

ПРОИЗВОДНЫЕ ИНДОЛА

ХІХ. ДИАЛКИЛАМИНОЭТИЛОВЫЕ ЭФИРЫ ЗАМЕЩЕННЫХ ИНДОЛ-5-КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

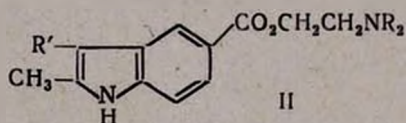
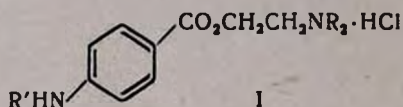
З. В. ЕСАЯН, А. Г. ТЕРЗЯН, С. Н. АСРАТЯН, Е. Г. ДЖАНПОЛАДЯН
 и Г. Т. ТАТЕВОСЯН

Описан синтез диалкиламиноэтиловых эфиров некоторых 2-метил-3-алкилиндо-
 л-5-карбоновых кислот, а также 1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-6-карбоновой кислоты
 и ее 1-метилпроизводного. Предварительное изучение фармакологических свойств
 гидрохлоридов этих аминоэфиров показало, что некоторые из них являются актив-
 ными местными анестетиками.

п-Аминобензойная кислота и многие ее производные являются
 биологически активными веществами.

Соли аминоэфиров этой кислоты и ее производных нашли применение в ка-
 честве местных анестетиков; из них наиболее употребительны общеизвестные препа-
 раты новокаин (I, $R=C_2H_5$, $R'=H$) и дикаин (I, $R=CH_3$, $R'=n-C_4H_9$).

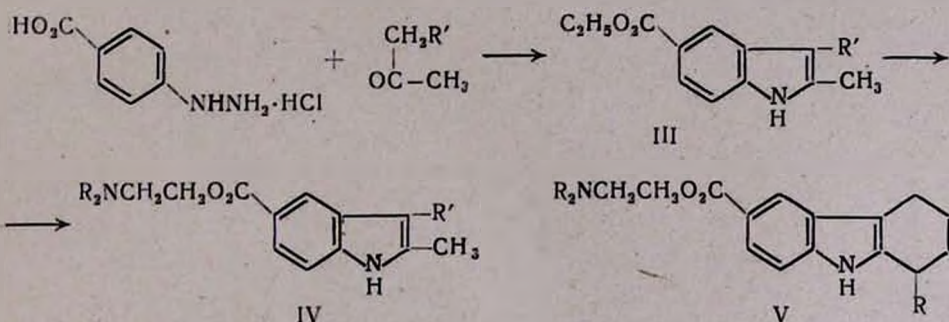
Структурными аналогами *п*-аминобензойной кислоты являются
 2-метил-3-алкилиндо-5-карбоновые кислоты, аминоэфиры которых (II),
 описываемые в настоящей статье, синтезированы с целью изучения
 их местноанестетических свойств.



Основность атома азота, находящегося в *п*-положении к карбок-
 сильной группе, в соединениях (II) сильно понижена по сравнению с
 производными *п*-аминобензойной кислоты. Казалось бы, что это об-
 стоятельство должно сильно сказаться на анестетических свойствах
 соответствующих аминоэфиров, поскольку в литературе имеются дан-
 ные, согласно которым основность активных местных анестетиков ко-
 леблется в определенных, довольно узких пределах (pK_b 5,02—5,94)
 [1]. Можно было, однако, ожидать, что в данном случае снижение
 основности атома азота, включенного в пиррольное кольцо, не ока-
 жет сильного влияния на анестетические свойства аминоэфиров, так
 как в обоих рассматриваемых рядах максимальная основность амино-
 эфиров должна определяться не аминогруппой, непосредственно свя-
 занной с ароматическим ядром, а диалкиламиногруппой, находящейся
 в боковой алканольной цепи.

Этиловые эфиры (III) исходных кислот индольного ряда, некоторые из которых описаны в литературе, получены по реакции Фишера—конденсацией гидрохлорида *l*-карбоксибензилгидразина с метилалкилкетонами в спиртовом растворе серной кислоты; выходы эфиров (III) колебались в пределах 59—75%. Аминоэфиры (IV) получались перэтерификацией, осуществлявшейся кипячением эфиров (III) с диалкиламиноэтанолом в толуольном растворе в присутствии каталитических количеств натрия; выходы аминоэфиров составляли 65—87%.

Тем же путем из циклогексанона и 2-метилциклогексанона получены этиловые эфиры 1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-6-карбоновой кислоты [2] и ее 1-метилпроизводного и диалкиламиноэтиловые эфиры этих кислот (V), которые могут рассматриваться как аналоги соединений (IV) с заместителями в положениях 2 и 3, образующими дополнительное карбоциклическое кольцо.



На первичных тестах изучались местноанестетические свойства гидрохлоридов и йодметилатов аминоэфиров (IV) и (V). Анестетически активными оказались только гидрохлориды, причем активность их понижается с увеличением радикала R', находящегося в положении 3 индольного ядра. Наиболее активными оказались гидрохлориды диметиламино- и диэтиламиноэтиловых эфиров 2,3-диметилиндола-5-карбоновой кислоты (IV, R'=CH₃, R=CH₃ и C₂H₅).

Эти препараты проявляют как терминальную, так и проводниковую анестетическую активность в различной степени; лучший эффект отмечался при применении 0,1%-ных растворов. Действие этих препаратов при инфильтрационной анестезии аналогично действию дикаина, причем гидрохлорид соединения (IV, R'=CH₃, R=C₂H₅) действует несколько продолжительнее последнего.

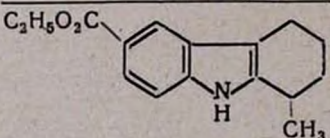
В высоких концентрациях указанные препараты проявляют местнораздражающее действие; место введения раствора отекает. Поэтому они не пригодны для проводниковой и плоскостной анестезии. Однако, 0,1%-ные растворы этих препаратов могут применяться для инфильтрационной анестезии.

Токсичность препаратов определялась на мышах; гидрохлорид аминоэфира (IV, R'=CH₃, R=C₂H₅) по токсичности аналогичен дикаину, а остальные менее токсичны, чем дикаин.

Экспериментальная часть

Этиловые эфиры 2-метил-3-алкилиндол-5-карбоновых кислот (III). Смесь 37,7 г (0,2 моля) гидрохлорида *n*-карбоксифенилгидразина, 0,2 моля метилалкилкетона, 200 мл безводного спирта и 16 мл концентрированной серной кислоты кипятилась с обратным холодильником в течение 12 часов. После охлаждения темно-окрашенный раствор с осадком образовавшейся аммониевой соли сливался в 600 мл воды, выделившееся полукристаллическое вещество экстрагировалось эфиром, эфирный раствор промывался разбавленным раствором соды, затем водой и высушивался над безводным сернокислым натрием. После удаления эфира твердый остаток перекристаллизовывался из сухого эфира. Выходы и свойства эфиров (III), получавшихся в виде светло-желтых кристаллических веществ, приведены в таблице 1.

Таблица 1

III, R' =	Выход, %	Т. пл., °C	Молекулярная формула	Анализ, %					
				найденно			вычислено		
				C	H	N	C	H	N
C ₄ H ₉	69	100—102	C ₁₆ H ₂₁ NO ₂	74,06	8,45	5,71	74,12	8,10	5,40
C ₅ H ₁₁	61	68—70	C ₁₇ H ₂₃ NO ₂	74,84	8,12	5,22	74,72	8,42	5,12
C ₆ H ₅ CH ₂ CH ₃	59	132—133	C ₂₀ H ₂₁ NO ₂	78,20	7,11	4,80	78,17	6,84	4,56
	64	139—140	C ₁₈ H ₁₉ NO ₂	74,99	7,52	5,39	74,70	7,39	5,44

Тем же путем—конденсацией гидрохлорида *n*-карбоксифенилгидразина с циклогексаноном и 2-метилциклогексаноном—получены этиловые эфиры 1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-6-карбоновой кислоты [2] и ее 1-метилпроизводного, а также описанные в литературе [3] эфиры кислот (III, R' = CH₃, C₂H₅, C₃H₇).

Диалкиламиноэтиловые эфиры 2-метил-3-алкилиндол-5-карбоновых кислот (IV). Смесь 0,25 моля диалкиламиноэтанола и 280 мл сухого толуола кипятилась с обратным холодильником, соединенным с колбой через водоотделитель, до прекращения выделения влаги, после чего прибавлялось 0,069 г (0,003 г-ат.) натрия и 0,05 моля эфира (III). Кипячение смеси продолжалось еще 6—7 часов, после чего отгонялся толуол. Остатки толуола и диалкиламиноэтанола удалялись при 40 мм остаточного давления. Оставшийся продукт обрабатывался 5%-ным раствором едкого натра, экстрагировался эфиром, эфирный слой промывался разбавленной соляной кислотой, водный слой отделялся, промывался эфиром, подщелачивался едким натром и экстрагировался эфиром. После сушки над сернокислым натрием.

Таблица 2

IV		Выход, %	Т. пл., °C	Молекулярная формула	А н а л и з, %						Хлоргидраты			Подметилат		
R'	R				най д е н о			в ы ч и с л е н о			Т. пл., °C	Cl, %		Т. пл., °C	J, %	
					C	H	N	C	H	N		най д е н о	вычис-лено		най д е н о	вычис-лено
CH ₃	CH ₃	87	136—7	C ₁₅ H ₂₆ N ₂ O ₂	69,35	7,71	10,93	69,23	7,69	10,76	217—8	11,99	11,97	214—5	31,28	31,59
C ₂ H ₅	"	77	109—10	C ₁₆ H ₂₂ N ₂ O ₂	70,23	7,83	10,56	70,07	8,03	10,21	176—7	11,47	11,43	—	—	—
C ₃ H ₇	"	67	90—2	C ₁₇ H ₂₄ N ₂ O ₂	71,10	8,52	10,00	70,83	8,33	9,72	183—5	10,56	10,94	185—7	29,12	29,53
C ₄ H ₉	"	80	82—4	C ₁₈ H ₂₆ N ₂ O ₂	71,48	8,60	9,50	71,52	8,60	9,27	187—8	10,22	10,48	203—4	28,86	28,60
C ₅ H ₁₁	"	77	72—4	C ₁₉ H ₂₈ N ₂ O ₂	72,33	8,80	8,70	72,15	8,86	8,86	186—7	9,70	10,07	210—11	27,92	27,72
C ₆ H ₅ CH ₂ CH ₂	"	76	100—2	C ₂₂ H ₂₈ N ₂ O ₂	75,75	7,76	8,10	75,42	7,42	8,00	206—7	9,46	9,18	213—5	26,23	25,81
CH ₃	C ₂ H ₅	75	—	C ₁₇ H ₂₄ N ₂ O ₂	70,55	8,64	9,55	70,83	8,33	9,72	223—5	10,75	10,93	185—7	29,75	29,53
C ₂ H ₅	"	73	—	C ₁₈ H ₂₆ N ₂ O ₂	71,76	8,80	8,89	71,52	8,60	9,27	140—2	10,60	10,48	—	—	—
C ₃ H ₇	"	65	68—70	C ₁₉ H ₂₈ N ₂ O ₂	72,38	9,02	8,86	72,15	8,86	8,86	*	—	—	173—4	27,78	27,72
C ₄ H ₉	"	67	56—7	C ₂₀ H ₃₀ N ₂ O ₂	72,65	8,68	8,76	72,72	9,09	8,49	*	—	—	122—3	26,67	36,93
C ₅ H ₁₁	"	67	—	C ₂₁ H ₃₂ N ₂ O ₂	73,33	9,60	8,34	73,25	9,30	8,14	*	—	—	196—8	26,43	26,13
C ₆ H ₅ CH ₂ CH ₂	"	84	—	C ₂₄ H ₃₀ N ₂ O ₂ **	63,43	6,86	4,56	63,15	6,66	4,91	147—8**	—	—	—	—	—

* Хлоргидрт гигроскопичен.

** Анализ и т. пл. цитрата.

Таблица 3

V		82	155—7	C ₁₇ H ₂₃ N ₂ O ₂	71,23	7,71	9,54	71,32	7,69	9,79	211—3	11,07	11,00	220—1	30,03	26,67
H	CH ₃															
CH ₃	CH ₃															
H	C ₂ H ₅	60	83—4	C ₁₉ H ₂₆ N ₂ O ₂	73,02	8,51	8,60	72,61	8,24	8,91	233—5	9,91	10,12	232—3	28,32	27,85
CH ₃	C ₂ H ₅	75	*	C ₂₀ H ₂₈ N ₂ O ₂	73,23	8,90	8,55	73,55	8,58	8,58	154—5	9,59	9,79	135—6	27,40	27,11

* Не кристаллизовалось.

эфир отгонялся и оставшееся вещество перекристаллизовывалось из сухого эфира кипячением с углем. Аминоэфиры получались в виде бесцветных кристаллов, а некоторые в виде вязких масел; последние при перегонке в вакууме разлагались (см. табл. 2).

Так же были получены диалкиламиноэтиловые эфиры 1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-6-карбоновой кислоты и его 1-метилгомолога (см. табл. 3).

Гидрохлориды и йодметилаты осаждались из эфирных растворов. Цитрат аминоэфира (IV, $R=C_2H_5$, $R'=C_6H_5CH_2CH_2$) осажден из эфирного раствора спиртовым раствором лимонной кислоты.

Институт тонкой органической химии
АН АрмССР

Поступило 23 II 1967

ԻՆԴՈՒԼԻ ԱԾԱՆՑՅԱԼՆԵՐ

XIX. ՏԵՂԱԿԱԼՎԱԾ ԻՆԴՈՒՆՎԱՐՐՈՆԱԹԹՈՒՆԵՐԻ ԻՆԱԿԻԼԱՄԻՆԱԷԹԻԼ ԷՍԵՐՆԵՐ

Ձ. Վ. ԵՍԱՅԱՆ, Ա. Գ. ԹԵՐՋՅԱՆ, Ս. Ն. ՀԱՍՐԱԹՅԱՆ, Ե. Գ. ԶԱՆՊՈՒԴՅԱՆ և
Գ. Տ. ԹԱԴԵՎՈՍՅԱՆ

Ա մ փ ո փ ո լ մ

Հոդվածում նկարագրվում է մի քանի 2-մեթիլ-3-ալկիլինդոլ-5-կարբոնաթթուների, ինչպես նաև 1,2,3,4-տետրահիդրոկարբազոլ-6-կարբոնաթթվի և նրա 1-մեթիլ ածանցյալի դիալկիլամինաէթիլ էսթերների սինթեզը: Այդ ամինաէսթերների քլորջրածնական աղերի ֆարմակոլոգիական ուսումնասիրությունը ցույց տվեց, որ նրանցից մի քանիսը հանդիսանում են ակտիվ լոկալ (տեղական) անհատեոտիկներ:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. M. E. Krah1, A. K. Kelich, G. M. A. Clowes, J. Pharmacol., 68, 350 (1940); A. V. Tolstoukhov, Ionic Interpretation of Drug Action in Chemotherapeutic Research, Chem. Publ. Corp., New-York, 1955, p. 59.
2. W. M. Collar, S. G. P. Plant, J. Chem. Soc., 1926, 808.
3. R. Rothstein, B. N. Feltalson, C. r., 242, 1042 (1956).