ՀԱՅԿԱԿԱՆ ՔԻՄԻԱԿԱՆ ԱՄՍԱԳԻՐ
АРМЯНСКИЙ ХИМИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ
XXIII, № 3, 1970

УДК 547.752+547.759.32

ПРОИЗВОДНЫЕ ИНДОЛА

XXXI. ДИАЛКИЛАМИНОЭТИЛОВЫЕ ЭФИРЫ ИЗОМЕРНЫХ 1,4-ДИМЕТОКСИ-5,6-ДИГИДРО-7Н-БЕНЗО(с)КАРБАЗОЛ-КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

Д. А. АВАНЕСОВА и Г. Т. ТАТЕВОСЯН

Институт тонкой органической химии АН Армянской ССР

Поступило 24 VII 1968

Описан синтез диалкиламиноэтиловых эфиров изомерных 1,4-диметокси-5,6-дигидро-7Н-бензо(с) карбазол-карбоновых кислот, полученных с целью изучения их биологических свойств.

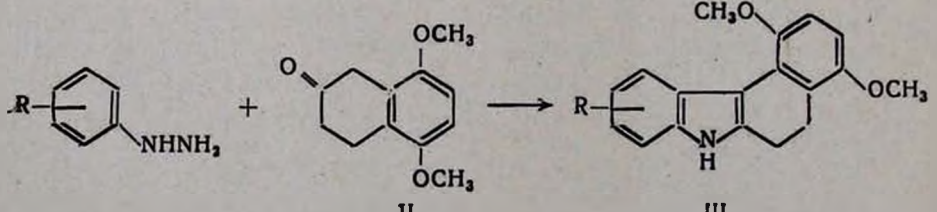
Табл. 1, библ. ссылок 4.

В противоположность соединениям индольного ряда, родственные им производные карбазола не являются веществами природного происхождения и мало используются в синтезе биологически активных соединений.

Тем не менее и в этом ряду найдены вещества, обладающие интересными биологическими свойствами. Так, Вулей и Шоу [1] описали ряд 6-аминометил- и 6-карбамидино-1,2,3,4-тетрагидрокарбазолов, некоторые из которых оказались активными и длительно действующими антиметаболитами серотонина. В одном из предыдущих сообщений [2] были описаны аминоэфиры 1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-6-карбоновой кислоты, обладающие местноанестетическими свойствами.

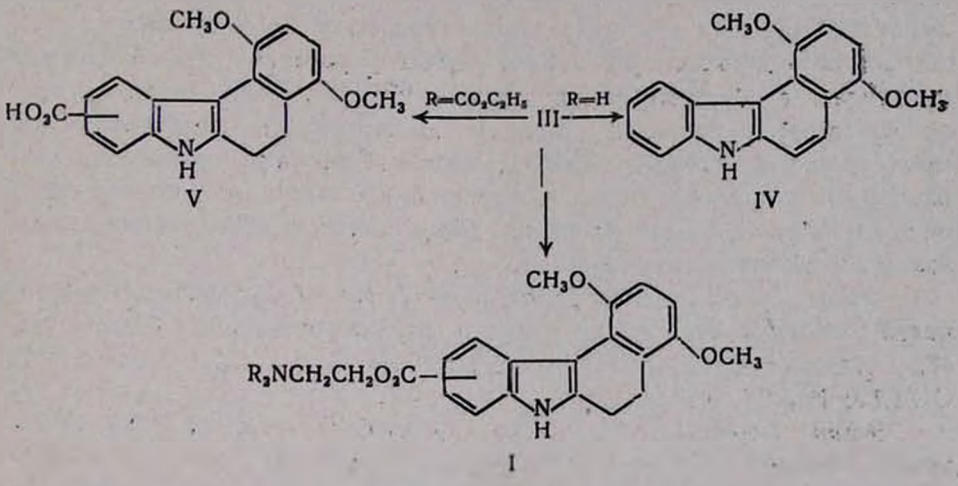
В продолжение этого исследования синтезированы описываемые ниже аминоэфиры изомерных 1,4-диметокси-5,6-дигидро-7Н-бензо(с)-карбазол-карбоновых кислот (I), полученные с целью изучения их биологических свойств. В качестве исходного вещества был использован 5,8-диметокси-β-тетралон (II), синтезированный по методу Гроба с сотрудниками [3] — диеновой конденсацией хлоропрена с бензохиноном и последующим двухстадийным переведением аддукта в соединение II.

Реакции нуклеофильного замещения β-тетралона происходят, как известно, в положении 1. Гиги [4] показал, в частности, что и фишеровская конденсация β-тетралона с фенилгидразином происходит по метиленовой группе I с образованием 5,6-дигидро-7Н-бензо(с)карбазола. Следовательно, продукты фишеровской конденсации кетона II с фенилгидразином и изомерными карбокси-фенилгидразинами должны иметь строение 1,4-диметокси-5,6-дигидро-7Н-бензо(с)карбазола и его карбэтокси-производных III:



В отличие от продуктов конденсации *о-* и *п*-карбоксифенилгидразинов с кетоном II, продукт, полученный с *м*-карбоксифенилгидразином, как и следовало ожидать, оказался смесью двух изомерных эфиров III ($R=CO_2C_2H_5$) с карбэтоксильными группами в положениях 9 и 11; изомеры, обнаруженные хроматографированием в тонком слое силикагеля, не были разделены. Один из изомеров имелся, по-видимому, в небольшом количестве, так как после гидролиза смеси изомерных эфиров была получена хроматографически однородная кислота, строение которой не было установлено.

Дегидрированием соединения III (R=H) с палладиевым катализатором получен полностью ароматический 1,4-диметокси-7H-бензо(с)-карбазол (IV):



Щелочным гидролизом изомерных эфиров III ($R=CO_2C_2H_5$) получены соответствующие кислоты V, а переэтерификацией в присутствии каталитических количеств натрия — конечные продукты синтеза — аминоэфиры I.

О результатах изучения биологических свойств соединений I будет сообщено отдельно.

Экспериментальная часть

1,4-Диметокси-5,6-дигидро-7H-бензо(с)карбазол (III, R = H): Смесь 20,6 *г* (0,1 моля) кетона II, 10,8 *г* (0,1 моля) фенилгидразина, 100 *мл* безводного спирта и 8 *мл* концентрированной серной кислоты кипятилась с обратным холодильником 12 часов. После удаления трети взятого количества спирта темно-красный раствор слит в 300 *мл* воды, выделившееся кристаллическое вещество растворено в эфире, эфирный раствор промыт разбавленным раствором соды, затем водой и высушен над сернокислым натрием. После удаления эфира остаток перекристаллизован из сухого спирта. Получено 24,3 *г* (87%) светло-желтых кристаллов с т. пл. 188°. Найдено %: C 77,68; H 6,47; N 5,20.

$C_{18}H_{17}NO_2$. Вычислено %: C 77,41; H 6,09; N 5,02. В тонком слое силикагеля (хлороформ — ацетон, 10 : 1, проявитель — пары йода) $R_f = 0{,}40$.

1,4-Диметокси-7H-бензо(с)карбазол (IV). Смесь 0,5 г соединения III (R=H) и 3 г палладия на угле (5% Pd) нагревалась в атмосфере азота при 290° в течение 15 минут. Продукт извлечен кипящим метанолом. После удаления метанола светло-красный твердый осадок перекристаллизован из эфира. Получено 0,2 г соединения IV с т. пл. 200°. Найдено %: C 78,60; H 5,33; N 4,95. $C_{18}H_{15}NO_2$. Вычислено %: C 78,70; H 5,41; N 5,05. В тонком слое силикагеля (та же система) $R_f = 0{,}46$.

Этиловые эфиры изомерных 1,4-диметокси-5,6-дигидро-7H-бензо(с)карбазол-карбоновых кислот (III, R=$CO_2C_2H_5$). Смесь 20,6 г (0,1 моля) кетона II, 15,2 г (0,1 моля) гидрохлорида карбокси-фенилгидразина, 100 *мл* безводного спирта и 8 *мл* концентрированной серной кислоты кипятилась с обратным холодильником 12 часов. После отгонки трети спирта остаток сливался на воду, выделившийся кристаллический продукт экстрагировался эфиром, эфирный раствор промывался разбавленным раствором соды, затем водой и высушивался над сернокислым натрием. После удаления эфира остаток перекристаллизовывался из абсолютного эфира.

Эфир 1,4-диметокси-5,6-дигидро-7H-бензо(с)карбазол-10-карбоновой кислоты (III, R=10-$CO_2C_2H_5$) получен с выходом 84%; т. пл. 172°. Найдено %: C 71,31; H 5,59; N 4,25. $C_{21}H_{21}NO_4$. Вычислено %: C 71,79; H 5,98; N 3,95.

Эфир 1,4-диметокси-5,6-дигидро-7H-бензо(с)карбазол-8-карбоновой кислоты (III, R=8-$CO_2C_2H_5$); выход 78%, т. пл. 121°. Найдено %: C 71,40; H 5,68; N 4,16. $C_{21}H_{21}NO_4$. Вычислено %: C 71,79; H 5,98; N 3,95.

Продукт конденсации кетона II с *м*-карбоксифенилгидразином плавится при 110°. Найдено %: C 71,49; H 5,92; N 4,69. $C_{21}H_{21}NO_4$. Вычислено %: C 71,79; H 5,98; N 3,95.

В тонком слое силикагеля (хлороформ — спирт, 10 : 05, проявление—парами йода) обнаружено два пятна с R_f 0,59 и 0,72.

Изомерные 1,4-диметокси-5,6-дигидро-7H-бензо(с)карбазол-карбоновые кислоты (V). Смесь 35,1 г (0,1 моля) эфира III (R=$CO_2C_2H_5$), 16,8 г (0,3 моля) едкого кали, 170 *мл* спирта кипятилась с обратным холодильником 8—10 часов, после чего спирт отгонялся, твердый осадок растворялся в воде, щелочной раствор промывался эфиром, кипятился с углем, отфильтровывался и подкислялся разбавленной соляной кислотой. Кислота V отфильтровывалась, промывалась водой и высушивалась.

1,4-Диметокси-5,6-дигидро-7H-бензо(с)карбазол-10-карбоновая кислота (V, R=10-CO_2H) получена с выходом 64,9%; т. пл. 253°. Найдено %: C 70,20; H 5,27; N 4,28. $C_{19}H_{17}NO_4$. Вычислено %: C 70,58; H 5,26; N 4,64.

I, R	Выход, %	Т. пл., °С	Молекулярная формула
8-$(CH_3)_2N(CH_2)_2O_2C$	45	110—112	$C_{23}H_{26}N_2O_4$
10-$(CH_3)_2N(CH_2)_2O_2C$	41,3	155—156	$C_{23}H_{26}N_2O_4$
8-$(C_2H_5)_2N(CH_2)_2O_2C$	39,5	121—122	$C_{25}H_{30}N_2O_4$
10-$(C_2H_5)_2N(CH_2)_2O_2C$	35,7	99—111	$C_{25}H_{30}N_2O_4$

Таблица

Анализ, %						Гидрохлорид		
найдено			вычислено			т. пл., °С	% Cl^-	
C	H	N	C	H	N		найдено	вычислено
70,38	6,66	6,91	70,05	6,59	7,10	выше 300	8,00	8,24
69,81	6,33	6,91	70,05	6,59	7,10	252—255	8,30	8,24
70,85	7,01	6,54	71,09	7,10	6,63	260—264	7,98	7,74
71,00	7,45	7,00	71,09	7,10	6,63	выше 300	7,49	7,74

1,4-Диметокси-5,6-дигидро-7Н-бензо(с)карбазол-8-карбоновая кислота (*V*, R=8-CO_2H); выход 66,5%; т. пл. 238°. Найдено %: C 71,01; H 4,90; N 4,80. $C_{19}H_{17}NO_4$. Вычислено %: C 70,58; H 5,26; N 4,64.

1,4-Диметокси-4,5-дигидро-7Н-бензо(с)карбазол-х-карбоновая кислота (*V*, R=*x*-CO_2H); выход 60%; т. пл. 222°. Найдено %: C 70,27; H 5,10; N 4,33. $C_{19}H_{17}NO_4$. Вычислено %: C 70,58; H 5,26; N 4,64.

В тонком слое силикагеля (хлороформ — ацетон, 5:1, проявитель — пары йода) обнаружено одно пятно с $R_f = 0,67$.

Диалкиламиноэтиловые эфиры 1,4-диметокси-5,6-дигидро-7Н-бензо(с)карбазол-8- и 10-карбоновых кислот (*I*, R = 8- и 10-$CO_2CH_2CH_2NR_2$). Смесь 0,5 моля диалкиламиноэтанола и 280 *мл* сухого толуола кипятилась с обратным холодильником, соединенным с колбой через водоотделитель, до прекращения выделения влаги, после чего прибавлялось 0,07 *г* (0,003 г-ат) натрия и 0,05 моля эфира III (R=8- и 10-$CO_2C_2H_5$). Кипячение смеси продолжалось 6—7 часов, после чего отгонялся толуол; остатки толуола и диалкиламиноэтанола удалялись при 40 *мл* остаточного давления. Продукт обрабатывался 10%-ным раствором едкого натра, экстрагировался эфиром, эфирный раствор промывался разбавленной соляной кислотой, солянокислый раствор промывался эфиром, подщелачивался едким натром и экстрагировался эфиром. После отгонки эфира от высушенного раствора остаток перекристаллизовывался из эфира; аминоэфиры получались в виде светло-желтых кристаллов (см. табл.).

Гидрохлориды осаждались из эфирных растворов.

ԻՆԴՈԼԻ ԱԾԱՆՑՅԱԼՆԵՐ

XXXI. ԻԶՈՒՄԵՐԱՅԻՆ 1,4-ԴԻՄԵԹՕՔՍԻ-5,6-ԴԵՀԻԴՐՈ-7Հ-ԲԵՆԶ(c)ԿԱՐԲԱԶՈԼ-ԿԱՐԲՈՆԱԹԹՈՒՆՆԵՐԻ ԴԻԱԼԿԻԼԱՄԻՆԱԷԹԻԼ ԷՍԹԵՐՆԵՐ

Դ. Ա. ԱՎԱՆԵՍՈՎԱ և Գ. Տ. ԹԱԴԵՎՈՍՅԱՆ

Ա մ փ ո փ ո ւ մ

Բիոլոգիական հատկություններն ուսումնասիրելու նպատակով սինթեզված են իզոմերային 1,4-դիմեթօքսի-5,6-դիհիդրո-7Հ-բենզ(c)կարբազոլ-կարբոնաթթուների դիալկիլամինաէթիլ էսթերներ, համապատասխան թթուների էթիլէսթերներն ստացված են սպիրտալին [միջավայրում իզոմերային կարբօքսի-ֆենիլհիդրազինների հետ 5,8-դիմեթօքսի-β-տետրալոնի կոնդենսումով։

ЛИТЕРАТУРА

1. *D. W. Wooley, E. Shaw*, J. Am. Chem. Soc., 74, 2948 (1952); J. Biol. Chem., 203, 69 (1953).
2. *З. В. Есаян, А. Г. Терзян, С. Н. Асратян, Е. Г. Джанполадян, Г. Т. Татевосян*, Арм. хим. ж., 21, 348 (1968).
3. *C. A. Grob, W. Jundt*, Helv. Chim. Acta, 35, 2111 (1952).
4. *E. Ghigi*, Gazz. chim. Ital., 60, 194 (1930).