

ПРОИЗВОДНЫЕ ИЗОХИНОЛИНА

XX. ИССЛЕДОВАНИЯ ПО СИНТЕЗУ 6,7-ДИМЕТОКСИ-4,4-ДИЭТИЛ-1-АРИЛАЛКИЛ(ИЛИ АРИЛ)-1,2,3,4-ТЕТРАГИДРОИЗОХИНОЛИНОВ

А. С. АВЕТИСЯН, А. В. ПОГОСЯН и Э. А. МАРКАРЯН

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

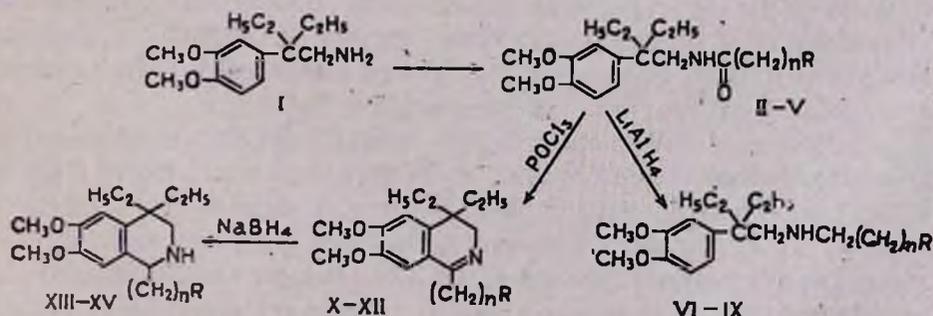
Поступило 24 III 1981

Взаимодействием 2-(3,4-диметоксифенил)-2-этилбутиламина (I) с хлорангидридами арилалкил(или арил)карбоновых кислот получены амиды II—V, восстановленные алюмогидридом лития (АГЛ) до вторичных аминов VI—IX и циклизованные по Бишлеру-Напиральскому в 3,4-дигидроизохинолины X—XII. Последние восстановлены боргидридом натрия до соответствующих тетрагидропроизводных XIII—XV. Изучена адренолитическая, симпатолитическая, психотропная, а также антиаритмическая активность полученных соединений VI—XV.

Табл. 1, библи. ссылок 2.

В предыдущем сообщении [1] нами было показано, что N-арилалкил(или алкил)-6,7-диметокси-4,4-диэтил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолины обладают умеренно выраженной симпатолитической активностью. Для изучения и сравнения фармакологических свойств целесообразно было синтезировать 1-арилалкил(или арил)-6,7-диметокси-4,4-диэтил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолины(X—XV), а также их нециклические аналоги VI—IX.

Синтез осуществлен по схеме.



II, VI, X, XIII.  $n=0$ ,  $R=3,4-(CH_3O)_2C_6H_3$ ; III, VII, XI, XIV.  $n=1$ ,  $R=3,4-(CH_3O)_2C_6H_3$ ;  
 IV, VIII, XII, XV,  $n=1$ ,  $R=(C_6H_5)_2CH$ ; V, IX.  $n=1$ ,  $R=o-OH(C_6H_4)C_6H_5CH$

Конденсацией 2-(3,4-диметоксифенил)-2-этилбутиламина (I) с хлорангидридами замещенных ароматических кислот в бензольном раст-

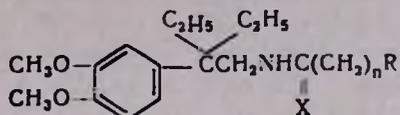
воре в присутствии пиридина получены амиды II—V (табл. 1). В ИК спектрах последних наблюдается интенсивная полоса поглощения, характерная для амидного карбонила в области  $1630\text{--}1635\text{ см}^{-1}$ , а также NH-группы в области  $3300\text{--}3335\text{ см}^{-1}$ . Амиды II—V в дальнейшем восстановлены АГЛ в эфирном растворе до соответствующих аминов VI—IX (табл. 1), охарактеризованных в виде гидрохлоридов. Нагреванием амидов II—IV в толуоле в присутствии хлорокиси фосфора получены 6,7-диметокси-4,4-диэтил-1-арилалкил(или арил)-3,4-дигидроизохинолины (X—XII). В случае амида V выделить конечный продукт в индивидуальном виде не удалось. Последние были восстановлены боргидридом натрия в метанольном растворе до тетрагидроизохинолинов XIII—XV. Биологические испытания показали, что соединения VIII, IX, в отличие от VI, VII в опытах на семявыводящем протоке крысы [2] оказывают сильное блокирующее действие на симпатические нервные волокна и адренорецепторы. В опытах же на животных VIII и IX проявляют лишь умеренное блокирующее действие на эти же системы. Соединения VI—XV оказывают возбуждающее действие на центральную нервную систему, X и XI проявляют слабую антиаритмическую активность.

### Экспериментальная часть

ИК спектры сняты в вазелиновом масле на приборе UR-20. ТСХ проведена на незакрепленном слое окиси алюминия I ст. активности, подвижная фаза: бензол—ацетон (1 : 1). БХ проведена на бумаге марки «С», подвижная фаза: бутанол—уксусная кислота—вода (10 : 1 : 3). Проявитель—пары йода.

*N*-Арилацетил(или проил)-2-(3,4-диметоксифенил)-2-этилбутил--амины (II—V). К 0,01 моля хлорангидрида арилалкил(или арил) карбоновой кислоты в 100 мл бензола при перемешивании добавляют по каплям смесь 2,37 г (0,01 моля) I и 0,79 г (0,01 моля) пиридина в 15 мл бензола. Нагревают при кипении 6—8 ч. Отфильтровывают, фильтрат промывают 10% раствором соляной кислоты (2×30 мл), затем насыщенным водным раствором карбоната натрия (2×30 мл) и сушат над сульфатом магния. Растворитель отгоняют. Полученный амид перекристаллизовывают из смеси ацетон-эфир (4 : 1).

Гидрохлориды *N*-арилалкил(или арил)-2-(3,4-диметоксифенил)-2-этилбутиламинов (VI—IX, табл. 1). Раствор 0,01 моля амида II—V в 20 мл абс. тетрагидрофурана прибавляют по каплям к раствору 1,17 г (0,03 моля) АГЛ в 50 мл абс. эфира. Реакционную смесь кипятят 12 ч, затем при охлаждении ледяной водой прикапывают 5 мл 10% раствора гидроокиси натрия. Отфильтровывают, фильтрат сушат над сернокислым натрием. Растворитель отгоняют, остаток растворяют в абс. эфире, фильтруют и действием эфирного раствора хлористого водорода получают гидрохлорид, который перекристаллизовывают из смеси спирт-эфир (5 : 1).



N-Ариллацетил(или ароил)-2-(3,4-диметоксифенил)-2-этилбутиламинны (II—V)  
и гидрохлориды N-арилалкил(или арил)-2-(3,4-диметоксифенил)-2-этил-  
бутиламинов (VI—IX)

Соедине- ние	X	n	R	Т. пл., °C	Выход, %	N, %		Cl, %		R <sub>f</sub>
						найде- но	вычис- лено	найде- но	вычис- лено	
II	O	0	3,4 (CH <sub>3</sub> O) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	109—110	96	3,69*	3,49	—	—	0,71
III	O	1	3,4-(CH <sub>3</sub> O) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	129—130	95	3,71	3,37	—	—	0,77
IV	O	1	(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> CH	148—149	98	3,22	3,14	—	—	0,82
V	O	1	o-OH(C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH	99—100**	99	2,87	3,03	—	—	0,75
VI	CH <sub>3</sub>	0	3,4-(CH <sub>3</sub> O) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	145—146	72	3,06	3,30	8,66	8,36	0,64
VII	CH <sub>3</sub>	1	3,4-(CH <sub>3</sub> O) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	147—148	70	3,36	3,20	8,24	8,09	0,62
VIII	CH <sub>3</sub>	1	(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> CH	61—62	70	2,71	2,99	7,83	7,57	0,56
IX	CH <sub>3</sub>	1	o-OH(C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH	222—223	71	3,27	2,89	7,71	7,32	0,63

\* Найдено %: C 68,68; H 7,49. C<sub>23</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>5</sub>. Вычислено %: C 68,80; H 7,78.

\*\* Из петролеяного эфира.

*Гидрохлориды 6,7-диметокси-4,4-диэтил-1-арилалкил(или арил)-3,4-дигидроизохинолинов (X—XII).* К 0,01 моля амида II—IV в 100 мл толуола добавляют 13 мл хлорокиси фосфора и кипятят 5—6 ч. Растворитель отгоняют, остаток обрабатывают водным раствором гидроксида натрия до pH 8—9. Водный слой экстрагируют бензолом (3×20 мл) и бензольные вытяжки сушат над серноокислым натрием. Растворитель отгоняют, остаток растворяют в абс. эфире, получают гидрохлорид, к последнему добавляют 30 мл абс. ацетона и кипятят с обратным холодильником 2 ч. Фильтруют в горячем виде и промывают на фильтре абс. ацетоном. X. Выход 71,1%, т. пл. 197—198°, R<sub>f</sub> 0,62. Найдено %: C 65,45; H 7,12; N 3,23; Cl 8,49. C<sub>23</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>4</sub>·HCl. Вычислено %: C 65,78; H 7,20; N 3,34; Cl 8,44. ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 1520, 1575 (C=C аром.), 1620 (C=N). XI. Выход 70,3%, т. пл. 177—178°, R<sub>f</sub> 0,63. Найдено %: N 3,51; Cl 8,26. C<sub>24</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>4</sub>·HCl. Вычислено %: N 3,23; Cl 8,17. XII. Выход 69,4%, т. пл. 213—214°, R<sub>f</sub> 0,61. Найдено %: N 3,21; Cl 7,82. C<sub>29</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>2</sub>·HCl. Вычислено %: N 3,02; Cl 7,64.

*Гидрохлориды 6,7-диметокси-4,4-диэтил-1-арилалкил(или арил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолинов (XIII—XV).* К раствору 0,005 моля гидрохлорида X—XII в 100 мл метанола при 0—5° добавляют небольшими порциями 2,28 г (0,03 моля) боргидрида натрия. Продолжают перемешивание реакционной смеси еще 2 ч при комнатной температуре. Растворитель отгоняют. Остаток растворяют в 30 мл воды, экстрагируют бензолом, бензольный экстракт сушат над серноокислым магнием. Раст-

воритель отгоняют, остаток растворяют в абс. эфире и переводят в гид-  
рохлорид, к которому добавляют 30 мл абс. ацетона, кипятят 2 ч с об-  
ратным холодильником. Фильтруют в горячем виде и промывают на  
фильтре абс. ацетоном. ИК спектр основания XIII,  $\text{см}^{-1}$ : 1590, 1610  
(C=C аром.), 3300—3400 (NH). XIII. Выход 80,3%, т. пл. 204—205°,  
 $R_f$  0,74. Найдено %: C 65,23; H 7,38; N 3,47; Cl 8,39.  $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{NO}_4 \cdot \text{HCl}$ .  
Вычислено %: C 65,47; H 7,41; N 3,32; Cl 8,40. XIV. Выход 75,4%, т. пл.  
159—160°,  $R_f$  0,76. Найдено %: N 3,53; Cl 8,11.  $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{NO}_4 \cdot \text{HCl}$ . Вычис-  
лено %: N 3,21; Cl 8,13. XV. Выход 90,9%, т. пл. 223—224°,  $R_f$  0,68. Най-  
дено %: N 3,10; Cl 7,40.  $\text{C}_{29}\text{H}_{35}\text{NO}_2 \cdot \text{HCl}$ . Вычислено %: N 3,01; Cl 7,61.

### ԻՉՈՔԻՆՈՒԼԻՆԻ ԱՄԱՆՅՅԱԼՆԵՐ

XX. ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ ԿԵՆՍԱՐԱՆՈՐԵՆ ԱԿՏԻՎ 6,7-ԴԻՄԵՏՈՔՍԻԼ-4,4-ԴԻԵԹԻԼ-  
1-ԱՐԻԼԱԼԿԻԼ(ԿԱՄ ԱՐԻԼ)-1,2,3,4-ՏԵՏՐԱՀԻԴՐՈՒԹԻՆՈՒԼԻՆՆԵՐԻ  
ՍԻՆԹԵԶԻ ԲՆԱԳԱՎԱԴՐՈՒՄ

Ա. Ս. ԱՎԵՏԻՍՅԱՆ, Ա. Վ. ՊՈԳՈՍՅԱՆ և Է. Ա. ՄԱՐԿԱՐՅԱՆ

2-(3,4-Դիմեթօքսիֆենիլ)-2-էթիլբուտիլամինի (I) և արիլալկիլ (կամ ա-  
րիլ) խոմբ պարունակող կարբոնաթթուների քլորանհիդրիդների փոխազդե-  
ցությունից անշատված են համապատասխան ամիդները (II—V), որոնց վե-  
րականգնումից ազատված են երկրորդային ամինները (VI—IX); II—IV ա-  
միդների ցիկլոմով Բիշլեր-Նապիրալսկու եղանակով ստացված են 3,4-դի-  
հիդրոդիդրոինոլիններ (X—XII), որոնք նատրիումի բորհիդրիդի օդնությամբ  
վերականգնված են համապատասխան տետրահիդրոածանցյալների (XIII—XV);  
Ուսումնասիրված են ստացված միացությունների (VI—XV) ադրենոլիտիկ,  
սիմպատոլիտիկ, պսիխոտրոպ, ինչպես նաև հակաարիթմիկ հատկությունները:

### ISOQUINOLINE DERIVATIVES

XX. INVESTIGATIONS IN THE FIELD OF PHARMACOLOGICALLY ACTIVE  
6,7-DIMETHOXYPHENYL-4,4-DIETHYL-1-ARYLALKYL(OR ARYL)-1,2,3,4-TET-  
RAHYDROISOQUINOLINES

A. S. AVETISSIAN, A. V. POGOSSIAN and E. A. MARKARIAN

The reaction between 2-(3,4-dimethoxyphenyl)-2-ethylbutylamine  
and arylalkyl(or aryl)carboxylic acid chlorides led to the formation of  
the corresponding amides, which were then reduced to the secondary  
amines with lithium aluminum hydride and cyclized by the Bischler—  
Napieralski method into 3,4-dihydroisoquinolines. The latter were reduced  
with sodium borohydride to the tetrahydroisoquinolines.

The adrenolytic, sympatholytic, psychotropic and antiarrhythmic pro-  
perties of the synthesized compounds have been studied.

### Л И Т Е Р А Т У Р А

1. А. С. Аветисян, О. М. Авакян, А. В. Погосян, Э. А. Маркарян, Арм. хим., ж., 32,  
304 (1979).
2. О. М. Авакян, Бюл. ж. Армения, 21, 6, 8 (1969).