

УДК 541.634 + 547.595.6 + 547.595.7

Л. Г. Рашидян и Г. Т. Татевосян

Стереизомерные биологически активные соединения

I. Некоторые превращения *цис*-4-хлор- Δ^4 -циклогексен-1,2-дикарбоновой кислоты

Согласно современным представлениям, механизм действия лекарственных веществ аналогичен механизму гетерогенного катализа.

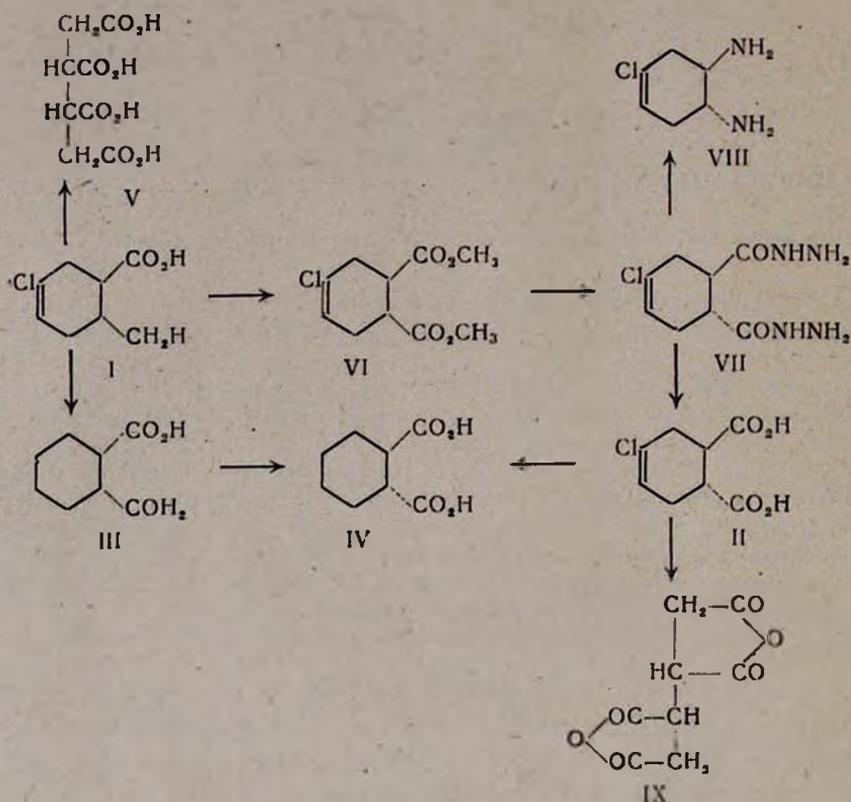
Подобно тому, как в гетерогенном катализе предварительным условием реакции является адсорбция реагирующих веществ на поверхности катализатора, так и рецепция лекарственного вещества биокатализатором предшествует его биологическому действию. Если способность катализировать данную реакцию определяется соответствием между пространственным строением поверхности катализатора и реагирующих молекул, то соответствие пространственного строения молекулы лекарственного вещества строению рецептора также, по-видимому, является необходимым условием рецепции и последующего биологического эффекта. Поэтому, в настоящее время проводятся широкие исследования по выявлению зависимости между пространственным строением органических веществ и их биологическими свойствами.

С целью синтеза аминоэфиров стереоизомерных кислот циклогексенового и циклогексанового рядов для последующего изучения их биологических свойств исследовались некоторые превращения *цис*-4-хлор- Δ^4 -циклогексен-1,2-дикарбоновой кислоты (I), направленные к получению *транс*-изомера (II), а также стереоизомерных циклогексан-1,2-дикарбоновых кислот (III) и (IV).

Исходная кислота (I) получена по прописи Карозерса и сотрудников [1] диеновой конденсацией хлоропрена с малеиновым ангидридом. Согласно принципу *цис*-присоединения, продукт конденсации должен иметь *цис*-строение, что подтверждается образованием при его окислении перманганатом калия *мезо*-1,2,3,4-бутантетракарбоновой кислоты (V) полученной ранее окислением *цис*- Δ^4 -циклогексен-1,2-дикарбоновой кислоты [2].

Кипячением диметилового эфира (VI) кислоты (I) с избытком 85%-ного гидрата гидразина получен дигидразид (VII). Яшунский и Шукина показали, что эфиры циклогексан- и Δ^4 -циклогексен-1,2-дикарбоновых кислот, имеющих *цис*-строение, при нагревании с гидратом гидразина образуют *транс*-дигидразиды [3]. Следовало поэтому полагать, что дигидразид (VII) и полученный из него по реакции Курциуса диамин (VIII) также являются соединениями *транс*-строения. Это заключение было подтверждено щелочным гидролизом дигидразида (VII). Продукт гидролиза — дикарбоновая кислота (II) плавится при 115—117°, тогда как температура плавления исходной *цис*-кис-

лоты (I) 167°. *Транс*-строение кислоты (II) было подтверждено ее окислением перманганатом калия в диангидрид *dl*-1,2,3,4-бутантетракарбоновой кислоты (IX) [4]:



Каталитическим гидрированием *транс*-4-хлор- Δ^4 -циклогексен-1,2-дикарбоновой кислоты (II) получена *транс*-циклогексан-1,2-дикарбоновая кислота (IV). Последняя получена также гидрированием исходной ненасыщенной кислоты (I) в *цис*-циклогексан-1,2-дикарбоновую кислоту (III) и ее последующей изомеризацией в *транс*-кислоту (IV) нагреванием с соляной кислотой в запаянных трубках при 180° [5].

Получаемые из кислоты (I) описанными выше путями кислоты (II), (III) и (IV), а также исходная кислота (I) будут в дальнейшем использованы для синтеза стереоизомерных эфиров с аминспиртами различного строения.

Экспериментальная часть

Окисление *цис*-4-хлор- Δ^4 -циклогексен-1,2-дикарбоновой кислоты (I). К смеси 10 г кислоты (I) [1] и 60 мл воды при охлаждении ледяной водой и перемешивании в течение 3 часов прилит раствор 21 г перманганата калия в 650 мл воды. После этого перемешивание и охлаждение продолжалось еще 2 часа, а затем смесь оставлена на ночь. Бесцветный раствор отфильтрован от перекиси марганца и

фильтр промывает горячей водой. Фильтрат выпарен на водяной бане досуха, твердый остаток обработан соляной кислотой и многократно экстрагирован эфиром. Эфирный раствор высушен сернокислым натрием. Кристаллический остаток, полученный после удаления эфира и промытый свежей порцией эфира, имел т. пл. 191—192°; *мезо*-1,2,3,4-бутантетракарбоновая кислота (V), по литературным данным [2], плавится при 192°.

Диметилловый эфир цис-4-хлор- Δ^4 -циклогексен-1,2-дикарбоновой кислоты (VI). Раствор 204,5 г (1 моль) *цис*-4-хлорциклогексен-1,2-дикарбоновой кислоты (I) и 15 мл концентрированной серной кислоты в 500 мл безводного метанола кипятится с обратным холодильником в течение 8 часов, после чего большая часть спирта отогнана и к остатку прилита вода до разделения слоев. Маслянистый слой отделен от водного, последний дважды экстрагирован эфиром, эфирные вытяжки присоединены к основному продукту, полученный раствор промыт содой, затем водой и высушен безводным сернокислым натрием. После удаления эфира остаток перегнан в вакууме; получено 166 г (71,3%) бесцветной жидкости с т. кип. 148—150/5 мм; d_4^{20} 1,0553; n_D^{20} 1,4935. M_{R_D} найдено 53,91; вычислено 53,89. Найдено %: С 51,67; Н 5,88; Cl 15,39. $C_{10}H_{13}O_4Cl$. Вычислено %: С 51,61; Н 5,59; Cl 15,26.

Дигидразид транс-4-хлор- Δ^4 -циклогексен-1,2-дикарбоновой кислоты (VII). Смесь 20 г (~0,1 моля) диэфира (VI) и 18 мл (~0,5 моля) 85%-ного гидрата гидразина кипятится с обратным холодильником в течение трех часов. Образовавшаяся белая твердая масса после охлаждения обработана 200 мл горячей воды, осадок отфильтрован и промыт водой и спиртом. После перекристаллизации из 60%-ного спирта получено 13,9 г (69,5%) бесцветных кристаллов с т. пл. 222—224°. Найдено %: С 41,27; Н 5,72. $C_8H_{13}O_2N_4Cl$. Вычислено %: С 41,29; Н 5,59.

Дихлоргидрат транс-4-хлор-1,2-диамино- Δ^4 -циклогексена (VIII). К раствору 30 г дигидразида (VII) в 105 мл 10%-ной соляной кислоты прибавлено 280 мл хлористого метилена и при 18—20° по каплям прилит раствор 20,8 г азотистокислого натрия в 48,5 мл воды. Нижний слой отделен, водный — экстрагирован хлористым метиленом. Соединенные растворы высушены прокаленным хлористым кальцием, отфильтрованы и смешаны с 160 мл безводного спирта. После отгонки хлористого метилена (до 75°) раствор кипятится 2 часа с обратным холодильником, затем прибавлено 210 мл 40%-ного раствора едкого натра и смесь отогнана с водяным паром. Дистиллят подкислен соляной кислотой и выпарен на водяной бане досуха. Темно-розовый остаток перекристаллизован из 10%-ной соляной кислоты. Получено 11 г (72,1%) светло-розового дихлоргидрата с т. пл. 326—328°. Найдено % Cl^- 32,86. $C_8H_{11}N_2Cl \cdot 2HCl$. Вычислено %: Cl^- 32,24.

транс-4-Хлор- Δ^4 -циклогексен-1,2-дикарбоновая кислота (II). Перемешиваемая смесь 38 г дигидразида (VII) с раствором 26,6 г ед-

Известия XVIII. 4—4

кого натра в 350 мл воды кипятилась с обратным холодильником 12 часов. После охлаждения раствор отфильтрован, подкислен соляной кислотой и несколько раз экстрагирован эфиром. Эфирный экстракт высушен хлористым кальцием. После отгонки эфира остаток закристаллизовался. Получено 30 г (89,8%) перекристаллизованной из воды бесцветной кислоты с т. пл. 115—117°. Найдено %: С 47,20; Н 4,64; Cl 17,09. $C_8H_9O_4Cl$. Вычислено %: С 46,90; Н 4,40; Cl 17,36.

Окисление транс-4-хлор- Δ^4 -циклогексен-1,2-дикарбоновой кислоты (II). 10 г кислоты (II) окислены перманганатом калия в условиях, описанных в опыте окисления кислоты (I). После удаления эфира из эфирной вытяжки продукта окисления получены бесцветные кристаллы с т. пл. 172—173°; по литературным данным [4] диангидрид *dl*-1,2,3,4-бутантетракарбоновой кислоты плавится при 172—173°.

транс-Циклогексан-1,2-дикарбоновая кислота (IV). Раствор 21 г кислоты (II) и 8 г едкого натра в 70 мл дистиллированной воды прогидрирован в качающемся автоклаве в присутствии 35 г никеля на окиси хрома при 100° и 100 атм. давления. После прекращения поглощения водорода раствор отфильтрован от катализатора и последний промыт водой. Фильтрат с промывными водами подкислен соляной кислотой. Выделившийся бесцветный осадок отфильтрован и перекристаллизован из ацетона. Получено 12,2 г (78,2%) бесцветных игольчатых кристаллов с т. пл. 220°, что соответствует литературным данным [5].

цис-Циклогексан-1,2-дикарбоновая кислота (III). Раствор 60 г ненасыщенной кислоты (I) и 23,5 г едкого натра в 200 мл перегнанной воды прогидрирован в условиях, описанных в предыдущем опыте. Получено 48 г (92,1%) перекристаллизованных из воды бесцветных игл с т. пл. 192°; по литературным данным [5], *цис*-циклогексан-1,2-дикарбоновая кислота плавится при 192°.

Изомеризация цис-циклогексан-1,2-дикарбоновой кислоты (III) в транс-изомер (IV) производилась по прописи Байера [5]. Смесь 8 г кислоты (III) и 20 мл концентрированной соляной кислоты нагревалась в запаянной трубке при 180° в течение 8—10 часов. После охлаждения содержимое трубки отфильтровано и вещество перекристаллизовано из ацетона. Получено 7 г (88,8%) бесцветного вещества с т. пл. 220—221°; смешанная проба с кислотой, полученной каталитическим гидрированием ненасыщенной кислоты (II), плавилась при той же температуре.

В ы в о д ы

Исследованы некоторые превращения *цис*-4-хлор- Δ^4 -циклогексен-1,2-дикарбоновой кислоты; разработаны пути ее перевода в *транс*-изомер и в стереоизомерные циклогексан-1,2-дикарбоновые кислоты.

Լ. Գ. Ռաճիգլան և Գ. Տ. Թազևոսյան

ԲԻՈԼՈԳԻԱՊԵՍ ԱԿՏԻՎ ՍՏԵՐԵՈՄԵՐ ՄԻԱՑՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ

1. Յիս-4-քլոր-Δ⁴-ցիկլոհեքսեն-1,2-դիկարբոնաթթվի մի քանի փոխարկումները

Ա մ փ ո փ ո լ մ

Ցիկլոհեքսանի և ցիկլոհեքսանի շարքի ստերեոիզոմեր թթուների ամինաէսթերները ստանալու նպատակով ուսումնասիրվել են ցիս-4-քլոր-Δ⁴-ցիկլոհեքսեն-1,2-դիկարբոնաթթվի մի քանի փոխարկումները: Մշակվել են այդ թթուները սրանս-իզոմերի, ինչպես նաև ստերեոիզոմեր ցիկլոհեքսան-1,2-դիկարբոնաթթուների փոխարկելու ուղիները:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. B. A. Carothers, J. Williams, A. M. Collins, J. E. Kirby, J. Am. Chem. Soc. 53, 4203 (1931); Патент США 1967862 [С. А. 28, 5994 (1934)].
2. E. H. Farmer, F. L. Warren, J. Chem. Soc. 1929, 897.
3. В. Г. Яшунский, М. Н. Щукина, ЖОХ 28, 230 (1958); В. Г. Яшунский, там же 2077; В. Г. Яшунский, В. Ф. Васильева, Л. И. Тихонова, М. Н. Щукина, там же 29, 2709 (1959).
4. K. Alder, M. Schautacher, Lieb. Ann. 564, 96 (1949).
5. A. Baeyer, Lieb. Ann. 258, 215 (1890).