

Ш. А. Самсония, Н. Н. Овсянникова, Н. Н. Суворов

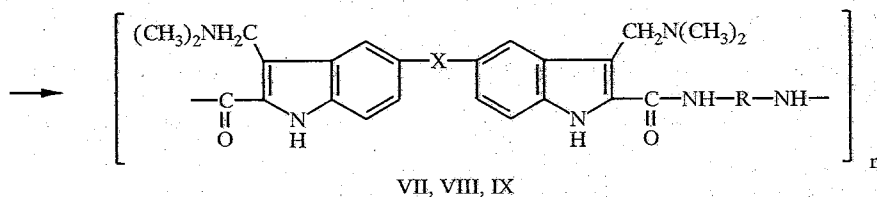
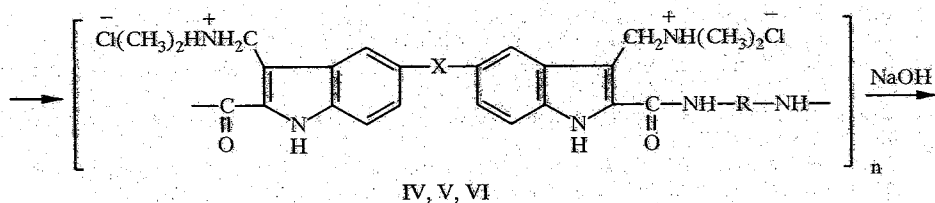
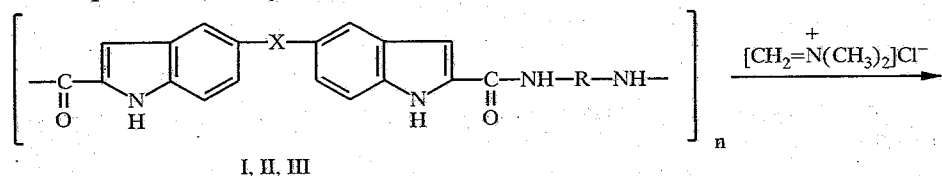
БИСИНДОЛЫ

33.* СИНТЕЗ ВОДОРАСТВОРИМЫХ ПОЛИМЕРОВ, СОДЕРЖАЩИХ ИНДОЛЬНЫЕ ФРАГМЕНТЫ В ЦЕПИ МАКРОМОЛЕКУЛ

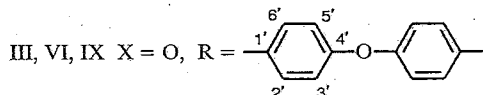
Диметиламинометилированием полиамидов и полиэфиров, полученных на основе дихлорангидридов 2,2'-диоксикарбонилбис(5-индолил)оксида, -сульфона, гексаметилендиамина, 4,4'-диаминодифенилоксида и 2,2-ди(4-окси-3-хлорфенил)пропана, получены полимерные аналоги грамина, которые были переведены в соответствующие водорастворимые полигидрохлориды; описано также получение натриевых солей некоторых полиамидов и полиаминов, содержащих индольные фрагменты в цепи макромолекул.

Синтезированные ранее производные бис(5-индолил)оксида и -сульфона обладают курареподобными, никотиноподобными свойствами и проявляют фунгицидную активность [2, 3].

С целью пролонгации эффекта действия нами синтезированы полимерные аналоги указанных биологически активных веществ.



I, IV, VII X = O, R = —(CH₂)₆—; II, V, VIII X = SO₂, R = —(CH₂)₆—;

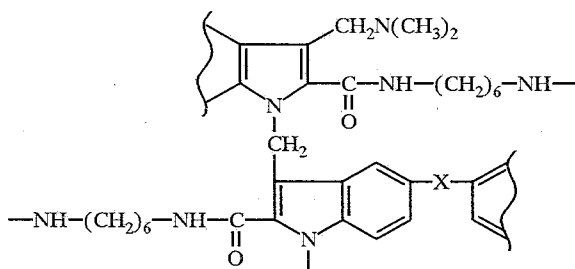


* Сообщение 32 см. [1].

Для синтеза полимерных аналогов грамина проводили диметиламинометилирование полиамидов I, II, III по вышеуказанной схеме.

Реакцию проводили в абсолютном ДМФА при десятикратном избытке реагента Манниха $[\text{CH}_2=\text{N}^+(\text{CH}_3)_2]\text{Cl}$. Наряду с целевыми полиграминами VII, VIII, IX нами были выделены побочные продукты X и XI с выходами 25 и 16% соответственно.

Образование соединений X, XI, по-видимому, связано с протеканием процесса конденсации [4] полиграминов VII, VIII.



X, XI

X X = O; XI X = SO₂

В пользу предложенной структуры полимеров X, XI свидетельствуют данные ИК спектров, в которых, в отличие от спектров полиграминов VII, VIII, не наблюдаются полосы поглощения, характерные для группы NH индола.

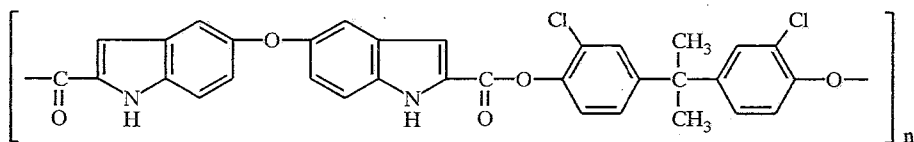
В ИК спектрах полимеров VII—XI проявляются характерные полосы поглощения в области 3260...3200 (NH амида): 1680...1620 (C=O); 1590...1550 (амид-II) и для полимеров VII—IX при 3440, 3420 и 3300 см⁻¹ группы NH индола соответственно.

Полимеры X, XI, в отличие от VII, VIII, нерастворимы, что связано с пространственным строением последних.

В спектрах ПМР соединений VII, VIII, в отличие от спектров исходных полимеров I, II, отсутствуют сигналы протонов пиррольного кольца, однако проявляются сигналы метильных групп при 2,15 и 2,24, метиленовых протонов аминотетильных групп — при 3,77 и 1,2...3,5 м. д. соответственно (таблица).

В пользу предложенной структуры полиграмина IX свидетельствуют данные спектра ПМР, в котором наблюдается широкий сигнал протона группы NH при 13,0, а амидного NH в виде синглета — при 11,5 м. д. Широкий сигнал при 7,26 отнесен к протону 4H, а дублетные сигналы при 6,97 и 7,44 м. д. с КССВ $J_{67} = 9,2$ Гц — к протонам 6H и 7H. Синглетные сигналы при 3,74 и 2,33 отнесены к протонам групп N—CH₂ и N—CH₃. Дублетные сигналы при 7,6 и 7,0 м. д. с КССВ $J_{2',3'} = J_{5',6'} = 8$ Гц отнесены соответственно к протонам 2', 6' и 3', 5' (таблица).

Попытка получить полиграмин на основе полиэфира XII, синтезированного поликонденсацией дихлорангидрида 2,2'-диоксикарбонилбис(5-индолил)оксида и 2,3-ди-(4-окси-3-хлорфенил)пропана [5] в условиях, аналогичных условиям синтеза полиграминов VII, VIII, IX, не привела к желаемым результатам. В этом случае был получен полиграмин XIII.



XIII

Данные спектров ПМР полимеров (I, II, VII, VIII, IX, XIII) в ДМСО-D₆

Соединение	Химические сдвиги, δ , м.д.									
	1Н	2Н	3Н	4Н	6Н	7Н	(CH ₂) ₆	N—CH ₂	N—CH ₃	КССВ, J, Гц
I	11,55 ш.с	8,46 уш.с	7,00 с	7,11 с	6,92 д	7,41 д	1,35, 1,53, 3,27	—	—	$J_{67}=8,8$
II	10,25 ш.с	8,40 уш.с	7,05 с	8,26 с	7,79 д	7,65 д	1,38, 1,57, 3,27	—	—	$J_{67}=8,8$
VII	11,2 ш.с	10,10 ш.с	—	7,30 д	6,85 д.д	7,35 д	1,2...3,5	—	2,15 с	$J_{46}\sim 2,0$ $J_{67}=8,0$
VIII	—*	10,22 ш.с	—	8,35 д	7,65 д	7,53 д	1,40, 1,55, 3,31	3,77 с	2,24 с	$J_{67}=8,0$
IX ^{*2}	13,0 ш.с	11,5 с	—	7,26 ш.с	7,97 д	7,44 д	—	3,74 с	2,33 с	$J_{67}=9,2$ $J_{2'3'}J_{5'6'}=8,8$
XIII ^{*3}	11,7 ш.с 11,2 ш.с	—	—	Ag 7,44...6,72			—	4,16 с	2,64 с	—

* Сигнал 1Н протона отсутствует из-за быстрого обмена NH $\rightleftharpoons$ ND.

^{*2} Для соединения IX сигналы 2'-H = 6'-H и 3'-H = 5'-H проявляются при 7,65 (д) и 7,00 (д) м.д. соответственно.

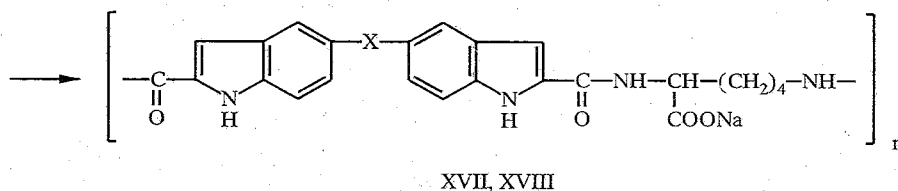
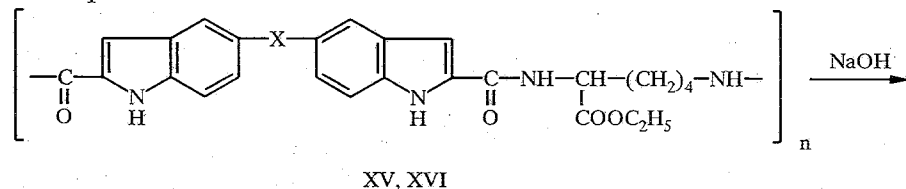
^{*3} Для соединения XIII сигнал C—CH₃ проявляется при 1,53 (с) м.д.

В спектре ПМР соединения XIII наряду с синглетными сигналами при 4,16 и 2,64 м. д., которые отнесены к протонам групп CH₂—N и N(CH₃)₂, наблюдаются сигналы протонов группы NH при 11,7 и 11,2 м. д., в области 7,4...6,72 м. д. проявляются сигналы остальных протонов (таблица). Наличие двух сигналов протонов группы NH указывает на несимметричность молекулы, что, по-видимому, обусловлено присутствием свободных β -протонов пиррольного кольца.

Приведенная вязкость синтезированных полиграминов VII, VIII, IX, XIII изменяется в пределах 0,2...0,3 дл/г.

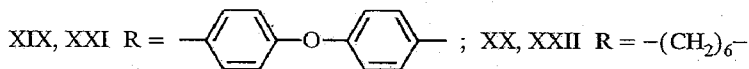
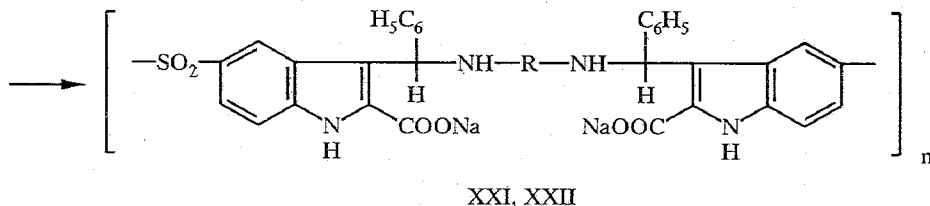
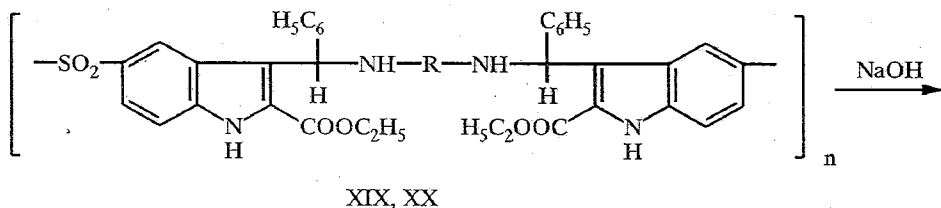
С целью получения водорастворимых форм полиграмины VII, VIII, IX, XIII были переведены в соответствующие полигидрохлориды IV, V, VI, XIV.

В ИК спектрах полигидрохлоридов IV, V, VI, XIV, в отличие от исходных граминов VII, VIII, IX, XIII, имеется характерная полоса поглощения групп NH $\equiv$ при 2720...2470 см⁻¹.



XV, XVII X = O; XVI, XVIII X = SO₂

Омылением ранее синтезированных нами полиамидов XV, XVI и полиаминов XIX, XX по методике [6, 7] были получены водорастворимые формы бисиндолсодержащих полиамидов XVII, XVIII и полиаминов XXI, XXII.



В ИК спектрах полиамидов XVII, XVIII наблюдаются полосы поглощения при 1590 и 1610 и сравнительно слабые при 1400 (—COO^-), в области 3400...3250 (NH), при 1650 и 1630 (амид-I), 1535, 1550 (амид-II) соответственно; в ИК спектрах полиамидов XXI, XXII имеются полосы поглощений при 1610, 1600 и 1400, характерные для карбоксилат-аниона, а полосы поглощения при 3420 и 3230 см^{-1} отнесены к группам NH.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры сняты на приборе UR-20 в КВг, спектры ПМР — в ДМСО на приборе CFT-20 Varian с рабочей частотой 80 МГц и внутренним стандартом ТМС.

Очистку исходных веществ и растворителей производили по известным методикам, константы соответствовали литературным данным.

Приведенную вязкость определяли для растворов с концентрацией 0,5 г/100 мл при 25 °С в ДМФА.

Данные спектров ПМР для соединений I, II, VII—IX, XIII приведены в таблице.

Полиамиды I—III (общая методика). К раствору диамина в ГМФТА при перемешивании добавляют дихлорангидрид 2,2'-диоксикарбонилбис(5-индолил)оксида или -сульфона. Мольное соотношение реагирующих компонентов 1 : 1, концентрация 0,3 моль/л. Реакционную массу перемешивают 6 ч при 80 °С. Полимер осаждают водой, отфильтровывают, экстрагируют метанолом. В качестве диамина были использованы гексаметилендиамин (I, II) и 4,4'-диаминодифенилоксид (III). При использовании алифатических диаминов добавляют расчетное количество триэтиламина.

Полиграмин VII. К раствору 0,41 г (1 ммоль) полиамида I в 10 мл абсолютного ДМФА добавляют порциями 0,94 г (10 ммоль) $[(\text{CH}_3)_2\text{N}^+\text{=CH}_2]\text{Cl}$ и перемешивают 2 ч при комнатной температуре, затем 3 ч при температуре 60...70 °С. Выливают в 20 мл ледяной воды и подщелачивают до pH 10. Осадок отфильтровывают, промывают водой до pH 7 и сушат в вакууме над КОН. Выход 0,46 г (87%), $\eta_{\text{пр}}$ 0,3 дл/г. ИК спектр: 3440, 3260 (NH), 1680 (C=O), 1510 см^{-1} (амид-II).

Полиграмин VIII получают аналогично полиграмину VII из 0,46 г (1 ммоль) полиамида II. Нагревают 5 ч при 70...80 °С. Выход 0,48 г (83%), $\eta_{\text{пр}}$ 0,29 дл/г. ИК спектр: 3420, 3240 (NH), 1160 (C=O), 1540 (амид-II).

Полиграмин IX получают аналогично полиграмину VII из 0,5 г (1 ммоль) полиамида III. Нагревают 5 ч при 70...80 °С. Выход 0,52 г (85%). ИК спектр: 3420, 3300 (NH), 1670 (C=O), 1550 см⁻¹ (амид-II).

Полиграмин XIII получают аналогично полиграмину VII из 0,59 г (1 ммоль) полиэфира XII. Нагревают 6 ч при 70...80 °С. Выход 0,56 г (86%), $\eta_{\text{пр}}$ 0,2 дл/г. ИК спектр: 3420 (NH), 1720 см⁻¹ (C=O).

Полигидрохлориды IV—VI, XIV на основе полиграминов VII—IX, XIII. К раствору 1 ммоль полиграмина в 30 мл ТГФ по каплям при перемешивании добавляют насыщенный раствор HCl в ТГФ до кислой реакции. Через 30 мин прибавляют 50 мл абсолютного эфира. Осадок отфильтровывают, промывают эфиром и сушат в вакууме.

Полигидрохлорид IV. Выход 0,43 г (71%). ИК спектр: 3430, 3280 (NH), 2720 (N⁺H), 1630 (C=O), 1580 см⁻¹ (амид-II).

Полигидрохлорид V. Выход 0,41 г (63%). ИК спектр: 3400, 3270 (NH), 3720 (N⁺H), 1660 (C=O), 1540 см⁻¹ (амид-II).

Полигидрохлорид VI. Выход 0,44 г (64%). ИК спектр: 3420, 3300 (NH), 2690 (N⁺H), 1660 (C=O), 1550 см⁻¹ (амид-II).

Полигидрохлорид XIV. Выход 0,38 г (42%). ИК спектр: 3420 (NH), 2720 (N⁺H), 1710 см⁻¹ (C=O).

Натриевая соль XVII полиамида XV, полученного на основе дихлорангидрида 2,2'-диокси-карбонилбис(5-индолил)оксида и этилового эфира N,N'-ди(триметилсилил)лизина. К раствору 0,47 г (1 ммоль) полиамида XV в 7 мл абсолютного ДМСО добавляют спиртовой раствор 0,05 г (1,5 ммоль) NaOH. Перемешивают 3 ч при комнатной температуре, затем нагревают 5 ч при 50 °С. Раствор выпаривают в трехкратный избыток изопропилового спирта; выпавший осадок отфильтровывают, промывают изопропиловым спиртом, абсолютным эфиром и сушат в вакууме. Выход 0,45 г (88%). ИК спектр: 3450...3300 (NH), 1650 (C=O), 1590, 1400 (COO⁻), 1535 см⁻¹ (амид-II).

Натриевая соль XVIII полиамида XVI. Получают аналогично соли XVII из 0,52 г (1 ммоль) полиамида XVI. Выход 0,49 г (95%). ИК спектр: 3400...3250 (NH), 1625 (C=O), 1610, 1400 (COO⁻), 1550 см⁻¹ (амид-II).

Натриевая соль XXI полиамида XIX. Получают аналогично соли XVII из 0,82 г (1 ммоль) полиамида XIX при 80 °С в течение 2 ч. Выход 0,52 г (65%). ИК спектр: 3420...3300, 3250 пл., 1430 (NH); 1610, 1410 (COO⁻), 1520 см⁻¹ (Ag).

Натриевая соль XXII полиамида XX. Получают аналогично соли XVII из 0,82 г (1 ммоль) полиамида XX при 80 °С в течение 3 ч. Выход 0,41 г (57%). ИК спектр: 3400, 3240, 1480 (NH), 1600, 1410 (COO⁻), 1560 см⁻¹ (Ag).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Овсянникова Н. Н., Самсония Ш. А., Суворов Н. Н. // ХГС. — 1993. — № 9. — С. 1200.
2. Чикваидзе И. Ш., Медведев Б. А., Самсония Ш. А., Машковский М. Д., Суворов Н. Н. // Хим.-фарм. журн. — 1960. — № 5. — С. 36.
3. Самсония Ш. А., Медведев Б. А., Каджришвили А. О., Табидзе Д. М., Машковский М. Д., Суворов Н. Н. // Хим.-фарм. журн. — 1982. — № 11. — С. 55.
4. Thesing J. // Chem. Ber. — 1954. — Bd 84. — S. 692.
5. Овсянникова Н. Н., Самсония Ш. А., Васнев В. А., Суворов Н. Н. // ВМС. — 1984. — № 1. — С. 189.
6. Овсянникова Н. Н., Самсония Ш. А., Кацарава Р. Д., Васнев В. А., Суворов Н. Н. // Со-общ. АН ГССР. — 1983. — Т. 112, № 2. — С. 317.
7. Овсянникова Н. Н., Самсония Ш. А., Суворов Н. Н., Коган Н. А. // ХГС. — 1993. — № 4. — С. 476.