

ПРОИЗВОДНЫЕ ИНДОЛА

XXXVI. ЗАМЕЩЕННЫЕ 3-(β -БЕНЗИМИДАЗОЛИЛ-2')ЭТИЛИНДОЛЫ

К. С. КАРАГЕЗЯН, Л. В. ХАЖАКЯН, Р. Т. ГРИГОРЯН и Г. Т. ТАТЕВОСЯН

Институт тонкой органической химии им. А. Л. Миджояна
 АН Армянской ССР (Ереван)

Поступило 30 VI 1971

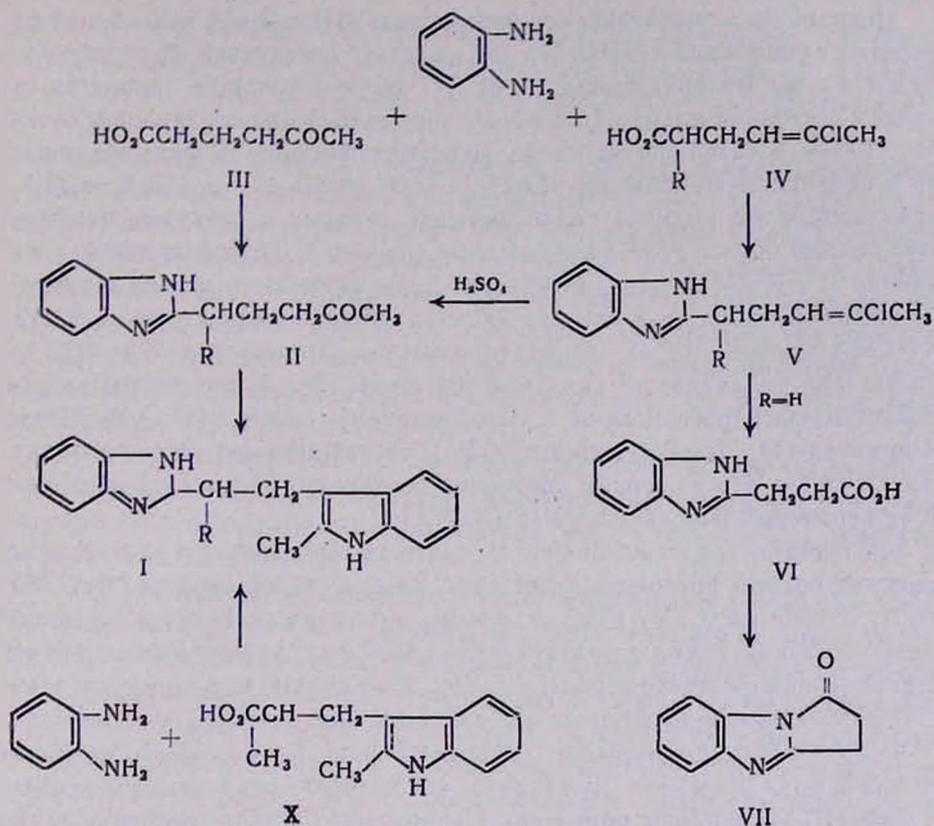
Описан синтез 2-метил-3-(β -бензимидазолил-2')- и 2-метил-3-(β -метил- β -бензимидазолил-2')этилиндолов, полученных с целью их фармакологического изучения.
 Библ. ссылок 9.

Один из путей изыскания новых соединений, перспективных в фармакологическом отношении, заключается в синтезе веществ, содержащих в молекуле фрагменты биологически активных соединений различных рядов. С этой точки зрения представлялось интересным синтезировать соединения, имеющие в своем составе ядра индола и бензимидазола, производными которых являются многочисленные природные и синтетические биологически активные вещества.

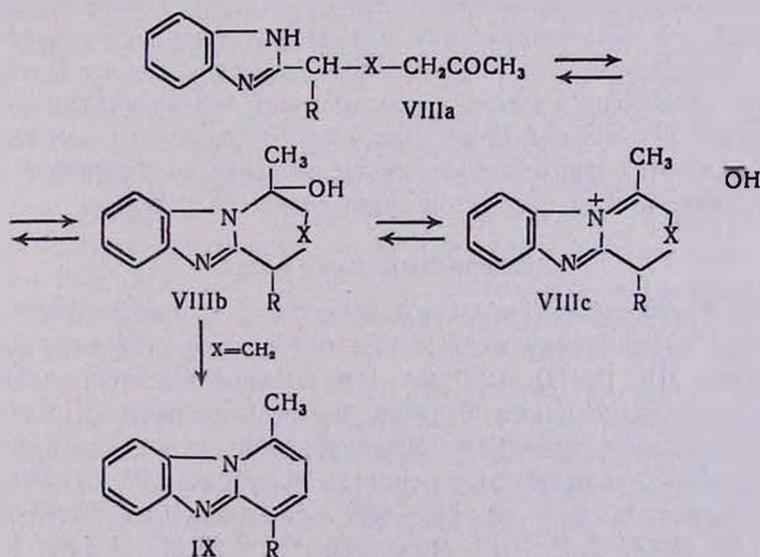
Исходными веществами в синтезе описываемых ниже 2-метил-3-(β -бензимидазолил-2')этилиндолов (I) служили 2-(β -кетопентил)бензимидазолы (II), которые могли быть получены конденсацией *o*-фенилендиамина с γ -ацетилмасляными кислотами (III). Следовало, однако, учесть возможность конденсации кетокислот III с диамином по карбонильной группе [1] с образованием оснований Шиффа. Поэтому первые синтезы замещенных бензимидазолов II были проведены конденсацией в солянокислой среде [2] *o*-фенилендиамина с структурными аналогами кетокислот III с потенциальной кетогруппой— γ -хлоркротилуксусной кислотой (IV, R=H) и ее α -метил-гомологом (IV, R=CH₃), с последующим сернокислотным гидролизом продуктов конденсации (V).

УФ спектры продуктов конденсации V по положению максимумов и минимумов поглощения аналогичны спектру 2-метилбензимидазола [3]. Строение оснований V, на примере соединения с R=H, подтверждено окислением перманганатом калия в β -(бензимидазолил-2)-пропионовую кислоту (VI) [4] и циклизацией последней в 1-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло(1,2-а)бензимидазол (VII) [5].

Сернокислотным гидролизом оснований V получены кетооснования II. Соединение II с R=H получено также конденсацией в солянокислой среде *o*-фенилендиамина с γ -ацетилмасляной кислотой (III). Таким образом, в указанных условиях кетокислота III конденсируется с диамином по карбоксильной группе.



Аминокарбонильные соединения типа VIIIa находятся, как известно, в кольчато-цепном таутомерном равновесии с карбиноламинами VIII b. Согласно Гадамеру [6] имеется одновременная таутомерия последних с соответствующими четвертичными основаниями VIIIc



Недавно было показано, что соединения VIII с $R=H$ и $X=S$ имеют строение аминокетонов VIIIa [7]. ИК спектры соединений II свидетельствуют о том, что они, в отличие от их серусодержащих аналогов, в твердом состоянии находятся в форме трициклических соединений; спектры, снятые в вазелиновом масле, содержат широкие полосы поглощения в области $2800-3200$ (II, $R=H$) и $3150-3490$ $см^{-1}$ (II, $R=CH_3$), указывающие на наличие гидроксильной группы; в спектрах отсутствуют полосы поглощения карбонильной группы. С другой стороны, соединение II с $R=H$ не дегидратируется при кипячении с водной щавелевой кислотой, между тем как третичные карбиноламины строения VIIIb ($X=CH_2$) должны легко дегидратироваться. Только при $280-300^\circ$ в присутствии палладиевого катализатора соединения II подвергаются дегидратации-дегидрогенизации с образованием 1-метил-(IX, $R=H$) и 1,4-диметил-(IX, $R=CH_3$)-пиридо(1.2-а)бензимидазолов. Это приводит к заключению, что в твердом состоянии соединения II находятся в форме четвертичных оснований VIIIc ($X=CH_2$).

ИК спектры тех же оснований II, снятые в хлороформных растворах, содержат полосы поглощения кетонной карбонильной группы при 1735 ($R=H$) и 1700 $см^{-1}$ ($R=CH_3$), а также широкое поглощение иминной и гидроксильной групп в области $3150-3490$ $см^{-1}$. Наличие в растворе и аминокетонного таутомера ($II = VIIIa$, $X=CH_2$) подтверждается также образованием производных по карбонильной группе.

Фишерова циклизация оснований II в 2-метил-3-(β -бензимидазол-2')-(I, $R=H$) и 2-метил-3-(β -метил- β -бензимидазол-2')-(I, $R=CH_3$)-этилиндолы проведена в спиртовом растворе в присутствии серной кислоты. УФ спектр соединения I с $R=H$, снятый в спиртовом растворе, практически идентичен со спектром эквимольной смеси 2-метилбензимидазола и 2,3-диметилиндола [8]. Фишерова конденсация, как известно, происходит преимущественно по метиленовой (а не метильной) группе карбонильного компонента; поэтому для продуктов конденсации соединений II с фенилгидразином наиболее вероятна структура I. Это строение подтверждено встречным синтезом соединения I с $R=CH_3$, полученного с наибольшим выходом конденсацией *o*-фенилендиамин с описанной ранее [9] α -метил- β -(2-метилиндолил-3)пропионовой кислотой (X).

О результатах фармакологического изучения соединений I и некоторых промежуточных продуктов будет сообщено отдельно.

Экспериментальная часть

2-(4'-Хлорпентен-3'-ил)бензимидазол (V, $R=H$). Смесь 2,16 г (0,02 моля) *o*-фенилендиамина, 4,45 г (0,03 моля) γ -хлоркротилуксусной кислоты (IV, $R=H$) и 20 мл 4 н соляной кислоты, кипятилась с обратным холодильником 5 часов, после чего раствор охлажден и слабо подщелочен аммиаком. Выделившиеся кристаллы отфильтрованы и перекристаллизованы из спирта. Получено 3,26 г (73,8%) кремовых кристаллов с т. пл. $145-146^\circ$. Найдено %: С 64,90; Н 5,89; N 12,58; Cl 16,44. $C_{12}H_{13}N_2Cl$. Вычислено %: С 65,30; Н 5,89; N 12,69;

Cl 16,09. УФ спектр, $m\mu$ ($lg \epsilon$): λ_{max} 244 (2,81), 274 (2,84), 280 (2,85); λ_{min} 278 (2,58), 257 (2,54). Гидрохлорид осажден из эфирного раствора, т. пл. 190°. Найдено %: Cl⁻ 13,48. C₁₃H₁₃N₂Cl·HCl. Вычислено %: Cl⁻ 13,81.

Окисление. К смеси 2,3 г соединения V (R=H) и небольшого количества воды при перемешивании по каплям прибавлен раствор 3,3 г перманганата калия и 0,6 г едкого кали в 85 мл воды. Смесь перемешивалась до обесцвечивания, после чего раствор отфильтрован и осадок перекиси марганца несколько раз промыт горячей водой. Фильтрат выпарен досуха, остаток обработан небольшим количеством соляной кислоты и экстрагирован спиртом. После удаления спирта получены белые кристаллы β-(бензимидазол-2)пропионовой кислоты VI с т. пл. 235°; в литературе указана т. пл. 235° [4].

При нагревании бензимидазолпропионовой кислоты на металлической бане при 230—240° сублимировались белые кристаллы 1-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло(1,2-а)бензимидазола VII с т. пл. 171°; в литературе указана т. пл. 170—171° [5].

2-(1'-Метил-4'-хлорпентен-3'-ил)бензимидазол (V, R=CH₃). Смесь 13,65 г (0,08 моля) метил-γ-хлоркритилуксусной кислоты (IV, R=CH₃) и 9,1 г (0,08 моля) о-фенилендиаминна нагревалась на металлической бане при 160—170° в течение 5 часов. После охлаждения стекловидная масса растворена в спирте, к спиртовому раствору прилит эфир, раствор обработан водой для удаления спирта и высушен сернокислым натрием. Вещество, оставшееся после удаления эфира, перекристаллизовано из спирта. Получено 15,5 г (78,5%) светложелтых кристаллов с т. пл. 133—135°. Найдено %: C 66,04; H 6,49; N 11,90; Cl 15,21. C₁₃H₁₃N₂Cl. Вычислено %: C 66,43; H 6,39; N 11,94; Cl 15,14. УФ спектр, $m\mu$ ($lg \epsilon$): λ_{max} 248 (2,83), 274 (2,85); λ_{min} 278 (2,61), 258 (2,54). Гидрохлорид осажден из эфирного раствора, т. пл. 196°. Найдено %: Cl⁻ 13,06. C₁₃H₁₃N₂Cl·HCl. Вычислено %: Cl⁻ 13,10.

2-(4'-Кетопентил)бензимидазол (R=H). а) 4 г (~0,018 моля) соединения V (R=H) растворено в 15 мл серной кислоты уд. веса 1,75. Смесь, выделявшая хлористый водород, оставлена при комнатной температуре на 4 дня, затем разбавлена 250 мл воды и подщелочена содой. Выделившиеся кристаллы отфильтрованы, промыты и перекристаллизованы из воды (кипячение с углем). Получено 2,3 г (62,8%) бесцветных кристаллов с т. пл. 122—123°. Найдено %: C 71,69; H 7,20; N 13,42. Мол. вес (определен масс-спектрометрически) 202. C₁₃H₁₄N₂O. Вычислено %: C 71,28; H 6,93; N 13,86. Мол. вес 202. ИК спектр, в вазелиновом масле: ν 2800—3200 (OH); в хлороформе: ν 1735 (CO кетон.). 3150 cm^{-1} (NH). УФ спектр, $m\mu$ ($lg \epsilon$): λ_{max} 280 (3,81), 248 (3,78); λ_{min} 262 (3,58), 278 (3,57). Гидрохлорид осажден из спиртового раствора, т. пл. 125°. Найдено %: Cl⁻ 14,91. C₁₃H₁₄N₂O·HCl. Вычислено %: Cl⁻ 14,88. 2,4-Динитрофенилгидразон осажден из подкисленного уксусной кислотой спиртового раствора, т. пл. 109°. Най-

лено %: С 56,42; Н 4,45; N 21,71. $C_{13}H_{13}N_2O_4$. Вычислено %: С 56,54 Н 4,71; N 21,98.

б) Смесь 14 г ($\sim 0,13$ моля) *о*-фенилендиамин, 25 г ($\sim 0,2$ моля) γ -ацетилмасляной кислоты (III) и 130 мл 4 г соляной кислоты кипятилась с обратным холодильником 5 часов. Охлажденный раствор слабо подщелочен аммиаком. Выделившееся вещество перекристаллизовано из воды. Получено 23,5 г (82,1%) соединения II ($R=H$), идентичного описанному выше образцу.

2-(1'-Метил-4'-кетопентил)бензимидазол (II, $R=CH_3$). Аналогично описанному выше (см. а), действием 16 мл серной кислоты уд. веса 1,75 на 6,5 г соединения V ($R=CH_3$) получено 3,8 г (64,4%) бесцветных кристаллов с т. пл. 118—120°. Найдено %: С 72,44; Н 7,49; N 12,88. $C_{13}H_{16}N_2O$. Вычислено %: С 72,22; Н 7,40; N 12,96. ИК спектр, в вазелиновом масле: ν 2800—3200 (ОН); в хлороформе: ν 1700 (СО кетон.), 3000—3450 cm^{-1} (NH и ОН). Гидрохлорид, осажденный из спиртового раствора, гигроскопичен. 2,4-Динитрофенилгидразон, т. пл. 112°. Найдено %: N 21,14. $C_{19}H_{20}N_4O_4$. Вычислено %: N 21,21.

1-Метилпиридо(1,2-а)бензимидазол (IX, $R=H$). Смесь 1,3 г (0,0062 моля) соединения II ($R=H$) и 0,5 г 5%-ного палладия на угле нагревалась в токе азоте при 300° в течение 5 часов. Из охлажденной смеси продукт извлечен кипящим ацетоном. После отгонки ацетона остаток перекристаллизован из эфира. Получен 1 г (85,4%) желтоватых кристаллов с т. пл. 90°. Найдено %: С 79,08; Н 5,89; N 14,97. Мол. вес 182. $C_{13}H_{10}N_2$. Вычислено %: С 79,12; Н 5,49; N 15,38. Мол. вес 182. УФ спектр, $m\mu$ ($Ig\epsilon$): λ_{max} 240 (4,78), 246 (4,74), 258 (4,17); λ_{min} 244 (4,71), 256 (4,13). Гидрохлорид осажден из эфирного раствора, т. пл. 259—261°. Найдено %: Cl^- 16,34. $C_{13}H_{10}N_2 \cdot HCl$. Вычислено %: Cl^- 16,24.

1,4-Диметилпиридо(1,2-а)бензимидазол (IX, $R=CH_3$). Дегидрированием 0,5 г соединения II ($R=CH_3$) в присутствии 0,3 г палладинированного угля получено 0,3 г (66,6%) светложелтых кристаллов с т. пл. 84°. Найдено %: С 79,27; Н 6,52; N 14,22. $C_{13}H_{12}N_2$. Вычислено %: С 79,59; Н 6,12; N 14,28. Гидрохлорид (из эфирного раствора), т. пл. 232°. Найдено %: Cl^- 14,07. $C_{13}H_{12}N_2 \cdot HCl$. Вычислено %: Cl^- 14,06.

2-Метил-3-(β -бензимидазоллил-2')этилиндол (I, $R=H$). Смесь 3 г ($\sim 0,0148$ моля) соединения II ($R=H$), 1,6 г ($\sim 0,0148$ моля) фенилгидразина, 1,2 мл серной кислоты и 15 мл сухого спирта кипятилась с обратным холодильником 18 часов, после чего часть спирта отогнана, остаток слит на воду и нейтрализован аммиаком. Выпавшие кристаллы отфильтрованы, промыты водой и перекристаллизованы из спирта. Получено 2,5 г (61,6%) желтоватых кристаллов с т. пл. 130°. Найдено %: С 78,27; Н 6,18; N 14,87. $C_{18}H_{17}N_3$. Вычислено %: С 78,54; Н 6,18; N 15,34. УФ спектр, $m\mu$ ($Ig\epsilon$): λ_{max} 242 (4,05), 276 (4,02); λ_{min} 280 (4,03), 238 (3,93). Гидрохлорид (из эфирного раствора), т. пл. 226°. Найдено %: Cl^- 11,70. $C_{18}H_{17}N_3 \cdot HCl$. Вычислено %: Cl^- 11,39.

2-Метил-3-(β-метил-β-бензимидазолил-2')этилиндол (I, R=CH₃).

а) Кипячением смеси 1 г (0,0045 моля) соединения II (R=CH₃), 0,5 г (0,0045 моля) фенилгидразина, 0,5 мл серной кислоты и 5 мл безводного спирта получено 1,1 г (82,0%) белых кристаллов с т. пл. 152°. Найдено %: С 79,14; Н 6,58; N 14,59. C₁₉H₁₉N₃. Вычислено %: С 78,89; Н 6,57; N 14,53. УФ спектр, $m\mu$ (lgε): λ_{max} 276 (4,18); λ_{min} 258 (3,84). Гидрохлорид (из эфирного раствора), т. пл. 245°. Найдено %: Cl⁻ 11,99. C₁₉H₁₉N₃·HCl. Вычислено %: Cl⁻ 10,59.

б) Смесь 8,7 г (0,04 моля) α-метил-β-(2-метилиндолил-3) пропионовой кислоты (X) [9], 4,32 г (0,04 моля) о-фенилендиамина и 40 мл 4 н соляной кислоты кипятилась 6 часов. После охлаждения смесь отфильтрована от нерастворившейся части кристаллов, фильтр промыт небольшим количеством воды. Фильтрат подщелочен, выделившиеся кристаллы растворены в эфире и раствор высушен сульфатом натрия. После удаления эфира получено 1,9 г (16,4%) промытых эфиром светлокремевых кристаллов с т. пл. 150—152°. Проба смешения с описанным выше образцом плавилась при той же температуре.

ԻՆԴՈՒԼԻ ԱԾԱՆՑՅԱԼՆԵՐ

XXXVI. ՏԵՂԱԿԱՎԱԾ 3-(β-ԲԵՆԶԻՄԻԴԱԶՈՒԼԻ-2')ԷՔԻԼԻՆԴՈՒՆԵՐ

Կ. Ս. ՂԱՐԱԳՅՈՋՅԱՆ, Լ. Վ. ԽԱԺԱԿՅԱՆ, Ռ. Բ. ԳՐԻԳՈՐՅԱՆ և Գ. Տ. ՔԱՆԵՎՈՍՅԱՆ

Ա մ փ ո փ ու մ

Նկարագրված է ֆարմակոլոգիական ուսումնասիրությունների նպատակով ստացված 2-մեթիլ-3-(β-բենզիմիդազոլիլ-2')-(I, R=H) և 2-մեթիլ-3-(β-մեթիլ-β-բենզիմիդազոլիլ-2')-(I, R=HC₃) էթիլինդոլների սինթեզը:

Այդ նյութերի սինթեզում ելանյութեր են հանդիսացել 2-(4'-կետոպենտիլ)- (II, R=H) և 2-(1'-մեթիլ-4'-կետոպենտիլ)- (II, R=CH₃)-բենզիմիդազոլները, որոնք ստացվել են օ-ֆենիլենդիամինի հետ γ-քլորկրոտիլքացախաթթվի ու մեթիլ-γ-քլորկրոտիլքացախաթթվի կոնդենսումով և ստացված միացությունների ծծմբաթթվական հիդրոլիզով:

Ֆենիլհիդրազինի հետ 2-(4'-կետոպենտիլ)- և 2-(1'-մեթիլ-4'-կետոպենտիլ)բենզիմիդազոլների ֆիշերյան կոնդենսումով ստացվել են սինթեզի վերջնական արգասիքները:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. G. B. Crippa, S. Maffei, Gazz. chim. Ital., 71, 194 (1941); R. C. Elderfield, F. J. Kreysa, J. Am. Chem. Soc., 70, 44 (1948); R. C. Elderfield, J. R. McCarthy, J. Am. Chem. Soc., 73, 975 (1951).
2. M. A. Phillips, J. Chem. Soc., 1928, 172, 2393, 3143; 1929, 2820; 1930, 1409; 1931, 1143.

3. Г. Ф. Большаков, В. С. Ватаго, Ф. Б. Агрест, УФ спектры гетероциклических соединений, «Химия», Ленинград, 1969, стр. 202.
4. М. А. Phillips, J. Chem. Soc., 1928, 2328; В. Chatterjee, J. Chem. Soc., 1929, 2966.
5. R. Neyer, H. Luders, Lieb. Ann., 415, 42 (1918).
6. J. Gadamer, Arch. Pharm., 243, 12 (1905); J. pr. Chem., 84 (2) 817 (1911).
7. H. Singh, S. Singh, Tetrahed. Lett., 1970, 585.
8. Э. В. Есян, Л. А. Манучарова, Г. Т. Татевосян, Арм. хим. ж. (в печати).
9. А. Л. Маджоян, Г. Т. Татевосян, А. Г. Терзян, С. П. Экмекджян, Изв. АН Арм. ССР, ХН, 11, 127 (1958).