

ПРОИЗВОДНЫЕ ИЗОХИНОЛИНА

IX. N-ЗАМЕЩЕННЫЕ 1-МЕТИЛ-6,7-ДИМЕТОКСИ-1,2,3,4-ТЕТРАГИДРОИЗОХИНОЛИНЫ И ИХ НЕЗАМКНУТЫЕ АНАЛОГИ

Л. Ш. ПИРДЖАНОВ, А. А. АГЕҚЯՆ, Л. С. ПАПАՅԱՆ и Э. А. МАРҚАРՅԱՆ

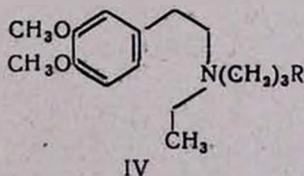
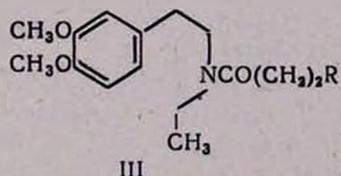
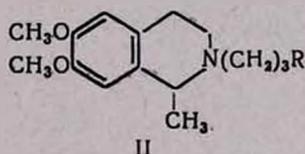
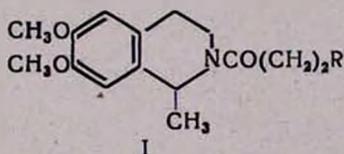
Институт тонкой органической химии им. А. Л. Мвдждояна
 АН Армянской ССР (Ереван)

Поступило 19 V 1972

Взаимодействием хлорангирида β-хлорпропионовой кислоты с N-этилгомовератрил-амином и сальсолидином получены соответствующие амиды. Замещением хлора на остатки моноалкил-, диалкил- и гетероциклических аминов получены соответствующие амидоамиды I и III, которые затем восстановлены в диамины II и IV. Изучение биологических свойств гидрохлоридов I—IV показало, что они, в основном, обладают гипотензивным действием.

Табл. 4, библ. ссылок 3.

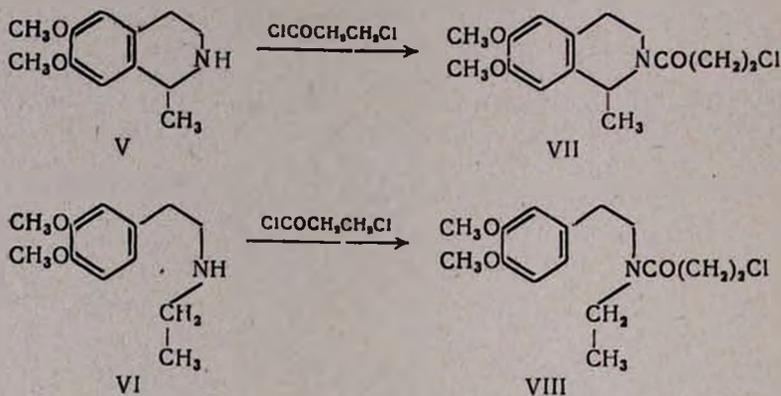
Представлялось интересным продолжение работ по изучению связи между строением и фармакологическим действием в ряду N-замещенных-1-метил-6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолинов и их незамещенных аналогов [1]. С этой целью нами предпринят синтез амидоамидов и диаминов с общими формулами I, II, III, IV. Значительная фармакологическая активность подобных структур нами показана в предыдущих работах [2,3].



R=CH₃NH; C₂H₅NH; C₃H₇NH; C₄H₉NH; (CH₃)₂N; (C₂H₅)₂N; (C₃H₇)₂N;
 (C₄H₉)₂N; C₅H₁₁N; C₄H₉NO; C₄H₉N.

Основными исходными веществами служили сальсолидин V и N-этилгомовератриламид (VI). Взаимодействием их с хлорангиридом.

β -хлорпропионовой кислоты получены сольсолидиниламид хлорпропионовой кислоты VII и N-этилгомовератриламид хлорпропионовой кислоты VIII, которые взаимодействием с различными аминами переведены в аминокамиды I и III. Восстановлением последних алюмогидридом лития получены соответствующие амины II, IV:



Чистота промежуточных и конечных соединений проверена ТСХ на закрепленном слое силикагеля. Во всех случаях хроматограммы выявили одно пятно.

Спектры веществ I и III фиксируют полосы поглощения в области 1640 см^{-1} , а II и IV при $R=\text{CH}_3\text{NH}$, $\text{C}_2\text{H}_5\text{NH}$, $\text{C}_3\text{H}_7\text{NH}$, $\text{C}_4\text{H}_9\text{NH}$ — 3345 см^{-1} , которые соответствуют амидной $\text{C}=\text{O}$ и аминной NH -группам.

Для фармакологических исследований получены гидрохлориды. Большинство изучаемых веществ обладало гипотензивными свойствами. Наиболее сильно эти свойства выражены у производных тетрагидроизохинолина диаминов II, которые понижают кровяное давление в пределах $15\text{--}40\text{ мм рт. ст.}$ от 5 до 50 мин. и несколько слабее у нециклизovaných аналогов IV. Аминокамиды I и III или обладают слабым гипотензивным эффектом, или же полностью лишены его.

Экспериментальная часть

Сольсолидиламид β -хлорпропионовой кислоты VII). К раствору $41,4\text{ г}$ ($0,2$ моля) сольсолидина в 500 мл абс. бензола, нагретому до $40\text{--}45^\circ$, при перемешивании прибавляют $12,7\text{ г}$ ($0,1$ моля) хлорангидрида хлорпропионовой кислоты, растворенного в 100 мл того же растворителя. Смесь нагревают на водяной бане $8\text{--}10$ час. 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 бензол—эфир ($1:1$). После перекристаллизации из смеси абс. ацетон—абс. эфир ($1:3$) получают $24,3\text{ г}$ ($81,5\%$) белого кристаллического вещества с т. пл. 59--

60°. Найдено %: С 60,49; Н 6,76; N 4,70; Cl 11,90. $C_{15}H_{20}O_3NCl$. Вычислено %: С 60,44; Н 6,81; N 4,64; Cl 11,13. ТСХ, $R_f = 0,48$, окись алюминия второй степени активности, подвижная фаза бензол—ацетон (5:1), проявитель—пары йода.

N-Этил-гомовератриламид β -хлорпропионовой кислоты (VIII) получают вышеуказанным способом. После отгонки растворителя остаток перегоняют в вакууме. Выход 25,8 г (86,6%); т. кип. 169—171°/0,9 мм: d_4^{20} 1,1271; n_D^{20} 1,5424; MR_D найдено 81,59, вычислено 79,97. Найдено %: С 60,12; Н 7,41; Cl 12,07; N 4,71. $C_{15}H_{22}NO_3Cl$. Вычислено %: С 60,09; Н 7,34; Cl 11,82; N 4,67. ТСХ, $R_f = 0,44$, окись алюминия второй степени активности, подвижная фаза абс. спирт — абс. бензол (1:20), проявитель — пары йода.

N-Алкил-, диалкил-, гетериламинопропионилсольсолидины (I). Смесь 11,9 г (0,04 моля) сольсолидиламида хлорпропионовой кислоты в 100—150 мл абс. бензола и 0,08 моля амина (для летучих аминов применяется их бензольный раствор) в запаянной ампуле нагревают в течение 7—10 час. в водяной бане, после охлаждения фильтруют, фильтрат обрабатывают эфирным раствором хлористого водорода до кислой реакции, снова фильтруют, гидрохлорид аминоамида разлагают карбонатом калия и экстрагируют бензолом. После высушивания над безводным серноокислым натрием растворитель отгоняют, остаток перегоняют в вакууме (табл. 1).

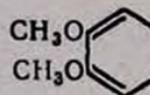
N'-Алкил-, диалкил-, гетерилпропил-, *N*-этилгомовератриламиды (III) получают вышеуказанным способом (табл. 2).

N-Алкил-, диалкил-, гетериламинопропилсольсолидины (II). К 3,79 г (0,1 моля) алюмогидрида лития в 200—250 мл абс. эфира при перемешивании прибавляют 0,05 моля *N*-алкил-, диалкил-, гетериламинопропионилсольсолидина в 100—150 мл абс. эфира (в случае плохой растворимости аминоамида прибавляют 20—40 мл абс. тетрагидрофурана) и нагревают на водяной бане 6—8 час. После охлаждения разлагают 30—45 мл воды, фильтруют, высушивают над гидроокисью калия. Отгоняют растворитель, остаток перегоняют в вакууме (табл. 3).

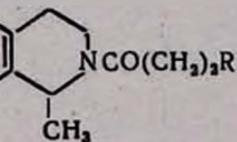
N'-Алкил-, диалкил-, гетерилпропил-, *N*-этилгомовератриламины (IV) получают вышеуказанным способом (табл. 4).

Вещества I и II хроматографированы на закрепленном слое силикагеля марки КСК в подвижной фазе бутилацетат—вода (1:1), проявитель—пары йода, а вещества III и IV—в подвижной фазе бутанол—3%-ный аммиак, проявитель—бромкрезоловый пурпуровый, pH 5,2—6,8.

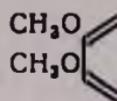
Гипотензивное действие проверялось на наркотизированных гексеналом кошках. Препараты в дозе 3 мг/кг веса вводились в бедренную вену. Артериальное давление измерялось в сонной артерии ртутным манометром.



R	Выход, %	Т. кип., °С/мм	Молекулярная формула
CH ₃ NH	82,2	210—212/0,8	C ₁₆ H ₂₄ O ₃ N ₂
(CH ₃) ₂ N	84,5	214—215/0,8	C ₁₇ H ₂₆ O ₃ N ₂
C ₂ H ₅ NH	71,6	220—222/1	C ₁₇ H ₂₆ O ₃ N ₂
(C ₂ H ₅) ₂ N	74,4	233—235/1	C ₁₈ H ₃₀ O ₃ N ₂
C ₃ H ₇ NH	79,8	240—242/0,8	C ₁₈ H ₂₈ O ₃ N ₂
(C ₃ H ₇) ₂ N	80,3	198—200/1	C ₂₁ H ₃₄ O ₃ N ₂
C ₄ H ₉ NH	78,6	251—252/1	C ₁₉ H ₃₀ O ₃ N ₂
(C ₄ H ₉) ₂ N	76,4	226—228/0,9	C ₂₃ H ₃₈ O ₃ N ₂
	81,3	236—238/0,9	C ₂₆ H ₃₀ O ₃ N ₂
	86,6	229—231/1	C ₁₉ H ₂₈ O ₄ N ₂
	74,2	223—225/1	C ₁₈ H ₂₈ O ₃ N ₂



Найдено, %			Вычислено, %			Т. пл. гидрохлоридов, °С	R_f
С	Н	Н	С	Н	Н		
66,02	8,30	9,55	65,72	8,27	9,58	187—188	0,56
66,41	8,22	9,21	66,63	8,55	9,14	153—154	0,64
66,74	8,16	9,23	66,63	8,55	9,14	163—164	0,58
68,31	9,33	8,46	68,23	9,04	8,37	114—115	0,62
67,34	8,12	8,18	67,46	8,80	8,74	165—166	0,57
69,29	9,36	7,64	69,57	9,45	7,72	109—110	0,61
68,03	9,22	8,34	68,23	9,04	8,37	128—129	0,64
70,14	9,56	7,71	70,73	9,80	7,17	151—152	0,66
69,66	8,68	8,24	69,33	8,72	8,08	172—173	0,71
65,44	8,38	8,71	65,49	8,09	8,04	147—148	0,73
68,31	8,14	8,57	68,64	8,48	8,42	174—175	0,76



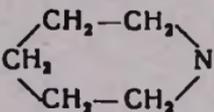
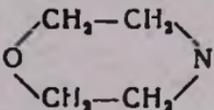
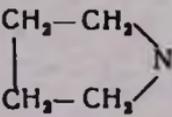
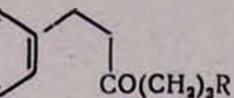
R	Выход, %	Т. кип., °C/мм	Молекулярная формула
CH_3NH	83,4	189—190/1	$\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{O}_3\text{N}_2$
$(\text{CH}_3)_2\text{N}$	78,6	195—196/1	$\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{O}_3\text{N}_2$
$\text{C}_2\text{H}_5\text{NH}$	82,8	198—199/1	$\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{O}_3\text{N}_2$
$(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{N}$	81,4	200—201/1	$\text{C}_{18}\text{H}_{32}\text{O}_3\text{N}_2$
$\text{C}_3\text{H}_7\text{NH}$	85,8	204—205/1	$\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{O}_3\text{N}_2$
$(\text{C}_3\text{H}_7)_2\text{N}$	88,8	208—209/1	$\text{C}_{21}\text{H}_{38}\text{O}_3\text{N}_2$
$\text{C}_4\text{H}_9\text{NH}$	83,9	213—214/1	$\text{C}_{18}\text{H}_{32}\text{O}_3\text{N}_2$
$(\text{C}_4\text{H}_9)_2\text{N}$	75,1	216—217/1	$\text{C}_{23}\text{H}_{40}\text{O}_3\text{N}_2$
	93,1	210—212/1	$\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{O}_3\text{N}_2$
	89,0	218—220/1	$\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{O}_4\text{N}_2$
	84,5	208—209/1	$\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{O}_3\text{N}_2$

Таблица 2

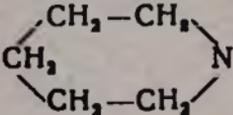
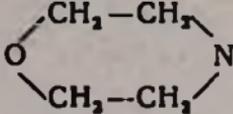
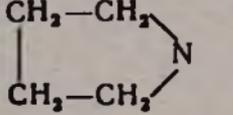


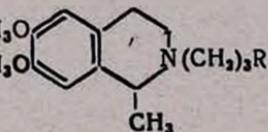
Найдено, %			Вычислено, %			Т. пл. гидрохлоридов, °С	R _f
С	Н	Н	С	Н	Н		
65,47	8,37	9,90	65,27	8,90	9,51	145—146	0,73
66,74	9,20	9,03	66,20	9,15	9,08	158—159	0,49
66,30	8,69	9,13	66,20	9,15	9,08	171—172	0,75
67,39	9,32	8,44	67,82	9,58	8,32	133—135	0,57
67,50	9,30	8,66	67,04	9,37	8,68	151—152	0,68
69,48	9,40	7,55	69,19	9,95	7,68	164—165	0,55
67,45	9,10	8,68	67,82	9,58	8,32	182—183	0,58
70,21	9,68	7,10	70,36	10,27	7,13	170—171	0,62
68,40	9,41	8,34	68,93	9,25	8,03	134—135	0,64
65,07	8,49	7,43	65,11	8,62	7,99	122—123	0,66
68,72	9,04	8,47	68,23	9,04	8,37	113—114	0,58

Производные изохинолина

671

CH
CH

R	Выход, %	Т. кип., °C/мм	Молекулярная формула
CH ₃ NH	73,2	143—145/1	C ₁₆ H ₂₆ N ₂ O ₂
(CH ₃) ₂ N	78,4	160—161/1	C ₁₇ H ₂₈ N ₂ O ₂
C ₂ H ₅ NH	81,6	129—130/0,9	C ₁₇ H ₂₈ N ₂ O ₂
(C ₂ H ₅) ₂ N	70,8	180—181/1	C ₁₉ H ₃₂ N ₂ O ₂
C ₃ H ₇ NH	71,4	143—145/1	C ₁₈ H ₃₀ N ₂ O ₂
(C ₃ H ₇) ₂ N	82,9	128—131/0,8	C ₂₁ H ₃₈ N ₂ O ₂
C ₄ H ₉ NH	86,4	155—157/1	C ₁₉ H ₃₂ N ₂ O ₂
(C ₄ H ₉) ₂ N	80,6	175—178/1	C ₂₃ H ₄₀ N ₂ O ₂
	73,4	171—173/1	C ₂₀ H ₃₂ N ₂ O ₂
	71,2	145—147/1	C ₁₉ H ₃₀ N ₂ O ₃
	76,3	151—153/1	C ₁₉ H ₃₀ N ₂ O ₂



d_4^{20}	n_D^{20}	Найдено, %			Вычислено, %			Т. пл., гидрохлоридов, °С	R_f
		С	Н	Н	С	Н	Н		
1,0445	1,5311	69,51	9,36	10,32	69,02	9,41	10,06	123—124	0,66
1,0295	1,1572	68,96	9,44	9,30	69,82	9,65	9,58	131—132	0,69
1,0386	1,5308	69,05	9,21	9,44	69,82	9,65	9,58	122—123	0,68
1,0281	1,5292	70,54	9,11	8,92	71,20	10,04	8,74	82—83	0,69
1,0295	1,5291	71,04	9,41	9,32	70,54	9,86	9,14	100—101	0,71
1,0216	1,5285	71,84	10,11	8,26	72,36	10,41	8,03	90—91	0,60
1,0266	1,5242	71,36	10,18	8,71	71,20	10,04	8,74	97—98	0,73
0,9792	1,5088	74,04	10,53	7,38	73,35	10,70	7,43	135—136	0,62
1,0375	1,5288	72,41	9,64	8,22	72,24	9,70	8,42	116—117	0,74
1,0633	1,5230	68,11	9,14	8,32	68,23	9,04	8,37	102—103	0,72
1,0354	1,5298	71,32	9,45	8,71	71,65	9,49	8,79	105—106	0,77

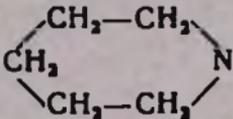
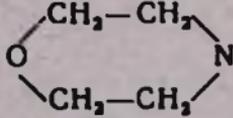
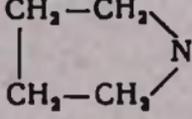
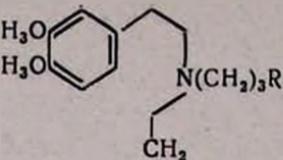
R	Выход, %	Т. кип., °C/мм	Молекулярная формула
CH ₃ NH	73,2	110—112/0,8	C ₁₆ H ₂₈ N ₂ O ₂
(CH ₃) ₂ N	71,4	120—121/0,8	C ₁₇ H ₃₀ N ₂ O ₂
C ₂ H ₅ NH	74,5	130—132/0,8	C ₁₇ H ₃₀ N ₂ O ₂
(C ₂ H ₅) ₂ N	68,7	148—150/0,8	C ₁₉ H ₃₄ N ₂ O ₂
C ₃ H ₇ NH	75,3	155—157/0,7	C ₁₈ H ₃₂ N ₂ O ₂
(C ₃ H ₇) ₂ N	82,4	167—168/0,8	C ₂₁ H ₃₈ N ₂ O ₂
C ₄ H ₉ NH	85,5	164—165/0,8	C ₁₉ H ₃₃ N ₂ O ₂
(C ₄ H ₉) ₂ N	70,6	172—173/0,8	C ₂₃ H ₄₂ N ₂ O ₂
	82,3	160—161/0,8	C ₂₀ H ₃₄ N ₂ O ₂
	79,8	178—180/0,8	C ₁₈ H ₃₂ N ₂ O ₃
	72,6	159—161/0,8	C ₁₈ H ₃₂ N ₂ O ₂

Таблица 4



d_4^{20}	n_D^{20}	Найдено, %			Вычислено, %			Т. пл. гидрохлоридов, °С	R_f
		С	Н	Н	С	Н	Н		
0,9929	1,5098	65,53	10,07	9,99	65,27	9,90	9,99	139—140	0,83
0,9754	1,5004	69,84	10,87	9,60	69,34	10,27	9,51	155—156	0,45
0,9724	1,4978	68,54	10,33	9,26	69,34	10,27	9,51	136—137	0,80
0,9608	1,5001	70,51	10,81	9,34	70,76	10,62	9,92	145—146	0,53
0,9790	1,5050	69,90	10,20	9,27	70,08	10,45	9,08	131—132	0,75
0,9550	1,4982	70,96	10,68	7,84	71,95	10,92	7,99	169—170	0,45
0,9704	1,5023	71,34	10,44	8,55	71,76	10,62	8,68	175—176	0,85
0,9567	1,4928	72,56	11,38	7,47	72,96	11,18	7,39	182—183	0,50
0,9920	1,5080	71,55	10,12	8,21	71,81	10,24	8,37	173—174	0,51
1,0426	1,5158	67,30	9,78	8,57	67,82	9,58	8,32	177—178	0,61
0,9908	1,5052	71,44	10,21	8,61	71,20	10,06	8,74	168—170	0,61

Пропановые изохинолина

673

ԻԶՈՔԻՆՈՒՆԻ ԱՄԱՆՑՑԱԼՆԵՐ

IX. N-ՏԵՂԱԿԱՎԱԾ 1-ՄԵԹԻԼ-6,7-ԴԻՄԵԹՕՔՍԻ-1,2,3,4-ՏԵՏՐԱՀԻԴՐՈՒԶՈՔԻՆՈՒՆՆԵՐ
ԵՎ ՆՐԱՆՑ ԶՕՂԱԿԱՎՈՐՎԱԾ ՀԱՄԱՆՄԱՆՆԵՐԸ

Լ. Շ. ՊԻՐՋԱՆՈՎ, Ա. Ա. ԱՂԵԿՅԱՆ, Լ. Ս. ՊԱՊԱՅԱՆ և Է. Ա. ՄԱՐԳԱՐՅԱՆ

Կենսաբանական հատկությունները ուսումնասիրելու նպատակով թորպրոպինաթթվի թորանհիդրիդի հետ N-էթիլ հոմովերատրիլամինի և սալսոլինի փոխազդմամբ ստացված են թորամիդներ: Առոմատիկ և ալիֆատիկ շարքի ամինների հետ նրանց փոխազդմամբ ստացվել են ամինամիդներ, որոնք լիթիումի ալյումահիդրիդի միջոցով վերականգնված են մինչև համապատասխան դիամիններ:

I—IV միացությունների հիդրոթորիդների կենսաբանական հակտությունների ուսումնասիրությունը ցույց տվեց, որ II և IV միացությունների մոտ ավելի ուժեղ է արտահայտված հիպոթենզիվ հատկությունը, բան շօղակավորված I և III համանմանների մոտ:

ISOQUINOLINE DERIVATIVES

IX. N-SUBSTITUTED 1-METHYL-6,7-DIMETHOXY-1,2,3,4-TETRAHYDRO-ISOQUINOLINES AND THEIR CYCLIC ANALOGUES

L. Sh. PIRJANOV, A. A. AGHEKIAN, L. S. PAPAYAN and E. A. MARKARIAN

By the interaction β -chloropropionyl chloride with N-ethylhomoveratrylamine and salsolidine a series of amides have been prepared. The corresponding aminoamides have been also obtained by the chlorine replacement by alkylamines. The studies of biological properties of the products have shown that they have hypotensive properties.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Ջ. Ա. Մարկարյան, Լ. Ս. Պիրճյան, Ա. Ա. Ագեկյան, Արմ. քիմ. թ. 24, 955 (1971).
2. Ա. Լ. Միճոյան, Լ. Ս. Պիրճյան, Մ. Թ. Բխյան, Արմ. քիմ. թ. 24, 955 (1971).
3. Ա. Լ. Միճոյան, Լ. Ս. Պիրճյան, Արմ. քիմ. թ. 25, 794 (1972).