «Мир», М., 1966, стр. 127, 222.
5. J. Rothberger, H. Winterberg, Pflug-Arch. ges. Physiol., 131, 387 (1910).
6. Г. Берн, Функции химических передатчиков вегетативной нервной системы, ИЛ, М., 1961, стр. 45.
7. T. Lewis, H. S. Fell, W. D. Stroud, Heart, 7, 191 (1920).