

ПРОИЗВОДНЫЕ ИНДОЛА

LXIII. N-[β-(ИНДОЛИЛ-3')ЭТИЛ], N-[(*транс*-2-ОКСИМЕТИЛ-Δ⁴-ЦИКЛОГЕКСЕНИЛ-1)МЕТИЛ]АМИН И ЕГО ПРОИЗВОДНЫЕ

С. А. ПОГОСЯН, Л. Л. ОГАНЕСЯН и К. А. ЧАУШЯН

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

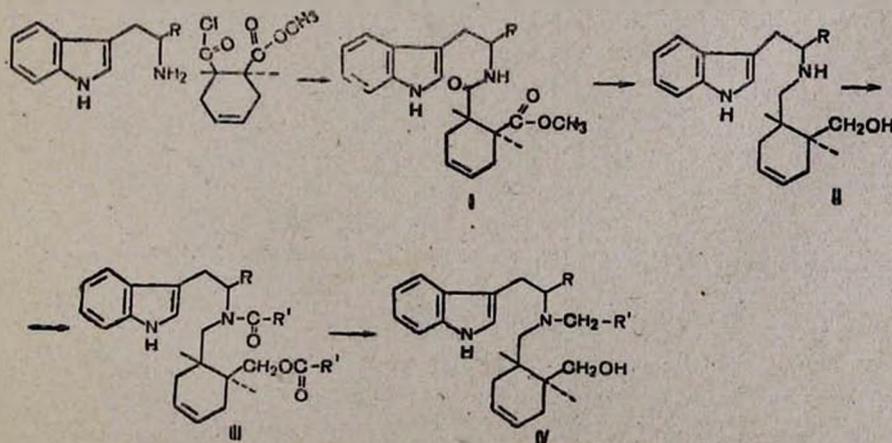
Поступило 14 IX 1978

Описан синтез ряда замещенных триптамина, являющихся промежуточными соединениями для получения структурных аналогов нохимбиноидов.

Табл. 2, библи. ссылок 4.

Настоящая работа посвящена разработке метода получения этиловых эфиров монотриптамидов циклогексен-Δ⁴-*транс*-1,2-дикарбоновых кислот, которые могут быть использованы в качестве исходных веществ для синтеза структурных аналогов нохимбиноидов и аминок спиртов II, родственных по своему строению с некоторыми биогенными аминами индольного ряда [1—3].

Конденсацией триптамина и α-метилтриптамина с хлорангидридом монометилового эфира Δ⁴-циклогексен-*транс*-1,2-дикарбоновой кислоты [4] получены амиды I, строение которых подтверждено методом ИК спектроскопии. Чистота полученных амидов проверена ТСХ. Восстановлением АГЛ триптамыды I переведены в соответствующие аминок спирты II, охарактеризованные в виде хорошо кристаллизующихся солей.



При реакции II с хлорангидридами уксусной, бензойной и фенилуксусной кислот получены продукты днацилирования III, что подтверждено отсутствием характерного поглощения гидроксильной группы в ИК спектре.

Восстановлением III АГЛ получены N-замещенные третичные аминоспирты IV.

Противосудорожное действие препаратов изучалось на белых мышах. Препараты вводились внутривентрикулярно в виде взвеси в метилкарбоксилцеллюлозе в дозах 100—200 мг/кг. Противосудорожное действие определялось по тестам максимального электрошока, коразола, никотина и ареколина. Ни один из изученных соединений не обладал противосудорожным действием.

Экспериментальная часть

ИК спектры сняты на спектрометре UR-20. ТСХ проведена на окиси алюминия II степени активности, силуфоле UV-254, хлороформ—ацетон (8,5 : 1,5). Проявитель—пары йода.

N-[β -(Индоллил-3')этил]амид метилового эфира Δ^4 -циклогексен-транс-1,2-дикарбоновой кислоты (*I*, $R=H$). К смеси 0,01 моля триптамина и 6 мл пиридина в 200 мл абс. бензола при перемешивании прикапывают 0,1 моля хлорангидрида монометилового эфира Δ^4 -циклогексен-транс-1,2-дикарбоновой кислоты. Смесь кипятят 2 часа, охлаждают, добавляют 100 мл воды и перемешивают до полного растворения осадка. После отделения водного слоя бензойный слой обрабатывают 5% раствором соляной кислоты, водой, 5% раствором едкого натра, вновь водой до нейтральной реакции и высушивают над сульфатом натрия. Бензол удаляют, остаток перекристаллизовывают из абс. эфира. Выход 87%, т. пл. 128—130° (из абс. эфира), R_f 0,4. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 730, 1445 (аром.), 1230 (C—O—C сл. эф.), 1615 (C=C), 1640 (C=O амид), 1755 (C=O сл. эф.), 3350—3400 (NH инд.). Найдено %: C 69,41; H 6,34; N 8,71. $C_{19}H_{22}N_2O_3$. Вычислено %: C 69,91; H 6,79; N 8,58.

N-[α -Метил- β -(индоллил-3')этил]амид метилового эфира Δ^4 -циклогексен-транс-1,2-дикарбоновой кислоты (*I*, $R=CH_3$). Выход 81%, т. пл. 55—57° (эфир-петр. эфир), R_f 0,5. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 730, 1440 (C=C, аром.), 1230 (C—O—C сл. эфир), 1620 (C=C), 1660 (C=O амид), 1760 (C=O сл. эф.), 3400 (NH инд.). Найдено %: C 70,60; H 7,13; N 7,83. $C_{20}H_{24}N_2O_3$. Вычислено %: C 70,56; H 7,10; N 8,22.

N-[β -(Индоллил-3')этил]-, *N*-[(транс-2-оксиметил- Δ^4 -циклогексенил-1)метил]амин (*II*, $R=H$). К раствору 0,1 моля АГЛ в 100 мл абс. эфира медленно прикапывают 0,01 моля монометилового эфира амида I в 100 мл сухого тетрагидрофурана. Смесь кипятят 18 час., после чего разлагают 10% раствором едкого натра. Эфирно-тетрагидрофурановый раствор отфильтровывают. После удаления растворителя остаток растворяют в эфире, обрабатывают 10% раствором соляной кислоты. Водный слой подщелачивают, экстрагируют эфиром и высушивают над

едким кали. После отгонки большей части эфира остаток пропускают через слой окиси алюминия. Гидрохлорид осаждают из эфирного раствора. Выход 78%, т. пл. 94—95° (бензол), R_f 0,33. ИК спектр, ν , $см^{-1}$: 1615 (C=C), 3300—3350 (ОН, NH амин), 3410 (NH инд.) Найдено %: C 76,40; H 8,43; N 10,06. $C_{18}H_{24}N_2O$. Вычислено %: C 76,01; H 8,50; N 9,85. Гидрохлорид, т. пл. 156—160° (с разл.). Найдено %: Cl 10,96. $C_{18}H_{25}N_2ClO$. Вычислено %: Cl 11,05.

N-[α -Метил- β -(индолил-3')этил]-, *N*[(транс-2-оксиметил- Δ^4 -циклогексенил-1)метил]амин (II, $R=CH_3$). Выход 65%, т. пл. 62—65°. R_f 0,32. ИК спектр, ν , $см^{-1}$: 1610 (C=C), 3200—3300 (ОН), 3410 (NH инд.). Найдено %: C 76,10; H 8,85; N 8,97. $C_{19}H_{26}N_2O$. Вычислено %: C 76,46; H 8,78; N 9,38. Гидрохлорид, т. пл. 130—140° (с разл.). Найдено %: Cl 10,38. $C_{19}H_{27}N_2OCl$. Вычислено %: Cl 10,58.

Амиды (III). Из 0,01 моля II, 10 мл пиридина и 0,022 моля соответствующих хлорангидридов при 5-часовом нагревании в бензоле получают амиды III.

Во время реакции с хлористым ацетилом полчаса перемешивают при комнатной температуре, растворы очищают пропусканием через слой окиси алюминия. Выделяют аморфные вещества (табл. 1). ИК спектры, ν , $см^{-1}$: 720—730, 1450—1460 (C=C аром.), 1210—1220 (C—O—C сл. эфир), 1610—1620 (C=C), 1640—1660 (C=O сл. эф.), 3350—3410 (NH инд.).

Таблица 1

N-[β -(Индолил-3')этил]амиды метилового эфира- Δ^4 -циклогексен-транс-1,2-дикарбоновой кислоты

R	R'	Выход, %	R_f^{**}	Найдено, %			Вычислено, %		
				C	H	N	C	H	N
H	CH ₃	83	0,33	71,73	7,71	7,53	71,71	7,65	7,60
H*	C ₆ H ₅	80	0,62	77,58	6,73	5,83	78,02	6,54	5,68
H	C ₆ H ₅ CH ₂	86	0,70	77,94	7,40	5,30	78,43	6,96	5,38
CH ₃	CH ₃	74	0,35	72,00	8,33	7,53	72,22	7,90	7,32
CH ₃	C ₆ H ₅	78	0,75	77,80	7,17	5,15	78,23	6,76	5,52
CH ₃	C ₆ H ₅ CH ₂	76	0,78	79,07	6,80	4,96	78,62	7,16	5,23

* Т. пл. 144—146° (метанол).

** ТСХ на силуфол.

Аминоспирты (IV). К раствору 0,1 моля АГЛ в 200 мл эфира при перемешивании прикапывают раствор 0,011 моля амида III в 100 мл ТГФ. Получаемые обычной обработкой вещества пропускают через слой окиси алюминия и высушивают в вакууме над едким кали (табл. 2). ИК спектры, ν , $см^{-1}$: 1610—1620 (C=C), 3200—3300 (ОН), 3410—3420 (NH инд.). Гидрохлориды и оксалаты осаждают из эфирных растворов.

N-[β-(Индолил-3')этил], N-[транс-2-оксиметил-Δ⁴-циклогексенил-1)метил]-N-алкиламины

R	R'	Выход, %	R _i **	Найдено, %			Вычислено, %			Т. пл. гидрохлоридов (оксалатов), °С
				С	Н	N	С	Н	N	
H*	CH ₃	73	0,35	76,60	9,17	8,85	76,88	9,03	8,96	129—130
H*	C ₆ H ₅	86	0,79	80,54	8,16	7,06	80,37	8,30	7,21	135—140
H*	C ₆ H ₅ CH ₂	77	0,80	80,03	8,20	7,12	90,17	8,07	7,48	143—146
CH ₃ *	CH ₃	84	0,40	77,10	9,41	8,41	77,25	9,26	8,58	(145—150)
CH ₃ **	C ₆ H ₅	89	0,76	80,00	8,64	7,41	80,37	8,30	7,21	(117—121)
CH ₃ **	C ₆ H ₅ CH ₂	80	0,80	80,20	8,50	7,02	80,55	8,51	6,95	(118—122)

* Т. пл. гидрохлоридов.

** Т. пл. оксалатов.

*** ТСХ на Al₂O₃ II ст. активности.

ԻՆՏՈՒԻ ԱԾԱՆՑՅԱԼՆԵՐ

LXIII. N-[β-(Ինդոլիլ-3')էթիլ], N-[(տրանս-2-օքսիմեթիլ-Δ⁴-ՑԻԿԼՈՅԵՔՍԵՆԻԼ-1)-մեթիլ]ամինը և նրա մեթիլ ածանցյալը, որոնց փոխազդեցություն մեջ դնելով բլորանհիդրիզների հետ ստացվել են ամիդներ: Վերջիններս վերականգնումը լիթիում ալյումինահիդրիդով բերել է ինդոլի շարքի երրորդային ամինապիրտներին:

Ս. Հ. ՊՈԳՈՍՅԱՆ, Լ. Լ. ՀՈՎՀԱՆՆԻՍՅԱՆ և Կ. Ա. ՉԱՈՒՇՅԱՆ

Կենսաբանական հատկությունները ուսումնասիրելու նպատակով սինթեզվել են N-[β-(ինդոլիլ-3')էթիլ], N-[(տրանս-2-օքսիմեթիլ-Δ⁴-ցիկլոհեքսենիլ-1)-մեթիլ]ամինը և նրա մեթիլ ածանցյալը, որոնց փոխազդեցության մեջ դնելով բլորանհիդրիզների հետ ստացվել են ամիդներ: Վերջիններս վերականգնումը լիթիում ալյումինահիդրիդով բերել է ինդոլի շարքի երրորդային ամինապիրտներին:

INDOLE DERIVATIVES

LXIII. N-[β-(INDOLYL-3')ETHYL], N-[(trans-2-OXYMETHYL-Δ⁴-CYCLOHEXENYL-1)-METHYL]AMINE AND ITS DERIVATIVES

S. H. POGHOSSIAN, L. L. HOVHANNISSIAN and K. A. CHAUSHIAN

The title compounds have been synthesized with the purpose of investigating their biological properties. Treatment of the obtained compounds with the acid chlorides of acetic, benzoic and phenyl acetic acids yielded the corresponding amides, which, upon reduction with lithium aluminum hydride, produced tertiary aminoalcohols of the indole series. The biological properties of the latter compounds have been studied.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. *J. R. Vane*, Brit. J. Pharm. Chemotherapy, 14, 88 (1959).
2. *Е. И. Кузнец, В. С. Шашков, Л. С. Тер-Варганян, М. Н. Преображенская, Н. Н. Суворов, Т. Т. Сычев, М. Н. Щукина*, ДАН СССР, 138, 123 (1962).
3. *A. B. Lerner, S. D. Case, Y. Takahashi, T. H. Lee, W. Mori*, J. Am. Chem. Soc., 80, 2587 (1958).
4. *И. Н. Назаров, В. Ф. Кучеров*, Изв. АН СССР, ОХН, 2, 329 (1954).