

ПРОИЗВОДНЫЕ ИЗОИНДОЛИНА

VII. 2-АЛКИЛ(АРИЛ)-5-КЕТО-*цис*-ГЕКСАГИДРОИЗОИНДОЛИНЫ

Л. Г. РАШИДЯН, А. Э. АГАЯН, Г. Б. ОГАНЕСЯН и Г. Т. ТАТЕВОСЯН

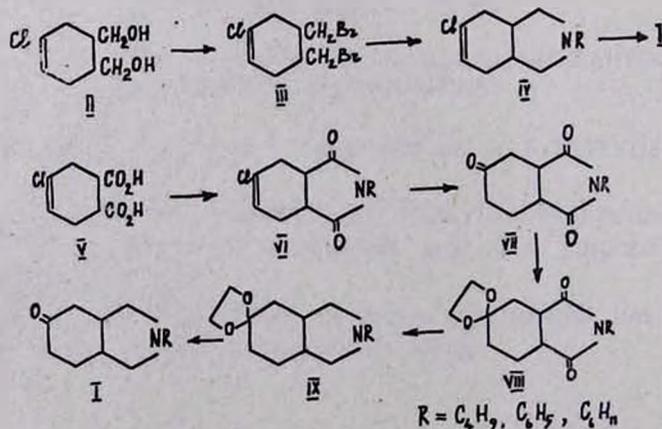
Институт тонкой органической химии им. А. Л. Миджояна  
 АН Армянской ССР, Ереван

Поступило 5 V 1974

Описан синтез 2-алкил(арил)-5-кето-*цис*-гексагидроизоиндолинов.  
 Библиографические ссылки 3.

Полностью или частично гидрированное изоиндолиновое ядро является составной частью большого числа биологически активных веществ, в частности препаратов гипотензивного действия [1]. В литературе до сих пор не описывались аминокетоны, имеющие строение гидрированных производных изоиндолина. Известно, что  $\beta$ - и  $\gamma$ -аминокетоны, в зависимости от строения молекулы, обладают различными биологическими свойствами. Так, среди них обнаружены соединения с анестетическими, нейролептическими или анальгезирующими свойствами [2].

2-Алкил(арил)-5-кето-*цис*-гексагидроизоиндолины (I) могут представить интерес как потенциальные носители указанных биологических свойств, а также в качестве промежуточных веществ в синтезе производных изоиндолина. Аминокетоны I были синтезированы двумя различными путями:



Один из путей—взаимодействие описанного ранее [3] *цис*-1,2-диметил-4-хлор- $\Delta^4$ -циклогексена (II) с трехбромистым фосфором, конденсация дибромида III с первичными аминами и сернокислотный гидролиз хлораминов IV. Вопреки ожиданию, продукты сернокислотного гидролиза оказались сложной смесью, в которой наряду с аминокетонами I (22—43%) имелись значительные количества неидентифицированных высокомолекулярных примесей. Поэтому был выбран другой путь синтеза, заключающийся в сплавлении при 175° 4-хлор- $\Delta^4$ -циклогексен-1,2-*цис*-дикарбоновой кислоты с первичными аминами и сернокислотном гидролизе имидов VI. Кипячением бензольного раствора кетоимидов VII с этиленгликолем в присутствии каталитических количеств *n*-толуолсульфонокислоты в течение 48 час. была защищена карбонильная группа кетоимидов. Имидокетали VIII восстановлены алюмогидридом лития и гидрохлориды продуктов восстановления IX гидролизваны соляной кислотой. Выходы во всех стадиях высокие.

### Экспериментальная часть

Чистота и индивидуальность 2-алкил(арил)-5-кето-*цис*-гексагидроизоиндолинов подтверждены ТСХ, ИК и масс-спектрометрированием.

*цис*-1,2-бис-Бромметил-4-хлор- $\Delta^4$ -циклогексен (III). К 40 г (0,23 моля) *цис*-1,2-диметил-4-хлор- $\Delta^4$ -циклогексена (II) при перемешивании и охлаждении льдом и солью (—5—10°) по каплям прибавлено 62 г (0,22 моля) трехбромистого фосфора, после чего смесь нагревалась на водяной бане 7 час. К охлажденной смеси прибавлена вода, продукт экстрагирован эфиром, экстракт промыт разбавленной щелочью, затем водой и высушен над сернокислым натрием. После удаления эфира и перегонки остатка в вакууме получено 57,17 г (68,5%) бесцветной жидкости с т. кип. 153—155°/2 мм;  $d_4^{20}$  1,7723;  $n_D^{20}$  1,5729;  $MR_D$  56,22, выч. 56,87. Найдено %: С 32,20; Н 3,98; Cl 12,10; Br 52,57.  $C_8H_{11}Br_2Cl$ . Вычислено %: С 31,70; Н 3,63; Cl 11,73; Br 52,88.

2-Алкил(арил)-5-хлор-3а,4,7,7а-*цис*-тетрагидроизоиндолины (IV). Смесь 0,05 моля *цис*-дибромида III и 0,25 моля первичного амина нагревалась на кипящей водяной бане 12—14 час., после чего избыток амина отгонялся, к остатку прибавлялось небольшое количество воды, раствор подщелачивался едким кали, экстрагировался эфиром; экстракт промывался водой и высушивался над сернокислым натрием. Эфир отгонялся. Получено: IV (R=C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>) 72%, т. кип. 133—135°/4 мм;  $d_4^{20}$  1,0101;  $n_D^{20}$  1,4982;  $MR_D$  62,05, выч. 61,55. Найдено %: С 67,54; Н 9,56; N 6,83; Cl 16,32. C<sub>12</sub>H<sub>20</sub>NCl. Вычислено %: С 67,45; Н 9,36; N 6,55; Cl 16,62. Гидрохлорид гигроскопичен. IV (R=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>) 79,1%; т. кип. 205—207°/8 мм (т. пл. 59°). Найдено %: С 72,07; Н 7,15; N 5,70; Cl 15,52. C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>NCl. Вычислено %: С 71,94; Н 6,85; N 5,91; Cl 15,20. Гидрохлорид гигроскопичен. IV (R=C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>) 80%, т. кип. 186—187°/4 мм;  $d_4^{20}$  1,0718;  $n_D^{20}$  1,5250;  $MR_D$  68,59, выч. 68,56. Найдено %: С 70,56; Н 9,70; N 5,62; Cl 14,68.

$C_{14}H_{22}NCl$ . Вычислено %: С 70,14; Н 9,18; N 5,84; Cl 14,82. Гидрохлорид, т. пл. 188—189°.

2-Алкил(арил)-5-кето-цис-гексагидроизоиндолины (I). К 0,01 моля хлорамина IV при перемешивании прикапывалась серная кислота уд. веса 1,75 до полного растворения вещества. Время от времени слабо подогреваемая смесь перемешивалась 6 суток, после чего разбавлялась водой, нейтрализовалась содой и экстрагировалась эфиром (в случае  $R=C_6H_5$ —хлористым метиленом). После отгонки растворителя от высушенного над сернокислым натрием раствора получено: I ( $R=C_4H_9$ ) 28%, т. кип. 132—134°/2 мм;  $d_4^{20}$  0,9784;  $n_D^{20}$  1,4829;  $MR_D$  56,99, выч. 57,16. Найдено %: С 73,53; Н 10,60; N 7,10.  $C_{12}H_{21}ON$ . Вычислено %: С 73,84; Н 10,77; N 7,18. ТСХ ( $Al_2O_3$ ) 0,6 (гексан-ацетон, 3:1), 0,81 (хлороформ-этанол, 10:1). 2,4-Динитрофенилгидразон, т. пл. 192°. Гидрохлорид, т. пл. 179—181°. Найдено %:  $Cl^-$  15,26.  $C_{12}H_{22}ONCl$ . Вычислено %:  $Cl^-$  15,33. Йодметилат, т. пл. 138—140°. Найдено %:  $J^-$  37,32.  $C_{13}H_{24}ONJ$ . Вычислено %:  $J^-$  37,68. I ( $R=C_6H_5$ ) 43%, т. пл. 65° (перекристаллизован из спирта при кипячении с углем). Найдено %: С 77,95; Н 8,15; N 6,80.  $C_{14}H_{17}ON$ . Вычислено %: С 78,13; Н 6,80; N 6,51. ТСХ ( $Al_2O_3$ ) 0,76 (ацетон-гептан-этанол, 15:15:1). Оксим, т. пл. 133—134°. Гидрохлорид, т. пл. 110—112°. Найдено %:  $Cl^-$  14,22.  $C_{14}H_{18}ONCl$ . Вычислено %:  $Cl^-$  14,11. Йодметилат, т. пл. 140—142°. Найдено %:  $J^-$  35,85.  $C_{15}H_{20}ONJ$ . Вычислено %:  $J^-$  35,57. I ( $R=C_6H_{11}$ ) 22%, т. кип. 159°/2 мм;  $d_4^{20}$  1,0434;  $n_D^{20}$  1,5111;  $MR_D$  63,56, выч. 64,20. Найдено %: С 76,00; Н 10,65; N 6,67.  $C_{14}H_{23}ON$ . Вычислено %: С 76,02; Н 10,40; N 6,33. ТСХ ( $Al_2O_3$ ) 0,62 (гексан:ацетон, 3:1), 0,85 (хлороформ:этанол, 10:1). Оксим, т. пл. 117°. Гидрохлорид, т. пл. 244—245°. Найдено %:  $Cl^-$  14,00.  $C_{14}H_{25}ONCl$ . Вычислено %:  $Cl^-$  13,79. Йодметилат, т. пл. 216—217°. Найдено %:  $J^-$  35,20.  $C_{15}H_{26}OJ$ . Вычислено %:  $J^-$  34,96.

2-Алкил(арил)имиды 4-хлор- $\Delta^4$ -циклогексен-цис-1,2-дикарбоновой кислоты (VI). Смесь 163,6 г (0,8 моля) цис-дикислоты V и 0,8 моля первичного амина нагревалась при 175° 4 часа, к концу температура была доведена до 200°. В случае  $R=C_6H_5$  и  $C_6H_{11}$  охлажденный сплав перекристаллизовывался из спирта при кипячении с углем. Вторичная перекристаллизация—при  $R=C_6H_5$  из спирта, а при  $C_6H_{11}$ —из смеси спирт: вода. В случае  $R=C_4H_9$  сплав перегнан в вакууме. Получено: VI ( $R=C_4H_9$ ) 78%; т. кип. 186—187°/4 мм;  $d_4^{20}$  1,5138;  $n_D^{20}$  1,1918;  $MR_D$  61,04, выч. 61,57. Найдено %: С 59,50; Н 7,01; N 5,60; Cl 14,28.  $C_{12}H_{16}O_2NCl$ . Вычислено %: С 59,62; Н 6,62; N 5,79; Cl 14,69. ТСХ (силуфол, проявление—парами йода) 0,52 (бензол—этанол, 4:2), 0,69 (дихлорэтан—метанол, 3:1). VI ( $R=C_6H_5$ ) 83%, т. пл. 108—109°. Найдено %: С 64,32; Н 4,35; N 5,68; Cl 13,74.  $C_{14}H_{12}O_2NCl$ . Вычислено %: С 64,24; Н 4,58; N 5,35; Cl 13,57. ТСХ (силуфол) 0,44 (бензол—этанол, 4:2), 0,75 (дихлорэтан—метанол, 3:1). VI ( $R=C_6H_{11}$ ) 81%, т. пл. 58°. Найдено %: С 62,40; Н 6,69; N 5,68; Cl 13,01.  $C_{14}H_{18}O_2NCl$ . Вычислено %: С 62,80; Н 6,72; N 5,23; Cl 13,27. ТСХ (силуфол) 0,48 (бензол—метанол, 4:2), 0,79 (ди-

хлорэтан—метанол, 3:1). ИК спектр VI: 1645—50 сл. (C=C); 1710—15 с., 1775—80 ср.  $\text{см}^{-1}$  (C=O имидн.).

*Замещенные имиды циклогексанон-цис-3,4-дикарбоновой кислоты (VII).* К 0,4 моля имида VI при перемешивании осторожно приливалась серная кислота уд. веса 1,75 в количестве, достаточном для растворения вещества. Слабо подогреваемая смесь перемешивалась 24 часа, после чего разбавлялась водой, нейтрализовалась водным аммиаком до выделения продукта. Выделившийся кристаллический продукт отфильтровывался и промывался водой. Полученные кетоимиды перекристаллизовывались из спирта. В случае  $R=C_4H_9$  выделившийся маслянистый продукт отделен, а раствор экстрагирован хлористым метиленом. После отгонки растворителя от высушенного над серноокислым натрием раствора вещество перегнано в вакууме. Получено: VII ( $R=C_4H_9$ ) 83%, т. кип. 205—207°/4 мм (т. пл. 51°). Найдено %: C 65,01; H 8,00; N 6,70.  $C_{12}H_{17}O_3N$ . Вычислено %: C 64,57; H 7,62; N 6,27. ТСХ (силуфол) 0,5 (ацетон—хлороформ, 1:5), 0,61 (метанол—хлороформ, 1:5). VII ( $R=C_6H_5$ ) 76%, т. пл. 129—131°. Найдено %: C 69,46; H 5,34; N 5,76.  $C_{14}H_{19}O_3N$ . Вычислено %: C 69,13; H 5,60; N 5,70. ТСХ (силуфол) 0,4 (ацетон—хлороформ, 1:5), 0,57 (метанол—хлороформ, 1:5). VII ( $R=C_6H_{11}$ ) 84%, т. пл. 140°. Найдено %: C 67,12; H 8,01; N 5,84.  $C_{14}H_{19}O_3N$ . Вычислено %: C 67,46; H 7,63; N 5,62. ТСХ (силуфол) 0,54 (ацетон—хлороформ, 1:5), 0,81 (метанол—хлороформ, 1:5) ИК спектр VII: 1710—15 с., 1775—80 сл.  $\text{см}^{-1}$  (C=O имидин., C=O кетон.).

*Этиленкеталь N-алкил(арил)имидов циклогексанон-цис-3,4-дикарбоновой кислоты (VIII).* Смесь 0,08 моля кетоимида VII, 163 мл сухого бензола (в случае  $R=C_6H_5$ —415 мл), 30,16 г этиленгликоля и 0,116 г *p*-толуолсульфокислоты помещалась в колбу, снабженную аппаратом Дина—Старка и нагревалась 48 час. После охлаждения раствор сливался в 270 мл воды, содержащей 0,5 г едкого кали. Бензольный слой отделялся от водного, последний трижды экстрагировался бензолом. Бензольные вытяжки промывались водой. После отгонки бензола остаток закристаллизовался в случае  $R=C_6H_{11}$  в вакуум-сушилке, а при  $C_6H_5$ —при растирании петролевым эфиром. В случае  $R=C_4H_9$  после отгонки бензола вещество перегнано в вакууме. Получено: VIII ( $R=C_4H_9$ ) 98%, т. кип. 195—197°/3 мм;  $d_4^{20}$  1,1639;  $n_D^{20}$  1,4989;  $M_{RD}$  67,42, выч. 67,50. Найдено %: C 62,96; H 8,20; N 5,71.  $C_{14}H_{21}O_4N$ . Вычислено %: C 62,92; H 7,86; N 5,24. ТСХ (силуфол) 0,63 (ацетон—хлороформ, 1:5), 0,78 (хлороформ—этанол, 2:1). VIII ( $R=C_6H_5$ ) 98%, т. пл. 77—78°. Найдено %: C 67,14; H 5,60; N 4,53.  $C_{16}H_{17}O_4N$ . Вычислено %: C 66,89; H 5,92; N 4,87. ТСХ (силуфол) 0,66 (дихлорэтан—метанол, 3:1). VIII ( $R=C_6H_{11}$ ) 97%, т. пл. 62°. Найдено %: C 65,74; H 8,30; N 4,40.  $C_{16}H_{23}O_4N$ . Вычислено %: C 65,52; H 7,84; N 4,77. ТСХ (силуфол) 0,66 (ацетон—хлороформ, 1:5), 0,83- (хлороформ—этанол, 2:1). ИК спектр: 1035—45 ср. (C—O—C эфирн.), 1710—20 с., 1770 ср.  $\text{см}^{-1}$  (C=O имидн.).

*Этиленкеталь 2-алкил(арил)-5-кето-цис-гексагидроизоиндолинов (IX)*. К перемешиваемому раствору 0,12 моля алюмогидрида лития в 166 мл сухого эфира прибавлялся раствор 0,06 моля VIII в 100 мл сухого тетрагидрофурана. После прибавления смесь кипятилась с обратным холодильником 18 час., затем охлаждалась и при перемешивании разлагалась осторожным прибавлением воды. Эфирный раствор сливался с осадка, последний хорошо промывался эфиром, присоединенным к основному раствору. После отгонки эфира остаток перегонялся в вакууме. Получено: IX ( $R=C_4H_9$ ) 91,5%, т. кип. 148—150°/3 мм;  $d_4^{20}$  1,0308;  $n_D^{20}$  1,4842;  $MR_D$  66,45, выч. 67,47. Найдено %: С 70,03; Н 9,96; N 6,04.  $C_{14}H_{25}O_2N$ . Вычислено %: С 70,29; Н 10,46; N 5,85. ТСХ ( $Al_2O_3$ ) 0,69 (ацетон—гептан—спирт, 15:15:2). Гидрохлорид, т. пл. 68° (гигр.). Найдено %:  $Cl^-$  12,51.  $C_{14}H_{25}O_2NCl^-$ . Вычислено %:  $Cl^-$  11,88. IX ( $R=C_6H_5$ ) 89% (охарактеризовано в виде гидрохлорида) бесцветных кристаллов с т. пл. 73°. Найдено %: С 65,40; Н 6,70; N 4,90;  $Cl^-$  12,50.  $C_{16}H_{23}O_2NCl^-$ . Вычислено %: С 65,41; Н 6,81; N 4,77;  $Cl^-$  12,09. IX ( $R=C_6H_{11}$ ) 91,7%; т. кип. 198—200°/4 мм;  $d_4^{20}$  1,0742;  $n_D^{20}$  1,5071;  $MR_D$  73,53, выч. 74,51. Найдено %: С 72,15; Н 10,45; N 4,94.  $C_{16}H_{27}O_2N$ . Вычислено %: С 72,45; Н 10,19; N 5,29. ТСХ ( $Al_2O_3$ ) 0,73 (ацетон—гептан—спирт, 15:15:2). Гидрохлорид, т. пл. 58° (гигроскоп.). Найдено %:  $Cl^-$  11,83.  $C_{16}H_{28}O_2NCl^-$ . Вычислено %:  $Cl^-$  11,77. ИК спектр IX: 1045—50  $cm^{-1}$ , (C—O—C эфирн.), отсутствует имидное поглощение.

*2-Алкил(арил)-5-кето-цис-гексагидроизоиндолины (I)*. Смесь 0,057 моля гидрохлорида IX, 85,5 мл метанола и 21,3 мл 3 н соляной кислоты кипятилась с обратным холодильником в течение 2 час. Часть спирта отгонялась, охлажденный раствор разбавлялся водой и подщелачивался содой. Выделившийся маслянистый продукт многократно экстрагировался эфиром и высушивался над сернокислым натрием. После отгонки растворителя остаток перегонялся в вакууме (аминокетон I,  $R=C_6H_5$ , перекристаллизован из спирта). ИК спектр: 1725—30  $cm^{-1}$  (C=O кетон.). Выходы I: при  $R=C_4H_9$  96,8%;  $R=C_6H_5$  86%;  $R=C_6H_{11}$  82%. В масс-спектрах I присутствуют молекулярные ионы  $m/e=195, 215, 221$ , соответствующие брутто формулам аминокетонов I. Физико-химические константы полученных аминокетонов I совпадают с данными опыта. Смешанные пробы гидрохлоридов и йодметилатов плавятся без депрессии.

### ԻԶՈՒՆԴՈՒԻՆԻ ԱԾԱՆՑՅԱԿՆԵՐ

#### VII. ԱԿԻԼ(ԱՐԻԼ)-5-ԿԵՏՈ-ԳԻՍ-ՀԵՔՍԱՀԻԴՐՈՒՆԴՈՒՆԴՈՒԻՆԵՐ

Լ. Հ. ՌԱՇԻԴՅԱՆ, Հ. Է. ԱՂԱՅԱՆ, Բ. Գ. ՀՈՎՀԱՆՆԻՍՅԱՆ Ե Գ. Տ. ԹԱԴԵՎՈՍՅԱՆ

Նրկու տարբեր ճանապարհներով սինթեզված են 2-ալկիլ(արիլ)-5-կետո-  
-ցիս-հեքսահիդրոինդոլիններ:

## ISOINDOLINE DERIVATIVES

VII. ALKYL(ARYL)-5-KETO-*cis*-HEXAHYDROISOINDOLINES

L. H. RASHIDIAN, H. E. AGHAYAN, G. B. HOVHANESSIAN  
and G. T. TATEVOSSIAN

The synthesis of 2-alkyl(aryl)-5-keto-*cis*-hexahydroisoindolines by two different methods has been described.

## Л И Т Е Р А Т У Р А

1. L. M. Rice, E. E. Reid, C. H. Grogan, *J. Org. Chem.*, **19**, 884 (1954); *J. Am. Chem. Soc.*, **77**, 616 (1955); C. H. Grogan, L. M. Rice, пат. США, 2.784.199 (1957); [C. A. 51, 14822 (1957)]; L. M. Rice, C. H. Grogan, *J. Org. Chem.*, **25**, 393 (1960).
2. W. Wilson, *J. Chem. Soc.*, 1952, 6; M. Bockmühl, G. Ehrhart, *Lieb. Ann.*, **561**, 52 (1948); B. Hermmans, P. Dacle, C. Westerlingh, C. Eyeken, J. Boey, *J. Med. Chem.*, **8**, 851 (1965); S. Cheng, C. Plantodosi, L. L. Irvin, *J. Med. Chem.*, **9**, 945 (1966).
3. А. Э. Агаян, А. П. Бояхчян, С. Г. Чшмаритян, Г. Т. Татевосян, *Арм. хим., ж.*, **22**, 149 (1969).