

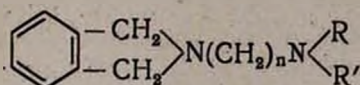
А. Л. Мнджоян, Н. М. Диванян, М. М. Амирханян и В. А. Тимошенко

Исследования в области изоиндолина

Сообщение I

Несмотря на многочисленные исследования, проведенные по синтезу и изучению гипотензивных веществ, проблема изыскания новых гипотензивных соединений продолжает оставаться актуальной. Поиски новых соединений производятся в настоящее время и в ряду соединений изоиндолинового ряда.

То обстоятельство, что в молекуле лизергиновой кислоты, некоторые производные которой являются фармакологически высокоактивными соединениями, содержится бициклическое ядро изоиндолина, побудило Райса и сотрудников [1] синтезировать и исследовать фармакологические свойства большого ряда N-диалкиламиноалкилизиндолинов общей формулы:



В ряду этих соединений авторы обнаружили несколько оснований, диметосолы которых оказались мощными гипотензивными соединениями малой токсичности.

Несмотря на проводящиеся в настоящее время интенсивные исследования фармакологических свойств бисчетвертичных соединений изоиндолинового ряда, до сих пор отсутствуют сведения о влиянии величины и строения алкильных радикалов на фармакологические свойства бисчетвертичных солей оснований типа (I).

Проведенные ранее исследования в ряду четвертичных солей аминоэфиров л-алкоксибензойных кислот [2] показали, что если алкильные группы у азота замкнуты в гетероциклические кольца пиперидина, пирролидина и морфолина, то наряду с никотинолитическими свойствами, характерными для соединений с разомкнутыми циклами, вещества проявляют и значительное избирательное влияние на вагус.

С этой точки зрения, представлялось интересным сопоставление фармакологических свойств соединений ряда изоиндолина, содержащих в боковой цепи гетероциклические остатки, с их разомкнутыми аналогами.

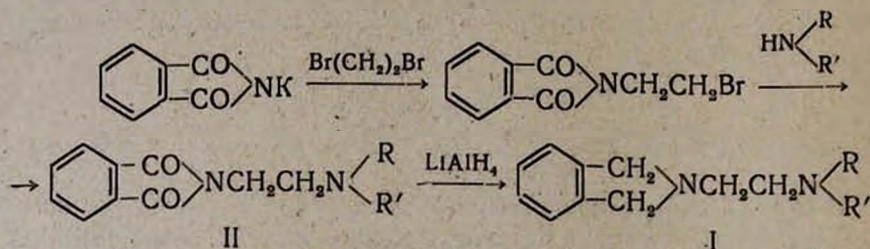
В настоящем сообщении описывается небольшой ряд N-(2-диалкиламиноэтил)-изоиндолинов (I).

По ходу исследований нам пришлось воспроизвести некоторые описанные ранее основания этого ряда для сравнительного изучения их фармакологических свойств. Получены диамины несимметричного

строения с различными алкильными группами при азоте боковой цепи. Одно из этих соединений—N-(2-метил-β-метоксиэтиламиноэтил)-изоиндолин (I, R=CH₃, R'=CH₂CH₂OCH₃) является аналогом N-(2-морфолинилэтил)-изоиндолина с разомкнутым морфолиновым кольцом, N-(2-метилбутиламиноэтил)-изоиндолин (I, R=CH₃, R'=C₄H₉) и N-(2-этилпропиламиноэтил)-изоиндолин (I, R=C₂H₅, R'=C₃H₇) являются аналогами N-(2-пиперидиноэтил)-изоиндолина с пиперидиновым кольцом, разомкнутым по связи между углеродными атомами 2—3 и 3—4, соответственно.

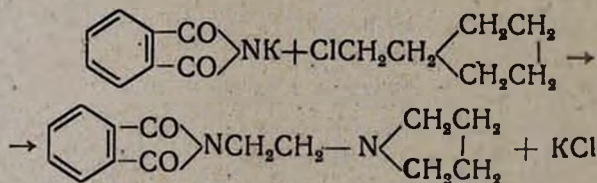
Аналогами N-(2-пирролидиноэтил)-изоиндолина с разомкнутым пирролидиновым кольцом являются N-(2-метилпропиламиноэтил)-изоиндолин (I, R=CH₃, R'=C₃H₇) и N-(2-диэтиламиноэтил)-изоиндолин (I, R=R'=C₂H₅). Синтезирован также N-(2-этилбутиламинсэтил)-изоиндолин (I, R=C₂H₅, R'=C₄H₉).

Исходные основания—N-диалкиламиноэтилфталимиды (II)—были получены конденсацией фталимидкалия с дибромэтаном с последующим аминированием β-бромэтилфталимида [3,7]:



Основания (II) образовались с удовлетворительными выходами; но при получении аналитически чистых веществ были встречены трудности вследствие того, что наряду с основными продуктами получались значительные количества неидентифицированных побочных маслообразных веществ.

Основание (II) с остатком пирролидина, в отличие от других, было получено конденсацией N-(пирролидил-1)-этилхлорида [4] с калий-фталимидом:



Большинство оснований (II), очищавшихся путем двукратной перегонки в вакууме, представляет собой высококипящие, нерастворимые в воде желтоватые масла, за исключением N-(2-пирролидил-1-этил)-фталимида, представляющего собой кристаллическое вещество.

Замещенные фталимиды (II) восстанавливались в диамины (I) с помощью алюмогидрида лития с выходами 57—73%.

Для биологических испытаний получены дихлоргидраты, диодметилаты и диодэтилаты*.

Результаты фармакологического исследования дихлоргидратов и четвертичных солей диаминов (I) будут опубликованы отдельно.

Экспериментальная часть

Исходный N-(β -бромэтилфталиimid) был синтезирован по методу Габриеля—взаимодействием фталиида калия с дибромэтаном [3, 7], вторичные амины синтезировались восстановлением алкиламидов соответствующих кислот алюмогидридом лития [5].

Диалкиламиноэтилфталиимиды синтезировались по общей прописи, предложенной Донаго и сотрудниками [6]:

В круглодонную 250 мл колбу помещают 25,4 г (0,1 моля) β -бромэтилфталиида, 0,2 моля диалкиламина и 100 мл абсолютного бензола. Смесь нагревают с обратным холодильником на водяной бане в течение 12—15 часов. После охлаждения обрабатывают 10%-ным раствором едкого натра, отделяют бензольный слой, водный 3 раза экстрагируют бензолом, порциями по 50 мл каждая, соединяют с основным продуктом, перегоняют в вакууме. Физические и химические свойства приведены в таблице 1.

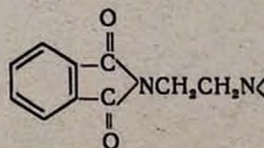
N-(2-Пирролидил-1-этил)-фталиимид. Смесь 46,25 г (0,25 моля) калийфталиида и 26,7 г (0,2 моля) 2-(пирролидил-1)-этилхлорида кипятят с воздушным холодильником в течение 3 часов на масляной бане при 110—120°. К охлажденной смеси приливают 100 мл воды, осадок отфильтровывают и промывают на фильтре водой. Высушенное на воздухе вещество перегоняют в вакууме.

N-(2-Диалкиламиноэтил)-изоиндолины. В 0,5-литровую трехгорлую колбу, снабженную капельной воронкой, мешалкой и холодильником с хлоркальциевой трубкой, помещают 3,8 г (0,1 моля) алюмогидрида лития в 200 мл абсолютного эфира, затем, пустив в ход мешалку, по каплям прибавляют 0,05 моля N-(2-диалкиламиноэтил)-фталиида, растворенного в 100 мл эфира, и нагревают на водяной бане в течение 12 часов. После охлаждения к смеси по каплям медленно прибавляют 15 мл воды, затем 50 мл 10%-ного раствора сульфата натрия и продолжают перемешивать в течение 2 часов. Отделяют эфирный слой, остаток промывают 5 раз эфиром, порциями по 50 мл каждая, соединяют с основным продуктом и высушивают над сернокислым натрием. После отгонки растворителя остаток перегоняют в вакууме.

Некоторые физические и химические данные, характеризующие синтезированные диамины, приведены в таблице 2.

Дихлоргидраты N-(2-диалкиламиноэтил)-изоиндолинов. К эфирному раствору диамина при перемешивании прибавляют эфирный

* Элементарные анализы синтезированных соединений выполнены в аналитической лаборатории нашего института С. Н. Тонакян, Р. Мегроян и Л. С. Аракелян. Известия XV, 1—7



R	R'	Выход в %	Т. кип. в °С	Давление в мм	d_4^{20}	n_D^{20}	М
							вычислено
пиперидин*		71,8	т. пл. 89—90	—	кристаллический	—	—
морфолин		52,9	т. пл. 133—134	—	кристаллический	—	—
CH ₃ * CH ₃ *		60	т. пл. 103—105	—	кристаллический	—	—
пирролидин		60	т. пл. 118—120	—	кристаллический	—	—
CH ₃ C ₂ H ₅		53,7	169	2	1,0843	1,5292	68,82
CH ₃ C ₄ H ₉		80,1	173—5	2	1,0820	1,5300	73,44
C ₂ H ₅ C ₃ H ₇		93,1	176—78	2	1,1430	1,5375	73,44
C ₂ H ₅ C ₄ H ₉		63,13	189—190	2	1,0580	1,5255	78,06
C ₂ H ₅ * C ₂ H ₅ *		70,0	140—2	—	кристаллический	—	—
CH ₃ CH ₃ OC ₂ H ₅		72,5	178—180	2	1,0843	1,5292	70,47

* Ранее описан в литературе [6, 7].

Таблица 1

 $\begin{matrix} \diagup R \\ \diagdown R' \end{matrix}$

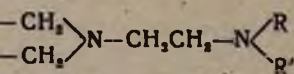
R _D		А н а л и з в %					Т. пл. хлор-гидратов в °С
найдено		С		Н		N	
		вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено	
—	69,77	69,83	6,97	6,59	10,85	10,73	241—43
—	64,61	64,93	6,15	6,46	10,76	10,52	—
—	66,05	65,94	6,42	6,52	12,84	12,74	—
—	68,85	68,73	6,55	6,75	11,47	11,54	185—186
70,07	68,29	68,50	7,32	7,43	11,38	11,49	199
74,30	69,23	69,53	7,69	8,0	10,77	9,88	122—123
71,22	69,23	68,82	7,69	7,88	10,77	10,34	195
78,51	70,07	70,15	8,04	7,94	10,22	10,25	109--110
—	68,29	68,43	7,32	7,49	11,38	11,52	235
74,63	64,12	64,43	6,87	6,83	10,68	10,86	140



R	R'	Выход %	Т. кип. в °С	Давление в мм	d_4^{20}	n_D^{20}	MR
							вычислено
пиперидин		63,4	146	4	1,0102	1,5370	71,35
морфолин		57,8	55°, т. пл.	—	кристаллический		—
пирролидин		60,1	149—50	2	1,0254	1,5430	66,73
CH ₃	C ₂ H ₅	61,5	163	3	0,9687	1,5150	68,93
CH ₃	C ₄ H ₉	80,2	132—33	2	0,9554	1,5110	73,55
C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	56,3	135—8	2	0,9594	1,3259	73,55
C ₂ H ₅	C ₄ H ₉	70,8	155	3	1,0078	1,4392	78,16
CH ₃	CH ₃ OC ₂ H ₅	66,2	145	2	1,0084	1,4487	70,57
C ₂ H ₅ *	C ₂ H ₅ *	83	135	3	0,9578	1,5150	68,93

* Ранее описан в литературе [1].

Таблица 2



D	А н а л и з в %						Т. пл. в °С		
	C		H		N		хлор-гидратов	подмыслатов	йодистых латов
	вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено			
71,20	78,26	78,11	9,56	9,62	12,17	11,92	278 с разл.	170	116
—	72,41	72,53	8,62	8,45	12,07	11,85	264 с разл.	166—67	—
66,46	77,78	77,85	9,26	9,18	12,96	12,83	270 с разл.	220 с разл.	203 с разл.
68,19	77,06	77,50	10,09	10,08	12,84	13,10	244 с разл.	—	—
72,85	77,58	77,51	10,34	10,34	12,07	12,14	248 с разл.	195—6	—
72,45	77,58	77,52	10,34	10,33	12,07	12,00	225	—	—
75,17	78,05	78,20	10,57	10,63	11,38	11,45	—	—	—
67,087	71,79	71,63	9,40	9,54	11,96	11,95	215	—	—
68,65	77,06	77,49	10,09	9,80	12,84	12,97	234—235	192—193	—

раствор хлористого водорода до слабокислой реакции на лакмус. Кристаллические хлоргидраты отфильтровывают и промывают абсолютным эфиром.

Дийодалкилаты N-(2-диалкиламиноэтил)-изоиндолинов. К эфирному раствору диамина прибавляют водистый алкил (метил и этил водистый) и нагревают на водяной бане с обратным холодильником в течение 2—3 часов. Соль выделяется в виде масла, которое в некоторых случаях закристаллизовалось.

В ы в о д

С целью выяснения влияния природы алкильных радикалов, связанных с атомом азота в боковой цепи, на гипотензивные свойства N-(2-диалкиламиноэтил)-изоиндолинов синтезирован ряд диаминов этого класса, в большинстве описываемых впервые.

Институт тонкой органической химии
АН АрмССР

Поступило 12 VIII 1961

Ա. Լ. ՄճՅՈՅԱՆ, Ն. Մ. ԴԻՎԱՅԱՆ, Մ. Մ. ԱՄԻՐԽԱՆՅԱՆ և Վ. Ա. ՏԻՄՈՇԵՆԿՈ

ԻԶՈՒՆԴՈՒՆԻ ԱՄԱՆՑՅԱԼՆԵՐ

Հաղորդում I

Ա մ փ ո փ ո լ լ

Իզոինդոլինի N-դիալկիլամինալկիլալին ածանցյալների շարքում հայտնաբերվել են հիմքեր, որոնց չորրորդալին աղերն ունեն հիպոթենզիվ հատկություններ:

Ազոտի հետ կապված ռադիկալների կառուցվածքից այդ շարքի միացությունների ֆարմակոլոգիական հատկությունների կախումը պարզելու նպատակով սինթեզվել ենք ներկա հոդվածում նկարագրվող մի շարք N-դիալկիլամինալկիլիզոինդոլինների:

Այդ հիմքերը ստացել ենք դիբրոմէթանի վրա ֆթալիմիդի կալիումական ածանցյալի ազդամամբ, գոյացած N-(β-բրոմէթիլ)-ֆթալիմիդը ռեակցիայի մեջ մտցնելով երկրորդալին ամինների հետ և ապա լիթիումի ալյումահիդրիդով վերականգնելով N-(β-դիալկիլամինալկիլ)-ֆթալիմիդները:

Ստացված N-(β-դիալկիլամինալկիլ)-իզոինդոլիններից պատրաստել ենք դիբրոմհիդրատներ, դիլոգմեթիլատներ և դիլոգէթիլատներ և հանձնել ֆարմակոլոգիական ուսումնասիրության:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. L. M. Rice, Ch. H. Grogan, E. E. Reid, J. Am. Chem. Soc. 75, 4911 (1953).
2. Ганглерон и опыт его клинического применения. АН АрмССР, Ереван, 1959, 45.
3. Синтезы орг. препаратов 1, 1949, 143.
4. D. G. Doherty, R. Shapira, W. T. Burnatt, J. Am. Chem. Soc. 79, 5669 (1957).
5. А. Л. Мнджоян, В. Г. Африкян, В. Е. Бадалян, Э. А. Маркарян, Г. А. Хоренян, ДАН АрмССР 27, 161 (1958); A. Uffer, E. Schlitter, Helv. Chem. Acta 31, 1397 (1958).
6. H. B. Donahoe, R. J. Seiwald, M. M. Ch. Neumann, K. K. Kinura, J. Org. Chem. 22, 68 (1957).
7. M. B. Moore, Rapala, J. Am. Chem. Soc. 68, 1657 (1946); Gabriel, Ber. 20, 2224 (1887); 21, 566 (1888); 22, 2223 (1889).