

ПРОИЗВОДНЫЕ ИЗОИНДОЛИНА

VI. N-(ω -ДИАЛКИЛАМИНОГЕПТИЛ)-5-ХЛОР-*цис*-3 α ,4,7,7 α -
 ТЕТРАГИДРОИЗОИНДОЛИНЫ

Л. Г. РАШИДЯН и Г. Б. ОГАНЕСЯН

Институт тонкой органической химии им. А. Л. Миндзояна
 АН Армянской ССР (Ереван)

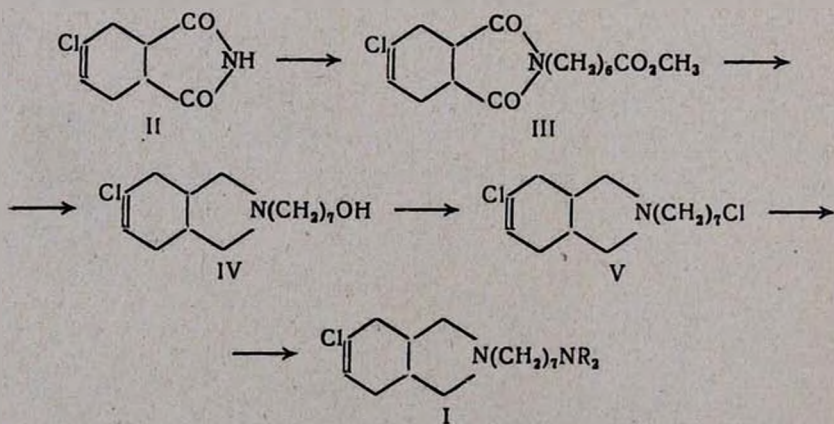
Поступило 19 V 1972

С целью последующего фармакологического изучения синтезированы N-(ω -диалкиламиногептил)-5-хлор-*цис*-3 α ,4,7,7 α -тетрагидроизоиндолины.

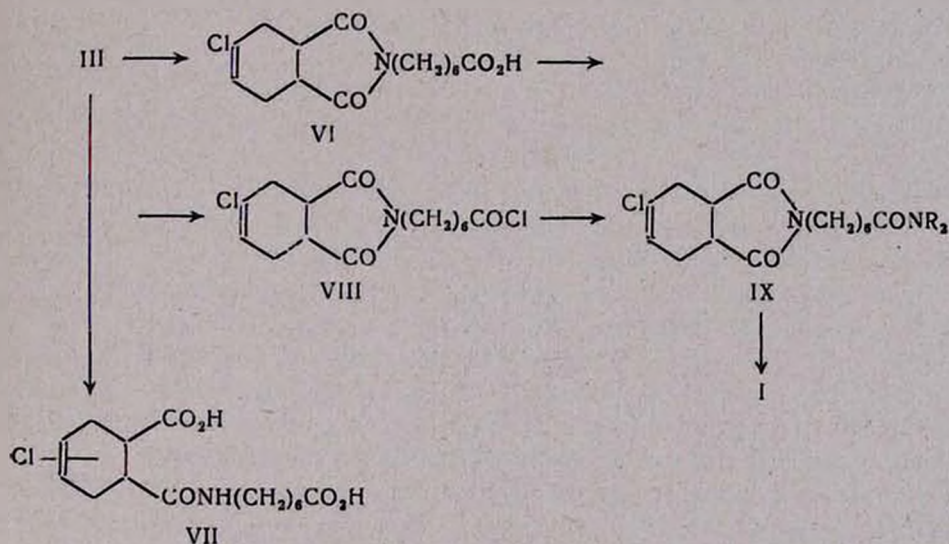
Табл. 2, библиограф. ссылок 4.

Известно, что низшие аналоги полиметилена α, ω -бис-аммониевых соединений являются ганглиоблокирующими, гипотензивными веществами, причем максимальный эффект наблюдается у соединений с пятью и шестью метиленовыми группами между двумя атомами азота [1]. С дальнейшим ростом цепочки появляется курареподобная активность, которая достигает максимального эффекта, когда расстояние между четвертичными атомами азота равно 13—15 Å или длине цепочки из 10 углеродных атомов. Максимальный гипотензивный эффект в ряду диаминов изоиндолинового строения наблюдается у гомологов с двумя метиленовыми группами [2].

Интересно было изучить биологическое действие высших гомологов этого ряда. С этой целью были синтезированы N-(ω -диалкиламиногептил)-5-хлор-*цис*-3 α ,4,7,7 α -тетрагидроизоиндолины (I) по следующей схеме:



Взаимодействием описанного ранее [3] имида II с метиловым эфиром ω -хлорэнантовой кислоты в присутствии метилата калия получен карбметоксигексилимид 4-хлор- Δ^4 -циклогексен-*цис*-1,3-дикарбоновой кислоты (III). При восстановлении имидоэфира III алюмогидридом лития получен аминоспирт IV. Кипячением бензольного раствора аминоспирта IV с хлористым тионилом синтезирована хлорамин V. Диамины I получены нагреванием бензольных растворов хлорамина V в автоклаве при 160° с вторичными аминами в присутствии каталитических количеств йодистого натрия. Для подтверждения строения диаминов I последние синтезированы в более мягких условиях, не вызывающих инверсии колец. Диамины изоиндолинового ряда *цис*-конфигурации синтезированы из N-карбметоксигексилимида 4-хлор- Δ^4 -циклогексен-*цис*-1,2-дикарбоновой кислоты III путем гидролиза последнего 47%-ной бромистоводородной кислотой в VI и далее через хлорангидрид VIII, амидоимиды IX и их последующее восстановление алюмогидридом лития. В зависимости от условий гидролиза имида III наряду с кислотой VI частично образуется и моноамидокислота VII.



Известно, что восстановление алюмогидридом лития протекает без обращения конфигурации; следовательно восстановление амидоимидов IX также происходит с сохранением конфигурации при центрах асимметрии и изоиндолиновое ядро имеет в диаминах, полученных последним путем, *цис*-конфигурацию.

Как ранее отмечалось [4], диамины изоиндолинового ряда *цис*- и *транс*-строения имеют различия в ИК спектрах. Спектры диаминов, полученных обоими путями идентичны. Имеется интенсивная полоса поглощения при 800—795 см^{-1} , которую, очевидно, нужно отнести к деформационным колебаниям угловых протонов. Валентные колебания $\text{C}=\text{C}$ связи лежат в областях 1680—1675 и 1660—1650 см^{-1} меньшей интенсив-

лости. Физико-химические константы полученных диаминов полностью совпадают. Смешанные пробы дийодметилатов плавятся без депрессии.

При нагревании бензольного раствора N-(ω -пиперидиногептил)-5-хлор-цис-3а,4,7,7а-тетрагидроизоиндолина, полученного вторым путем в автоклаве при 250° в течение 18 часов, изомеризации не происходит.

Таким образом, диамины, полученные двумя путями, имеют *цис*-сочленение колец.

Экспериментальная часть

N-Карбметоксигексилимид-4-хлор- Δ^4 -циклогексен-цис-1,2-дикарбоновой кислоты (III). Смесь 20 г (0,108 моля) имида II в 40 мл сухого метанола и метилата калия, приготовленного из 4,2 г калия и 20 мл сухого метанола, оставлена на 2 часа при комнатной температуре. Затем прибавлено 19,3 г (0,108 моля) метилового эфира ω -хлорэнантовой кислоты и смесь нагревалась при 160° в течение 24 часов. После окончания нагревания реакционная смесь отфильтрована от осадка хлорида калия и метанол отогнан. Остаток промыт горячей водой для удаления непроапировавшего имида II и растворен в эфире. После отгонки эфира от высушенного над серноокислым натрием раствора, остаток перегнан в вакууме. Получено 31 г (85%) желтоватой жидкости, кипящей при 228—230°/2 мм; d_4^{20} 1,1921; n_D^{20} 1,5030; M_{R_D} найдено 53,91, вычислено 53,89. ИК спектр: ν 1640 (C=O имидн.), 1715 (C=O карбоксил.), 1200 cm^{-1} (C—O—C эфирн.). Чистота эфира III установлена ТСХ (Al_2O_3), R_f 0,80 (хлороформ—этанол, 9:1). Найдено %: С 58,68; Н 6,26; N 3,97; Cl 10,68. $C_{18}H_{22}ClNO_4$. Вычислено %: С 58,62; Н 6,71; N 4,27; Cl 10,83.

N-(ω -Оксигептил)-5-хлор-цис-3а,4,7,7а-тетрагидроизоиндолин (IV). К перемешиваемому раствору 4,4 г (0,115 моля) алюмогидрида лития в 146 мл сухого эфира медленно прибавлен раствор 25 г (0,076 моля) эфира III в 100 мл того же растворителя. Смесь кипятилась с обратным холодильником 18 часов, затем была охлаждена и при перемешивании разложена осторожным добавлением воды. Раствор слит с осадка, последний тщательно промыт эфиром, присоединенным к основному раствору. После отгонки эфира от высушенного над серноокислым натрием раствора остаток перегнан в вакууме. Получено 14,8 г (71,5%) желтоватой жидкости, кипящей при 195—197°/3 мм; d_4^{20} 1,0720; n_D^{20} 1,5102; M_{R_D} найдено 75,865, вычислено 76,935. ТСХ (Al_2O_3), R_f 0,31 (бензол—метанол—гептан, 5:1:1), R_f 0,68 (бензол—этанол, 6:1). Чистота продукта установлена также ГЖХ* (хром-3). Найдено %: С 66,66; Н 10,06; N 5,22; Cl 13,40. $C_{15}H_{20}ClNO$. Вычислено %: С 66,29; Н 9,57; N 5,15; Cl 13,07.

N-(ω -Хлоргептил)-5-хлор-цис-3а,4,7,7а-тетрагидроизоиндолин (V). К раствору 14,6 г (0,054 моля) аминок спирта IV в 150 мл сухого бензола при

* В качестве набивки использовали хроматон Н, содержащий 5% ПЭГ (20000), длина колонки 60 см, температура 240°, скорость He 70 мл/мин.

перемешивании и охлаждении льдом прибавлено 7,2 г (0,06 моля) свеженерегнианного хлористого тионила в 50 мл сухого бензола. Смесь кипятилась 8 часов. После охлаждения получено 16,5 г (94,6%) отфильтрованных и несколько раз промытых сухим эфиром гигроскопичных, бурокоричневых кристаллов гидрохлорида хлорамина V. Последний обработан раствором щелочи, основание экстрагировано бензолом. После удаления растворителя остаток перегнан в вакууме при 188—190°/4 мм. Чистота продукта установлена ГЖХ*. d_4^{20} 1,0646; n_D^{20} 1,5058; M_{R_D} найдено 81,04, вычислено 80,27. Найдено %: С 61,86; Н 8,72; N 5,20; Cl 24,45. $C_{13}H_{25}Cl_2N$. Вычислено %: С 62,08; Н 8,62; N 4,82; Cl 24,48. Гидрохлорид V осажден из эфирного раствора: т. пл. 102°. Найдено %: Cl 35,33. $C_{13}H_{25}Cl_2N \cdot HCl$. Вычислено %: Cl 35,35.

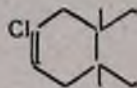
N-(ω -Диалкиламиногептил)-5-хлор-цис-3а,4,7,7а-тетрагидроизоиндолины (I). Смесь 4 г (0,024 моля) хлорамина V, 30 мл сухого бензола, 0,05 моля вторичного амина и 0,2 г йодистого натрия нагревалась при 160° в течение 18 часов. После окончания нагревания реакционная смесь отфильтровывалась от осадка гидрохлорида вторичного амина, фильтрат промывался водой, бензол отгонялся, а остаток перегонялся в вакууме. Чистота полученных диаминов I устанавливалась ТСХ, а также ГЖХ***. Выходы и свойства полученных цис-диаминов указаны в табл. 1 и 2.

N-Карбоксигексилимид-4-хлор- Δ^4 -циклогексен-цис-1,2-дикарбоновой кислоты (VI). Смесь 33,2 г (0,101 моля) цис-эфира III и 2,9 мл 47%-ной бромистоводородной кислоты кипятилась при интенсивном перемешивании около 30 минут; реакция происходила со вспениванием, после прекращения которого нагревание продолжалось еще 10 минут. Охлажденная смесь растворена в растворе поташа и экстрагирована эфиром для удаления непрореагировавшего эфира III. Щелочной раствор подкислен соляной кислотой и экстрагирован эфиром. Экстракт высушен над серно-кислым натрием. После отгонки эфира остаток перегнан в вакууме. Получено 18,3 г (58,2%) светло-желтой жидкости, кипящей при 238—239°/2 мм. ГЖХ***. Найдено %: С 57,08; Н 6,05; N 4,92; Cl 11,66. $C_{15}H_{20}ClNO_4$. Вычислено %: С 57,41; Н 6,37; N 4,46; Cl 11,32.

При более долгом кипячении смеси эфира III и бромистоводородной кислоты идет более глубокий гидролиз и образуется смесь кислот VI и VII. Выделившийся бесцветный осадок VII отфильтрован и промыт эфиром, а кислота VI экстрагирована эфиром. Моно-*N*-карбоксигексил-амид-4-хлор- Δ^4 -циклогексен-1,2-дикарбоновой кислоты (VII) плавится при 108—109°, ТСХ (силикагель—пипс), R_f 0,93 (*n*-бутанол—вода—уксусная кислота, 3:1:1). Найдено %: С 54,26; Н 7,21; N 4,00; Cl 10,70. $C_{15}H_{22}ClNO_5$. Вычислено %: С 54,24; Н 6,63; N 4,22; Cl 10,70.

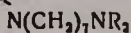
** В качестве набивки использовали хроматон Н, содержащий 5% силиконовое каучука, длина колонки 1 м температура 200°, скорость He 70 мл/мин.

*** В качестве набивки использовали хромосорб W, содержащий 15% силикона 301, длина колонки 1 м, температура 240°, скорость He 35—40 мл/мин.



R_1	Выход, %	Т. кип., $^{\circ}\text{C}/\text{мм}$	Молекулярная формула	d_4^{20}
Диметил	55,5	167—168/2	$\text{C}_{17}\text{H}_{31}\text{ClN}_2$	0,9883
Диэтил	70,2	193—195/2	$\text{C}_{19}\text{H}_{35}\text{ClN}_2$	0,9885
Тетраметилен	76,4	196—198/2	$\text{C}_{19}\text{H}_{33}\text{ClN}_2$	1,0109
Пентаметилен	71,7	193—200/2	$\text{C}_{20}\text{H}_{35}\text{ClN}_2$	1,0221
3-Оксатетраметилен	62,5	206—208/2	$\text{C}_{19}\text{H}_{33}\text{ClN}_2\text{O}$	1,0577

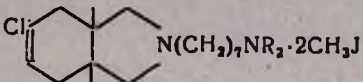
Таблица 1



n_D^{20}	А н а л и з, %							
	С		Н		N		Cl	
	найде- но	вычис- лено	найде- но	вычис- лено	найде- но	вычис- лено	найде- но	вычис- лено
1,4988	68,48	68,34	9,99	10,38	10,00	9,38	12,44	11,89
1,4953	69,70	69,83	11,00	10,71	8,62	8,57	10,52	10,87
1,5088	70,68	70,26	10,36	10,17	8,18	8,63	10,71	10,93
1,5141	71,41	70,90	10,46	10,33	8,66	8,27	10,29	10,48
1,5118	66,68	66,96	9,82	9,69	8,75	8,22	10,71	10,42

Хлорангидрид 4-хлор-цис-1,2,3,6-тетрагидрофталимидознантовой кислоты (VIII). К раствору 7,6 г (0,024 моля) кислоты VI в 30 мл сухого бензола при перемешивании прилито 3 г (0,026 моля) хлористого тионила в 10 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. Маслянистый продукт перекристаллизован из эфира (кипячение с углем). Получено 6 г (71%) светло-желтой вязкой жидкости, которая при попытке перегонки разлагается. ГЖХ***; имеется незначительная примесь кислоты VII (5%). Найдено %: С 54,60; Н 6,03; N 4,20; Cl 21,83. $C_{15}H_{19}Cl_2NO_3$. Вычислено %: С 54,21; Н 6,03; N 4,21; Cl 21,38.

Таблица 2



R ₂	R ₁ ^o	Дийодметилат		
		т. пл., °С	J ⁻ , %	
			найденно	вычислено
Диметил	0,58	155—156	43,90	43,62
Диэтил	0,62	182—183	41,78	41,60
Тетраметилен	0,60	206—207	41,62	41,75
Пентаметилен	0,73	192—193	45,51	45,60
3-Оксатетраметилен	0,63	67—69	40,96	40,65

* ТСХ (Al₂O₃), проявление парами йода. Система: бензол—метанол—гептан (5:1:1).

Дийодметилаты осаждены из эфирных растворов.

Амиды 4-хлор-цис-1,2,3,6-тетрагидрофталимидознантовой кислоты (IX). К раствору 24,2 г (0,073 моля) хлорангидрида VIII в 150 мл сухого бензола при охлаждении и перемешивании постепенно прибавлялся раствор 0,15 моля аммиака в 50 мл того же растворителя. Смесь кипятилась с обратным холодильником в течение 4—5 часов, после охлаждения промывалась водой, а затем раствором аммиака. Бензол отгонялся. Получено: IX (R=C₂H₅) 13,5 г (50,1%) светло-желтой жидкости, кипящей при 276—279°/3 мм (с сильным разложением). ТСХ (Al₂O₃), R_f 0,79 (бензол—этанол, 6:1). Найдено %: С 62,37; Н 7,91; N 7,27; Cl 9,98. $C_{19}H_{29}ClNO_3$. Вычислено %: С 61,87; Н 7,86; N 7,59; Cl 9,63.

IX (R=пентаметилен) 13,4 г (48,5%) маслянистого остатка, перекристаллизованного из эфира (кипячение с углем), ТСХ (Al₂O₃), R_f 0,81 (бензол—этанол, 6:1). Найдено %: С 63,48; Н 7,79; N 6,81; Cl 8,82. $C_{20}H_{29}ClN_2O_3$. Вычислено %: С 63,07; Н 7,62; N 7,36; Cl 9,33.

N-(ω-Диалкиламиногептил)-5-хлор-цис-3а,4,7,7а-тетрагидроизоиндолины (I). К перемешиваемому раствору 2,5 г (0,065 моля) алюмогидрида

лития в 40 мл сухого эфира прибавлялся раствор 0,044 моля амидонмида IX в 50 мл сухого эфира. Смесь кипятилась 18 часов. Обработка производилась как и при восстановлении соединений III и IV. После отгонки эфира от высушенного над сернистым натрием раствора остаток перегонялся в вакууме. Получено: I ($R=C_2H_5$) 8,2 г (56,9%) жидкости светло-желтого цвета, кипящей при $193^\circ/2$ мм и I (R =пентаметилен) 8,44 г (57%) жидкости, кипящей при $198-200^\circ/2$ мм. Продукты восстановления очищались от примесей хроматографированием на колонке с окисью алюминия: элюирование производилось растворителями, указанными в табл. 2. Физико-химические константы полученных диаминов совпадают с данными табл. 1. Смешанные пробы дийодметилатов плавятся без депрессии.

При нагревании бензольного раствора N-(ω -пиперидиногептил)-5-хлор-*cis*-3a,4,7,7a-тетрагидроизоиндолина в автоклаве при 250° в течение 18 часов изомеризации не происходит. ИК спектр полученного соединения идентичен спектру вышеприведенного соединения. Смешанная проба дийодметилатов не дает депрессии.

ԻԶՈՒՆԴՈՒԻՆԻ ԱՄԱՆՅՅԱԼՆԵՐ

VI. N-(ω -դիալկիլամինի) 5-քլոր-ցիս-3a,4,7,7a-տետրահիդրոիզոինդոլիններ

Լ. Գ. ՌԱՇԻԴՅԱՆ Ե Գ. Բ. ՆՈՎԶԱՆԻՍՅԱՆ

Նկարագրված է N-(ω -դիալկիլամինահեպտիլ)-5-քլոր-ցիս-3a,4,7,7a-տետրահիդրոիզոինդոլինների սինթեզը: Ապացուցված է, որ երկու ճանապարհով ստացված իզոմերներն իրենց կորիզ պարունակող դիամինները ունեն նույն կոնֆիգուրացիան:

N-(ω -DIALKYLAMINOHEPTYL)-5-CHLORO-*cis*-3a,4,7,7a-TETRAHYDROISOINDOLINES. VI.

L. G. RASHIDIAN and G. B. HOVANISSIAN

N-(ω -Dialkylaminohertyl)-5-chloro-*cis*-3a,4,7,7a-tetrahydroisoindolines have been obtained. The diamines obtained by two different way have the same configuration.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. R. Barlow, H. Ing, Brit. J. Pharmacol., 3, 298 (1948) [C. A., 43, 2703 (1949)]; W. Paton, E. Zalmis, Brit. J. Pharmacol., 4, 381 (1949) [C. A. 44, 3618 (1950)].
2. L. M. Rice, C. H. Grogan, E. E. Reid, J. Am. Chem. Soc., 77, 616 (1955).
3. Л. Г. Рашидян, С. Н. Асратян, К. С. Карагезян, А. Р. Мкртчян, Р. О. Седракян, Г. Г. Татевосян, Арм. хим. ж., 21, 793 (1968).
4. Л. Г. Рашидян, С. Н. Асратян, Л. В. Хажакян, Л. В. Шахбазян, Г. Т. Татевосян, Арм. хим. ж., 9, 827 (1970).