

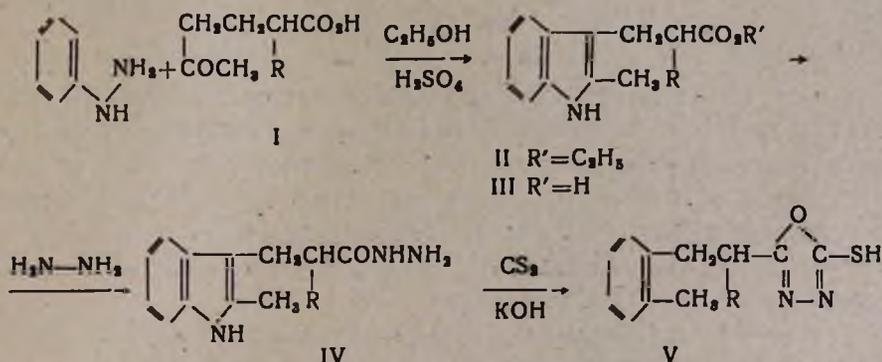
А. Л. Миджоян, Г. Т. Татевосян, А. Г. Терзян и С. П. Экмекджян

Исследования в области производных индола

Сообщение II. 2-[α -Алкил- β -(2'-метилиндолил-3')]-этил-5-меркаптооксадиазолы-1,3,4

Исследования данного ряда имеют своей задачей синтез и изучение производных индола, содержащих структурные фрагменты и функции, обычно входящие в состав синтетических и природных биологически активных соединений. С этой точки зрения представляет интерес изучение ряда 2-[α -алкил- β -(2'-метилиндолил-3')]-этил-5-меркаптооксадиазолов-1,3,4 (V), в молекулах которых, наряду с индолным ядром и сульфгидрильной группой, содержится оксадиазоловое кольцо, поведение и роль которого в общей структуре молекулы органического вещества мало изучены в химическом и, особенно, в биологическом отношении.

Соединения (V) были синтезированы по следующей схеме:

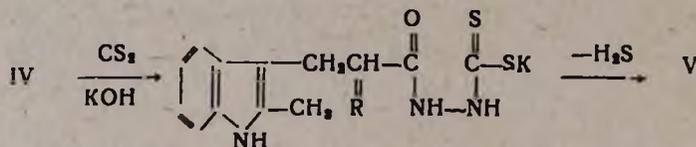


В сообщении I [1] было показано, что в условиях реакции Фишера незамещенная γ -ацетилмасляная кислота (I R=H) конденсируется с ароматическим ядром за счет соседней с карбонилем метиленовой (а не метильной) группы, образуя эфир β -(2-метилиндолил-3)-пропионовой кислоты. По аналогии и продуктам конденсации фенилгидразина с замещенными в α -положении γ -ацетилмасляными кислотами (I), образующимся с выходами в 55,4—83,0%, следует приписать строение II. Эта аналогия основана на том допущении, что заместитель, занимающий β -положение по отношению к конденсирующейся с ядром метиленовой группе, не оказывает пространственно-затрудняющего влияния на реакцию; в противном случае имела бы место конденсация за счет метильной группы и продуктами реакции оказались бы изомерные α -алкил- γ -(индолил-2)-масляные кислоты.

Снятый Хажакяном и Мушегяном спектр комбинационного рассеяния кислоты (III R=C₆H₅CH₂), имеющей наибольший по объему заместитель—радикал бензил, показал наличие характерных для метильной группы полос поглощения при частотах 2969 см⁻¹ (асимметричные колебания группы CH₃; по литературным данным [2]—2962±10 см⁻¹) и 2856 см⁻¹ (симметричные колебания группы CH₃; по литературным данным [2]—2872±10 см⁻¹). Тем самым была подтверждена правильность формул II и III.

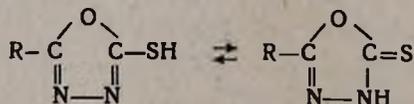
Кислоты (III), образующиеся с выходами в 82,3—90,9% при гидролизе соответствующих эфиров, представляют интерес в связи с их структурной близостью к гетероауксину и его аналогам; как сообщалось ранее [1], незамещенная кислота (III R=H) обладает свойствами стимулятора роста растений.

Взаимодействием эфиров (II) с избытком гидрата гидразина в спиртовой среде с выходами в 66,3—95,5% получены гидразиды (IV). Замыкание оксадиазолового кольца производилось путем перевода гидразидов (IV) в калиевые соли замещенных дитиокарбазиновых кислот и их последующего термического дегидросульфирования



Этот метод построения оксадиазолового кольца, открытый в 1952 г. Хоггартом [3], до последнего времени не находил синтетического применения; лишь недавно была показана возможность его успешного применения к гидразидам кислот различного строения и, в частности, к гидразидам некоторых кислот гетероциклического ряда [4а, б]. Замещенные меркаптооксадиазолы (V) получены с выходами, колеблющимися в пределах 80,3—93,9%.

Эйнсворт [4а] показал, что в равновесии таутомерных форм замещенных меркаптооксадиазолов этого типа



преобладающей является оксадиазолиновая или тионная форма. Поскольку аналогичное положение было установлено одним из нас совместно с Африкян и Дохилян [5] и для замещенных меркаптотриазолов-1,2,4, следует полагать, что преобладание тионной формы является общим свойством меркапто-азолов.

Способность соединений (V) метилироваться при действии диметилсульфата в щелочной среде показана на примере двух из них (V R=H, C₆H₅CH₂).

Элементарные анализы выполнены в аналитической лаборатории нашего Института Тонаканыя и Мегроян.

Результаты биологического исследования синтезированных соединений будут опубликованы позже.

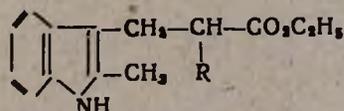
Экспериментальная часть

Исходные α -алкил- γ -ацетилмасляные кислоты (I) синтезировались по разработанному ранее [6] способу.

Этиловые эфиры α -алкил- β -(2-метилиндолил-3)-пропионовых кислот (II). Смесь 0,4 моля α -алкил- γ -ацетилмасляной кислоты, 58 г (0,4 моля) солянокислого фенилгидразина, 30 мл концентрированной серной кислоты и 300 мл безводного спирта кипятилась с обратным холодильником в течение 4—5 часов. После охлаждения раствор отфильтровывался от выпавшей соли и осадок на фильтре промывался небольшим количеством спирта. Темнокрасный фильтрат сливался на 1 л холодной воды. Маслянистый продукт реакции отделялся от водного слоя и последний дважды экстрагировался эфиром, который присоединялся к основному продукту. Эфирный раствор промывался разбавленной щелочью, затем водой и сушился над безводным сернокислым натрием. После отгонки эфира остаток перегонялся в вакууме. Эфиры (II), за исключением одного из них ($R=CH_3$), представлявшего собой густое масло, после перегонки закристаллизовывались; перекристаллизация производилась из метилового и этилового спиртов или из петролейного эфира.

Выходы и свойства эфиров (II) приведены в таблице 1.

Таблица 1

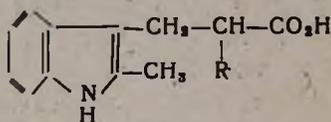


R=	Выход в %	Т. кип. в °С	Т. пл. в °С	Анализ в %					
				найдено			вычислено		
				С	Н	N	С	Н	N
CH ₃	72,6	205—8/4 мм	—	73,39	7,99	6,04	73,57	7,75	5,71
C ₂ H ₅	83,0	238—41/13 мм	68	73,89	8,34	5,62	74,13	8,11	5,40
C ₃ H ₇	60,5	197—200/3 мм	66—7	74,83	8,41	5,73	74,72	8,48	5,19
C ₄ H ₉	65,4	201—3/3 мм	80—1	75,43	8,79	4,85	75,26	8,74	4,88
C ₆ H ₅	79,0	222—3/3 мм	95—6	78,17	6,84	4,42	78,17	6,98	4,56
C ₈ H ₅ CH ₂	55,4	248—9/8 мм	64	78,71	7,30	4,35	78,50	7,16	4,36

α-Алкил-β-(2-метилиндолил-β)-пропионовые кислоты (III). Раствор 0,05 моля эфира (II) в 40 мл 10%-ного раствора едкого кали в метиловом спирте кипятится с обратным холодильником в течение 3 часов, после чего в колбу вливалось 50 мл воды и метиловый спирт полностью отгонялся. Щелочной раствор после охлаждения промывался эфиром и подкислялся разбавленной соляной кислотой до кислой реакции на конго. Кислоты (III) выделялись в кристаллическом виде или в виде масел, при стоянии кристаллизующихся. Сырые кислоты перекристаллизовывались из воды или разбавленного спирта; в некоторых случаях окрашенные продукты гидролиза очищались кипячением их спиртовых растворов с углем.

Выходы и свойства кислот (III) указаны в таблице 2

Таблица 2

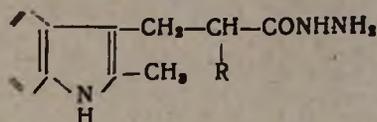


R=	Выход в %	Т. пл. в °С	Анализ в %					
			найдено			вычислено		
			С	Н	N	С	Н	N
CH ₃	89,1	149—50	72,08	6,96	6,75	71,89	6,91	6,45
C ₂ H ₅	88,3	124	72,61	7,84	6,20	72,72	7,36	6,06
C ₃ H ₇	88,5	115	73,28	7,95	5,59	73,47	7,75	5,71
C ₄ H ₉	90,9	114—15	74,11	8,09	5,42	74,13	8,11	5,40
C ₆ H ₅	94,5	105	77,66	5,78	5,02	77,41	6,09	5,01
C ₆ H ₅ CH ₂	86,7	151	77,85	6,70	4,88	77,82	6,48	4,78

Гидразиды *α*-алкил-β-(2-метилиндолил-β)-пропионовых кислот (IV). Раствор 0,2 моля эфира (II) и 70 г 85%-ного гидрата гидразина в 200 мл этилового спирта кипятится с обратным холодильником в течение 35—40 часов, после чего отгонялась большая часть спирта (около 120—130 мл). Остаток в горячем состоянии сливался на 0,5 л холодной воды. Гидразиды (IV) выделялись в кристаллическом виде или в виде тяжелых масел, которые при стоянии и растирании стеклянной палочкой кристаллизовались; сырые продукты очищались кипячением их спиртовых растворов с углем и последующим осаждением гидразидов водой из отфильтрованных растворов.

Выходы и свойства гидразидов (IV) указаны в таблице 3.

Таблица 3

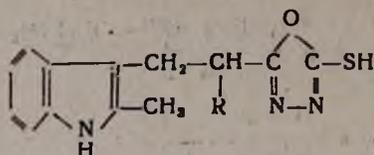


R=	Выход в %	Т. пл. в °С	Анализ в %					
			найдено			вычислено		
			С	Н	Н	С	Н	Н
CH ₃	76,3	128—9	67,53	7,29	17,94	67,53	7,36	18,18
C ₂ H ₅	76,8	133—4	68,43	8,05	16,60	68,57	7,75	17,14
C ₃ H ₇	70,3	142—3	69,55	7,91	16,02	69,50	8,11	16,21
C ₄ H ₉	66,3	137—8	70,35	8,94	15,26	70,33	9,16	15,38
C ₆ H ₅	95,5	167—8	73,79	6,48	14,49	73,72	6,48	14,33
C ₆ H ₅ CH ₃	75,0	140—1	74,27	6,99	13,38	74,27	6,84	13,68

2-[α -Алкил- β -(2'-метилиндолил-3')] -этил-5-меркаптооксадиазолы-1,3,4 (V). Смесь 0,025 моля гидразида (IV), 1,4 г (0,025 моля) едкого кали, 10 мл сероуглерода и 20 мл этилового спирта кипятилась с обратным холодильником в течение 32—35 часов. Кристаллическое вещество, выделяющееся в первые часы нагревания, к концу указанного срока исчезало, а выделение сероводорода ослабевало. Избыток сероуглерода и растворитель отгонялись и оставшееся кристаллическое вещество (при R=H) или густое масло (при R \neq H) растворялось в 40 мл воды. Раствор отфильтровывался и подкислялся соляной кислотой; выделялось тяжелое масло, кристаллизующееся при растирании стеклянной палочкой. Замещенные меркаптооксадиазолы очищались перекристаллизацией из разбавленного спирта (кипячение с углем).

Соединения (V) растворимы в спирте и эфире, трудно растворимы в бензоле и нерастворимы в петролейном эфире и воде; их выходы и свойства указаны в таблице 4.

2-[β -(2'-Метилиндолил-3')] -этил-5-метилмеркаптооксадиазол-1,3,4. К раствору 6,5 г (0,025 моля) замещенного меркаптооксадиазола (V R=H) и 1,2 г (0,03 моля) едкого натра в 20 мл воды при перемешивании по каплям прибавлено 3,2 г (0,025 моля) диметилсульфата; разогревшаяся смесь с выделившимся маслообразным продуктом метилирования оставлена на ночь. Закристаллизовавшийся при стоянии осадок отфильтрован и трижды промыт водой. После перекристаллизации из разбавленного метилового спирта получено 5,5 г (80,3% теоретического количества) бесцветных игольчатых кристаллов с т. пл. 59—60°.



R=	Выход в %	Т. пл. в °С	Анализ в %							
			найдено				вычислено			
			С	Н	N	S	С	Н	N	S
H	84,6	123—4	60,62	4,99	16,09	12,70	60,62	5,02	16,21	12,36
CH ₃	93,9	75	61,33	5,78	15,31	11,50	61,54	5,49	15,38	11,72
C ₂ H ₅	80,3	52—3	62,79	6,10	14,25	10,50	62,71	5,92	14,63	11,15
C ₃ H ₇	98,5	132—3	63,66	6,27	13,58	10,82	63,79	6,31	13,95	10,63
C ₄ H ₉	44,8	129—31	64,43	6,64	13,69	9,99	64,76	6,66	13,33	10,16
C ₆ H ₅	90,4	52—3	67,81	5,12	12,56	9,26	68,05	5,07	12,54	9,55
C ₆ H ₅ CH ₂	75,7	167	68,90	5,40	12,35	9,31	68,77	5,44	12,03	9,17

Найдено %: С 61,34; Н 5,55; N 12,59

C₁₄H₁₅ON₃S. Вычислено %: С 61,54; Н 5,49; N 12,76.

При хранении вещество окрашивается в светло-желтый цвет.

Тем же путем из 6,4 г 2-[α-бензил-β-(2'-метилиндолил-3')]-этил-5-меркаптооксадиазола-1,3,4 (V R = C₆H₅CH₂) получено 5,8 г (87,2% теоретического количества) продукта метилирования, плавящегося при 57—58°.

Найдено %: С 69,39; Н 5,63; N 11,57; S 8,98

C₂₁H₂₁ON₃S. Вычислено %: С 69,61; Н 5,78; N 11,57; S 8,82.

Выводы

1. Синтезирован ряд 2-[α-алкил-β-(2'-метилиндолил-3')]-этил-5-меркаптооксадиазолов-1,3,4.

2. В качестве промежуточных продуктов получены и описаны некоторые α-алкил-β-(2-метилиндолил-3)-пропионовые кислоты, а также их этиловые эфиры и гидразиды.

Институт тонкой органической химии
АН АрмССР

Поступило 17 II 1958

Ս. Լ. Մեջոյան, Գ. Ց. Թադեվոսյան, Ս. Գ. Թերզյան և Ս. Պ. Էքմեքժյան

ՀԵՏԱԶՈՏՈՒՅՅՈՒՆՆԵՐ ԻՆԴՈՒԼԻ ԱՄԱՆՑՅԱԼՆԵՐԻ ԲՆԱԳԱՎԱՌՈՒՄ

Հաղորդում II. 2-[α -ալկիլ- β -(2'-մեթիլինդոլիլ-3')]-էթիլ-5-մերկապտոօքսադիազոլին-1-3,4.

Ա Մ Փ Ո Փ Ո Ւ Մ

Բիոլոգիապես ակտիվ նոր նյութեր ստանալու նպատակով կատարվել է մի շարք 2-[α -ալկիլ- β -(2'-մեթիլինդոլիլ-3')]-էթիլ-5-մերկապտոօքսադիազոլին-1,3,4-ի սինթեզը: Որպես նյութեր օգտագործվել են α -դիրքում տեղակալված γ -ացետիլկարազաթթուներ: Պարզվել է, որ ֆենիլհիդրազինի հետ ալդեթթուների կոնդենսումը տեղի է ունենում ի հաշիվ կարբոնիլային խմբի հարևան մեթիլենային (և ոչ թե մեթիլային) խմբի: Կոնդենսման պրոդուկտների հիդրոլիզով ստացված են α -ալկիլ- β -(2'-մեթիլինդոլիլ-3)-պրոպիոնաթթուներ, որոնք հանդիսանում են բույսերի աճման հորմոն՝ հետերոաուքսինի հոմոլոգներ:

Ծծմբածխածնի և կծու կալիումի հետ α -ալկիլ- β -(2'-մեթիլինդոլիլ-3)-պրոպիոնաթթուների հիդրազիդների փոխազդեցությունը ստացված են տեղակալված դիթիոկարբազինաթթուների կալիումական աղեր, որոնց թերմիկ դեհիդրոսուլֆացումը հանդեցնում է օքսադիազոլային օղակի փակման:

Ցուլց է տրված, որ սինթեզված 2-[α -ալկիլ- β -(2'-մեթիլինդոլիլ-3')]-էթիլ-5-մերկապտոօքսադիազոլինները դիմեթիլսուլֆատի ազդեցությամբ հիմնային միջավայրում նիթարկվում են մեթիլման:

ЛИТЕРАТУРА

1. А. Л. Мнджоян, Г. Т. Татевосян, С. П. Экмеджян, Изв. АН АрмССР, СХН 10, 291 (1957).
2. Л. Белами, Инфракрасные спектры молекул. ИЛ, Москва, 1957, стр. 17.
3. E. Hoggarth, J. Chem. Soc. 1952, 4811.
4. а) С. Ainsworth, J. Am. Chem. Soc. 78, 4475 (1956); б) А. Л. Мнджоян, Г. Т. Татевосян, С. Г. Агбальян, Н. М. Диванян, ДАН АрмССР 25, 207 (1957).
5. А. Л. Мнджоян, В. Г. Африкян, А. А. Дохикян, Изв. АН АрмССР, СХН 10, 357 (1957).
6. Г. Т. Татевосян, М. О. Меликян, ЖОХ 17, 975 (1947).