

ОРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

УДК 547.833+547.59

СИНТЕЗ 6,7-ДИМЕТОКСИ-2-МЕТИЛ-4,4'-СПИРО[1'- (3-R-АМИНО-2-ГИДРОКСИ)ПРОПОКСИ]ЦИКЛОГЕКСАН 1,2,3,4-ТЕТРА-ГИДРОИЗОХИНОЛИНОВ И ИХ БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ

Л. П. СОЛОМИНА, Л. Ш. ПИРДЖАНОВ, Э. А. МАРКАРЯН, О. С. НОРАВЯН,  
А. В. ПОГОСЯН, С. С. ВАСИЛЯН и А. С. ЦАТИНЯН

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

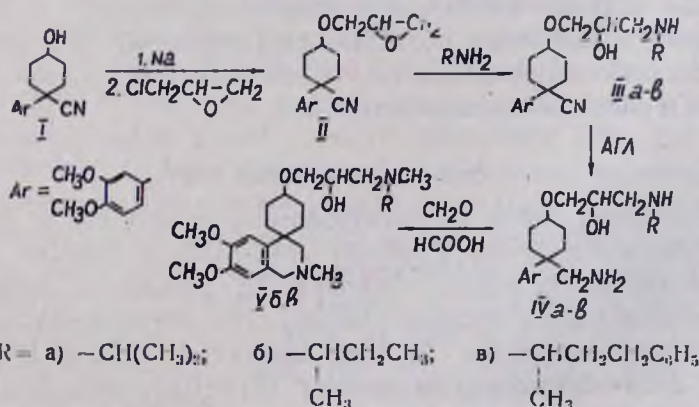
Поступило 27 IX 1989

Взаимодействием нитрила 1-(3,4-диметоксифенил)-4-гидроксициклогексан-1-карбоновой кислоты (I) с эпихлоргидрином получен нитрил 1-(3,4-диметоксифенил)-4-(2,3-эпоксипропокси)циклогексан-1-карбоновой кислоты (II). Последний введен в реакцию с первичными аминами с образованием соответствующих аминопропанолов III. Дальнейшим восстановлением циангруппы алюмогидридом лития синтезированы диаминны IV. Последующую циклизацию соединений IV с одновременным N-метилированием проводили формалином в присутствии муравьиной кислоты до соответствующих 4-спироциклогексанизамещенных тетрагидроизохинолинов V.

Библ. ссылок 8.

Ранее были синтезированы N-замещенные производные 4-спироциклоалкантетрагидроизохинолинов, содержащие гидроксильную группу в спироциклоалкановом кольце, которые проявляли слабую биологическую активность [1]. С целью изучения действия на сердечно-сосудистую систему нами синтезированы производные 4-спироциклогексантетрагидроизохинолинов V и их разомкнутые аналоги III, IV, замещенные по гидроксильной группе на фармакофорный аминопропанольный фрагмент, являющийся составной частью веществ, действующих на адрепергическую систему [2].

Синтез осуществлен по схеме:



В качестве исходного продукта использован описанный ранее нитрил 1-(3,4-диметоксифенил)-4-гидроксициклогексан-1-карбоновой

кислоты (I) [3], взаимодействие алкоголята натрия которого с эпихлоргидрином приводит к эпоксиду II. Последний без очистки вводят в реакцию с первичными аминами в изопропиловом спирте в присутствии каталитического количества воды с образованием аминоспиртовых производных нитрилов III, охарактеризованных в виде геммисалатов. Дальнейшим восстановлением циангруппы алюмогидридом лития синтезированы диамины IV, охарактеризованные в виде оксалатов. Последующую циклизацию соединений IV с одновременным N-метилированием проводят формалином в присутствии муравьиной кислоты [4] до соответствующих 4-спироциклогексанзамещенных тетрагидроизохинолинов V, охарактеризованных в виде гидрохлоридов.

Изучено действие соединений III—V на адренергическую систему, коронарное кровообращение и аритмию сердца.

Симпатолитическое и  $\alpha$ -адреноблокирующее действие соединений III—V изучено в опытах *in vitro* на семявыносящем протоке крысы [5],  $\beta_2$ -адреномиметическое проверено на изолированной матке крысы [6], а  $\beta_1$ - и  $\beta_2$ -адреноблокирующее—на наркотизированных нембуталом крысах [7]. Противоаритмическая активность изучалась на модели электрической аритмии наркотизированных гексеналом кошек [8].

Установлено, что из всех изученных соединений только IIIв обладает выраженным симпатолитическим (97%) и  $\alpha_1$ -адреноблокирующим (79%) действием, однако в условиях целостного организма (опыты на кошках) активность не повторялась. При изучении  $\beta_2$ -адреномиметической активности обнаружено, что только соединения Vб, в понижают тонус матки, уменьшая спонтанные сокращения на 50%. Наиболее выраженным  $\beta_1$ - и  $\beta_2$ -адреноблокирующим свойством (66 и 55,6%, соответственно) обладает соединение IVв, которое однако уступает пропранололу. Исследования показали, что соединения III—V в дозах 5—10 мг/кг при внутривенном введении не обладают противоаритмической активностью, а IIIв и Vб даже увеличивают аритмогенное действие импульсного тока.

Таким образом, наибольшим симпатолитическим и  $\alpha$ - и  $\beta$ -адреноблокирующим действием обладают соединения III, IV, при переходе же к циклическим соединениям V наблюдаются адреномиметическое действие и общее понижение активности.

#### Экспериментальная часть

ИК спектры сняты на спектрофотометре «UR-20» в вазелиновом масле, масс-спектры—на приборах «MX-1320» с прямым вводом образца в ионный источник. Температура плавления определена на микронагревательном столике «Бозциус-72». Индивидуальность соединений контролировалась ТСХ на пластинках «Silufol UV-254», подвижная фаза—бензол-ацетон-метанол (3:1:0,5), насыщенная парами аммиака, проявитель—пары йода.

*Нитрил-1(3,4-диметоксифенил)-4-(2,3-эпокси)пропоксициклогексан-1-карбоновой кислоты (II)*. В колбе расплавляют 0,92 г (0,04

г-ат.) металлического натрия в 50 мл кипящего сухого толуола, затем прибавляют по каплям 10 г (0,04 моля) циклогексанола I в 100 мл сухого толуола и продолжают кипячение до образования алкоголята натрия (10—172 ч), после чего добавляют 3,7 г (0,04 моля) эпихлоргидрина и продолжают кипячение еще в течение 18—20 ч. Образовавшийся осадок отфильтровывают, толуол отгоняют, маслообразный остаток растворяют в изопропиловом спирте, кристаллы непрореагировавшего исходного соединения I отфильтровывают, изопропиловый спирт отгоняют, маслообразный остаток 8 г (66,1%) эпоксидного соединения II без дальнейшей очистки используют в последующей стадии.

*Гемиоксалат-1-[4-(3,4-диметоксифенил)-4-циано]циклогексилокси-3-вторбутиламино-2-пропанола (IIIb).* Смесь 6 г (0,018 моля) эпоксидного соединения II в 60 мл изопропилового спирта, 2,63 г (0,036 моля) вторбутиламина и 1 мл воды нагревают в запаянной трубке на масляной бане при 120° в течение 8—10 ч. Растворитель и избыток исходного амина отгоняют, маслообразный остаток растирают в эфире. Нерастворившаяся часть является неразделяемой смесью исходных и полимерных продуктов. К эфирному раствору прибавляют эфирный раствор хлористого водорода, получают маслообразный гидроклорид. Последний растворяют в смеси метанол-вода (1:10), добавляют водный аммиак до щелочной реакции, экстрагируют эфиром, эфирный раствор промывают водой, сушат над сернистым натрием. Растворитель отгоняют, маслообразное основание растворяют в абс. эфире, добавляют эфирный раствор щавелевой кислоты, выпавшие кристаллы отфильтровывают и перекристаллизовывают из смеси ацетон-этанол (5:1). Получают 2 г (25,3%) гемиоксалата с т. пл. 194—195°,  $R_{f \text{ осн.}}$  0,71. Найдено, %: С 62,86; Н 8,30; N 6,35.  $C_{23}H_{35}N_2O_6$ .  $M^+$  390. Вычислено, %: С 63,43; Н 8,10; N 6,43. ИК спектр осн.,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 1150 (C—O—C); 1590, 1610 (C=C аром.); 2245 (C≡N); 3300—3500 (NH, OH, ассоц.).

*Гемиоксалат 1-[4-(3,4-диметоксифенил)-4-циано]циклогексилокси-3-изопропиламино-2-пропанола (IIIa)* получают аналогично предыдущему из 5 г (0,015 моля) эпоксидного соединения II и 1,7 г (0,03 моля) изопропиламина. Выход 2 г (30%), т. пл. 200—201°,  $R_{f \text{ осн.}}$  0,60. Найдено, %: С 62,46; Н 8,04; N 6,61.  $C_{22}H_{33}N_2O_6$ . Вычислено, %: С 62,69; Н 7,89; N 6,64. ИК спектр осн.,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 1150 (C—O—C); 1590, 1610 (C=C аром.); 2250 (C≡N); 3300—3500 (NH, OH ассоц.).

*Гемиоксалат 1-[4-(3,4-диметоксифенил)-4-циано]циклогексилокси-3-(1-метил-3-фенилпропил)амино-2-пропанола (IIIв)* получают аналогично предыдущему из 8 г (0,025 моля) эпоксидного соединения II и 3,73 г (0,025 моля) фенилизобутиламина. Выход 2,6 г (20%), т. пл. 170—171°,  $R_{f \text{ осн.}}$  0,58. Найдено, %: С 67,57; Н 8,03; N 5,90.  $C_{29}H_{39}N_2O_6$ . Вычислено, %: С 68,08; Н 7,68; N 5,47. ИК спектр осн.,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 1150 (C—O—C); 1590, 1610 (C=C аром.); 2245 (C≡N); 3200—3500 (NH, OH ассоц.).

*Оксалат 1-[4-аминометил-4-(3,4-диметокси)фенил]циклогексилокси-3-вторбутиламино-2-пропанола (IVb).* К 1,9 г (0,05 моля) алю-

могидрида лития (АГЛ) в 300 мл абс. эфира прибавляют по каплям 10 г (0,025 моля) нитрила IIIб в 100 мл тетрагидрофурана (ТГФ). Смесь кипятят при перемешивании в течение 18—20 ч. Разлагают водой (~ 20 мл), осадок отфильтровывают, раствор сушат над сернокислым магнием. Растворитель отгоняют, остаток растворяют в смеси эфир-ТГФ и прибавлением эфирного раствора хлористого водорода получают маслообразный дигидрохлорид, который вновь переводят в основание, выход 8 г (80%). Маслообразный диамин IVб растворяют в абс. эфире и прибавлением эфирного раствора щавелевой кислоты получают оксалат, перекристаллизовывают из смеси этанол-ацетон (1:3). Выход 8,9 г (74%), т. пл. 183°.  $R_{f \text{ осн.}}$  0,53. Найдено, %: С 58,81; Н 8,76; N 5,20.  $C_{24}H_{40}N_2O_8$ .  $M^+$  394. Вычислено, %: С 59,48; Н 8,31; N 5,78. ИК спектр, осн.  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 1590, 1600 (C=C аром.); 3100—3500 (широкая полоса ассоц. NH, NH<sub>2</sub>, OH).

Оксалат 1-[4-аминометил-4-(3,4-диметокси)фенил]циклогексилокси-3-изопропиламино-2-пропанола (IVа) получают аналогично предыдущему из 5 г (0,013 моля) нитрила IIIа в 100 мл абс. бензола и 1 г (0,026 моля) АГЛ в 200 мл абс. эфира. Выход 3 г (60%),  $R_{f \text{ осн.}}$  0,43. К эфирному раствору основания прибавляют эфирный раствор щавелевой кислоты, получают оксалат, перекристаллизовывают из смеси этанол-ацетон (1:3). Выход 3,37 г, (53,5%), т. пл. 195—196°. Найдено, %: С 58,29; Н 7,91; N 5,49.  $C_{27}H_{38}N_2O_8$ . Вычислено, %: С 58,71; Н 8,14; N 5,95. ИК спектр осн.,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 1590, 1610 (C=C аром.), 3200—3500 (широкая полоса ассоц. NH, NH<sub>2</sub>, OH).

Оксалат 1-[4-аминометил-4-(3,4-диметокси)фенил]циклогексилокси-3-(1-метил-3-фенилпропил)амино-2-пропанола (IVв) получают аналогично вышеописанным из 1 г (0,002 моля) нитрила IIIв в 100 мл абс. эфира и 0,15 г (0,004 моля) АГЛ в 50 мл абс. эфира. Выход 0,8 г (80%),  $R_{f \text{ осн.}}$  0,42. Оксалат 0,9 г, выход 76%, т. пл. 189—190° (этанол-ацетон, 1:3). Найдено, %: С 64,46; Н 7,45; N 5,40.  $C_{30}H_{44}N_2O_8$ . Вычислено, %: С 64,26; Н 7,90; N 4,99. ИК спектр осн.,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 1590; 1610 (C=C аром.), 3200—3500 (широкая полоса ассоц. NH, NH<sub>2</sub>, OH).

Дигидрохлорид 6,7-диметокси-2-метил-4,4'-спиро[1'-(3-N-вторбутил-N-метил-2-гидрокси)пропокси]циклогексан-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина (Vб). Смесь 2 г (0,005 моля) диамина IVб, 2,2 г муравьиной кислоты и 2,0 г формалина нагревают при 140° на масляной бане в течение 14 ч. Муравьиную кислоту отгоняют, остаток растворяют в воде, добавляют едкий кали и экстрагируют бензолом, бензольный раствор промывают водой, сушат над сернокислым магнием. Растворитель отгоняют, маслообразный остаток растворяют в абс. эфире и прибавлением эфирного раствора хлористого водорода получают дигидрохлорид. Очищают, переводя в основание, и вновь получают дигидрохлорид. Выход 0,8 г (32%), т. пл. 134—135°.  $R_{f \text{ осн.}}$  0,66. Найдено, %: С 58,56; Н 8,52; N 5,39; Cl<sup>-</sup> 14,36.  $C_{25}H_{44}N_2O_4Cl_2$ .  $M^+$  434. Вычислено, %: С 59,16; Н 8,73; N 5,52; Cl<sup>-</sup> 13,97. ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 1620 (C=C аром.); 2500—2750 ( $\overset{+}{>}\text{NH}$ ); 3200—3500 (—OH ассоц.).

Дигидрохлорид 6,7-диметокси-2-метил-4,4'-спиро{1'-(3-N-метил-N-(1-метил-3-фенилпропил)-2-гидроксипропокси) циклогексан-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина (Vв) получают аналогично предыдущему из 1,9 г (0,004 моля) диамина IVв, 1,8 г муравьиной кислоты, 1,6 г формалина. Выход 1 г (43,5%), т. пл. 92—93°.  $R_{\text{ф осн.}}$  0,73. Найдено. %: C 63,68; H 7,98; N 4,50; Cl<sup>-</sup> 11,92.  $\text{C}_{31}\text{H}_{43}\text{N}_2\text{O}_4\text{Cl}_2$ .  $M^+$  510. Вычислено. %: C 63,80; H 8,29; N 4,80; Cl<sup>-</sup> 12,14. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1615 (C=C аром.). 2400—1750 ( $\text{>NH}$ ); 3200—3500 (—OH ассоц.).

6,7-ԴԻՄԵԹՔՐՔՍԻՒ-2-ՄԵԹԻԼ-4,4-ՍՊԻՐՈ[1'-(3-Ր-ԱՄԻՆՈ-2-ՀԻԴՐՈՔՍԻ) ՊՐՈՊՈՔՍԻ] ԶԻԿԼՈՂԵԲՍԱՆ 1,2,3,4-SbSRUՀԻԴՐՈՒԶՈՔԻՆՈԼԻՆՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶԸ ԵՎ ԿԵՆՍԱՐԱՆԱԿԱՆ ԱԿՏԻՎՈՒԹՅՈՒՆԸ

1. Պ. ՍՈԼՈՄԻՆԱ, Լ. Շ. ՊԻՐՋԱՆՈՎ, Է. Ա. ՄԱՐԿԱՐԻԱՆ, 2. Ս. ՆՈՐԱՎԻԱՆ,  
Ա. Վ. ՊՈԳՈՍԻԱՆ, Ս. Ս. ՎԱՍԻԼԻԱՆ և Ա. Ս. ԽԱՏԻՆԻԱՆ

1-(3,4-դիմեթօքսիֆենիլ)-4-հիդրօքսիցիկոհեքսան-1-կարբոնաթթվի նիտրիլի (I) և էպիքլորհիդրինի փոխադրեցությամբ ստացվել է 1-(3,4-դիմեթօքսիֆենիլ)-4-(2,3-էպօքսիպրօպօքսի)ցիկոհեքսան-1-կարբոնաթթվի նիտրիլը (II), վերջինը ռեակցիայի մեջ է դրվել առաջնային ամինների հետ, որի հետևանքով ստացվել են ամինապրոպանոլներ (III), որոնց ցիան-խմբի վերականգնումով լիթիումի ալյումոհիդրիդով սինթեզվել են համապատասխան դիամինները (IV)։

Մրջնաթթվի ներկայությամբ ֆորմալինով իրականացված IV-ի ցիկլիզացիայով և միաժամանակյա N-մեթիլացումով ստացվել են համապատասխան 4-սպիրոցիկլոհեքսան տեղակալված տետրահիդրօքսիցիկոհեքսանները (V)։

# SYNTHESIS OF 6,7-DIMETHOXY-2-METHYL-4,4'-SPIRO-1'-(3-SUBSTITUTED-AMINO-2-HYDROXYPROPOXY/CYCLO-HEXANE-1,2,3,4-TETRAHYDROISOQUINOLINES AND THEIR BIOLOGICAL ACTIVITY

L. P. SOLOMINA, L. Sh. PIRJANOV, E. A. MARKARIAN, H. S. NORAVIAN, A. V. POGHOSSIAN, S. S. VASSILIAN and A. S. TSATINIAN

By the interaction of the nitrile of 1-(3,4-dimethoxyphenyl)-4-hydroxy-cyclohexane-1-carboxylic acid and epichlorohydrin the nitrile of 1-(3,4-dimethoxyphenyl)-4-(2,3-epoxypropoxy)-cyclohexane-1-carboxylic acid has been obtained. The latter reacts with primary amines resulting in the formation of the corresponding aminopropanols. Further reduction of the cyano-group with lithium aluminium hydride leads to the formation of 1-(4-aminomethyl-4-(3,4-dimethoxy)phenyl)-cyclohexyloxy-3-substituted-amino-2-propanols. Subsequent cyclization of the obtained diamines and simultaneous N-methylation have been conducted with formalin in the presence of formic acid resulting in the formation of the corresponding 4-spirocyclohexane-substituted tetrahydroisoquinolines.

1. Агекян А. А., Восканян С. В., Пирджанов Л. Ш., Маркарян Э. А. — Арм. хим. ж., 1981, т. 34, № 6, с. 500.
2. Авакян О. М. — Вещества, действующие на симпато-адреналовую систему. Ереван, Изд. АН АрмССР, 1980, с. 121.
3. Агекян А. А., Пирджанов Л. Ш., Маркарян Э. А. — Арм. хим. ж., 1978, т. 31, № 9, с. 589.
4. Jashiro T., Jamaeda K., Shirai H. — Chem Pharm. Bull. 1975; v. 23 № 9, p. 2054.
5. Авакян О. М. — Фармакол. и токсикол., 1984, т. 47, № 5, с. 104.
6. Авакян О. М. — Симпато-адреналовая система, Л., Наука, 1977, с. 109.
7. Авакян О. М., Норавян О. С. — Биол. ж. Армении, 1976, т. 29, № 1, с. 41.
8. Rosenbluth A., Ramos J. G. — Amer Hearth. J., 1974, v. 33, p. 677.

Армянский химический журнал, т. 43, № 8, стр. 518—523 (1990 г.)

УДК 547.816+547.822.7

### СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ 3-ПИПЕРАЗИНОЗАМЕЩЕННЫХ ПИРАНО/3,4-с/ПИРИДИНОВ

Е. Г. ПАРОНИКЯН, С. Н. СИРАКАНЯН, А. С. НОРАВЯН,  
О. С. НОРАВЯН и Д. А. АВАКИМЯН

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

Поступило 27 X 1989

Осуществлен синтез производных 3-пиперазинопирано/3,4-с/пиридинов. Проведены некоторые превращения последних. Изучены  $\beta$ -адреноблокирующая и антибактериальная активности синтезированных соединений.

Табл. 2, библиограф. ссылки 5.

Из литературы известно, что антигипертензивный препарат празосин и его аналоги представляют собой пиперазиновые производные хиназолина [1, 2]. Известно также, что производные 7-пиперазино-1, 8-нафтиридина обладают  $\beta$ -блокирующей [3] и антибактериальной активностью [4].

В связи с этим нами предпринят синтез аналогичных пиперазинопроизводных пирано/3,4-с/пиридинов. В качестве исходных соединений для синтеза использованы ранее полученные нами 3-хлорпирано/3,4-с/пиридины (I—III) [5]. Взаимодействием хлорнитрилов I, II с избытком пиперазина получены пиперазинонитрилы IV, V. Гидролизом соединения IV этанольным раствором гидроксида калия получен пиперазиноамид VI, из соответствующего хлорамида III под действием пиперазина синтезировано соединение VII.

Взаимодействием пиперазинонитрилов IV, V с хлорагидридами кислот, а также бензилхлоридом получены 1,4-дизамещенные пиперазины VIII—XVIII. Гидролиз соединений XIV, XV этанольным раствором гидроксида калия привел к амидам XIX, XX. Последние получены и взаимодействием пиперазиноамида VII с хлорагидридами соответствующих кислот.