

Экспериментальная часть

ПМР спектры сняты на приборе «Varian T—60», масс-спектры—на «МХ—1320» с прямым вводом образца. ТСХ проведена в системе бутанол-уксусная кислота-вода, 5:2:3. Проявление—парами йода.

2-Морфолиноэтиловый эфир 2,2:4,6-ди-0-изо-пропилиден-2-кето-L-гулоновой кислоты (III). Смесь 3,12 г (0,01 моля) калиевой соли диациетонкетогулоновой кислоты II и 1,8 г (0,012 моля) морфолиноэтилхлорида в 50 мл ДМФА нагревают 6 ч при 95—100°, затем отгоняют растворитель, остаток растворяют в эфире, промывают водой, сушат сернистым натрием, отгоняют эфир и перегоняют в вакууме (табл.). M^+ 387. ПМР спектр (CCl_4), δ , м. д.: 1,1—1,6 м (12H, $2C(CH_3)_2$); 2,3—2,8 м (6H, $CH_2-N-(CH_2)_2$); 3,5 м (4H, $-CH_2-O-CH_2-$); 3,9—4,4 м (6H, $2CH_2O-$; $2-CH-$); 4,7 с (1H, $-CH-$).

ЛИТЕРАТУРА

1. Маркарян Э. А., Хоренян Г. А., Аракелян Е. А., Алексанян Р. А.—Арм. хим. ж., 1975, т. 28, № 1, с. 49.
2. Аракелян Е. А., Аджибекян А. С., Минасян С. А., Маркарян Э. А., Калтрикян А. А., Власенко Э. В.—Арм. хим. ж., 1985, т. 38, № 11, с. 731.
3. Reichstein T. and Gnässner A.—Helv. Chim. Acta, 1934, v. 17, p. 311.
4. Каверина М. В.—Фармакология коронарного кровообращения, М., Медгиз, 1963, 283 с.

Химический журнал Армении, т. 49, № 1—3, стр. 134—137 (1996 г.)

УДК 537.633.3:547.233.2

СИНТЕЗ ДИГИДРОХЛОРИДА N-(3-АМИНО-2-ГИДРОКСИ)-ПРОПИЛ-6,7-ДИМЕТОКСИ-1-МЕТИЛ-4-СПИРОЦИКЛОПЕНТАН-1,2-3,4-ТЕТРАГИДРОИЗОХИНОЛИНА.

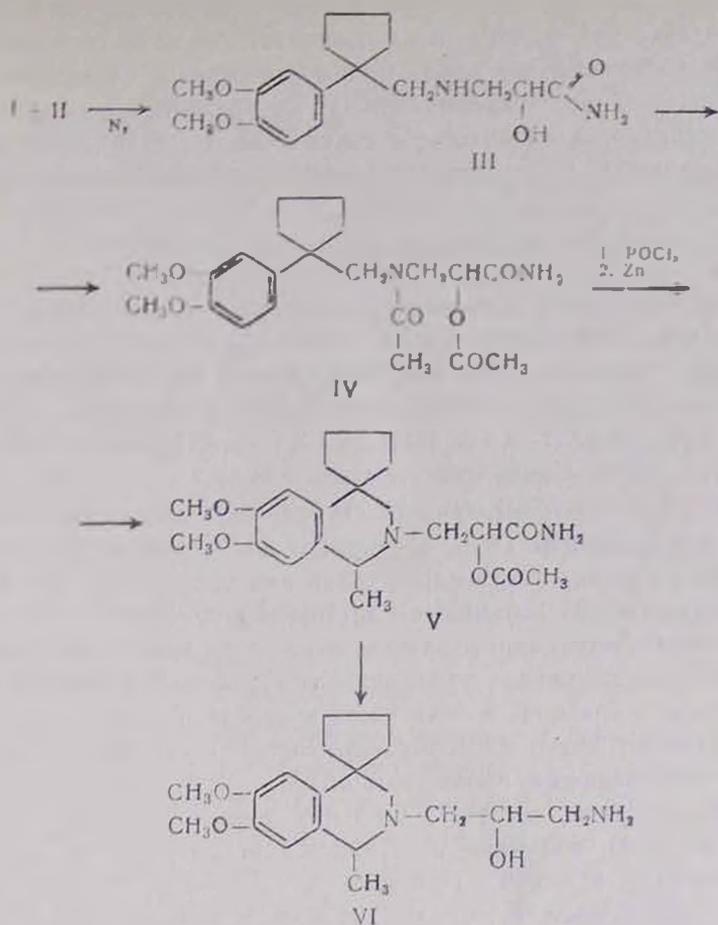
Л. П. СОЛОМИНА, Л. Ш. ПИРДЖАНОВ и Э. А. МАРКАРЯН

Институт тонкой органической химии им. А. Л. Миджояна НАН
Республики Армения, Ереван

Поступило 17 VIII 1994

Исходя из высокой биологической активности производных изохинолина [1] мы синтезировали соединение VI, сочетающее в молекуле изохинолиновое кольцо и аминопропанольный остаток, являющийся основным фрагментом веществ, действующих на адренергическую систему [2].

Синтез осуществлен по схеме:



Взаимодействием эквимольных количеств 1-1-(3,4-диметоксифенил)-циклопентан/метиламина (I) [3] и глицидамида (II) [4] в токе азота синтезирован амид 3-N-1-(3,4-диметоксифенил)циклопентилметил-амино-2-гидроксипропионовой кислоты (III). Установлено, что выход последнего увеличивается с продолжительностью проведения реакции. Ацелирование амидаминспирта III уксусным ангидридом приводит к диацетильному производному IV, в ИК спектре которого имеются полосы поглощения амидных и сложноэфирной групп. При нагревании соединения IV с хлорокисью фосфора в присутствии цинковой пыли [5] имеют место одновременно циклизация и восстановление до тетрагидроизохинолина V, в ИК спектре которого отсутствует полоса поглощения C=N связи и имеются полосы поглощений остальных функциональных групп. Дальнейшим восстановлением соединения V алюмогидридом лития синтезирован тетрагидроизохинолин VI с аминопропанольным заместителем во втором положении изохинолинового цикла.

Строение и чистота всех синтезированных соединений доказана совокупностью физико-химических методов исследования.

Изучены действенные соединения III и дигидрохлорида соединения VI на адренергические системы и их противосудорожная активность.* Исследования показали, что наблюдается повышение адренолитической активности от слабой у соединения III до умеренной у соединения VI. Противосудорожной активностью соединения не обладают. Дигидрохлорид соединения VI не проявляет β -адреноблокирующей активности.

Экспериментальная часть

ИК спектры сняты в вазелиновом масле на спектрометре «UR-20», ПМР спектры—на приборе «Varian—T-60» с использованием в качестве внутреннего стандарта ТМС, масс-спектры—на масс-спектрометре «МХ 1320». ТСХ проведена на силуфоле «UV-254» в системах: *n*-бутанол-уксусная кислота-вода, 4:1:3 (III), 4:1:5 (V, VI), бензол-метанол-ацетон, 3:1:0,5 (IV). Проявление—парами йода.

Амид 3-N-1-(3,4-диметоксифенил)циклопентилметил/амино-2-гидроксипропионовой кислоты (III). К раствору 4 г (0,046 моля) глицидамида II в 50 мл сухого тетрагидрофурана при температуре 35—40°, в токе азота прибавляют по каплям раствор 10,8 г (0,046 моля) амина I в 70 мл сухого тетрагидрофурана в течение 15 минут. Перемешивание продолжают, поддерживая указанную температуру, в течение 5 часов, затем оставляют на ночь в токе азота и перемешивают еще 8 часов. Растворитель отгоняют, маслообразный остаток промывают эфиром, растворяют в хлороформе, промывают водой, сушат хлористым кальцием. Хлороформ отгоняют, остаток 9,4 г перекристаллизовывают из смеси ацетон-эфир (1:2), получают 9 г (83%) кристаллического аминокотида III с т. пл. 61°. R_f 0,46. Найдено, %: С 62,71; Н 8,51; N 8,75; $C_{17}H_{26}N_2O_4$. Вычислено, %: С 63,33; Н 8,12; N 8,68. M^+ 322. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1590—1600 (СН=СН аром.), 1680 (С=О), 3200 (NH амина), 3300—3500 (NH₂, ОН ассоц.). ПМР спектр, δ , м. д.: 1,8—2,0 (8H, (СН₂)₄); 2,6—2,8 (4H, СН₂—N—СН₂); 3,7 и 3,8 (6H, 2СН₃O), 6,65 с (3H; С₆H₃).

Амид 3-N-ацетил-3-N-1-(3,4-диметоксифенил)циклопентилметил/амино-2-ацетоксипропионовой кислоты (IV). К раствору 9 г (0,027 моля) аминокотида III в 50 мл сухого бензола добавляют избыток (27 г) уксусного ангидрида, смесь кипятят (с обратным холодильником) 6 ч. Бензол и избыток уксусного ангидрида отгоняют в вакууме. Остаток растворяют в хлороформе, промывают водой до нейтральной реакции, высушивают хлористым кальцием. Растворитель отгоняют, маслообразный остаток кристаллизуется при добавлении смеси бензол-эфир (1:1). Перекристаллизовывают из смеси бензол-ацетон-эфир (2:1:1), получают 6 г (53,5%) амидоэфира IV: т. пл. 140—141°, R_f 0,43. Найдено, %: N 6,58. $C_{21}H_{30}N_2O_6$. Вычислено %: N 6,89. M^+ 406. ИК-спектр, ν ,

* Авторы благодарят сотрудников биологического отдела ИГОХ Ширняина Э. А. и Аюпян Н. Е. за проведение биологических исследований.

см⁻¹: 1530 (CH=CH аром.), 1620 (R₂N—C=O), 1660 (H₂N—C=O),
 1735 $\left(-O-C \begin{array}{l} \swarrow O \\ \searrow CH_3 \end{array} \right)$, 3300—3500 (NH₂ ассоц.).

Гидрохлорид N-(2-ацетокси-2-карбамоил)этил-6,7-диметокси-1-метил-4-спироциклопентан-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина (V). К 5 г (0,012 моля) амидоэфира IV в 50 мл сухого бензола, добавляют 3,3 г (0,021 моля) хлорокиси фосфора, кипятят 1 ч, затем смесь охлаждают до 0°, прибавляют 2 г цинковой пыли и нагревают до 60° (1—2 мин). Охлаждают, разлагают водой, экстрагируют этилацетатом, промывают трижды водой порциями по 50 мл, сушат над сульфатом натрия. Растворители отгоняют, маслообразный остаток растворяют в тетрагидрофуране и добавлением эфирного раствора хлористого водорода получают гидрохлорид V. Перекристаллизовывают из смеси этанол-эфир (1:3), получают 2 г (40%) гидрохлорида тетрагидроизохинолина V, т. пл. 120°. R_f 0,55. Найдено, %: С 59,45; Н 6,80; N 6,08; Cl⁻ 8,61, C₂₁H₃₁N₂O₅Cl. Вычислено, %: С 59,07; Н 7,08; N 6,56; Cl⁻ 8,34. ИК спектр, ν, см⁻¹:

1600 (CH=CH аром.); 1630 (NH₂—C=O), 1740 $\left(O-C \begin{array}{l} \swarrow O \\ \searrow CH_3 \end{array} \right)$, 2600—
 2750 $\left(-N \begin{array}{l} \swarrow \\ \searrow \end{array} \right)$ 3300—3500 (NH₂ ассоц.),

Дигидрохлорид N-(3-амино-2-гидрокси)пропил-6,7-диметокси-1-метил-4-спироциклопентан-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина (VI). Раствор 1,8 г (0,0046 моля) амидоэфира тетрагидроизохинолина V в 50 мл тетрагидрофурана прибавляют по каплям к эфирному раствору 0,4 г (0,01 моля) алюмогидрида лития. Смесь нагревают в течение 12 ч, разлагают водой, осадок отфильтровывают, эфирный раствор сушат над сульфатом натрия. Растворитель отгоняют, маслообразный остаток растворяют в тетрагидрофуране и добавлением эфирного раствора хлористого водорода получают дигидрохлорид VI. Перекристаллизовывают из смеси этанол-эфир (1:2), получают 1,2 г (60%) дигидрохлорида тетрагидроизохинолина VI, т. пл. 140°, R_f 0,44. Найдено, %: С 56,05; Н 8,10; N 6,46; Cl⁻ 17,10. C₁₉H₃₂N₂O₃Cl₂. Вычислено, %: С 56,01; Н 7,91; N 6,87; Cl⁻ 17,40. M⁺ 334. ИК спектр, ν, см⁻¹: 1600 (CH=CH аром.), 2600—2720 $\left(-N \begin{array}{l} \swarrow \\ \searrow \end{array} \right)$, 3300—3500 (NH₂, OH ассоц.). ПМР спектр, δ, м. д.: 1,3 (3H, CH₃), 1,65—1,9 8H, (CH₂)₄, 2,4—2,8 6H, CH₂—N—CH₂, CH₂NH₂), 3,65 с и 3,7 с (6H, 2CH₃O), 6,5 с и 6,7 с (2H, C₆H₂).

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. А. П. Орехов.—Химия алкалоидов растений СССР. М., Наука. 1965.
2. О. М. Авакян.—Вещества, действующие на симпат-адреналовую систему. Ереван, Изд. АН Арм. ССР. 1980.
3. А. Л. Миджоян, Э. А. Маркарян, Ж. С. Арустамян, Э. С. Маришян.—ХГС, 1971, № 5, с. 637.
4. Clarke F. H., Hill R. T.—J. Med. Chem., 1978, v. 21, № 8, p. 785.
5. Atta-ur-Rahman, Nighat Waheed—Tetrah., 1977, Nb 47, p. 4101.