

ПРОИЗВОДНЫЕ ИЗОХИНОЛИНА

А. С. АВЕТИСЯН и Э. А. МАРКАРЯН

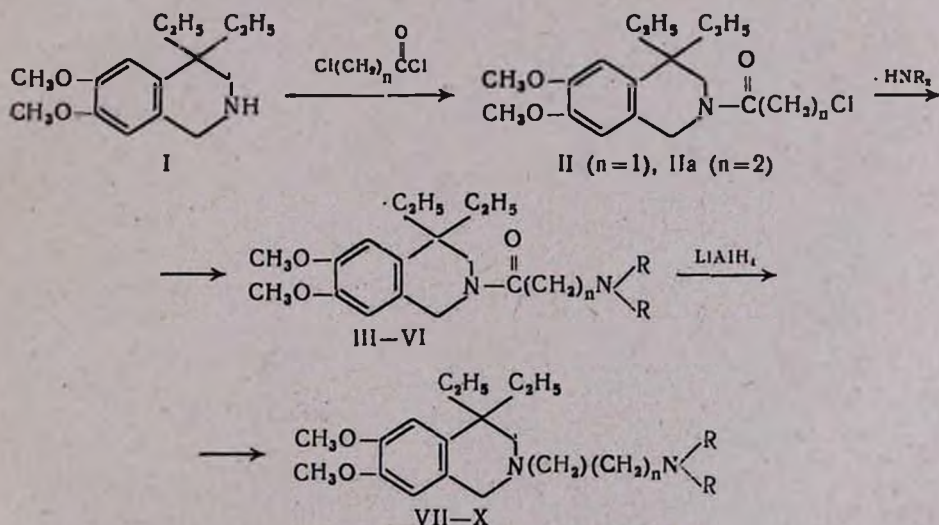
АН Армянской ССР, Ереван

Поступило 30 VI 1979

Табл. 1, библи. ссылок 6.

В предыдущем сообщении было показано, что 2,4,6,7-замещенные 1,2,3,4-тетрагидроизохинолины с арилалкильными заместителями во втором положении обладают умеренно выраженной симпатолитической активностью [1]. С этой точки зрения было интересно проследить, как изменится активность этих соединений, если вместо арилалкильных заместителей ввести диалкиламиноалкильные по аналогии с [2—4].

Синтез был осуществлен по схеме



813

Конденсация 6,7-диметокси-4,4-диэтил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина (I) с хлорангидридами хлоруксусной и β -хлорпропионовой кислот привела к соответствующим амидохлоридам II, IIa [2, 5]. Показано, что для хлорангидрида хлоруксусной кислоты выход II независимо от температуры условий реакции около 90%. В случае же хлорангидрида β -хлорпропионовой кислоты в интервале 0—28° выход амидохлорида IIa составлял 45,2—48,1%; нагревание реакционной смеси привело к повышению выхода целевого продукта до 81,9—82,2%. Взаимодействием амидохлоридов II, IIa при нагревании с диметил(или диэтил)аминами получены соответствующие аминокамиды III—VI (табл.), охарактеризованные в виде тартратов, т. е. гидрохлориды, цитраты, малеаты, а также оксалаты III—VI в кристаллическом виде выделить не удалось. Дальнейшее восстановление III—VI АГЛ привело к диаминам VII—X (табл.), охарактеризованным в виде дигидрохлоридов. Антиаритмическое действие соединений III—X было проверено в лаборатории коронарного кровообращения Василяном по методике [6], одновременно было проверено гипотензивное действие. Показано, что они не обладают противоритмическим, а также гипотензивным действием, за исключением IX ($n=2$, $R=CH_3$), который обладал слабо выраженным гипотензивным свойством (10 мм рт. ст. в течение 5—6 мин). Адренолитическое и психофармакологическое свойства соединений III—X не представляют интереса.

Экспериментальная часть

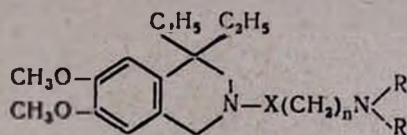
ИК спектры сняты в вазелиновом масле на приборе UR-20. ТСХ проведена на незакрепленном слое окиси алюминия I степени активности, подвижная фаза: бензол—ацетон (1 : 1). БХ проведена на бумаге марки «С», подвижная фаза: бутанол—уксусная кислота—вода (10 : 3 : 1). Проявитель—пары йода.

6,7-Диметокси-4,4-диэтил-2-хлорацетил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин (II). К 2,24 г (0,02 моля) хлорангидрида хлоруксусной кислоты в 150 мл бензола при перемешивании прикапывают смесь 4,58 г (0,02 моля) 6,7-диметокси-4,4-диэтил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина (I) и 1,58 г (0,02 моля) пиридина в 50 мл бензола. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре 6 час. Отфильтровывают, фильтрат промывают 10% раствором соляной кислоты (2×30 мл), затем водным раствором карбоната калия (2×30 мл) и сушат над сульфатом магния. Растворитель отгоняют. Остаток переосаждают из смеси бензол-эфир. Получают 5,80 г (89,2%) коричневого маслообразного продукта. Найдено %: С 62,71; Н 7,51; N 4,31; Cl 10,92. $C_{17}H_{24}NO_3Cl$. Вычислено %: С 62,66; Н 7,42; N 4,29; Cl 10,88. ИК спектр, cm^{-1} : 1590, 1525 ($C=O$ аром.), 1645 ($C=O$). R_f 0,72.

6,7-Диметокси-4,4-диэтил-2-хлорпропионил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин (IIa). К 2,52 г (0,02 моля) хлорангидрида β -хлорпропионовой кислоты в 150 мл бензола при перемешивании прикапывают смесь 4,58 г

(0,02 моля) 6,7-диметокси-4,4-диэтил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина и 1,58 г (0,02 моля) пиридина в 25 мл бензола. Реакционную смесь нагревают при кипении 6—8 час. Обработка аналогична II. Получают 5,58 г (82,05%) коричневого маслообразного продукта. Найдено %: С 63,81; Н 7,82; N 4,08; Cl 10,79. $C_{18}H_{26}NO_3Cl$. Вычислено %: С 63,61; Н 7,71; N 4,12; Cl 10,43. ИК спектр, cm^{-1} : 1590, 1525 ($C=C$ аром.), 1640 ($C=O$), R_f 0,68.

Таблица



Тартраты аминоксидов III—VI и гидрохлориды диаминов VII—X

Соедине- ние	X	n	R	Выход, %	Т. пл., °C	N, %		Cl, %		
						найде- но	вычис- лено	найде- но	вычис- лено	
III	C=O	1	CH ₃	72	79—80	5,61	5,78	—	—	0,48 ^a
IV	.	1	C ₂ H ₅	73	70—71	5,45	5,47	—	—	0,78 ^a
V	.	2	CH ₃	70	63—64	5,70	5,62	—	—	0,73 ^a
VI	.	2	C ₂ H ₅	72	57—58	5,63	5,32	—	—	0,53 ^a
VII	CH ₃	1	CH ₃	78	189—190	7,26 ^d	7,12	18,09	18,02	0,52
VIII	.	1	C ₂ H ₅	76	190—191	6,28	6,64	16,39	16,82	0,61
IX	.	2	CH ₃	77	215—216	6,87	6,87	17,12	17,40	0,53
X	.	2	C ₂ H ₅	77	179—180	6,77	6,43	15,94	16,21	0,59

а. ТСХ основания, бензол—ацетон (1:3).

б. Элементный анализ. Вычислено %: С 67,68; Н 8,79; $C_{23}H_{38}N_2O_2 \cdot 2HCl$.

Найдено %: С 60,71; Н 8,92.

Тартраты 2-*N,N*-диалкиламиноацил-6,7-диметокси-4,4-диэтил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина (III—VI, табл.). Смесь 0,02 моля II (или IIa) и 0,04 моля диметил(или диэтил)амина в 200 мл толуола в присутствии 20 мг йодистого калия в запаянной ампуле нагревают 10 час. при 110—120°. Растворитель отгоняют. К остатку добавляют 30 мл эфира, отфильтровывают. К фильтрату по каплям добавляют ацетоновый раствор винной кислоты до слабо-кислой реакции по лакмусу, полученный тартрат пересаждают из смеси ацетон-эфир. ИК спектр, cm^{-1} : 1525, 1590 ($C=C$ аром.), 1640 ($C=O$).

Дигидрохлориды 2-*N,N*-диалкиламиноалкил-6,7-диметокси-4,4-диэтил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина (VII—X, табл.). Раствор 0,01 моля аминоксида III—VI в 30 мл абс. эфира прибавляют по каплям при интенсивном перемешивании к раствору 1,17 г (0,03 моля) АГЛ в 50 мл абс. эфира. Реакционную смесь кипятят 12 час., затем прикапывают 5 мл 10% раствора гидроксида натрия, охлаждают ледяной водой, фильтруют и фильтрат высушивают над сернокислым натрием. Растворитель отго-

няют, остаток растворяют в 50 мл абс. эфира и действием эфирного раствора хлористого водорода получают гидрохлорид, который перекристаллизовывают из смеси спирт-эфир (4:1). ИК спектр, см^{-1} : 1590, 1525 ($\text{C}=\text{C}$ аром.).

ԻՋՈՔԻՆՈՒՆԻ ԱՄԱՆՅՅԱԼՆԵՐ

XVII. ՈՐՈՇ 2-(N,N-ԴԻԱԿԻԼԱՄԻՆՈԱԿԻԼ)-6,7-ԴԻՄԵԹՔՍԻ-4,4-ԴԻԷԹԻԼ-1,2,3,4-ՏԵՏՐԱԶԻԴՈՒԶՈՔԻՆՈՒՆՆԵՐ

Ա. Ս. ԱՎԵՏԻՍՅԱՆ Լ Է. Ա. ՄԱՐԴԱՐՅԱՆ

6, 7-Դիմեթօքսի-4, 4-դիէթիլ-1, 2, 3, 4-տետրահիդրոիզոքինոլինի կոնդենսմամբ քլորթացախաթթվի և β -քլորպրոպիոնաթթվի քլորանհիդրիդների հետ ստացված են ամիդոքլորիդներ: Վերջիններս դիմեթիլ- և դիէթիլամինների հետ փոխարկված են համապատասխան ամինոամիդների, որոնք հետագայում լիթիումալյումինիումհիդրիդի օգնությամբ վերականգնված են համապատասխան դիամինների:

Ուսումնասիրված են ստացված միացությունների հակաարիթմիկ հատկությունները:

ISOQUINOLINE DERIVATIVES

XVII. SOME 2-(N,N-DIALKYLAMINOALKYL)-6,7-DIMETHOXY-4,4-DIETHYL-1,2,3,4-TETRAHYDROISOQUINOLINES

A. S. AVETISSIAN and E. A. MARKARIAN

Condensation of 6,7-dimethoxy-4,4-diethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline with chloroacetic and β -chloropropionic acid chlorides has produced the corresponding amidochlorides. The latter, by interaction with dimethyl and diethylamines, were converted into the aminoamides which were subsequently reduced with lithium aluminum hydride to the corresponding diamines.

The antitarrhythmic activity of the obtained compounds has been studied.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. А. С. Аветисян, О. М. Авакян, А. В. Погосян, Э. А. Маркарян, Арм. хим. ж., 32, 304 (1979).
2. Л. Ш. Пирджанов, А. А. Азекян, Л. С. Папаян, Э. А. Миркарян, Арм. хим. ж., 31, 667 (1973).
3. В. М. Тихо ненко, Фармакол и токсикол., 25, 6, 698 (1962).
4. G. A. Stone, J. Pharmacol. Exp. Ther., 117, 169 (1956).
5. Zenichi Horii, Toshio Watanabe, Yukuugaku Zasshi, 81, 636 (1961); C. A. 55, 23560 (1961).
6. Г. Берн, Функции химических передатчиков вегетативной нервной системы, ИЛ, М., 1961, стр. 45.