

ПРОИЗВОДНЫЕ ИНДОЛА

XXXII. СИНТЕЗ ПОЛИЗАМЕЩЕННЫХ ИНДОЛОВ

Г. Л. ПАПАЯН, Г. Е. ГАБРИЕЛЯН и М. С. ЗАХАРЯН

Институт тонкой органической химии АН Армянской ССР (Ереван)

Поступило 6 VI 1969

Из этилового эфира 5-метоксиндол-2-карбоновой кислоты (I) синтезирован ряд новых производных индола, полученных с целью изучения их фармакологических свойств.

Библ. ссылок 2.

Продолжены ранее начатые работы по синтезу новых производных индола [1].

В настоящей статье описываются синтезы замещенных в положениях 1 и 3 производных I и ряда соединений на основе последних с целью изучения их фармакологических свойств.

При взаимодействии I с хлористым бензилом в среде диметилформамида получено 1-бензильное производное II, которое легко превращается в соответствующий гидразид III.

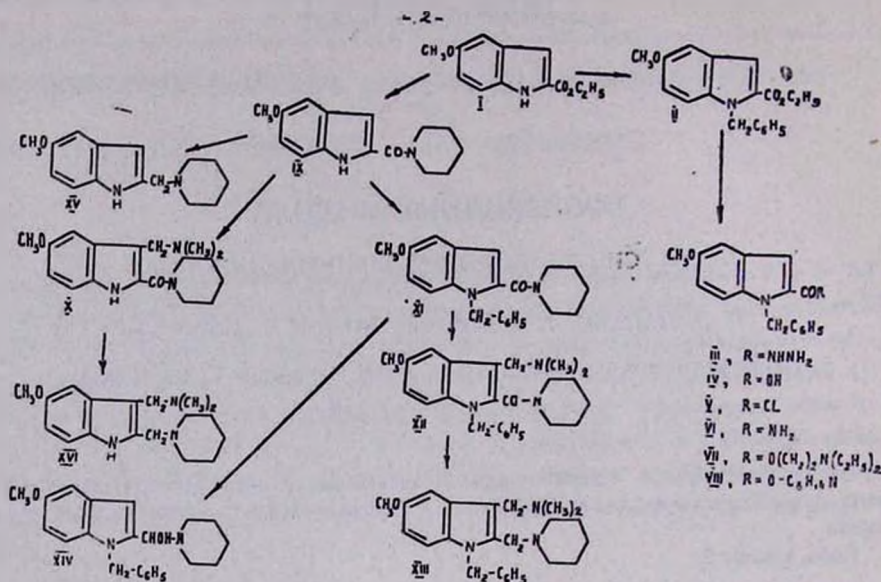
Из эфира II получена кислота IV, бензольный раствор которой с хлористым тионилом образовал хлорангидрид V.

С водным раствором аммиака V дает амид VI, с диэтиламиноэтанолом и тропином—соответствующие аминокислоты VII, VIII, с пиперидином амид IX.

Пиперидиламид IX, синтезированный из I, диметиламинометилирован в положении 3 X и бензилирован в положении 1 XI, а диметиламинометилированием XI получен XII.

При восстановлении амида XII карбонильная группа превращается в метиленовую XIII, а в амиде XI, по данным ИК спектра, амидная группа превращена в оксиметиленовую XIV, так как имеется широкое и сильное поглощение в области 3360 см^{-1} , характерное для гидроксильной группы. При взаимодействии эфирного раствора соединения XIV с металлическим натрием наблюдается выделение водорода и образование осадка.

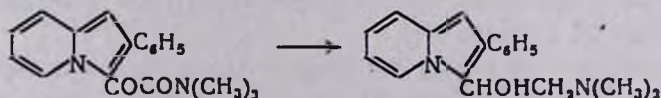
Амиды IX и X восстанавливались с трудом и низкими выходами.



Данные по восстановлению амидов позволяют предполагать, что степень восстановления, вероятно, зависит от количества и положения заместителей в пиррольном кольце, так как наличие заместителей одновременно в положениях 1 и 3 приводит к полному восстановлению, а присутствие заместителя только в положении 1—к частичному восстановлению амидной группы.

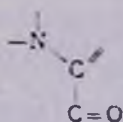
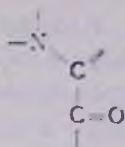
Заместитель же в положении 3 мало влияет на степень восстановления и по аналогии с амидом III продукт восстановления получен с низким выходом.

По литературным данным, в диметиламиде 2-фенилпирроколинил-3-глиоксалево́й кислоты, вследствие электронодонорного свойства атома азота, облегчающего отрыв кислорода от промежуточного комплекса, соседняя с азотом карбонильная группа восстанавливается до метиленовой, а вторая—до оксиметиленовой [2].



Вероятно, так же идет восстановление карбонильной группы и в амиде XII, но, вследствие различия в электронодонорных свойствах между алифатическим и входящим в цикл азотом, отрыва кислорода от комплекса при восстановлении не происходит.

Что касается влияния пиррольного азота в XII на отрыв кислорода от комплекса, то оно должно быть аналогично влиянию азота в цикле диметиламида 2-фенилпирроколинил-3-глиоксалево́й кислоты [2], так как в обоих случаях азот, углеродный атом и карбонильная группа имеют сходную структуру,



и, следовательно, образование оксиметильной группы вполне возможно.

Экспериментальная часть

Этиловый эфир 1-бензил-5-метоксииндол-2-карбоновой кислоты (II). Смесь 6,6 г (0,03 моля) I, 10 мл диметилформамида, 3,8 г (0,03 моля) свежеперегнанного хлористого бензила и 4,1 г (0,03 моля) прокаленного порошкообразного поташа кипятили в течение 12 часов. По охлаждении содержимое колбы перенесли в стакан со льдом и помешали палочкой. Выделившиеся кристаллы отфильтровали и промыли водой. Перекристаллизованное из спирта и очищенное окисью алюминия вещество плавится при 149—150°, $R_f=0,3$ (окись алюминия, подвижная фаза—хлороформ). Выход продукта 2,5 г (92,0%). Найдено %: C 74,02; H 6,39; N 4,83. $C_{19}H_{19}NO_3$. Вычислено %: C 73,78; H 6,14; N 4,53.

Пиперидиламид 5-метоксииндол-2-карбоновой кислоты (IX). Смесь 11 г (0,05 моля) I, 50 мл пиперидина и 5 мл ледяной уксусной кислоты кипятили 5 часов. По охлаждении прилили 100 мл абсолютного эфира. Выделившийся амид отфильтрован, промыт эфиром. Перекристаллизованный из смеси ацетон—эфир амид плавится при 197—198°. Выход 9,5 г (73,6%). Найдено %: C 69,41; H 6,66; N 10,81. $C_{12}H_{18}N_2O_2$. Вычислено %: C 69,76; H 6,97; N 10,85.

Пиперидиламид 3-диметиламинометил-5-метоксииндол-2-карбоновой кислоты (X). Смесь 12,9 г (0,05 моля) IX, 4 г (0,05 моля) солянокислого диметиламина, 1,5 г (0,05 моля) параформальдегида и 100 мл сухого метанола кипятили 6 часов. После охлаждения в колбу добавили 100 мл абсолютного эфира. Выделившееся масло—гидрохлорид вещества—кристаллизуют при растирании. Выход гидрохлорида 11,4 г (78,5%), т. пл. 62—63° (гигроскопичен). Выход свободного основания 76,0%, т. пл. 126—127°. Найдено %: C 68,54; H 7,72; N 12,80. $C_{18}H_{25}N_3O_2$. Вычислено %: C 68,57; H 7,93; N 13,13. Йодметилат плавится при 252—253° (спирт—эфир). Найдено %: J 27,47. $C_{19}H_{28}N_3JO_2$. Вычислено %: J 27,78.

Пиперидиламид 1-бензил-5-метоксииндол-2-карбоновой кислоты (XI). Смесь 3,3 г (0,01 моля) IX, 1,3 г (0,01 моля) хлористого бензила, 1,4 г (0,01 моля) прокаленного порошкообразного поташа и 5 мл диметилформамида кипятили 4 часа. Дальнейшая обработка вещества, как при получении II. Перекристаллизованное из смеси спирт—вода вещество плавится при 90—91°. Выход 3,5 г (76,1%). Найдено %: C 76,27; H 7,20; N 8,70. $C_{22}H_{24}N_2O_2$. Вычислено %: C 75,86; H 6,89; N 8,04.

Пиперидиламид 1-бензил-3-диметиламинометил-5-метоксииндол-2-карбоновой кислоты (XII). Смесь 3,5 г (0,01 моля) XI, 0,32 г параформ-

альдегида, 1 г солянокислого диметиламина в 50 мл сухого метанола кипятят 6 часов. После охлаждения отфильтровывают, к фильтрату добавляют абсолютный эфир для осаждения гидрохлорида. Выход свободного основания 2,4 г (60,5%). т. пл. 129—130°. Найдено %: С 74,13; Н 8,03; N 10,54. $C_{25}H_{31}N_3O_3$. Вычислено %: С 74,07; Н 7,65; N 10,37. Гидрохлорид, т. пл. 113—114°. Найдено %: Cl 8,44. $C_{25}H_{33}ClN_3O_3$. Вычислено %: Cl 8,04. Пикрат, т. пл. 184—185°. Найдено %: N 13,36. $C_{31}H_{34}N_6O_3$. Вычислено %: N 13,24. Йодметилат, т. пл. 208—10°. Найдено %: J 23,25; N 7,85. $C_{25}H_{34}JN_3O_3$. Вычислено %: J 23,21; N 7,67.

Гидразид 1-бензил-5-метоксииндол-2-карбоновой кислоты (III). Раствор 3,1 г (0,01 моля) II в 20 мл абсолютного спирта и 15 г гидразингидрата кипятят 4 часа. После охлаждения отфильтровывают, фильтрат выпаривают до суха. Перекристаллизованное из смеси спирт-эфир вещество плавится при 169—171°. При оставлении спиртового раствора гидразида выделяется небольшое количество игольчатых кристаллов с т. пл. 177—178°. Выход 1,7 г (58,8%). Найдено %: С 69,60; Н 6,10; N 14,69. $C_{17}H_{17}N_3O_2$. Вычислено %: С 69,15; Н 5,76; N 14,23.

1-Бензил-5-метоксииндол-2-карбоновая кислота (IV). Полученная из 3,1 г (0,01 моля) II и 0,7 г спиртового раствора едкого натра кислота VI перекристаллизована из смеси спирт-вода. Выход 0,5 г (88,9%), т. пл. 182—183°. Найдено %: С 72,21; Н 5,00; N 5,25. $C_{17}H_{15}NO_3$. Вычислено %: С 72,59; Н 5,33; N 4,98.

Хлорангидрид 1-бензил-5-метоксииндол-2-карбоновой кислоты (V). 2,8 г (0,01 моля) IV и избыток хлористого тионила в абсолютном бензоле нагревали на водяной бане 5 часов. После отгонки избытка хлористого тионила и бензола хлорангидрид кристаллизуется при растирании с петролевым эфиром. Выход 2,7 г (89,8%), т. пл. 113—115°. Найдено %: С 68,09; Н 5,00; N 4,94; Cl 12,30. $C_{17}H_{14}ClNO_2$. Вычислено %: С 68,11; Н 4,67; Cl 11,58.

Амид 1-бензил-5-метоксииндол-2-карбоновой кислоты (VI) получен встряхиванием эфирного раствора хлорангидрида с концентрированным водным раствором аммиака (амид не растворим в воде и эфире). Отфильтрованные, высушенные и перекристаллизованные из спирта кристаллы плавятся при 222—223°. Найдено %: N 9,79. $C_{17}H_{16}N_2O_2$. Вычислено %: N 10,0.

β-Диэтиламиноэтиловый эфир 1-бензил-5-метоксииндол-2-карбоновой кислоты (VII). Раствор 3,1 г (0,01 моля) хлорангидрида V и 1,2 г (0,01 моля) β-диэтиламиноэтанола в 25 мл абсолютного бензола нагревали 6 часов. После обычной обработки аминоэфир выделен в виде гидрохлорида. Т. пл. 131—132°. Найдено %: N 6,81. $C_{23}H_{29}ClN_2O_3$. Вычислено %: N 6,46.

Тропиновый эфир (VIII) получен аналогично. Гидрохлорид аминоэфира не плавится выше 300°. Найдено %: N 6,00. $C_{25}H_{29}ClN_2O_3$. Вычислено %: N 6,35.

1-Бензил-2-N-пиперидилметил-3-диметиламинометил-5-метоксииндол (XIII). Раствор 2 г (0,005 моля) XII в смеси абсолютного эфира

и бензола медленно прикапали к 0,5 г (0,15 моля) литийалюминийгидрида в эфире. После 4-часового нагревания разложили 10 мл 10%-ного раствора едкого натра. Эфирные экстракты промыли водой и высушили над Na_2SO_4 . Вещество охарактеризовано в виде дигидрохлорида—т. пл. $130-131^\circ$, и дипикрата—т. пл. $114-115^\circ$.

Выход 2 г (54,7%, считая на гидрохлорид).

Найдено %: Cl 15,63; N 9,04. $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}$. Вычислено %: Cl 15,30; N 9,05.

В аналогичных условиях из 1,9 г (0,005 моля) XI с 58,7% выходом (2 г), считая на гидрохлорид, получен 1-бензил-2-N-пиперидин-оксиметил-5-метоксииндол. Т. пл. гидрохлорида $214-215^\circ$. Найдено %: C 68,40; H 6,70; Cl 9,46; N 6,91. $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{ClN}_2\text{O}_2$. Вычислено %: C 68,30; H 6,98; Cl 9,18; N 7,24.

Йодметилат: т. пл. $76-77^\circ$. Найдено %: J 25,90. $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{JO}_2$. Вычислено %: J 25,81.

2-(N-Пиперидилметил)-5-метоксииндол (XV). Охарактеризован в виде йодметилата, не плавится выше 300° . Найдено %: N 7,38. $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{JO}$. Вычислено %: N 7,25. Оксалат: т. пл. $144-145^\circ$.

2-(N-Пиперидилметил)-3-диметиламинометил-5-метоксииндол (XVI). Охарактеризован в виде дийодметилата; т. пл. $160-161^\circ$. Найдено %: N 7,61. $\text{C}_{20}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{JO}$. Вычислено %: N 7,17.

ԻՆՌՈՒԻ ԱՇԱՆՑՅԱԼՆԵՐ

XXXII. ԲԱԶՄԱՏԵՂԱԿԱԿԱՏ ԻՆՌՈՒՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶ

Հ. Լ. ՊԱՊԱՅԱՆ, Գ. Ե. ԳԱԲՐԻԵԼՅԱՆ և Մ. Ս. ԶԱՔԱՐՅԱՆ

Ա մ փ ո փ ո լ մ

5-Մեթօքսիինդոլ-2-կարբոնաթթվի էթիլեսթերից սինթեզվել են 1-բենզիլ ածանցյալը, համապատասխան թթուն և քլորանհիդրիդը: Վերջինից ստացվել է ամիդը, ինչպես նաև դիէթիլամինաէթիլ ու տրոպինային եսթերները:

5-Մեթօքսիինդոլ-2-կարբոնաթթվի պիպերիդիլամիդը բենզիլացվել է առաջին և դիմեթիլամինամեթիլվել է երրորդ դիրքում:

Նրանցից առաջինի դիմեթիլամինամեթիլումը տվել է նրա երրորդ դիրքի մեջ տեղակալված ածանցյալ:

Լիթիումալյումահիդրիդով նշված ամիդների վերականգնումը հանգեցրել է տարբեր աստիճանի վերականգնված պրոդուկտների:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. А. Л. Мнджоян, Г. Л. Папаян, Г. Е. Габриелян, Арм. хим. ж., 22, 51 (1969).
2. D. E. Apes, T. F. Grey, W. A. Jones, J. Chem. Soc., 1959, 51.