ՀԱՅԿԱԿԱՆ ՔԻՄԻԱԿԱՆ ԱՄՍԱԳԻՐ
АРМЯНСКИЙ ХИМИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ
XXIV, № 11, 1971

УДК 542.91+547.833

ПРОИЗВОДНЫЕ ИЗОХИНОЛИНА

VII. N-ЗАМЕЩЕННЫЕ 1-МЕТИЛ-6,7-ДИМЕТОКСИ-1,2,3,4-ТЕТРАГИДРОИЗОХИНОЛИНЫ

А. Л. МНДЖОЯН, Л. Ш. ПИРДЖАНОВ и М. Т. БХИЯН

Институт тонкой органической химии им. А. Л Мнджояна
АН Армянской ССР (Ереван)

Поступило 12 II 1971

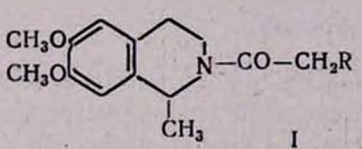
Взаимодействием хлорангидрида хлоруксусной кислоты с сальсолидином получен N-хлорацетилсальсолидин. Замещением хлора на остатки моноалкил-, диалкил- и гетероциклических аминов получены соответствующие аминоамиды, затем восстановленные в диамины. Изучение их биологических свойств показало, что аминоамиды обладают гипотензивной активностью, а диамины, наоборот, повышают артериальное давление.

Табл. 2, библ. ссылок 3.

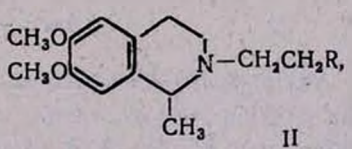
По данным литературы, производные изохинолина и тетрагидроизохинолина проявляют выраженные гипотензивные свойства. Некоторые из них нашли применение в медицинской практике при лечении гипертонии. К таким препаратам относятся сальсолидин и сальсолин [1], умеренно снижающие артериальное давление и расширяющие кровеносные сосуды [2].

Представлялось интересным на основе строения этих алкалоидов получить небольшие гомологические ряды их N-замещенных производных с целью изучения связи между строением и гипотензивными свойствами.

В настоящем сообщении описаны аминоамиды и диамины общих формул I и II.



I



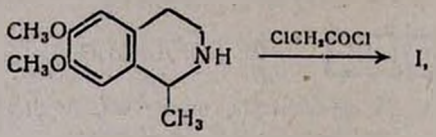
II

где R=CH_3NH, C_2H_5NH, C_3H_7NH, C_4H_9NH, $(CH_3)_2N$, $(C_2H_5)_2N$, $(C_3H_7)_2N$, $(C_4H_9)_2N$, морфолил, пирролидил, пиперидил.

---

* Сообщение VI см. А. Л. Мнджоян, Э. А. Маржарян, Т. М. Мартиросян, Л. П. Соломина, Э. С Марашян, ХГС, № 8 (в печати) 1971 г.

Амины II можно было получить взаимодействием хлорангидрида хлоруксусной кислоты с сальсолидином с последующим замещением хлора на моноалкил-, диалкил-, гетерилэтиламины и восстановлением промежуточных амидоаминов, а также действием на сальсолидин соответствующими моноалкил-, диалкил- и гетерилэтилхлоридами. Проверив оба метода на примере диэтиламиноэтил-производного, мы выбрали первый путь, обеспечивающий более высокие выходы. Кроме того, этот путь синтеза позволял проверить гипотензивные свойства промежуточных амидоаминов.



В результате получено 11 аминоамидов (табл. 1), восстановленных алюмогидридом лития до аминов (табл. 2). Из них описано в литературе диэтиламиноэтилпроизводное [3].

Чистота и идентичность промежуточных аминоамидов (табл. 1) и аминов (табл. 2) проверена тонкослойной хроматографией на закрепленном слое силикагеля марки КСК с подвижной фазой бутилацетат—вода (1 : 1), проявитель—пары йода.

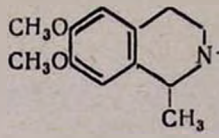
ИК спектроскопия подтвердила наличие соответствующих групп и заместителей; ИК спектры соединений показали характерную для амидов полосу поглощения в области 1640, а для аминов—3345 $см^{-1}$.

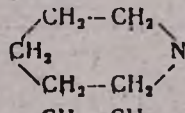
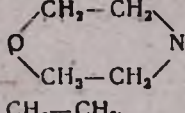
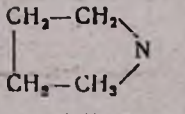
Гипотензивные свойства гидрохлоридов изучались в опытах на наркотизированных кошках. Исследования показали, что увеличение алкильных остатков у азота приводит к усилению активности аминоамидов. Введение гетероциклических остатков (морфолин, пирролидин, пиперидин) снижает активность. Среди изученных препаратов наибольшим гипотензивным действием обладает N'-(дибутиламиноацетил)сальсолидин, который в дозе 1 *мг/кг* веса животного понижает артериальное давление на 40—45 *мм* рт. ст. в течение 10—12 минут. Подобный эффект от сальсолидина можно получить только в дозе 10 *мг/кг*.

Восстановление амидной группы приводит к противоположному физиологическому эффекту; диамины повышают артериальное давление на 30—40% в течение 5—10 минут.

Экспериментальная часть

N-Хлорацетилсальсолидин. К раствору 65 *г* (0,31 моля) сальсолидина в 600 *мл* сухого дихлорэтана, нагретого до 40°, при перемешивании прибавляют 17,5 *г* (0,15 моля) хлорангидрида хлоруксусной кислоты, растворенного в 100 *мл* сухого дихлорэтана, в течение 20—25 минут. Нагревают на водяной бане 6—8 часов. После охлаждения фильтруют, фильтрат промывают разбавленной (1 : 10) соляной кислотой, водой, щелочью, снова водой, высушивают над сернокислым натрием и отгоняют растворитель. Продукт кристаллизуют из смеси ацетон—эфир,



R	Выход, %	т. кип., °С/*м.м* Т. пл., °С	Молекулярная формула	С вычислено
CH_3NH	75,2	89—90	$C_{15}H_{22}N_2O_3$	64,72
$(CH_3)_2N$	87,7	87—88	$C_{16}H_{24}N_2O_3$	65,72
C_2H_5NH	80,8	82—84	$C_{16}H_{24}N_2O_3$	65,72
$(C_2H_5)_2N$	82,3	195/0,4	$C_{18}H_{28}N_2O_3$	67,46
C_3H_7NH	80,0	203/0,8	$C_{17}H_{26}N_2O_3$	66,63
$(C_3H_7)_2N$	77,1	219—220/0,8	$C_{20}H_{32}N_2O_3$	68,93
C_4H_9NH	81,5	232—235/1	$C_{18}H_{28}N_2O_3$	67,46
$(C_4H_9)_2N$	75,4	233—235/0,8	$C_{22}H_{36}N_2O_3$	70,17
	79,2	120—121	$C_{19}H_{28}N_2O_3$	68,64
	70,0	160—161	$C_{18}H_{26}N_2O_4$	64,64
	75,7	112—113	$C_{18}H_{26}N_2O_3$	67,79

* Гидрохлориды гигроскопичны.

Таблица 1

$-CO-CH_3-R$

Анализ, %					Т. пл. гидрохлорида, °С	R_f
	H		N			
найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено		
64,51	7,96	8,06	10,07	10,11	260—261	0,86
65,53	8,87	8,75	9,58	9,32	219—220	0,88
65,68	8,27	8,29	9,58	9,46	205—206	0,84
67,33	8,80	8,80	8,73	8,71	105—106	0,88
66,53	8,55	8,70	9,14	9,08	*	0,85
68,80	9,25	9,23	8,04	8,00	130—131	0,79
67,40	8,87	8,88	8,73	8,70	116—117	0,91
70,56	9,63	9,60	7,44	7,84	140—141	0,83
68,40	8,49	8,48	8,43	8,39	239—240	0,85
64,45	7,83	8,87	8,37	8,55	174—175	0,89
67,95	8,23	8,32	8,79	9,00	*	0,88

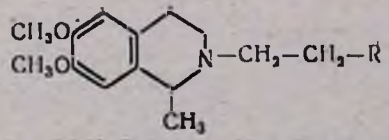
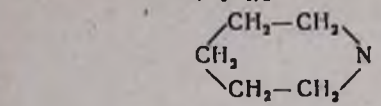
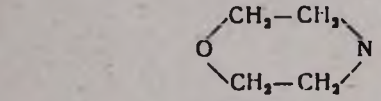
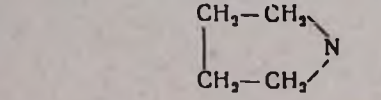


Таблица 2

R	Выход, %	Т. кип., °С/*м.м*	Молекулярная формула	Анализ, %						Т. пл. гидрохлорида, °С	R_f
				C		H		N			
				вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено		
CH_3NH	78,0	190—192/0,8	$C_{15}H_{24}N_2O_2$	68,14	68,10	9,15	9,43	10,60	10,53	110—112	0,66
$(CH_3)_2N$	91,7	215—218/1	$C_{16}H_{26}N_2O_2$	69,00	69,32	9,41	9,59	10,00	10,27	139—140	0,74
C_2H_5NH	84,0	188—190,0,7	$C_{16}H_{26}N_2O_2$	69,00	69,70	9,91	9,35	10,00	10,35	*	0,69
$(C_2H_5)_2N$	86,3	182—185/0,8	$C_{18}H_{30}N_2O_2$	70,55	70,35	9,87	9,80	9,14	9,29	120—121	0,71
C_3H_7NH	86,1	191—192/0,8	$C_{17}H_{28}N_2O_2$	68,56	68,48	10,06	10,10	9,99	9,65	*	0,68
$(C_3H_7)_2N$	86,5	200—201/0,8	$C_{20}H_{34}N_2O_2$	71,81	71,80	10,20	10,40	8,37	8,30	*	0,74
C_4H_9NH	88,5	192—195/1	$C_{18}H_{30}N_2O_2$	70,55	70,20	9,87	10,00	9,14	9,60	88—90	0,78
$(C_4H_9)_2N$	95,9	220—222/0,8	$C_{22}H_{38}N_2O_2$	72,88	72,00	10,56	10,30	7,72	8,10	*	0,86
	79,0	187—190/0,6	$C_{19}H_{30}N_2O_2$	71,65	71,77	9,27	9,75	9,20	9,15	213—215	0,82
	77,4	190—191,0,7	$C_{18}H_{28}N_2O_3$	67,46	67,32	8,81	8,46	8,74	8,78	173—174	0,85
	82,4	203—205/0,9	$C_{18}H_{28}N_2O_2$	71,01	71,15	9,27	9,65	10,51	10,65	208—210	0,89

* Гидрохлориды гигроскопичны.

1 : 2. Выход 39 *г* (85,9%), т. пл. 82—83°. Найдено %: C 59,18; H 6,44; N 4,81; Cl 11,97. $C_{14}H_{18}O_3NCl$. Вычислено %: C 59,25; H 6,39; N 4,93; Cl 12,49; ТСХ осуществлена на окиси алюминия II степени активности; подвижная фаза бензол—ацетон (5 : 1), R_f 0,45.

N'-Алкил-, диалкил- и гетериламиноацетилсальсолидины. В стеклянную трубку помещают 11,7 *г* (0,038 моля) I (R=Cl), растворенного в 100—150 *мл* абсолютного бензола, и прибавляют 0,076 моля амина (для летучих аминов применяется их бензольный раствор). Трубку нагревают на водяной бане в течение 10—12 часов, после охлаждения фильтруют, фильтрат обрабатывают эфирным раствором хлористого водорода до кислой реакции на лакмус. Снова фильтруют, гидрохлорид аминоамида разлагают карбонатом калия и экстрагируют бензолом.

Для перекристаллизации кристаллических аминоамидов применялась смесь эфир—петролейный эфир (1:1) (табл. 1).

N'-Моноалкил-, диалкил-, гетериламиноэтилсальсолидины. К 3,79 г (0,1 моля) алюмогидрида лития в 250 *мл* абсолютного эфира при перемешивании прибавляют 0,05 моля амида в 100—150 *мл* того же растворителя. Нагревают на водяной бане 6—8 часов. После охлаждения разлагают 40—50 *мл* воды, фильтруют, промывают осадок эфиром, высушивают над гидроокисью калия. Отгоняют растворитель и остаток перегоняют в вакууме (табл. 2).

Гидрохлориды I и II получают в эфирном растворе. Перекристаллизовывают из спирта.

ԻԶՈՔԻՆՈԼԻՆԻ ԱԾԱՆՑՅԱԼՆԵՐ

VII. *N*-ՏԵՂԱԿԱԼՎԱԾ 1-ՄԵԹԻԼ-6,7-ԴԻՄԵԹՕՔՍԻ-1,2,3,4-ՏԵՏՐԱՀԻԴՐՈԻԶՈՔԻՆՈԼԻՆՆԵՐ

Ա. Լ. ՄՆՋՈՑԱՆ, Լ. Շ. ԳԻՐՋԱՆՈՎ և Մ. Բ. ԻՍԻՑԱՆ

Ա մ փ ո փ ո ւ մ

Քլորքացախաթթվի քլորանհիդրիդի և սալսոլիդինի փոխազդմամբ ստացված է քլորքացախաթթվի սալսոլիդիլ ամիդը։ Մոնո- և դիալկիլ- ու հետերոցիկլիկ ամիններով քլորի տեղակալումով ստացված են համապատասխան ամինաամիդները, որոնք վերականգնվել են մինչև երկամիններ։

Այդ միացությունների կենսաբանական հատկությունների ուսումնասիրությունը ցույց տվեց, որ ամինաամիդները ունեն հիպոտենզիվ ակտիվություն, իսկ երկամինները, ընդհակառակը, բարձրացնում են զարկերակային ճնշումը։

ЛИТЕРАТУРА

1. *А. П. Орехов, Н. Ф. Проскурина,* Ber., 66, 841 (1933); 67, 878 (1934).
2. *Л. И. Лившиц,* Сов. медицина, 6, 42 (1937); *С. С. Либерман, Л. Н. Яхонтов,* ЖВХО, 6, 616 (1965).
3. *Н. Ф. Проскурина, В. М. Мерлис,* ЖОХ. 19, 1571 (1949).