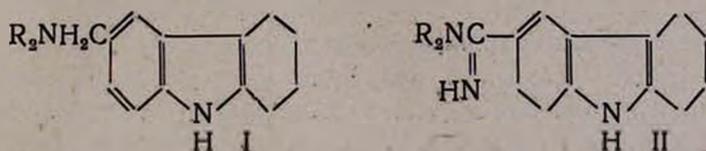


А. Г. Терзян и Г. Т. Татевосян

## Исследования в области производных индола

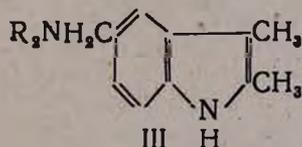
### Сообщение V. 2,3-Диметил-5-аминометилиндолы

В последние годы было установлено, что увеличение содержания серотонина в организме, вызываемое его повышенным синтезом, или, наоборот, пониженной деструкцией, приводит к появлению клинических симптомов гипертонии. Эти наблюдения побудили химиков и фармакологов к поискам антиметаболитов серотонина в ряду производных индола, родственных по строению этому гормону. Вулею и Шоу [1] удалось получить активные антиметаболиты путем перемещения амино-группы серотонина из боковой цепи в положение 5 индольного ядра. Оказалось, однако, что эти соединения, являясь замещенными *п*-фенилендиаминами, легко разрушаются в организме под влиянием некоторых энзимов. С целью получения более устойчивых соединений Вулей и Шоу [2] синтезировали в дальнейшем ряд 6-аминометил- (I) и 6-карбаминотетрагидрокарбазолов (II):



в которых амино-группа соединена с индольным ядром не непосредственно, а через метиленовую или карбаминовую группу. В ряду этих соединений были, действительно, найдены активные и длительно действующие антиметаболиты серотонина. Наличие циклической системы карбазола не имеет, по мнению авторов, существенного значения; Вулей и Шоу рассматривают синтезированные ими соединения как производные индола, замещенные в положениях 2 и 3.

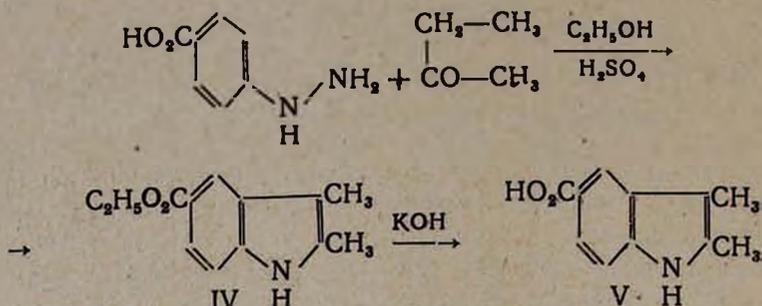
С целью подтверждения этого заключения Вулей и Шоу, кажущегося нам весьма правдоподобным, и для получения новых соединений с возможной антисеротонинной активностью осуществлен синтез 2,3-диметил-5-аминометилиндолов общей формулы (III):



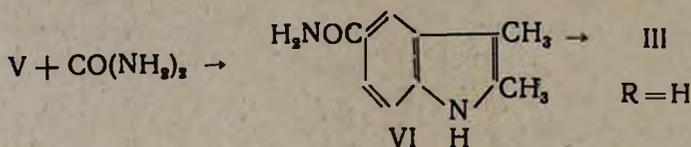
Исходным веществом в синтезе аминов (III) служила 2,3-диметилиндол-5-карбоновая кислота (V), полученная ранее Брауном и сотрудниками [3] конденсацией *п*-карбоксифенилгидразина с метил-

Известия XIII, 2-3—13

этилкетон в уксуснокислом растворе в присутствии соляной кислоты. Кислота (V) получена нами конденсацией тех же компонентов в спиртовом растворе серной кислоты с последующим омылением образующегося эфира (IV):

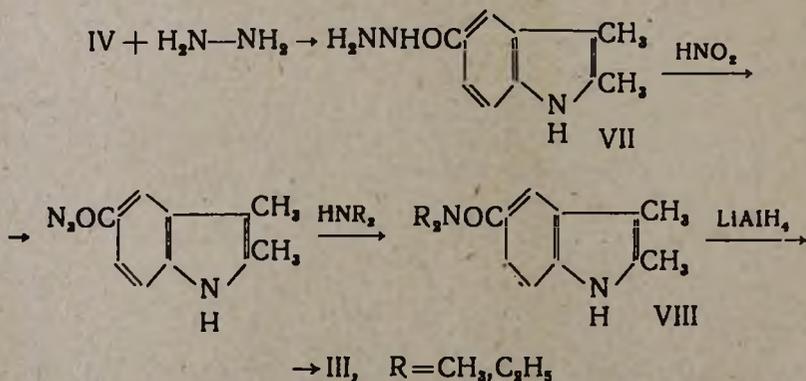


Незамещенный амид (VI) кислоты (V), полученный с выходом в 52,1% сплавлением кислоты с мочевиной, был переведен в амин восстановлением алюмогидридом лития:



Сначала предполагалось синтезировать диалкиламиды кислоты (V) по способу Юрьева и Беяковой [4] взаимодействием соответствующего тетрациклоксилана с вторичными аминами. Однако диэтиламин, синтезированный этим путем, был получен с выходом всего только в 31%; этот результат соответствует наблюдениям Юрьева и сотрудников [5], согласно которым амиды ароматических кислот получают по этому способу со значительно более низкими выходами, чем амиды кислот жирного ряда.

Синтез диалкиламидов (VIII) был проведен по следующей схеме:



Гидразид (VII), полученный с высоким выходом кипячением спиртового раствора эфира (IV) с гидратом гидразина, действием азотистой кислоты был переведен в соответствующий азид, взаимодействием которого с диметил- и диэтиламинами были получены амиды (VIII) с выходами в 76,2 и 58,2% соответственно. Восстановлением амидов (VIII) алюмогидридом лития получены конечные продукты синтеза— амины (III), охарактеризованные в виде хлоргидратов, пикратов и йодметилатов.

Элементарные анализы синтезированных соединений выполнены в аналитической лаборатории нашего института Тонаканян и Аракелян.

Результаты фармакологического изучения аминов (III) будут опубликованы отдельно.

### Экспериментальная часть

*Солянокислый *n*-карбоксифенилгидразин* получен по способу, аналогичному прописи получения *o*-карбоксифенилгидразина, предложенной Стефенсон [6]. Раствор хлористого *n*-карбоксифенилдиазония приготовлен диазотированием при 0—2° 21 г *n*-аминобензойной кислоты в смеси 150 мл воды и 170 мл концентрированной соляной кислоты прибавлением 10,8 г азотистокислого натрия в 100 мл воды. Раствор соли диазония разбавлен 75 мл воды и небольшими порциями прибавлен к 1200 мл насыщенного при 5° и охлаждаемого льдом водного раствора сернистого ангидрида; при прибавлении раствора диазониевой соли и затем еще в течение получаса через реакционную смесь пропускался сильный ток сернистого ангидрида. Смесь оставлена при комнатной температуре на 12 часов, после чего к ней прибавлено 1,5 г концентрированной соляной кислоты, содержимое колбы охлаждено в холодильной смеси до 0—5° и отфильтровано. Оставшийся на фильтре хлоргидрат *n*-карбоксифенилгидразина дважды промыт небольшим количеством холодной разбавленной соляной кислоты и высушен на воздухе; получено 25,5 г (88% теоретического количества) светло-кремовых кристаллов с т. пл. 243—245° (с разложением).

*Этиловый эфир 2,3-диметилиндол-5-карбоновой кислоты (IV)*. Смесь 23,6 г (0,125 моля) хлоргидрата *n*-карбоксифенилгидразина, 14,5 г (0,2 моля) метилэтилкетона, 130 мл абсолютного спирта и 10 мл концентрированной серной кислоты кипятилась с обратным холодильником в течение 12 часов. После охлаждения темно-окрашенный раствор с осадком образовавшейся аммониевой соли слит в 400 мл ледяной воды. Выделившееся полукристаллическое вещество трижды экстрагировано эфиром, эфирный раствор промыт разбавленным раствором соды, затем водой до нейтральной реакции и высушен над серноокислым натрием. Кристаллическое вещество, оставшееся после удаления эфира, растерто со 100 мл петролейного эфира, отфильтровано и промыто на фильтре 50 мл того же растворителя. Получено 22 г

(81,1% теоретического количества) высушенного на воздухе кристаллического вещества кремового цвета. После перекристаллизации из спирта бесцветные кристаллы эфира (IV) плавятся при 120—121°. Для этого эфира Браун и сотрудники [3] указывают т. пл. 110—113°.

Найдено %: С 71,58; Н 6,82; N 6,45  
 $C_{12}H_{13}O_2N$ . Вычислено %: С 71,88; Н 6,91; N 6,57.

*2,3-Диметилиндол-5-карбоновая кислота (V)*. Смесь 21,7 г (0,1 моля) эфира (IV) и 86 мл 10%-ного раствора едкого натра в метиловом спирте кипятилась с обратным холодильником в течение 3 часов, после чего прибавлено 100 мл воды, и метиловый спирт полностью отогнан. После охлаждения щелочной раствор промыт эфиром и прокипячен с животным углем. Охлажденный раствор отфильтрован, фильтрат подкислен уксусной кислотой; выделившееся кристаллическое вещество отфильтровано, дважды промыто на фильтре водой и высушено на воздухе. После перекристаллизации из 50%-ного метилового спирта получено 16,8 г (88,8% теоретического количества) светло-кремовых кристаллов с т. пл. 238—240°.

Найдено %: С 69,66; Н 6,01; N 7,31  
 $C_{11}H_{11}O_2N$ . Вычислено %: С 69,83; Н 5,82; N 7,40.

*Амид 2,3-диметилиндол-5-карбоновой кислоты (VI)*. Смесь 18,9 г (0,1 моля) кислоты (V) и 18 г (0,3 моля) мочевины нагревалась с воздушным холодильником на масляной бане при 180—190° в течение 3—3,5 часов; жидкий сплав время от времени помешивался. После охлаждения продукт реакции растерт в ступке последовательно с разбавленной соляной кислотой, водой и 10%-ной щелочью, после чего отфильтрован и тщательно промыт водой; при подкислении щелочного фильтрата выделилось незначительное количество непрореагировавшей кислоты (V).

Из высушенного остатка амид извлечен путем многократного кипячения с бензолом, который отфильтровывался в горячем состоянии. Оставшийся после удаления бензола сырой продукт очищен перекристаллизацией из 50%-ного спирта (кипячение с углем). Получено 9,7 г (52,1% теоретического количества) бесцветных игл, плавящихся при 170—172°, растворимых в спирте и ацетоне и нерастворимых в эфире и петролейном эфире.

Найдено %: С 70,46; Н 6,57; N 15,05  
 $C_{11}H_{12}ON_2$ . Вычислено %: С 70,21; Н 6,38; N 14,89.

*2,3-Диметил-5-аминометилиндол (III, R=H)*. К раствору 5 г (0,13 моля) алюмогидрида лития в 300 мл эфира при перемешивании небольшими порциями прибавлено 12 г (0,064 моля) растертого в порошок амида (VI), после чего смесь кипятилась в течение 18 часов. Охлажденная и перемешиваемая смесь разложена постепенным прибавлением 75—80 мл воды. Содержимое колбы отфильтровано, фильтр

несколько раз промыт эфиром, эфирный фильтрат обработан разбавленной соляной кислотой и промыт небольшим количеством воды, присоединенной к кислому раствору. Раствор хлоргидрата амина подделочен едким натром, выделившийся амин растворен в эфире. Эфирный раствор высушен над едким кали и сконцентрирован до малого объема. Выделившийся кристаллический амин отфильтрован и промыт небольшим количеством эфира. Получено 8,1 г (80,1% теоретического количества) бесцветного кристаллического вещества с т. пл. 156—158,5°.

Найдено %: С 76,01; Н 8,31; N 16,32

$C_{11}H_{14}N_2$ . Вычислено %: С 75,86; Н 8,04; N 16,09.

*Хлоргидрат*, осажденный из эфирного раствора,—бесцветное кристаллическое вещество с т. пл. 156—158°.

Найдено %: Cl 16,74

$C_{11}H_{14}N_2 \cdot HCl$ . Вычислено %: Cl 16,86.

*Пикрат* рубиново-красного цвета (из спирта), т. пл. 180°.

Найдено %: N 16,98

$C_{11}H_{14}N_2 \cdot C_6H_5O_7N_3$ . Вычислено %: N 17,37.

*Гидразид 2,3-диметиллиндол-5-карбоновой кислоты (VII)*. Раствор 10,85 г (0,05 моля) эфира (IV) и 70 г 85%-ного гидрата гидразина в 90 мл безводного спирта кипятился с обратным холодильником в течение 18—20 часов. После охлаждения образовавшийся осадок гидразида отфильтрован, фильтрат сконцентрирован в вакууме до малого объема (30—40 мл). При охлаждении концентрата выделилась вторая порция гидразида. Обе порции промыты эфиром, вновь растворены в спирте, из отфильтрованного раствора гидразид осажден водой, отсосан и высушен на воздухе. Получено 9,8 г (96,5% теоретического количества) бесцветных листочков с т. пл. 229—232° (Браун и сотрудники [3] указывают т. пл. 231—234°). Вещество хорошо растворимо в спирте, ацетоне и горячей воде, мало растворимо в эфире и нерастворимо в холодной воде.

Найдено %: С 65,03; Н 6,48; N 20,43

$C_{11}H_{13}ON_3$ . Вычислено %: С 65,02; Н 6,40; N 20,65.

*Хлоргидрат*, осажденный из эфирного раствора,—бесцветные кристаллы с т. пл. 265—267°.

Найдено %: Cl 14,42

$C_{11}H_{13}ON_3 \cdot HCl$ . Вычислено %: Cl 14,82.

*Диметиламид 2,3-диметиллиндол-5-карбоновой кислоты (VIII, R=CH<sub>3</sub>)*. К перемешиваемому и охлаждаемому раствору 10,15 г (0,05 моля) гидразида (VII) в 150 мл ледяной уксусной кислоты постепенно прибавлен раствор 4 г азотистокислого натрия в 50 мл воды с такой скоростью, что температура реакционной смеси поддерживалась при 15°. Перемешивание продолжалось еще 20 минут, после чего

смесь обработана 500 мл эфира и 200 мл воды, эфирный слой отделен от водного и последний дважды промыт эфиром, присоединенным к основному эфирному раствору. Эфирный слой промыт водой, затем несколько раз небольшими количествами раствора двууглекислого натрия до щелочной реакции промывных вод, снова водой и быстро (в течение получаса) высушен над безводным углекислым натрем. Через отфильтрованный раствор в течение 6 часов пропускался ток сухого диметиламина, после чего смесь оставлена на ночь. Кристаллическое вещество, оставшееся после удаления эфира, промыто раствором двууглекислого натрия, затем водой и высушено на воздухе. После перекристаллизации из бензола получено 8 г (76,2 % теоретического количества) амида (VIII,  $R=CH_3$ ) в виде бесцветных кристаллов с т. пл. 112—114°.

Найдено %: С 72,37; Н 7,57; N 12,87

$C_{13}H_{16}ON_2$ . Вычислено %: С 72,22; Н 7,41; N 12,96.

*Диэтиламид 2,3-диметиллиндол-5-карбоновой кислоты (VIII,  $R=C_2H_5$ ).* а) К высушенному и отфильтрованному раствору азида, приготовленному, как описано выше, из 10,15 г (0,05 моля) гидразида (VII), прибавлено 30 мл диэтиламина. Большая часть эфира (около 7/8 общего объема раствора) удалена в вакууме водоструйного насоса, к остатку прибавлено еще 10 мл диэтиламина. После кипячения смеси с обратным холодильником в течение 1 часа эфир и избыток диэтиламина отогнаны, а твердый остаток промыт раствором двууглекислого натрия и водой. Получено 7,1 г (58,2% теоретического количества) перекристаллизованных из бензола светло-желтых кристаллов с т. пл. 129—130°.

Найдено %: С 73,85; Н 8,26; N 11,50

$C_{15}H_{20}ON_2$ . Вычислено %: С 73,77; Н 8,19; N 11,47.

б) Смесь 9,5 г (0,05 моля) кислоты (V), 200 мл диоксана и 4,9 г (3,5 мл, 0,04 моля) четыреххлористого кремния при перемешивании нагревалась с обратным холодильником при 60—70° в течение 1 часа, а затем кипятилась еще 18 часов до заметного ослабления выделения хлористого водорода. К смеси, охлаждаемой в ледяной бане, при продолжающемся перемешивании по каплям прибавлено 40 г диэтиламина, после чего содержимое колбы нагревалось 1 час при 40—60° и 18—20 часов на кипящей водяной бане. Диоксан отогнан в вакууме водоструйного насоса, а кристаллический остаток промыт водой, 10%-ным раствором щелочи и снова водой. При подкислении промывного щелочного раствора выделилось 2,7 г исходной кислоты. После перекристаллизации высушенного на воздухе остатка из бензола (кипячение с углем) получено 3,8 г (31,1% теоретического количества) желтоватых кристаллов с т. пл. 129—130°. Смешанная проба с амидом (VIII,  $R=C_2H_5$ ), полученным через азид, плавилась без депрессии.

*2,3-Диметил-5-диметиламинометиллиндол (III,  $R=CH_3$ ).* К раствору 2 г ( $\approx 0,05$  моля) алюмогидрида лития в 200 мл эфира при пе-

ремешивании небольшими порциями прибавлено 10 г (0,046 моля) хорошо измельченного амида (VIII,  $R=CH_3$ ). Перемешиваемая смесь кипятилась 20 часов, после чего была охлаждена, разложена постепенным прибавлением 40 мл воды и оставлена на ночь. Содержимое колбы отфильтровано, осадок на фильтре несколько раз промыт эфиром, присоединенным к фильтрату. Продукт восстановления извлечен из фильтрата разбавленной соляной кислотой, кислый раствор подщелочен едким натром, выделившийся амин растворен в эфире. После отгонки эфира от высушенного над едким кали раствора оставшееся вещество перекристаллизовано из петролейного эфира. Получено 7,8 г (83,4% теоретического количества) амина (III,  $R=CH_3$ ), плавящегося при 96—98°.

Найдено %: С 77,49; Н 9,09; N 13,60

$C_{13}H_{18}N_2$ . Вычислено %: С 77,23; Н 8,91; N 13,86.

*Хлоргидрат*, осажденный из эфира,—бесцветные кристаллы с т. пл. 212—214° (с разложением).

Найдено %: Cl 15,13

$C_{13}H_{18}N_2 \cdot HCl$ . Вычислено %: Cl 14,94.

*Пикрат* оранжевого цвета (из спирта), т. пл. 195—196°.

Найдено %: N 15,74

$C_{13}H_{18}N_2 \cdot C_6H_3O_7N_3$ . Вычислено %: N 16,24.

*Йодметилат* (из эфира)—бесцветные кристаллы с т. пл. 206—208°.

Найдено %: J 36,69

$C_{13}H_{18}N_2 \cdot CH_3J$ . Вычислено %: J 31,91.

2,3-Диметил-5-диэтиламинометилиндол (III,  $R=C_2H_5$ ) получен, как описано выше, восстановлением 7 г (0,028 моля) амида (VIII,  $R=C_2H_5$ ) раствором 1,1 г (0,028 моля) алюмогидрида лития в 100 мл эфира. После удаления растворителя из эфирного раствора продукта восстановления осталось маслообразное вещество, перегнанное в вакууме. Получено 5,6 г (84,8% теоретического количества) светло-желтого густого, в холодном состоянии нетекучего масла с т. кип. 171—172°.

Найдено %: С 78,10; Н 9,37; N 12,02

$C_{15}H_{22}N_2$ . Вычислено %: С 78,26; Н 9,56; N 12,17.

*Хлоргидрат*, осажденный из эфира,—бесцветные кристаллы с т. пл. 180—182°.

Найдено %: Cl 13,03

$C_{15}H_{22}N_2 \cdot HCl$ . Вычислено %: Cl 13,13.

*Пикрат* оранжевого цвета (из спирта), т. пл. 183—185°.

Найдено %: N 14,48

$C_{15}H_{22}N_2 \cdot C_6H_3O_7N_3$ . Вычислено %: N 15,25.

*Йодметилат* (из эфира)—гигроскопическое бесцветное вещество.

## В ы в о д

С целью получения новых антиметаболитов серотонина синтезировано три амина индольного ряда общей формулы (III).

В качестве промежуточных веществ получены гидразид и соответствующие амины 2,3-диметилиндол-5-карбоновой кислоты.

Институт тонкой органической химии  
АН АрмССР

Поступило 5 IV 1960

Ս. Գ. Թեռյան և Գ. Տ. Թադևոսյան

## ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ ԻՆԴՈԼԻ ԱՄԱՆՑՅԱԼՆԵՐԻ ԲՆԱԳԱՎԱՌՈՒՄ

Հաղորդում V. 2,3-Դիմեթիլ-5-ամինամեթիլինդոլների

Ա մ փ ո փ ս լ մ

Սերոտոնինի անտիմետաբոլիտներ ստանալու նպատակով սինթեզվել են ինդոլի շարքի նոր ամիններ:

Նկարագրվող սինթեզներում ելանյութ է հանդիսացել 2,3-դիմեթիլ-ինդոլ-5-կարբոնաթթուն (V), որն ստացվել է ծծմբական թթվի սղիրտալին լուծույթում մեթիլէթիլկետոնի հետ կարբոքսիֆենիլհիդրազինի կոնդենսումով: Միզանյութի հետ ալդ թթվի հալեցումով ստացվել է համապատասխան ամիդը, որը լիթիումի ալյումոհիդրիդով վերականգնելով բարձր ելքով սինթեզվել է 2,3-դիմեթիլ-5-ամինոմեթիլինդոլը:

Յուրևի և Բելլակովալի եղանակով (V) թթվի դիալկիլամիդներ ստանալու մեր փորձերն անհաջող անցան՝ զույցող տեղակալված ամիդների ելքերը շատ ցածր էին: Այս արդյունքը համապատասխանում է գրական որոշ տվյալներին, որոնց համաձայն նշված եղանակի կիրառումը արոմատիկ թթուների շարքում տալիս է անբավարար արդյունքներ: 2,3-Դիմեթիլինդոլ-5-կարբոնաթթվի դիալկիլամիդները բավարար ելքերով ստացվել են դիմեթիլ- և դիէթիլամինների հետ ալդ թթվի ազիդի փոխազդեցությամբ: Տեղակալված ամիդների վերականգնումը համապատասխան ամինների՝ նուլնպես կատարվել է լիթիումի ալյումահիդրիդի միջոցով:

## Л И Т Е Р А Т У Р А

1. D. W. Wooley, E. Shaw, J. Am. Chem. Soc. **74**, 2948 (1952); J. Biol. Chem. **203**, 69 (1953).
2. D. W. Wooley, E. Shaw, J. Am. Chem. Soc. **79**, 3561 (1957).
3. U. M. Brown, P. H. Carter, M. Tomlinson, J. Chem. Soc. **1958**, 1843.
4. Ю. К. Юрьев, Э. В. Белякова, ЖОХ **28**, 3 (1958).
5. Ю. К. Юрьев, Э. В. Белякова, П. В. Космечкий, А. И. Прокофьев, ЖОХ **29**, 2594 (1959).
6. Э. Стефенсон, „Синтезы органических препаратов“, 4. ИЛ, Москва, 1953, 262.