

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ
ԱԶԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ
АРМЕНИЯ

Հայաստանի քիմիական հանդես 65, №1, 2012 Химический журнал Армении

547.75 + 547.745

СИНТЕЗ НОВЫХ N-БЕНЗИЛИНДОЛИЛ-3-СУКЦИНИМИДОВ

С. А. ПОГОСЯН

Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии

НАН Республики Армения

Институт тонкой органической химии им. А. Л. Мнджояна

Армения, 0014, Ереван, пр. Азатутян, 26

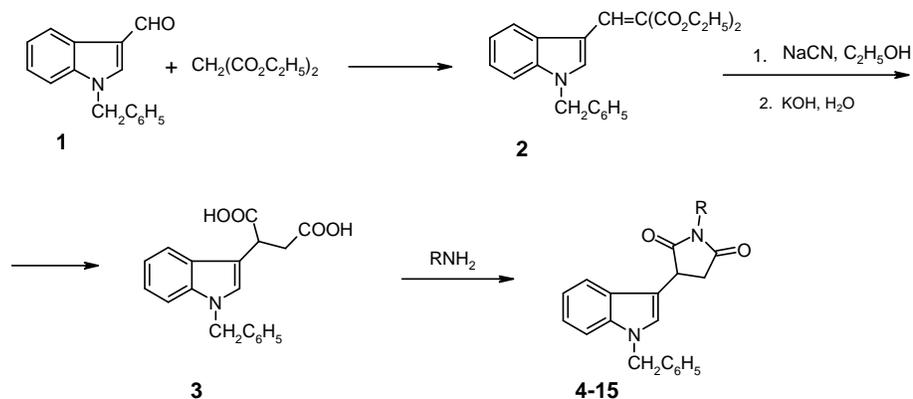
Факс: (374-10) 288443 E-mail: karik7507@rambler.ru

Поступило 7 X 2011

Разработан доступный метод синтеза N-бензилиндолил-3-сукцинимидов. Взаимодействием N-бензилиндолил-3-карбальдегидов с диэтилмалонатом получен этиловый эфир 2-этоксикарбонил-3-(N-бензил-3'-индолил)акриловой кислоты. Реакцией последнего с цианидом натрия и последующим гидролизом промежуточного соединения синтезирована N-бензил-3-индолиянтарная кислота, термической конденсацией которой с различными аминами при 120-125° получены N-бензилиндолил-3-сукцинимиды.

Библ. ссылок 6.

Производные индолил-3-сукцинимидов с различными функциональными группами представляют определенный интерес для создания новых биологически активных соединений. Данное сообщение является продолжением наших исследований по поиску новых N-замещенных индолил-3-сукцинимидов, которые являются антидепрессантами центральной нервной системы и рекомендуются в качестве седативных средств [1-6]. Установлено, что разработанный нами метод синтеза индолил-3-янтарных кислот можно применять и для получения N-бензилиндолил-3-янтарной кислоты **3** исходя из продукта конденсации диэтилового эфира малоновой кислоты с N-бензилиндолил-3-альдегидом **1**.



4. R=C₆H₅; 5. R=*o*-CH₃C₆H₄; 6. R=*n*-CH₃C₆H₄; 7. R=*m*-CH₃OC₆H₄;
 8. R= *n*-CH₃OC₆H₄; 9. R=*α*-нафтил; 10. R=*β*-нафтил; 11. R=индол-3-этил; 12. R= *n*-NO₂C₆H₄; 13. R=*n*-ОНС₆H₄; 14. R= *n*-Br C₆H₄; 15. R=CH₃.

Реакцией этилового эфира 2-этоксикарбонил-3-(N-бензилиндолил-3')акриловой кислоты 2 с цианистым натрием в кипящем этаноле и последующим гидролизом промежуточного соединения выделена N-бензилиндолил-3-янтарная кислота 3. Термической конденсацией последней с различными аминами получены N-бензилиндолил-3-сукцинимиды 4-15. Соединения 7 и 9, по данным спектров ЯМР ¹H, представляют смесь двух стереоизомеров.

Противоопухолевая активность соединений 4, 6 и 13 изучена на модели прививаемой опухоли мышей – саркоме 37. Соединения введены животным в дозе 200 мг/кг в течение 6 дней спустя 48 ч после прививки опухоли. Терапевтический эффект оценен по проценту торможения роста опухоли по сравнению с контролем. Установлено, что соединения 4 и 6 вызывают слабое ингибирование роста саркомы 37 (до 33%), а 13 не влияет на рост данной опухоли.

Экспериментальная часть

ИК-спектры сняты на приборах "FT-IR NEXUS" и "UR-20" в вазелиновом масле, спектры ЯМР ¹H – на спектрометре "Varian Mercury 300" (США), (DMCO-d₆), внутренний стандарт – ТМС или ГМДС. ТСХ проведена на пластинках "Silufol UV-254" в системе элюентов хлороформ–ацетон, 4:1 (А) и бензол–этанол, 10:1 (Б), проявитель – пары йода.

Этиловый эфир 2-этоксикарбонил-3-(N-бензил-3'-индолил)акриловой кислоты (2). Смесь 16 г (0.1 моля) диэтилового эфира малоновой кислоты, 200 мл бензола, 23.5 г (0.1 моля) N-бензил-3-индолальдегида, 2 мл пиперидина и 5 мл ледяной уксусной кислоты кипятят с водоотделителем до отделения рассчитанного количества воды. Растворитель отгоняют при по-

ниженном давлении, остаток перекристаллизовывают из смеси этанол-вода (1:2). Получают 26.4 г (70%) эфира **2**, т.пл. 102-104°C, R_f 0.54 (А). Найдено, %: С 73.22; Н 6.18; N 3.82. C₂₃H₂₃N₂O₄. Вычислено, %: С 73.19; Н 6.14; N 3.71. ИК-спектр, ν, см⁻¹: 1605 (C=C). 1688 (C=O); 1720 (C=O). Спектр ЯМР ¹H (δ, м.д., Гц): 1.25 (т, 3H, J = 7.1, CH₃); 1.35 (т, 3H, J = 7.1, CH₃); 4.22 (к, 2H, J = 7.1, OCH₂); 4.26 (к, 2H, J = 7.1, OCH₂); 5.47 (с, 2H, N-CH₂); 7.16-7.39 (м, 8H) и 7.74 (м, 1H, C₆H₅ и C₆H₄).

N-Бензил-3-индолилярная кислота (3). В раствор 37.7 г (0.1 моля) эфира **2** в 130 мл 90% этанола вводят 11.8 г (0.24 моля) цианистого натрия и кипятят при перемешивании 2 ч. После отгонки спирта к остатку прибавляют 160 мл 15% водного раствора едкого кали и кипятят до полного растворения (около 3 ч). Горячий раствор обрабатывают активированным углем, фильтруют и по охлаждению подкисляют концентрированной соляной кислотой до pH 2. Осадок фильтруют и промывают холодной водой. Получают 22.2 г (72 %) кислоты **3**, т.пл. 162-165°C (этанол-вода, 1:1), R_f 0.28 (Б). Найдено, %: С 70.49; Н 5.32; N 4.35. C₁₉H₁₇NO₄. Вычислено, %: С 70.57; Н 5.29; N 4.33. ИК-спектр, ν, см⁻¹: 1610 (C=C). 1695 (C=O); 3200-3400(OH). Спектр ЯМР ¹H (δ, м.д., Гц): 2.61 (дд, 1H, J₁ = 16.7, J₂ = 4.9) и 3.14 (дд, 1H, J₁ = 16.7, J₂ = 10.2, CH₂); 4.17 (дд, 1H, J₁ = 10.2, J₂ = 4.9, CH); 5.33 (с, 2H, NCH₂); 6.99-7.10 (м, 2H), 7.11-7.16 (м, 2H), 7.19-7.31 (м, 4H) и 7.67 (д, 1H, J = 7.6, C₆H₅ и C₆H₄).

Общая методика получения N-бензилиндолил-3-сукцинимидов (4-14).

Смесь 0.1 моля индолил-3-янтарной кислоты **3** и 0.11 моля соответствующего замещенного ароматического амина выдерживают на бане Вуда при 120-125°C в течение 3-4 ч. Осадок перекристаллизовывают из абсолютного этанола.

4-(1'-Бензил-3'-индолил)-N-фенилсукцинимид (4). Выход 60%, т.пл. 120-122°C, R_f 0.61 (А). Найдено, %: С 79.01; Н 5.28; N 7.30. C₂₅H₂₀N₂O₂. Вычислено, %: С 78.92; Н 5.29; N 7.36. ИК-спектр, ν, см⁻¹: 1600 (C=C); 1710, 1774 (O=C-N-C=O). Спектр ЯМР ¹H (δ, м.д., Гц): 2.99 (дд, 1H, J₁ = 18.0, J₂ = 5.2, CH₂); 3.43 (дд, 1H, J₁ = 18.0, J₂ = 9.5, CH₂); 4.52 (дд, 1H, J₁ = 9.5, J₂ = 5.2, CH); 5.37 (с, 2H, NCH₂); 7.02-7.53 (м, 15H, аром).

4-(1'-Бензил-3'-индолил)-N-(o-метилфенил)сукцинимид (5). Выход 58%, т.пл. 165-168°C, R_f 0.71 (А). Найдено, %: С 79.20; Н 5.63; N 7.22. C₂₆H₂₂N₂. Вычислено, %: С 79.16; Н 5.62; N 7.10. ИК-спектр, ν, см⁻¹: 1610 (C=C); 1695, 1775 (O=C-N-C=O). Спектр ЯМР ¹H (δ, м.д., Гц): 2.42 (с, 3H, CH₃); 2.97 (дд, 1H, J₁ = 18.0, J₂ = 5.8, CH₂); 3.41 (дд, 1H, J₁ = 18.0, J₂ = 9.6, CH₂); 4.50 (дд, 1H, J₁ = 9.6, J₂ = 5.2, CH); 5.37 (с, 2H, NCH₂); 7.02-7.33 (м, 12H, аром); 7.40 (с, 1H, =CH); 7.51 (м, 1H, аром).

4-(1'-Бензил-3'-индолил)-N-(n-метилфенил)сукцинимид (6). Выход 62 %, т.пл. 164-164°C, R_f 0.71 (А). Найдено, %: С 79.21; Н 5.61; N 7.15. C₂₆H₂₂N₂O₂. Вычислено, %: С 79.16; Н 5.62; N 7.10. ИК-спектр, ν, см⁻¹: 1615 (C=C); 1700, 1775 (O=C-N-C=O). Спектр ЯМР ¹H (δ, м.д., Гц): 2.42

(с, 3Н, CH₃); 2.97 (дд, 1Н, $J_1 = 17.9$, $J_2 = 5.1$, CH₂); 3.40 (дд, 1Н, $J_1 = 17.9$, $J_2 = 9.6$, CH₂); 4.49 (дд, 1Н, $J_1 = 9.6$, $J_2 = 5.1$, CH); 5.37 (с, 2Н, NCH₂); 6.97-7.32 (м, 12Н, аром); 7.40 (с, 1Н, =CH); 7.51 (м, 1Н, аром).

4-(1'-Бензил-3'-индолил)-N-(*м*-метоксифенил)сукцинимид (7). Выход 52 %, т.пл. 110-112°C, R_f 0.69 (А), Найдено, %: С 76.04; Н 5.38; N 6.83. C₂₆H₂₂N₂O₃. Вычислено, %: С 76.07; Н 5.40; N 6.82. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 1610 (C=C); 1705, 1780 (O=C-N-C=O). Спектр ЯМР ¹H (δ , м.д., Гц): 3.13 (дд, 1Н, $J_1 = 18.0$, $J_2 = 5.1$, CH₂); 3.46 (дд, 1Н, $J_1 = 18.3$, $J_2 = 9.6$, CH₂); 3.83 (с, 3Н, OCH₃); 4.48 (дд, 1Н, $J_1 = 9.6$, $J_2 = 5.1$, CH); 5.31 (с, 2Н, NCH₂); 6.91-6.99 (м, 3Н, аром); 7.14-7.43 (м, 10Н, аром); 7.57 (м, 1Н, аром).

4-(1'-Бензил-3'-индолил)-N-(*п*-метоксифенил)сукцинимид (8). Выход 63 %, т.пл. 155-156°C, R_f 0.70 (А), Найдено, %: С 76.04; Н 5.42; N 6.78 C₂₆H₂₂N₂O₃. Вычислено, %: С 76.07; Н 5.40; N 6.82. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 1600 (C=C); 1700, 1780 (O=C-N-C=O). Спектр ЯМР ¹H (δ , м.д., Гц): 3.12 (дд, 1Н, $J_1 = 18.3$, $J_2 = 5.0$, CH₂); 3.45 (дд, 1Н, $J_1 = 18.3$, $J_2 = 9.6$, CH₂); 3.85 (с, 3Н, OCH₃); 4.47 (дд, 1Н, $J_1 = 9.6$, $J_2 = 5.0$, CH); 5.31 (с, 2Н, NCH₂); 7.01 (м, 2Н, аром); 7.14-7.35 (м, 11Н, аром); 7.55 (м, 1Н, аром).

4-(1'-Бензил-3'-индолил)-N-(α -нафтил)сукцинимид (9). Выход 64%, т.пл. 115-117°C, R_f 0.6 (А). Найдено, %: С 80.91; Н 5.14; N 5.16. C₂₉H₂₂N₂O₂. Вычислено, %: С 80.90; Н 5.15; N 6.50. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 1600(C=C); 1695.1780(O=C-N-C=O). Спектр ЯМР ¹H (δ , м.д., Гц); 3.09 (0.5Н) и 3.26 (дд, 0.5Н, $J_1 = 17.9$, $J_2 = 5.0$, CH₂); 3.56 (0.5Н) и 3.65 (дд, 0.5Н, $J_1 = 17.9$, $J_2 = 9.5$, CH₂); 4.65 (0.5Н) и 4.80 (дд, 0.5Н, $J_1 = 9.5$, $J_2 = 5.0$, CH); 5.40 (1Н) и 5.42 (с, 1Н, NCH₂); 7.06-7.70 (м, 14Н, аром); 7.83-8.01 (м, 3Н, аром).

4-(1'-Бензил-3'-индолил)-N-(β -нафтил)сукцинимид (10). Выход 68%, т.пл. 168-169°C, R_f 0.57 (А). Найдено, %: С 80.92; Н 5.14; N 6.49. C₂₉H₂₂N₂O₂. Вычислено, %: С 80.90; Н 5.15; N 6.50. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 1595(C=C); 1600.1670 (O=C-N-C=O). Спектр ЯМР ¹H (δ , м.д., Гц): 3.05 (дд, 1Н, $J_1 = 17.9$, $J_2 = 5.0$, CH₂); 3.48 (дд, 1Н, $J_1 = 17.9$, $J_2 = 9.5$, CH₂); 4.58 (дд, 1Н, $J_1 = 9.5$, $J_2 = 5.2$, CH); 5.39 (с, 2Н, NCH₂); 7.04-7.33 (м, 8Н, аром); 7.45 (с, 1Н, =CH); 7.45-7.59 (м, 4Н, аром); 7.87-7.97 (м, 4Н, аром).

4-(1'-Бензил-3'-индолил)-N-(индолил-3'-этил)сукцинимид (11). Выход 52%, т.пл. 98-100°C, R_f 0.57 (А). Найдено, %: С 77.83; Н 5.60; N 9.39. C₂₉H₂₅N₃O₂. Вычислено, %: С 77.82; Н 5.63; N 9.38. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 1590 (C=C); 1600,1680 (O=C-N-C=O). Спектр ЯМР ¹H (δ , м.д., Гц): 2.73 (дд, 1Н, $J_1 = 17.9$, $J_2 = 5.1$, CH₂); 3.06 (т, 2Н, $J = 7.4$, NCH₂); 3.20 (дд, 1Н, $J_1 = 17.9$, $J_2 = 9.5$, CH₂); 3.82 (м, 2Н, NCH₂CH₂); 4.25 (дд, 1Н, $J_1 = 9.5$, $J_2 = 5.1$, CH); 5.30 (с, 2Н, NCH₂); 6.93-7.35 (м, 14Н, аром); 7.56 (м, 1Н, аром); 10.54 (ш, 1Н, NH).

4-(1'-Бензил-3'-индолил)-N-(*п*-нитрофенил)сукцинимид (12). Выход 48%, т.пл. 245-247°C, R_f 0.42(А). Найдено, %: С 70.55; Н 4.51; N 9.88. C₂₅H₁₉N₃O₄. Вычислено, %: С 70.58; Н 4.50; N 9.87. ИК-спектр, ν , см⁻¹;

1595 (C=C); 1710, 1780 (O=C-N-C=O). Спектр ЯМР ^1H (δ , м.д., $\Gamma\text{ц}$): 3.04 (дд, 1H, $J_1 = 17.9$, $J_2 = 5.4$, CH_2); 3.46 (дд, 1H, $J_1 = 17.9$, $J_2 = 9.6$, CH_2); 4.58 (дд, 1H, $J_1 = 9.6$, $J_2 = 5.4$, CH); 5.38 (с, 2H, NCH_2); 7.02-7.33 (м, 8H, аром); 7.44 (с, 1H, =CH); 7.54 (м, 1H, аром); 7.71 (м, 2H, аром); 8.35 (ш, 2H, аром).

4-(1'-Бензил-3'-индолил)-N-(п-гидроксифенил)сукцинимид (13). Выход 68%, т.пл. 163-165°C, R_f 0.42 (A). Найдено, %: C 75.73; H 5.09; N 7.05. $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$. Вычислено, %: C 75.74; H 5.08; N 6.50. ИК-спектр, ν , см^{-1} ; 1610 (C=C); 1705, 1780 (O=C-N-C=O); 3160 (OH). Спектр ЯМР ^1H (δ , м.д., $\Gamma\text{ц}$): 2.94 (дд, 1H, $J_1 = 17.9$, $J_2 = 5.1$, CH_2); 3.38 (дд, 1H, $J_1 = 17.9$, $J_2 = 9.6$, CH_2); 4.46 (дд, 1H, $J_1 = 9.6$, $J_2 = 5.1$, CH); 5.37 (с, 2H, NCH_2); 6.84 (м, 2H, аром), 7.02-7.32 (м, 10H, аром); 7.39 (с, 1H, =CH); 7.49 (м, 1H, аром); 9.35 (с, 1H, OH).

4-(1'-Бензил-3'-индолил)-N-(п-бромфенил)сукцинимид (14). Выход 61%, т.пл. 132-135°C, R_f 0.82 (A). Найдено, %: C 63.33; H 4.18; N 6.05; Br 17.40. $\text{C}_{25}\text{H}_{19}\text{BrN}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: C 65.37; H 4.16; N 6.09; Br 17.39. ИК-спектр, ν , см^{-1} ; 1610 (C=C); 1705, 1775 (O=C-N-C=O). Спектр ЯМР ^1H (δ , м.д., $\Gamma\text{ц}$): 2.99 (дд, 1H, $J_1 = 17.8$, $J_2 = 4.7$, CH_2); 3.42 (дд, 1H, $J_1 = 17.8$, $J_2 = 9.4$, CH_2); 4.52 (дд, 1H, $J_1 = 9.4$, $J_2 = 4.7$, CH); 5.37 (с, 2H, NCH_2); 7.02-7.35 (м, 10H, аром); 7.41 (с, 1H, =CH); 7.51 (м, 1H, аром); 7.62 (м, 2H, аром).

4-(1'-Бензил-3'-индолил)-N-метилсукцинимид (15). Смесь 3.75 г (0.01 моля) N-бензил-3-индолилантарной кислоты и 25 мл 33% метиламина оставляют при комнатной температуре на 12 ч, затем нагревают при 110-120°C 3 ч и при 190°C 0.5 ч. Осадок перекристаллизовывают из этанола. Получают 1.8 г (58 %) сукцинимиды **15**, т. пл. 163-165°, R_f 0.71 (A). Найдено, %: C 75.42; H 5.68; N 8.79. $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: C 75.45; H 5.69; N 8.79. ИК-спектр, ν , см^{-1} ; 1610 (C=C); 1700, 1780 (O=C-N-C=O). Спектр ЯМР ^1H (δ , м.д., $\Gamma\text{ц}$): 2.80 (дд, 1H, $J_1 = 17.8$, $J_2 = 5.0$, CH_2); 3.06 (с, 3H, NCH_3); 3.26 (дд, 1H, $J_1 = 17.8$, $J_2 = 9.4$, CH_2); 4.33 (дд, 1H, $J_1 = 9.4$, $J_2 = 5.0$, CH); 5.34 (с, 2H, NCH_2); 6.98-7.31 (м, 9H, аром); 7.40 (м, 1H, аром).

ՆՈՐ N-ԲԵՆԶԻԼԻՆԴՈԼԻԼ-3-ՍՈՒԿՑԻՆԻՄԻՆԵՐԻ ՄԻՆԹԵԶԸ

Ս. 2. ՊՈՂՈՍՅԱՆ

N-Բենզիլինդոլ-3-ալդեհիդի և մալոնաթթվի դիէթիլէտերի կոնդենսացման արգասիքը փոխազդեցության մեջ է դրվել նատրիումի ցիանիդի հետ, որին հաջորդել է միաժամանակյա հիմնային հիդրոլիզը, ինչը բերել է N-բենզիլինդոլիլ-3-սաթաթթվի ստացմանը: Վերջինիս թերմիկ կոնդենսացումից տարբեր կառուցի ամինների հետ 120-125°C ստացվել են N-բենզիլինդոլիլ-3-սուկցինիմիդներ: Ուսումնասիրված է որոշ միացությունների հակաուռուցքային ակտիվությունը:

SYNTHESIS OF NEW N-BENZYLINDOLYL-3-SUCCINIMIDES

S. H. POGHOSYAN

The Scientific Technological Centre of Organic
and Pharmaceutical Chemistry NAS RA
A.L.Mnjoyan Institute of Fine Organic Chemistry
26, Azatutyun Str., Yerevan, 0014, Armenia
E-mail: karik7507@rambler.ru

The interaction of the condensation product of N-benzylindolyl-3-carbaldehydes and diethyl malonate with sodium cyanide followed by alkaline hydrolysis led to N-benzylindolyl-3-succinic acid. By thermic condensation of the latter with various amines at 120-125°C N-benzylindolyl-3-succinimides were synthesized. The antitumour activity of some synthesized compounds was studied.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] *Julia J., Baquet I.* // Bull.soc. chim. France, 1964, №8, p. 1924.
- [2] *Погосян С.А., Маркосян А.И., Паносян Г.А., Сукасян Р.С.* // Хим. ж. Армении, 2009, т. 62, №3-4, с. 425.
- [3] *Агбалян С.Г., Григорян Г.В.* // ХГС, 1972, №11, с. 1523.
- [4] *Агбалян С.Г., Хачикян Р.Ф., Лулукиян К.К.* // Арм. хим. ж., 1976, т. 29, №4, с. 362.
- [5] *Мнджоян О.Л., Аветисян С.А., Акопян Е.Н., Герасимян Д.А., Джагацпанян Н.А., Пашинян С.А.* // Хим.-фарм. ж., 1983, №6, с. 757.
- [6] *Subramaiyan G., Raghunathan, Nethayi M.* // Tetrahedron, 2002, v. 58, p. 9075.