

НЕКОТОРЫЕ АРИЛЗАМЕЩЕННЫЕ 4-(3,4-ДИМЕТОКСИФЕНИЛ)-4-АМИНОМЕТИЛТЕТРАГИДРОПИРАНЫ И ИХ АНТИАРИТМИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ

Ж. С. АРУСТАМЯН, Э. А. МАРКАРЯН, К. Ж. МАРКАРЯН,
Т. О. АСАТРЯН и Р. Э. МАРКАРЯН

Институт тонкой органической химии им. А.Л.Мнджояна
НАН Республики Армения, Ереван

Поступило 18 V 2000

С целью исследования антиаритмической активности конденсацией 4-(3,4-диметоксифенил)-4-аминометилтетрагидропирана с замещенными бензальдегидами синтезированы основания Шиффа, восстановленные боргидридом натрия до соответствующих арилалкиламинов. Конденсацией же амина с хлорангидридом 3-нитробензойной кислоты получен амид, циклизацией которого с последующим восстановлением полученного 3,4-дигидроизохинолина синтезирован 6,7-диметокси-1-(3-нитрофенил)-4-спиро-4-тетрагидропиран-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин.

Исследована антиаритмическая активность полученных соединений.

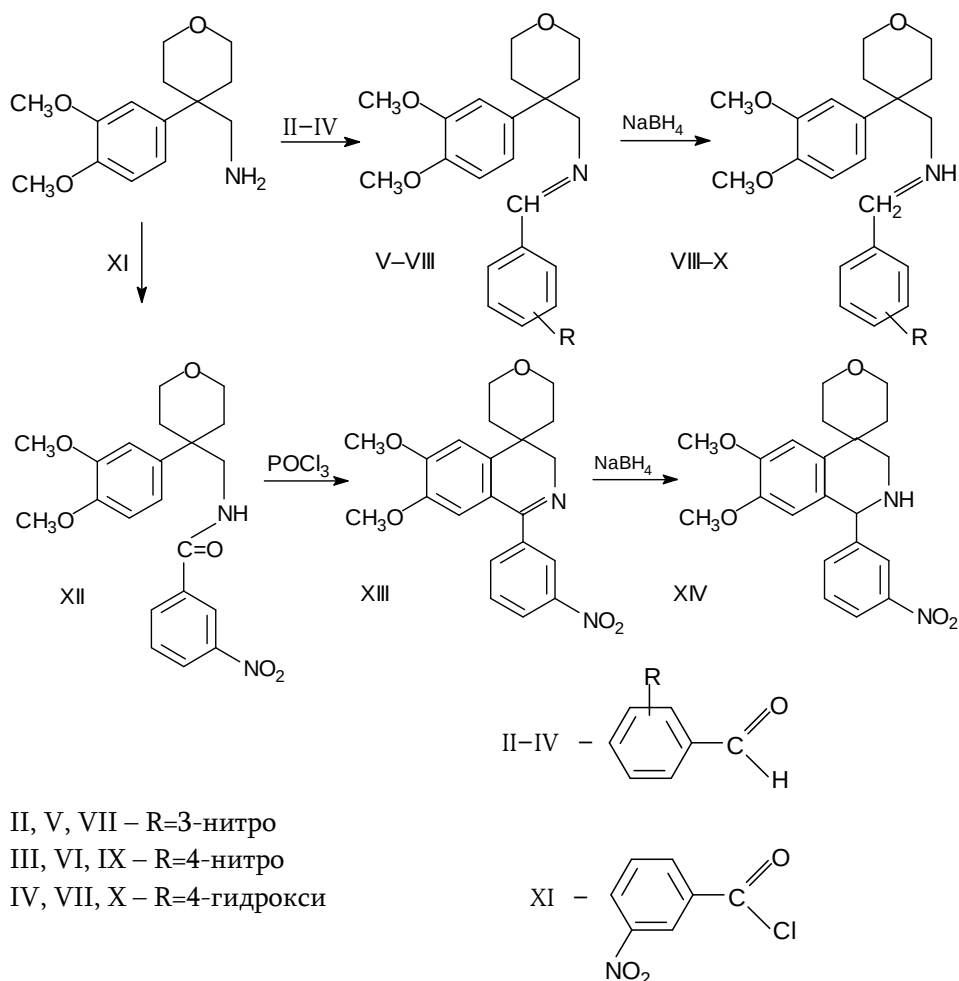
Библ. ссылок 6.

В ранее опубликованных нами работах по синтезу и изучению фармакологических свойств в ряду производных арилалкиламинов и изохинолина, обладающих сердечно-сосудистым действием [1-3], основное внимание было уделено соединениям, содержащим циклоалкановый или тетрагидропирановый заместители [4].

Настоящая работа посвящена синтезу новых арилзамещенных производных 4-(3,4-диметоксифенил)-4-аминометилтетрагидропирана VIII-X с нитро- или гидроксигруппой в бензольном ряду, т.к. исследования последних лет показали, что целесообразно вести поиск соединений сердечно-сосудистого действия в их ряду [5].

Конденсацией 4-(3,4-диметоксифенил)-4-аминометилтетрагидропирана (I) [4] с 3- или 4-нитробензальдегидами (II, III), а также с 4-гидроксibenзальдегидом (IV) в безводном бензоле с водоотделителем

получены основания Шиффа V-VII. Очистка последних осуществлена кристаллизацией из абс. эфира. При попытке получения гидрохлоридов иногда имело место расщепление до исходного амина. Восстановлением соединений V-VII боргидридом натрия в метанольном растворе получены арилалкиламины VIII-X, охарактеризованные в виде гидрохлоридов.



Конденсацией амина I с хлорангидридом 3-нитробензойной кислоты (XI) получен 4-(3,4-диметоксифенил)-тетрагидропиран-4-метиламид 3-нитробензойной кислоты (XII), циклизацией которого в бензольном растворе в присутствии хлорокиси фосфора синтезирован 6,7-диметокси-1-(3-нитрофенил)-4-спиро-4'-тетрагидропиран-3,4-дигидроизохинолин (XIII). Восстановлением XIII боргидридом натрия получено соответствующее тетрагидропроизводное XIV. Соединения XIII и XIV охарактеризованы как в виде оснований, так и гидрохлоридов.

Чистота полученных соединений и их строение установлены на основании ИК, ПМР и масс-спектров.

Изучение антиаритмической активности соединений V-XIV на моделях хлорид кальциевой и аконитиновой аритмии у белых крыс [6] показало, что, вопреки ожиданиям, соединения в дозе 5 мг/кг не обладали активностью, за исключением соединения XIII, проявившего едва заметную активность. Соединение XIII предупреждало гибель животных от фибрилляции желудочков после внутривенного введения хлорида кальция в 15-20% опытов (против 10% в контроле).

Экспериментальная часть

ИК спектры сняты на спектрометре "UR-20" (ГДР) в вазелиновом масле, ПМР спектры – на "Varian T-60" (США) в диметилсульфоксиде, внутренний стандарт – тетраметилсилан. Масс-спектры сняты на спектрометре "MX-1320" (СССР) с прямым вводом образца. ТСХ проведена на силуфол марки "Silufol UV-254" в системе бензол-ацетон (2:1), проявитель I пары йода. Температуры плавления определены на приборе "Boetius" (ГДР).

4-(3,4-Диметоксифенил)-N-(3-нитробензилиден)-4-аминометилтетрагидропиран (V). Смесь 5,0 г (0,02 моля) амина I и 3,0 г (0,02 моля) 3-нитробензальдегида (II) в 50 мл абс. бензола кипятят 4 ч водоотделителем. Остаток после отгонки бензола кристаллизуют из эфира. Выход 6,0 г (80,0%), т.пл. 74-76°. Найдено, %: С 65,81; Н 6,26; N 7,31. $C_{21}H_{24}N_2O_5$. Вычислено, %: С 65,60; Н 6,30; N 7,29. Rf 0,47. ИКС, ν , cm^{-1} : 1680 (C=N), 1590, 1610 (C=C аром.), 1300, 1360 (NO₂).

4-(3,4-Диметоксифенил)-N-(4-нитробензилиден)-4-аминометилтетрагидропиран (VI) получен аналогично V из 2,5 г (0,01 моля) амина I и 1,5 г (0,01 моля) 4-нитробензальдегида (III). Выход 2,8 г (73,0%), т.пл. 114-116°. Найдено, %: С 65,78; Н 6,01; N 7,22. $C_{21}H_{24}N_2O_5$. Вычислено, %: С 65,60; Н 6,30; N 7,29. Rf 0,46. ПМР спектр, δ , м.д.: 1,9-2,2 м (4Н, 2CH₂), 3,3-3,4 д (2Н, CH₂N), 3,8 с, 3,85 д (10Н, 2CH₃O, 2-CH₂O), 5,9 с (1Н, N=CH), 6,4 с (1Н, аром.), 7,0 д (2Н, аром.), 7,6 с и 7,7 с (4Н, 4-NO₂-C₆H₄).

4-(3,4-Диметоксифенил)-N-(4-гидроксibenзилиден)-4-аминометилтетрагидропиран (VII) получен аналогично V из 5,0 г (0,02 моля) амина I и 2,4 г (0,02 моля) 4-гидроксibenзальдегида (IV). Выход 5,0 г (72,0%), т.пл. 161-162°, Rf 0,51. Найдено, %: С 80,07; Н 7,28; N 4,05; $C_{21}H_{25}NO_4$. Вычислено, %: С 79,96; Н 7,09; N 3,94. ИКС, ν , cm^{-1} : 3100-3400 (ОН), 1680 (C=N), 1590, 1610 (C=C аром.).

Гидрохлорид 4-(3,4-диметоксифенил)-N-(3-нитробензил)-4-аминометилтетрагидропирана (VIII). К раствору 3,8 г (0,01 моля) соединения V в 100 мл абс. метанола прибавляют при перемешивании 1,0 г (0,03 моля) боргидрида натрия, поддерживая температуру 0-7°.

Продолжают перемешивание еще 3 ч при комнатной температуре. Отгоняют растворитель, к остатку добавляют 100 мл воды и экстрагируют бензолом. Бензольный экстракт промывают водой, сушат над сернокислым натрием и остаток после отгонки бензола переводят в гидрохлорид. Выход 2,7 г (72,0%), т.пл. 172-173°. Найдено, %: С 60,0; Н 6,27; N 6,41; Cl 8,71. $C_{21}H_{26}N_2O_5$. Вычислено, %: С 59,56; Н 6,43; N 6,62; Cl 8,38. Rf 0,63. ИКС, ν , cm^{-1} : 3260 (NH), 1590, 1610 (C=C аром.), 1360-1300 (NO₂). Масс-спектр – $M^+=386$.

Гидрохлорид 4-(3,4-диметоксифенил)-N-(4-нитробензил)-4-аминометилтетрагидропирана (IX) получен аналогично VIII восстановлением 2,0 г (0,05 моля) VI. Выход 1,5 г (75,0%), т.пл. 160-161°. Найдено, %: С 59,26; Н 6,71; N 6,60; Cl 8,56. $C_{21}H_{26}N_2O_5$. Вычислено, %: С 59,56; Н 6,43; N 6,62; Cl 8,38. Rf 0,59.

Гидрохлорид N-(4-гидроксibenзил)-4-(3,4-диметоксифенил)-4-аминометилтетрагидропирана (X) получен аналогично VIII восстановлением 3,5 г (0,01 моля) VII. Выход 2,8 г (71,7%), т.пл. 176-177° (из ацетона). Найдено, %: С 59,26; Н 6,71; N 6,60; Cl 8,56. $C_{21}H_{27}N_2O_5$. HCl. Вычислено, %: С 59,56; Н 6,43; N 6,62; Cl 8,38. Rf 0,72. ПМР спектр, δ , м.д.: 1,8-2,2 м (4H, 2CH₂), 3,2-3,6 м (4H, 2CH₂N), 3,7 с, 3,8 д (10H-2CH₃O, 2CH₂O), 3,95 с (1H, NH), 6,45-7,7 м (7H, аром.), 8,9 с (1H, OH).

4-(3,4-Диметоксифенил)-4-(3-нитрофенил)амидометилтетрагидропиран (XII). К 11,0 г (0,06 моля) хлорангидрида 3-нитробензойной кислоты (XI) в 50 мл абс. бензола прикапывают при перемешивании смесь из 15,0 г (0,06 моля) амина I и 4,8 г (0,06 моля) безводного пиридина в 50 мл бензола. Кипятят 4 ч, подкисляют 5% HCl (pH 2). Бензольный слой промывают 5% раствором едкого натра (pH 8) и водой до нейтральной реакции. Отгоняют бензол, остаток кристаллизуют из эфира и перекристаллизовывают из бензола. Выход 18,0 г (75,5%), т.пл. 132-133°. Найдено, %: С 63,10; Н 6,49; N 6,94. $C_{21}H_{24}N_2O_6$. Вычислено, %: С 62,99; Н 6,04; N 6,99. Rf 0,56. ИКС, ν , cm^{-1} : 3270 (NH), 1630 (C=O), 1550, 1520 (C=C аром.), 1360, 1320 (NO₂). ПМР спектр, δ , м.д.: 1,8-2,2 м (4H, 2CH₂), 3,4 м (2H, CH₂-NH-C=O), 3,8 д (10H-2CH₃O, 2CH₂O), 6,9 д (3H, аром.), 7,8 т (1H, NH), 8,2-8,5 м (4H, аром.-C₆H₄NO₂).

6,7-(Диметокси-1-(3-нитрофенил)-4-спиро-4'-тетрагидропиран-3,4-дигидроизохинолин (XIII). К 8,0 г (0,02 моля) амида XII в 100 мл абс. толуола прибавляют 30 мл свежеперегнанной хлорокиси фосфора и кипятят 6 ч. Отгоняют растворитель, остаток подщелачивают водным раствором аммиака (pH 8). Фильтруют, промывают осадок на фильтре водой до нейтральной реакции. Выход 4,2 г (55,3%), т.пл. 200-201°. Найдено, %: С 65,66; Н 5,86; N 7,01. $C_{21}H_{22}N_2O_5$. Вычислено, %: С 65,95; Н 5,79; N 7,33. Rf 0,42. ИКС, ν , cm^{-1} : 1685 (C=N), 1590, 1620 (C=C аром.), 1330, 1360 (NO₂). Масс-спектр – $M^+=372$. Т.пл. гидрохлорида 241-242°.

6,7-Диметокси-1-(3-нитрофенил)-4-спиро-4'-тетрагидропиран-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин (XIV). К раствору из 2,1 г (0,005 моля) гидрохлорида XIII в 70 мл метанола присыпают при перемешивании 0,66 г (0,02 моля) боргидрида натрия, поддерживая температуру 0-6°. Перемешивают 3 ч, отгоняют растворитель, к остатку прибавляют 30 мл воды и экстрагируют бензолом. Бензольные вытяжки промывают водой. Остаток после отгонки бензола кристаллизуют из эфира, затем перекристаллизовывают из смеси эфир-бензол (3:1). Выход 1,3 г (68,4%), т.пл. 214-218°. Найдено, %: С 65,97; Н 6,56; N 7,38. $C_{21}H_{24}N_2O_5$. Вычислено, %: С 65,61; Н 6,29; N 7,29, Rf 0,44. ПМР спектр, δ , м.д.: 1,6-2,0 м (4H, 2CH₂), 2,9-3,2 м (2H, N-CH₂), 3,3 д (4H-2CH₂O), 3,6 с (3H, CH₃O), 3,8 с (3H, CH₃O); 5,8 с (1H, NH), 6,3 с (1H, аром.), 7,0 с (1H, аром.), 7,7-8,3 м (4H, 3-NO₂-C₆H₄). Т.пл. гидрохлорида 224-225° (из этанола).

4-(3,4-ԴԻՄԵԹՕՔՍԻՖԵՆԻԼ)-4-ԱՄԻՆՈՄԵԹԻԼՏԵՏՐԱԶԻԴՐՈՊԻՐԱՆԻ ՈՐՈՇ ԱՐԻԼՏԵՂԱԿԱԼՎԱԾ ԱԾԱՆՅՅԱԼՆԵՐԸ ԵՎ ՆՐԱՆՑ ՀԱԿԱԱՌԻԹՄԻԿ ԱԿՏԻՎՈՒԹՅՈՒՆԸ

**Ճ. Ս. ԱՌՈՒՍՏԱՄՅԱՆ, Է. Ա. ՄԱՐԳԱՐՅԱՆ, Կ. Ճ. ՄԱՐԳԱՐՅԱՆ,
Տ. Օ. ԱՍԱՏՐՅԱՆ և Ռ. Է. ՄԱՐԳԱՐՅԱՆ**

4-(3,4-Դիմեթօքսիֆենիլ)-4-ամինոմեթիլտետրապիրանի կոնդենսամբ նիտրո- և օքսիտեղակալված բենզալդեհիդների հետ սինթեզվել են Շիֆի հիմքեր, որոնք նատրիումի բորհիդրիդով վերականգնվել են մինչև համապատասխան արիլալկիլամինների: Վերոհիշյալ ամինի կոնդենսամբ 3-նիտրոբենզոյական թթվի քլորանհիդրիդի հետ ստացվել է ամիդ, որի ցիկլացմամբ ֆոսֆորի քլորօքսիդի առկայությամբ սինթեզվել է 6,7-դիմեթօքսի-1-(3-նիտրոֆենիլ)-4-սպիրո-4-տետրապիրան-3,4-դիհիդրոթիոֆենոլին, որը հետագայում վերականգնվել է մինչև համապատասխան 1,2,3,4-տետրապիրոթիոֆենոլինի: Սինթեզված նյութերի դեղաբանական ուսումնասիրությունը ցույց է տվել, որ նրանք չունեն հակառիթմիկ ակտիվություն:

SOME ARYLSUBSTITUTED 4-(3,4-DIMETHOXYPHENYL)-4-AMINOMETHYLTETRAHYDROPYRANE AND THEIR ANTIARRHYTHMIC ACTIVITY

**Zh. S. ARUSTAMYAN, E. A. MARKARYAN, K. Zh. MARKARYAN,
T. O. ASATRYAN and R. E. MARKARYAN**

By condensation of 4-(3,4-dimethoxyphenyl)-4-aminomethyltetrahydropyrane with nitro- and hydroxysubstituted benzaldehydes Schiff bases are obtained. By reduction of Schiff bases in the presence of NaBH₄ corresponding arylalkylamines are synthesized.

Starting from 4-(3,4-dimethoxyphenyl)-4-aminomethyltetrahydropyrane and 3-nitrobenzoic acid chloride corresponding amide was obtained. This amide is cyclized in the presence of POCl₃ to 6,7-dimethoxy-1-(3-nitrophenyl)-4-spiro-4'-tetrahydropyrane-

3,4-dihydroisoquinoline and reduced by NaBH_4 to corresponding 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline.

The antiarrhythmic properties of the synthesized compounds are studied.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] *Мнджоян А.Л., Маркарян Э.А., Арустамян Ж.С., Маркарян 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., Норавян О.С., Маркарян К.Ж., Маркарян Э.А.* // Арм. хим. ж., 1987, т.40, №1, с.40.
- [4] *Маркарян Э.А., Арустамян Ж.С., Василян С.С., Маркарян К.Ж.* // Арм. хим. ж., 1976, т.29, №7, с.591.
- [5] *Маркарян Э.А., Арустамян Ж.С., Аветисян С.В., Маркарян К.Ж., Асатрян Т.О.* // Хим.-фарм. ж., 2000, т.34, №12, с.5.
- [6] *Каверина Н.В., Сенова З.П.* Методические рекомендации по экспериментальному (фармакологическому) изучению препаратов, предлагаемых в качестве средств для профилактики и лечения нарушений сердечного ритма. Москва, Медицина, 1982, с.5.