

ПРОИЗВОДНЫЕ ИНДОЛА

XL1. ЗАМЕЩЕННЫЕ (БЕНЗИМИДАЗОЛИЛ-2)-(2'-МЕТИЛИНДОЛИЛ-3')МЕТАНЫ

З. В. ЕСАЯН и Г. Т. ТАТЕВОСЯН

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

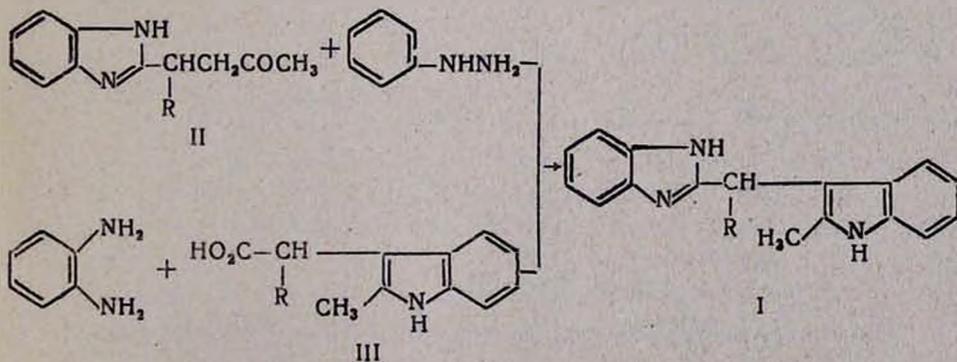
Поступило 3 IV 1972

С целью получения новых гипотензивных соединений синтезирован ряд алкил-(бензимидазолил-2)-(2'-метилиндолил-3')метанов и их 5'-карбоксипроизводных.

Рис. 1, табл. 3, библиографические ссылки 4.

В поисках новых соединений гипотензивного действия синтезированы описываемые ниже замещенные (бензимидазолил-2)-(2'-метилиндолил-3')-метаны (I), являющиеся структурными аналогами применяемого в медицине гипотензивного препарата диабазола [1]; соединения I в положении 2 бензимидазольного ядра вместо бензильного радикала содержат замещенный индолил-3-метильный остаток. Вместе с тем, соединения I формально могут рассматриваться и как производные триптамина, в которых боковая β-аминоэтильная цепь заканчивается в имидазольном кольце.

Соединения I получались фишеровской конденсацией описанных ранее [2] замещенных 2-(γ-кетобутил)бензимидазолов (II) с фенилгидразином. Строение соединений I, вытекающих из способа их получения, подтверждено подобием УФ спектра поглощения основания I (R=H) спектру эквимолекулярной смеси 2-метилбензимидазола и 2,3-диметилиндола (рис.)



Фишерова циклизация фенилгидразонов происходит, как правило, за счет соседней с карбонилем метиленовой (а не метильной) группы кетонного компонента: поэтому для продуктов конденсации принято строение I, а не строение соединений, образующихся конденсацией по метильной группе кетосоединений II. Структура I установлена встречным синтезом соединений с $R=H$ и C_4H_9 , полученных с невысокими выходами конденсацией по Филлипсу [3] *o*-фенилендиамина с 2-метиллиндол-3-уксусной (III, $R=H$) и бутил-(2-метиллиндол-3)уксусной (III, $R=C_4H_9$) [4] кислотами.

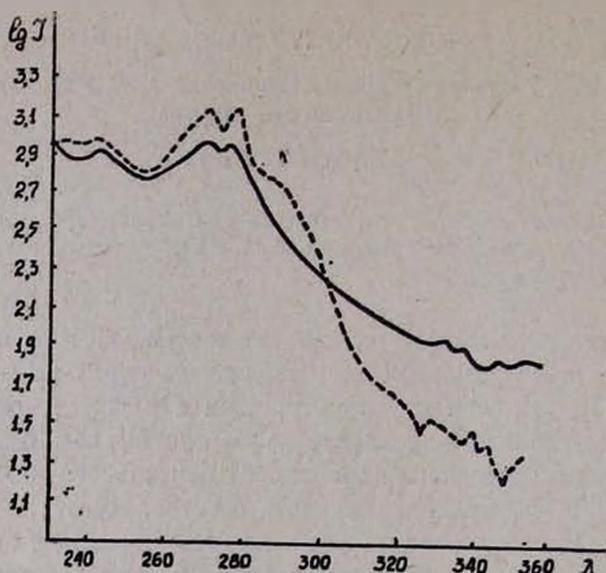
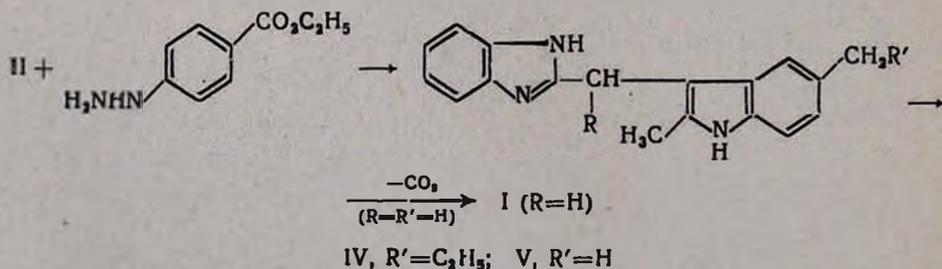


Рис. УФ спектры спиртовых растворов — (бензимидазол-2)-2-(2'-метиллиндол-3')метана и --- эквивалентной смеси 2-метилбензимидазола и 2,3-диметилindoла.

Конденсацией кетосоединений II с *p*-карбэтоксифенилгидразином получены так же эфиры (IV), щелочным гидролизом переведенные в кислото-основания (V). Строение продуктов конденсации подтверждено декарбоксилированием соединения V ($R=H$) в основание I ($R=H$).



О биологических свойствах соединений I, IV и V будет сообщено отдельно.

Экспериментальная часть

Алкил-(бензимидазол-2)-(2'-метилиндолил-3')метаны (I). 0,01 моля 2-(α -алкил- γ -кетобутил)бензимидазола (II) и 1,2 г (0,011 моля) фенилгидразина сплавлялись при температуре, немного превышающей температуру плавления исходного кетооснования II (120—160°), в течение часа, после чего добавлялось 20 мл кипящей 20%-ной серной кислоты и смесь кипятилась с обратным холодильником в течение 2 часов. После охлаждения раствор подщелачивался аммиаком, выделившееся кристаллическое вещество отсасывалось, промывалось водой, высушивалось на воздухе и перекристаллизовывалось из безводного спирта (кипячение с углем) с осаждением сухим эфиром. Выходы и константы полученных соединений приведены в табл. 1.

Встречный синтез (бензимидазол-2)-(2'-метилиндолил-3')метана (I, R=H). Смесь 3,78 г (0,02 моля) 2-метилиндолил-3-уксусной кислоты, 2,16 г (0,02 моля) *o*-фенилендиамин и 20 мл 4 *n* соляной кислоты кипятилась с обратным холодильником 12 часов. После охлаждения смесь нейтрализована водным аммиаком, выделившееся кристаллическое вещество отсосано, промыто водой, высушено на воздухе и перекристаллизовано из спирта (кипячение с углем) с осаждением водой. Получено 1,4 г (26%) вещества с т. пл. 265—266°. Смешанная проба с соединением I (R=H), указанным в табл. 1, плавилась без депрессий.

Тем же путем, конденсацией *o*-фенилендиамин с α -(2-метилиндолил-3)-капроновой кислотой получен *n*-бутил-(бензимидазол-2)-(2'-метилиндолил-3')метан с т. пл. 103—105°, идентичный (смешанная проба) с образцом, указанным в табл. 1.

Алкил-(бензимидазол-2)-(2'-метил-5'-карбоксиндолил-3')метаны (IV). 0,01 моля 2-(α -алкил- γ -кетобутил)бензимидазола (II) и 1,8 г (0,01 моля) этилового эфира *n*-карбоксифенилгидразина сплавлялись при 120—160° в течение часа, после чего добавлялось 30 мл безводного этанола, 0,8 мл концентрированной серной кислоты и смесь кипятилась с обратным холодильником 12 часов. После охлаждения темно-окрашенный раствор разбавлялся 150 мл воды и подщелачивался аммиаком. Выделившееся вещество растворялось в хлороформе, хлороформный раствор промывался водой и высушивался над сернистым натрием. После удаления хлороформа остаток перекристаллизовывался из безводного спирта (кипячение с углем) с осаждением сухим эфиром. Выходы и константы соединений IV приведены в табл. 2.

Алкил-(бензимидазол-2)-(2'-метил-5'-карбоксиндолил-3')метаны (V). Смесь 0,01 моля эфира IV и раствора 3,2 г (0,04 моля) едкого кали в 40 мл спирта кипятилась с обратным холодильником 6 часов, после чего прибавлялось 50 мл воды и спирт отгонялся. Щелочной раствор кипятился с углем и после фильтрования подкислялся уксусной кислотой до pH 7. Выделившееся кристаллическое вещество отфильтровывалось, промывалось водой высушивалось на воздухе (табл. 3).

Таблица 1

I, R	Выход, %	Т. пл., °C	Молекулярная формула	Анализ, %						R _f *	Гидрохлорид		
				найдено			вычислено				т. пл., °C	Cl, %	
				С	Н	N	С	Н	N			найдено	вычислено
H	88,1	265—266	C ₁₇ H ₁₈ N ₂	77,90	6,10	16,44	78,16	5,74	16,09	0,63	164—165	12,19	11,93
CH ₃	87,2	174—176	C ₁₈ H ₁₇ N ₂	78,20	6,15	15,17	78,54	6,18	15,27	0,66	226—228	11,35	11,39
C ₂ H ₅	82,7	172—173	C ₁₉ H ₁₆ N ₂	79,24	6,60	14,96	78,89	6,57	14,53	0,70	214—216	10,58	10,90
C ₃ H ₇	85,8	160—162	C ₂₀ H ₂₁ N ₂	78,88	7,30	13,44	79,21	6,93	13,86	0,74	217—219	10,28	10,45
C ₄ H ₉	88,3	103—105	C ₂₁ H ₂₂ N ₂	79,29	7,00	13,24	79,49	7,25	13,24	0,77	173—175	10,20	10,04

* Окись алюминия, растворители: бензол—метанол—гептан (4:1:1). Проявление — парами йода.

Таблица 2

IV, R	Выход, %	Т. пл., °C	Молекулярная формула	А н а л и з, %						R _f *
				найдено			вычислено			
				C	H	N	C	H	N	
H	80,6	93—95	C ₂₀ H ₁₉ N ₃ O ₂	72,00	6,07	12,30	72,07	5,70	12,61	0,49
CH ₃	74,9	117—119	C ₂₁ H ₂₁ N ₃ O ₂	72,92	6,08	12,37	72,62	6,05	12,10	0,54
C ₂ H ₅	78,0	112—114	C ₂₂ H ₂₃ N ₃ O ₂	72,95	6,43	12,04	73,13	6,37	11,63	0,58
C ₃ H ₇	75,0	109—111	C ₂₃ H ₂₅ N ₃ O ₂	73,20	6,69	11,53	73,60	6,66	11,20	0,62
C ₄ H ₉	81,8	107—109	C ₂₄ H ₂₇ N ₃ O ₂	73,74	7,30	10,92	74,03	6,94	10,79	0,77

* Растворители: ацетон—гептан (1:1).

Таблица 3

V, R	Выход, %	Т. пл., °C	Молекулярная формула	А н а л и з, %						R _f *
				найдено			вычислено			
				C	H	N	C	H	N	
H	64,0	171—172	C ₁₈ H ₁₅ N ₃ O ₂	71,06	5,01	13,97	70,81	4,91	13,77	0,72
CH ₃	62,2	203—205	C ₁₉ H ₁₇ N ₃ O ₂	71,81	5,35	13,00	71,47	5,32	13,16	0,75
C ₂ H ₅	61,3	193—195	C ₂₀ H ₁₉ N ₃ O ₂	72,38	5,37	12,57	72,07	5,70	12,61	0,72
C ₃ H ₇	60,7	185—187	C ₂₁ H ₂₁ N ₃ O ₂	72,84	6,24	12,50	72,62	6,05	12,10	0,76
C ₄ H ₉	67,0	162—164	C ₂₂ H ₂₃ N ₃ O ₂	72,72	6,68	11,86	73,13	6,37	11,63	0,75

* Растворители: n-бутанол—уксусная кислота—вода (3:0,3:1) Силикагель—гипс.

Декарбоксилирование (бензимидазол-2)-(2'-метил-5'-карбоксихиндолил-3)-метана. Смесь 2 г кислоты V (R=H), 0,5 г медного порошка и 30 мл хинוליона при перемешивании в токе азота кипятилась с обратным холодильником в течение 4 часов. После отгонки хинוליона в токе азота остаток растворен в спирте и раствор отфильтрован. Спиртовый раствор прокипячен с углем, отфильтрован и разбавлен водой. Получено 0,2 г (11,7%) вещества с т. пл. 265—266°. Смешанная проба с соединением I (R=H) плавилась без депрессии.

ԻՆԴՈՒԻ ԱՄԱՆՑՅԱԼՆԵՐ

XLI. ՏԵՂԱԿԱԿԱՆ (ԲԵՆԻԶԻՄԻԴԱԶՈՒԼ-2)-(2'-ՄԵԹԻԼԻՆԴՈՒԼ-3')-ՄԵԲԱՆՆԵՐ

Ձ. Վ. ԵՄԱՅԱՆ և Գ. Տ. ՔԱՂԵՎՈՍՅԱՆ

Ա մ փ ո փ ո ս մ

Նոր հիպոթենզիկ միացություններ ստանալու նպատակով սինթեզված են մի շարք ալկիլ-(բենզիմիդազոլիլ-2)-(2'-մեթիլինդոլիլ-3')-մեթաններ (I) և նըրանց 5'-կարբէթօքսի- (IV) և -կարբօքսի- (V) ածանցյալները:

I, IV և V-րդ ժիաջությունների կենսաբանական հատկությունների մասին կհաղորդվի առանձին:

INDOLE DERIVATIVES

XLI. SUBSTITUTED (BENZIMIDAZOLYL-2)-(2'-METHYLINDOLYL-3')METHANES

Z. V. ESSAYAN and G. T. TATEVOSSIAN

Synthesis of some alkyl-(benzimidazolyl-2)-(2'-methylindolyl-3')methanes (I) and their 5'-carbethoxy-(IV) and 5'-carboxy-(V) derivatives are described.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. М. Д. Машковский, Лекарственные средства, т. 1. М., 1967, стр. 385.
2. Յ. Վ. Եսայան, Լ. Ա. Մանուչարովա, Գ. Թ. Կատեվոսյան, *Արմ. քիմ. թ.* (в печати).
3. М. А. Phillips, *J. Chem. Soc.*, 1928, 172, 2393, 3134; 1929, 2820; 1930, 1409; 1931, 1143.
4. H. R. Snyder, N. Smith, *J. Am. Chem. Soc.*, 65, 2452 (1943).