

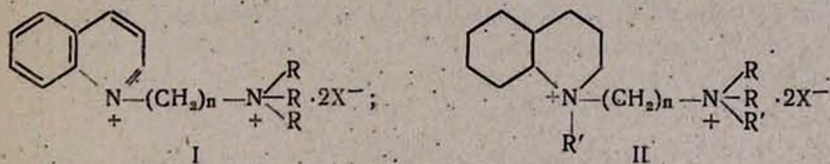
А. Л. Миджоян, А. С. Азарян и А. А. Ароян

## Исследования в области производных хинолина

Сообщение III. Синтез некоторых симметричных и несимметричных полиметиленаминов

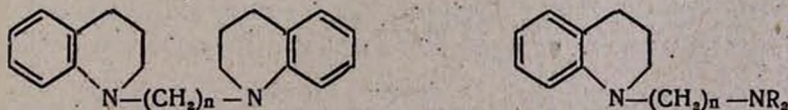
С целью получения новых, более активных гипотензивных средств в последние годы были проведены многочисленные работы по синтезу симметричных и несимметричных бисчетвертичных аммониевых соединений, содержащих различные простые и конденсированные гетероциклические системы [1].

В 1955 г. Грейем и сотрудниками [2] синтезирован ряд соединений, которые в качестве большой катионной части содержат кольца изохинолина, тетрагидроизохинолина, декагидроизохинолина, бензо-[f]-хинолина, 2,3-дигидро-1-бензо-[d,e]-изохинолина, а также хинолина (I) и декагидрохинолина (II):



Испытание фармакологических свойств синтезированных соединений показало, что самыми интересными представителями этих рядов являются тетрагидропроизводные (тетрагидроизохинолин, бензотетрагидроизохинолин), которые по сравнению с невозстановленными производными более активны [3].

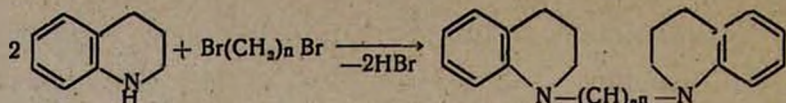
Однако 1,2,3,4-тетрагидрохинолин, входящий в состав различных физиологически активных соединений [4], почти не использован для синтеза полиметиленабисчетвертичных аммониевых соединений. В литературе из несимметричных производных этого ряда описан только 1-(2-диметиламиноэтил)-1,2,3,4-тетрагидрохинолин [5] и 1-(3-диэтиламинопропил)-1,2,3,4-тетрагидрохинолин [6], а из симметричных— $\alpha,\omega$ -бис-(1,2,3,4-тетрагидрохинолил-1)-этан [7] и  $\alpha,\omega$ -бис-(1,2,3,4-тетрагидрохинолил-1)-пентан [8]. Но эти соединения не изучены в отношении гипотензивной активности. Поэтому мы нашли целесообразным синтезировать ряд диаминов с общими формулами:



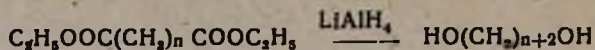
$n=2-10$ ;  $R=CH_3, C_2H_5$

Это дало бы возможность проследить за изменениями гипотензивной активности с увеличением полиметиленовой цепи.

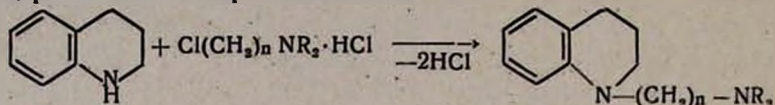
Синтез  $\alpha, \omega$ -бис-(1,2,3,4-тетрагидрохинолил-1)-алканов нами осуществлен взаимодействием тетрагидрохинолина [9] с дибромалканами в среде абсолютного бензола:



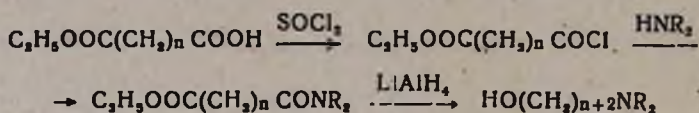
$\alpha, \omega$ -Дибромалканы получены взаимодействием бромистого водорода с алкандиолами [10], синтезированными в свою очередь восстановлением диэтиловых эфиров дикарбоновых кислот алюмогидридом лития [11]:



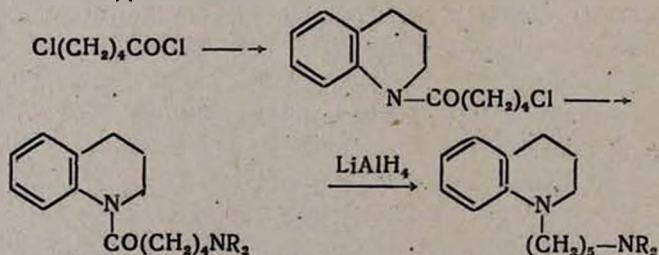
Синтез 1-( $\omega$ -диалкиламиноалкил)-1,2,3,4-тетрагидрохинолинов осуществлен конденсацией хлоргидратов диалкиламиноалкилхлоридов с тетрагидрохинолином при 140–150°:



Для получения хлоргидратов диалкиламиноалкилхлоридов нами синтезированы  $\omega$ -диалкиламиноалканола по следующей схеме [12]:



Однако вышеуказанным способом нам не удалось получить 1-(4-диалкиламинобутил)- и 1-(5-диалкиламиноамил)-1,2,3,4-тетрагидрохинолины. Поэтому синтез их осуществлен восстановлением алюмогидридом лития 1-( $\omega$ -диалкиламиновалероил)-1,2,3,4-тетрагидрохинолина, полученного взаимодействием 1-( $\omega$ -хлорвалероил)-1,2,3,4-тетрагидрохинолина с диалкиламинами:



Полученные нами симметричные и несимметричные диамины ряда 1,2,3,4-тетрагидрохинолина представляют собой желтые флуоресцирующие густые жидкости, которые при хранении окрашиваются в красный цвет.

Данные элементарного анализа, выходы и некоторые физико-химические константы синтезированных  $\alpha, \omega$ -бис-(1,2,3,4-тетрагидрохино-



лил-1)-алканов и 1-( $\omega$ -диалкиламиноалкил)-1,2,3,4-тетрагидрохинолинов приведены в таблицах 1 и 2.

Для фармакологических исследований получены растворимые в воде соли: хлоргидраты, йодметилаты и йодэтилаты. Большинство из них гигроскопичны.

### Экспериментальная часть

*$\alpha,\omega$ -Алкандиолы* получены восстановлением диэтиловых эфиров дикарбоновых кислот алюмогидридом лития [11].

*$\alpha,\omega$ -Дибромалканы* получены взаимодействием  $\alpha,\omega$ -алкандиолов с бромистым водородом [10].

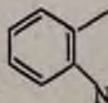
*$\alpha,\omega$ -Бис-(1,2,3,4-тетрагидрохинолил-1)-алканы.* Смесь 0,2 моля 1,2,3,4-тетрагидрохинолина, 0,05 моля  $\alpha,\omega$ -дибромалкана и 50 мл абсолютного бензола нагревают на водяной бане в течение 18 часов. После охлаждения содержимое колбы подкисляют 10%-ным раствором соляной кислоты до кислой реакции (конго). Бензольный слой отделяют от водного. Последний подщелачивают 20%-ным раствором едкого натра, экстрагируют бензолом. Бензольный экстракт высушивают над сернистым натрием, отгоняют бензол, а остаток перегоняют в вакууме (таблица 1).

*$\omega$ -Диалкиламиноалканола* получены по описанному в литературе способу [12].

*1-( $\omega$ -Диалкиламиноалкил)-1,2,3,4-тетрагидрохинолины.* В трехгорлую круглодонную колбу, снабженную механической мешалкой, обратным холодильником с хлоркальциевой трубкой и капельной воронкой, помещают 0,05 моля  $\omega$ -диалкиламиноалканола в 35 мл абсолютного бензола. При охлаждении колбы льдом и перемешивании прибавляют 0,065 моля хлористого тионила и 30 мл абсолютного бензола.

После нагревания смеси на водяной бане в течение 3—4 часов отгоняют бензол, остаток 2—3 раза промывают абсолютным эфиром и нагревают с 0,1 моля 1,2,3,4-тетрагидрохинолина на металлической бане при 140—150° в течение 14 часов. Содержимое колбы подщелачивают 10%-ным раствором едкого натра и экстрагируют эфиром. Эфирные экстракты высушивают над безводным сернистым натрием. После удаления эфира остаток перегоняют в вакууме (таблица 2).

*1-( $\omega$ -Хлорвалероил)-1,2,3,4-тетрагидрохиолин.* К смеси 26,6 г (0,2 моля) 1,2,3,4-тетрагидрохинолина и 50 мл абсолютного эфира при охлаждении приливают 15,5 г (0,1 моля) хлорангирида  $\omega$ -хлорвалериановой кислоты в 30 мл абсолютного эфира. Содержимое колбы нагревают на водяной бане в течение 3—4 часов. После охлаждения прибавляют 30 мл воды, и раствор подкисляют 10%-ной соляной кислотой до кислой реакции (конго). Эфирный слой отделяют от водного, водный экстрагируют эфиром, эфирные экстракты высушивают над безводным сернистым натрием. После отгонки эфира остаток пере-

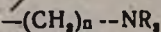


R	n	Выход в %	Т. кип. в °C/мм	d <sub>4</sub> <sup>20</sup>	n <sub>D</sub> <sup>20</sup>	MRD	
						найдено	вычислено
*CH <sub>3</sub>	2	66,2	152—153/5	1,0055	1,5587	65,56	64,31
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	2	63,7	159—160/6	0,9818	1,5400	74,24	73,27
CH <sub>3</sub>	3	40,3	160—161/8	0,9924	1,5475	69,85	70,45
**C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	3	52,0	191—193/10	0,9786	1,5380	78,75	79,69
CH <sub>3</sub>	5	50,4	158—160/3	0,9791	1,5375	78,65	79,69
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	5	57,6	168—171/3	0,9619	1,5300	88,13	88,92
CH <sub>3</sub>	6	52,3	196—198/4	0,9699	1,5355	83,65	84,31
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	6	71,8	213—215/10	0,9536	1,5255	92,77	93,54
CH <sub>3</sub>	7	45,6	195—197/4	0,9740	1,5350	87,72	88,92
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	7	59,7	198—200/3	0,9534	1,5245	97,17	98,16
CH <sub>3</sub>	8	44,3	186—188/1	0,9703	1,5350	92,54	93,54
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	8	50,2	199—201/5	0,9499	1,5250	102,11	102,78
CH <sub>3</sub>	9	52,7	195—197/3	0,9602	1,5260	96,68	98,16
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	9	65,1	219—221/4	0,9406	1,5170	106,47	107,39
CH <sub>3</sub>	10	70,0	213—214/4	0,9560	1,5243	101,35	102,78
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	10	58,4	213—215/2	0,9559	1,5305	111,44	112,01

\* По литературным данным, т. кип. 152—153°/10 мм [5].

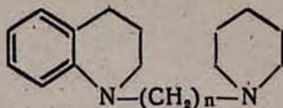
\*\* По литературным данным, т. кип. 192°/10 мм [6].

Таблица 1



А н а л и з в %						Т. пл. солей в °С		
С		Н		N		хлоргидраты	йодиметиллаты	йодтилаты
найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено			
76,39	76,42	9,50	9,86	13,53	13,71	179—180	209—210	143—144
77,31	77,53	10,60	10,41	12,39	12,05	145—146	—	—
77,26	77,00	10,07	10,11	12,61	12,83	—	—	—
77,76	77,99	10,39	10,64	11,00	11,37	84—85	—	—
78,25	77,99	10,80	10,64	11,70	11,37	—	—	—
78,76	78,81	10,90	11,02	10,00	10,21	—	—	—
78,37	78,43	10,97	10,84	10,83	10,42	—	—	—
79,23	79,11	11,37	11,18	9,91	9,71	163—164	—	—
78,63	78,81	10,90	11,02	9,90	10,21	—	—	—
79,22	79,37	11,00	11,03	9,60	9,26	97—98	172—173	—
79,15	79,11	10,69	11,18	9,45	9,71	—	—	—
79,39	79,71	11,22	11,46	8,88	8,85	—	162—163	—
79,23	79,37	10,93	11,03	8,69	9,26	—	—	—
79,52	79,93	11,34	11,53	8,46	8,41	138—139	—	—
79,80	79,71	11,16	11,46	8,49	8,85	—	—	—
80,00	80,17	11,26	11,70	8,13	8,39	—	—	—






п	Выход в %	Т. кип. в °С/мм	$d_4^{20}$	$n_D^{20}$	MRD		А н	
					найдено	вычислено	С	
							найдено	вычислено
*2	79,5	220—222/3	т. пл. 148°		—	—	82,74	82,15
3	65,7	260—262/3	1,0997	1,6150	97,24	98,59	82,64	82,30
4	40,0	267—269/2	т. пл. 89—90°		—	—	82,49	82,45
**5	46,7	246—248/1	т. пл. 76°		—	—	82,67	82,58
6	50,5	270—272/3	т. пл. 78°		—	—	82,50	82,71
7	50,8	261—263/2	1,0527	1,0855	115,48	116,97	83,03	82,82
8	58,3	269—271/2	1,0580	1,5820	118,81	121,58	82,99	82,92
9	57,9	281—283/2	1,0355	1,5750	124,65	126,20	82,64	83,02
10	62,4	280—282/1	1,0310	1,5710	128,92	130,82	82,98	83,11

\* По литературным данным, т. пл. 146—147° [7].

\*\* По литературным данным, т. пл. 76° [8].

Таблица 2



а л н з в %				Т. пл. солей в °С		
Н		N		хлоргидраты	йодметилаты	йодэтилаты
найдепо	вычислено	найдепо	вычислено			
8,30	8,27	9,58	9,58	195—196	—	—
9,06	8,55	9,07	9,10	164—165	141—142	163—164
8,94	8,80	8,93	8,76	201—202	—	—
8,80	9,03	8,70	8,37	—	—	—
8,89	9,25	7,97	8,03	222—233	—	—
9,60	9,45	7,62	7,72	—	—	—
9,65	9,63	7,45	7,44	197—198	199—200	128—129
9,46	9,80	7,20	7,17	—	—	—
9,72	9,96	7,27	6,92	—	—	—

гоняют в вакууме. Выход 20 г (79,6%), т. кип. 190—192°/4 мм;  $d_4^{20}$  1,1619;  $n_D^{20}$  1,5661.  $MR_D$  найдено 70,71, вычислено 69,73.

Найдено %: С 66,97; Н 6,97; N 5,30; Cl 13,93.  
 $C_{14}H_{18}ClNO$ . Вычислено %: С 66,77; Н 7,24; N 5,56; Cl 14,09.

*1-(ω-Диалкиламиновалероил)-1,2,3,4-тетрагидрохинолины*. В запаянной трубке помещают 0,05 моля 1-(ω-хлорвалерил)-1,2,3,4-тетрагидрохинолина, 0,1 моля диалкиламина и 30 мл абсолютного бензола. Смесь нагревают на водяной бане в течение 14—16 часов. Затем содержимое трубки подкисляют 10%-ной соляной кислотой до кислой реакции (конго). Бензольный слой отделяют, а к водному прибавляют 10%-ный раствор едкого натра и экстрагируют эфиром. Эфирные экстракты высушивают над безводным серноокислым натрием. После отгонки эфира остаток перегоняют в вакууме. Выход 1-(ω-диметиламиновалероил)-1,2,3,4-тетрагидрохинолина 71,3% теории, т. кип. 176—178°/3 мм;  $d_4^{20}$  1,0573;  $n_D^{20}$  1,5435.  $MR_D$  найдено 77,67, вычислено 77,45.

Найдено %: С 74,05; Н 9,32; N 10,37  
 $C_{16}H_{24}N_2O$ . Вычислено %: С 73,80; Н 9,29; N 10,75.

Выход 1-(ω-диэтиламиновалероил)-1,2,3,4-тетрагидрохинолина 72,1%, т. кип. 179—182°/2 мм;  $d_4^{20}$  1,0304;  $n_D^{20}$  1,5330.  $MR_D$  найдено 86,87, вычислено 86,68.

Найдено %: С 75,28; Н 9,53; N 10,00  
 $C_{18}H_{28}N_2O$ . Вычислено %: С 74,96; Н 9,78; N 9,71.

*1-(5-Диалкиламиноамил)-1,2,3,4-тетрагидрохинолины*. В трехгорлую круглодонную колбу, снабженную мешалкой, обратным холодильником с хлоркальциевой трубкой и капельной воронкой, помещают 0,2 моля алюмогидрида лития в 250 мл абсолютного эфира.

При перемешивании прибавляют 0,1 моля 1-(ω-диалкиламиновалероил)-1,2,3,4-тетрагидрохинолина в 70 мл абсолютного бензола. Смесь нагревают на водяной бане в течение 12—14 часов. Затем при охлаждении колбы водой приливают 50 мл воды, отфильтровывают осадок, промывают эфиром. Фильтраты высушивают над безводным серноокислым натрием. После отгонки растворителя остаток перегоняют в вакууме. Выход 1-(5-диметиламиноамил)-1,2,3,4-тетрагидрохинолина 50,4%, т. кип. 158—160°/3 мм;  $d_4^{20}$  0,9791;  $n_D^{20}$  1,5375.  $MR_D$  найдено 78,65, вычислено 79,68.

Найдено %: С 78,25; Н 10,80; N 11,70  
 $C_{16}H_{26}N_2$ . Вычислено %: С 77,99; Н 10,64; N 11,37.

Выход 1-(5-диэтиламиноамил)-1,2,3,4-тетрагидрохинолина 57,6%; т. кип. 168—170°/3 мм;  $d_4^{20}$  0,9619;  $n_D^{20}$  1,5300.  $MR_D$  найдено 88,13, вычислено 88,92.

Найдено %: С 78,64; Н 10,90; N 10,00  
 $C_{18}H_{30}N_2$ . Вычислено %: С 78,76; Н 11,02; N 10,21.



## Выводы

1. Взаимодействием  $\alpha, \omega$ -дибромалканов с 1,2,3,4-тетрагидрохинолином синтезировано девять  $\alpha, \omega$ -бис-(1,2,3,4-тетрагидрохинолил-1)-алканов, из которых 7 описываются впервые.

2. Взаимодействием хлоргидратов  $\omega$ -диалкиламиноалкилхлоридов с 1,2,3,4-тетрагидрохинолином получено четырнадцать 1-( $\omega$ -диалкиламиноалкил)-1,2,3,4-тетрагидрохинолинов.

3. Восстановлением 1-( $\omega$ -диалкиламиновалероил)-1,2,3,4-тетрагидрохинолинов алюмогидридом лития синтезировано два 1-( $\omega$ -диалкиламиноалкил)-1,2,3,4-тетрагидрохинолина.

Институт тонкой органической химии  
АН АрмССР

Поступило 26 IV 1962

Ս. Լ. Մեջոյան, Զ. Ս. Ազարյան և Զ. Ս. Հաբոյան

## ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ ԽԻՆՈԼԻՆԻ ԱԾԱՆՅՅԱԼՆԵՐԻ ԲՆԱԳԱՎԱՌՈՒՄ

Հաղորդում III: Մի բանի սիմետրիկ և ոչ սիմետրիկ պոլիմերիկեղիամիճների սինթեզը

Ա մ վ ռ փ ու մ

Նոր, ավելի ակտիվ հիպոթեզերի միացութլուցներ ստանալու նպատակով վերջին տարիների ընթացքում սինթեզված են մի շարք սիմետրիկ և ոչ սիմետրիկ բիս-չորրորդային ամոնիումական միացութլուցներ, որոնք պարունակում են պարզ և կոնդենսված հետերոցիկլիկ սիստեմներ:

Այդ միացութլուցների ֆարմակոլոգիական հետազոտութլուցները ցույց են տվել, որ համեմատաբար ավելի ակտիվ միացութլուցները պարունակում են վերականգնված հետերոցիկլիկ ռադիկալներ (տետրահիդրոբիսիմոլին, տետրահիդրոբենզիզոլիմոլին): Պոլիմեթիլեն բիս-չորրորդային ամոնիումական միացութլուցների սինթեզի նպատակով համարյա չի օգտագործվել տետրահիդրոբիսիմոլինը, որը մտնում է ֆիզիոլոգիայես ակտիվ բաղամթիվ միացութլուցների բաղադրության մեջ:

Այդ բացը լրացնելու համար մենք սինթեզեցինք մի շարք  $\alpha, \omega$ -բիս-(1,2,3,4-տետրահիդրոբիսիմոլիլ-1)-ալկաններ և 1-( $\omega$ -դիալիլիլամինալիլ)-1,2,3,4-տետրահիդրոբիսիմոլիններ:

Առաջին տրայե միացութլուցների սինթեզն իրականացրել ենք տետրահիդրոբիսիմոլինի և  $\alpha, \omega$ -դիբրոմալկանների փոխազդեցութլան միջոցով բացարձակ բենզոլի միջավայրում: Անհրաժեշտ  $\alpha, \omega$ -դիբրոմալկանները ստացել ենք հրկվարոտնաթթուների էսթերներից՝ նրանց լիթիումի ալյումահիդրիդի միջոցով վերականգնելով մինչև համապատասխան դիոլները և վերջիններս բրոմաջրածնական թթվի հետ փոխազդեցութլան մեջ դնելով:

1-( $\omega$ -Դիալիլիլամինալիլ)-1,2,3,4-տետրահիդրոբիսիմոլինները ստացել ենք դիալիլիլամինալիլի քլորիդների քլորաջրածնական աղերը տետրահիդրոբիսիմոլինի հետ 140—150° կոնդենսելով: Դիալիլիլամինալիլի քլորիդների քլորաջրած-

նական աղերն ստացել ենք համապատասխան ամուլաէսթերները լիթիումի ալլումահիդրիդով վերականգնելով: Այս կերպ մեզ չհաջողվեց ստանալ 1-(4-դիալկիլամինարուտիլ)- և 1-(5-դիալկիլամինամալիլ)-1,2,3,4-տետրահիդրոինոլիններ: Վերջիններս սինթեզել ենք 1-(ω-դիալկիլամինավալերոիլ)-1,2,3,4-տետրահիդրոինոլինը լիթիումի ալլումահիդրիդի միջոցով վերականգնելով:

#### Л И Т Е Р А Т У Р А

1. D. D. Libman, D. L. Paln, R. Slack, J. Chem. Soc. 1952, 2305; L. M. Rice, C. H. Grogan, E. E. Reid, J. Am. Chem. Soc. 75, 4911 (1953); W. E. Rosen, V. P. Toohey, A. C. Shabica, J. Am. Chem. Soc. 79, 3167 (1957); A. P. Gray, E. E. Spinner, D. C. Schlleper, C. J. Cavallito, J. Am. Chem. Soc. 77, 3533 (1955).
2. A. P. Gray, W. L. Archer, D. C. Schlleper, E. E. Spinner, C. J. Cavallito, J. Am. Chem. Soc. 77, 3536 (1955); A. P. Gray, D. E. Helmeier, C. J. Cavallito, J. Am. Chem. Soc. 81, 728 (1959).
3. T. B. O'Dell, C. Luna, M. D. Napoli, J. Pharmacol. Exptl. Therap. 114, 319 (1955).
4. R. Landi-Vittory, Gazz. chim. 85, 1438 (1955).
5. S. Ohki, J. Pharm. Soc. Japan. 70, 92 (1950) [C. A. 44, 5868a (1950)].
6. H. King, T. S. Work, J. Chem. Soc. 1940, 1315.
7. B. Wedekind, Ber. 36, 3799 (1903).
8. A. Braun, Ber. 41, 2163 (1908).
9. А. Л. Мнджоян, А. А. Ароян, А. С. Азарян, Изв. АН АрмССР, ХН 13, 287 (1960).
10. Синтезы орг препаратов 3. ИЛ, Москва, 1952, 111.
11. R. F. Nystrom, W. C. Brown, J. Am. Chem. Soc. 69, 1197 (1947).
12. А. Л. Мнджоян, М. А. Калдрикян, Изв. АН АрмССР, ХН 15, 85 (1962).