

ПРОИЗВОДНЫЕ ИНДОЛА

XXVI. ГИДРАЗИДЫ И ФЕНИЛПИПЕРАЗИДЫ
 2-МЕТИЛ-3-АЛКИЛИНДОЛ-5-КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

З. В. ЕСАЯН, А. Г. ТЕРЗЯН и Г. Т. ТАТЕВОСЯН

Институт тонкой органической химии АН Армянской ССР

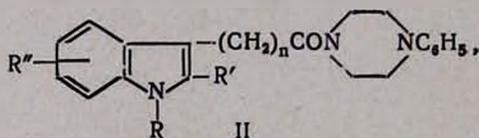
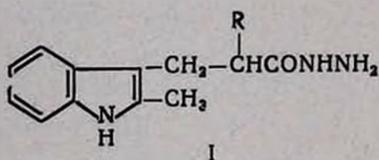
Поступило 13 III 1969

С целью последующего фармакологического изучения синтезированы гидразиды и фенилпиперазиды 2-метил-3-алкилиндол-5-карбоновых кислот. Восстановлением фенилпиперазидов алюмогидридом лития получены соответствующие пиперазиновые основания.

Табл. 4. библи. ссылок 5.

В литературе имеются сведения о некоторых биологических свойствах гидразидов и пиперазидов индолил-жирных кислот.

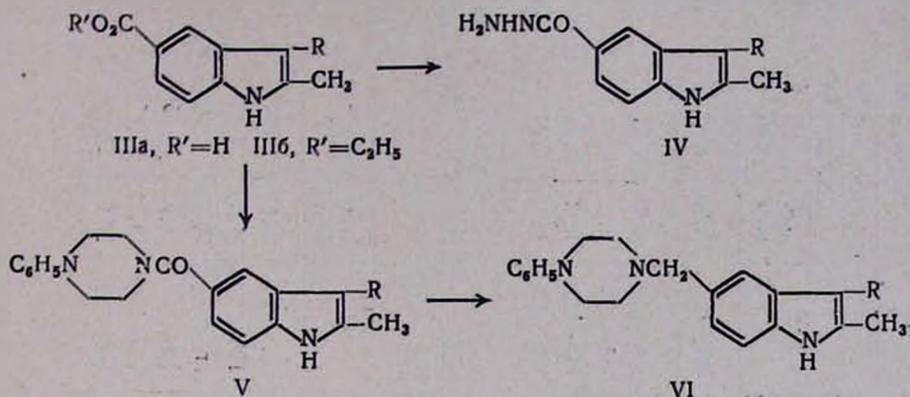
Так, гидразиды замещенных индолилпропионовых кислот (I), по данным Сафразбекян и Сукасян [1], являются ингибиторами моноаминоксидазы. Имеются указания о том, что N-фенилпиперазиды индолил-3-жирных кислот общей формулы (II)



а также продукты их восстановления [2] являются депрессантами центральной нервной системы; в патентной литературе [3] эти соединения рекомендуются в качестве седативных средств.

Представлялось интересным выяснить, обладают ли указанными биологическими свойствами те же производные кислот индольного ряда, содержащих карбоксильную группу в бензольном кольце индольного ядра. С этой целью получены описываемые ниже гидразиды (IV) и фенилпиперазиды (V) 2-метил-3-алкилиндол-5-карбоновых кислот (IIIa). Гидразиды кислот (IIIa) с R=CH₃, C₂H₅ и C₃H₇ были ранее получены Ротштейном и Фейтельсоном [4]; в настоящем сообщении описываются гидразиды кислот того же строения с R=C₄H₉, C₅H₁₁ и CH₂CH₂C₆H₅.

Исходные кислоты получены щелочным гидролизом их этиловых эфиров (IIIб), описанных ранее [4, 5]. Гидразиды и фенилпиперазиды получались нагреванием кислот (IIIa) и эфиров (IIIб) с избытком гидрата гидразина и, соответственно, фенилпиперазина.



Восстановлением пиперазидов (V) алюмогидридом лития получены пиперазиновые основания (VI). Все синтезированные основания охарактеризованы в виде хлористоводородных солей.

Результаты фармакологического изучения (IV), (V) и (VI) будут опубликованы отдельно.

Экспериментальная часть

Гидразиды 2-метил-3-алкилиндол-5-карбоновых кислот (IV). Смесь 0,02 моля этилового эфира 2-метил-3-алкилиндол-5-карбоновой кислоты [5] и 7,5 г 85%-ного гидрата гидразина (0,12 моля) кипятилась с обратным холодильником 6—8 часов. После охлаждения кристаллическое вещество отсасывалось, промывалось горячей водой, высушивалось на воздухе и очищалось перекристаллизацией из 50%-ного спирта (табл. 1).

Таблица I

IV, R	Выход, %	Т. пл., °C	Молекулярная формула	Анализ, %						Гидрохлорид		
				найдено			вычислено			т. пл., °C	Cl, %	
				С	Н	Н	С	Н	Н		найдено	вычислено
C ₄ H ₉	83	216—218	C ₁₄ H ₁₉ N ₃ O	69,06	7,41	16,91	68,97	7,75	17,14	266—267	12,93	12,60
C ₅ H ₁₁	87	200—201	C ₁₅ H ₂₁ N ₃ O	69,21	8,25	16,50	69,49	8,10	16,21	251—252	12,19	12,01
CH ₂ CH ₂ C ₆ H ₅	82	192—193	C ₁₈ H ₁₉ N ₃ O	73,50	6,45	14,29	73,72	6,48	14,33	230—232	11,03	10,77

2-Метил-3-алкилиндол-5-карбоновые кислоты (IIIa). Смесь 0,05 моля эфира (IIIb) и раствора 6,3 г (0,075 моля) едкого кали в 60 мл метилового спирта кипятилась с обратным холодильником 4 часа, после чего прибавлялось 60 мл воды и метиловый спирт отгонялся. Охлажденный щелочной раствор промывался эфиром, кипятился с животным углем и после фильтрования подкислялся соляной кислотой. Выделившаяся кристаллическая кислота (IIIa) отфильтровывалась.

Таблица 3

V, R	Выход, %	Т. пл., °С	Молекулярная формула	А н а л и з, %						Гидрохлорид		
				най д е н о			в ы ч и с л е н о			т. пл., °С	Cl, %	
				С	Н	N	С	Н	N		най- д е н о	вычис- л е н о
CH ₃	89	92—93	C ₂₁ H ₂₃ N ₃ O	75,54	6,81	12,74	75,67	6,90	12,61	160—161	10,00	9,60
C ₂ H ₅	88	76—78	C ₂₃ H ₂₅ N ₃ O	76,23	7,25	11,78	76,08	7,20	12,10	145—147	9,53	9,26
C ₃ H ₇	89	70—73	C ₂₃ H ₂₇ N ₃ O	76,51	7,24	11,95	76,45	7,47	11,63	150—152	9,35	8,93
C ₄ H ₉	86	67—68	C ₂₄ H ₂₉ N ₃ O	76,53	7,55	11,35	76,80	7,73	11,20	135—136	9,12	8,62
C ₅ H ₁₁	92	97—98	C ₂₅ H ₃₁ N ₃ O	77,46	7,96	11,10	77,14	7,86	10,78	148—149	9,02	8,34
CH ₃ CH ₂ C ₆ H ₅	93	82—84	C ₂₈ H ₂₉ N ₃ O	79,13	6,84	10,32	79,43	6,85	9,93	159—160	8,32	7,70

Таблица 4

VI, R	Выход, %	Т. кип., °С	Молекулярная формула	А н а л и з, %						Дигидрохлорид		
				най д е н о			в ы ч и с л е н о			т. пл., °С	Cl, %	
				С	Н	N	С	Н	N		най- д е н о	вычис- л е н о
CH ₃	54	174—175	C ₂₁ H ₂₅ N ₃	78,66	8,04	13,06	78,99	7,83	13,16	192—194	18,02	18,20
C ₂ H ₅	65	*	C ₂₃ H ₂₇ N ₃	79,32	8,63	12,45	79,28	8,38	12,60	145—147	17,66	17,48
C ₃ H ₇	64	**	C ₂₃ H ₂₉ N ₃	79,88	8,57	12,47	79,53	8,35	12,10	гигроскоп.	17,45	16,90
C ₄ H ₉	66	95—96	C ₂₄ H ₃₁ N ₃	79,70	8,30	11,74	79,77	8,58	11,63	198—199	16,78	16,35
C ₅ H ₁₁	76	—	C ₂₅ H ₃₃ N ₃	80,13	8,78	11,16	80,00	8,80	11,20	169—170	16,31	15,85
CH ₃ CH ₂ C ₆ H ₅	65	—	C ₂₈ H ₃₁ N ₃	82,23	7,80	10,10	82,15	7,59	10,26	160—162	14,23	14,73

* Т. кип. 156—160°/3 мм, d_4^{20} 1,1316; n_D^{20} 1,5991.** Т. кип. 240—250°/10 мм, d_4^{20} 1,0577; n_D^{20} 1,5838.

валась, промывалась водой, высушивалась на воздухе и очищалась перекристаллизацией из метилового спирта (табл. 2).

Таблица 2

IIIa, R	Выход, %	Т. пл., °C	Молекулярная формула	А н а л и з, %					
				найдево			вычислено		
				C	H	N	C	H	N
C ₄ H ₉	97	163—165	C ₁₄ H ₁₇ NO ₂	72,70	7,16	5,91	72,72	7,35	6,06
C ₂ H ₁₁	95	156—157	C ₁₅ H ₁₉ NO ₂	73,45	7,94	5,42	73,46	7,75	5,71
CH ₂ CH ₂ C ₆ H ₅	88	188	C ₁₈ H ₁₇ NO ₂	77,50	6,30	4,71	77,35	6,06	5,01

N-Фенилпиперазиды 2-метил-3-алкилиндол-5-карбоновых кислот (V). Смесь 0,05 моля кислоты (IIIa) и 12,15 г (0,075 моля) *N*-фенилпиперазина нагревалась на металлической бане при 180—220° до полного прекращения выделения воды (~18 часов). Продукт реакции растворялся в метиловом спирте и после фильтрования осаждался водой. Кристаллическое вещество отсасывалось, промывалось раствором щелочи, затем водой, высушивалось на воздухе и очищалось кипячением метанольного раствора с углем с последующим осаждением водой (табл. 3).

N-Фенил-*N'*-[(2-метил-3-алкилиндолил-5) метил] пиперазинь (VI). К раствору 1,37 г (0,037 моля) алюмогидрида лития в 200 мл эфира при перемешивании небольшими порциями прибавлялось 0,025 моля хорошо измельченного пиперазида (V). Смесь кипятилась 18 часов, после чего разлагалась водой. Жидкость отфильтровывалась от осадка, который несколько раз промывался эфиром, эфирный раствор сушился над серноокислым магнием и эфир отгонялся. Пиперазиновые основания (VI) получались в виде кристаллов светло-кремового цвета или в виде вязких масел; в двух случаях маслообразный продукт удалось перегнать в вакууме (табл. 4).

ԻՆԴՈՒԻ ԱԾԱՆՅՅԱԼՆԵՐ

XXVI. 2-ՄԵԹԻԼ-3-ԱԿԻԼԻՆԴՈՒԼ-5-ԱՐՐՈՆԱԲԹՈՆՆԵՐԻ ՀԻՐԱԶԻՆԵՐԻ
ԵՎ ՖԵՆԻԼՊԻՊԵՐԱԶԻՆԵՐԻ

Գ. Վ. ԵՍԱՅԱՆ, Ա. Գ. ԹԵՐԶՅԱՆ և Գ. Տ. ԹԱԵՎՈՍՅԱՆ

Ա մ փ ո փ ու մ

Ճարմակողողիական ուսումնասիրության նպատակով սինթեզված են 2-մեթիլ-3-ակիլինդոլ-5-կարբոնաթթուների հիդրազիդներ և ֆենիլպիպերազիդները: Վերջիններս լիթիումի պլուսմահիդրիդով վերականգնվել են պիպերազինային շարքի համապատասխան հիմքերի:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Р. Р. Сафразбемян, Р. С. Сукасян, Фармакол. и токсикол., 1964, 213
2. S. Archer, D. W. Wylle, L. S. Harris, T. R. Lewis, J. W. Schulenberg, M. R. Bell, R. K. Kulling, A. Arnold, J. Am. Chem. Soc., 84, 1306 (1962).
3. Брит. пат. 944.443; [С. А., 60, 9293 (1964)].
4. R. Rothstein, B. N. Feltson, С. г., 242, 1043 (1956).
5. З. В. Есаян, А. Г. Терзян, С. Н. Асратян, Е. Г. Джанполадян, Г. Т. Татевосян, Арм. хим. ж., 21, 348 (1968).