

А. Л. Миджоян, Г. Т. Татевосян, А. Г. Терзян и Ж. Г. Акопян

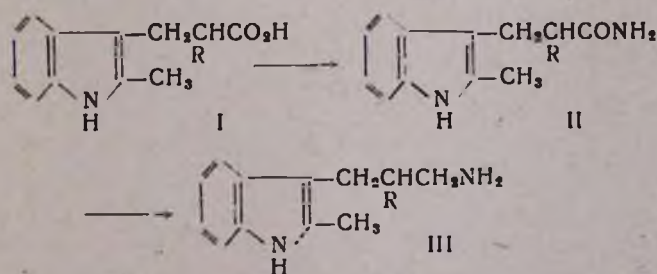
Исследования в области производных индола

Сообщение III. β -Алкил- γ -(2-метилиндолил-3)-пропиламины

Принадлежащие к классу биогенных аминов производные индолилэтиламина, образующегося в животных и растительных организмах ферментативным декарбоксилированием триптофана и восстановительным аминированием индолилацетальдегида, обладают сильно выраженными фармакологическими свойствами (действие на кровеносные сосуды и кровяное давление, антихолинэстеразная активность), вследствие чего стали предметом широких химических и биологических исследований. В противоположность им производные индолилпропиламина в природе не встречаются и поэтому до настоящего времени совершенно не изучались. Между тем амины этого ряда, являясь гомологами и аналогами производных триптамина, могут обладать некоторыми биологическими свойствами, характерными для последних, подобно тому как в ряду жирноароматических аминов замещенные фенилэтил- и фенилпропиламины с точки зрения их биологических особенностей нередко являются родственными веществами.

Поэтому представлялось интересным разработать пути синтеза замещенных индолилпропиламинов с целью их дальнейшего биологического изучения. Исследование биологических свойств этих соединений и сопоставление их со свойствами соответствующих производных триптамина позволит выявить зависимость этих свойств от числа метиленовых групп в алкиламинной части молекулы.

В настоящем сообщении описывается синтез ряда β -алкил- γ -(2-метилиндолил-3)-пропиламинов (III). Эти соединения были получены из описанных ранее [1а, б] α -алкил- β -(2-метилиндолил-3)-пропионовых кислот (I) путем перевода их в амиды (II) и последующего восстановления амидов:



$R = \text{H}, \text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5, \text{C}_3\text{H}_7, \text{C}_4\text{H}_9, \text{C}_6\text{H}_5, \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2.$

Было проверено два пути перевода кислот (I) в амиды (II). Один из этих путей, разработанный и примененный Эйнсвортом [2] к кислотам других рядов, заключался в каталитическом гидрогенолизе описанных ранее [16] гидразидов кислот (I) в спиртовой среде в присутствии никелевого катализатора Рэнея. Второй путь состоял в непосредственном сплавлении кислот (I) с мочевиной; этот способ применялся ранее в синтезе амидов замещенных индолилуксусных кислот [3а,б]. Применение этого способа в синтезе амидов (II) показало, что последние получают с более высокими выходами, чем амиды замещенных индолилуксусных кислот, так как в данном случае, в противоположность наблюдениям, сделанным при получении индолил-ацетамидов [3б], не имеет места побочная реакция декарбоксилирования исходных кислот, приводящая к образованию гомологов индола. Это различие в поведении индолилпропионовых и индолилуксусных кислот объясняется отмечавшейся в литературе [4] сравнительно легкой декарбоксилируемостью последних. Поскольку выходы амидов (II), получаемых указанными двумя способами, были примерно одного порядка, предпочтение было дано более короткому и простому пути сплавления кислот (I) с мочевиной.

Амиды (II) восстанавливались алюмогидридом лития в эфирной среде; выходы аминов (III) колебались в пределах 64—86%.

Из синтезированных соединений с биологической точки зрения наибольший интерес представляют амины (III) с $R = C_6H_5$ и $C_6H_5CH_2$, так как они, являясь замещенными γ -индолилпропиламинами, вместе с тем содержат в себе фрагменты β -фенилэтил- и, соответственно, γ -фенилпропиламина.

Все синтезированные амины, за исключением (III) с $R = C_3H_7$, оказались кристаллическими веществами, практически не растворимыми в воде, хорошо растворимыми в спирте и—в меньшей степени—в эфире и бензоле. Они охарактеризованы в виде хлористоводородных солей и пикратов; температуры плавления некоторых хлоргидратов не могли быть определены вследствие их сильной гигроскопичности.

Элементарные анализы выполнены в аналитической лаборатории нашего Института Р. А. Мегроян и А. А. Алоян.

Результаты биологического исследования описанных аминов будут опубликованы отдельно.

Экспериментальная часть

Амид α -бензил- β -(2-метилиндолил-3)-пропионовой кислоты (II, $R = C_6H_5CH_2$). Смесь 8 г гидразида кислоты (I, $R = C_6H_5CH_2$ [16]), 40 г никелевого катализатора Рэнея и 100 мл 96%-ного спирта при перемешивании кипятилась с обратным холодильником в течение 3 часов. После охлаждения спиртовой раствор отфильтрован от катализатора, фильтрат выпарен досуха. Полутвердый остаток перекристал-

лизован из бензола (кипение с углем); получено 4,6 г (60,4% теоретического количества) бесцветных кристаллов с т. пл. 122—123°.

Найдено %: С 78,29; Н 6,67; N 9,51
 $C_{19}H_{20}ON_2$. Вычислено %: С 78,08; Н 6,84; N 9,58.

Смешанная проба с образцом того же амида, полученного сплавлением кислоты (I, $R=C_6H_5CH_2$) с мочевиной (см. ниже), плавилась без депрессии.

Амиды α-алкил-β-(2-метилиндолил-3)-пропионовых кислот (II).
 Смесь 0,25 моля кислоты (I) и 20 г (0,33 моля) мочевины нагревалась с воздушным обратным холодильником на масляной бане при 180—200° в течение 5—6 часов; при этом жидкий сплав время от времени перемешивался. После охлаждения образовавшийся амид извлекался из сплава путем многократного кипячения с бензолом, который отфильтровывался в горячем состоянии. Амиды с $R=H$, CH_3 и C_2H_5 частично выкристаллизовывались при охлаждении отфильтрованных бензольных растворов. Конец извлечения определялся выпариванием небольшой части последнего экстракта. После отгонки бензола сухой остаток растирался в ступке последовательно с разбавленной соляной кислотой, водой и разбавленной щелочью, а затем отфильтровывался и тщательно промывался на фильтре водой. При подкислении щелочного фильтрата выделялось некоторое количество непрореагировавшей исходной кислоты.

Сырой продукт очищался перекристаллизацией из бензола (кипение с углем).

Выходы и температуры плавления полученных амидов приведены в таблице 1.

Таблица 1

II R	Выход в %	Т. пл. в °С	А п а л и з в %					
			най д е н о			в ы ч и с л е н о		
			С	Н	N	С	Н	N
H	52,9	126	71,45	7,15	13,67	71,28	6,94	13,81
CH_3	87,7	167	72,07	7,76	12,96	72,22	7,41	12,96
C_2H_5	76,2	212	73,26	8,01	12,19	73,04	7,82	12,17
C_3H_7	75,5	124	74,35	7,99	11,36	73,77	8,19	11,47
C_4H_9	84,6	105	74,58	8,57	10,85	74,42	8,53	10,85
C_6H_5	82,3	118	78,00	6,66	9,58	77,70	6,48	10,07
$C_6H_5CH_2$	58,2	124	78,06	6,72	9,43	78,08	6,84	9,58

β-Алкил-γ-(2-метилиндолил-3)-пропиламин (III). К раствору 10 г алюмогидрида лития в 500 мл эфира при перемешивании небольшими порциями прибавлялось 0,25 моля растертого в порошок амида (II), и смесь кипятилась с обратным холодильником в течение 8—10 часов. После охлаждения при перемешивании по каплям прибавлялась вода до полного разложения комплекса (около 100—120 мл), смесь

отфильтровывалась, и фильтр несколько раз промывался эфиром. Эфирный раствор обрабатывался 1 н. соляной кислотой и затем промывался небольшим количеством воды, которая присоединялась к кислому раствору. При выпаривании эфира не обнаруживалось заметных количеств исходного амида. Раствор хлоргидрата амина подщелачивался прибавлением едкого натра, и выделившийся амин отделялся с помощью эфира. Эфирный раствор высушивался едким кали, эфир отгонялся, оставшийся амин (III, $R = H, CH_3, C_2H_5$ и C_3H_7) перегонялся в вакууме; отогнанное вещество при стоянии полностью кристаллизовалось. Амины (III, $R = C_4H_9, C_6H_5$ и $C_6H_5CH_2$) не могли быть перегнаны в вакууме; они получались в кристаллическом виде или непосредственно после отгонки эфира, или после продолжительного стояния.

Выходы и температуры плавления аминов (III) приведены в таблице 2.

Таблица 2

III R	Выход в %	Т. кип. в °C	Т. пл. в °C	А н а л и з в %					
				н а й д е н о			в ы ч и с л е н о		
				C	H	N	C	H	N
H	64,4	191—5/3 мм	55—7	76,86	8,44	14,78	76,59	8,51	14,89
CH ₃	68,2	207—9/5 мм	74—6	77,34	8,71	13,65	77,23	8,91	13,86
C ₂ H ₅	73,3	209—11/5 мм	92—3	77,47	9,06	13,02	77,77	9,26	12,96
C ₃ H ₇	65,8	203—5/3 мм	—	77,90	9,70	12,52	78,26	9,56	12,17
C ₄ H ₉	80,0	—	81—3	78,51	9,86	11,79	78,69	9,84	11,47
C ₆ H ₅	86,6	—	108	82,04	7,67	10,64	81,82	7,57	10,60
C ₆ H ₅ CH ₂	73,5	—	83	82,12	8,01	9,87	82,01	7,91	10,07

В таблице 3 приведены температуры плавления хлоргидратов (из эфира) и пикратов (из спирта) аминов (III).

Таблица 3

III R =	Хлоргидрат			П и к р а т						
	Т. пл. в °C	% Cl		Т. пл. в °C	найдено в %			вычислено в %		
		найдено	вычислено		C	H	N	C	H	N
H	232—3	15,53	15,81	184	51,80	4,71	16,59	51,79	4,56	16,78
CH ₃	236	14,76	14,88	182	52,99	5,51	16,34	52,90	4,87	16,24
C ₂ H ₅	—	13,60	14,06	190	54,51	5,17	16,05	53,93	5,16	15,73
C ₃ H ₇	—	13,21	13,32	153	55,00	5,52	15,24	54,90	5,44	15,25
C ₄ H ₉	152—3	13,06	12,65	161	55,52	5,60	15,01	55,81	5,71	14,79
C ₆ H ₅	127	11,79	11,81	195	57,98	4,83	14,48	58,41	4,65	14,20
C ₆ H ₅ CH ₂	203—5	11,32	11,28	130	58,86	5,00	13,33	59,17	4,93	13,80

В ы в о д ы

1. Найдено, что амиды замещенных индолилпропионовых кислот получают с хорошими выходами сплавлением свободных кислот с мочевиной. В противоположность индолилуксусным кислотам в этом ряду основная реакция не сопровождается побочным декарбоксилированием исходных кислот.

2. Восстановлением полученных амидов алюмогидридом лития синтезирован ряд замещенных индолилпропиламинов, являющихся гомологами триптамина.

Институт тонкой органической химии
АН АрмССР

Поступило 20 X 1958

Ս. Լ. ՄԵՋՈՅԱՆ, Գ. Յ. ԹԱԳԼՈՅԱՆ, Ս. Գ. ԹԵՐԶՅԱՆ և Ժ. Գ. ՀԱԿՈԲՅԱՆ

ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ ԻՆԴՈՒԼԻ ԱԾԱՆՅՅԱԼՆԵՐԻ ԲՆԱԳԱՎԱՌՈՒՄ

Հաղորդում III. β-Ալկիլ-γ-(2-մեթիլինդոլիլ-3)-պրոպիլամիդներ

Ա մ փ ո փ ու մ

Ներկա հաղորդման մեջ նկարագրվում է տրիպտամինի մի շարք հոմոլոգների՝ տեղակալված γ-ինդոլիլպրոպիլամիդների սինթեզը: Սինթեզի միջանկյալ նյութերը՝ համապատասխան β-ինդոլիլպրոպիոնաթթուների ամիդներն ստացվել են միզանյութի հետ ազատ թթուների հալեցմամբ կամ նիկելի կատալիզատորի ներկալությամբ ալդ. թթուների հիդրազիդների հիդրոգենոլիզով:

Այդ երկու ճանապարհներով ստացված ամիդները լիթիումի ալլումահիդրիդով վերականգնվել են համապատասխան տեղակալված β-ինդոլիլպրոպիլամիդներին:

Ստացված միզանյութի և վերջնական նյութերի հատկությունները ցույց են տրված աղյուսակներում:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. а) А. Л. Мнѣжоян, Г. Т. Татевосян, С. П. Эмекѣджян, Изв. АН АрмССР, СХН 10, 291 (1957); б) А. Л. Мнѣжоян, Г. Т. Татевосян, А. Г. Терзян, С. П. Эмекѣджян, Изв. АН АрмССР, ХН 11, 127 (1958).
2. С. Ainsworth, J. Am. Chem. Soc. 76, 5774 (1954).
3. а) E. Cherbuliez, F. Landolt, Helv. Chim. Acta. 29, 1438 (1946); б) E. Show, J. Am. Chem. Soc. 77, 4319 (1955).
4. E. Fischer, Ann. Chem. 236, 147 (1886).