

СИНТЕЗ И АНТИАРИТМИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ НОВЫХ БЕНЗОДИОКСОЛЗАМЕЩЕННЫХ 4-СПИРОЦИКЛОАЛКАН(ТЕТРАГИДРОПИРАН)- 6,7-ДИМЕТОКСИ-1,2,3,4-ТЕТРАГИДРОИЗОХИНОЛИНОВ

© 2023 г. Ж. С. Арустамян, Р. Э. Маркарян, А. А. Агекян*, Г. А. Паносян,
Г. С. Мкртчян, Р. Е. Мурадян

Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии НАН РА,
Армения, 0014 Ереван, просп. Азатутян, 26
*e-mail: aaghekyan@mail.ru

Поступила в редакцию 05.10.2022 г.

После доработки 18.10.2022 г.

Принята к публикации 19.10.2022 г.

Реакцией [1-(3,4-диметоксифенил)циклоалкан]метил- и [4-(3,4-диметоксифенил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил]метиламинов с хлорангидридом бензо[*d*][1,3]диоксол-5-карбоновой кислоты синтезированы *N*-замещенные бензо[*d*][1,3]диоксол-5-карбоксамиды. Циклизацией последних хлорокисью фосфора получены дигидроизохинолины, восстановленные боргидридом натрия до соответствующих 4-спирозамещенных тетрагидроизохинолинов, метилированием которых по Эшвайлеру–Кларку выделены *N*-метильные производные. Конденсацией вышеуказанных аминов с бензо[*d*][1,3]диоксол-5-карбальдегидом синтезированы основания Шиффа. Восстановлением последних боргидридом натрия получены соответствующие вторичные амины – нециклические аналоги тетрагидроизохинолинов, которые в условиях реакции Эшвайлера–Кларка подвергаются циклизации с образованием *N*-бензодиоксолметилзамещенных тетрагидроизохинолинов. Большинство синтезированных соединений проявляет слабую антиаритмическую активность.

Ключевые слова: бензо[*d*][1,3]диоксол, [1-(3,4-диметоксифенил)циклоалкан]метиламин, основания Шиффа, тетрагидроизохинолины, восстановление, циклизация

DOI: 10.31857/S051474922311006X, **EDN:** NGKKRV

ВВЕДЕНИЕ

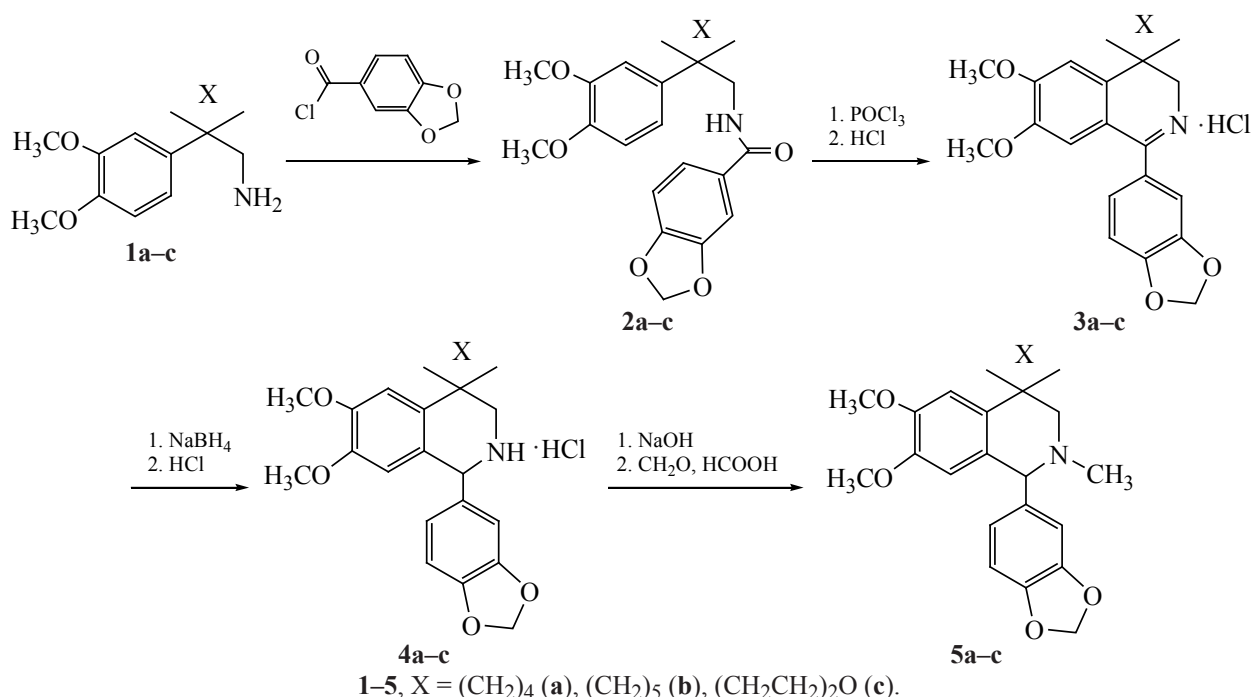
Гетероциклическая система изохинолина содержит наиболее распространенные фармакофорные фрагменты биологически активных соединений и поэтому является объектом пристального внимания [1–3]. В то же время структура бензо[*d*]-[1,3]диоксола также входит в состав как многих алкалоидов, так и синтетических препаратов, обладающих широким спектром биологического действия [4, 5]. Сочетание в одной молекуле вышеуказанных фрагментов приводит к соединениям с высокой степенью биологической активности [6]. Настоящая работа посвящена синтезу новых

полифункциональных производных дигидро- и тетрагидроизохинолинов, содержащих различные спирозаместители (циклопентановый, циклогексановый, тетрагидропирановый) в положении 4 и бензодиоксоловый фрагмент в положениях 1 или 2 гетероциклического кольца.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В качестве ключевых соединений в синтезе намеченных структур использованы 1-(3,4-диметоксифенил)циклопентил(циклогексил)- и [4-(3,4-диметоксифенил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил]метанамины **1a–c** [7–9].

Схема 1



Ацилированием аминов **1a–c** хлорангидридом бензо[*d*][1,3]диоксол-5-карбоновой кислоты в присутствии пиридина получены соответствующие амиды **2a–c** с выходами 70–80%. Циклизацией последних хлорокисью фосфора по реакции Бишлера–Напиральского синтезированы производные 3,4-дигидроизохинолинов, охарактеризованные в виде гидрохлоридов **3a–c**, в ИК спектрах которых отсутствуют полосы поглощения амидных групп, а в ЯМР ¹H спектрах наблюдается присутствие 2 ароматических протонов вместо 3 в исходных амидах. Гидрированием гидрохлоридов **3a–c** боргидридом натрия в метанольном растворе выделены маслообразные основания, которые действием эфирного раствора хлористого водорода переведены в гидрохлориды 4-спирозамещенных 6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолинов **4a–c**. Реакцией оснований, полученных действием на гидрохлориды **4a–c** 10%-ного водного раствора NaOH, с формалином и муравьиной кислотой синтезированы соответствующие *N*-метилзамещенные тетрагидроизохинолины **5a–c** (схема 1).

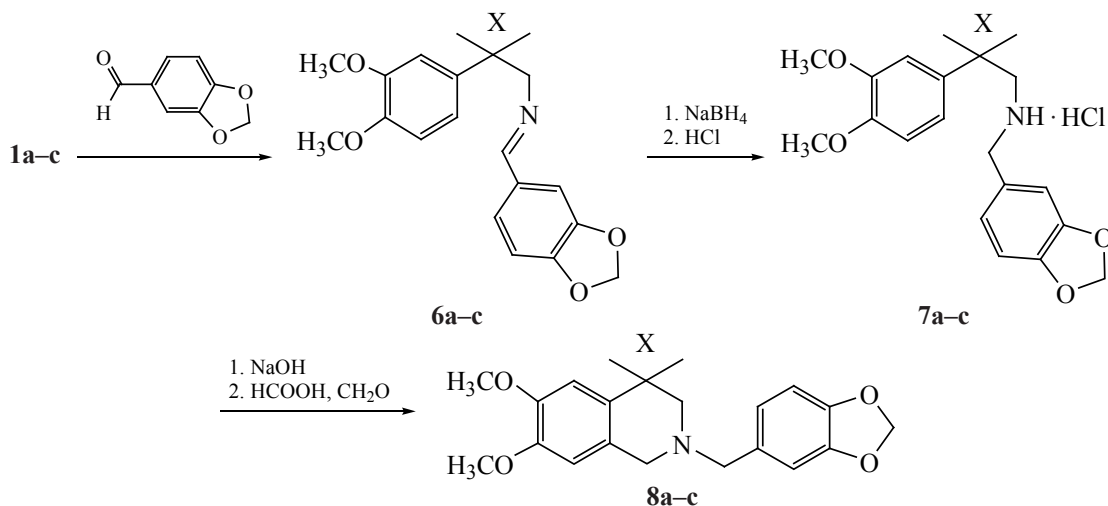
Для изучения связи структура–активность были получены также нециклические аналоги тетрагидроизохинолинов. С этой целью осуществ-

влена конденсация аминов **1a–c** с бензо[*d*][1,3]диоксол-5-карбальдегидом (пиперонал) в сухом бензоле с водоотделителем в аппарате Дина–Старка, в результате которой были выделены основания Шиффа **6a–c**. Восстановлением последних боргидридом натрия получены соответствующие нециклические аналоги тетрагидроизохинолинов, охарактеризованные в виде гидрохлоридов **7a–c**. Исследована реакция Эшвайлера–Кларка и для вторичных аминов, полученных действием на гидрохлориды **7a–c** 10%-ного водного раствора NaOH. Однако в результате реакции аминов со смесью формалина и муравьиной кислоты вместо ожидаемых продуктов метилирования по азоту выделены продукты циклизации в *N*-бензодиоксолметилзамещенные тетрагидроизохинолины **8a–c**, что доказано отсутствием сигналов поглощения метильной группы у атома азота и наличием в спектрах ЯМР ¹H синтезированных соединений 2 ароматических протонов вместо 3 в исходных аминах (схема 2).

Строение и чистота полученных веществ подтверждены физико-химическими методами и ТСХ.

Изучено антиаритмическое действие полученных соединений на хлоридкальциевой модели нарушений сердечного ритма у наркотизированных

Схема 2



6–8, X = (CH₂)₄ (a), (CH₂)₅ (b), (CH₂CH₂)₂O (c).

крыс линии Вистар обоего пола, массой тела 180–230 г [10]. Исследования осуществлены в соответствии с общепринятыми нормативными документами и руководящими принципами, регулирующими использование животных в научных целях (Directive 2010/63/EU, Animal Research: Reporting of *in vivo* Experiments; International Guiding Principles for Biomedical Research Involving Animals 2012; ARRIVE guidelines). При этом были предприняты все усилия, чтобы минимизировать страдания животных.

Антиаритмическое действие веществ оценивали по их способности восстанавливать нормальный синусовый ритм, предупреждать гибель животных при использовании аритмогена (кальция хлорид, 200 мг/кг внутривенно). Выраженную активность на данной модели аритмии проявляли производные дигидроизохинолина, содержащие в положении 4 цикlopentanовый (**3a**) и циклогексановый (**3b**) заместители. При внутривенном введении аритмогена в дозе 5 мг/кг указанные соединения предупреждали гибель подопытных животных от фибрилляции сердца в 66.7 и 71.4% опытов соответственно. Восстановление синусового ритма наблюдалось через 2–3 мин после применения аритмогена (без развития фибрилляции сердца). Наблюдалась также слабая антиаритмическая активность у производного тетрагидроизохинолина **4b**, содержащего в положении 4 циклогексановый заместитель, которое предупреждало гибель подопытных крыс в 40% опытов, восстановли-

вая нормальный синусовый ритм через 3–4 мин после применения аритмогена. В контрольных опытах наблюдалась 90–100% гибель животных в результате фибрилляции сердца через 30–40 с. Остальные соединения не проявляли выраженного антиаритмического действия на данной модели аритмии.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры регистрировали на спектрометре «Nicolet Avatar 330 FT-IR» (США) в вазелиновом масле, спектры ЯМР ¹H – на спектрометре Varian Mercury-300 (США) в ДМСО-*d*₆, рабочая частота 300 МГц, внутренний стандарт – ТМС. Температуры плавления определены на микронагревательном столике «Boëtius» (Германия). ТСХ проведена на пластинах Silufol UV–254, подвижная фаза для соединений **2a–c**, **5a–c**, **6a–c** и **8a–c** бензол–ацетон, 2:1, а для гидрохлоридов **3a–c**, **4a–c** и **7a–c** бензол–ацетон, 2:1, пары аммиака, проявитель – пары йода. Все использованные реактивы соответствуют стандарту «х.ч.».

[1-(3,4-Диметоксифенил)циклопентил]метиламин (1a) получен по методике [7].

[1-(3,4-Диметоксифенил)циклогексил]метиламин (1b) получен по методике [8].

[4-(3,4-Диметоксифенил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил]метиламин (1c) получен по методике [9].

N-Замещенные бензо[d][1,3]диоксол-5-карбоксамиды 2а–с (общая методика). К смеси 0.03 моль соответствующего амина **1а–с** и 2.4 г (0.03 моль) безводного пиридина в 50 мл сухого бензола при перемешивании прибавляли по каплям 5.54 г (0.03 моль) хлорангидрида бензо[d][1,3]диоксол-5-карбоновой кислоты в 30 мл сухого бензола и кипятили 4 ч. После охлаждения смесь обрабатывали 5%-ным раствором HCl, водой, затем 5%-ным раствором NaOH и снова водой до нейтральной реакции. Отгоняли бензол, остаток кристаллизовали и перекристаллизовывали из эфира.

N-{[1-(3,4-Диметоксифенил)циклопентил]-метил}бензо[d][1,3]диоксол-5-карбоксамид (2а). Получен из 7.0 г амина **1а**. Выход 9.0 г (78.3%), т.пл. 146–148°C, R_f 0.46. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3276 (NH), 1664 (NC=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1.64–1.92 м (6H) и 2.03–2.14 м (2H, CH₂), 3.54 д (2H, NCH₂, J 6.3 Гц), 3.68 с (3H, OCH₃), 3.72 с (3H, OCH₃), 6.00 с (2H, OCH₂O), 6.67–6.73 м [3H, C₆H₃(OCH₃)₂], 6.75 д (1H, J 7.9 Гц), 6.98 д.д (1H, J 7.9, 1.6 Гц) и 7.23 д (1H, C₆H₃, J 1.6 Гц), 7.32 т (1H, NH, J 6.3 Гц). Найдено, %: C 68.82; H 6.48; N 3.59. C₂₂H₂₅NO₅. Вычислено, %: C 68.91; H 6.57; N 3.65.

N-{[1-(3,4-Диметоксифенил)циклогексил]-метил}бензо[d][1,3]диоксол-5-карбоксамид (2b). Получен из 7.48 г амина **1b**. Выход 9.1 г (76.5%), т.пл. 121–122°C, R_f 0.42. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3300 (NH), 1660 (NC=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1.30–1.68 м (8H) и 2.02–2.12 м (2H, CH₂), 3.30 д (2H, NCH₂, J 6.3 Гц), 3.78 с (3H, OCH₃), 3.79 с (3H, OCH₃), 6.01 с (2H, OCH₂O), 6.78 д (1H, C₆H₃, J 8.1 Гц), 6.79–6.88 м [3H, C₆H₃(OCH₃)₂], 7.16 т (1H, NH, J 6.3 Гц), 7.22 д (1H, J 1.8 Гц) и 7.26 д.д (1H, C₆H₃, J 8.1, 1.8 Гц). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 21.6(2C), 25.9, 33.1(2C), 42.6, 50.5, 55.1, 55.3, 100.9, 106.9, 107.4, 111.4, 111.6, 118.9, 121.5, 128.8, 136.7, 146.8, 146.9, 148.6, 149.1, 165.0. Найдено, %: C 69.43; H 6.78; N 3.47. C₂₃H₂₇NO₅. Вычислено, %: C 69.50; H 6.85; N 3.52.

N-{[4-(3,4-Диметоксифенил)тетрагидро-2H-пиран-4ил]метил}бензо[d][1,3]диоксол-5-карбоксамид (2с). Получен из 7.54 г амина **1с**. Выход 8.7 г (72.5%), т.пл. 140–142°C, R_f 0.41. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3290 (NH), 1662 (NC=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1.83–2.05 м (4H, CH₂), 3.41 д (2H,

NCH₂, J 6.4 Гц), 3.47–3.54 м (2H) и 3.68–3.74 м (2H, OCH₂), 3.78 с (3H, OCH₃), 3.80 с (3H, OCH₃), 6.02 с (2H, OCH₂O), 6.76–6.86 м (4H) и 7.24–7.31 м (2H_{аром}), 7.39 т (1H, NH, J 6.4 Гц). Найдено, %: C 66.08; H 6.18; N 3.41. C₂₂H₂₅NO₆. Вычислено, %: C 66.15; H 6.31; N 3.51.

Гидрохлориды дигидроизохинолинов 3а–с (общая методика). К раствору 0.02 моль амида **2а–с** в 100 мл сухого толуола прибавляли при встряхивании 30 мл свежеперегнанной хлорокиси фосфора. Смесь кипятили 6 ч, отгоняли растворитель, к остатку прибавляли водный раствор аммиака до pH 8.0, продукт экстрагировали эфиром. Эфирные экстракты промывали водой, сушили над сернокислым натрием и действием на эфирные растворы оснований эфирным раствором хлористого водорода получали соответствующие гидрохлориды, которые перекристаллизовывали из этанола.

Гидрохлорид 1'-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-6',7'-диметокси-3'H-спиро[изохинолин-1,4'-циклопентана] (3а). Получен из 7.67 г амида **2а**. Выход 5.0 г (62.5%), т.пл. 193–194°C, R_f 0.42. Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1.86–1.99 м (8H, CH₂), 3.72 уш.с (2H, NCH₂), 3.75 с (3H, OCH₃), 4.03 с (3H, OCH₃), 6.22 с (2H, OCH₂O), 6.96 с (1H) и 7.06 с (1H, C₆H₂), 7.10 д (1H, J 8.0 Гц), 7.35 д.д (1H, J 8.0, 1.9 Гц) и 7.37 д (1H, C₆H₃, J 1.9 Гц); 11.62 уш.с (1H, HCl). Найдено, %: C 65.68; H 5.96; Cl 8.75; N 3.53. C₂₂H₂₃NO₄·HCl. Вычислено, %: C 65.75; H 6.02; Cl 8.82; N 3.49.

Гидрохлорид 1'-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-6',7'-диметокси-3'H-спиро[изохинолин-1,4'-циклогексана] (3b). Получен из 7.95 г амида **2b**. Выход 4.7 г (56.5%), т.пл. 210–211°C, R_f 0.41. Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1.34–2.07 м (10H, CH₂), 3.35 уш.с (2H, NCH₂), 3.79 с (3H, OCH₃), 3.92 с (3H, OCH₃), 6.18 с (2H, OCH₂O), 6.92 с (1H) и 7.04 с (1H, C₆H₂), 7.15 д (1H, J 8.1 Гц), 7.36 д.д (1H, J 8.1, 2.0 Гц) и 7.40 д (1H, C₆H₃, J 2.0 Гц), 12.34 уш.с (1H, HCl). Найдено, %: C 66.35; H 6.21; Cl 8.49; N 3.28. C₂₃H₂₅NO₄·HCl. Вычислено, %: C 66.42; H 6.30; Cl 8.52; N 3.37.

Гидрохлорид 1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-6,7-диметокси-2',3',5',6'-тетрагидро-3H-спиро[изохинолин-4,4'-пирана] (3с). Получен из 7.98 г амида **2с**. Выход 4.4 г (52.6%), т.пл. 218–

220°C, R_f 0.39. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.54–1.66 м (2H) и 2.09–2.25 м (2H, CH_2), 3.26 уш.с (2H, NCH_2), 3.43–3.52 м (2H) и 3.76–3.84 м (2H, OCH_2), 3.92 с (3H, OCH_3), 4.05 с (3H, OCH_3), 6.20 с (2H, OCH_2O), 6.98 с (1H) и 7.10 с (1H, C_6H_2), 7.18 д (1H, J 8.1 Гц), 7.36 д.д (1H, J 8.1, 1.6 Гц) и 7.41 д (1H, C_6H_3 , J 1.6 Гц), 12.90 уш.с (1H, HCl). Найдено, %: С 63.09; Н 5.73; Cl 8.35; N 3.27. $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{NO}_5 \cdot \text{HCl}$. Вычислено, %: С 63.23; Н 5.79; Cl 8.48; N 3.35.

Гидрохлориды тетрагидроизохинолинов 4а–с (общая методика). К раствору 0.008 моль гидрохлорида **3а–с** в 100 мл сухого метанола при перемешивании и при температуре 0–4°C небольшими порциями прибавляли 1.9 г (0.05 моль) NaBH_4 . Перемешивание продолжали еще 2 ч при комнатной температуре. Отгоняли растворитель, к остатку прибавляли 50 мл воды, продукт экстрагировали бензолом, бензольные вытяжки промывали водой, сушили над серноокислым натрием. Отгоняли бензол и действием на эфирные растворы оснований эфирным раствором хлористого водорода получали соответствующие гидрохлориды, которые перекристаллизовывали из ацетона.

Гидрохлорид 1'-(бензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил)-6',7'-диметокси-2',3'-дигидро-1'*H*-спиро[изохинолин-1,4'-циклопентана] (4а). Получен из 3.22 г дигидроизохинолина **3а**. Выход 2.2 г (68.1%), т.пл. 243–245°C, R_f 0.43. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.76–2.16 м (8H, CH_2), 3.01 уш.с (2H, NCH_2), 3.63 с (3H, OCH_3), 3.83 с (3H, OCH_3), 5.52 уш.с (1H, NCH), 6.04 с (2H, OCH_2O), 6.27 с (1H), 6.78 с (1H), 6.82–6.83 м (2H) и 6.85 д (1H_{аром}, J 1.2 Гц), 9.42 уш.с (1H, NH), 11.23 уш.с (1H, HCl). Найдено, %: С 65.31; Н 6.41; Cl 8.69; N 3.41. $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{NO}_4 \cdot \text{HCl}$. Вычислено, %: С 65.42; Н 6.49; Cl 8.78; N 3.47.

Гидрохлорид 1'-(бензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил)-6',7'-диметокси-2',3'-дигидро-1'*H*-спиро[изохинолин-1,4'-циклогексана] (4б). Получен из 3.33 г дигидроизохинолина **3б**. Выход 2.3 г (68.8%), т.пл. 238–240°C, R_f 0.38. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.31–1.98 м (10H, CH_2), 3.17 уш.с (2H, NCH_2), 3.62 с (3H, OCH_3), 3.85 с (3H, OCH_3), 5.52 уш.с (1H, NCH), 6.04 с (2H, OCH_2O), 6.31 с (1H) и 6.98 с (1H, C_6H_2), 6.74 д.д (1H, J 8.0, 1.9 Гц), 6.83 д (1H, C_6H_3 , J 1.9 Гц) и 6.85 д (1H, J 8.0 Гц), 9.45 уш.с (1H, NH), 11.62 уш.с (1H, HCl). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 21.2, 21.3, 24.6, 35.0, 35.7, 36.7, 43.1, 55.2, 55.4,

57.2, 101.1, 107.6, 109.0, 110.0, 110.3, 122.4, 124.1, 129.9, 134.3, 147.2, 147.5, 147.7, 148.9. Найдено, %: С 65.93; Н 6.67; Cl 8.42; N 3.31. $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{NO}_4 \cdot \text{HCl}$. Вычислено, %: С 66.10; Н 6.75; Cl 8.48; N 3.35.

Гидрохлорид 1-(бензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил)-6,7-диметокси-2',2',3,3',5',6'-гексагидро-1*H*-спиро[изохинолин-4,4'-пирана] (4с). Получен из 3.34 г дигидроизохинолина **3с**. Выход 2.2 г (65.5%), т.пл. 227–228°C, R_f 0.40. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.47–1.59 м (2H) и 1.85–2.03 м (2H, CH_2), 3.12 уш.с (2H, NCH_2), 3.51–3.58 м (2H) и 3.65–3.73 м (2H, OCH_2), 3.85 с (3H, OCH_3), 3.90 с (3H, OCH_3), 5.55 уш.с (1H, NCH), 6.03 с (2H, OCH_2O), 6.35 с (1H), 6.75–6.79 м (2H), 6.82–6.84 м (1H) и 6.98 с (1H_{аром}), 9.65 уш.с (1H, NH), 11.90 уш.с (1H, HCl). Найдено, %: С 62.85; Н 6.15; Cl 8.32; N 3.21. $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{NO}_5 \cdot \text{HCl}$. Вычислено, %: С 62.93; Н 6.24; Cl 8.44; N 3.34.

Тетрагидроизохинолины 5а–с (общая методика). Смесь 0.005 моль амина, полученного из гидрохлорида тетрагидроизохинолина **4а–с**, 5 мл 30%-ного формалина и 5 мл 85%-ной муравьиной кислоты нагревали на масляной бане (140°C) 2 ч. После охлаждения прибавляли 20 мл воды, подщелачивали 10%-ным водным раствором NaOH и экстрагировали бензолом, экстракт промывали водой, сушили серноокислым магнием и отгоняли растворитель. Остаток кристаллизовали и перекристаллизовывали из гексана.

1'-(Бензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил)-6',7'-диметокси-2'-метил-2',3'-дигидро-1'*H*-спиро[изохинолин-1,4'-циклопентан] (5а). Получен из 1.84 г амина, выделенного из гидрохлорида **4а**. Выход 1.3 г (68.4%), т.пл. 140–142°C, R_f 0.52. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.50–1.93 м (6H), 1.99–2.12 м (1H) и 2.28–2.41 м (1H, CH_2), 2.12 с (3H, NCH_3), 2.32 д (1H, J 11.3 Гц) и 2.66 д (1H, NCH_2 , J 11.3 Гц), 3.51 с (3H, OCH_3), 3.76 с (3H, OCH_3), 3.97 с (1H, CH), 5.94 с (2H, OCH_2O), 6.00 с (1H) и 6.65 с (1H, C_6H_2), 6.63 д (1H, J 2.0 Гц), 6.70 д (1H, J 7.8 Гц) и 6.75 д.д (1H, C_6H_3 , J 7.8, 2.0 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 25.0, 25.7, 38.8, 41.7, 43.9, 45.5, 55.1, 55.2, 63.5, 70.7, 100.2, 106.6, 108.4, 108.5, 111.4, 122.0, 130.0, 135.6, 137.8, 146.1, 146.6, 147.2, 147.6. Найдено, %: С 72.23; Н 7.09; N 3.58. $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{NO}_4$. Вычислено, %: С 72.42; Н 7.13; N 3.67.

1'-(Бензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил)-6',7'-диметокси-2'-метил-2',3'-дигидро-1'*H*-спиро[изохино-

лин-1,4'-циклогексан] (**5b**). Получен из 1.91 г амина, выделенного из гидрохлорида **4b**. Выход 1.3 г (65.7%), т.пл. 102–104°C, R_f 0.55. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.34–2.02 м (10H, CH_2), 2.14 с (3H, NCH_3), 2.28 д (1H, J 11.2 Гц) и 3.22 д (1H, NCH_2 , J 11.2 Гц), 3.50 с (3H, OCH_3), 3.78 с (3H, OCH_3), 3.96 с (1H, CH), 5.92 с (2H, OCH_2O), 6.03 с (1H) и 6.62 с (1H, C_6H_2), 6.68 д.д (1H, J 7.8, 1.9 Гц), 6.73 д (1H, J 7.8 Гц) и 6.81 д (1H, C_6H_3 , J 1.9 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 21.3, 21.7, 25.4, 35.6, 36.8, 36.9, 44.3, 55.0, 55.3, 58.5, 71.2, 100.2, 106.6, 108.4, 108.5, 111.6, 122.1, 130.2, 136.1, 137.7, 146.1, 146.6, 147.1, 147.3. Найдено, %: C 72.71; H 7.22; N 3.43. $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{NO}_4$. Вычислено, %: C 72.89; H 7.39; N 3.54.

1-(Бензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил)-6,7-диметокси-2-метил-2,2',3,3',5',6'-гексагидро-1*H*-спиро[изохинолин-4,4'-пиран] (5c**). Получен из 1.92 г амина, выделенного из гидрохлорида **4c**. Выход 1.2 г (60.3%), т.пл. 111–112°C, R_f 0.48. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.45–1.58 м (2H) и 1.83–2.01 м (2H, CH_2), 2.15 с (3H, NCH_3), 2.38 д (1H, J 11.4 Гц) и 2.72 д (1H, NCH_2 , J 11.4 Гц), 3.51–3.56 м (2H) и 3.62–3.71 м (2H, OCH_2), 3.75 с (3H, OCH_3), 3.78 с (3H, OCH_3), 3.97 с (1H, CH), 6.02 с (2H, OCH_2O), 6.12 с (1H) и 6.63 с (1H, C_6H_2), 6.68 д (1H, J 2.0 Гц), 6.73 д (1H, J 8.1 Гц) и 6.78 д.д (1H, C_6H_3 , J 8.1, 2.0 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 35.2, 36.2 (2C), 43.9, 55.1, 55.4, 58.5, 62.8 (2C), 70.5, 100.1, 107.6, 108.4, 109.2, 111.4, 122.0, 129.9, 134.3, 137.8, 146.1, 146.6, 147.2, 147.7. Найдено, %: C 69.28; H 6.77; N 3.43. $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{NO}_5$. Вычислено, %: C 69.50; H 6.85; N 3.52.**

Основания Шиффа 6a–c (общая методика). Смесь 0.02 моль амина **1a–c** и 3.0 г (0.02 моль) бензо[*d*][1,3]диоксол-5-карбальдегида в 100 мл сухого бензола кипятили с водоотделителем 4 ч. Отгоняли бензол, остаток кристаллизовали и перекристаллизовывали из эфира.

***N*-(Бензо[*d*][1,3]диоксол-5-илметилден)-1-[1-(3,4-диметоксифенил)циклопентил]метиламин (**6a**).** Получен из 4.7 г амина **1a**. Выход 6.2 г (84.4%), т.пл. 82–84°C, R_f 0.47. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.66–1.94 м (6H) и 2.04–2.15 м (2H, CH_2), 3.53 д (2H, NCH_2 , J 1.1 Гц), 3.69 с (3H, OCH_3), 3.74 с (3H, OCH_3), 6.02 с (2H, OCH_2O), 6.68–6.74 м [3H, $\text{C}_6\text{H}_3(\text{OCH}_3)_2$], 6.77 д (1H, J 7.9 Гц), 6.97 д.д (1H, J 7.9, 1.5 Гц) и 7.22 д (1H, C_6H_3 , J 1.5 Гц), 7.78 т (1H, NCH , J 1.1 Гц). Найдено, %: C 71.85; H 6.73;

N 3.68. $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{NO}_4$. Вычислено, %: C 71.91; H 6.86; N 3.81.

***N*-(Бензо[*d*][1,3]диоксол-5-илметилден)-1-[1-(3,4-диметоксифенил)циклогексил]метиламин (**6b**).** Получен из 5.0 г амина **1b**. Выход 5.9 г (77.3%), т.пл. 96–97°C, R_f 0.45. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.32–1.71 м (8H) и 2.06–2.15 м (2H, CH_2), 3.56 д (2H, NCH_2 , J 1.3 Гц), 3.73 с (3H, OCH_3), 3.78 с (3H, OCH_3), 6.04 с (2H, OCH_2O), 6.72–6.78 м [3H, $\text{C}_6\text{H}_3(\text{OCH}_3)_2$], 6.80 д (1H, J 8.1 Гц), 7.25 д.д (1H, J 8.1, 1.7 Гц) и 7.27 д (1H, C_6H_3 , J 1.7 Гц), 7.76 т (1H, NCH , J 1.3 Гц). Найдено, %: C 72.27; H 7.02; N 3.59. $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{NO}_4$. Вычислено, %: C 72.42; H 7.13; N 3.67.

***N*-(Бензо[*d*][1,3]диоксол-5-илметилден)-1-[4-(3,4-диметоксифенил)тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил]метиламин (**6c**).** Получен из 5.0 г амина **1c**. Выход 5.8 г (75.6%), т.пл. 98–100°C, R_f 0.43. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.04–2.19 м (4H, CH_2), 3.41–3.47 м (2H, OCH_2), 3.58 д (2H, NCH_2 , J 1.4 Гц), 3.73–3.79 м (2H, OCH_2), 3.75 с (3H, OCH_3), 3.80 с (3H, OCH_3), 6.01 с (2H, OCH_2O), 6.76–6.84 м [3H, $\text{C}_6\text{H}_3(\text{OCH}_3)_2$], 6.94 д (1H, J 7.9 Гц), 7.15 д.д (1H, J 7.9, 1.5 Гц) и 7.29 д (1H, C_6H_3 , J 1.5 Гц), 7.78 т (1H, NCH , J 1.4 Гц). Найдено, %: C 68.87; H 6.47; N 3.57. $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{NO}_5$. Вычислено, %: C 68.91; H 6.57; N 3.65.

Гидрохлориды аминов 7a–c получены аналогично соединениям **4a–c** из 0.015 моль соединения **6a–c** и 1.9 г (0.05 моль) NaBH_4 и перекристаллизованы из ацетона.

Гидрохлорид 1-(бензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил)-*N*-{[1-(3,4-диметоксифенил)циклопентил]метил}метиламина (7a**).** Получен из 5.5 г основания Шиффа **6a**. Выход 4.1 г (67.2%), т.пл. 178–180°C, R_f 0.48. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.57–1.77 м (4H) и 1.90–2.07 м (4H, CH_2), 2.83–2.92 м (2H, NCH_2), 3.73–3.78 м (2H, NCH_2), 3.79 с (6H, OCH_3), 5.99 с (2H, OCH_2O), 6.70 д (1H, C_6H_3 , J 7.9 Гц), 6.76–6.79 м [3H, $\text{C}_6\text{H}_3(\text{OCH}_3)_2$], 6.83 д.д (1H, J 7.9, 1.7 Гц) и 6.99 д (1H, C_6H_3 , J 1.7 Гц), 9.14 уш.с (2H, NH , HCl). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 22.4 (2C), 35.8 (2C), 49.2, 49.9, 52.8, 55.0, 55.1, 100.7, 107.3, 109.9, 111.0, 111.3, 118.8, 123.9, 124.2, 135.4, 147.2, 147.4, 147.5, 148.5. Найдено, %: C 64.95; H 6.84; Cl 8.62; N 3.41. $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{NO}_4 \cdot \text{HCl}$. Вычислено, %: C 65.10; H 6.95; Cl 8.73; N 3.45.

Гидрохлорид 1-(бензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил)-*N*-{[1-(3,4-диметоксифенил)циклогексил]метил}метиламина (7b). Получен из 5.72 г основания Шиффа **6b**. Выход 4.0 г (63.5%), т.пл. 165–167°C, R_f 0.43. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.28–1.67 м (8H) и 2.15–2.26 м (2H, CH_2), 2.80–2.91 м (2H, NCH_2), 3.70–3.78 м (2H, NCH_2), 3.80 с (3H, OCH_3), 3.85 с (3H, OCH_3), 6.00 с (2H, OCH_2O), 6.65 д (1H, C_6H_3 , J 8.0 Гц), 6.74–6.78 м [3H, $\text{C}_6\text{H}_3(\text{OCH}_3)_2$], 6.81 д.д (1H, J 8.0, 1.8 Гц) и 6.95 д (1H, C_6H_3 , J 1.8 Гц), 9.21 уш.с (2H, NH, HCl). Найдено, %: C 65.69; H 7.11; Cl 8.32; N 3.30. $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{NO}_4\cdot\text{HCl}$. Вычислено, %: C 65.78; H 7.20; Cl 8.44; N 3.34.

Гидрохлорид 1-(бензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил)-*N*-{[4-(3,4-диметоксифенил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил]метил}метиламина (7с). Получен из 5.75 г основания Шиффа **6с**. Выход 3.8 г (60%), т.пл. 187–188°C, R_f 0.42. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.96–2.05 м (2H) и 2.17–2.27 м (2H, CH_2), 2.85–2.94 м (2H, NCH_2), 3.41–3.48 м (2H) и 3.67–3.73 м (2H, OCH_2), 3.77–3.82 м (2H, NCH_2), 3.86 с (3H, OCH_3), 3.88 с (3H, OCH_3), 6.00 с (2H, OCH_2O), 6.73–6.85 м [3H, $\text{C}_6\text{H}_3(\text{OCH}_3)_2$], 7.03 д (1H, J 7.9 Гц), 7.23 д.д (1H, J 7.9, 1.4 Гц) и 7.31 д (1H, C_6H_3 , J 1.4 Гц), 9.25 уш.с (2H, NH, HCl). Найдено, %: C 62.55; H 6.59; Cl 8.32; N 3.29. $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{NO}_5\cdot\text{HCl}$. Вычислено, %: C 62.63; H 6.69; Cl 8.40; N 3.32.

Тетрагидроизохинолины 8a–с (общая методика). Смесь 0.005 моль амина, полученного из гидрохлорида **7a–с**, 5 мл 30%-ного формалина и 5 мл 85%-ной муравьиной кислоты нагревали на масляной бане (140°C) 2 ч. После охлаждения прибавляли 20 мл воды, подщелачивали 10%-ным водным раствором NaOH и экстрагировали бензолом, экстракт промывали водой, сушили сернокислым магнием и отгоняли растворитель. Остаток кристаллизовали из гексана и перекристаллизовывали из изопропилового спирта.

2'-(Бензо[*d*][1,3]диоксол-5-илметил)-6',7'-диметокси-2',3'-дигидро-1'*H*-спиро[изохинолин-1,4'-циклопентан] (8a). Получен из 1.85 г амина, выделенного из гидрохлорида **7a**. Выход 1.3 г (68.4%), т.пл. 98–100°C, R_f 0.48. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.56–1.86 м (8H, CH_2), 2.33 с (2H, NCH_2), 3.43 с (2H, NCH_2), 3.50 с (2H, NCH_2), 3.71 с (3H, OCH_3), 3.75 с (3H, OCH_3), 5.94 с (2H, OCH_2O), 6.38 с (1H) и 6.65 с (1H, C_6H_2), 6.71 д (1H, J 7.8 Гц),

6.76 д.д (1H, J 7.8, 2.0 Гц) и 6.85 д (1H, C_6H_3 , J 2.0 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 25.1 (2C), 40.2 (2C), 46.1, 55.1, 55.4, 56.0, 61.7, 62.0, 100.1, 107.2, 108.4, 109.2, 109.6, 121.0, 126.4, 131.9, 135.4, 146.0, 146.8, 147.1, 147.6. Найдено, %: C 72.33; H 7.08; N 3.53. $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{NO}_4$. Вычислено, %: C 72.42; H 7.13; N 3.67.

2'-(Бензо[*d*][1,3]диоксол-5-илметил)-6',7'-диметокси-2',3'-дигидро-1'*H*-спиро[изохинолин-1,4'-циклогексан] (8b). Получен из 1.92 г амина, выделенного из гидрохлорида **7b**. Выход 1.2 г (60.6%), т.пл. 118–120°C, R_f 0.47. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.36–2.08 м (10H, CH_2), 2.35 с (2H, NCH_2), 3.46 с (2H, NCH_2), 3.54 с (2H, NCH_2), 3.73 с (3H, OCH_3), 3.78 с (3H, OCH_3), 5.98 с (2H, OCH_2O), 6.35 с (1H) и 6.92 с (1H, C_6H_2), 6.74 д (1H, J 8.0 Гц), 6.82 д.д (1H, J 8.0, 1.9 Гц) и 6.87 д (1H, C_6H_3 , J 1.9 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 21.6 (2C), 25.9, 36.1 (2C), 46.2, 55.2, 55.4, 56.0, 61.5, 62.4, 100.9, 107.6, 109.0, 110.4, 110.6, 121.5, 124.1, 128.8, 134.3, 146.8, 147.5, 147.7, 148.6. Найдено, %: C 72.75; H 7.23; N 3.41. $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{NO}_4$. Вычислено, %: C 72.89; H 7.39; N 3.54.

2-(Бензо[*d*][1,3]диоксол-5-илметил)-6,7-диметокси-2,2',3,3',5',6'-гексагидро-1*H*-спиро[изохинолин-4,4'-пиран] (8с). Получен из 1.93 г амина, выделенного из гидрохлорида **7с**. Выход 1.3 г (65.3%), т.пл. 148–150°C, R_f 0.42. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.59 уш.д (2H, J 13.4 Гц) и 1.99 уш.т.д (2H, CH_2 , J 13.4, 5.0 Гц), 2.66 уш.с (2H, NCH_2), 3.32 уш.т (2H, OCH_2 , J 12.2 Гц), 3.48 с (2H, NCH_2), 3.54 с (2H, NCH_2), 3.67 уш.д.д (2H, OCH_2 , J 11.7, 4.5 Гц), 3.73 с (3H, OCH_3), 3.79 с (3H, OCH_3), 5.95 с (2H, OCH_2O), 6.43 с (1H) и 6.82 с (1H, C_6H_2), 6.71–6.83 м (3H, C_6H_3). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 35.4, 36.1 (2C), 55.1, 55.5, 56.0, 56.5, 61.9, 62.8 (2C), 100.2, 107.2, 108.4, 109.4, 109.6, 121.1, 126.7, 131.9, 134.5, 146.1, 147.1, 147.2, 147.6. Найдено, %: C 69.38; H 6.72; N 3.29. $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{NO}_5$. Вычислено, %: C 69.50; H 6.85; N 3.52.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Получены 4-спирозамещенные 1-(бензо[*d*]-[1,3]диоксол-5-ил)-6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолинов, исходя из *N*-замещенных бензо[*d*][1,3]диоксол-5-карбоксаминов через стадию синтеза 4-спирозамещенных 1-(бензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил)-6,7-диметокси-3,4-дигидроизохинолинов. Изучена реакция метилирования по

Эшвайлеру–Кларку вторичных аминов – нециклических аналогов тетрагидроизохинолинов, которая приводит к *N*-(бензо[*d*][1,3]диоксол-5-илметил)замещенным тетрагидроизохинолинам.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Арустамян Жасмина Саркисовна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0541-5315>

Маркарян Рузанна Эдуардовна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5066-0870>

Агемян Ася Агековна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6151-4951>

Паносян Генрих Агавардович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8311-6276>

Мкртчян Гоар Сааковна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1807-8610>

Мурадян Рафаэль Егиазарович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4110-9454>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Михайловский А.Г., Погорелова Е.С., Першина Н.Н., Люст Е.Н., Дмитриев М.В. *ЖОрХ*. **2019**, 55, 1519–1526. [Mikhailovskii A.G., Pogorelova E.S., Pershina N.N., Lyust E.N., Dmitriev M.V. *Russ. J. Org. Chem.* **2019**, 55, 1476–1482.] doi 10.1134/S1070428019100051
2. Пароникян Е.Г., Дашян Ш.Ш., Мамян С.С., Тамазян Р.А., Айвазян А.Г. *ЖОрХ*. **2019**, 55, 1440–1452. [Paronikyan E.G., Dashyan Sh.Sh., Mamyan S.S., Tamazyan R.A., Ayvazyan A.G. *Russ. J. Org. Chem.* **2019**, 55, 1351–1362.] doi 10.1134/S1070428019090148
3. Коноваленко А.С., Шаблыкин О.В., Броваретс В.С., Шаблыкина О.В., Москвина В.С., Козитский А.В. *ХТС*. **2020**, 56, 1021–1029. [Konovalenko A.S., Shablykin O.V., Brovarets V.S., Shablykina O.V., Moskvina V.S., Kozytzkiy A.V. *Chem Heterocycl. Compd.* **2020**, 56, 1021–1029.] doi 10.1007/s10593-020-02769-3
4. Guinaudeau H., Shamma M. *J. Nat. Prod.* **1982**, 45, 237–246. doi 10.1021/np50021a001
5. El-Behairy M.F., Mazeed T.E., El-Azzouny A.A., Aboul-Enein M.N. *Saudi Pharm. J.* **2015**, 23, 202–209. doi 10.1016/j.jsps.2014.07.009
6. Хушматов Ш.С., Жумаев И.З., Журакулов Ш.Н., Саидов А.Ш., Виноградова В.И. *Хим. фарм. ж.* **2020**, 54, 9–13. [Khushmatov Sh.S., Zhumaev I.Z., Zhurakulov Sh.N., Saidov A.Sh., Vinogradova V.I. *Pharm. Chem. J.* **2020**, 54, 7–11.] doi 10.1007/s11094-020-02148-4
7. Мнджоян А.Л., Маркарян Э.А., Арустамян Ж.С., Марашян Э.С. *ХТС*. **1971**, 7, 637–640. [Mndzhoyan A.L., Markaryan E.A., Arustamyan Zh.S., Marashyan E.S. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1971**, 7, 596–599.] doi 10.1007/BF00945502
8. Маркарян Э.А., Арустамян Ж.С. *Арм. хим. ж.* **1974**, 27, 779–784.
9. Маркарян Э.А., Арустамян Ж.С., Василян С.С., Маркарян К.Ж. *Арм. хим. ж.* **1976**, 29, 591–596.
10. *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая.* Ред. А.Н. Миронов. М.: Гриф и К. **2012**.

Synthesis and Antiarrhythmic Activity of a New Benzodioxolsubstituted 4-Spirocycloalkan(tetrahydropyran)-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolines

Zh. S. Arustamyan, R. E. Margaryan, A. A. Aghekyan*, G. A. Panosyan, G. S. Mkrtchyan, and R. E. Muradyan

*Scientific Technological Centre of Organic and Pharmaceutical Chemistry NAS RA,
pl. Azatutyana, 26, Yerevan, 0014 Armenia
e-mail: aaghekyan@mail.ru

Received October 4, 2022; revised October 18, 2022; accepted October 19, 2022

By the reaction of 1-(3,4-dimethoxy)phenylcycloalkanmethan- and 4-(3,4-dimethoxyphenyl)tetrahydropyran-4-methanamines with benzo[*d*][1,3]dioxol-5-carbonyl chloride corresponding *N*-substituted benzo[*d*][1,3]dioxol-5-carboxamides were synthesized. Cyclization of the latter with phosphorus oxychloride gave dihydroisoquinolines reduced with sodium borohydride to the corresponding spiro-substituted tetrahydroisoquinolines, whose methylation according to Eschweiler-Clark reaction gave *N*-methyl derivatives. By condensation above-mentioned amines with benzo[*d*][1,3]dioxol-5-carbaldehyde Schiff bases were synthesized. The reduction of the latter with sodium borohydride gave the corresponding secondary amines - non-cyclic analogues of tetrahydroisoquinolines, which undergo cyclization under the conditions of the Eschweiler-Clark reaction to form *N*-benzodioxolmethyl-substituted tetrahydroisoquinolines.

Keywords: benzo[*d*][1,3]dioxol, [1-(3,4-dimethoxyphenyl)cycloalkane]methanamine, Schiff's foundations, tetrahydroisoquinolines, reduction, cyclization