

М. П. Унанян и Г. Т. Татевосян

Производные индола

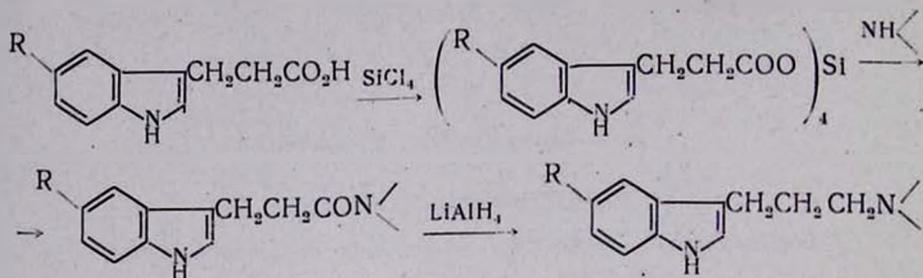
Сообщение VII. Синтез третичных γ -(индолил-3)-пропиламинов

В предыдущих сообщениях были описаны первичные [1] и третичные [2] индолилпропиламины, замещенные в индольном ядре, а также в боковой пропиламинной цепи. Эти соединения были получены для изучения их биологических свойств и сопоставления последних со свойствами триптамина и других природных аминов того же ряда.

В целях большего структурного приближения к биогенным аминам индольного ряда нами синтезированы описываемые в настоящем сообщении третичные γ -(индолил-3)-пропиламины (VII—XII), не имеющие заместителей ни в боковой цепи, ни в пиррольном кольце индольного ядра. В качестве вторично-аминных групп выбраны остатки диэтиламина и пиперидина, так как соответствующие третичные индолилэтиламины, по данным Ногради [3], проявляют резерпиноподобную активность. Получено также соединение, содержащее остаток морфолина, изучение которого позволит выявить изменение биологических свойств, обусловленное заменой одной метиленовой группы липеридинового кольца атомом кислорода.

Поскольку некоторые наиболее важные в биологическом отношении аминопроизводные индола (буфотенин, серотонин, недавно открытый гормон мелатонин [4] и др.) имеют в положении 5 кислородсодержащую функцию, представлялось интересным синтезировать также аналоги тех же третичных аминов с метоксильной группой в указанном положении.

Исходными веществами в синтезе аминов (VII—XII) служили β -(индолил-3)-пропионовая кислота и ее 5-метоксипроизводное. По методу Юрьева и Беяковой [5], взаимодействием этих кислот с четыреххлористым кремнием и последующим аминлизом тетраацилосилиланов вторичными аминами были получены замещенные амиды (I—VI). Производившиеся нами ранее [2] попытки использования этого метода в синтезе амидов β -(индолил-3)-пропионовых кислот, замещенных в положении 2 индольного ядра, а также в α -положении к карбоксильной группе, не имели успеха, что было объяснено влиянием заместителей, пространственно препятствующих взаимодействию кислоты с четыреххлористым кремнием или же взаимодействию образовавшегося кремнеангидрида с вторичным амином. Подтверждением этого объяснения является тот факт, что описываемые в настоящей статье амиды незамещенной β -(индолил-3)-пропионовой кислоты (I—III) были получены с выходами в 85—96%.



I	R=H;	N⟨ = N(C ₂ H ₅) ₂	VII	R=H;	N⟨ = N(C ₂ H ₅) ₂
II	" "	" = NC ₃ H ₁₀	VIII	" "	" = NC ₃ H ₁₀
III	" "	" = NC ₄ H ₈ O	IX	" "	" = NC ₄ H ₈ O
IV	R=CH ₃ O;	N⟨ = N(C ₂ H ₅) ₂	X	R=CH ₃ O;	N⟨ = N(C ₂ H ₅) ₂
V	" "	" = NC ₃ H ₁₀	XI	" "	" = NC ₃ H ₁₀
VI	" "	" = NC ₄ H ₈ O	XII	" "	" = NC ₄ H ₈ O

Надо, однако, отметить, что выходы амидов 5-метоксикислоты (IV—VI) были заметно ниже (73—76%), что, возможно, объясняется побочной реакцией деметилирования под действием хлористого водорода, выделяющегося при образовании тетраацилосиланов.

Амиды (I—VI) восстанавливались алюмогидридом лития в эфирном растворе. Амины (VII—XII), полученные с выходами в 88—96%, охарактеризованы в виде кристаллических пикратов. Кристаллическими оказались и хлоргидраты аминов (VII—IX), незамещенных в ароматическом ядре. Хлоргидраты же аминов (X—XII), метоксилированных в бензольном кольце индольного ядра, вследствие сильной гигроскопичности не могли быть выделены в кристаллическом состоянии.

Элементарные анализы синтезированных соединений выполнены в аналитической лаборатории нашего института Тонакян и Нарекян.

Результаты фармакологического изучения аминов (VII—XII) будут опубликованы отдельно.

Экспериментальная часть

Исходные β-(индолил-3)-пропионовая кислота и ее 5-метоксипроизводное были приготовлены по прописям Феофилактова [6] и Баррета с сотрудниками [7].

Двухзамещенные амиды β-(индолил-3)-пропионовой и β-(5-метоксииндолил-3)-пропионовой кислот (I—VI). Смесь 75 мл сухого бензола, 0,05 моля исходной кислоты и 3,5 мл четыреххлористого кремния при перемешивании нагревалась с обратным холодильником

в течение 2 часов при температуре бани 50—60°, а затем кипятиться еще 16—18 часов. Выделение хлористого водорода, вначале обильное, за это время почти прекращалось. Реакционная смесь охлаждалась до комнатной температуры, и при продолжающемся перемешивании и охлаждении водой к ней по каплям прибавлялся вторичный амин в количестве 0,1 моля; при получении диэтиламидов к смеси прибавлялось 15 г или 0,2 моля диэтиламина.

После прибавления амина перемешиваемая смесь нагревалась при 40—50 в течение одного часа, а затем кипятилась 12 часов, после чего обратный холодильник заменялся нисходящим и бензол полностью отгонялся. Оставшееся в колбе вещество обрабатывалось 5%-ным раствором едкого натра, отфильтровывалось, промывалось на фильтре водой до нейтральной реакции промывных вод и сушилось на воздухе. После перекристаллизации из метилового спирта амиды получались в виде бесцветных кристаллов. Выходы и свойства амидов (I—VI) приведены в таблице 1.

Таблица 1

R	N	Выход в %	Т. пл. в °С	А н а л и з в %					
				най д е н о			в ы ч и с л е н о		
				С	Н	Н	С	Н	Н
H	$N(C_2H_5)_2$	96.2	113	73,75	8,34	11,39	73,77	8,13	11,47
H	NC_2H_{10}	85.5	128	75,10	8,00	10,54	75,00	7,81	10,93
H	$NC_4H_{10}O$	89,9	157	69,46	7,09	11,15	69,76	6,97	10,85
CH_3O	$N(C_2H_5)_2$	76.4	97—99°	71.08	7.82	9.49	71,32	7.69	9.78
CH_3O	NC_2H_{10}	73.4	105—6	69,76	8,09	9,96	70,07	8,03	10,21
CH_3O	$NC_4H_{10}O$	74.9	138	66,52	6,71	9,46	66,66	6,94	9,72

Амины (VII—XII). К раствору 2 г алюмогидрида лития в 80 мл эфира при перемешивании небольшими порциями прибавлялось 0,05 моля растертого в порошок амида. После прибавления амида смесь кипятилась в течение 24 часов, после чего охлаждалась, и к ней при продолжающемся перемешивании по каплям прибавлялась вода до полного разложения комплекса. Смесь отфильтровывалась, и осадок на фильтре несколько раз промывался эфиром. Эфирный фильтрат взбалтывался с 10%-ной соляной кислотой, водный раствор хлоргидрата амина подщелачивался 20%-ным раствором едкого натра до сильно щелочной реакции, и выделившийся амин извлекался эфиром. Эфирный раствор высушивался над едким кали, растворитель удалялся, и оставшееся масло перегонялось в вакууме. Амины VII, X, XI и XII представляли собой вязкие желтоватые жидкости. Кристаллические амины VIII и IX после удаления эфира перекристаллизовывались из метилового спирта.

Выходы и свойства аминов приведены в таблице 2.

Таблица 2

R	N \leftarrow	Выход в %	Т. кип. в С	Т. пл. в С	А н а л и з п %					
					най д е н о			в ы ч и с л е н о		
					С	Н	N	С	Н	N
H	N(C ₂ H ₅) ₂	91,7	174/2 м.м		77,99	9,71	11,90	78,26	9,51	12,17
H	NC ₃ H ₁₀	96,2		98	79,52	9,36	11,45	79,38	9,09	11,56
H	NC ₃ H ₈ O	92,5		81	73,55	8,33	11,19	73,77	8,20	11,47
CH ₃ O	N(C ₂ H ₅) ₂	90,2	197—8/2 м.м		73,56	9,20	10,52	73,84	9,23	10,76
CH ₃ O	NC ₃ H ₁₀	92,4	242—4/2 м.м		74,81	8,76	10,14	75,00	8,82	10,29
CH ₃ O	NC ₃ H ₈ O	88,3	206—8/2 м.м		70,23	8,02	10,09	70,07	8,30	10,20

В таблице 3 указаны температуры плавления пикратов и хлоргидратов.

Таблица 3

R	N \leftarrow	Хлоргидрат			П и к р а т ы		
		Т. пл. в С	% Cl		Т. пл. в С	% N	
			най д е н о	в ы ч и с л е н о		най д е н о	в ы ч и с л е н о
H	N(C ₂ H ₅) ₂	176	13,15	13,13	126,5	15,49	15,25
H	NC ₃ H ₁₀	192	12,34	12,70	183,5	14,52	14,86
H	NC ₃ H ₈ O	181	13,09	12,65	178	14,62	14,79
CH ₃ O	N(C ₂ H ₅) ₂				110	18,94	18,61
CH ₃ O	NC ₃ H ₁₀				150—1	13,66	13,97
CH ₃ O	NC ₃ H ₈ O				172—3	13,65	13,91

В ы в о д ы

1. Показано, что метод синтеза диалкиламидов кислот, предложенный Юрьевым и Беляковой, применим и к кислотам индольного ряда; с помощью этого метода синтезированы амиды β -(индолил-3)-пропионовой и β -(5-метоксииндолил-3)-пропионовой кислот.

2. Восстановлением амидов алюмогидридом лития получено 6 третичных γ -индолилпропиламинов, синтезированных с целью их фармакологического изучения.

Институт тонкой органической химии
АН АрмССР

Поступило 14 IV 1961

Մ. Պ. ԱՆՈՒՆՅԱՆԻ ԵՎ Դ. Տ. ԹՅԱԳԼՈՒՅԱՆԻ

ԻՆՊՈԼԻ ԱՄԱՆՑՅԱԼՆԵՐ

Հաղորդում VII: Երրորդային 3-ինդոլիլ-3-պրոպիլամինների սինթեզ

Ա մ փ ո փ ու մ

Նախորդ հաղորդումներում նկարագրել ենք ինդոլիլ օդակում և կողքի պրոպիլամինային շղթայում տեղակալված ինդոլիլպրոպիլամիններ: Ներկա հոդվածը նվիրված է կողքի շղթայում չտեղակալված ինդոլիլպրոպիլամիններին, որոնք իրենց կառուցվածքով էլ ավելի մոտ են ինդոլիլ շարքի բիոգեն ամիններին:

Որպես ելանյութեր օգտագործել ենք 3-(ինդոլիլ-3)-պրոպիլոնաթթուն և նրա 5-մեթիլային ածանցյալը: Այդ թթուները համապատասխան տեղակալված ամիդների փոխանցելու համար օգտագործել ենք Յուրյեվի և Բելյակովայի մեթոդը, որը կալանում է արկորդային ամինների հետ կարբոնաթթուների սիլիկո-անհիդրիդների փոխադեցության մեջ: Պարզվում է, որ այդ մեթոդը կիրառելի է նաև ինդոլիլ շարքի ացիդոֆոր թթուների նկատմամբ: Բարձր հլքերով ստացված տեղակալված ամիդները վերականգնել ենք համապատասխան երրորդային ամինների լիթիումի ալյումահիդրիդի օգնությամբ:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. А. Л. Мнджоян, Г. Т. Татевосян, А. Г. Терзян, Ж. Г. Акопян, Изв. АН АрмССР, ХН 12, 139 (1959).
2. А. Л. Мнджочн, Г. Т. Татевосян, А. Г. Терзян, Ж. Г. Акопян, Изв. АН АрмССР, ХН 13, 69 (1960).
3. T. Nogradl, Monatsch. 88, 768 (1957).
4. A. B. Lerner, J. D. Case, Y. Takahashi, T. H. Lee, W. Mori, J. Am. Chem. Soc. 80, 2587 (1958).
5. Ю. К. Юрьев, Э. В. Белякова, ЖОХ 28, 3 (1958).
6. В. В. Феофилактова, ЖОХ 17, 993 (1947).
7. H. S. B. Barret, W. H. Perkin, R. Robinson, J. Chem. Soc. 1929, 2942.