

ПРОИЗВОДНЫЕ ИЗОИНДОЛИНА

III. N-(β-ДИАЛКИЛАМИНОЭТИЛ)-5-ХЛОР- транс-3α,4,7,7а-ТЕТРАГИДРОИЗОИНДОЛИНЫ

Л. Г. РАШИДЯН, С. Н. АСРАТЯН, Л. В. ХАЖАКЯН, Л. В. ШАХБАЗЯН
и Г. Т. ТАТЕВОСЯН

Институт тонкой органической химии АН Армянской ССР

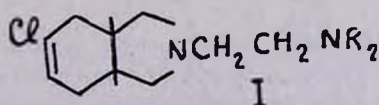
Поступило 19 XI 1969

Описан синтез N-(β-диалкиламиноэтил)-5-хлор-транс-3α,4,7,7а-тетрагидроизоиндолинов. Сравнительное изучение гипотензивных свойств дийодметилатов стереомерных диаминов с *цис*- и *транс*-сочленением пирролидинового и циклогексенового колец показало, что соединения *транс*-строения активнее *цис*-изомеров.

Исследованы ИК спектры частично гидрированных в изоиндолиновом ядре стереомерных диаминов.

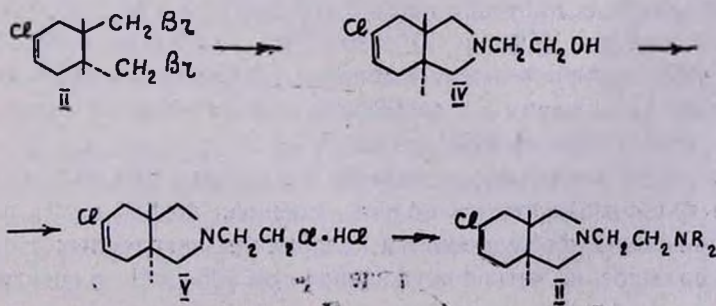
Рис. 10, табл. 3, библиограф. ссылки 2.

С целью установления зависимости между биологическими свойствами аминопроизводных изоиндолина и их пространственным строением ранее [1] были синтезированы диамины изоиндолинового ряда I, в которых пирролидиновое и циклогексеновое кольца имели *цис*-сочленение



В настоящей статье описывается синтез диаминов II, имеющих *транс*-сочленение тех же колец, и сообщаются результаты предварительного изучения гипотензивной активности дийодметилатов изомерных соединений.

Основания II синтезированы по следующей схеме:



Взаимодействием описанного ранее *транс*-дибромида III с коланином получен N-(β -оксиэтил)-5-хлор-*транс*-3а,4,7,7а-тетрагидроизоиндолин IV. Кипячением бензольного раствора аминспирта IV с избытком хлористого тионила синтезирован гидрохлорид соответствующего хлорамина V. Конечные продукты синтеза — диамины II, получались нагреванием гидрохлорида V в автоклаве с избыточными количествами вторичных аминов в присутствии каталитических количеств йодистого натрия.

Выяснено, что этот путь синтеза не может быть использован для получения диаминов *цис*-строения I; из описанного ранее [1] N-(β -хлор-этил)-5-хлор-*цис*-3а,4,7,7а-тетрагидроизоиндолина и морфолина этим 3а,4,7,7а-тетрагидроизоиндолинов. Хроматограммы полученной смеси (А), а также чистых *цис*-(Б) [1] и *транс*-(В) изомеров этого диамина приведены на рисунке 1.

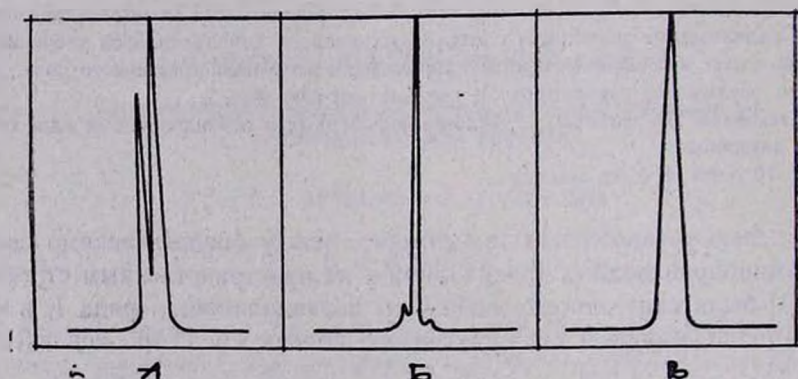


Рис. 1. Хроматограммы N-(β -морфолинил-1-этил)-5-хлор-3а,4,7,7а-тетрагидроизоиндолина: А — смесь изомеров; Б — *цис*-изомер; В — *транс*-изомер, Хроматограф ЛХМ-7А; хлористый натрий, пропитанный 1% полиэтиленгликоля и 0,5% КОН.

Имея в своем распоряжении стереомерные пары диаминов I и II, мы использовали их для установления различий в спектрах поглощения стереомерных частично гидрированных соединений изоиндолинового строения; следовало полагать, что различие в пространственном положении ангулярных протонов найдет отражение в ИК спектрах. Из приведенных спектров (рис. 2—7) видно, что валентные колебания связи $C=C$ у *транс*-изомеров лежат в области 1635 см^{-1} , а у *цис*-изомеров интенсивность поглощения в этой области сильно снижена и имеется сильное поглощение при $\sim 1658 \pm 5\text{ см}^{-1}$.

В спектрах *цис*-изомеров имеется поглощение при 800 см^{-1} в спектрах же *транс*-изомеров эта полоса смещена до 820 см^{-1} ; она может быть приписана деформационным колебаниям ангулярных атомов водорода. Небольшое, но четкое поглощение при 605 см^{-1} в спектрах *транс*-

изомеров, по-видимому, связано с колебаниями связи $C-Cl$; в этой области поглощение в спектрах *цис*-изомеров отсутствует.

В спектре упоминавшегося выше продукта взаимодействия *N*-(β -хлорэтил)-5-хлор-*цис*-3а,4,7,7а-тетрагидроизохинолина с морфолином (рис. 8) полосы поглощения, соответствующие валентным колебаниям $C=C$ связи, наблюдаются как при 1635, так и при $\sim 1658 \pm 5 \text{ см}^{-1}$; имеются также полосы поглощения при 800, ~ 820 и 605 см^{-1} . Наличие этих полос поглощения подтверждает образование смеси изомеров.

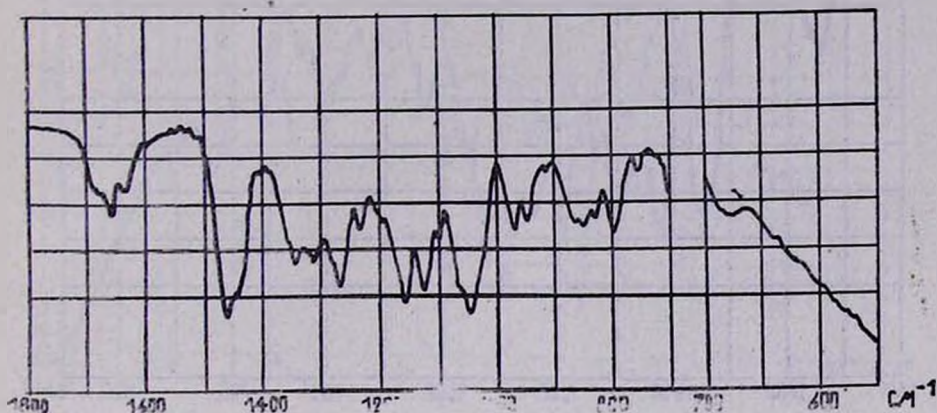


Рис. 2. Спектр *N*-(β -диметиламиноэтил)-5-хлор-*цис*-3а,4,7,7а-тетрагидроизоиндолина.

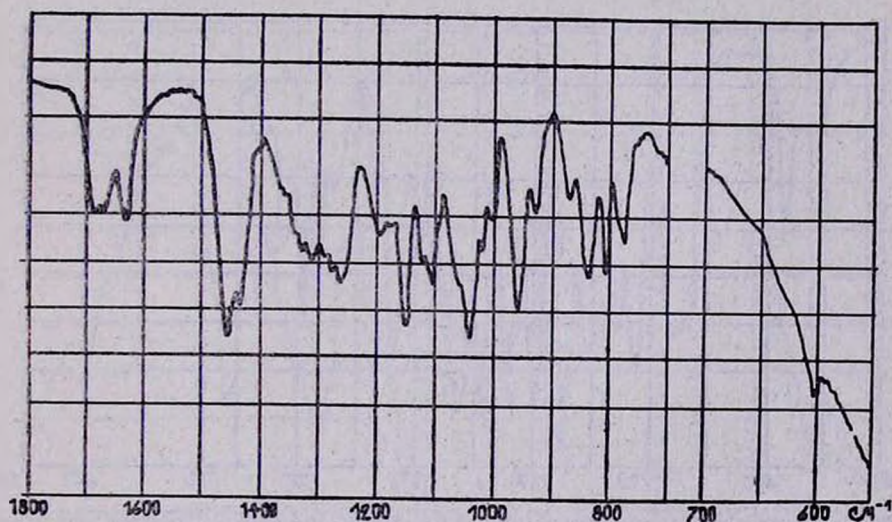


Рис. 3. Спектр *N*-(β -диметиламиноэтил)-5-хлор-*транс*-3а,4,7,7а-тетрагидроизоиндолина.

Предварительное изучение гипотензивной активности дийодметилгетов диаминов I и II проводилось на наркотизированных гексеналом кошках. Контрольные опыты ставились с эколидом [1]. Все исследованные соединения в той или иной степени понижают кровяное давление; количественные данные приведены в таблице 1.

Из табличных данных видно, что во всех исследованных парах соединений изомеры *транс*-строения активнее *цис*-изомеров. Можно полагать, что различие в активности изомеров обусловлено их различной адсорбируемостью на рецепторах; по-видимому, более плоские молекулы *транс*-изомеров (рис. 9), легче рецептируются, чем *цис*-изомеры (рис. 10), имеющие ангулярное строение.

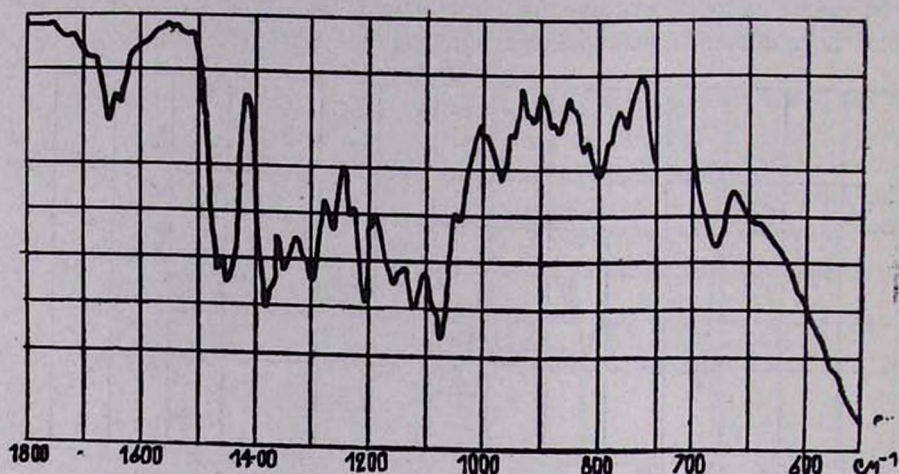


Рис. 4. Спектр N-(α -диэтиламиноэтил)-5-хлор-*цис*-3a,4,7,7a-тетрагидроизоиндолина.

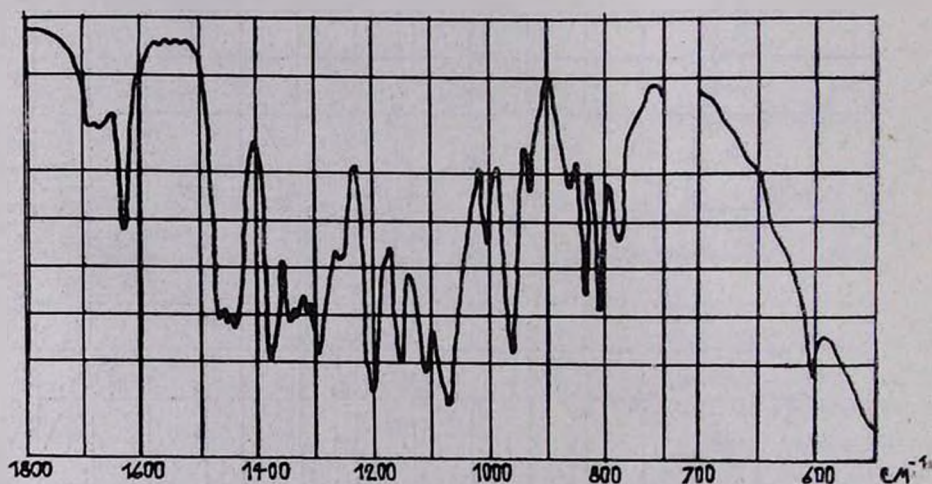


Рис. 5. Спектр N-(β -диэтиламиноэтил)-5-хлор-*транс*-3a,4,7,7a-тетрагидроизоиндолина.

Из таблицы 1 видно также, что дийодметилаты диаминов *транс*-строения с пиперидиновым и пирролидиновым остатками, а также *цис*-аналог последнего (VI) [1] значительно более активны, чем эколид. Как видно из таблицы 2, эти препараты менее токсичны, чем эколид.

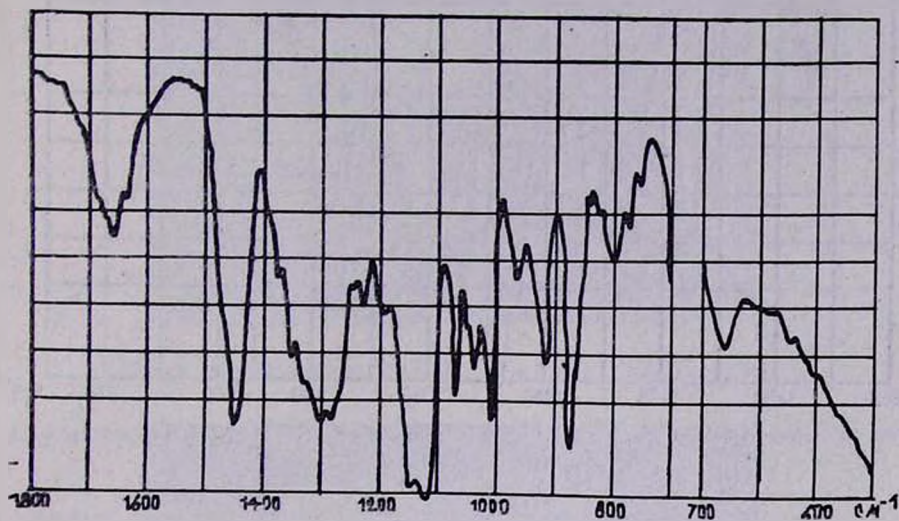


Рис. 6 Спектр N-(β-морфолинил-1-этил)-5-хлор-*цис*-3a,4,7,7a-тетрагидроизоиндолина.

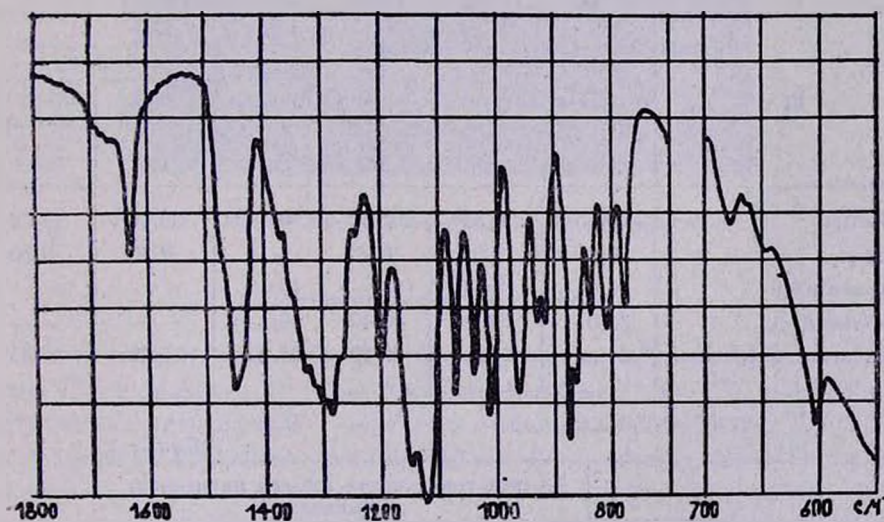


Рис. 7. Спектр N-(β-морфолинил-1-этил)-5-хлор-*транс*-3a,4,7,7a-тетрагидроизоиндолина.

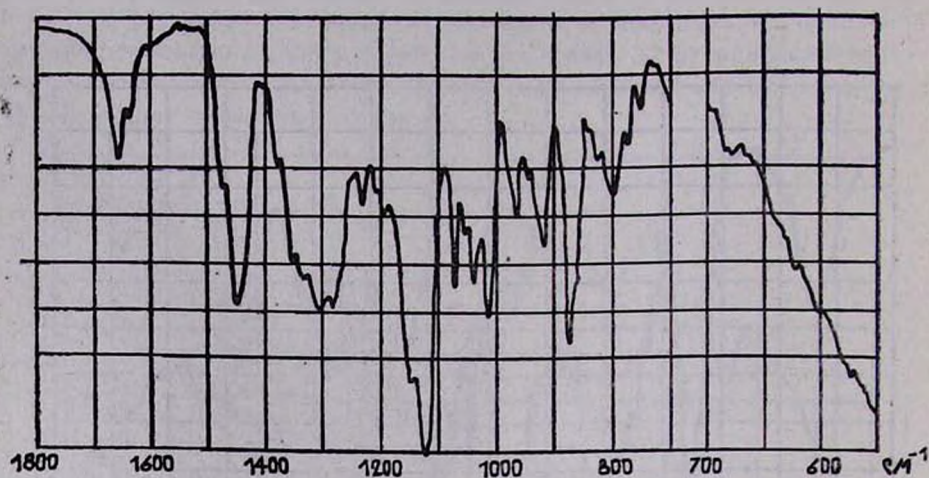
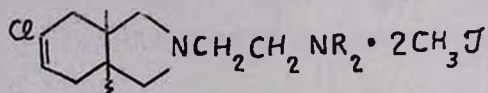


Рис. 8. Спектр смеси стереомеров N-(β-морфолинил-1-этил)-5-хлор-3а,4,7,7а-тетрагидроизондолина.

Таблица 1



R_2	Ц и с т р и н с					
	0,5 мг/кг		1 мг/кг		2 мг/кг	
	депрес- сорный эффект, мм	продол- житель- ность, мин	депрес- сорный эффект, мм	продол- житель- ность, мин	депрес- сорный эффект, мм	продол- житель- ность, мин
Диметил	0/50	0/35	0/50	0/40	20/56	18/50
Диэтил	0/0	0/0	0/20	0/18	0/40	0/30
Тетраметилен	40/60	18/140	50/—	46/—	—/—	—/—
Пентаметилен	30/0	16/0	40/40	36/120	—/—	—/—
3-Оксатетраметилен	20/30	14/20	26/28	22/20	20/20	30/38

Таблица 2

$\text{II, NR}_2=$	Острая токсичность (опыты на мышах; подкожно)		
	переносимая доза, мг/кг	LD_{50} , мг/кг	абсолютная смертельная доза, мг/кг
1-Пирролидил	100	240	300
1-Пиперидил	200	320	400
VI	200	280	400
эколид	100	180	300

Рис. 9. Модель 5-хлор-*транс*-3а,4,7,7а-тетрагидроизоиндолина.Рис. 10. Модель 5-хлор-*цис*-3а,4,7,7а-тетрагидроизоиндолина.

Экспериментальная часть

N-(β-Оксиэтил)-5-хлор-*транс*-3а,4,7,7а-тетрагидроизоиндолин (IV). Смесь 75,6 г (0,25 моля) *транс*-дибромида III и 475,5 г (7,5 моля) β-оксиэтиламина нагревалась с обратным холодильником 3 часа. После отгонки избытка коламина при 90—110°/27 мм к остатку прибавлено небольшое количество воды и раствор сильно подщелочен едким кали. Раствор экстрагирован хлороформом и экстракт высушен над сернокислым натрием. После отгонки хлороформа остаток перегнан в вакууме. Получено 36,3 г (71,9%) жидкости светло-желтого цвета, кипящей при 165—168°/5 мм; d_4^{20} 1,1516; n_D^{20} 1,5258; M_{RD} найдено 53,74, вычислено 53,84. Найдено %: С 60,00; Н 8,40; N 6,96; Cl 17,96. $C_{10}H_{16}ONCl$. Вычислено %: С 59,55; Н 7,94; N 6,94; Cl 17,61.

Гидрохлорид осажден из эфирного раствора; т. пл. 135—136°. Найдено %: Cl 30,10. $C_{10}H_{16}NOCl \cdot HCl$. Вычислено %: Cl 29,80.

Таблица 3

R	Выход, %	Т. кип., °C/мм	Молекулярная формула	d_4^{20}	n_D^{20}	MR _D		А н а л и з, %							
						найдено	вычислено	C		H		N		Cl	
								найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено
Диметил	79,23	142—144/5	$C_{12}H_{21}N_2Cl$	1,0369	1,5041	65,315	65,496	62,70	63,01	8,70	9,19	12,60	12,25	15,85	15,53
Диэтил	59,20	160—162/5	$C_{14}H_{25}N_2Cl$	1,0127	1,5011	74,636	74,732	65,03	65,49	10,10	9,97	10,80	10,91	13,27	13,81
Тетраметилсн	66,60	182—184/5	$C_{14}H_{23}N_2Cl$	1,0666	1,5198	72,528	72,532	65,50	66,01	9,40	9,03	11,34	11,00	13,43	13,90
Пентаметилсн	63,00	193—195/5	$C_{15}H_{25}N_2Cl$	1,0535	1,5208	77,582	77,150	67,30	67,04	9,20	9,30	10,37	10,42	12,78	13,22
3-Оксатетраметилсн	65,00	201—204/5	$C_{14}H_{23}N_2ClO$	1,1094	1,5220	74,364	74,175	62,02	62,10	8,50	8,50	10,06	10,35	13,50	13,10

Таблица 4

R ₂	R _f	Дийодметилат***			Дигидрохлорид***		
		т. пл., °C	анализ, %		т. пл., °C	анализ, %	
			найдено J ⁻	вычислено J ⁻		найдено Cl ⁻	вычислено Cl ⁻
Диметил	0,65*	237—238	49,00	49,55	264—266	23,28	23,54
Диэтил	0,66**	223—225	47,07	46,98	210—212	21,20	21,54
Тетраметилсн	0,61*	237—240	46,70	46,98	288—290	21,46	21,67
Пентаметилсн	0,72*	230—231	46,30	45,97	297—298	20,53	20,79
3-Оксатетраметилсн	0,73*	217—219	45,33	45,80	292—294	20,00	20,66

* Тонкослойная хроматография на окиси алюминия II степени активности; проявление парами йода. Система: бензол—метанол—гептан (5:1:1).

** Система: ацетон—гептан (1:1).

*** Дийодметилаты и дигидрохлориды осажжены из эфирных растворов.

Пикрат осажден из спиртового раствора; т. пл. 142—143°. Найдено %: N 12,30. $C_{10}H_{16}ONCl \cdot C_6H_5O_7N_3$. Вычислено %: N 13,00.

Гидрохлорид *N*-(β-хлорэтил)-5-хлор-транс-3а, 4, 7, 7а-тетрагидроизохинолина (V). К смеси 37,2 г (0,18 моля) аминокспирта IV и 400 мл сухого бензола при перемешивании и охлаждении льдом прибавлено 24,2 г (0,2 моля) свежеперегнанного хлористого тионила. Смесь кипятилась 8 часов. После охлаждения осадок отфильтрован и промыт несколько раз сухим эфиром. Получено 44,9 г (95,2%) бесцветных кристаллов с т. пл. 195—197°. Найдено %: C 46,60; H 6,02; N 5,44; Cl 41,18. $C_{10}H_{16}NCl_2 \cdot HCl$. Вычислено %: C 46,79; H 6,23; N 5,45; Cl 41,45.

N-(β-Диалкиламинсэтил)-5-хлор-транс-3а, 4, 7, 7а-тетрагидроизоиндолины (II). Смесь 25,6 г (0,1 моля) гидрохлорида V, 0,4 моля вторичного амина и 2 г йодистого натрия нагревалась в автоклаве на масляной бане при 160° в течение 18 часов. После окончания нагревания реакционная смесь обрабатывалась раствором щелочи, основание экстрагировалось эфиром, экстракт высушивался над серноокислым натрием, эфир и избыток исходного амина отгонялись, а остаток перегонялся в вакууме. Перегнавшееся основание очищалось от примесей хроматографированием на колонке с окисью алюминия. Выходы и свойства диаминов II указаны в таблицах 3 и 4.

N-(β-Морфолинил-1-этил)-5-хлор-3а, 4, 7, 7а-тетрагидроизоиндолина. Описанным выше способом из 12,1 г (0,047 моля) гидрохлорида *N*-(β-хлорэтил)-5-хлор-цис-3а, 4, 7, 7а-тетрагидроизоиндолина [1], 16,4 г (0,188 моля) морфолина и 1 г йодистого натрия получено 10,2 г (80%) смеси стереомерных *N*-(β-морфолинил-1-этил)-5-хлор-3а, 4, 7, 7а-тетрагидроизоиндолинов в виде светло-желтого масла с т. кип. 195—200°/3 мм. Найдено %: C 52,70; H 8,80; N 10,30; Cl 13,30. $C_{14}H_{23}ON_2Cl$. Вычислено %: C 62,10; H 8,50; N 10,35; Cl 13,10.

ԻԶՈՒՆԴՈՒՆԻ ԱՇԱՆՑՅԱԼՆԵՐ

III. *N*-(-ԴԻԱԼԿԻԼԱՄԻՆԱԷԹԻԼ)-5-ՔԼՈՐ-տրանս-3а,4,7,7а-SbSՐԱՀԻԴՐՈՒՆԴՈՒՆԴՈՒՆՆԵՐ

Լ. Դ. ՌԱՇԻԴՅԱՆ, Ս. Ն. ՀԱՍՐԱԹՅԱՆ, Լ. Վ. ԽԱԺԱԿՅԱՆ,
Լ. Վ. ՇԱՀՐԱԶՅԱՆ և Գ. Տ. ԹԱԴԵՎՈՍՅԱՆ

Ա մ փ ո փ ո լ մ

Նկարագրված է *N*-(β-դիալկիլամինաէթիլ)-5-քլոր- տրանս-3а,4,7,7а-տետրահիդրոինդոլինների սինթեզը: Հաղորդվում են ցիս- և տրանս-կառուցվածքի իզոինդոլինային կորիզ պարունակող ստերեոմեր դիամինների ֆարմակոլոգիական նախնական փորձարկման արդյունքները: տրանս-կառուցվածքի միացությունների հիպոթենզիվ ակտիվությունն ավելի բարձր է, քան ցիս-կառուցվածքի միացություններին:

Ուսումնասիրվել են իզոմերիզացիոն կորիզում մասնակիորեն հիդրված ստերոիդներ դիամինների ինֆրակարմիր սպեկտրները:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Л. Г. Рашидян, С. Н. Асратян, К. С. Карагезян, А. Р. Мкртчян, Р. О. Седракян, Г. Т. Татевосян, Арм. хим. ж., 21, 793 (1968).