

7. Вебер В., Гокель Г. — Межфазный катализ в органическом синтезе. М., Мир., 1980, с. 26.
8. Hatch L. F., Chlola V. — J. Am. Chem. Soc., 1951, vol. 73, № 12, p. 360.
9. Клебанский А. Л., Чевычалова К. К. — Синт. кауч., 1935, № 6, с. 16.

Армянский химический журнал, т. 40, № 1, стр. 40—44 (1987 г.)

УДК 547.833.3+547.435

ПРОИЗВОДНЫЕ ИЗОХИНОЛИНА

XXVI СИНТЕЗ N-АРИЛАЛКАНОЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ
4-СПИРОЗАМЕЩЕННЫХ 1,2,3,4-ТЕТРАГИДРОИЗОХИНОЛИНОВ
И 1-(3',4'-ДИМЕТОКСИФЕНИЛ)-1-ЦИКЛОАЛКИЛМЕТИЛАМИНОВ,
ОБЛАДАЮЩИХ β -АДРЕНОБЛОКИРУЮЩИМ СВОЙСТВОМ

Г. К. АПРАПЕТЯН, Ж. С. АРУСТАМЯН, О. С. НОРАВЯН,
К. Ж. МАРКАРЯН и Э. А. МАРКАРЯН

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

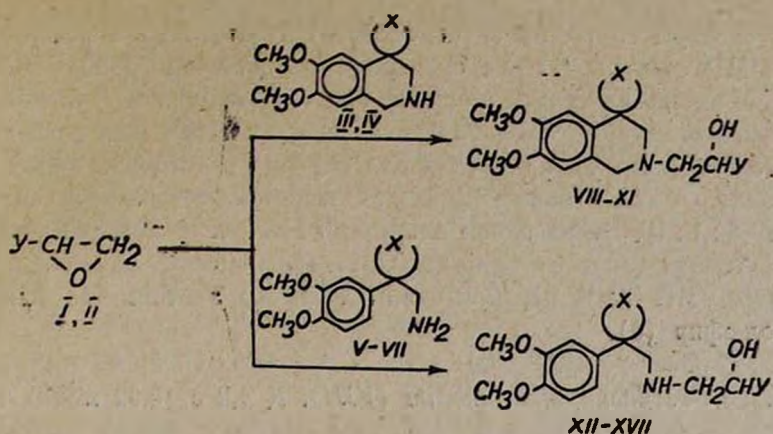
Поступило 24 VI 1985

Конденсацией 4-спирозамещенных-1,2,3,4-тетрагидроизохинолинов и соответствующих нециклических аминов с окисью *m*-нитростирола и 3-фенокси-1,2-эпоксипропаном получены соответствующие N-арилалканольные производные. Изучены их β -адрено-блокирующие и антиаритмические свойства.

Табл. 1, библиограф. ссылок 9.

Ранее нами были описаны производные изохинолина, арилалкиламинов и замещенных ариламиноалканолов, обладающие сердечно-сосудистым действием [1—3]. С целью получения новых β -адреноблокирующих средств и изучения влияния арилалкильного заместителя у атома азота на эти свойства получены новые производные аминоктанолов и аминокпропанолов, в которых аминный фрагмент представляет собой арилциклопентил-, циклогексил- 4-тетрагидропиранилметиламины или их жесткий структурный аналог—4-спирозамещенный 1, 2, 3, 4-тетрагидроизохинолин.

Для синтеза целевых продуктов исходили из 3-фенокси-1,2-эпоксипропана (I) и окиси *m*-нитростирола (II). Эпоксиды I и II вводились во взаимодействие с 6,7-диметокси-4,4'-спироциклопентан- или 4,4'-спиротетрагидропиран-1,2,3,4-тетрагидроизохинолинами (III, IV), а также с 1-(3',4'-диметоксифенил)-1-циклопентил- (V), 4-(3,4-диметоксифенил)-4-тетрагидропиранил- (VI) и 1-циклогексилметиламинами (VII) в кипящем изопропиловом спирте, в присутствии каталитических количеств воды [3]. При этом выходы продуктов с замещенными 1,2,3,4-тетрагидроизохинолинами III, IV сравнительно ниже, чем с соответствующими первичными аминами V—VII (табл.), что обусловлено решающей ролью стерических факторов при раскрытии эпоксидного кольца по типу SN2 [4].



- I, Y = $\text{C}_6\text{H}_5\text{OCH}_2$; II, Y = $(m\text{-NO}_2)\text{C}_6\text{H}_4$; III, V, X = $(\text{CH}_2)_4$; IV, VI, X = $(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}$;
 VII, X = $(\text{CH}_2)_5$; VIII, XII, X = $(\text{CH}_2)_4$, Y = $\text{CH}_2\text{OC}_6\text{H}_5$;
 XVI, X = $(\text{CH}_2)_5$, Y = $\text{CH}_2\text{OC}_6\text{H}_5$; IX, XIII, X = $(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}$, Y = $\text{CH}_2\text{OC}_6\text{H}_5$;
 XVII, X = $(\text{CH}_2)_5$, Y = $(m\text{-NO}_2)\text{C}_6\text{H}_4$; X, XIV, X = $(\text{CH}_2)_4$, Y = $(m\text{-NO}_2)\text{C}_6\text{H}_4$;
 XI, XV, X = $(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}$, Y = $(m\text{-NO}_2)\text{C}_6\text{H}_4$.

Для подтверждения строения полученных соединений применение ИК спектров ограничивается выявлением поглощения ОН групп (соединения X, XI) и NH, ОН групп (соединения XII, XIII, XVII) при 3090—3110 и 3180—3220 см^{-1} , соответственно. В ПМР спектрах наряду с наличием в структурах XII—XVII протонов с близкими значениями хим. сдвигов, четко различаются сигналы протонов алкоксильных групп с химическими сдвигами 3,6—4,0 м. д. и ароматических колец с 6,6—7,4 м. д. В масс-спектрах IX, XII и XIII, помимо значений молекулярных ионов, имеется ряд осколков, характерных для распада подобных структур [5].

β -Адреноблокирующее действие гидрохлоридов VIII—XVII было изучено на наркотизированных нембуталом (50 мг/кг—внутрибрюшинно) белых крысах [6, 7]. Опыты показали, что большинство из изученных соединений не оказывают выраженного влияния на положительный хронотропный (β_1) и депрессорный (β_2) эффекты изадрина, кроме соединений XII и XVI, которые вызывают значительное блокирующее действие на β_1 и β_2 -адренорецепторы, и гидрохлорида XI, проявляющего умеренное и кратковременное β_1 -адреноблокирующее действие.

Для определения антиаритмической активности гидрохлоридов VIII—XVII использован метод определения порога фибрилляции предсердий у наркотизированных гексеналом кошек [8]. Соединения вводились в бедренную вену в дозах 1 и 3 мг/кг. В результате установлено, что среди изученных веществ в дозе 3 мг/кг слабой антиаритмической активностью обладает гидрохлорид XVI и умеренной—XIV.

Таким образом, поиск β -адреноблокаторов в ряду производных тетрагидроизохинолина и арилалкиламинов целесообразно провести среди последних.

Экспериментальная часть

ИК спектры сняты на спектрометре UR-20 (ГДР) в вазелиновом масле, ПМР спектры ^1H —на спектрометре «Varian T-60» (США), 60 МГц. Химические сдвиги приведены в м. д. (δ шкала) относительно внутреннего стандарта ТМС. Масс-спектры сняты на масс-спектрометре МХ-1320 с системой прямого ввода образца в источник ионов. ТСХ проведена: А—на пластинке "Silufol-254" в системе бензол—этилацетат—метанол (6 : 1 : 1), Б—на окиси алюминия II степени активности в системе хлороформ—ацетон—эфир (2 : 1 : 1). Проявитель—пары йода. Гидрохлориды VIII—XVII перекристаллизованы из ацетона (а) или смеси этанол-эфир (б).

N-(2'-Гидроксиз-3'-феноксипропил)-6,7-диметокси-4-спироциклопентан-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин (VIII). К 4,9 г (0,02 моля) тетрагидроизохинолина III [9] в 50 мл изопропилового спирта прибавляют 4,5 г (0,03 моля) эпоксида I и 2—3 капли воды. Реакционную смесь кипятят с обратным холодильником 8—9 ч. После отгонки растворителя остаток перегоняют и действием эфирного раствора хлористого водорода переводят в гидрохлорид.

Аналогично получены соединения IX—XI (табл.).

Масс-спектр гидрохлорида IX: 413 (M^+ , 22), 277 (20), 276 (100), 234 (9), 233 (10), 229 (9), 192 (5), 189 (9), 165 (8).

Таблица

Гидрохлориды *N*-арилалканольных производных 4-спирозамещенных 1,2,3,4-тетрагидроизохинолинов VIII—XI и 1-(3,4-диметоксифенил)-1-циклоалкилметиламинов XII—XVII

Соединение	Выход, %	Т. пл., °C	Т. кип., °C/1 мм (основания)	Найдено, %		Вычислено, %		R_f (система)
				N	Cl	N	Cl	
VIII	55	136—137 (а)	234—235	2,87	7,83	3,22	8,17	0,74 (А)
IX	53	124—125 (а)	237—240	3,37	8,06	3,11	7,88	0,72 (А)
X	50	227—228 (а)	**	6,04	7,70	6,24	7,88	0,65 (Б)
XI	45	151—152 (в)	223—225	6,31	7,28	6,07	7,62	0,54 (Б)
XII	65	107—108 (б)	227—230	3,12	8,70	3,31	8,40	0,67 (А)
XIII	60	153—154 (б)	238—240	3,33***	7,70	3,19	8,09	0,41 (А)
XIV	84	157—158 (а)	208—210	6,80	7,70	6,46	8,11	0,69 (Б)
XV	70	131—132 (а)	207—209	6,29	7,97	6,19	7,83	0,68 (А)
XVI	54	95—96 (а)	232—235	3,20	8,53	3,21	8,13	0,66 (А)
XVII	80	155—156 (а)	209—210	6,60	8,16	6,21	7,86	0,71 (Б)

* Приведены номера оснований.

** Вещество не перегнано.

*** Имеется полный анализ оснований. Найдено %: С 69,21; Н 7,80; N 3,55. Вычислено %: С 68,82; Н 7,78; N 3,48.

1-(3',4'-Диметоксифенил)-1-[*N*-(2'-гидроксиз-3'-феноксипропил)-циклопентилметиламин (XII)]. Смесь 4,7 г (0,02 моля) амина V [9] и 1,5 г (0,01 моля) эпоксида I в 50 мл изопропилового спирта кипятят с

обратным холодильником 8—9 ч. После отгонки растворителя перего-
няют избыток исходного амина и целевой продукт. Последний перево-
дят в гидрохлорид (табл.).

Аналогично получены XIII—XVII (табл.).

Масс-спектр гидрохлорида XII: 385 (M^+ , 4), 278 (3), 248 (4),
219 (3), 206 (11), 205 (33), 204 (11), 181 (45), 180 (100), 164 (9), 151 (5+),
133 (8), 107 (16), 94 (5), 91 (5), 86 (25).

Гидрохлорид XII. Спектр ПМР (D_2O): 1,4—2,0 м [8H, $(CH_2)_4$],
3,0 д (2H, $CHCH_2N$), 3,3 с (2H, $\text{—}\overline{C}CH_2N$), 3,6 и 3,7 с (6H, $3CH_2O$),
3,8—4,3 м (3H, CH_2O и $CHOH$), 6,6—7,4 м (8H, H аромат.).

Масс-спектр гидрохлорида XIII. 401 (M^+ , 3), 294 (3), 264 (4),
222 (9), 221 (15), 191 (8), 181 (49), 180 (100), 163 (14), 151 (22), 133 (7),
121 (3), 107 (13), 86 (14), 77 (15).

Гидрохлорид XIII. Спектр ПМР (D_2O): 1,8—2,6 м (4H, $\text{—}\overline{C}CH_2CCH_2\text{—}$),
3,1 д (2H, $CHCH_2N$), 3,4 с (2H, CCH_2N), 3,7 и 3,8 с (6H, $2CH_2O$),
3,9—4,3 м (7H, $3CH_2O$ и $CHOH$), 6,8—7,4 м (8H, H аромат.).

Гидрохлорид XVI. Спектр ПМР (CD_3OD): 1,4—2,4 м [10H, $(CH_2)_5$],
3,0—3,4 м (4H, $2CH_2N$), 3,8 и 3,9 с (6H, $2CH_2O$), 4,0—4,4 м (3H,
 CH_2O и $CHOH$), 6,8—7,4 м (8H, H аромат.).

ԻԶՈՔԻՆՈԼԻՆԻ ԱԾԱՆՅՅԱԼՆԵՐ

XXVI. β -ԱՌՐԵՆԱՄԵԿՈՒՍԱՑՆՈՂ ՀԱՏԿՈՒԹՅԱՄԲ ՕԺՏՎԱԾ 4-ՍՊԻՐՈՏՆԱՎԱԿԱԿԱԾ
1,2,3,4-ՏԵՏՐԱԻԴՐՈՒԴՈՒԶՈՔԻՆՈԼԻՆՆԵՐԻ ԵՎ 1-(3',4'-ԴԻՄԵԹՔՕՔՍԻՖԵՆԻԼ)-1-ՑԻԿԼՈԱԿԻԼ-
ՄԵԹԻԼԱՄԻՆՆԵՐԻ Ռ-ԱՐԻԼԱԿԱՆՈԼԱՑԻՆ ԱԾԱՆՅՅԱԼՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶԸ

Գ. Կ. ՀԱՅՐԱՊԵՏՅԱՆ, Ժ. Ս. ԱՌՈՒՍԱՄՅԱՆ, Հ. Ս. ՆՈՐԱՎՅԱՆ,
Կ. Ժ. ՄԱՐԳԱՐՅԱՆ և Է. Ա. ՄԱՐԳԱՐՅԱՆ

4-Սպիրոտեղակալված 1, 2, 3, 4-տետրահիդրոիզոքինոլինների և համա-
պատասխան լցիկված ամինների փոխազդեցությամբ մ-նիտրոստիրոլի օքսի-
դի և 3-ֆենօքսի-1,2-էպօքսիպրոպանի հետ ստացվել են համապատասխան
N-արիլականոլային ածանցյալները: Ուսումնասիրված են նպատակային միա-
ցություններին բերող ռեակցիաների իրականացման պայմանները, ինչպես նաև
ստացված միացությունների սպեկտրալ տվյալները, նրանց β -ադրենամեկու-
սացնող և հակաարիթմիկ հատկությունները:

ISOQUINOLINE DERIVATIVES

XXVI. SYNTHESIS OF N-ARYLALKANOL DERIVATIVES OF 4-SPIROSUBSTITUTED
1,2,3,4-TETRAHYDROISOQUINOLINES AND 1-(3',4'-DIMETHOXYPHENYL)-1-
CYCLOALKYLMETHYLAMINES DISPLAYING β -ADRENOBLOCKING PROPERTIES

G. K. HAYRAPETIAN, Zh. S. ARUSTAMIAN, H. S. NORAVIAN,
K. Zh. MARKARIAN and E. A. MARKARIAN

By the interaction of 4-spirosubstituted 1,2,3,4-tetrahydroisoquinol-
ines and corresponding non-cyclized amines with *m*-nitrostyrene oxide

and 3-phenoxy-1,2-epoxypropane corresponding N-aminoalkanols have been obtained. β -Adrenoblocking and antiarrhythmic properties of the obtained compounds have been studied.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Маркарян Э. А., Арустамян Ж. С., Василян С. С., Маркарян К. Ж. — Арм. хим. ж., 1976, т. 29, № 7, с. 591.
2. Айрапетян Г. К., Аветисян А. С., Маркарян Э. А., Алексанян Р. А., Погосян А. В., Авакян О. М. — Арм. хим. ж., 1984, т. 37, № 8, с. 533.
3. Бархударян М. Р., Вартанян А. А., Норавян О. С., Авакян О. М. — Арм. хим. ж. 1984, т. 37, № 10, с. 703.
4. Авакян О. М., Норавян А. С. — Бюл. ж. Арм., 1976, т. 29, № 1, с. 41.
5. Норавян О. С., Авакян О. М. — Ж. эксп. и клин. мед., 1976, т. 16, № 3, с. 8.
6. Берн Г. — Функции химических передатчиков вегетативной нервной системы. М., ИЛ, 1961, с. 45.
7. Маркарян Э. А., Арустамян Ж. С., Василян С. С. — ХГС, 1973, № 5, с. 679.

Армянский химический журнал, т. 40, № 1, стр. 44—48 (1987 гг.)

УДК 547.88+547.372

СИНТЕЗ И ПОЛИМЕРИЗАЦИЯ ГЕКСААЦЕТИЛЕНОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ЦИКЛОТРИФОСФАЕНА

Л. Л. НИКОГОСЯН, А. А. ПОГОСЯН, В. А. ОВАСАПЯН,
А. А. МАТНИШЯН и М. Г. ИНДЖИКЯН

Армянский филиал ВНИИ «ИРЕА». Ереван

Поступило 14 I 1986

Синтезирован ряд новых мономеров—алкинилоксипроизводных циклотрифосфаэна и исследована их термическая полимеризация. Показано, что процесс осуществляется за счет ацетиленовых групп.

Табл. 1, библи. ссылок 5.

Полиорганофосфаэны обладают высокой термо- и огнестойкостью. Известно, что органоциклофосфаэны, содержащие алкоксильные группы, не способны к термической и каталитической полимеризации из-за процессов деструкции или изменения циклов [1]. Представлялось интересным синтезировать алкоксильные производные циклотрифосфаэна с β, γ -тройной связью в алкоксильной группе. Можно было полагать, что полимеризация таких соединений легко произойдет в сравнительно мягких условиях полимеризации ацетиленовых эфиров, приводя к образованию огне- и термостойких полимеров.

Синтез ацетиленовых эфиров осуществлен нами взаимодействием гексахлорциклотрифосфаэна с соответствующими ацетиленовыми спиртами в присутствии щелочных агентов.