

УДК 542.91+547.759.4.

**N-[β-(ИНДОЛИЛ-3')ЭТИЛ]ИМИДЫ ЦИКЛОГЕКСАНОН-
 цис-3,4-ДИКАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ**

С. А. ПОГОСЯН, Л. Л. ОГАНЕСЯН и Д. З. ПАРТЕВ

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

Поступило 3 V 1979

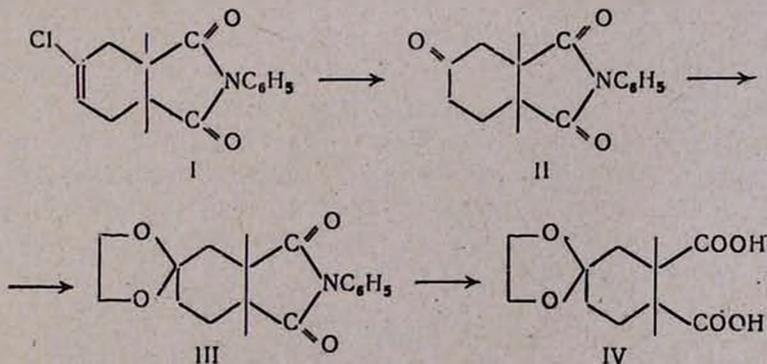
Описан синтез N-[β-(индолил-3')этил]имидов циклогексанон-цис-3,4-дикарбоновой кислоты VII, являющихся промежуточными соединениями для получения некоторых аналогов иохимбина.

Библ. ссылок 4.

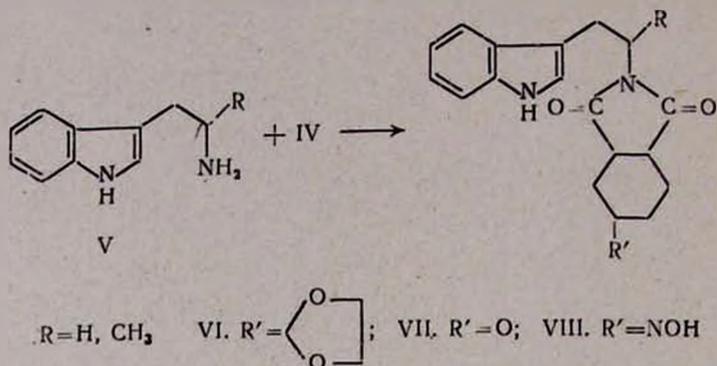
С целью получения новых структурных аналогов иохимбина, содержащих кетонную группу в кольце E, мы осуществили синтез некоторых промежуточных имидов VII путем конденсации эквимольных количеств триптамина, α-метилтриптамина с этиленкеталем циклогексанон-цис-3,4-дикарбоновой кислоты IV.

Имиды IV могут быть использованы в качестве исходных соединений как для получения оснований, родственных иохимбину [1], так и для синтеза некоторых соединений изоиндолинового строения IX, в ряду которых были найдены соединения с интересными биологическими свойствами [2, 3].

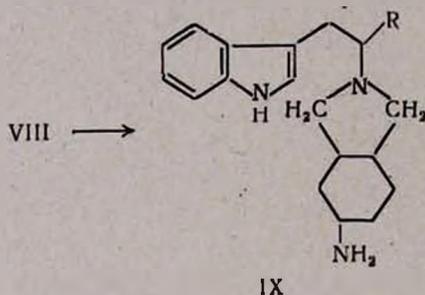
Для синтеза этиленкетала циклогексанон-цис-3,4-дикарбоновой кислоты IV был использован фенилимид 4-хлорциклогексен-цис-1,2-дикарбоновой кислоты I [4], сернокислотный гидролиз которого привел к кетонимиду II. Кетализацией II и омылением имидокетала III 85% гидразингидратом был получен IV.



При термической конденсации триптамина V с IV рядом с основным продуктом реакции образуется незначительное количество кетоимида VII в результате декатализа VI в условиях реакции.



Кетализацией смеси VI и VII нам удалось выделить в чистом виде кеталь VI. В дальнейшем нам удалось показать, что имида могут быть получены в индивидуальном виде путем продолжительного нагревания кислотных растворов эквимольных количеств компонентов V и IV. Кислотным гидролизом имидов VI получены кетоимида VII, оксими которых восстановлены АГЛ в соответствующие диамины IX.



Изучено влияние дигидрохлоридов (IX, $R=H, CH_3$) на температуру и поведение белых мышей и крыс; а также их действие на эффекты резерпина. Препараты у мышей в течение 3 час. после введения вызвали понижение температуры тела на $1,5-2^\circ$. Как у мышей, так и у крыс после введения этих соединений отмечены слабый блефаринтоз, периодическое угнетение спонтанных движений, повышение тактильной чувствительности. Соединение (IX, $R=CH_3$) вызвало усиление угнетения спонтанных движений через 3,5 и 48 час. после введения резерпина. По сравнению с контрольными у крыс, получивших соединение (IX, $R=H$) в дозе 100 мг/кг за 1 час до резерпина, отмечены усиление блефаринтоза через 1 и 5 час., уменьшение каталептогенного действия резерпина через 3 и 24 часа и усиление угнетения спонтанных движений через 5 час. после введения резерпина.

Экспериментальная часть

ИК спектры сняты на спектрометре ИКС-22А. ТСХ проведена на окиси алюминия II ст. активности, на силуфоле UV-254, в системе хлороформ—ацетон (8:2; 8,5:1,5).

N-Фенилимид циклогексанон-цис-3,4-дикарбоновой кислоты II. К 26,2 г (0,1 моля) I [4] при перемешивании постепенно приливалось 25 мл серной кислоты уд. веса 1,78. Смесь перемешивалась 24 часа, после чего разбавлялась водой и подщелачивалась содой. Выделившийся маслянистый продукт экстрагировался этилацетатом и высушивался над серноокислым натрием. После отгонки растворителя остаток перекристаллизовывался из бензола. Выход 19,5 г (80%), т. пл. 145—147°. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1600 (аром.) 1705, 1780 (O=CNC=O), 1725 (C=O). Найдено %: С 68,58; Н 5,13; N 5,40. C₁₄H₁₃O₅N. Вычислено %: С 69,13; Н 5,35; N 5,76. Фенилгидразон, т. пл. 158—160° (из этанола). Найдено %: С 71,58; Н 6,25; N 13,39. C₂₀H₁₃O₂N₃. Вычислено %: С 72,07; Н 5,71; N 12,61.

Этиленкеталь N-фенилимида циклогексанон-цис-3,4-дикарбоновой кислоты III. Смесь 24,3 г (0,1 моля) II, 250 мл сухого бензола, 22 мл этиленгликоля и 0,16 г *n*-толуолсульфокислоты кипятилась 48 час. с водоотделителем. После охлаждения раствор сливался на 400 мл воды, содержащей 1 г едкого кали. Бензольный слой отделялся, промывался водой и высушивался над серноокислым натрием. После упаривания растворителя остаток перекристаллизовывался из абс. этанола. Выход 24 г (87%), т. пл. 125—127°. ИК спектр, ν , см⁻¹: 960, 1160 (C—O—C в кетале) 1715, 1780 (O=CNC=O). Найдено %: С 64,44; Н 5,56; N 4,61. C₁₆H₁₇NO₄. Вычислено %: С 64,11; Н 5,91; N 4,87.

Этиленкеталь циклогексанон-цис-3,4-дикарбоновой кислоты IV. 28,7 г (0,1 моля) III в 50 мл 80% гидразингидрата нагревалось 48 час. К охлажденной смеси прибавлялся 30% раствор едкого натра. Смесь нагревалась еще 2 часа, экстрагировалась эфиром, водный слой нейтрализовался соляной кислотой до рН 5—6 и многократно экстрагировался эфиром. Эфирный слой высушивался над серноокислым натрием. После отгонки эфира остаток перекристаллизовывался из эфира (кипячение с углем). Выход 12,9 г (96%), т. пл. 198—200°. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1140, 950 (C—O—C в кетале), 1760 (C=O), 3550 (ОН). Найдено %: С 52,37; Н 6,06. C₁₀H₄O₆. Вычислено %: С 52,17; Н 6,08.

Этиленкеталь N-[β -(индолил-3')этил]имида циклогексанон-цис-3,4-дикарбоновой кислоты (VI, R=H). а) Смесь 3,2 г (0,02 моля) триптамина и 4,6 г (0,02 моля) IV нагревалась в токе азота при 160—180° до прекращения выделения воды (2,5 часа). Охлажденная густая масса растворялась в этилацетате, промывалась 5% раствором соляной кислоты, водой, 5% раствором едкого натра, снова водой и высушивалась над серноокислым натрием. После отгонки растворителя получалась смесь VI и VII (R_f 0,3 и 0,5). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1660, 1740 (O=CNC=O), 1705 (C=O), 3400 (NH), 940 (C—O—C в кетале).

Смесь VI и VII в 200 мл сухого бензола, 5 мл этиленгликоля и 0,05 г *p*-толуолсульфокислоты в течение 48 час. кипятилась с водоотделителем. Раствор сливался в 100 мл воды, бензольный слой отделялся и высушивался. После упаривания растворителя остаток перекристаллизовывался из метанола. Выход VI 45%, т. пл. 116—117°, R_f 0,5. ИК спектр, ν , см^{-1} : 945 (C—O—C в кетале); 1670, 1750 (O=CNC=O); 3400 (NH). Найдено %: C 68,01; H 6,65; N 7,37. $\text{C}_{20}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено %: C 67,77; H 6,25; N 7,90.

б) Смесь 0,01 моля триптамина и 0,01 моля IV в 70 мл ксилола кипятилась с водоотделителем 8 час. Растворитель отгонялся, остаток растворялся в этилацетате. Дальнейшая обработка аналогична а. Выход 62%, т. пл. 116—117° (из метанола). Смешанная проба не дает депрессии температуры плавления с образцом, полученным по методу а).

Этиленкеталь N-[α -метил- β -(индолил-3')этил]имида циклогексанон-цис-3,4-дикарбоновой кислоты (VI, $R=\text{CH}_3$). Аналогично б) из 0,01 моля α -метилтриптамина и 0,01 моля IV получен VI. Выход 77%, т. пл. 97—99°, R_f 0,6. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1670, 1750 (O=CNC=O) 3410 (NH в индоле). Найдено %: C 68,65; H 6,28; N 7,90. $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено %: C 68,45; H 6,65; N 7,60.

N-[β -(индолил-3')этил]имид циклогексанон-3,4-дикарбоновой кислоты (VII, $R=\text{H}$). Смесь 0,01 моля кетала VI и 4 мл 3 *n* соляной кислоты в 50 мл метанола нагревалась 1 час. Часть метанола отгонялась, остаток экстрагировался этилацетатом, промывался 5% раствором щелочи и высушивался. После отгонки растворителя остаток перекристаллизовывался из метанола. Выход 87%, т. пл. 105—107°, R_f 0,67. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1720, 1810 (O=CNC=O), 1725 (C=O), 3400 (NH). Найдено %: C 69,63; H 6,00; N 9,24. $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$. Вычислено %: C 69,66; H 5,84; N 9,02. Семикарбазон, т. пл. 257° (из этанола). Найдено %: C 62,50; H 5,50; N 19,11. $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_3$. Вычислено %: C 62,11; H 5,76; N 19,06.

N-[α -Метил- β -(индолил-3')этил]имид циклогексанон-цис-3,4-дикарбоновой кислоты (VII, $R=\text{CH}_3$). Получен аналогично предыдущему. Выход 91%, т. пл. 86—88°, R_f 0,7. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1720, 1810 (C=O амид.), 1725 (C=O), 3420 (NH). Найдено %: C 69,80; H 6,44; N 8,62. $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$. Вычислено %: C 70,35; H 6,21; N 8,63. Семикарбазон, т. пл. 233°, т. пл. 233° (из этанола). Найдено %: C 62,82; H 6,18; N 18,54. $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_3$. Вычислено %: C 62,97; H 6,07; N 18,36.

Оксим N-[β -(индолил-3')этил]имида циклогексанон-цис-3,4-дикарбоновой кислоты (VIII, $R=\text{H}$). К раствору 0,001 моля имиды VII в 50 мл этилового спирта прибавлялся раствор 0,02 моля солянокислого гидроксилamina, 0,02 моля уксуснокислого натрия в 50 мл воды. Смесь умеренно нагревалась 5 час. Раствор упаривался до небольшого объема, затем прибавлялось 20 мл воды. Выделившееся масло экстрагировалось эфиром, эфирный экстракт промывался водой и высушивался над сернокислым натрием. Масло, оставшееся после отгонки растворителя, растворялось в небольшом количестве спирта и осаждалось водой. Выход 80%, т. пл. 99—101°, R_f 0,66. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1650 (C=N), 1720,

1810 (O=CNC=O), 3410 (NH), 3500 (OH). Найдено %: С 66,51; Н 5,93; N 12,77. C₁₈H₁₉N₃O₃. Вычислено %: С 66,44; Н 5,88; N 12,91.

Оксим N-[α -метил- β -(индолил-3')этил]имида циклогексанон-цис-3,4-дикарбоновой кислоты (VIII, R=CH₃). Получен аналогично предыдущему. Выход 81%, т. пл. 91—93°, R_f 0,67. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1650 (C=N); 1780, 1810 (O=CNC=O), 3400 (NH). Найдено %: С 67,46; Н 6,70; N 12,80. C₁₉H₂₁N₃O₃. Вычислено %: С 67,23; Н 6,23; N 12,38.

2[- β (Индолил-3')этил]-5-амино-3 α ,4,5,6,7,7 α -гептагидроизоиндолин (IX, R=H). К раствору 0,1 моля АГЛ в 200 мл абс. эфира по каплям прибавлялось 0,01 моля оксима VIII в 100 мл сухого тетрагидрофурана. Смесь кипятилась 18 час. и разлагалась 5% раствором едкого натра. После обработки [4] и отгонки части эфира от высушенного раствора остаток пропущен через слой окиси алюминия. Гидрохлориды осаждались из эфирных растворов. Выход 80%, т. пл. 62—65°, т. пл. дигидрохлорида 302—305°, R_f 0,33. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3520 (NH₂), 3410 (NH инд.). Найдено %: С 76,37; Н 8,80; N 15,01. C₁₈H₂₅N₃. Вычислено %: С 76,28; Н 8,89; N 14,82.

2-[α -Метил- β -(индолил-3')этил]-5-амино-3 α ,4,5,6,7,7 α -гептагидроизоиндолин (IX, R=CH₃). Выход 85%, т. пл. 53—55° (эфир), т. пл. дигидрохлорида 210—215°, R_f 0,32. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3500 (NH₂), 3410 (NH инд.). Найдено %: С 76,95; Н 9,28; N 14,25. C₁₉H₂₇N₃. Вычислено %: С 76,72; Н 9,14; N 14,12.

ՅԻԿԼՈՆԵԲՍԱՆՈՆ-3,4-ԴԻԿԱՐԲՈՆԱԹԹՎԻ N-[β -(ԻՆԴՈԼԻԼ-3')ԷԹԻԼ]ԻՄԻԴԵՆԵՐ

Ս. Հ. ՊՈԴՈՍՅԱՆ, Լ. Լ. ՉՈՎԶԱՆՆԻՍՅԱՆ և Դ. Զ. ՊԱՐԹԵՎ

Իոհիմբինի նոր անալոգներ ստանալու նպատակով մշակված են միջանկյալ ցիկլոհեքսանոն-3,4-դիկարբոնաթթվի իմիդների ստացման եղանակները: Վերջիններից ստացած են իզոինդոլային շարքի նոր միացություններ: Ուսումնասիրված են նրանց կենսաբանական հատկությունները:

CYCLOHEXANONE-*cis*-DICARBOXYLIC ACID
N- β -(INDLYL-3')ETHYLIMIDES

S. A. POGOŠIAN, L. L. OGANESSIAN and D. Z. PARTEV

Methods for the synthesis of the intermediate cyclohexanone-*cis*-3,4-dicarboxylic acid imides have been developed with the purpose of obtaining new yohimbine analogues. These compounds have been used in the preparation of new derivatives of the isoindole series.

The biological properties of the synthesised compounds have been studied.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Л. Л. Акасанова, Н. А. Преображенский, ДАН СССР, 117, 81 (1957).
2. W. E. O'Malley, G. Winkler, L. M. Rice, C. F. Geschlckter, J. Am. Pharm. Assoc., 46, 346 (1957).
3. B. Willam, F. Rosen, V. P. Bohey, A. C. Shaltca, J. Am. Chem. Soc., 79, 3167 (1957).
4. Л. Г. Рашидян, С. Н. Асратян, К. С. Карагезян, А. Р. Мкртчян, Р. О. Седракян, Г. Т. Татевосян, Арм. хим. ж., 21, 793 (1968).