

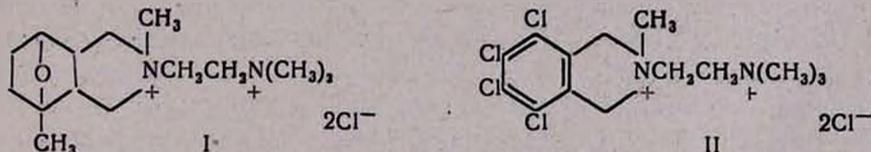
ПРОИЗВОДНЫЕ ИЗОИНДОЛИНА

I. СИНТЕЗ НЕКОТОРЫХ ДИАМИНОВ ИЗОИНДОЛИНОВОГО РЯДА

Л. Г. РАШИДЯН, С. Н. АСРАТЯН, К. С. КАРАГЕЗЯН,
 А. Р. МКРТЧЯН, Р. О. СЕДРАКЯН и Г. Т. ТАТЕВОСЯН

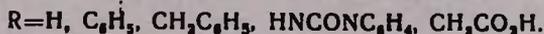
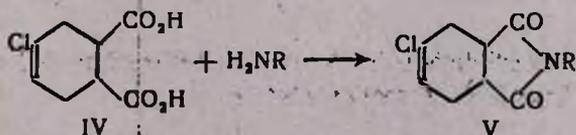
Описан синтез третичных моно- и диаминосоединений, содержащих 5-хлор-3а,4,7,7а-тетрагидроизоиндолиновое ядро, а также новую тетрациклическую систему 3а,4,5,10с-тетрагидроизоиндолино(5,4-б)индола. Предварительное изучение фармакологических свойств синтезированных соединений показало, что четвертичные соли некоторых диаминов этого ряда являются активными антигипертензивными агентами.

В ряду диаминов изоиндолинового строения были обнаружены соединения, обладающие ценными биологическими свойствами. Наиболее известны препараты Н-2 I [1] и эколид II [2], нашедшие применение в качестве ганглиоблокирующих и антигипертензивных средств:

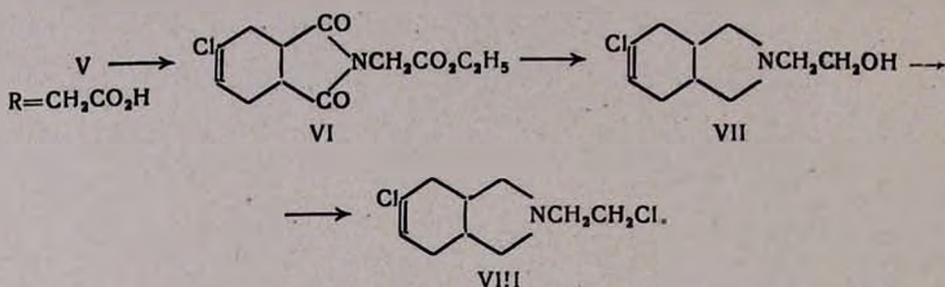


Представлялось интересным использовать мономер промышленного производства—хлоропрен—для получения диаминов аналогичного строения III; соединения III, подобно препарату Н-2, содержат гидроароматическое шестичленное кольцо, а наличие атома хлора при двойной связи несколько приближает их по составу и строению к эколиду.

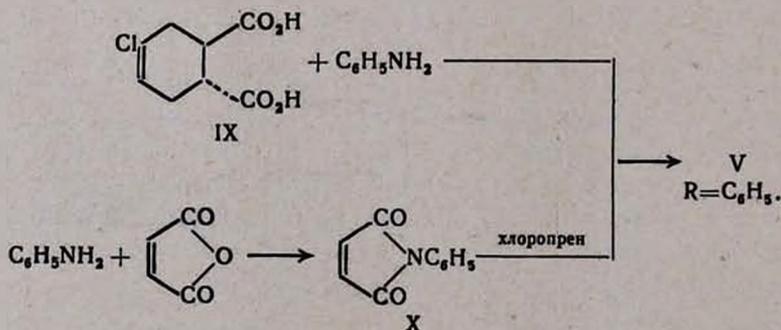
Исходным веществом в синтезе оснований III служила 4-хлор-Δ⁴-циклогексен-1,2-дикарбоновая кислота IV, полученная по прописи Карозерса [3] конденсацией хлоропрена с малеиновым ангидридом; *цис* конфигурация этой кислоты определяется способом ее получения. Сплавлением кислоты IV при 180° с небольшим избытком мочевины, анилина, бензиламина, гидразид азоникотиновой кислоты и глицина получены соответствующие N-замещенные имиды V:



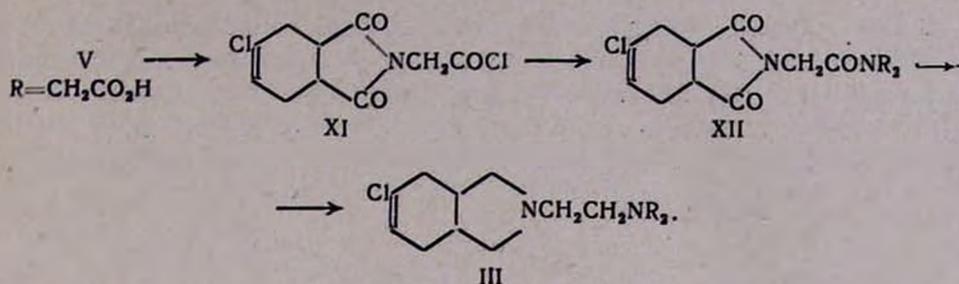
Эфир VI имида V с $R=CH_2CO_2H$ восстановлен алюмогидридом лития в 2-(β -оксиэтил)-5-хлор-3а,4,7,7а-тетрагидроизоиндолин VII. Соответствующий хлорид VIII, полученный взаимодействием аминспирта VII с хлористым тиоилом, может быть использован в качестве промежуточного вещества в синтезе диаминов изоиндолинового ряда:



Конденсацией анилина с описанной ранее [4] *транс*-4-хлор- Δ^4 -циклогексен-1,2-дикарбоновой кислотой IX получен продукт, идентичный с имидом V ($R=C_6H_5$), образовавшимся из кислоты *цис* строения. Таким образом, в одном из двух случаев в условиях высокотемпературного сплавления произошла эимеризация. Имеются литературные данные, согласно которым циклические производные гексагидрофталевой кислоты (ангидрид, имид) более устойчивы в *цис* конфигурации [5]. Поэтому для N-фенилимида V ($R=C_6H_5$), полученного из обеих стереоизомерных кислот, а также для прочих замещенных имидов V следовало принять *цис* строение. Для строгого подтверждения этого заключения *цис*-имин V ($R=C_6H_5$) был синтезирован в мягких условиях, исключающих возможность эимеризации; сплавлением анилина с малеиновым ангидридом получен имид X, продукт диеновой конденсации которого с хлоропреном был идентичен с имидом V ($R=C_6H_5$), полученным конденсацией анилина с изомерными 4-хлор- Δ^4 -циклогексен-1,2-дикарбоновыми кислотами:



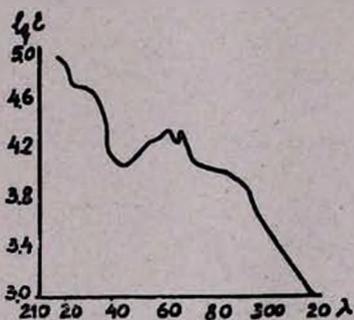
Диамины III синтезированы из N-карбоксиметилимида V ($R=CH_2CO_2H$) через хлорангидрид XI и имидо-амиды XII



Поскольку восстановление эфиров фталевой и гексагидрофтале- вой кислот алюмогидридом лития происходит с сохранением конфи- гурации при центрах асимметрии [6], изоиндолиновое ядро в диами- нах III должно иметь *цис* конфигурацию.

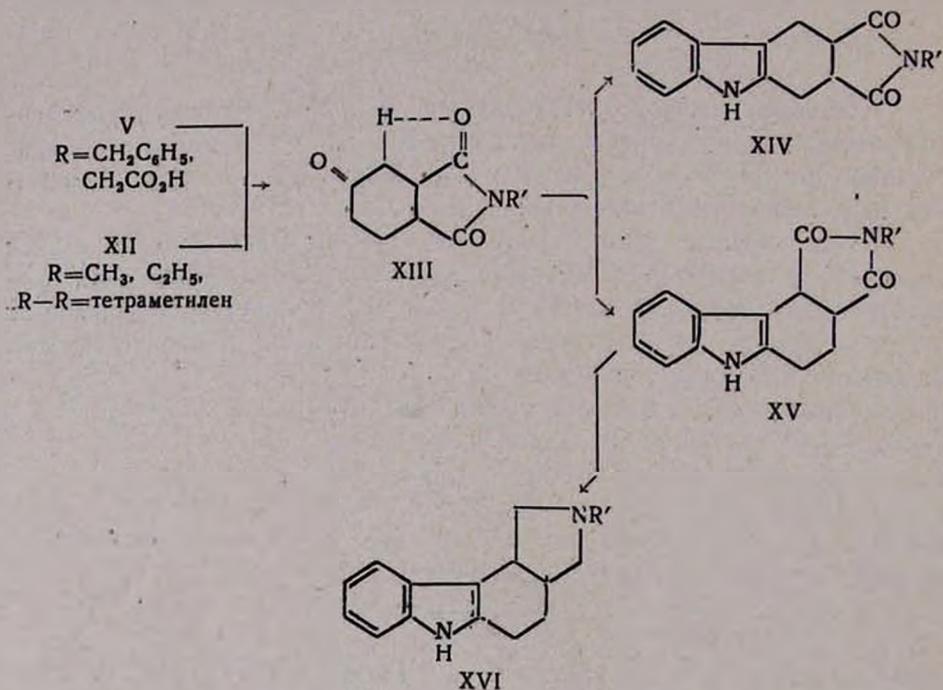
Представлялось интересным использовать замещенные ими- ды 4-хлор- Δ^4 -циклогексен-1-2-дикарбоновой кислоты для получения пер- спективных в фармакологическом отношении соединений, содержащих новую тетрациклическую систему, состоящую из конденсированных индольного и изоиндолинового ядер. Замещенные ими- ды кетодикарбоновой кислоты XIII, полученные сернокислот- ным гидролизом ими- дов V ($\text{R}=\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ и $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$) и XII ($\text{R}=\text{CH}_3$, C_2H_5 , $\text{R}-\text{R}=\text{тетраметилен}$) фишеровской кон- денсацией с фенилгидразином, переве- дены в ими- ды тетрациклической дикар- боновой кислоты, которые были восста- новлены алюмогидридом лития в соот- ветствующие основания.

В зависимости от направления цик- лизации промежуточного фенилгидра- зона продукты конденсации могли иметь линейно XIV или ангулярно XV кон- денсированные кольца. Строение тетрациклических ими- дов и основа- ний было установлено путем спектрального исследования основания с $\text{R}'=\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$. Кривая УФ поглощения этого основания (см. рис.) пока- зывает наличие индольного хлороформа. В ЯМР спектре того же соединения обнаружено два характерных сигнала метиленовых групп— триплет (метиленовая группа С-3) и мультиплет (метиленовая группа С-4) с константами спин-спинового взаимодействия $J_{3a, 3b}$ 10,7—11,1 гц, $J_{\text{цис}}$ 7,5—7,8 гц и $J_{\text{транс}}$ 4,4—4,8 гц. Эти значения констант свидетель- ствуют о том, что метиленовые группы кольца С расположены рядом [7]. Таким образом, строение тетрациклических ими- дов и оснований, полученных из них, выражается формулами XV и, соответственно, XVI. То обстоятельство, что циклизация фенилгидразонов кетои- мидов XIII произошла по метиленовой группе С-3 (а не С-5), возможно, объясняется наличием внутримолекулярной водородной связи между

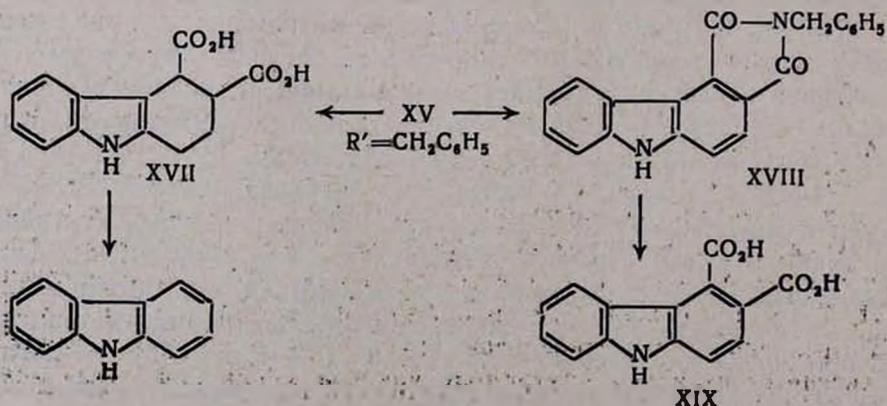


УФ-спектр N-бензил-3a,4,5,10c-тетрагидроизоиндолино (5,4-b)-индола (XVI) в этанольном растворе.

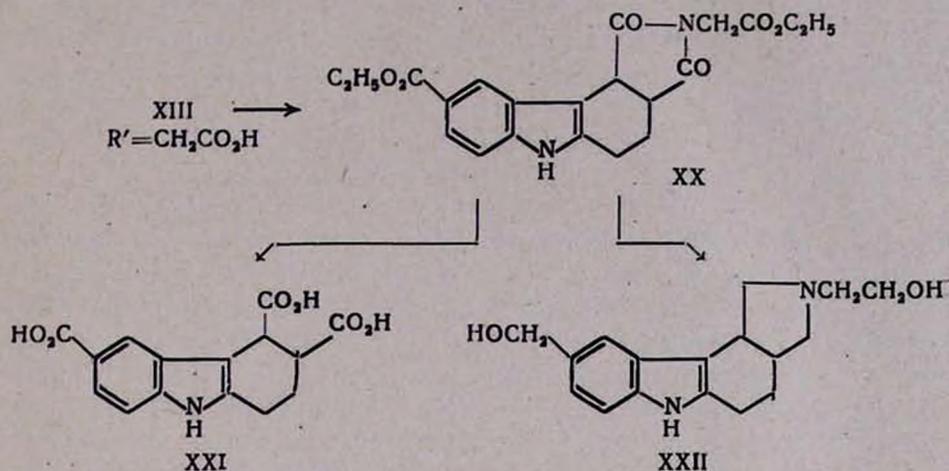
атомом водорода этой группы и кислородным атомом ближайшей карбонильной группы; установление этой связи должно в некоторой степени лабильзовать связь атома водорода с углеродным атомом. На возможное наличие водородной связи между карбонильной группой ангидридов и имидов гексагидрофталевых кислот и метиленовой группой кольца указывали ранее Линстед и сотрудники [8]:



Щелочным гидролизом имида XV с R = CH₂C₆H₅ получена тетрагидрокарбазол-3,4-дикарбоновая кислота XVII. Дегидрирование этой кислоты с палладием на угле сопровождалось декарбоксилированием в карбазол. При дегидрировании же с тем же катализатором того же имида образовался сполна ароматический имид XVIII, щелочным гидролизом которого получена карбазол-3,4-дикарбоновая кислота XIX.



Конденсацией *N*-карбоксиметилимида циклогексанон-*цис*-3,4-дикарбоновой кислоты XIII ($R=CH_2CO_2H$) с *p*-карбоксифенилгидразином в кислой спиртовой среде получен диэфир XX, образующий при омылении 1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-3,4,6-трикарбоновую кислоту XXI, а при восстановлении—гликоль XXII:



Соединение XXII может быть использовано в качестве промежуточного вещества в синтезе диаминов, представляющих интерес с фармакологической точки зрения.

Предварительное фармакологическое изучение дийодметилатов диаминов III и XVI показало, что все эти соединения в той или иной степени понижают кровяное давление, не оказывая существенного влияния на дыхание.

Наиболее активным оказался дийодметилат диамина III с $R-R$ =тетраметилену-дающий длительный депрессорный эффект; в опытах на наркотизированных кошках этот препарат в дозе 1 мг/кг понижает кровяное давление примерно на 30—40 мм ртутного столба. Полное восстановление высоты кровяного давления наступает через 90—120 минут. Сравнительные опыты показали, что этот препарат по гипотензивной активности не уступает эколиду и гексонии и менее токсичен, чем эколид (переносимая доза составляет 300 мг/кг при внутривенном введении белым мышам).

Йодметилаты тетрациклических оснований XVI с $R' = (CH_2)_2N(CH_3)_2$, $(CH_2)_2N(C_2H_5)_2$ и $(CH_2)_2N(CH_2)_4$ также оказывают длительное гипотензивное действие, но, вместе с тем, проявляют высокую токсичность.

Экспериментальная часть

Имид 4-хлор- Δ^4 -циклогексен-*цис*-1,2-дикарбоновой кислоты V ($R=H$). Смесь 10 г (0,049 моля) кислоты IV и 2 г (0,03 моля) мочевины нагревалась при 160°; реакция происходит со вспениванием, после прекращения которого нагревание при той же температуре продолжалось еще 30 минут. После охлаждения смесь обработана водой и нерастворившаяся часть отфильтрована. После перекристал-

лизации из воды получено 7 г (77,7%) бесцветных кристаллов с т. пл. 109—111°. Найдено %: Cl 51,52; H 4,21; N 7,60; Cl 19,00. $C_8H_9O_2NCl$. Вычислено %: C 51,80; H 4,31; N 7,53; Cl 19,13.

N-Бензилиимид 4-хлор- Δ^4 -циклогексен-цис-1,2-дикарбоновой кислоты V ($R=CH_2C_6H_5$). Смесь 40,9 г (0,2 моля) кислоты IV и 21,4 г (0,2 моля) бензиламина нагревалась при 175° в течение 4 часов; к концу температура была доведена до 200°. Охлажденный сплав перекристаллизован из спирта. Получено 49,2 г (82%) бесцветных кристаллов с т. пл. 93—94°. Найдено %: C 64,99; H 4,84; N 5,27; Cl 12,87. $C_{15}H_{14}O_2NCl$. Вычислено %: C 65,33; H 5,08; N 5,08; Cl 12,88.

N, N-Фталил-*N'*-изоникотиноилгидразин V ($R=NH-CO-C_6H_4N$). Смесь 31,7 г (0,17 моля) ангидрида 4-хлор- Δ^4 -циклогексен-цис-1,2-дикарбоновой кислоты, 15 г (0,1 моля) гидразида изоникотиновой кислоты и 600 мл этанола кипятилась с обратным холодильником 8 часов. Спирт отогнан и кристаллический остаток перекристаллизован из спирта. Получено 37,75 г (72,6%) бесцветных кристаллов с т. пл. 214—216°. Найдено %: C 54,72; H 3,69; N 13,42; Cl 11,33. $C_{14}H_{12}O_3N_3Cl$. Вычислено %: C 54,99; H 3,92; N 13,74; Cl 11,62.

N-Фенилиимид 4-хлор- Δ^4 -циклогексен-цис-1,2-дикарбоновой кислоты V ($R=C_6H_5$). а) Смесь 48,6 г (0,26 моля) ангидрида кислоты IV и 24,2 г (0,26 моля) анилина нагревалась с обратным воздушным холодильником в течение 4 часов, сначала при 175°, а к концу—при 200°. Охлажденный сплав перекристаллизован из спирта (кипячение с углем). Получено 53 г (83,3%) бесцветных кристаллов с т. пл. 106—108°. Найдено %: C 64,00; H 4,48; N 5,15; Cl 13,37. $C_{14}H_{12}O_3NCl$. Вычислено %: C 64,24; H 4,58; N 5,35; Cl 13,57.

б) Сплавлением 20,4 г (0,1 моля) 4-хлор- Δ^4 -циклогексен-транс-1,2-дикарбоновой кислоты IX [4] с 9,97 г (0,1 моля) анилина в описанных выше условиях получено 20,8 г (80%) бесцветных кристаллов с т. пл. 108—110°. Смешанная проба с фенилиимидом, полученным из ангидрида цис-кислоты IV, плавится при той же температуре.

в) Смесь 56 г (0,4 моля) фенилимида малеиновой кислоты X [9] и 70,3 г (0,8 моля) свежее-перегнанного хлоропрена нагревалась до начала экзотермической реакции, после чего нагревание было прекращено; смесь оставлена на ночь при комнатной температуре. Затвердевшая масса растворена в горячем ацетоне, раствор отфильтрован и разбавлен водой. Выделившееся вещество растворено в эфире и раствор высушен над сернокислым натрием. Эфир отогнан, остаток при обработке петролевым эфиром закристаллизовался; вещество промыто петролевым эфиром. Получен 41 г (86,5%) бесцветных кристаллов с т. пл. 108—110°. Смешанная проба с описанными выше образцами плавится без депрессии.

Тонкослойная хроматография на окиси алюминия: растворитель—хлороформ—этанол (29:1), проявление—парами йода; получено одно пятно с R_f 0,68.

N-Карбоксиметилимид 4-хлор- Δ^4 -циклогексен-цис-1,2-дикарбоновой кислоты V ($R=CH_2CO_2H$). Смесь 17,5 г (0,23 моля) аминокислотной кислоты и 43,6 г (0,23 моля) ангидрида кислоты IV, время от времени перемешиваемая стеклянной палочкой, награвалась на металлической бане при 180—185° до прекращения выделения паров воды (около 30 минут). Охлажденный сплав растворен в эфире, раствор промыт водой и высушен над сернокислым натрием. После отгонки эфира остаток перегнан в вакууме. Получено 37 г (65%) вещества, перегнавшегося при 232—234°/2 мм и полностью закристаллизовавшегося в приемнике; т. пл. 103—104°. Найдено %: С 48,89; Н 4,96; N 5,34; Cl 14,32. $C_{10}H_{10}O_4NCl$. Вычислено %: С 49,29; Н 4,10; N 5,74; Cl 14,57.

N-Карбэтоксиметилимид 4-хлор- Δ^4 -циклогексен-цис-1,2-дикарбоновой кислоты VI. Раствор 29,8 г (0,14 моля) кислоты V ($R=CH_2CO_2H$) и 2,6 мл концентрированной серной кислоты в 130 мл безводного этанола кипятится с обратным холодильником 6 часов, после чего отогнана большая часть спирта (около 100 мл), охлажденный остаток разбавлен водой, высушен на воздухе и снова промыт небольшим количеством эфира. Получено 28,6 г (86%) бесцветных кристаллов с т. пл. 63°. Найдено %: С 53,37; Н 5,48; N 5,40; Cl 13,14. $C_{12}H_{14}O_4NCl$. Вычислено %: С 53,03; Н 5,15; N 5,15; Cl 13,07.

2-(β -Оксиэтил)-5-хлор-3а,4,7,7а-тетрагидроизоиндолин VII. К перемешиваемому раствору 21,7 г алюмогидрида лития в 670 мл эфира небольшими порциями прибавлено 27,8 г (0,1 моля) хорошо измельченного эфира VI с такой скоростью, чтобы эфир равномерно кипел. После прибавления смесь кипятилась с обратным холодильником 12 часов, затем была охлаждена и при перемешивании разложена осторожным прибавлением воды. Эфирный раствор слит с осадка и последний тщательно промыт эфиром, присоединенным к основному раствору. После отгонки эфира от высушенного над сернокислым натрием раствора, остаток перегнан в вакууме. Получено 14,3 г (74,4%) густой жидкости светло-желтого цвета, кипящей при 168—172°/6 мм, d_4^{20} 1,1692; n_D^{20} 1,5308; M_{RD} найдено 53,35, вычислено 53,84. Найдено %: С 59,01; Н 7,77; N 6,38; Cl 17,24. $C_{10}H_{10}ONCl$. Вычислено %: С 59,55; Н 7,94; N 6,04; Cl 17,61.

Хлоргидрат осажден из эфирного раствора; т. пл. 72°. Найдено %: Cl 29,24. $C_{10}H_{10}ONCl \cdot HCl$. Вычислено %: Cl 29,80.

Йодметилат осажден из эфирного раствора; т. пл. 94°. Найдено %: J 36,50. $C_{10}H_{10}ONCl \cdot CH_3J$. Вычислено %: J 36,97.

Пикрат осажден из спиртового раствора: т. пл. 114°. Найдено %: N 12,70. $C_{10}H_{10}ONCl \cdot C_6H_5O_7N_3$. Вычислено %: N 13,00.

Хлоргидрат 2-(β -хлорэтил)-5-хлор-3а,4,7,7а-тетрагидроизоиндолина VIII. $\cdot HCl$. К смеси 56,5 г (0,23 моля) хлоргидрата VII-го и 70 мл сухого хлороформа при перемешивании в течение 1 часа прибавлен 31 г (0,26 моля) свежее-перегнанного хлористого тионила.

Перемешиваемая смесь кипятилась с обратным холодильником 4 часа. После охлаждения раствор слит в чашку и оставлен в вакуум-эксикаторе над фосфорным ангидридом. После удаления большей части хлороформа продукт выделился в кристаллическом состоянии. Получено 54,17 г (89%) светлосерых гигроскопичных кристаллов с т. пл. 137—138°. Найдено %: С 46,41; Н 6,12; N 5,76; Cl 41,40. $C_{10}H_{13}NCl_2 \cdot HCl$. Вычислено %: С 46,79; Н 6,23; N 5,45; Cl 41,56.

Хлорангидрид 4-хлор-1,2,3,6-тетрагидрофталимидоуксусной кислоты XI. К раствору 100 г кислоты V ($R=CH_2CO_2H$) в 164 мл сухого бензола при перемешивании прилито 53,76 г (0,45 моля) хлористого тионила, растворенного в 135 мл того же растворителя. Смесь кипятилась с обратным холодильником 12 часов, после чего избыток хлористого тионила и бензол отогнаны, к остатку прибавлена свежая порция бензола и снова отогнана. Остаток при охлаждении закристаллизовался. Получено 100 г (93%) отфильтрованных и несколько раз промытых сухим эфиром бесцветных кристаллов с т. пл. 111—113°. Найдено %: С 45,67; Н 3,78; N 4,94; Cl 27,05. $C_{10}H_9O_3NCl_2$. Вычислено %: С 45,80; Н 3,43; N 5,34; Cl 27,08.

Амиды 4-хлор-1,2,3,6-тетрагидрофталимидоуксусной кислоты XII. К раствору 86,5 г (0,33 моля) хлорангидрида XI в 300 мл бензола при охлаждении и перемешивании постепенно прибавлялся раствор 0,66 моля амина в 200 мл того же растворителя. Смесь кипятилась с обратным холодильником в течение 4—5 часов, после охлаждения отфильтровывалась от осадка соли и фильтр промывался сухим бензолом. Бензол из фильтрата отгонялся в вакууме водоструйного насоса и остаток перекристаллизовывался из спирта (кипячение с углем). Выходы и свойства амидов, получавшихся в виде бесцветных кристаллов, приведены в таблице 1.

Таблица 1

XII, R	Выход, %	Т. пл., °C	Молекулярная формула	А н а л и з, %							
				Cl		H		N		Cl	
				найде- но	вычис- лено	найде- но	вычис- лено	найде- но	вычис- лено	найде- но	вычис- лено
Диметил	81,5	175—176	$C_{13}H_{15}N_2ClO_3$	53,13	53,23	5,50	5,54	10,04	10,35	12,87	13,12
Диэтил	80,9	121—123	$C_{14}H_{19}N_2OCl_3$	55,88	56,24	6,16	6,36	9,68	9,38	11,96	11,88
Тетрамети- лен	70,3	160—162	$C_{14}H_{17}N_2ClO_3$	57,02	56,60	6,22	5,90	9,30	9,42	12,31	11,90
Пентамети- лен	80,0	115—116	$C_{15}H_{19}N_2ClO_3$	57,96	57,97	6,27	6,11	9,13	9,01	11,81	11,43
3-Оксапеп- таметилен	72,0	190—192	$C_{14}H_{17}N_2ClO_4$	56,15	56,66	6,07	5,73	9,81	9,44	11,99	12,00

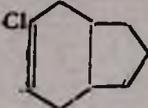
*2-(β-Диалкиламиноэтил)-5-хлор-3а,4,7,7а-тетрагидроизоиндо-
лины III.* К перемешиваемому раствору 11,4 г (0,3 моля) алкомогид-

рида лития в 350 мл эфира небольшими порциями прибавлялся хорошо измельченный амид XII в количестве 0,1 моля. Смесь кипятилась с обратным холодильником 18 часов. Обработка реакционной смеси и выделение продукта производились так же, как при восстановлении эфира VI в аминспирт VII. Выходы и свойства полученных диаминов III указаны в таблице 2.

Замещенные ими́ды циклогексанон-цис-3,4-дикарбоновой кислоты XIII. К 0,2 моля V ($R=CH_2C_6H_5$, CH_2CO_2H) и XII ($R=CH_2$, C_2H_5 , $R-R$ —тетраметилен) при перемешивании постепенно приливалась серная кислота уд. веса 1,78 в количестве, достаточном для растворения. Время от времени слабо подогреваемая смесь перемешивалась 24 часа, после чего разбавлялась водой, подщелачивалась содой до щелочной реакции (при работе с V, $R=CH_2CO_2H$ нейтрализовалось лишь около половины взятого количества серной кислоты), и выделившийся маслянистый продукт многократно экстрагировался бензолом (продукт сернокислотного гидролиза V, $R=CH_2CO_2H$ экстрагировался этилацетатом). После отгонки растворителя от высушенного над сернокислым натрием раствора оставшееся вещество перекристаллизовывалось из спирта или бензола (кипячение с углем). Кетоими́ды XIII охарактеризованы в виде фенилгидразонов. Выходы и свойства кетоими́дов и их фенилгидразонов указаны в таблице 3.

Замещенные ими́ды 1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-3,4-дикарбоновой кислоты XV. Смесь 0,1 моля XIII-го ($R'=CH_2C_6H_5$, $CH_2CON(CH_3)_2$, $CH_2CON(C_2H_5)_2$, $CH_2CONC_4H_9$), 14,45 г (0,1 моля) солянокислого фенилгидразина, 8 мл концентрированной серной кислоты и 100 мл безводного спирта кипятилась с обратным холодильником 5—6 часов, после чего прибавлялась вода и отгонялось около половины взятого количества спирта. Осадок отфильтровывался и промывался водой, а фильтрат экстрагировался эфиром. Эфирные вытяжки промывались 5%-ным раствором соды, затем водой и высушивались над сернокислым натрием. После удаления эфира кристаллический остаток присоединялся к основному продукту и перекристаллизовывался из спирта (кипячение с углем). Выходы и свойства замещенных ими́дов XV указаны в таблице 4.

Замещенные 3a,4,5,10c-тетрагидроизоиндолино(5,4-b)-индолы XVI. К перемешиваемому раствору 7,6 г (0,2 моля) алюмогидрида лития в 235 мл эфира постепенно прибавлялся насыщенный раствор 0,1 моля замещенного ими́да XV ($R'=CH_2CON(CH_3)_2$, $CH_2CON(C_2H_5)_2$, $CH_2CONC_4H_9$) в тетрагидрофуране. Соединение XV с $R'=CH_2C_6H_5$ восстанавливалось прибавлением сухого измельченного вещества к указанному количеству раствора алюмогидрида лития. Смесь кипятилась в течение 18 часов. Обработка реакционной смеси производилась так же, как и при восстановлении амидов XII в диамины III. Данные о продуктах восстановления приведены в таблице 5.

III, R	Выход %	Т. кип., °C/мм	Молекулярная формула	d ₄ ²⁰	n _D ²⁰	MR _D	
						найдено	вычислено
Диметил	81,07	150—153/6	C ₁₃ H ₂₁ N ₂ Cl	1,0353	1,5088	65,958	65,496
Диэтил	83	157—159,6	C ₁₄ H ₂₃ N ₂ Cl	1,0151	1,5041	77,046	76,252
Тетраметилен	74	181—185/8	C ₁₄ H ₂₃ N ₂ Cl	1,0572	1,5235	73,960	74,052
Пентаметилен	83,5	171—173/6	C ₁₅ H ₂₅ N ₂ Cl	1,0589	1,5228	77,433	77,150
3-Оксапентаметилен	82	178—180/8	C ₁₄ H ₂₃ N ₂ ClO	1,1027	1,5223	74,939	74,175
 NCH ₂ C ₆ H ₅	85,8	175—178/2	C ₁₅ H ₁₉ N ₂ Cl	1,1110	1,5606	72,0545	72,054

УФ спектр поглощения основания XVI с R' = CH₂C₆H₅ снят в спиртовом растворе*. Спектр ЯМР того же основания снят на спектрометре РЯ-2302; растворитель—пиридин, внутренний этанол—вода, резонансная частота—60 мГц.

1,2,3,4-Тетрагидрокарбазол-3,4-дикарбоновая кислота XVII. Смесь 5 г (0,015 моля) соединения XV с R' = CH₂C₆H₅, 7 мл спирта и 16 мл 5 н раствора едкого натра кипятилась с обратным холодильником 6 часов, после чего прибавлена вода, спирт отогнан, оставшийся щелочной раствор прокипячен с углем и отфильтрован. Осадок, выпавший при подкислении фильтрата соляной кислотой, отфильтрован и промыт водой. Получено 3 г (87%) бесцветных кристаллов с т. пл. 141—143°. Найдено %: С 65,30; Н 5,12; N 5,70. C₁₄H₁₃O₄N. Вычислено %: С 65,86; Н 5,02; N 5,40.

Смесь 3 г (0,011 моля) дикарбоновой кислоты XVII и 0,72 г 5%-ного палладия на угле нагревалась в токе азота при 290° до прекращения выделения газа. Продукт дегидрогенизации и декарбоксилирования извлечен ацетоном и осажден из отфильтрованного раствора водой. Получены светложелтые кристаллы карбазола с т. пл. 246°.

N-Бензилмид карбазол-3,4-дикарбоновой кислоты XVIII. Смесь 20 г (0,06 моля) имида XV с R' = CH₂C₆H₅ и 3,67 г 5%-ного палладия на угле нагревалась при 280° в токе азота в течение 10 минут. После охлаждения продукт дегидрирования извлечен ацетоном и раствор прокипячен с углем. Вещество осаждено из отфильтрованного раствора прибавлением воды. Получено 17,6 г (89%) бесцветных кристаллов с т. пл. 282—284°. Найдено %: С 77,27; Н 4,37; N 9,00. C₂₁H₁₄O₂N₂. Вычислено %: С 77,30; Н 4,29; N 8,58.

Карбазол-3,4-дикарбоновая кислота XIX. Смесь раствора 20 г (0,06 моля) имида XVIII в 28 мл спирта и 64 мл 5 н водного раствора

* Спектр снят Л. В Хажакяном, которому авторы выражают благодарность.

Таблица 2

А н а л и з, %								Дийодметилат			Дихлоргидрат		
С		Н		N		Cl		Т. пл., °С	Анализ, %		Т. пл., °С	Анализ, %	
найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено		найдено J	вычислено J		найдено Cl	вычислено Cl
63,30	63,01	9,10	9,19	12,32	12,25	15,61	15,53	175—177	49,50	49,75	252—254	23,10	23,54
65,65	65,49	9,90	9,74	10,77	10,91	13,62	13,81	гигроскоп.	—	—	117—118	21,14	21,54
66,31	66,01	9,34	9,03	10,92	11,00	13,62	13,90	213—214	46,80	47,16	251—252	21,37	21,67
67,13	67,04	9,51	9,30	10,85	10,42	13,20	13,22	223—225	45,50	45,97	286—287	20,30	20,67
62,00	62,10	8,14	8,50	10,88	10,35	13,00	13,12	229—230	46,26	45,80	276—278	20,46	20,66
72,49	72,72	7,40	7,27	5,62	5,65	14,75	14,34	183—184	32,42	32,60	178—179	24,88	25,00

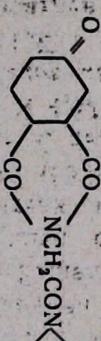
едкого натра кипятилась с обратным холодильником в течение 6 часов. Реакционная смесь обработана, аналогично опыту омыления амида XV с $R' = CH_2C_6H_5$, в дикарбоновую кислоту XVII. Получено 11,2 г (71,6%) бесцветных кристаллов с т. пл. 162—164°. Найдено %: С 66,00; Н 3,80; N 5,80. $C_{14}H_9O_4N$. Вычислено %: С 65,88; Н 3,52; N 5,49.

N-Карбэтоксиметилимид 6-карбэтокси-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-3,4-дикарбоновой кислоты XX. Смесь 65,8 г (0,29 моля) кетонимида XIII с $R' = CH_2CO_2H$, 55,12 г (0,29 моля) солянокислого *n*-карбокисифенилгидразина, 23,8 мл концентрированной серной кислоты и 280 мл безводного спирта кипятилась с обратным холодильником: 8 часов. Дальнейшая обработка смеси и выделение продукта производились так же, как и при получении замещенных иминов тетрагидрокарбазолдикарбоновой кислоты XV. Получено 65,5 г (73%) бесцветных кристаллов с т. пл. 189—191°. Найдено %: С 63,70; Н 5,50; N 7,48. $C_{21}H_{22}O_6N_2$. Вычислено %: С 63,31; Н 5,52; N 7,03.

1,2,3,4-Тетрагидрокарбазол-3,4,6-трикарбоновая кислота XXI. Раствор 30 г (0,075 моля) эфира XX и 12,66 г (0,225 моля) едкого кали в 130 мл метанола кипятился с обратным холодильником 6 часов, после чего смесь разбавлена водой и метанол отогнан. Оставшийся щелочной раствор промыт эфиром, прокипячен с углем и, после фильтрования, подкислен соляной кислотой. Выделившееся вещество экстрагировано эфиром, и раствор высушен сернокислым натрием. После удаления большей части растворителя выкристаллизовалась трикарбоновая кислота XXI. Получено 19 г (83,3%) бесцветных кристаллов с т. пл. 222—224°. Найдено %: С 59,65; Н 4,23; N 5,04. $C_{13}H_{13}O_6N$. Вычислено %: С 59,40; Н 4,29; N 4,62.

*2-(β-Оксизтил)-9-оксиметил-3α,4,5,10c-тетрагидроизоиндолино-(5,4-*b*)индол XXII*. К перемешиваемому раствору 14,32 г (0,376 моля) алюмогидрида лития в 450 мл эфира постепенно прибавлен раствор 50 г

Таблица 3

Диметил	Выход, %	Т. пл., °С	Молекулярная формула	Анализ, %						Т. пл., °С	Молекулярная формула	Фенилгидразон					
				С		Н		N				С		Н		N	
				найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено			найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено
	88,1	182—183	$C_{12}H_{16}N_2O_4$	57,17	57,14	6,21	6,34	11,01	11,11	136—137	$C_{18}H_{22}N_4O_2$	62,98	63,18	6,57	6,43	16,73	16,43
Дистил	81,8	104—105	$C_{14}H_{20}N_2O_4$	60,40	60,00	6,90	7,14	10,35	10,00	174—176	$C_{20}H_{26}N_4O_2$	64,39	64,86	7,15	7,02	15,60	15,13
Тетраметилен	74,7	109—110	$C_{14}H_{18}N_2O_4$	60,10	60,43	6,75	6,47	10,47	10,43	202—203	$C_{20}H_{24}N_4O_2$	65,56	65,21	6,49	6,59	15,23	15,21
	80,2	111—113	$C_{15}H_{18}NO_2$	69,81	70,03	5,64	5,83	5,53	5,44	186—187	$C_{21}H_{21}N_3O_2$	72,38	72,62	6,45	6,05	11,80	12,10
	90,9	125—126 с разлож.	$C_{10}H_{11}NO_4$	53,50	53,33	4,56	4,88	5,85	6,22	208—210 с разлож.	$C_{16}H_{17}N_3O_4$	60,65	60,95	5,90	5,39	13,21	13,33

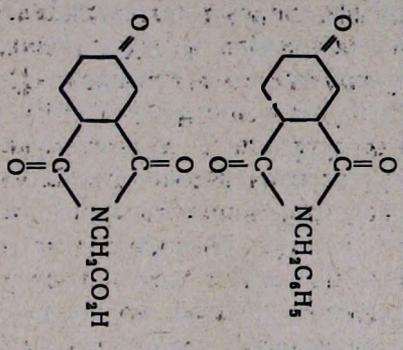


Таблица 4

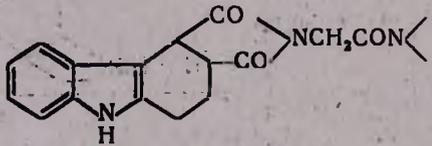
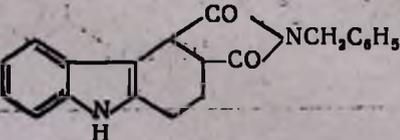
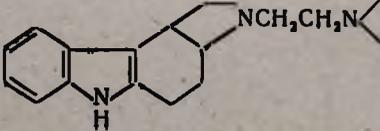
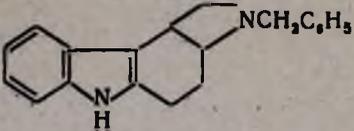
	Выход, %	Т. пл., °С	Молекулярная формула	А н а л и з, %					
				С		Н		N	
				найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено
Диметил	72,8	178—180	$C_{18}H_{19}N_3O_3$	66,90	66,46	6,28	5,84	12,60	12,92
Диэтил	83,3	156—157 с разлож.	$C_{20}H_{23}N_3O_3$	67,62	67,98	6,76	6,51	13,26	13,66
Тетраметилен	76,8	225—226	$C_{20}H_{21}N_3O_3$	68,68	68,37	6,28	5,98	12,06	11,96
	67,9	199—201	$C_{21}H_{19}N_2O_2$	76,49	73,36	5,20	5,45	8,23	8,48

Таблица 5

	Выход, %	Т. пл., °С	Молекулярная формула	Анализ, %						Дийодметилат		Дихлоргидрат			
				С		Н		N		Т. пл., °С	Анализ, %		Т. пл., °С	Анализ, %	
				найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено		найдено	вычислено		найдено	вычислено
Диметил	92,8	112—115	$C_{19}H_{25}N_3$	76,40	76,32	8,62	8,83	14,64	14,84	224—226	45,00	44,97	—	—	—
Диэтил	82,2	119—121	$C_{20}H_{29}N_3$	77,22	77,17	9,23	9,32	13,18	13,50	208—210	43,10	42,68	—	—	—
Тетраметилен	82,6	138—139	$C_{20}H_{27}N_3$	77,32	77,67	8,38	8,73	13,12	13,59	гиг роскоп.	42,35	42,83	—	—	—
	90,0	108—110	$C_{21}H_{22}N_3$	83,64	83,44	7,46	7,28	9,01	9,27	208—210	28,40	28,60	196—198	10,44	10,48

(0,125 моля) диэфира XX в 250 мл сухого тетрагидрофурана. Смесь кипятилась с обратным холодильником 18 часов, после чего была обработана так, как при восстановлении имидоэфира VI в аминоспирт VII. После удаления эфира из просушенного раствора кристаллический остаток был повторно перекристаллизован из эфира (кипячение с углем). Получено 22 г (61,2%) светло-желтых, темнеющих на воздухе кристаллов с т. пл. 136—138°. Найдено %: С 71,13; Н 8,00; N 10,00. $C_{17}H_{22}O_2N_2$. Вычислено %: С 71,32; Н 7,69; N 9,79.

Институт тонкой органической химии
АН АрмССР

Поступило 18 I 1968

ԻԶՈՒՆՆՈՒԻՆԻ ԱՇԱՑՅԱԼՆԵՐ

I. ԻԶՈՒՆՆՈՒԻՆԻ ՇԱՐՔԻ ՄԻ ՔԱՆԻ ԴԻԱՄՐՆԵՐԻ ՍԻՆՔԵՋ

1. Գ. ՌԱՇԻՐՅԱՆ, Ս. Ե. ՀԱՍՐԱՔՅԱՆ, Կ. Ս. ՂԱՐԱԳՆՈՉՅԱՆ,
Ա. Ռ. ՄԿԻՏՉՅԱՆ, Ռ. Օ. ՍԵՂՈՎՅԱՆ ԵՎ Գ. Տ. ՔԱՐԵՎՈՍՅԱՆ

Ա մ փ ո փ ո ս մ

Հիպոթենզիվ հատկություններ ունեցող նոր միացություններ ստանալու նպատակով սինթեզված են իզոինդոլինի շարքի մի քանի նոր դիամիններ: Այդ դիամիններից մի քանիսը պարունակում են տետրահիդրոինդոլինո(5,4-*b*) ինդոլի տետրացիկլիկ նոր սիստեմ:

Ցարմակոլոգիական նախնական փորձարկումը ցույց տվեց, որ ստացված դիամինների դիոդոմեթիլատները ցուցաբերում են հիպոթենզիվ հատկություններ:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. W. E. O'Malley, G. Winkler, L. M. Rice, C. F. Geschickter, J. Am. Pharm. Assoc., 46, 346 (1957); C. H. Grogan, L. M. Rice, Пат. США 2.784.199; C. A., 51, 14822f (1957).
2. B. Willam, F. Rosen, V. P. Bohey, A. C. Shabica, J. Am. Chem. Soc., 79, 3167 (1957).
3. W. H. Carothers, J. Williams, A. M. Collins, J. E. Kirby, J. Am. Chem. Soc. 53, 4203 (1931), Пат. США 1.967.862, C. A. 28, 5994 (1934).
4. Л. Г. Рашидян, Г. Т. Татевосян, Изв АН Арм. ССР, ХН, 18, 379 (1965).
5. G. E. Ficken, H. France, R. P. Linstead, J. Chem. Soc., 1954, 3730; W. Hückel, Müller, Ber., 64, 1981 (1931); G. H. Haggis, G. N. Owen, J. Chem. Soc., 1953, 389.
6. A. P. Gray, D. E. Helmetter, H. Kraus, J. Am. Chem. Soc., 84, 89 (1962).
7. Каталог Varian, New York, 1963.
8. R. P. Linstead, M. Whalley, J. Chem. Soc., 1954, 3722.
9. M. P. Cava, A. A. Deane, K. Muth, M. J. Mitchell, Org. Syn., 41, J. Wiley, New-York, 93.