

3. Ворскляня С. А., Чобанян Ж. А., Баданян Ш. О. — Арм. хим. ж., 1985, т. 38, № 7, с. 424.

4. Минасян Т. Т., Киноян Ф. С., Баданян Ш. О. — Арм. хим. ж., 1982, т. 35, № 9, с. 579.

5. Carbers C. F., Scott E. — Tetrah. Lett., 1976, № 6, p. 507.

6. Mori K., Takigawa T., Matsuo T. — Tetrah., 1979, v. 25, № 8, p. 933.

7. Cresson P., Atlani M. — С. г., 1967, v. С 265, p. 942. С. А., 1968, v. 68, 2147С.

8. Karlson S., Froyen P., Skattebol L. — Acta Chem. Scand., 1976, v. 30B, p. 664.

Армянский химический журнал. т. 41, № 10, стр. 629—634 (1988 г.)

УДК 547.833.7

ПРОИЗВОДНЫЕ ИЗОХИНОЛИНА

XXVII. СИНТЕЗ N-ЗАМЕЩЕННЫХ 3,3-ДИМЕТИЛ-6,7-ДИМЕТОКСИ-4-ОКСО- (ИЛИ 4-ГИДРОКСИ)-1,2,3,4-ТЕТРАГИДРОИЗОХИНОЛИНОВ И ИХ БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Г. К. АЙРАПЕТЯН, А. П. МИКАЕЛЯН, Э. А. МАРҚАРЯН,
А. В. ПОГОСЯН, К. Ж. МАРҚАРЯН и З. В. ОГАНЕСЯН

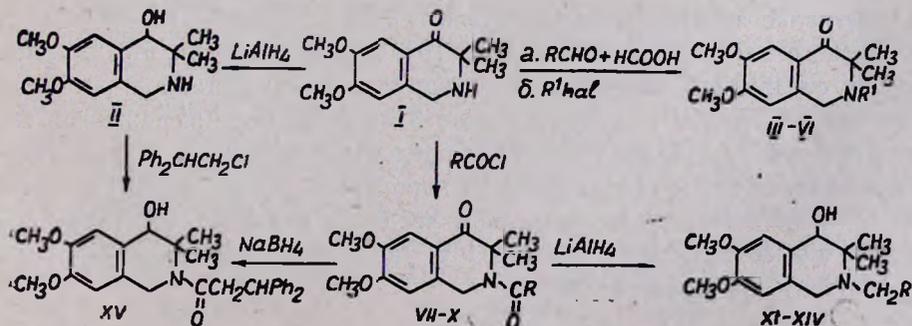
Институт тонкой органической химии им. А. Л. Мнджояна
АН Армянской ССР, Ереван

Поступило 30 VI 1987

Изучены возможности N-алкилирования и N-ацилирования 3,3-диметил-6,7-диметоксип-4-оксо-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина (I) различными реагентами, а также восстановления карбонильной группы алюмогидридом лития (АГЛ) и боргидридом натрия (БГН). Проверено влияние целевых продуктов на сердечно-сосудистую и центральную нервную системы.

Табл. 2, библиографических ссылок 12.

Ранее нами исследованы различные пути синтеза замещенных изохинолинов, содержащих в четвертом положении спироциклоалкановый или тетрагидропирановый заместители и обладающих спазмолитическими, коронарорасширяющими, адрено- и симпатолитическими свойствами [1—3]. В настоящем сообщении описываются синтез и биологические свойства производных 2,3,6,7-замещенных тетрагидроизохинолинов, содержащих в четвертом положении карбонильную или гидроксильную группы.



VII, XI. R = CH₃; VIII, XII. R = C₆H₅; IX, XIII. R = C₆H₅CH₂CH₂;
X, XIV. R = (C₆H₅)₂CHCH₂.

В замещенном 4-оксоизохинолине (I) [4] кетонная и амидная группы образуют межмолекулярную водородную связь, которая в ИК спектре выявляется сдвигом поглощения C=O-группы в сторону низких частот на 20 см^{-1} (от 1680 см^{-1} в соединении III до 1660 см^{-1} в I) [5]. В результате нуклеофильность атома азота и реакционность карбонильной группы в замещенном 4-оксоизохинолине I значительно ослаблены. Так, N-метилирование тетрагидроизохинолина I не удается осуществить йодистым метилом, целевой 3,3-диметил-6,7-диметокси-N-метил-4-оксо-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин (III) с количественным выходом был получен реакцией Эшвейлера-Кларка [6]. Применением бензальдегида и муравьиной кислоты из замещенного 4-оксоизохинолина I с хорошим выходом (77, 5%) получено N-бензильное производное IV. Синтез последнего непосредственным бензилированием соответствующего 4-оксоизохинолина I хлористым бензилом в запаянной ампуле в спиртовом растворе привел к целевому продукту с 41,5% выходом. N-Ацилирование 4-оксо-(и гидрокси)изохинолинов I и II хлорангидридами кислот в кипящем хлороформе протекает с высокими выходами.

Понижение реакционной способности карбонильной группы показано ее восстановлением. В частности, карбонильная группа не подвергается восстановлению БГН, а восстанавливается только АГЛ. В случае же N-ацильных производных VII—X АГЛ восстанавливает обе карбонильные группы, а БГН, как и ожидалось, только кетонный карбонил.

Следует отметить также, что 4-оксоизохинолины III и X ни в каких условиях не взаимодействуют с гидросиламином и аминами. Здесь, очевидно, кроме электронных эффектов [7], определенную роль играет также стерический фактор—наличие двух метильных групп в α -положении к карбонильной группе.

Действие производных 1,2,3,4-тетрагидроизохинолинов II—VI и XI—XIV на α -адренорецепторы и на проведение возбуждения через постганглионарные симпатические нервы [8] изучалось в конечной концентрации 0,05 мМ. Установлено, что все соединения не проявляют существенной активности, за исключением гидрохлорида XIV, который обладает сильным, но не длительным блокирующим влиянием на α -адренорецепторы семявыносящего протока. В условиях же целостного организма это соединение в дозе 10 мг/кг (внутривенно) проявляет слабую активность.

Изучение антиаритмических свойств гидрохлоридов III—VI и XI—XIV осуществлено в дозах 3 и 5 мг/кг [9]. Опыты показали, что из испытанных соединений наибольшей антиаритмической активностью обладает гидрохлорид VI, который в дозе 3 мг/кг на фоне выраженной гипотензии предупреждает трепетание предсердий в течение 15 мин. Изучение влияния тех же соединений на коронарный кровоток [10] в дозах 0,1; 1,0 и 3,0 мг/кг при внутривенном введении показало, что гидрохлорид III в дозе 0,1 мг/кг в течение 1 ч увеличивает объемную скорость коронарного кровотока на 36%.

Экспериментальная часть

ИК спектры сняты на спектрометре UR-20 (ДГР) в вазелиновом масле, ПМР спектры—на спектрометре «Varian T-60» (США) 60 МГц, химические сдвиги приведены в м. д. (6 шкала) относительно внутреннего стандарта ТМС. Масс-спектр снят на масс-спектрометре МХ-1320 с системой прямого ввода образца в источник ионов. ТСХ проведена на Al_2O_3 II ст. активности, элюент: А—бензол : ацетон (4 : 1); Б—бензол; В—эфир : гексан (3 : 1); Г—бензол : ацетон (2 : 1). Перекристаллизация осуществлена из: а—этанол : эфира; б—гексана; в—этанола; г—эфира; д—бензол : эфира.

2-Бензил-3,3-диметил-6,7-диметокси-4-оксо-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин (IV). а. К. 2,35 г (0,01 моля) I прибавляют 4,6 г (0,10 моля) муравьиной кислоты и 13,8 г (0,13 моля) бензальдегида. Реакционную смесь кипятят 9—10 ч, подщелачивают 10% NaOH, экстрагируют хлороформом (2×150 мл), органический слой промывают водой, растворитель отгоняют. Остаток растворяют в абс. эфире и получают гидрохлорид (табл. 2).

Аналогично из I и формальдегида получают 2,3,3-триметил-6,7-диметокси-4-оксо-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин III (табл. 2).

б. Смесь 2,35 г (0,01 моля) I и 1,26 г (0,01 моля) бензилхлорида в 100 мл этанола в запаянной ампуле нагревают на водяной бане 12 ч. Этанол отгоняют, гидрохлорид соединения IV перекристаллизовывают из смеси этанол-эфир, т. пл. 229°, выход 1,5 г (41,5%).

Аналогично взаимодействием I с 3,3-дифенилпропилхлоридом [11] или бромистым аллилом получают гидрохлориды V и VI (табл. 2).

Масс-спектр VI: M^+ = 275(18), 261(8), 260(40), 235(25), 234(100), 232(22), 218(10), 218(10), 206(7), 204(8), 191(9), 190(10), 178(52), 151(70), 150(83), 135(13), 107(16), 96(57), 92(20), 77(18).

2-Ацетил-3,3-диметил-6,7-диметокси-4-оксо-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин (VII). К смеси 3,5 г (0,0149 моля) I и 2,04 г (0,02 моля) триэтиламина в 200 мл хлороформа при перемешивании прикапывают 2,46 г (0,02 моля) бромистого ацетила в 50 мл бензола, затем кипятят смесь 8 ч. По окончании реакцию смесь подщелачивают 10% NaOH, хлороформный слой промывают водой, обрабатывают 10% соляной кислотой, хлороформ отгоняют. Остаток кристаллизуется из гексана (табл. 2).

Аналогично взаимодействием 4-оксо- и 4-гидроксипроизводных изохинолина I и II с хлорангидридами бензойной, 3-фенилпропионовой [12] и 3,3-дифенилпропионовой кислот [11] получают N-ацильные производные замещенных 4-оксоизохинолинов VIII—X и N-(3,3-дифенил-)пропионильное производное 4-гидроксиизохинолина XV (табл. 2).

4-Гидрокси-3,3-диметил-6,7-диметокси-2-(3,3-дифенилпропионил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин (XV). К 4,4 г (0,01 моля) соединения X, растворенного в 100 мл метанола, при 0—5° небольшими порциями добавляют 0,75 г (0,2 моля) $NaNH_4$. Продолжают перемешивание смеси при 0—5° 4 ч, оставляют на ночь, метанол отгоняют, к остатку добавляют 100 мл воды, экстрагируют хлороформом, после отгонки которого

остаток кристаллизуется из эфира, т. пл. 159—160° (д), выход 29 г (72, 3%).

Таблица I'

Данные ИК и ПМР спектров соединений II—XV

Соединение	ИКС, ν , см^{-1}	ПМР спектр, растворитель, δ , м. д.
1	2	3
II	1590—1610 (C=C, аром.), 2800—3400 (шир. полоса ОН) и 3280, 3315 (N—H)	Ацетон d_n : 1,1 с (6H, 2CH ₃); 3,7 с (6H, 2CH ₃ O); 3,8 с (2H, ArCH ₂ N); 4,1 с (1H, CHOH); 6,5 и 6,9 с (2H, H-аром.)
III	1590—1610 (C=C, аром.), 1680 (C=O)	CDCl ₃ : 1,3 с (6H, 2CH ₃); 2,4 с (3H, NCH ₃); 3,8 с (2H, ArCH ₂ N); 3,8 с (6H, 2CH ₃ O); 6,6 и 7,4 с (2H, H-аром.)
IV*	—	DMCO d_0 : 1,7 с (6H, 2CH ₃); 3,8 с (6H, 2CH ₃ O); 4,3 и 4,5 с (4H, 2ArCH ₂ N); 6,9 и 7,3 с (2H, H-аром.); 7,4—7,6 м (5H, C ₆ H ₅)
V*	—	CD ₃ OD: 1,7 с (6H, 2CH ₃); 2,4 м (2H, —CH ₂ —); 4,0 с (6H, 2CH ₃ O); 3,8—4,2 м (3H, CH ₂ ⁺ N и ArCH); 7,3—7,8 м (12H, H-аром.)
VI*	—	CD ₃ OD: 1,8 с (6H, 2CH ₃); 3,9 е—4,2 с+т (8H, 2CH ₃ O + CH—CH ₂ N); 4,8 с (2H, ArCH ₂ N); 5,6—6,2 м (3H, CH ₂ =CH—); 7,2 и 7,6 с (2H, H-аром.)
VII	1590—1610 (C=C, аром.), 1640 (C=O, амидн.), 1660 (C=O)	CDCl ₃ : 1,7 с (6H, 2CH ₃); 2,2 с (3H, CH ₃ CO); 3,9 д (6H, 2CH ₃ O); 4,5 с (2H, ArCH ₂ N); 6,6 и 7,3 с (2H, H-аром.)
VIII	1590—1615 (C=C, аром.), 1640 (C=O, амидн.), 1665 (C=O)	—
IX	1590—1600 (C=C, аром.), 1660 (C=O, амидн.), 1670 (C=O)	CCl ₄ : 1,7 с (6H, 2CH ₃); 2,2—2,7 м (4H, ArCH ₂ CH ₂ CO); 3,8 с (6H, 2CH ₃ O); 4,5 с (2H, ArCH ₂); 6,6 и 7,3 с (2H, H-аром.); 7,2 с (5H, C ₆ H ₅)
X	—	DMCO, d_c : 1,5 с (6H, 2CH ₃); 2,9 т (1H, Ar ₂ CH); 3,2 д (2H, CH ₂ CO); 3,65 с и 3,85 с (6H, 2CH ₃ O); 4,5 с (2H, ArCH ₂ N); 6,8—7,2 т (12H, H-аром.)
XII*	1595—1610 (C=C, аром.), 2750—2950 (NH), 3100—3600 (O—H, ассоц.)	—
XIII*	1590—1610 (C=C, аром.), 2600—2800 (NH), 3100—3600 (O—H, ассоц.)	CD ₃ OD: 1,3 с и 1,6 с (6H, 2CH ₃); 2,2 м (2H, CH ₂ CH ₂ CH ₂); 2,7 т (2H, CH ₂ N); 3,3 с (1H, ArCHOH); 3,8 с (6H, 2CH ₃ O); 4,4 д (2H, ArCH ₂ N); 6,8—7,3 м (7H, H-аром.)

1	2	3
XIV*	1590—1600 (C=C, аром), 30,0—3300 (O—H, ассоц)	CD ₃ OD: 1,0—1,3 с (6H, 2CH ₃); 2,4—3,5 м (4H, Ar ₂ CHCH ₂ + 1H, CHOH); 3,7 с (6H, 2CH ₃ O); 3,8—4,4 м (4H: ArCH ₂ N + NCH ₂ CH ₂); 6,7 и 6,9 с; 7,2 и 7,4 м (12H, H-аром.)
XV	1595—1610 (C=C, аром), 1645 (C=O, амидн.), 3500 (O—H)	C ₆ H ₅ N: 1,7 с (6H, 2CH ₃); 3,3 д (2H, CHCH ₂ CO); 3,7 и 3,8 с (6H, 2CH ₃ O); 6,9—7,4 м (12H, H-аром.)

* Приводятся данные спектров гидрохлоридов.

2-Бензил-4-гидрокси-3,3-диметил-6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин (XII). К суспензии 0,85 г (0,022 моля) АГЛ в 25 мл ТГФ прибавляют 4,4 г (0,010 моля) VIII и смесь кипятят 12 ч. Затем комплекс АГЛ и его избыток разлагают 10% NaOH, отфильтровывают, растворитель отгоняют. Остаток растворяют в эфире и получают гидрохлорид (табл. 2).

Таблица 2

N-Замещенные 3,3-диметил-6,7-диметокси-4-оксо- (или 4-гидрокси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолины II—XIV

Соединение	Выход, %	Т. пл., °C	Найдено, %				Вычислено, %				R _f (система)
			C	H	N	Cl	C	H	N	Cl	
II*	81	205—207 (а)	—	—	4,69	12,80	—	—	5,11	12,96	0,23 (А)
III*	98	221—222 (б)	—	—	5,04	12,62	—	—	4,89	12,42	0,76 (А)
IV*	41	229—230 (в)	66,06	6,92	3,82	10,01	66,38	6,69	3,87	9,79	0,61 (А)
V*	75	259—260 (в)	—	—	3,40	7,13	—	—	3,02	7,60	0,75 (А)
VI*	83	244—245 (а)	—	—	4,40	11,38	—	—	4,49	11,37	0,69 (А)
VII	38	131—132 (г)	64,50	6,63	5,44	—	64,96	6,90	5,04	—	0,65 (А)
VIII	92	136—137 (г)	70,71	6,18	4,03	—	70,81	6,23	4,13	—	0,33 (Б)
IX	83	128—129 (д)	72,46	7,20	3,41	—	71,91	6,86	3,81	—	0,44 (Б)
X	93	163—164 (г)	75,60	6,96	3,41	—	75,83	6,59	3,15	—	0,51 (Б)
XI*	45	75—76 (а)	59,80	8,21	4,81	12,20	59,68	8,01	4,64	11,76	0,39 (Б)
XII*	70	193—200 (а)	66,25	7,03	3,42	10,18	65,99	7,20	3,85	9,75	0,80 (А)
XIII*	43	207—209 (а)	—	—	3,35	8,95	—	—	3,57	9,05	0,34 (Б)
XIV	42	205—207 (а)	—	—	3,30	8,06	—	—	2,99	7,56	0,6 (Б)
XV	92	159—160 (д)	76,06	6,71	2,74	—	75,78	7,01	3,14	—	0,49 (Г)

* Приводятся данные гидрохлоридов.

Аналогично восстановлением амидов VII, IX и XV получают гидрохлориды XI, XIII, XIV (табл. 2).

ԻԶՈՔԻՆՈԼԻՆԻ ԱՄԱՆՅՅԱԼՆԵՐ

XXVII. N-ՏԵՂԱԿԱԿԱՍ 3,3-ԴԻՄԵԹԻԼ-6,7-ԴԻՄԵԹՕԲՍԻ-4-ՕՔՍՈ-(ԿԱՄ 4-ՀԻԴՐՕՔՍԻ)-
1,2,3,4-ՏԵՏՐԱՀԻԴՐՈՒԶՈՔԻՆՈԼԻՆՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶԸ ԵՎ ԿԵՆՍԱԲԱՆԱԿԱՆ ՀԱՏԿՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԸ

Գ. Կ. ՀԱՅՐԱՊԵՏՅԱՆ, Հ. Պ. ՄԻՔԱԵԼԻԱՆ, Է. Ա. ՄԱՐԿԱՐԻԱՆ, Ա. Վ. ՊՈՂՈՍՅԱՆ,
Կ. Ժ. ՄԱՐԳԱՐՅԱՆ և Զ. Վ. ՀՈՎՀԱՆՆԻՅՅԱՆ

3,3-Դիմեթիլ-6,7 - դիմեթօքսի-4- օքսո-1,2,3,4- տետրահիդրոիզոքինոլինի կառուցում առկա կետոնային և ամինային խմբերը օգտագործված են նոր կենսաբանական ակտիվ միացությունների ստացման համար: Ուսումնասիրված են ամինային խմբի N-ալկիլացման և N-ացիլացման, ինչպես նաև կետոնային խմբի վերականգնման հնարավորությունները տարբեր ուղղանոններով:

ISOQUINOLINE DERIVATIVES

XXVII. SYNTHESIS AND BIOLOGICAL PROPERTIES OF N-SUBSTITUTED 3,3-DIMETHYL-6,7-DIMETHOXY-4-OXO-(OR-4-HYDROXY)-1,2,3,4-TETRAHYDROISOQUINOLINES

G. K. HAYRAPETIAN, H. P. MIKAELIAN, E. A. MARKARIAN,
A. V. POGHOSSIAN, K. Zh. MARKARIAN and Z. V. HOVHANISSIAN

Amino and keto-groups of 3,3-dimethyl-6,7-dimethoxy-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline have been used for the preparation of the new biological active compounds. N-alkylation and N-acilation of aminogroup as well as the reduction of keto-group with lithium aluminum hydride or sodium borohydride have been studied. The influence of the title compounds on cardio-vascular as well as central nervous systems has been studied.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Миджоян А. Л., Маркарян Э. А., Арустамян Ж. С., Марашян Э. С. — ХГС, 1971, № 5, с. 637.
2. Маркарян Э. А., Арустамян Ж. С., Василян С. С., Маркарян К. Ж. — Арм. хим. ж., 1975, т. 28, № 10, с. 829.
3. Айрапетян Г. К., Арустамян Ж. С., Партев Д. З., Саркисян Л. М., Маркарян Э. А. — Арм. хим. ж., 1984, т. 37, № 11, с. 707.
4. Harcourt D. N., Waigh P. D. — J. Chem. Soc. (C) — 1971, № 5, p. 967.
5. Беллами Л. — Новые данные по ИК спектрам сложных молекул. М., Мир, 1971, с. 164.
6. Benneville P. L., Macartney J. H. — J. Am. Chem. Soc., 1950, v. 72, № 7, p. 3073.
7. Leseche B., Gilbert J., Viel C. — J. Het. Chem., 1981, v. 18, № 1, p. 143.
8. Авакян О. М. — Фарм. и токс., 1984, т. 47, № 5, с. 104.
9. Берн Г. — Функции химических передатчиков вегетативной нервной системы. М., ИЛ, 1961, с. 45.
10. Қаверина Н. В. — Фарм. и токс. 1958, т. 21, № 1, с. 39.
11. Пат. 244655 (1948), США/Bockmuhl M., Erhart G., Eisleb O., Stein L. — С. А., 1949, v. 43, p. 1810h.
12. Bergs H., Wittfeld C., Frank H. — Ber., 1934, v. 67B, № 3, p. 1617.