

ЛИТЕРАТУРА

1. J. Pellon, K. J. Volan, Chem. and Ind., 1963, 1358.
2. T. R. Majo, F. M. Lewis, J. Am. Chem. Soc., 66, 1594 (1944).
3. M. Fineman, S. D. Ross, J. Polymer. Sci., 5, 259 (1950).
4. Лабораторные работы по химии и технологии полимерных материалов, под ред. М. Кухарского, Я. Линдемана, Я. Мальчевского, Т. Рабек, Изд. «Химия», М., 1965, стр. 350.

Армянский химический журнал, 1982, том 35, № 1, стр. 50—54

УДК 547.833.3

ПРОИЗВОДНЫЕ ИЗОХИНОЛИНА

XXI. СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ НЕКОТОРЫХ 6,7-ДИМЕТОКСИ-4,4-ДИЭТИЛ-N-[(2-ГИДРОКСИ-3- АЛКИЛАМИНО)ПРОПИЛ]-1,2,3,4-ТЕТРАГИДРОИЗОХИНОЛИНОВ

А. С. АВETИСЯН и Э. А. МАРКАРЯН

Институт тонкой органической химии им. А. Л. Минджояна
АН Армянской ССР, Ереван

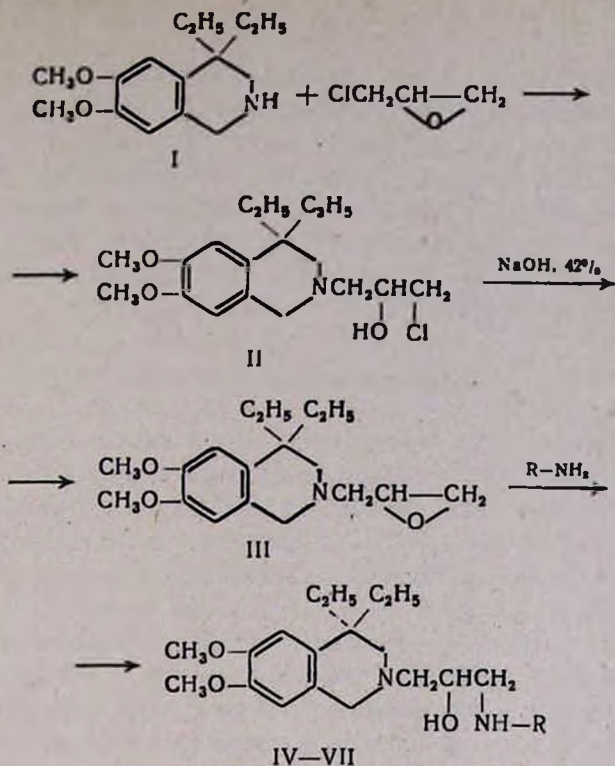
Поступило 24 III 1981

Взаимодействием 6,7-диметокси-4,4-диэтил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина (I) с эпихлоргидрином получен 6,7-диметокси-4,4-диэтил-2-(2,3-эпоксипропил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин (III), на основе которого синтезирован ряд аминоканолов IV—VII тетрагидроизохинолинового ряда.

Библ. ссылок 12.

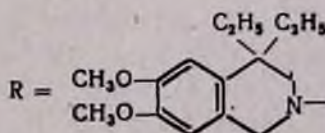
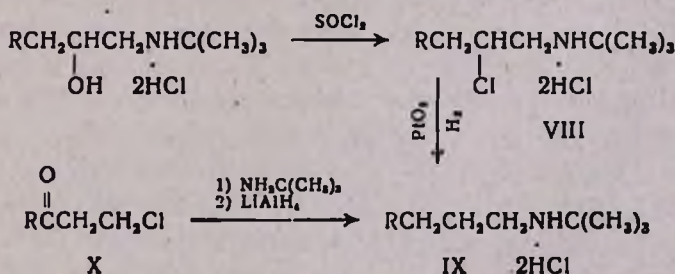
В последние годы в литературе появилось несколько сообщений о получении α -окисей изохинолинового ряда и синтезе на их основе аминоканолов, обладающих высокой биологической активностью [1—7].

В настоящей работе разработан способ получения 6,7-диметокси-4,4-диэтил-2-(2,3-эпоксипропил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина (III). Исходным соединением для синтеза служил 6,7-диметокси-4,4-диэтил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин (I), полученный нами ранее [8]. Последний взаимодействием с эпихлоргидрином в присутствии каталитических количеств воды был превращен в соответствующий хлоргидрин II. Получение окисного цикла на основе II проводилось в бензоле в присутствии водного раствора гидроокиси натрия. В результате с высоким выходом выделена α -окись III, образование которой доказано масс-спектрометрически. Взаимодействием сырого продукта III с алифатическими аминами синтезированы соответствующие аминоканолы IV—VII.



IV. R=CH₃; V. R=C₂H₅; VI. R=изо-C₃H₇; VII. R=мет-C₄H₉.

Из многочисленных литературных данных известно, что раскрытие α-оксидов алифатического ряда аминами в основном приводит к вторичным аминоканололам [9], хотя не исключено и аномальное протекание процесса, с получением первичных аминоканололов [10]. α-Оксиды гетероциклического ряда и, в первую очередь, изохинолиновых систем не исследованы. Структура аминоканололов IV—VII установлена на примере VII, переводением его дигидрохлорида в VIII с последующим восстановлением в диамин IX, который был также получен независимым путем взаимодействием амидохлорида X с *трет*-бутиламином и дальнейшим восстановлением промежуточного продукта в диамин IX.



Вышеприведенные данные позволяют утверждать, что раскрытие окисного цикла в присутствии алифатических аминов идет однозначно, согласно правилу Красуского [11].

Биологические испытания показали, что соединения IV—VII оказывают слабое блокирующее действие на симпатические нервы, не действуют на β -адренорецепторы и проявляют кратковременную α -адреномиметическую активность. Соединения IV—VII практически лишены антиаритмических свойств.

Экспериментальная часть

ИК спектры сняты на спектрометре UR-20 в вазелиновом масле. ТСХ проведена на силуфоле UV-254, подвижная фаза: бутанол—этилацетат—25% водный аммиак—вода (45 : 35 : 10 : 10). БХ проведена на бумаге марки «С», подвижная фаза: бутанол—уксусная кислота—вода (4 : 1 : 5). 6,7-Диметокси-4,4-диэтил-2-хлорпропионил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин (X) получен по [12].

6,7-Диметокси-4,4-диэтил-2-[(2-гидрокси-3-хлоро)пропил]-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин (II). К 7,47 г (0,03 моля) I с несколькими каплями воды добавляют при эффективном перемешивании в течение 10 мин 2,78 г (0,03 моля) эпихлоргидрина, поддерживая температуру реакционной смеси в пределах 30—35°. Перемешивают при этой же температуре 30 мин, затем нагревают 3 ч при 60—65° и 1 ч при 70—75° до полного загустения реакционной смеси. Охлаждают и промывают кристаллическую массу абс. эфиром (3×30 мл). Получают 6,52 г (63,6%) II. Т. пл. 92—94°. Найдено %: Cl 10,74. $C_{18}H_{28}NO_3Cl$. Вычислено %: Cl 10,37. ТСХ, R_f 0,58. ИК спектр, cm^{-1} : 1525, 1610 ($C=C$ аром.), 3580 (ОН-свободная), 3200—3400 (ОН-ассоциированная).

Дигидрохлориды 6,7-диметокси-4,4-диэтил-N-[(2-гидрокси-3-алкиламино)пропил]-1,2,3,4-тетрагидроизохинолинов (IV—VII). К смеси 3,42 г (0,01 моля) хлоргидрина II в 30 мл бензола добавляют по каплям в течение 20 мин 0,8 г 42% водного раствора гидроокиси натрия, поддерживая температуру 22—25°, перемешивают 1 ч и еще 2 ч при 40—42°. Охлаждают, бензольный раствор промывают водой (3×10 мл), затем растворитель отгоняют. Остаток растворяют в абс. эфире, фильтруют и фильтрат сушат над сухим едким кали. После отгонки эфира получают III в виде вязкого коричневого масла. Выход 3,03 г (99,2%). Масс-спектр: M^+ 305, m/e 277. Сырой продукт без дальнейшей очистки растворяют в 100 мл свежеперегнанного изопропилового спирта, добавляют 3-кратный избыток (29,7 ммоль) соответствующего амина с 2—3 каплями воды и затем нагревают в запаянной ампуле 1 ч при 45—55° и 4 ч на масляной бане при 110—120°. Ампулу вскрывают, растворитель отгоняют, остаток растворяют в абс. эфире, фильтруют и действием эфирного раствора хлористого водорода получают гидрохлорид, который промывают на фильтре абс. ацетоном, а затем перекристаллизовывают из абс. спирта. ИК спектр основания VI, cm^{-1} : 1520, 1618 ($C=C$ аром.), 3580 (ОН-свободная), 3300 ($-NH-$), 3100—3280 (ОН и $-NH$ -ассоциированные). IV. Выход 37,3%, т. пл. 210—211°, БХ, R_f 0,67. Най-

дено %: N 6,89; Cl 17,38. $C_{19}H_{32}N_2O_3 \cdot 2HCl$. Вычислено %: N 6,84; Cl 17,32. V. Выход 33,7%, т. пл. 197—198°, БХ, R_f 0,66. Найдено %: N 7,09; Cl 17,13. $C_{20}H_{34}N_2O_3 \cdot 2HCl$. Вычислено %: N 6,62; Cl 16,75. VI. Выход 44,4%, т. пл. 203—204°, БХ, R_f 0,66. Найдено %: C 69,35; H 10,05; N 7,36. $C_{21}H_{36}N_2O_3$. Вычислено %: C 69,19; H 9,96; N 7,69. VII. Выход 30,6%, т. пл. 160—162°, БХ, R_f 0,63. Найдено %: N 6,51; Cl 15,77. $C_{22}H_{38}N_2O_3 \cdot 2HCl$. Вычислено %: N 6,21; Cl 15,70.

Дигидрохлорид 6,7-диметокси-4,4-диэтил-N-[(2-хлоро-3-трет-бутиламино)пропил]-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина (VIII). Смесь 1,4 г (3,1 ммоль) дигидрохлорида VII, 2,2 г (18,6 ммоль) свежеперегнанного тионилхлорида нагревают на песочной бане в растворе хлороформа в течение 5—6 ч. Растворитель вместе с тионилхлоридом отгоняют в вакууме. Остаток очищают из абс. ацетона. Получают 370 мг (25,4%) дигидрохлорида VIII. Т. пл. 172—173°, БХ, R_f 0,58. Найдено %: Cl 22,84. $C_{22}H_{37}N_2O_2Cl$. Вычислено %: Cl 22,64.

Дигидрохлорид 6,7-диметокси-4,4-диэтил-N-[3-(N-трет-бутиламино)пропил]-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина (IX). а). В 100 мл плоскодонную колбу помещают 100 мг (0,2 ммоль) дигидрохлорида VIII, растворяют в 30 мл абс. этанола, добавляют 2 мл триэтиламина и 40 мг окиси платины. В реакционную смесь при эффективном перемешивании пропускают водород до насыщения. Катализатор отфильтровывают, растворитель отгоняют, остаток обрабатывают водным раствором гидроокиси натрия до сильнощелочной реакции по лакмусу. Водный слой экстрагируют бензолом, бензольные вытяжки промывают водой (3×10 мл) и сушат над сульфатом магния. Растворитель отгоняют, остаток растворяют в абс. эфире, фильтруют и действием эфирного раствора хлористого водорода получают гидрохлорид, который перекристаллизовывают из смеси спирт-эфир (3:1). Получают 50 мг (53,7%) IX, т. пл. 196—198°. БХ, R_f 0,81. Найдено %: N 6,52; Cl 16,60. $C_{22}H_{38}N_2O_2 \cdot 2HCl$. Вычислено %: N 6,43; Cl 16,31.

б). Смесь 3,39 г (0,01 моля) X и 1,46 г (0,02 моля) трет-бутиламина в 100 мл бензола в присутствии 20 мг йодистого калия в запаянной ампуле нагревают 10 ч на водяной бане. Растворитель отгоняют, к остатку добавляют 30 мл абс. эфира, отфильтровывают и фильтрат по каплям добавляют при интенсивном перемешивании к раствору 1,17 г (0,03 моля) АГЛ в 50 мл абс. эфира. Реакционную смесь кипятят 12 ч, прикапывают при охлаждении ледяной водой 5 мл 10% раствора гидроокиси натрия, фильтруют и фильтрат высушивают над сернистым натрием. Растворитель отгоняют, остаток растворяют в 50 мл абс. эфира и действием эфирного раствора хлористого водорода получают гидрохлорид, который перекристаллизовывают из смеси спирт-эфир (3:1). Получают 3,24 г (74,5%) IX, т. пл. 196—198°. Не дает депрессии т. пл. в смеси с полученным по (а). БХ, R_f 0,81. Найдено %: N 6,52; Cl 16,40. $C_{22}H_{38}N_2O_2 \cdot 2HCl$. Вычислено %: N 6,43; Cl 16,31.

ԻԶՈՔԻՆՈԼԻՆԻ ԱԾԱՆՑՑԱԼՆԵՐ

XXI. ՄԻ ՔԱՆԻ 6,7-ԴԻՄԵԹՕԲՄԻ-4,4-ԴԻԵԹԻԼ-Ն-(2-ՀԻԴՐՕՔՍԻ-3-ԱԼԿԻԼԱՄԻՆՈ)
ՊՐՈՊԻԼ-1,2,3,4-ՏԵՏՐԱԷԴԻՐՈԻԶՈՔԻՆՈԼԻՆՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶԸ ԵՎ ԿԵՆՍԱՐԱՆԱԿԱՆ
ԱԿՏԻՎՈՒԹՅՈՒՆԸ

Ա. Ս. ԱՎԵՏԻՍՅԱՆ և Է. Ա. ՄԱՐԿԱՐՅԱՆ

6,7-Դիմեթօքսի-4,4-դիէթիլ-1,2,3,4-տետրահիդրոիզոքինոլինի (I) և էպի-քլորհիդրինի փոխազդեցությունից ստացված է 6,7-դիմեթօքսի-4,4-դիէթիլ-2-(2,3-էպօքսիպրոպիլ)-1,2,3,4-տետրահիդրոիզոքինոլին (III): Հիմնվելով վերջինիս վրա սինթեզված են տետրահիդրոիզոքինոլինի շարքի ամինոալկանոլներ: Ուսումնասիրված է ստացված միացութայինների ադրենոլիտիկ, ադրենոմիմետիկ և հակաադիթիկ ակտիվությունները:

ISOQUINOLINE DERIVATIVES

XXI. SYSTHESIS AND BIOLOGICAL ACTIVITY OF CERTAIN
6,7-DIMETHOXY-4,4-DIETHYL-N-(2-HYDROXY-3-ALKYLAMINO)-
PROPYL-1,2,3,4-TETRAHYDROISOQUINOLINES

A. S. AVETISSIAN and E. A. MARKARIAN

Interaction of 6,7-dimethoxy-4,4-diethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline with epichlorohydrin led to the formation of 6,7-dimethoxy-4,4-diethyl-2-(2,3-epoxypropyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline. Making use of the latter compound, a number of amino alkanols of the tetrahydroisoquinoline series have been synthesized.

The adrenolytic, sympatholytic and antiarrhythmic properties of the obtained products have been studied.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Яп. пат. № 7995580 (1979); [С. А. 92, 41781y (1980)].
2. Яп. пат. № 7995579 (1979); [С. А. 92, 41782z (1980)].
3. Швейц. пат. № 601246 (1978); [С. А., 90, 6259i (1979)].
4. Пат. ФРГ № 2620179 (1977); [С. А. 87, 102190a (1977)].
5. Пат. ФРГ № 2635276 (1977); [С. А. 87, 5827f (1977)].
6. Голл. пат. № 7513301 (1976); [С. А. 88, 89633e (1977)].
7. Яп. пат. № 7451271 (1974); [С. А. 81, 120495j (1974)].
8. А. С. Аветисян, О. М. Авакян, А. В. Погосян, Э. А. Маркарян, Арм. хим. ж., 32, 306 (1979).
9. Г. Беккер, Введение в электронную теорию органических реакций, Изд. «Мир», М., 1977, стр. 191.
10. Т. И. Темникова, Курс теоретических основ органической химии, Изд. «Химия», Ленинградское отделение, 1968, стр. 514.
11. К. А. Красуский, ЖРХО, 39, 460, 1469 (1977).
12. А. С. Аветисян, Э. А. Маркарян, Арм. хим. ж., 32, 813 (1979).