

ПРОИЗВОДНЫЕ ИНДОЛА

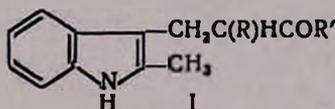
XXII. ДИГИДРАЗИДЫ И ДИ-(ФЕНИЛПИПЕРАЗИДЫ) α -АЛКИЛ- β -(2-МЕТИЛ-5-КАРБОКСИИНДОЛИЛ-3)ПРОПИОНОВЫХ КИСЛОТ

Ж. Г. АКОПЯН, А. Г. ТЕРЗЯН и Г. Т. ТАТЕВОСЯН

С целью последующего фармакологического изучения синтезированы дигидразиды III и ди-(фенилпиперазиды) IV α -алкил- β -(2-метил-5-карбоксииндолил-3)пропионовых кислот. Ди-(фенилпиперазиды) восстановлены в тетрааминсоединения V.

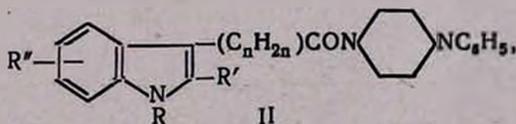
β -(Индолил-3)пропионовая кислота и некоторые ее производные, согласно имеющимся литературным данным, представляют интерес в качестве биологически активных соединений.

Незамещенная индолилпропионовая кислота является стимулятором роста растений, не уступающим по активности гетероауксину [1]. Описанные ранее [2] замещенные индолилпропионовые кислоты общей формулы (I, R' = OH)



также обладают ауксинными свойствами; некоторые из кислот этого ряда оказались значительно более активными, чем гетероауксин [3]. По данным Сафразбекия и Сукасян [4], гидразиды тех же кислот I (R' = NHNH₂) являются ингибиторами моноаминоксидазы.

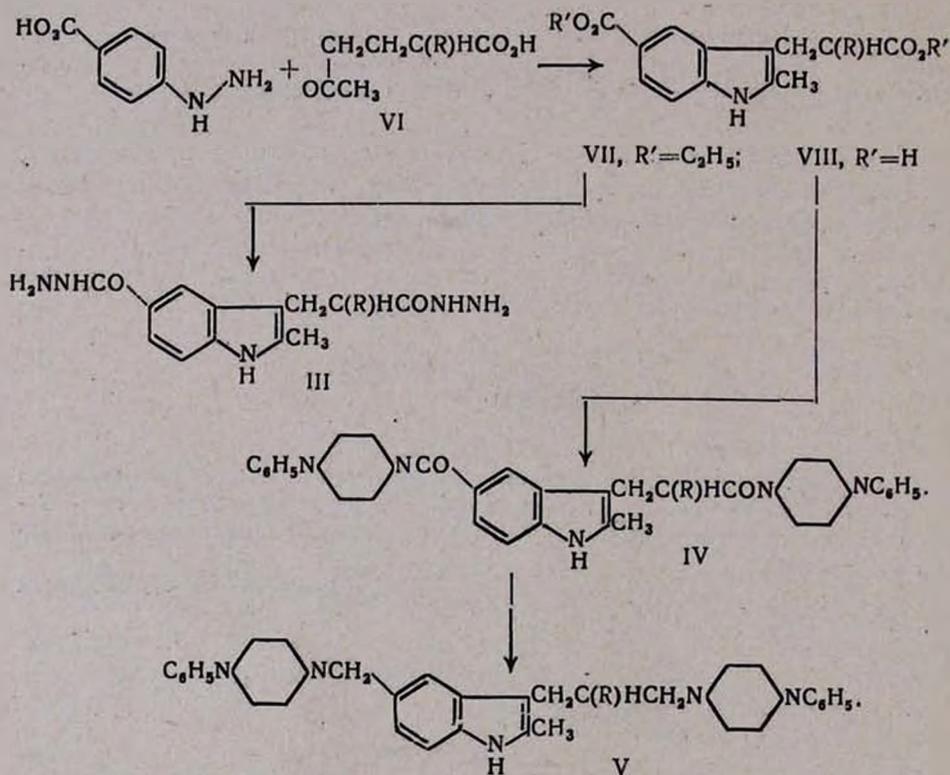
В литературе имеются указания на то, что N-фенилпиперазиды индолилжирных кислот общей формулы II [5]



а также продукты их восстановления [6] являются депрессантами центральной нервной системы; в патентной литературе [5] эти соединения рекомендуются в качестве седативных средств.

Эти литературные данные побудили нас синтезировать, с целью дальнейшего исследования биологических свойств, те же производные карбоновых кислот, представляющих собой замещенные индолилпропионовые кислоты I, содержащие в ароматическом ядре дополнительную карбоксильную группу. В настоящем сообщении описывается синтез дигидразидов III и ди-(фенилпиперазидов) IV α -алкил- β -(2-метил-5-карбоксииндолил-3)пропионовых кислот, а также тетрааминсоединений V, полученных восстановлением дипиперазидов.

Диэтиловые эфиры VII дикарбоновых кислот VIII получались с выходами около 30% фишерской конденсацией хлоргидрата *p*-карбоксихенилгидразина с α -алкил- γ -ацетилмасляными кислотами VI в спиртовом растворе серной кислоты; несмотря на продолжительное кипячение реакционной смеси (до 18 часов), выходы эфиров VII повысить не удалось. Значительное снижение выходов, по сравнению с синтезированными ранее эфирами I ($R' = OC_2H_5$), объясняется наличием электроноакцепторной карбоксильной группы, затрудняющей электрофильное замещение в ароматическом ядре. Щелочным гидролизом эфиров VII получались свободные кислоты VIII с выходами, колеблющимися в пределах 74—82%:



Дигидразиды III и ди-(фенилпиперазиды) IV получались нагреванием эфиров VII с гидратом гидразина (выходы 69—82%) и кислот VIII — с N-фенилпиперазином (выходы 42—64%) в отсутствии растворителя. Восстановлением ди-(фенилпиперазидов) алюмогидридом лития с выходами 51—74% получены основания V, охарактеризованные в виде хлоргидратов.

Результаты фармакологического исследования хлоргидратов оснований III, IV и V будут опубликованы отдельно.

Экспериментальная часть

Исходные кетокислоты VI получались описанным ранее путем [2].

Диэтиловые эфиры α -алкил- β -(2-метил-5-карбоксииндолил-3)-пропионовых кислот VII. Смесь 39 г (~0,2 моля) солянокислого *n*-карбоксифенилгидразина, 0,2 моля кетокислоты VI, 100 мл безводного спирта и 8 мл концентрированной серной кислоты кипятилась с обратным холодильником в течение 18 часов, после чего отгонялось около 50 мл спирта, и остаток, охлажденный до комнатной температуры, смешивался с большим количеством воды. Выделившийся маслообразный слой отделялся, водный слой экстрагировался эфиром, который присоединялся к масляному слою. Эфирный раствор промывался раствором соды, затем водой до нейтральной реакции и высушивался сернокислым натрием. После удаления эфира твердый остаток диэфира VII очищался осаждением из эфирного раствора петролейным эфиром. Соединения VII представляют собой кристаллические вещества светлокремового цвета. Выходы и константы приведены в таблице 1.

Таблица 1

VII, R	Выход, %	Т. пл., °C	Молекулярная формула	А н а л и з, %					
				н а й д е н о			в ы ч и с л е н о		
				C	H	N	C	H	N
H	20,0	84	C ₁₇ H ₂₁ O ₄ N	67,36	6,40	4,70	67,32	6,93	4,62
CH ₃	31,3	89	C ₁₈ H ₂₃ O ₄ N	67,93	7,55	4,34	68,13	7,25	4,41
C ₂ H ₅	38,6	104	C ₁₉ H ₂₅ O ₄ N	68,96	7,65	4,15	68,88	7,55	4,22
C ₃ H ₇	34,0	93	C ₂₀ H ₂₇ O ₄ N	69,86	8,05	4,29	69,56	7,82	4,05
C ₄ H ₉	30,0	93—94	C ₂₁ H ₂₉ O ₄ N	70,27	8,35	4,03	70,19	8,07	3,89
C ₆ H ₅	40,0	173	C ₂₃ H ₂₅ O ₄ N	72,86	6,99	3,66	72,82	6,59	3,69

α -Алкил- β -(2-метил-5-карбоксииндолил-3)пропионовые кислоты VIII. Смесь 0,03 моля диэфира VII и раствора 5 г (0,09 моля) едкого кали в 50 мл метилового спирта кипятилась с обратным холодильником 4 часа, после чего прибавлялось 50 мл воды, и метиловый спирт отгонялся. Охлажденный щелочной раствор промывался эфиром, кипятился с животным углем и, после фильтрования, подкислялся соляной кислотой. Выделившиеся кристаллические дикарбоновые кислоты VIII отфильтровывались, промывались водой и очищались перекристаллизацией из метилового спирта (см. табл. 2).

Дигидразиды α -алкил- β -(2-метил-5-карбоксииндолил-3)пропионовых кислот III. Смесь 0,03 моля диэфира VII и 14 г 85%-ного гидрата гидразина (0,24 моля) кипятилась с обратным холодильником в течение 6—8 часов. После охлаждения кристаллическое вещество отсасывалось, промывалось горячей водой и высушивалось на воздухе. Дигидразиды III очищались многократной промывкой сухим эфиром (см. табл. 3).

Таблица 2

VIII, R	Выход, %	Т. пл. °C	Молекулярная формула	А н а л и з, %					
				н а й д е н о			в ы ч и с л е н о		
				С	Н	N	С	Н	N
H	74,0	229—230	C ₁₃ H ₁₃ O ₄ N	58,82	5,93	5,56	58,86	5,66	5,28
CH ₃	79,3	234—235	C ₁₄ H ₁₃ O ₄ N	64,14	5,61	5,30	64,36	5,74	5,36
C ₂ H ₅	81,9	224—225	C ₁₃ H ₁₇ O ₄ N	65,33	6,25	4,87	65,45	6,18	5,09
C ₃ H ₇	77,3	275—276	C ₁₈ H ₁₉ O ₄ N	66,23	6,75	4,97	66,43	6,57	4,84
C ₄ H ₉	82,2	248—250	C ₁₇ H ₂₁ O ₄ N	67,40	6,85	4,41	67,32	6,93	4,62
C ₆ H ₁₃	82,3	165—166	C ₁₉ H ₂₁ O ₄ N	70,23	5,51	4,68	70,58	5,26	4,33

Таблица 3

III, R	Выход, %	Т. пл., °C	Молекулярная формула	Найдено, %			Вычислено, %			Хлоргидрат		
				С	Н	N	С	Н	N	Т. пл., °C	% Cl	
											найде- но	вычис- лено
H	69,4	208	C ₁₃ H ₁₇ O ₃ N ₃	56,83	6,31	25,50	56,72	6,18	25,45	257	20,14	20,40
CH ₃	78,3	235	C ₁₄ H ₁₉ O ₃ N ₃	58,00	6,84	24,29	58,13	6,57	24,22	273	19,73	19,61
C ₂ H ₅	76,5	246	C ₁₅ H ₂₁ O ₃ N ₃	59,11	7,22	23,22	59,40	6,93	23,10	260	18,93	18,88
C ₃ H ₇	82,7	225	C ₁₆ H ₂₃ O ₃ N ₃	60,50	7,04	22,30	60,56	7,25	22,08	248	18,49	18,20
C ₄ H ₉	76,8	220	C ₁₇ H ₂₅ O ₃ N ₃	61,50	7,25	20,94	61,63	7,55	21,14	246	17,35	17,57
C ₆ H ₁₃	75,5	211	C ₁₉ H ₂₇ O ₃ N ₃	64,77	6,19	22,30	64,95	5,98	19,94	321	23,81	16,75

Ди-(фенилпиперазиды) α -алкил- β -(2-метил-5-карбоксииндолил-3)пропионовых кислот IV. Смесь 0,01 моля дикарбоновой кислоты VIII и 4,86 г (0,03 моля) N-фенилпиперазина нагревалась на металлической бане при 180—220° до полного прекращения выделения воды. Реакционная масса в горячем состоянии сливалась в ступку и после охлаждения растиралась в порошок, который промывался щелочью, затем водой и высушивался на воздухе. Ди-(фенилпиперазиды) очищались растворением в минимальном количестве метанола, кипячением раствора с углем и сливанием отфильтрованного раствора в большое количество перемешиваемой воды. Соединения IV получались в виде светлокремневых кристаллов (см. табл. 4).

{2-Метил-3-[(β -алкил- γ -4-фенилпиперазинил-1)пропил]-5-[(4-фенилпиперазинил-1)метил]}-индолы V. К перемешиваемому раствору 7,6 г (0,02 моля) алюмогидрида лития в 260 мл эфира небольшими порциями прибавлялось 0,01 моля измельченного ди-(4-фенилпиперазида) IV. Смесь кипятилась в течение 18 часов, после чего разлагалась водой, осадок гидроокисей алюминия и лития отфильтровывался и промывался эфиром. Продукт восстановления экстрагировался из эфирного раствора разбавленной соляной кислотой, кислый раствор

Таблица 4

IV, R	Выход, %	Т. пл., °C	Молекулярная формула	Найдено, %			Вычислено, %			Т. пл., °C	Хлоргидрат	
				C	H	N	C	H	N		% Cl	
											найденно	вычислено
H	48,0	152	C ₃₃ H ₃₇ O ₂ N ₅	74,63	6,70	13,28	74,02	6,91	13,08	243	11,74	11,61
CH ₃	80,9	121	C ₃₁ H ₃₉ O ₂ N ₅	74,33	7,16	12,76	74,32	7,10	12,75	193	11,83	11,41
C ₂ H ₅	68,8	145	C ₃₅ H ₄₁ O ₂ N ₅	74,26	7,25	12,24	74,60	7,28	12,43	196	9,43	11,16
C ₃ H ₇	50,4	125	C ₃₈ H ₄₃ O ₂ N ₅	74,50	7,80	12,36	74,87	7,45	12,13	186	10,92	10,92
C ₄ H ₉	73,0	141	C ₃₇ H ₄₅ O ₂ N ₅	74,84	7,35	12,00	75,12	7,61	11,83	182	11,02	10,69
C ₆ H ₅	86,6	143	C ₃₉ H ₄₁ O ₂ N ₅	76,34	6,64	11,44	76,59	6,71	11,45	199	10,51	10,38

подщелачивался, выделившееся основание снова растворялось в эфире и высушенный эфирный раствор пропускался через колонку с окисью алюминия. После удаления эфира оставалось плохо кристаллизующееся, смолообразное твердое вещество коричнево-желтого цвета. Основания переводились в тетрахлоргидраты осаждением из эфирного раствора. Основание V (R=H) образовало только дихлоргидрат (см. табл. 5).

Таблица 5

V, R	Выход, %	Т. пл. хлоргидрата, °C	Молекулярная формула	найденно, %			вычислено, %		
				C	H	N	C	H	N
H	51,5	160—161	C ₃₃ H ₄₃ N ₅ Cl ₂	68,15	7,50	12,07	68,27	7,41	12,0
CH ₃	74,4	181—182	C ₃₄ H ₄₇ N ₅ Cl ₄	61,31	7,24	10,62	61,16	7,04	10,49
C ₂ H ₅	68,3	158—159	C ₃₅ H ₄₉ N ₅ Cl ₄	61,61	6,91	10,61	61,67	7,19	10,27
C ₃ H ₇	64,2	175—176	C ₃₈ H ₅₁ N ₅ Cl ₄	62,12	7,42	10,30	62,15	7,33	10,07
C ₄ H ₉	63,2	172—173	C ₃₇ H ₅₃ N ₅ Cl ₄	62,51	7,66	10,11	62,62	7,47	9,87
C ₆ H ₅	65,1	155—156	C ₃₉ H ₄₉ N ₅ Cl ₄	64,02	6,86	9,79	64,19	6,72	9,60

Институт тонкой органической химии
АН АрмССР

Поступило 24 VII 1967

ԻՆԴՈՒԼ ԱՄԱՆՅՅԱԼՆԵՐ

XXII. α-ԱԼԿԻԼ-β-(2-ՄԵԹԻԼ-5-ԿԱՐՐՕՔՍԻԻՆԴՈԼԻԼ-3)ՊՐՈՊԻՈՆԱՔՐՈՒՆԵՐԻ ԴԻԶԻԴՐԱԶԻԴՆԵՐ ԵՎ ԴԻ-(ՖԵՆԻԼՊԻՊԵՐԱԶԻԴՆԵՐ)

ժ. Գ. ՀԱԿՈՐՅԱՆ, Ա. Գ. ԹԵՐԶՅԱՆ ԵՎ Գ. Տ. ԹԱԴԵՎՈՍՅԱՆ

Ա մ փ ո փ ո մ

Բիոլոգիապես ակտիվ նոր միացություններ ստանալու նպատակով սինթեզվել են α-ալկիլ-β-(2-մեթիլ-5-կարբոքսիինդոլիլ-3)պրոպիոնաքրոնները

դիհիդրազիդներ (III) և դի-(ֆենիլպիրազիդներ) (IV): Այդ թթուների դիէսթերները (VII), որոնք օգտագործվել են որպես ելձնյութեր, ստացվել են Ֆիշերի եղանակով պ-կարբոքսիֆենիլհիդրազիդից և α-ալկիլ-γ-ացետիլկարագաթթուներից (VI): (VII)-դիէսթերների հիմնային հիդրոլիզով ստացվել են ազատ դիկարբոնաթթուները (VIII):

Դիհիդրազիդները (III) և դի-(ֆենիլպիրազիդները) (IV) պատրաստվել են հիդրազիդի հիդրատի և, համապատասխանորեն, N-ֆենիլպիրազիդի հետ (VII)-դիէսթերների և (VIII)-դիկարբոնաթթուների փոխազդմամբ:

(IV)-դի-(ֆենիլպիրազիդների) վերականգնումով ստացվել են (V) տետրամինամիացությունները:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. R. H. F. Manske, L. C. Leicht, Can. J. Research, 14 B, 1 (1936).
2. Ա. Լ. Միսյան Գ. Կ. Կատարյան, Ս. Կ. Էլեկտրյան, Изв. АН Арм. ССР, ХН, 10, 291 (1957). Ա. Լ. Միսյան, Գ. Կ. Կատարյան, Ա. Գ. Երզնյան, Ս. Կ. Էլեկտրյան, Изв. АН АрмССР, ХН, 11, 127 (1958).
3. Ա. Լ. Միսյան, Մ. Խ. Չայլախյան, Յ. Վ. Մարշալյան, Изв. АН АрмССР (биол. науки), 14, № 3, 3 (1961).
4. P. P. Сафразбекян, P. C. Сукасян, Фармакология и токсикология, 1964, 213.
5. Британский пат., 944,443; [С. А. 60, 9293 (1964)].
6. S. Archer, D. W. Wylle, L. S. Harries, T. R. Lewis, J. W. Schulenberg, M. R. Bell, R. K. Kullnig, A. Arnold, J. Am. Chem. Soc. 84, 1306 (1962).