

О. В. Сурикова, А. Г. Михайловский, Б. Я. Сыропятов, А. С. Юсов,
Ю. Д. Худякова

СИНТЕЗ, АНТИГЕЛЬМИНТНАЯ И ИНСЕКТИЦИДНАЯ АКТИВНОСТЬ АМИДОВ 2-[3-МЕТИЛ-6-МЕТОКСИ-7-(*n*-ПРОПОКСИ)- 3,4-ДИГИДРОИЗОХИНОЛИН-1]ЭТАНОВОЙ КИСЛОТЫ

Пермская государственная фармацевтическая академия, Пермь, Россия

Циклоконденсацией *O*-*n*-пропилированного эвгенола с цианоацетамидами синтезированы амиды 2-[3-метил-6-метокси-7-(*n*-пропокси)-3,4-дигидроизохинолин-1]этановой кислоты. Гидрохлориды полученных соединений проявили антигельминтное и инсектицидное действие. Наибольшую антигельминтную активность проявили амиды, содержащие циклический фрагмент амина (пирролидин, пиперидин, морфолин), превосходящие по своей активности пирантел. Соединения без заместителя при амидном азоте и *N*-этил-амид проявили инсектицидную активность на уровне диазинона и пирамифоса.

Ключевые слова: циклоконденсация *O*-*n*-пропилированного эвгенола с цианоацетамидами; гидрохлориды амидов 2-[3-метил-6-метокси-7-(*n*-пропокси)-3,4-дигидроизохинолин-1]этановой кислоты; антигельминтная активность; превышающая пирантел; инсектицидная активность на уровне диазинона и пирамифоса.

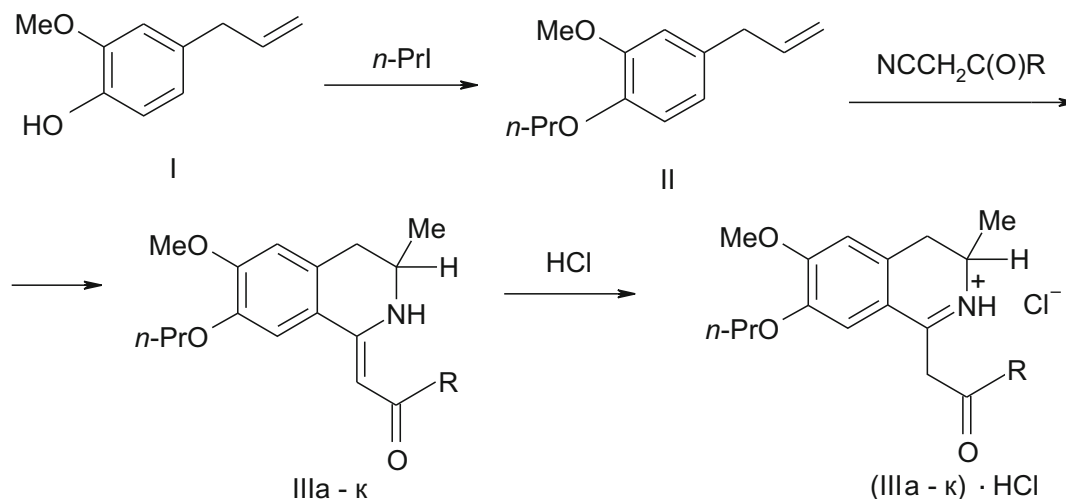
Ранее на основе эвгенола предложена методика получения 3-метил-3,4-дигидроизохинолинов. Описанным методом синтезированы 7-этокси- и 7-(*n*-пропокси)изохинолины и изучены их антигельминтные и инсектицидные свойства [1–3]. Анализ полученных данных показал, что среди синтезированных соединений высокая активность характерна для веществ, имеющих в своей структуре амидную группу [2]. С целью изучения связи действия со строением представляет интерес дальнейшая модификация молекулы амидов, в частности, замена этоксигруппы на пропоксигруппу. Цель данной работы — синтез амидов 2-[3-метил-6-метокси-7-(*n*-пропокси)-3,4-дигидроизохинолил-1]этановой кислоты и изучение их антигельминтной и инсектицидной активности.

Синтез амидов IIIa – к осуществлён реакцией циклоконденсации *O*-алкилированного эвгенола с циано-

ацетамидами [2]. Предварительно фенольный гидроксил в молекуле эвгенола был количественно проалкилирован йодпропаном в системе 18-краун-6/КОН/бензол. Образующийся эфир II использовали на следующей стадии без очистки.

Для фармакологических исследований использованы гидрохлориды изохинолинов IIIa – к, полученные пропуская через раствор соответствующего основания в этилацетате сухого HCl. Полученные гидрохлориды (IIIa – к)·HCl представляют собой желтые кристаллические вещества, растворимые в воде. Характеристики полученных веществ представлены в табл. 1.

Структура полученных соединений доказана данными спектров ПМР. В спектрах оснований соединений IIIa – к наблюдаются синглет группы HC= в положении 1 изохинолинового цикла (5,18 – 5,31 м.д.) и



R = NH₂ (а), NHMe (б), NHEt (в), циклогексиламино (г), NHBn (д), NH(CH₂)₂C₆H₃ (MeO)₂ – 3,4 (е), (-)-L-NHCH(Me)Ph (ж), 1-пирролидино (з), 1-пиперидино (и), 1-морфолино (к).

Таблица 1

Характеристики синтезированных соединений

Соединение	Брутто-формула	$T_{пл.}, ^\circ\text{C}$	Выход, %
Ша · HCl	$\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot \text{HCl}$	204 – 205	77
Шб · HCl	$\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot \text{HCl}$	189 – 190	63
Шв · HCl	$\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot \text{HCl}$	200 – 202	67
Шг · HCl	$\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot \text{HCl}$	201 – 203	74
Шд · HCl	$\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot \text{HCl}$	192 – 193	69
Ше · HCl	$\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot \text{HCl}$	155 – 156	58
Шж · HCl	$\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_4 \cdot \text{HCl}$	129 – 130	68
Шз · HCl	$\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot \text{HCl}$	132 – 133	62
Ши · HCl	$\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot \text{HCl}$	161 – 162	57
Шк · HCl	$\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4 \cdot \text{HCl}$	192 – 193	58

синглет группы NH цикла (7,96 – 8,32 м.д.), что соответствует N-хелатной форме енаминоамида.

Спектр гидрохлорида (табл. 2), образующегося при обработке соответствующего основания хлористым водородом, отличается от спектра основания — исчезает синглет винильного протона и появляются синглет 2 протонов в области 4,11 – 4,27 м.д. (группа CH_2 в положении 1) и синглет протона группы NH^+ цикла в области 13,18 – 13,41 м.д., что соответствует иминоформе гидрохлоридов (Ша – и) · HCl. Кроме того, спектры содержат набор сигналов, характерный для системы CH_AH_B в области 3,03 – 3,08 м.д. (группа 4- CH_2) и сигналы протонов заместителей при амидном фрагменте. В спектрах вторичных амидов Шб – ж наблюдаются сигналы протона NH амидной группы в области 8,82 – 9,28 м.д., сигнал протонов первичной NH_2 группы амида Ша проявляются в виде уширенного

синглета в области 8,07 м.д. Все спектры также содержат дублет группы CH_3 в положении 3 в области 1,25 – 1,30 м.д., квадруплет протона в положении 3 в области 2,86 – 3,04 м.д., а также сигналы протонов метокси- и пропоксигрупп в положениях 6 и 7 изохинолинового цикла.

ИК-спектры оснований третичных амидов Шз – к содержат полосы поглощения карбонила третичной амидной группы (1660 – 1670 cm^{-1}). В спектрах амидов Шб – ж имеется полоса поглощения карбонила вторичной амидной группы (1680 – 1685 cm^{-1}) и амидной NH группы (3280 – 3300 cm^{-1}), в спектре основания амида Ша наблюдается полоса поглощения свободной NH_2 группы в области 3350 – 3400 cm^{-1} [4].

Экспериментальная химическая часть

ИК-спектры сняты на спектрометре Specord M-80 в хлороформе в концентрации 0,01 моль/л, спектры ПМР записаны на приборе Bruker AMX 300 (300 МГц) в растворе DMSO-d_6 , внутренний стандарт — ГМДС (0,05 м.д. относительно ТМС).

Вещества перекристаллизованы из ацетонитрила. Данные элементного анализа (С, Н, N и Cl) соответствуют вычисленным. Контроль за чистотой полученных продуктов осуществлен с помощью ТСХ в системе хлороформ — ацетон, 9:1, проявление парами йода. Основания для снятия спектров ПМР и ИК получены обработкой соответствующего гидрохлорида 25 % раствором аммиака.

Хлориды 3-метил-6-метокси-7-пропокси-1-[(2-оксо-2-R)-этил]-3,4-дигидроизохинолиния (Ша – к) · HCl. Смесь 21,6 мл (0,12 моль) эвгенола (I), 14,6 мл

Таблица 2

Спектры ПМР гидрохлоридов синтезированных соединений, δ , м.д.

Соединение	3- CH_3 , д (3H)	3-Н, к	CH_2O , с (3H)	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$, т (3H); м (2H), т (2H)	4- CH_2 , дд	1- CH_2 , с	Ar, 5-Н, 8-Н	NH^+ цикла	Протоны R
Ша · HCl	1,30	2,86	3,95	1,03; 1,78; 4,09	3,04	4,23	7,15; 7,60	13,37	8,07 (ушир. с, 2H, NH_2)
Шб · HCl	1,32	2,89	3,96	1,05; 1,78; 4,07	3,03	4,27	7,18; 7,58	13,41	9,06 (с, NH), 2,65 (с, 3H, CH_3)
Шв · HCl	1,26	2,92	3,93	1,03; 1,81; 4,12	3,05	4,18	7,12; 7,56	13,27	8,87 (с, NH); 1,04 (т, 3H, NHCH_2CH_3); 2,93 (к, 3H, NHCH_2CH_3)
Шг · HCl	1,25	3,02	3,92	1,06; 1,82; 4,11	3,08	4,21	7,09; 7,63	13,31	8,84 (с, NH); 2,91 (к, 1H, NCH); 2,04 (ушир. с, 10H, 5CH_2)
Шд · HCl	1,31	3,03	3,94	1,07; 1,80; 4,08	3,03	4,24	7,12; 7,58	13,34	9,18 (с, NH); 4,35 (с, CH_2N); 7,10 – 8,52 (5H, м, Ar)
Ше · HCl	1,28	2,94	3,94 3,80 3,83	1,04; 1,81; 4,13	3,06	4,20	*	13,28	8,93 (с, NH); *6,80 – 7,53 (м, 5H, Ar); 3,08 (м, 2H, Ar $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 3,38 (м, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$)
Шж · HCl	1,31	2,93	3,87	1,07; 1,83; 4,10	3,01	4,25	**	13,18	9,28 (с, NH); **3,97 (1- CH_3 , с, 3H)
Шз · HCl	1,29	2,94	3,78	1,12; 1,80; 4,18	3,07	4,23	7,05; 7,38	13,32	1,24 – 1,46 (м, 4H, $2\text{CH}_2\text{-C}$); 3,32 – 3,84 (м, 4H, $2\text{CH}_2\text{-N}$)
Ши · HCl	1,27	3,04	3,85	1,05; 1,82; 4,12	3,04	4,24	7,08; 7,42	13,27	1,22 – 1,54 (м, 6H, $3\text{CH}_2\text{-C}$); 3,30 – 3,81 (м, 4H, $2\text{CH}_2\text{-N}$)
Шк · HCl	1,28	3,02	3,91	1,06; 1,81; 4,11	3,08	4,11	7,05; 7,48	13,30	3,33 – 3,82 (м, 8H, 4CH_2)

* Области перекрывания сигналов.

Таблица 3
Антигельминтная и инсектицидная активность синтезированных соединений

Соединение	R	Антигельминтная активность, продолжительность жизни червей, мин	Инсектицидная активность, продолжительность жизни личинок, мин
Ша · HCl	NH ₂	> 180	24,5 ± 4,49
Шб · HCl	NHMe	159,5 ± 13,23	> 70
Шв · HCl	NHEt	> 180	22,4 ± 4,39
Шг · HCl	циклогексиламино	> 180	> 70
Шд · HCl	NHBn	> 180	> 70
Ше · HCl	(CH ₂) ₂ C ₆ H ₃ (MeO) ₂ -3,4	> 180	> 70
Шж · HCl	(-)-L-NHCH(Me)Ph	> 180	> 70
Шз · HCl	1-пирролидино	70,5 ± 8,72	49,2 ± 1,85
Ши · HCl	1-пиперидино	61,3 ± 2,84	33,0 ± 3,65
Шк · HCl	1-морфолино	75,8 ± 13,57	> 70
Пирантел		215,0 ± 0,37	-
Левамизол		20,2 ± 2,08	-
Имидаклоприд		-	43,5 ± 3,39
Диазинон		-	17,0 ± 1,87
Пиримифос		-	24,5 ± 1,69

(0,15 моль) 1-йодпропана и 0,5 г (0,019 моль) 18-краун-6 в присутствии 20 г (0,36 моль) KOH в 150 мл бензола интенсивно перемешивают при температуре 40 – 50 °C в течение 2 ч, а затем охлаждают до 20 °C. Охлаждённый раствор отфильтровывают, промывая щелочь бензолом 2 раза по 50 мл. Фильтрат отгоняют до объема примерно 70 мл.

К полученному бензольному раствору соединения II добавляют 0,1 моль соответствующего амида циануксусной кислоты, 15 мл ледяной уксусной кислоты, а затем по каплям 30 мл концентрированной серной кислоты. Смесь интенсивно перемешивают при температуре 50 – 60 °C в течение 30 мин, после чего выливают в 30 мл ледяной воды и отделяют бензольный слой. Водную фазу нейтрализуют раствором аммиака. Кристаллический осадок основания, выпадающий при охлаждении до 5 – 7 °C, отфильтровывают, сушат, растворяют в 250 мл этилацетата и пропусканием сухого HCl получают гидрохлорид, который отфильтровывают, сушат и перекристаллизовывают.

Экспериментальная биологическая часть

Антигельминтную активность изучали на земляных червях по методике [5]. В 0,5 % водный раствор исследуемых соединений помещали земляных червей и фиксировали время наступления смерти. В качестве эталонов сравнения использовали пирантел и левамизол, которые различаются по механизму действия (пирантел блокирует передачу импульсов в нервномышечных волокнах, а левамизол нарушает метаболизм) [6].

Инсектицидную активность изучали на личинках комаров *Chironomidae* [2, 3]. В 0,1 % раствор исследуемого соединения помещали личинки комаров (мотыль) и фиксировали время наступления смерти. В качестве эталона сравнения использовали имидаклоприд (танрек), широко применяемый в настоящее время в практике дезинфекции, а также диазинон и пиримифос [7].

В опытах использованы таблетки пирантел (Польфа, Польша), декарис (левамизол) фирмы Гедеон Рихтер (Венгрия), имидаклоприд (танрек) производства ЗАО “Август” (Россия), диазинон фирмы Фокс и Ко (Россия) и пиримифос производства ООО “Сингента” (Россия).

Результаты опытов статистически обработаны с использованием коэффициента Стьюдента, достоверным считали отличие при $p < 0,05$. Количество опытов составило 6 при определении антигельминтной активности и 10 при исследовании инсектицидной. При отсутствии антигельминтного эффекта в течение 180 мин вещество рассматривалось в качестве мало перспективного для дальнейшего наблюдения. При исследовании инсектицидного действия время максимального наблюдения составило 70 мин.

Данные исследований (табл. 3) показали, что 4 соединения из 10 проявляют выраженную антигельминтную активность, превосходя по уровню действия пирантел. Наиболее активны третичные амиды (Шз – к) · HCl, превосходящие по эффекту пирантел примерно в 3 раза. В то же время все вещества уступают по активности левамизолу.

Инсектицидную активность показали 4 соединения данного ряда. Гидрохлорид *N*-этиламида Шв проявляет активность, сопоставимую с диазиноном и пиримифосом и в 2 раза превосходит по действию имидаклоприд. Сравнение полученных результатов с уже опубликованными данными [2, 3] показывает, что пропоксигруппа по сравнению с этоксигруппой в большей степени способствует проявлению антигельминтной активности. Инсектицидное действие явно преобладает в рядах соединений, имеющих в своей структуре амидную группу.

ЛИТЕРАТУРА

1. А. Г. Михайловский, О. В. Сурикова, Е. С. Лиманский, М. И. Вахрин, *Химия природ. соедин.*, **2**, 254 – 256 (2012).
2. О. В. Сурикова, А. Г. Михайловский, Б. Я. Сыропятов, М. И. Вахрин, *Хим.-фарм. журн.*, **48**(10), 33 – 36 (2014); *Pharm. Chem. J.*, **48**(10), 665 – 668 (2015).
3. О. В. Сурикова, А. Г. Михайловский, Б. Я. Сыропятов, А. С. Юсов, *Хим.-фарм. журн.*, **50**(12), 22 – 25 (2016).
4. Э. Преч, Ф. Бюльман, К. Аффельтер, *Определение строения органических соединений*, Мир, БИНОМ. Лаборатория знаний, Москва (2006), с. 301.
5. М. П. Николаев, *Экспериментальные основы фармакологии и токсикологии*, МЕДГИЗ, Москва (1941).
6. И. А. Архипов, *Антигельминтики: фармакология и применение*, Медицина, Москва, (2009).
7. О. Ю. Ерёмкина, Ю. В. Лопатина, *Дезинфекц. дело*, № 2, 46 – 50 (2004).

Поступила 12.01.15

SYNTHESIS, ANTHELMINTIC AND INSECTICIDE ACTIVITIES OF 2-(6-METHOXY-3-METHYL-7-(*n*-PROPOXY)-3,4-DIHYDROISOQUINOL-1-YL)-ETHANOIC ACID AMIDES

O. V. Surikova, A. G. Mikhailovskii, B. Ya. Syropyatov, A. S. Yusov, and Yu. D. Khudyakova

Perm State Pharmaceutical Academy, Perm, 614990 Russia

A series of amides of 2-[6-methoxy-3-methyl-7-(*n*-propoxy)-3,4-dihydroisoquinolyl-1]-ethanoic acid have been synthesized via cyclocondensation of *O*-*n*-propylated eugenol with cyanoacetamides. Hydrochlorides of the obtained compounds exhibited anthelmintic and insecticide activity. The most pronounced anthelmintic effect was produced by amides having a cyclic amine fragment (pyrrolidine, piperidine, morpholine), the activity of which exceeded that of pyrantel. Nonsubstituted and *N*-ethyl amide showed insecticide activity at a level of diazinone and pyramiphos.

Keywords: cyclocondensation; *O*-*n*-propylated eugenol with cyanoacetamides; hydrochlorides of 2-[6-methoxy-3-methyl-7-(*n*-propoxy)-3, 4- dihydroisoquinolyl-1]-ethanoic acid amides; anthelmintic activity exceeding pyrantel; insecticide activity at level of diazinone and pyramiphos.