

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ
ԱԶԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ
АРМЕНИЯ

Հայաստանի քիմիական հանդես 64, №1, 2011 Химический журнал Армении

УДК 541.233

СИНТЕЗ 1-МЕТИЛ-4-СПИРО-4'-ТЕТРАГИДРОПИРАН-3,4-ДИГИДРО-
И 1,2,3,4-ТЕТРАГИДРОИЗОХИНОЛИНОВ И НЕКОТОРЫХ
ИХ АНАЛОГОВ

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

Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии
НАН Республики Армения

Институт тонкой органической химии им. А. Л. Мнджояна
Армения, 0014, Ереван, пр. Азатутян, 26

Факс: (374-10)28-83-37 e-mail: NARA 54 @ mail.ru

Поступило 27 X 2010

Конденсацией 4-фенилтетрагидропиран-4-метиламина с ацетилхлоридом, хлорангидридами акриловой, бромуксусной и α -бромпропионовой кислот получены соответствующие амиды. Циклизацией N-[(тетрагидро-4-фенил)-2Н-пиран-4-ил]метил]ацетамида в присутствии хлорокиси фосфора получен 1-метил-4-спиро-4'-тетрагидропиран-3,4-дигидроизохинолин, восстановленный далее боргидридом натрия до соответствующего 1,2,3,4-тетрагидроизохинолина. Замещением брома в бром амидах различными аминами получены соответствующие аминок амиды.

Изучена антиаритмическая активность синтезированных соединений на хлоридкальциевой и аконитиновой моделях.

Библ. ссылок 9.

В продолжение исследований по поиску веществ, обладающих антиаритмической активностью [1-3], осуществлен синтез некоторых производных 3,4-дигидро- и 1,2,3,4-тетрагидроизохинолинов (ТГИ), содержащих в четвертом положении тетрагидропирановый (ТГП) заместитель, а также некоторых их аналогов.

Исходным продуктом в синтезе использован 4-фенилтетрагидропиран-4-метиламин (1), полученный восстановлением нитрила 4-фенилтетрагидропиран-4-карбоновой кислоты LiAlH_4 [4].

Конденсацией амина 1 с ацетилхлоридом в безводном бензоле получено соответствующее N-ацетильное производное 2. В результате цик-

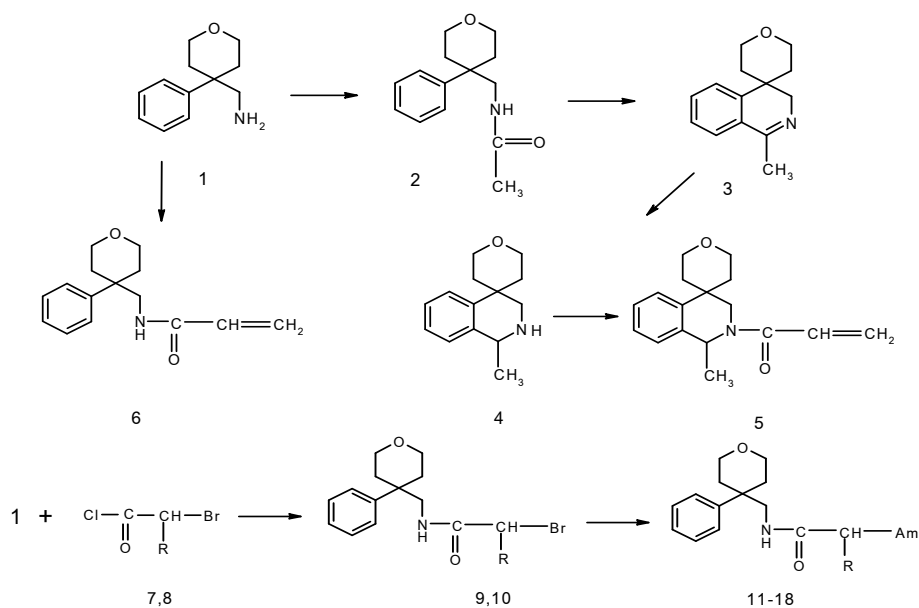
лизации амида **2** в присутствии POCl_3 в толуоле был получен 3,4-дигидроизохинолин (ДГИ) **3** с выходом порядка 40%. Низкий выход соединения **3**, как и следовало ожидать, обусловлен отсутствием в амиде **2** заместителей в бензольном ядре, активирующих циклизацию [5,6].

Восстановлением ДГИ **3** NaBH_4 -ом в метанольном растворе получен 1-метил-4-спиро-4¹-тетрагидропиран -1,2,3,4-ТГИ (**4**).

В бензольном растворе взаимодействием в присутствии триэтиламина ТГИ **4**, а также амина **1** с хлорангидридом акриловой кислоты при температуре 0-1°C синтезированы соответствующие амиды **5** и **6**.

Конденсацией амина **1** с хлорангидридами бромуксусной (**7**) и α -бромпропионовой (**8**) кислот получены бромамиды **9** и **10**.

Замещением атома брома в амидах **9,10** на остатки как гетерил-, так и алифатических аминов, получены аминокамиды **11-18**.



11. R=H, Am = пирролидил; **15.** R=H, Am = N,N-ди-н-пропиламин; **12.** R=H, Am = пиперидил; **16.** R=CH₃, Am = пирролидил; **13.** R=H, Am = морфолил; **17.** R=CH₃, Am = пиперидил; **14.** R=H, Am = N,N-диэтил-амин; **18.** R=CH₃, Am = морфолил

Строение полученных соединений и их индивидуальность подтверждены данными ИК-, ЯМР ¹H- и масс-спектров, чистота проверена хроматографически.

Антиаритмическая активность синтезированных соединений изучалась на хлоридкальциевой и аконитиновой моделях аритмии у белых крыс обоего пола массой 180-220 г [7-9]. В результате экспериментов показано, что при внутривенном введении в дозе 5 мг/кг наблюдалась слабая антиаритмическая активность на хлоридкальциевой модели у

соединений **5** и **17**, которые снижали частоту гибели животных от фибрилляции сердца до 50 и 66,7 %, соответственно (90 % в контрольных опытах). На аконитиновой модели аритмии только соединение **17** сокращало продолжительность периода аритмии на 20-25 мин ($78,5 \pm 5,1$ мин в контроле), не предупреждая, однако, ее возникновения при введении аритмогена.

Экспериментальная часть

ИК-спектры сняты на спектрометре "Nicolet Avatar 330 FT-IR" в вазелиновом масле, спектры ЯМР¹H – на "Varian Mercury-300" в DMSO-d₆, внутренний стандарт – ТМС. Масс-спектры сняты на спектрометре "MX-1321 A" с использованием системы прямого ввода образца в ионный источник (ЭУ, 70 эВ). ТСХ проведена на пластинках "Silufol UV-254" в системе бензол – ацетон, 4:1. Проявитель – пары йода.

N-[(Тетрагидро-4-фенил)-2Н-пиран-4-ил]метил]ацетамид (2). К смеси 9.5 г (0.05 моля) амина **1** и 4.0 г (0.05 моля) безводного пиридина в 80 мл абс. бензола, охлаждаемой ледяной водой, прикапывают при перемешивании 0.94 г (0.06 моля) ацетилхлорида в 40 мл абс. бензола. Продолжают перемешивание 4 ч при комнатной температуре и еще 1 ч при 65°C. По охлаждении вливают в колбу 30 мл воды и отделяют слои. Бензольный слой промывают 40 мл воды и отгоняют бензол. Остаток кристаллизуют в эфире. Выход 8.1 г (70.0 %), т.пл. 109-110°C (из эфира). R_f 0.56. Найдено, %: С 72.31; Н 8.01; N 5.97. C₁₄H₁₉NO₂. Вычислено, %: С 72.10; Н 8.15; N 6.01. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 1600 (C=C аром.); 1680 (C=O); 3200-3220 (NH). Спектр ЯМР¹H, δ , м.д., Гц: 1.75 (с, 3H, CH₃); 1.81 (д.д.д., 2H, $J_1 = 13.9$, $J_2 = 7.7$, $J_3 = 3.4$, α -CH₂ C₅H₈O); 2.01 (д.д.д.д., 2H, $J_1 = 13.9$, $J_2 = 6.3$, $J_3 = 3.2$, $J_4 = 1.0$, α^1 -CH₂ C₅H₈O); 3.25 (д, 2H, $J = 6.5$, NHCH₂); 3.38 (д.д.д., 2H, $J_1 = 11.5$, $J_2 = 7.7$, $J_3 = 3.3$, β -CH₂ C₅H₈O); 3.75 (д.д.д., 2H, $J_1 = 11.5$, $J_2 = 6.3$, $J_3 = 3.5$, β^1 -CH₂ C₅H₈O); 7.12 (т, 1H, $J = 6.5$, NH); 7.20 (м, 1H) и 7.15-7.20 (м, 4H, C₆H₅).

Гидрохлорид 1-метил-4-спиро-4'-тетрагидропиран-3,4-дигидроизохинолина (3). К раствору 8.0 г (0.034) моля амида **2** в 100 мл абс. бензола при встряхивании прибавляют 20 мл свежеперегнанной POCl₃, соединяют с обратным холодильником и оставляют на ночь. На следующий день кипятят 6 ч, затем отгоняют бензол и избыток POCl₃. К остатку прибавляют 130 мл воды и подщелачивают NH₄OH (рН 8). Экстрагируют бензолом, промывают вытяжки водой, сушат безводным сернокислым натрием и отгоняют. Остаток растворяют в 100 мл абс. эфира и действием эфирного раствора HCl продукт переводят в гидрохлорид. Выход 3.6 г (42.0%), т.пл. 158-160°C. R_f 0.48. Найдено, %: С 66.65; Н 6.87; N 5.45; Cl 14.01. C₁₄H₁₇NO·HCl. Вычислено, %: С 66.80; Н 7.16; N 5.57; Cl 14.12. Спектр ЯМР¹H, δ , м.д., Гц: 1.68 (м, 2H, α -CH₂ C₅H₈O); 2.04 (д.д.д., 2H, $J_1 = 16.6$, $J_2 = 11.2$, $J_3 = 5.4$, α^1 -CH₂ C₅H₈O); 2.97 (т, 3H, $J = 1.5$, CH₃);

3.75 (м, 2H) и 3.82 (м, 2H, β,β^1 -CH₂ C₅H₈O); 3.99 (к, 2H, J = 1.5, NCH₂); 7.55 (т.д., 1H, J_1 = 7.6, J_2 = 1.2, C₆H₄); 7.69 (д.д., 1H, J_1 = 7.9, J_2 = 1.2, C₆H₄); 7.82 (т.д., 1H, J_1 = 7.6, J_2 = 1.5, C₆H₄); 8.03 (д.д., 1H, J_1 = 7.9, J_2 = 1.5, C₆H₄); 15.42 (ш, 1H, HCl).

Гидрохлорид 1-метил-4-спиро-4¹-тетрагидропиран-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина (4). К раствору 3.5 г (0.014 моля) соединения **3** в 100 мл безводного метанола прибавляют маленькими порциями при перемешивании и одновременном охлаждении 1.14 г (0.03 моля) NaBH₄, поддерживая температуру в интервале 0-4°C. Перемешивание продолжают еще 2 ч при комнатной температуре, отгоняют растворитель. К остатку прибавляют 50 мл воды, продукт экстрагируют 100 мл бензола и сушат сернокислым натрием. После удаления бензола остаток переводят в гидрохлорид. Выход 2.1 г (71.2%), т.пл. 167-168°C. R_f 0.52. Найдено, %: С 65.98; Н 7.61; N 5.29; Cl 13.75. C₁₄H₁₉NO·HCl. Вычислено, %: С 66.19; Н 7.88; N 5.52; Cl 13.98. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 1595, 1615 (C=C аром.); 3350 (NH). Спектр ЯМР¹H, δ , м.д., Гц: 1.64 (д, 3H, J = 6.8, CH₃); 1.85 (м, 2H) и 2.50 (м, 2H, α,α^1 -CH₂ C₅H₈O); 3.42 (м, 2H) и 3.65 (м, 2H, β,β^1 -CH₂ C₅H₈O); 3.78 (д, 2H, J = 6.6, NHCH₂); 4.45 (к.д., 1H, J_1 = 6.7, J_2 = 6.2, CH); 7.12 (т.д., 1H, J_1 = 7.5, J_2 = 1.1, C₆H₄); 7.27 (д.д., 1H, J_1 = 7.8, J_2 = 1.1, C₆H₄); 7.43 (т.д., 1H, J_1 = 7.5, J_2 = 1.4, C₆H₄); 7.58 (д.д., 1H, J_1 = 7.8, J_2 = 1.4, C₆H₄); 8.86 (ш, 1H, NH). 10.95 (ш, 1H, HCl).

1-[4-Спиро-(4¹-тетрагидропиран-4-ил)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2-(1H)-ил]-пропен -2-1-он (5). К 0.9 г (0.01 моля) хлорангидрида акриловой кислоты в 40 мл абс. бензола прикапывают при перемешивании бензольный раствор смеси 2.0 г (0.01 моля) соединения **4** и 1 мл триэтиламина, при 0-2°C продолжают перемешивание 4-5 ч при 2-4°C. Содержимое колбы подкисляют 5% HCl до pH 2. Отделяют слои, бензольный слой промывают водой, затем 5% раствором соды и снова водой до нейтральной реакции. Бензол отгоняют и остаток кристаллизуют из эфира. Выход 1.27 г (51.0 %), т.пл. 94-95°C (из эфира). R_f 0.44. Найдено, %: С 75.11; Н 7.68; N 5.03. C₁₇H₂₁NO₂. Вычислено, %: С 75.27; Н 7.75; N 5.17. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z (I отн., %): 271[M⁺] (73.2), 256[M-CH₃] (100), 202 [M-(CH₂CH₂)₂O] (78.8). Спектр ЯМР¹H, δ , м.д., Гц: 1.65 (м, 2H, α -CH₂ C₅H₈O); 2.02 (д.д.д., 2H, J_1 = 16.7, J_2 = 11.3, J_3 = 5.5, α^1 -CH₂ C₅H₈O); 2.34 (т, 3H, J = 1.6, CH₃); 3.65 (м, 2H) и 3.80 (м, 2H, β,β^1 -CH₂ C₅H₈O); 3.92 (к, 2H, J = 1.6, NCH₂); 4.18 (к.д., 1H, J_1 = 6.8, J_2 = 6.3, CH); 5.17 (д.д., 1H, J_1 = 10.1, J_2 = 2.5, =CH₂); 5.65 (д.д., 1H, J_1 = 16.6, J_2 = 2.5, =CH); 6.21 (д.д., 1H, J_1 = 10.1, J_2 = 16.6, =CH₂); 7.12 (т.д., 1H, J_1 = 7.6, J_2 = 1.1, C₆H₄); 7.23 (д.д., 1H, J_1 = 7.9, J_2 = 1.1, C₆H₄); 7.35 (т.д., 1H, J_1 = 7.6, J_2 = 1.4, C₆H₄); 7.42 (д.д., 1H, J_1 = 7.9, J_2 = 1.4, C₆H₄).

N-[(Тетрагидро-4-фенил)-2-пиран-4-ил]метил]акриламид (6) получен аналогично амиду **5** из 2.87 г (0.015 моля) амина **1** и 1.35 г (0.015 моля) хлорангидрида акриловой кислоты. Выход 1.92 г (52.0%), т.пл. 111-112°C. R_f 0.53. Найдено, %: С 73.27; Н 7.57; N 5.52. C₁₅H₁₉NO₂. Вычислено, %: С

73.47; Н 7.76; N 5.71. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1560 (C=C); 1620 (C=C аром.); 1654 (C=O); 3285 (NH). Спектр ЯМР¹H, δ , м.д., Гц: 1.84 (м, 2H) и 2.08 (м, 2H, $\alpha, \alpha^1\text{-CH}_2$ C₅H₈O); 3.31 (д, 2H, $J = 6.2$, NHCH₂); 3.42 (м, 2H) и 3.74 (м, 2H, $\beta, \beta^1\text{-CH}_2$ C₅H₈O); 5.45 (д.д., 1H, $J_1 = 9.0$, $J_2 = 2.5$, =CH₂); 6.05 (д.д., 1H, $J_1 = 17.7$, $J_2 = 9.0$, =CH); 6.17 (д.д., 1H, $J_1 = 17.7$, $J_2 = 2.5$, =CH₂); 7.15 (м, 1H) и 7.25-7.30 (м, 4H, C₆H₅); 7.38 (т, 1H, $J = 6.4$, NH).

N-[(Тетрагидро-4-фенил)-2Н-пиран-4-ил]метил]-2-бromoацетамид (9). К смеси 7,6 г (0.04 моля) амина **1** и 3.2 г (0.04 моля) безводного пиридина в 70 мл абс. бензола медленно прикапывают при перемешивании и охлаждении ледяной водой 6.4 г (0.04 моля) хлорангидрида бромуксусной кислоты (**7**) в 50 мл бензола. Продолжительность перемешивания 4 ч при комнатной температуре и 2 ч при 60°C. По охлаждении прибавляют к реакционной смеси 5 % раствор HCl до pH 2. Отделяют слои и бензольный промывают 50 мл воды, затем 5 % раствором соды и снова водой до нейтральной реакции. Отгоняют бензол и остаток кристаллизуют из эфира. Выход 8.6 г (69.4 %), т.пл. 85-86°C. R_f 0.57. Найдено, %: С 53.77; Н 5.61; N 4.38. C₁₄H₁₈BrNO₂. Вычислено, %: С 53.85; Н 5.77; N 4.49. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1580, 1600 (C=C аром.); 1670 (C=O); 3280 (NH). Спектр ЯМР¹H, δ , м.д., Гц: 1.80 (д.д.д., 2H, $J_1 = 13.7$, $J_2 = 7.5$, $J_3 = 3.5$, $\alpha\text{-CH}_2$ C₅H₈O); 1.98 (д.д.д.д., 2H, $J_1 = 13.7$, $J_2 = 6.3$, $J_3 = 3.3$, $J_4 = 1.1$, $\alpha^1\text{-CH}_2$ C₅H₈O); 3.15 (д, 2H, $J = 6.4$, NHCH₂); 3.45 (д.д.д., 2H, $J_1 = 11.4$, $J_2 = 7.8$, $J_3 = 3.3$, $\beta\text{-CH}_2$ C₅H₈O); 3.69 (д.д.д., 2H, $J_1 = 11.4$, $J_2 = 6.3$, $J_3 = 3.4$, $\beta^1\text{-CH}_2$ C₅H₈O); 3.88 (с, 2H, CH₂CO); 7.10 (м, 1H) и 7.15-7.25 (м, 4H, C₆H₅); 7.38 (т, 1H, $J = 6.2$, NH).

N-[(Тетрагидро-4-фенил)-2Н-пиран-4-ил]метил]-2-бромпропанамид (10) получен аналогично бромамиду **9** из 3.8 г (0.02 моля) амина **1** и 3.4 г (0.02 моля) хлорангидрида α -бромпропионовой кислоты (**8**). Выход 4.6 г (70.0 %), т.пл. 121-122°C. R_f 0.52. Найдено, %: С 52.08; Н 5.91; N 3.82. C₁₅H₂₀BrNO₂. Вычислено, %: С 52.21; Н 6.13; N 4.29. Спектр ЯМР¹H, δ , м.д., Гц: 1.60 (д, 3H, $J = 7.0$, CH₃); 1.82 (д.д.д., 2H, $J_1 = 13.8$, $J_2 = 7.9$, $J_3 = 3.5$, $\alpha\text{-CH}_2$ C₅H₈O); 2.01 (д.д.д.д., 2H, $J_1 = 13.8$, $J_2 = 6.5$, $J_3 = 3.3$, $J_4 = 1.0$, $\alpha^1\text{-CH}_2$ C₅H₈O); 3.18 (д, 2H, $J = 6.6$, NHCH₂); 3.47 (д.д.д., 2H, $J_1 = 11.6$, $J_2 = 7.9$, $J_3 = 3.3$, $\beta\text{-CH}_2$ C₅H₈O); 3.72 (д.д.д., 2H, $J_1 = 11.6$, $J_2 = 6.5$, $J_3 = 3.5$, $\beta^1\text{-CH}_2$ C₅H₈O); 4.22 (к.д., 1H, $J_1 = 6.8$, $J_2 = 6.4$, CH); 7.15 (м, 1H) и 7.26-7.38 (м, 4H, C₆H₅); 7.58 (т, 1H, $J = 6.4$, NH).

Гидрохлориды N-[(тетрагидро-4-фенил)-2Н-пиран-4-ил]метил]-2-замещенных амидов (11-15). Смесь 2.0 г (0.006 моля) бромамиды **9** и 10 мг йодистого калия в 100 мл сухого бензола оставляют на 48 ч при комнатной температуре в закрытой колбе, время от времени встряхивая ее. Колбу соединяют с обратным холодильником и кипятят 10 ч. Затем к реакционной смеси прибавляют 10 % HCl (pH 2). Отделяют слои и кислый слой подщелачивают 10% NaOH (pH 8), выделившееся масло экстрагируют бензолом. Бензольные экстракты промывают водой и отго-

няют в вакууме. Остаток растворяют в абс. эфире, переводят в гидрохлорид и перекристаллизовывают из этанола.

Гидрохлорид N-[(тетрагидро-4-фенил)-2Н-пиран-4-ил]метил]-2-пирролидиноацетамида (11). Выход 50.5 %, т.пл. 182-183°C. R_f 0.55. Найдено, %: N 8.11; Cl 10.28. $C_{18}H_{26}N_2O_2 \cdot HCl$. Вычислено, %: N 8.27; Cl 10.48. Спектр ЯМР¹H, δ , м.д., Гц: 1.65 (м, 4H, β, β^1 -CH₂ C₄H₈N); 1.82 (д.д.д., 2H, $J_1 = 13.8$, $J_2 = 7.9$, $J_3 = 3.5$, α -CH₂ C₅H₈O); 2.03 (д.д.д.д., 2H, $J_1 = 13.8$, $J_2 = 6.5$, $J_3 = 3.3$, $J_4 = 1.0$, α^1 -CH₂ C₅H₈O); 2.43 (м, 4H, α, α^1 -CH₂ C₄H₈N); 2.87 (с, 2H, NCH₂CO); 3.39 (д, 2H, $J = 6.4$, NHCH₂); 3.49 (д.д.д., 2H, $J_1 = 11.6$, $J_2 = 7.9$, $J_3 = 3.3$, β -CH₂ C₅H₈O); 3.73 (д.д.д., 2H, $J_1 = 11.6$, $J_2 = 6.5$, $J_3 = 3.5$, β^1 -CH₂ C₅H₈O); 6.72 (т, 1H, $J = 6.4$, NH); 7.21 (м, 1H) и 7.28-7.37 (м, 4H, C₆H₅).

Гидрохлорид N-[(тетрагидро-4-фенил)-2Н-пиран-4-ил]метил]-2-пиперидиноацетамида (12). Выход 56.2 %, т.пл. 191-192°C. R_f 0.49. Найдено, %: N 7.72; Cl 9.81. $C_{19}H_{28}N_2O_2 \cdot HCl$. Вычислено, %: N 7.97; Cl 10.07. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1560, 1600 (C=C аром.); 1670 (C=O); 3180 (NH). Спектр ЯМР¹H, δ , м.д., Гц: 1.45 (м, 2H) и 1.65 (м, 2H, α, α^1 -CH₂ C₅H₈O); 1.85-2.08 (м, 6H, β, β^1, γ -CH₂ C₅H₁₀N); 2.80-2.95 (м, 2H) и 3.10 (м, 2H, α, α^1 -CH₂ C₅H₁₀N); 3.35-3.50 (м, 4H) и 3.65 (м, 2H, NHCH₂ и β, β^1 -CH₂ C₅H₈O); 3.75 (с, 2H, CH₂CO); 7.07 (м, 1H) и 7.22-7.38 (м, 4H, C₆H₅); 8.82 (т, 1H, $J = 5.9$, NH); 10.80 (ш, 1H, HCl).

Гидрохлорид N-[(тетрагидро-4-фенил)-2Н-пиран-4-ил]метил]-2-морфолиноацетамида (13). Выход 61.3 %, т.пл. 189-191°C. R_f 0.47. Найдено, %: N 7.76; Cl 9.82. $C_{18}H_{26}N_2O_3 \cdot HCl$. Вычислено, %: N 7.88; Cl 10.01. Спектр ЯМР¹H, δ , м.д., Гц: 1.89 (м, 2H) и 2.19 (м, 2H, α, α^1 -CH₂ C₅H₈O); 3.02 (ш, 4H, α, α^1 -CH₂ C₄H₈NO); 3.39 (д, 2H, $J = 6.1$, NHCH₂); 3.43 (м, 2H) и 3.72 (м, 2H, β, β^1 -CH₂ C₅H₈O); 3.81 (ш, 4H, β, β^1 -CH₂ C₄H₈NO); 3.84 (ш, 2H, NCH₂CO); 7.16 (м, 1H) и 7.28-7.39 (м, 4H, C₆H₅); 8.68 (ш, 1H, NH) и 11.68 (ш, 1H, HCl).

Гидрохлорид N-[(тетрагидро-4-фенил)-2Н-пиран-4-ил]метил]-2-N,N-диэтиламиноацетамида (14). Выход 66.5 %, т.пл. 190-192°C. R_f 0.49. Найдено, %: N 8.11; Cl 10.22. $C_{18}H_{28}N_2O_2 \cdot HCl$. Вычислено, %: N 8.22; Cl 10.38. Спектр ЯМР¹H, δ , м.д., Гц: 1.25 (т, 6H, $J = 7.3$, 2CH₃); 1.82 (д.д.д., 2H, $J_1 = 13.8$, $J_2 = 7.7$, $J_3 = 3.5$, α -CH₂ C₅H₈O); 2.18 (д.д.д.д., 2H, $J_1 = 13.8$, $J_2 = 6.7$, $J_3 = 3.3$, $J_4 = 1.0$, α^1 -CH₂ C₅H₈O); 3.05 (м, 4H, 2NCH₂CH₃); 3.38 (д, 2H, $J = 6.4$, NHCH₂); 3.42 (д.д.д., 2H, $J_1 = 11.6$, $J_2 = 7.7$, $J_3 = 3.3$, β -CH₂ C₅H₈O); 3.75 (д.д.д., 2H, $J_1 = 11.6$, $J_2 = 6.7$, $J_3 = 3.5$, β^1 -CH₂ C₅H₈O); 3.81 (с, 2H, NCH₂CO); 7.20 (м, 1H) и 7.27-7.38 (м, 4H, C₆H₅); 8.78 (т, 1H, $J = 6.4$, NH); 10.80 (ш, 1H, HCl).

Гидрохлорид N-[(тетрагидро-4-фенил)-2Н-пиран-4-ил]метил]-2-N,N-ди-*n*-пропиламиноацетамида (15). Выход 54.6 %, т.пл. 161-162°C. R_f 0.42. Найдено, %: N 7.65; Cl 9.38. $C_{20}H_{32}N_2O_2 \cdot HCl$. Вычислено, %: N 7.58; Cl 9.63. Спектр ЯМР¹H, δ , м.д., Гц: 0.73 (т, 6H, $J = 7.3$, 2CH₃); 1.25 (м, 4H, β, β^1 -CH₂ NPr₂); 1.80 (д.д.д., 2H, $J_1 = 13.8$, $J_2 = 7.7$, $J_3 = 3.5$, α -CH₂ C₅H₈O);

2.01 (д.д.д.д., 2H, $J_1 = 13.8$, $J_2 = 6.7$, $J_3 = 3.3$, $J_4 < 1.0$, $\alpha^1\text{-CH}_2$ C₅H₈O); 2.24 (м, 4H, $\alpha, \alpha^1\text{-CH}_2$ NPr₂); 2.81 (с, 2H, NCH₂CO); 3.42 (д, 2H, $J = 6.4$, NHCH₂); 3.50 (д.д.д., 2H, $J_1 = 11.6$, $J_2 = 7.7$, $J_3 = 3.3$, $\beta\text{-CH}_2$ C₅H₈O); 3.73 (д.д.д., 2H, $J_1 = 11.6$, $J_2 = 6.7$, $J_3 = 3.5$, $\beta^1\text{-CH}_2$ C₅H₈O); 6.78 (т, 1H, $J = 6.4$, NH); 7.20 (м, 1H) и 7.27-7.36 (м, 4H, C₆H₅).

Гидрохлориды N-[(тетрагидро-4-фенил)-2Н-пиран-4-ил]метил]-2-замещенных пропанаминов (16-18) получают аналогично аминоксидам 11-15 из 1.7 г (0.01 моля) бромамида 10 и 0.015 моля соответствующего амина в 100 мл сухого бензола в присутствии каталитических количеств KI (10 мг).

Гидрохлорид N-[(тетрагидро-4-фенил)-2Н-пиран-4-ил]метил]-2-пирролидинопропанамида (16). Выход 45.0 %, т.пл. 253-254°C. R_f 0.52. Найдено, %: N 8.04; Cl 8.11. C₁₉H₂₈N₂O₂ ·HCl. Вычислено, %: N 7.94; Cl 8.21. Спектр ЯМР¹H, δ , м.д., Гц: 1.33 (д, 3H, $J = 6.8$, CH₃); 1.87 (м, 2H) и 2.19 (м, 2H, $\alpha, \alpha^1\text{-CH}_2$ C₅H₈O); 1.91 (м, 4H, $\beta, \beta^1\text{-CH}_2$ C₄H₈N); 2.68 (м, 1H), 3.03 (м, 1H), 3.14 (м, 1H) и 3.29 (м, 1H, $\alpha, \alpha^1\text{-CH}_2$ C₄H₈N); 3.29-3.51 (м, 4H) и 3.72 (м, 2H, NHCH₂ и $\beta, \beta^1\text{-CH}_2$ C₅H₈O); 4.16 (к.д., 1H, $J_1 = 6.8$, $J_2 = 6.4$, CH); 7.15 (м, 1H) и 7.26-7.38 (м, 4H, C₆H₅); 8.68 (т, 1H, $J = 5.9$, NH); 11.26 (ш, 1H, HCl).

Гидрохлорид N-[(тетрагидро-4-фенил)-2Н-пиран-4-ил]метил]-2-пиперидинопропанамида (17). Выход 63.0 %, т.пл. 198-200°C. R_f 0.43. Найдено, %: N 7.49; Cl 9.44. C₂₀H₃₀N₂O₂ ·HCl. Вычислено, %: N 7.64; Cl 9.68. Спектр ЯМР¹H, δ , м.д., Гц: 1.33 (д, 3H, $J = 6.8$, CH₃); 1.67 (м, 2H) и 2.30 (м, 2H, $\alpha, \alpha^1\text{-CH}_2$ C₅H₈O); 1.91 (м, 6H, $\beta, \beta^1, \gamma\text{-CH}_2$ C₅H₁₀N); 3.03-3.12 (м, 3H) и 3.27 (м, 1H, $\alpha, \alpha^1\text{-CH}_2$ C₅H₁₀N); 3.31-3.51 (м, 4H) и 3.73 (м, 2H, NHCH₂ и $\beta, \beta^1\text{-CH}_2$ C₅H₈O); 4.08 (к.д., 1H, $J_1 = 6.8$, $J_2 = 6.4$, CH); 7.16 (м, 1H) и 7.26-7.38 (м, 4H, C₆H₅); 8.62 (т, 1H, $J = 5.9$, NH); 11.16 (ш, 1H, HCl).

Гидрохлорид N-[(тетрагидро-4-фенил)-2Н-пиран-4-ил]метил]-2-морфолинопропанамида (18). Выход 66.7 %, т.пл. 221-222°C. R_f 0.51. Найдено, %: N 7.35; Cl 9.52. C₁₉H₂₈N₂O₃ ·HCl. Вычислено, %: N 7.59; Cl 9.63. Спектр ЯМР¹H, δ , м.д., Гц: 1.06 (д, 3H, $J = 7.0$, CH₃); 1.80 (м, 2H) и 2.01 (м, 2H, $\alpha, \alpha^1\text{-CH}_2$ C₅H₈O); 2.22-2.40 (м, 4H, $\alpha, \alpha^1\text{-CH}_2$ C₄H₈NO); 2.85 (к, 1H, $J = 7.0$, CH); 3.31-3.46 (м, 4H, $\beta, \beta^1\text{-CH}_2$ C₄H₈NO); 3.44 (д, 2H, $J = 6.6$, NHCH₂); 3.49 (м, 2H) и 3.74 (м, 2H, $\beta, \beta^1\text{-CH}_2$ C₅H₈O); 6.84 (т, 1H, $J = 6.6$, NH); 7.23 (м, 1H) и 7.28-7.39 (м, 4H, C₆H₅).

1-ՄԵԹԻԼ-4-ՄՊԻՐՈՒ-4'-ՏԵՏՐԱԶԻԴՈՊԻՐԱՆ-3,4-ԴԻԶԻԴՈՒ ԵՎ 1,2,3,4-ՏԵՏՐԱԶԻԴՈՒԶՈՔԻՆՈԼԻՆՆԵՐԻ ԵՎ ՆՐԱՆՅ ՈՐՈՇ ՆՄԱՆԱԿՆԵՐԻ ՄԻՆԵՐ

Ժ. Ս. ԱՌՈՒՍՏԱՄՅԱՆ, Ռ. Է. ՄԱՐԳԱՐՅԱՆ, Տ. Հ. ԱՍԱՏՐՅԱՆ,
Հ. Վ. ԳՐԻԳՈՐՅԱՆ և Է. Ա. ՄԱՐԳԱՐՅԱՆ

Տետրահիդրո-4-ֆենիլ-2H-պիրան-4-իլմեթիլամինի և ալկիլպիրիդինի, ալկիլպիրոլինի, բրոմպրոպիլամինի և α -բրոմպրոպիլամինի պիրանիդինների փոխազդեցությամբ ստացված են համապատասխան ամիդներ:

N-[(Տետրահիդրո-4-ֆենիլ)-2H-պիրան-4-իլ]մեթիլլացետամիդի ցիկլացումից (ֆոսֆորի օքսիդիդի անկայությամբ) ստացված է 1- մեթիլ-4-սպիրո-4'-տետրահիդրոպիրան-3,4-դիհիդրոիզոքինոլինը, որը հետագայում NaBH₄-ով վերականգնվել է մինչև համապատասխան 1,2,3,4-տետրահիդրոիզոքինոլին: Տարբեր ամիններով բրոմամիդների բրոմի ատոմի տեղակալմամբ սինթեզված են համապատասխան ամինաամիդներ:

Ուսումնասիրված է ստացված նյութերի հակաարիթմիկ ակտիվությունը:

SYNTHESIS OF 1-METHYL-4-SPIRO-4'-TETRAHYDROPYRAN-3,4-DIHYDRO- AND 1,2,3,4-TETRAHYDROISOQUINOLINES AND THEIR SOME ANALOGS

Zh. S. ARUSTAMYAN, R. E. MARKARYAN, T. H. ASATRYAN,
H. V. GRYGORYAN and E. A. MARKARYAN

The Scientific and Technological Centre
of Organic and Pharmaceutical Chemistry NAS RA
A. L. Mnjoyan Institute of Fine Organic Chemistry
26 Azatutyan Str., Yerevan, 0014, Armenia
E-mail: NARA54@mail.ru

By interaction of 4-phenyltetrahydropyran-4-methylamine with acetyl chloride, also with chlorides of acrylic, bromoacetic- and α -bromopropionic acids have been synthesized corresponding amides.

By cyclization of N-[(tetrahydro-4-phenyl)-2H-pyran-4-yl)methyl]-acetamide in the presence of POCl₃ has been obtained 1-methyl-4-spiro-4'-tetrahydropyran-3,4-dihydroisoquinoline, which was further reduced by NaBH₄ to the corresponding 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline.

By substitution of brom atom of bromoamides with some amines have been obtained corresponding aminoamides.

The antiarrhythmic properties of the synthesized compounds were studied.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Маркарян Э.А., Арустамян Ж.С., Василян С.С., Маркарян К.Ж. // Арм. хим. ж., 1976, т. 29, №7, с 591.
- [2] Мнджоян А.Л., Маркарян Э.А., Арустамян Ж.С. // ХГС, 1971, №5, с. 637.
- [3] Маркарян Э.А., Арустамян Ж.С., Василян С.С. // ХГС, 1973, №5, с. 679.
- [4] Eisleb O. // Ber., 1941, Bd. 74 B, s.1433.
- [5] Bishler A., Napieralski B. // Ber., 1893, Bd. 26, s.1903.
- [6] Reichert B., Hoffman W. // Arch. Pharm., 1936, Bd. 274, s.153.
- [7] Каверина Н.В., Бердяев С.Ю., Кишук Е.П., Пасхина О.Е. / В сб. "Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ". М., 2000, с. 209.
- [8] Маркарян Э.А., Арустамян Ж.С., Аветисян С.В., Маркарян К.Ж., Асатрян Т.О. // Хим.-фарм. ж., 2000, т. 34, №12, с.5.
- [9] Маркарян Э.А., Арустамян Ж.С., Аветисян С.В., Маркарян Р.Э., Маркарян К.Ж. // Хим.-фарм. ж., 2006, т. 40, №7, с.16.