

ПРОИЗВОДНЫЕ ИНДОЛА

XXV. ПРИМЕНЕНИЕ ЭТИЛОВОГО ЭФИРА 5-МЕТОКСИИНДОЛ-2-КАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ И ЕЕ ГИДРАЗИДА В РЕАКЦИЯХ ВОССТАНОВЛЕНИЯ, ХЛОРАЦИЛИРОВАНИЯ И ПОЛУЧЕНИЯ ГИДРАЗОНОВ

А. Л. МНДЖОЯН, Г. Л. ПАПАЯН и Г. Е. ГАБРИЕЛЯН

Институт тонкой органической химии АН Армянской ССР

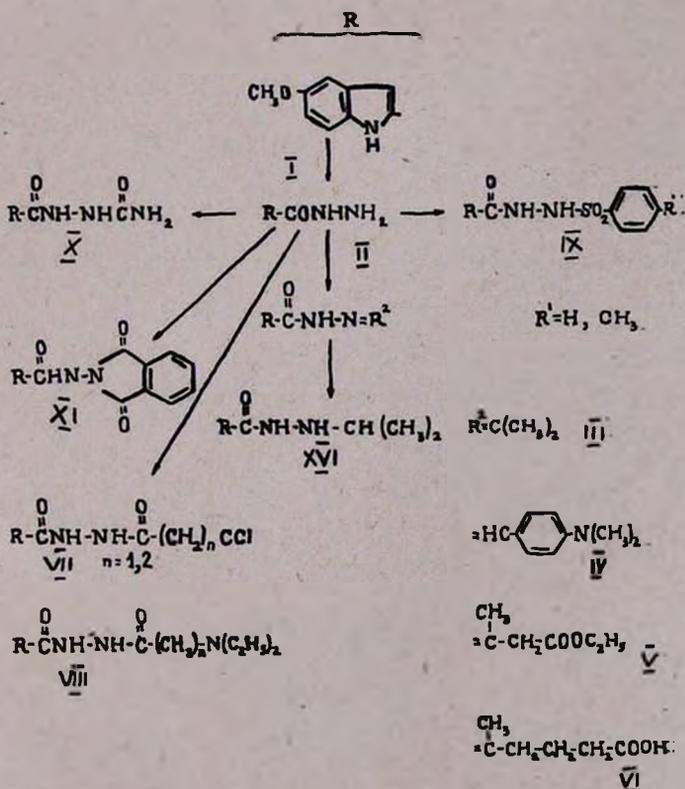
Поступило 25 I 1968

Из этилового эфира 5-метоксииндол-2-карбоновой кислоты получены гидразид II, спирт XII и амид XIII. Из гидразида II синтезированы гидразоны III и IV. С ацетоуксусным эфиром и γ-ацетилмасляной кислотой получены, соответственно, гидразоны V и VI.

Взаимодействием хлорангидридов хлоркарбонных кислот с гидразидом II синтезированы хлорацилпроизводные VII, конденсацией которых по хлору с диэтиламинол получены аминокацилпроизводные гидразида VIII.

Библ. ссылок 2.

Гидразид II, являвшийся исходным веществом в описываемых ниже превращениях, получен взаимодействием эфира I с гидратом гидразина в абсолютном спирте.



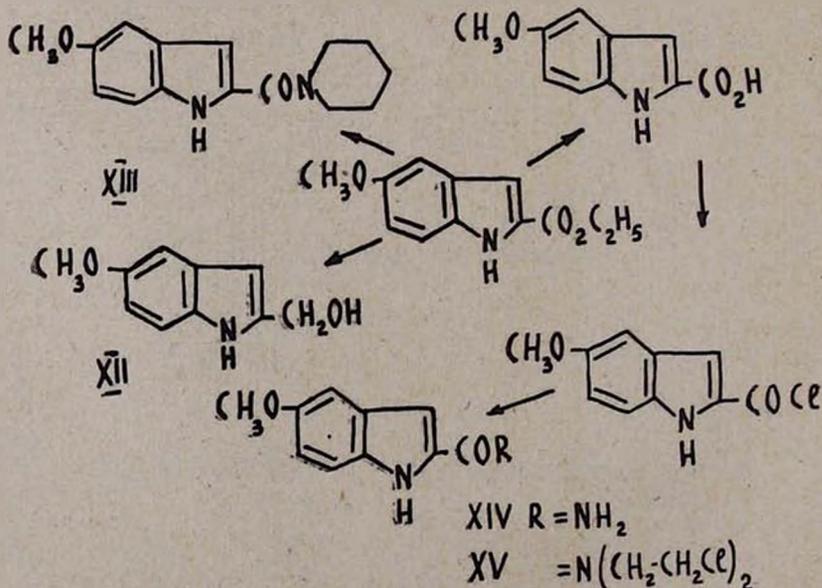
В синтезе гидразонов, получившихся, в основном, в качестве веществ, снимающих депрессивное действие резерпина на ЦНС, были использованы ацетон III, *п*-диметиламинобензальдегид IV, этиловый эфир ацетоуксусной кислоты V и γ -ацетилмасляная кислота VI [1]. Реакция с кетокислотами проводилась в безводном бензоле с удалением выделившейся воды. Соединение V получено с меньшим выходом, чем соединение VI. Взаимодействием гидразида II с хлорангидридами хлоруксусной и β -хлорпропионовой кислот получены хлорацилпроизводные VII. Конденсацией последних с диэтиламино синтезированы симметрично замещенные производные гидразина—аминоацил гидразида 5-метоксииндол-2-карбоновой кислоты VIII.

Предполагалось использовать гидразид II в виде сульфогидразида для получения 5-метоксииндол-2-альдегида по методу Мак-Фаддена и Стивенса. Этот альдегид мог служить исходным веществом в синтезе 2-(β -аминоэтил)индола. Однако эти попытки были неудачны; по-видимому, причина заключается в наличии метоксильной группы, так как аналогичная реакция с сульфогидразидами незамещенных и метилированных в ядре индолкарбоновых кислот осуществлена [2].

Попытка применения этой реакции к гидразону III—внесение в гликолевый раствор гидразона при 200—210° нескольких капель концентрированного раствора едкого натра—привела к полному омылению гидразона и получению исходной кислоты. Безуспешной оказалась и попытка применения семикарбазида кислоты, полученного кипячением водной смеси гидразида II с мочевиной.

С целью включения первичного азота гидразида II в цикл, проведена конденсация II с фталевым ангидридом, приведшая к получению фталимида XI.

Несколько реакций проведено с эфиром I.



Так, нагреванием I с избытком пиперидина в присутствии ледяной уксусной кислоты получен амид XIII, а восстановлением алюмогидридом лития — 2-оксиметил-5-метоксииндол XII.

Взаимодействием хлорангидрида 5-метоксииндол-2-карбоновой кислоты с концентрированным водным аммиаком синтезирован амид XIV, а нагреванием с *бис*-(β -хлорэтил)амином — *бис*-хлорэтиламид XV, могущий представить интерес в качестве противоопухолевого соединения.

Осуществлено избирательное восстановление гидразона III алюмогидридом лития в диметилформамиде в изопропилгидразид XVI. Строение продукта восстановления доказано ИК спектроскопически; спектр показал наличие амидной карбонильной группы и отсутствие $—N=C—$ связи. Полученный гидразид является аналогом ипразида, обладающего интересными биологическими свойствами. О результатах биологических исследований синтезированных соединений будет сообщено отдельно.

Экспериментальная часть

Гидразид 5-метоксииндол-2-карбоновой кислоты (II). Смесь 0,1 моля I, 60 г 85%-ного гидрата гидразина в 200 мл абсолютного спирта нагревали на водяной бане. По охлаждении выпал II в виде мелкого, блестящего порошка. Осадок отфильтровали, промыли спиртом и высушили. Т. пл. 236—238°. Выход 85%. Найдено %: С 58,17, Н 5,70, N 20,09. $C_{12}H_{11}O_2N_3$. Вычислено %: С 58,53, Н 5,36, N 20,43.

Изопропилиденгидразон II (III). 0,01 моля II в избытке сухого ацетона с каплей ледяной уксусной кислоты нагревали на водяной бане. Выпавший из охлажденного ацетонового раствора гидразон отфильтровали, промыли небольшим количеством ацетона и высушили. Т. пл. 197—198°. Выход 93,8%. Найдено %: С 63,26, Н 6,16, N 16,86. $C_{12}H_{15}O_2N_3$. Вычислено %: С 63,67, Н 6,12, N 17,14.

Хлоргидрат, т. пл. 285—286°. Найдено %: Cl 13,00. $C_{13}H_{16}ClO_2N_3$. Вычислено %: Cl 12,61.

n-*Диметиламинобензилиденгидразон II (IV)* получен аналогично; реакция проведена в абсолютном спирте. После перекристаллизации из ДМФА—воды гидразон плавился при 188—189°. Выход 68,1%. Найдено %: С 67,35, Н 6,01, N 15,98. $C_{19}H_{20}O_2N_4$. Вычислено %: С 67,85, Н 5,95, N 16,16.

Хлоргидрат, т. пл. 195—196°. Найдено %: Cl 9,33. $C_{19}H_{21}Cl_2O_2N_4$. Вычислено %: Cl 9,53.

Гидразон этилового эфира 3-кетомасляной кислоты (V). Смесь 0,01 моля II, 30 мл свежеперегнанного ацетоуксусного эфира и капли ледяной уксусной кислоты в 60 мл сухого бензола в колбе, снабженной водоотделителем, нагревали на колбонагревателе. Из охлажденного бензольного раствора выпадал гидразон. Перекристаллизованный

из спирт—эфира гидразон плавился при 119—120°. Выход 44% теории. Найдено %: С 60,85, Н 6,05, N 12,98. $C_{16}H_{16}O_4N_3$. Вычислено %: С 60,58, Н 5,99, N 13,24.

Хлоргидрат, т. пл. 288—289°. Найдено %: Cl 10,40. $C_{16}H_{20}ClO_4N_3$. Вычислено %: Cl 10,04.

Гидразон 5-кетокaproновой кислоты (VI). В тех же условиях из 0,01 моля II и 0,01 моля γ -кетомасляной кислоты [1] получен соответствующий гидразон, очищенный кипящим абсолютным спиртом. Т. пл. 193—194°. Найдено %: С 60,29, Н 6,13, N 13,17. $C_{16}H_{16}O_4N_3$. Вычислено %: С 60,56, Н 5,99, N 13,24.

После упаривания спиртового фильтрата остается гидразон с т. пл. 185—186°. Перекристаллизация из спирт—эфира повышает т. пл. до 188—189°. Общий выход составляет 63,5%. Вещество очищено также через натриевую соль, регенерировано уксусной кислотой. Т. пл. 189—190°.

Хлорацилгидразиды II (VII). Смесь 0,01 моля хлорацилгидрида монохлоруксусной кислоты в сухом хлороформе и ледяной уксусной кислоте, нагревали на водяной бане. Перекристаллизовали из диоксан—воды. Т. пл. 226—227°. Выход 76,3%. Найдено %: Cl 12,70, N 15,41. $C_{12}H_{12}ClO_2N_2$. Вычислено %: Cl 12,61, N 14,92.

Аналогично с 64,5%-ным выходом получен β -хлорпропионилгидразид. Т. пл. 211—212°. Найдено %: Cl 11,86, N 14,31. $C_{13}H_{14}ClO_3N_3$. Вычислено %: Cl 12,01, N 14,31.

Диэтиламиноацилгидразиды II (VIII). Смесь 0,01 моля хлорацетилгидразида II и избытка диэтиламина в сухом диоксане оставляли при комнатной температуре 12 часов, затем нагревали. После обычной обработки получали белый кристаллический продукт с т. пл. 162—163°. Выход 59,7%. Найдено %: N 17,68. $C_{16}H_{22}O_3N_4$. Вычислено %: N 17,61. Хлоргидрат, т. пл. 110—111°.

Аналогично из β -хлорпропионилгидразида получено соответствующее диэтиламинопроизводное с 63,0%-ным выходом. Т. пл. 100—102°. Найдено %: N 16,80. $C_{17}H_{24}O_3N_4$. Вычислено %: N 16,86. Хлоргидрат гигроскопичен.

Сульфогидразиды II (IX). К 0,01 моля II в 25 мл сухого пиридина небольшими порциями добавляли 1,9 г (0,01 моля) *n*-толуолсульфохлорида; при этом нерастворимый в пиридине гидразид постепенно переходил в раствор и смесь окрашивалась в красный цвет. После оставления на ночь при комнатной температуре содержимое колбы выливали на измельченный лед. Выпадал белый осадок. Т. пл. 233—234°. Выход 92%. Найдено %: N 12,05, S 8,64. $C_{17}H_{17}O_4N_3S$. Вычислено %: N 11,70, S 8,91.

Аналогично из бензосульфохлорида получен бензосульфогидразид 5-метоксииндол-3-карбоновой кислоты. Т. пл. 221—222°. Выход 82%. Найдено %: N 11,64. $C_{16}H_{15}O_4N_3S$. Вычислено %: N 12,17.

Семикарбазид 5-метоксииндол-2-карбоновой кислоты (X). 0,01 моля II и 0,6 г (0,01 моля) мочевины в 30 мл воды кипятили

на колбонагревателе 18—20 часов; при этом происходило выделение аммиака. Вещество плавилось при 198—199°. Выход 88,2%. Найдено %: С 53,01, Н 4,79, N 22,80. $C_{11}H_{13}O_3N_4$. Вычислено %: С 53,22, Н 4,83, N 22,58.

5-Метоксииндолил-2-аминофталимид (XI). Смесь 0,01 моля II и 0,01 моля фталевого ангидрида в 15 мл ДМФА нагревали на колбонагревателе при 140—145° 4—5 часов. По охлаждении смесь отфильтровывали. Из фильтрата начиналось выпадение кристаллов. Т. пл. 289—290°. Выход 92%. Найдено %: С 64,36, Н 4,01, N 12,93. $C_{18}H_{13}O_4N_3$. Вычислено %: С 64,47, Н 3,88, N 12,53.

2-Оксиметил-5-метоксииндол (XII). Раствор 0,1 моля I в смеси абсолютного эфира и бензола прикапывали к эфирному раствору 0,76 г (0,01 моля) алюмогидрида лития. После нагревания на водяной бане смесь разлагали этилацетатом и раствором хлористого аммония. Отгоняли растворитель; остаток закристаллизовался. Перекристаллизованные из эфир—петролейного эфира кристаллы плавилась при 78—79°. Выход 79,1%. Найдено %: N 8,02. $C_{10}H_{11}O_2N$. Вычислено %: N 7,90.

Пиперидиламид 5-метоксииндол-2-карбоновой кислоты (XIII). 0,01 моля I в 25 мл пиперидина и 5 мл ледяной уксусной кислоты нагревали 6 часов. По охлаждении смесь разбавляли абсолютным эфиром. Амид отфильтровывали и промывали эфиром. Перекристаллизовали из ацетон—эфира; т. пл. 196—197°. Выход 73,6%. Найдено %: С 69,41, Н 6,66, N 10,81. $C_{15}H_{16}O_2N_2$. Вычислено %: С 69,76, Н 6,97, N 10,85.

Амид 5-метоксииндол-2-карбоновой кислоты (XIV). Смесь 0,01 моля 5-метоксииндол-2-карбоновой кислоты и избытка хлористого тионила в абсолютном эфире оставили при комнатной температуре 24 часа. При взбалтывании кислота постепенно переходила в раствор. После отгонки эфира и избытка хлористого тионила остаток растворили в абсолютном эфире и отфильтровали. Взаимодействием фильтрата с концентрированным водным аммиаком получен амид с т. пл. 201—202°. Найдено %: N 14,63 (14,14). $C_8H_9O_2N_2$. Вычислено %: N 14,73.

Бис-(β-хлорэтил)амид 5-метоксииндол-2-карбоновой кислоты (XV). Взаимодействием эфирного раствора хлорангидрида с бис-β-хлорэтиламином в абсолютном бензоле синтезировали амид. Т. пл. 157—158° (спирт—вода). Найдено %: С 52,93, Н 5,40, N 9,07, Cl 22,41. $C_{14}H_{16}Cl_2O_2N_2$. Вычислено %: С 53,33, Н 5,07, Cl 22,54, N 8,88.

N-Изопропилгидразид 5-метоксииндол-2-карбоновой кислоты (XVI). Раствор 0,004 моля III в 7 г ДМФА приливали к эфирному раствору 0,8 г алюмогидрида лития. После нагревания разлагали раствором хлористого аммония и едкого натра. После отгонки растворителя оставшееся масло закристаллизовалось при обработке бензолом и петролейным эфиром. Выход 69%. Т. пл. 81—82°. Найдено %: С 63,41, Н 6,45, N 16,90. $C_{13}H_{17}O_2N_3$. Вычислено %: С 63,15, Н 6,88, N 17,00.

ԻՆԴՈՒ ԱՄԱՆՑՅԱԼՆԵՐ

XXV. 5-ՄԵԹՕԶՍԻԿՆՈՒ-2-ԿԱՐՐՈՆԱԲԹՎԻ ԷԹԻԼՍՔԵՐԻ
 ԵՎ ՆՐԱ ՀԻԴՐԱԶԻԿԻ ԿԻՐԱՐՈՒՄԸ ՎԵՐԱԿԱՆԳՆՄԱՆ, ՔՆՈՐԱՑՈՒՄԱՆ
 ԵՎ ՀԻԴՐԱԶՈՆՆԵՐԻ ՍՏԱՑՄԱՆ ՌԵԱԿՑԻԱՆԵՐՈՒՄ

Ա. Լ. ՄՆՋՈՅԱՆ, Զ. Լ. ՊԱՊԱՅԱՆ ԵՎ Գ. Ե. ԳԱԲՐԵԼՅԱՆ

Ա մ փ ո փ ու մ

Կենտրոնական նյարդային համակարգության վրա ռեզերպինի դեպ-
 րեսիվ ազդեցությունը վերացնող միացությունների շարքն են դասվում որոշ
 հիդրազոններ:

Այդ առումով հետաքրքիր էր նման միացություններ սինթեզել, օդա-
 գործելով 5-մեթօքսիինդոլ-2-կարբոնաթթվի հիդրազիդը, վերջինիս և ացե-
 տոնի, պ-դիմեթիլամինաբենզալդեհիդի, ացետոբացախաթթվական էթիլէսթե-
 րի և γ-ացետիլկարազաթթվի փոխազդամբ ստացել ենք III, IV, V, VI հի-
 դրազոնները: III-ը լիթիումի ալյումահիդրիդով վերականգնվել է մինչև հա-
 մապատասխան տեղակալված հիդրազիդը՝ XVI: Բացի նշված ռեակցիանե-
 րից, II-ից ստացվել են նաև բլորբացախաթթվային և β-բլորպրոպիոնաթթվա-
 յին ածանցյալներ (VII) և վերջինների դիէթիլամինամիացությունները
 (VIII):

Ֆթալանհիդրիդի հետ փոխազդելիս II-ից ստացվել է տեղակալված
 ֆթալիմիդ (XI):

Միաժամանակ իրականացվել է մի շարք միջանկյալ պրոդուկտների
 (IX, X, XII—XV) ստացումը (սինթեզներում օգտագործելու նպատակով):

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. А. Л. Мнջոյан, Գ. Ե. Գաբրիելյան, С. К. Экмекджян, Изв. АН АрмССР, ХН, 10, 291 (1957).
2. S. B. Dambal, S. Siddappa, J. Ind. Chem. Soc., 42 (2) 112 (1965), [C. A., 62 16177g (1965)].