

СИНТЕЗ N-АРИЛАЛКИЛЗАМЕЩЕННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ
1-ИЗОХРОМАНИЛМЕТИЛАМИНА И ИЗУЧЕНИЕ ИХ
 α_2 -АДРЕНОБЛОКИРУЮЩЕЙ АКТИВНОСТИ

А. Б. САРКИСЯН, С. О. ВАРТАНЯН, Э. А. МАРКАРЯН,
Т. Г. ГУКАСЯН и Э. А. ШИРИНЯН

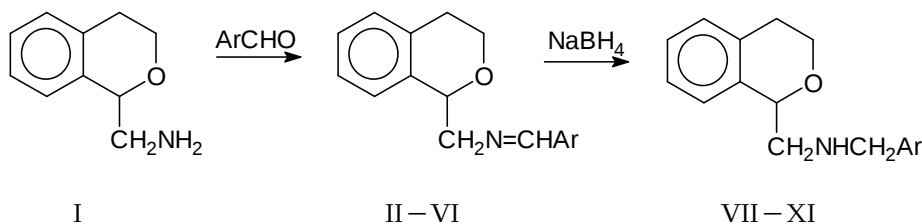
Институт тонкой органической химии им. А.Л.Мнджояна
НАН Республики Армения, Ереван

Поступило 26 III 2002

С целью изучения биологической активности взаимодействием 1-изохроманил-метиламина с нитро-, гидрокси-, ди- и триметоксибензальдегидами синтезированы основания Шиффа. Последние восстановлены боргидридом натрия до соответствующих аминов. Изучено их действие на центральные α_2 -адренорецепторы.

Табл. 2, библиограф. ссылок 6

Производные изохромена обладают широким спектром биологического действия [1]. В литературе имеются сведения об адреноблокирующей активности соединений, сочетающих арилалкильные фрагменты с изохроманом [2]. Учитывая эти данные, а также результаты исследований, проведенных в нашей лаборатории [3], синтезированы новые N-арилалкилзамещенные производные 1-изохроманилметиламина VII-XI через основания Шиффа II-VI, которые также представляют интерес с точки зрения биологической активности.



Ar=C₆H₄-n-NO₂, C₆H₄-i-NO₂, C₆H₄-n-OH, C₆H₃-2,4(OCH₃)₂, C₆H₂-2,4,5(OCH₃)₃

Таблица 1

Основания Шиффа и их α_2 -адреноблокирующая активность II-VI

Соединение	Ar	Выход, %	Т. пл., °C	Найдено, %			Брутто-формула	Вычислено, %			A ₂ -адреноблокирующая активность, %
				C	H	N		C	H	N	
II	п-NO ₂	78,1	287-288	69,34	5,16	9,27	C ₁₇ H ₁₆ N ₂ O ₃	68,92	5,40	9,46	50*
III	м-NO ₂	72,1	71-72	68,61	5,74	9,51	C ₁₇ H ₁₆ N ₂ O ₃	68,92	5,40	9,46	65*
IV	п-OH	87,1	131-132	76,06	6,42	5,47	C ₁₇ H ₁₇ NO ₂	76,40	6,37	5,24	70*
V	2,4-(CH ₃ O) ₂	71,8	94-95	73,64	6,32	4,81	C ₁₉ H ₂₁ NO ₃	73,31	6,75	4,50	75*
VI	2,4,5-(CH ₃ O) ₃	76,4	97-98	70,06	6,42	4,47	C ₂₀ H ₂₃ O ₄	70,38	6,74	4,10	0

Таблица 2

Гидрохлориды N-арилалкилзамещенных производных I-изохроманметиламина VII-XI

Соединение	Ar	Выход, %	Т. пл., °C	Найдено, %		Брутто-формула	Вычислено, %		R _{xf}	A ₂ -адреноблокирующая активность, %
				H	N		N	H		
VII	п-NO ₂	76,5	187-188	8,68	10,82	C ₁₇ H ₁₉ ClN ₂ O ₃	8,37	10,61	0,25	—
VIII	м-NO ₂	75,4	165-166	8,54	10,41	C ₁₇ H ₁₉ ClN ₂ O ₃	8,37	10,61	0,30	10
IX	п-OH	48,8	177-178	5,01	11,13	C ₁₇ H ₂₀ ClNO ₂	4,58	11,61	0,31	—
X	2,4-(CH ₃ O) ₂	71,4	81-82	4,22	10,48	C ₁₉ H ₂₄ ClNO ₃	4,01	10,16	0,32	0
XI	2,4,5-(CH ₃ O) ₃	74,3	151-152	4,01	9,84	C ₂₀ H ₂₆ ClNO ₄	3,69	9,35	0,34	—

* – статистически достоверные изменения P<0,05.

x – Бутанол-уксусная кислота-вода (5:3:3).

Взаимодействием I-изохроманилметиламина I с бензальдегидами, содержащими электроноакцепторные и электронодонорные заместители, получены с 70-80% выходами основания Шиффа II-VI, которые являются устойчивыми кристаллическими веществами. Последние восстановлены боргидридом натрия до соответствующих аминов VII-XI.

В ИК спектрах целевых аминов VII-XI имеются полосы поглощения в области $1510, 1600\text{ см}^{-1}$, характерные для C=C связи ароматического кольца, 3330 см^{-1} – для N-H связи, и отсутствуют полосы поглощения в области $1660-1680\text{ см}^{-1}$, характерные для C=N связи оснований Шиффа II-VI. Строение и чистота синтезированных соединений подтверждены данными ЯМР ^1H спектров и хроматографически.

Действие синтезированных соединений на центральные α_2 -адренорецепторы изучали на белых крысах массой $170-200\text{ г}$, наркотизированных нембуталом. Активность α_2 -адренорецепторов определяли по известной методике [4,5]. Выявлено, что блокирующим действием на центральные α_2 -адренорецепторы обладают основания Шиффа II-VI. В дозе 25 мг/кг все они на 50-80% подавляют мидриатическую реакцию, опосредуемую α_2 -адренорецепторами. У восстановленных аналогов VII-XI адреноблокирующая активность в той же дозе отсутствует.

Экспериментальная часть

ИК спектры сняты на спектрометре "UR-20", спектры ЯМР ^1H DMSO- d_6 – на приборе "Varian Меркурий 300" с частотой 300 МГц , используемого в рамках программы USCRDFESC17-5. ТСХ проведена на пластинках марки "Silufol-UV-254", проявитель – пары йода. Температуры плавления определяли на микронагревательном столике "Боэциус".

I-Изохроманилметиламин (I) получен по [6] с выходом 68%.

Основания Шиффа II-VI. Смесь $0,01\text{ моля}$ амина I с $0,01\text{ моля}$ замещенного бензальдегида в 50 мл абс. бензола кипятят 8-10 ч в аппарате Дина-Старка до прекращения выделения воды. Отгоняют растворитель. Остаток кристаллизуют из абс. эфира и перекристаллизовывают из смеси метанол-эфир (1:3) (табл.1). Спектр ЯМР ^1H II, δ , м.д.: 8,5 с. (1H, CH=N), 8,25 д (2H, аром.), 8,0 д (2H, аром.), 7,3 с (4H, аром. изох.), 5,1 д (1H, CH-O), 4,2 д (2H, CH₂), 4,0 м (2H, CH₂O).

Гидрохлориды N-арилалкилзамещенных производных I-изохроманилметиламина. К $0,01\text{ моля}$ основания Шиффа в 50 мл метанола при 0°C маленькими порциями прибавляют $0,05\text{ моля}$ боргидрида натрия. Оставляют на ночь при комнатной температуре, отгоняют растворитель, добавляют 50 мл воды и экстрагируют бензолом. Сушат сернокислым натрием, отгоняют растворитель. К остатку прибавляют 100 мл абс. эфира и действием эфирного раствора хлористого водорода получают гидрохлориды аминов VII-XI, которые перекристаллизовывают из сухого ацетона. Спектр ЯМР ^1H VII, δ , м.д.: 8,25 д

(2H, аром.), 7,9 д (2H, аром.), 7,2 с (4H, аром.), 5,3д.(1H, CH-O), 4,3 д (2H, CH₂), 4,1 м (2H, CH₂O), 3,7 м (2H, CH₂-N), 2,7м. (2H, CH₂).

**1-ԻՋՈՒՐՈՄԱՆԻԼՄԵԹԻԼԱՄԻՆԻ N-ԱՐԻԼԱԼԿԻԼ ՏԵՂԱԿԱԼՎԱԾ
ԱԾԱՆՑՑԱԼՆԵՐԻ ՄԻՆԹԵԶԸ ԵՎ ՆՐԱՆՑ α_2 -ԱԴՐԵՆՈՍԵԿՈՒՍԱՑՆՈՂ
ՀԱՏԿՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ՈՒՍՈՒՄՆԱՍԻՐՈՒԹՅՈՒՆԸ**

**Ա. Բ. ՄԱՐԿՅԱՆ, Ս. Օ. ՎԱՐԴԱՆՅԱՆ, Է. Ա. ՄԱՐԿԱՐՅԱՆ,
Թ. Ղ. ՂՈՒԿԱՍՅԱՆ և Է. Ա. ՇԻՐԻՆՅԱՆ**

1-Իզոխրոմանիլմեթիլամինի և նիտրո-, օրսի-, դի- և տրիմեթօքսիբենզալդեհիդների փոխազդեցությամբ ստացված են Շիֆֆի հիմքեր: Վերջիններս վերականգնված են մինչև համապատասխան ամինների: Ուսումնասիրված են նրանց α_2 ադրենոմեկուսացնող հատկությունները:

**SYNTHESIS OF SOME N-ARYLALKYLSUBSTITUTED DERIVATIVES
OF 1-ISOCHROMANYLMETYLAMINE AND INVESTIGATION OF THEIR
OF α_2 -ADRENOBLOCING ACTIVITIES**

**A. B. SARGSYAN, S. O. VARTANYAN, E. A. MARKARYAN,
T. Gh. GHUKASYAN and E. A. SHIRINYAN**

Recently we obtained a series of biologically active derivatives of 1-isochroman and many of them display activity in relation to cardiovascular system. The interaction of 1-isochromanylmethylamines with nitro-, hydroxy-, di- and trimetoxylbenzaldehydes have been obtained the cristallical in Schiff bases, which were reduced by NaBH₄ to the corresponding amines. Studies of α_2 -adrenoblocing properties of synthesized compounds showed that amine hydrochlorides did not display α_2 -adrenoblocing activity. Schiff bases displayed a marker α_2 -adrenoblocing activity.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Маркарян Э.А., Самодурова А.Г. // Успехи химии, 1989, т. 58, вып.5, с. 812.
- [2] Самодурова А.Г., Вартанян С.О., Бархударян М.Р., Арзанунц Э.М., Маркарян Э.А. // Арм. хим. ж., 1979, т. 32, №6, с. 481.
- [3] Айрапетян Г.К., Арустамян Ж.С., Маркарян Р.Э., Арзанунц Э.М., Саркисян Л.М., Погосян А.В., Маркарян Э.А. / Хим.-фарм. ж., 1990, №5, с. 33.
- [4] Hey A., Cherezghiher T., Koss M. // Naunyn-Schmiedeb. Arch. Pharmacol., 1985, v. 328, №3, p. 258.
- [5] Berridge T., Gadie B., Roact A., Tulloch J. // Br. J. Pharm., 1983, v. 78, p. 507.
- [6] Bohme H., Lindenberg K., Priesner H. // Arch.Pharm., 1968, B301, №5, p. 326.