

ПРОИЗВОДНЫЕ ИНДОЛА

XXXVII. СИНТЕЗ ИНДОЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ С ФУРАНОВЫМ ЦИКЛОМ

Г. Е. ГАБРИЕЛЯН и Г. Л. ПАПАЯН

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

Поступило 8 XII 1971

С целью исследования биологической активности синтезированы этиловый эфир 5-метокси-3-(α -фурил)индол-2-карбоновой кислоты, соответствующий гидразид, 1-бензильное производное последнего, соответствующие кислоты, аминоксифурилы, ацилпроизводные гидразида и другие соединения.

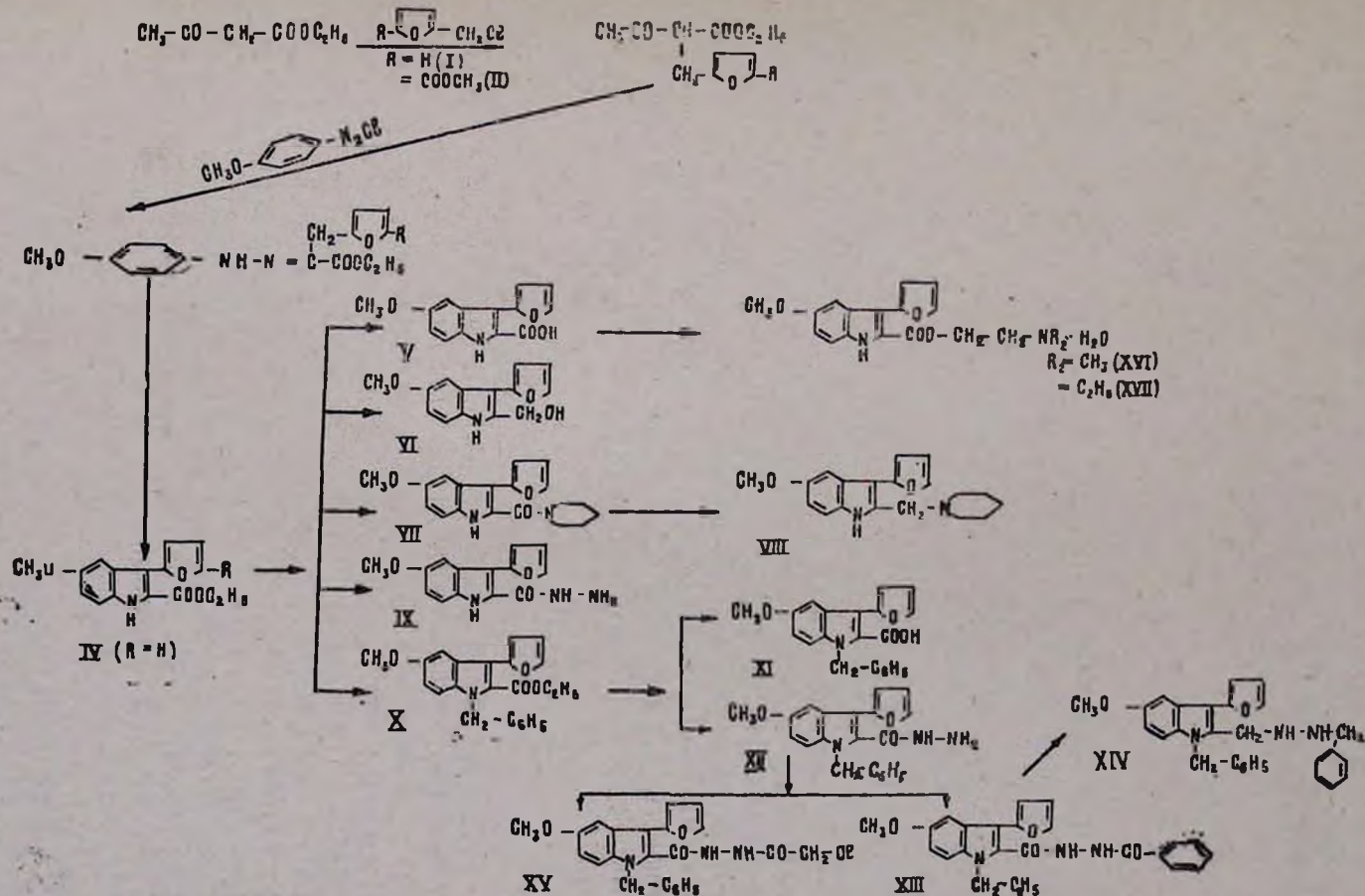
Библ. ссылок 2.

В литературе имеется мало данных о соединениях, в которых ядро индола непосредственно связано с кольцами пиррола, пиридина и других гетероциклов, получающихся в основном циклизацией боковой цепи пиррольной части индола. Данные о фурановых производных индола почти отсутствуют.

С целью выбора подходящего пути синтеза и исследования биологических свойств соединений, сочетающих в себе гетероциклы фурана и индола, нами с 58—61%-ным выходом синтезированы этиловый эфир 5-метокси-3-(α -фурил)индол-2-карбоновой кислоты и ряд его производных.

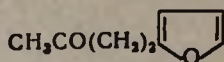
Синтез осуществлен взаимодействием фурфурилацетоуксусного эфира с диазониевой солью *n*-анизидина и циклизацией полученного гидразона по Фишеру в индольное соединение. Выход исходного фурфурилацетоуксусного эфира не превышал 42%, что по нашим наблюдениям зависело от обработки реакционной смеси водой, т. к. при применении сухого эфира выход достигал 67%. Очевидно, при действии воды часть фурфурилацетоуксусного эфира подвергалась гидролизу и терялась. В то же время 5-карбметоксифурфурилацетоуксусный эфир был получен с высоким выходом при обработке смеси водой. Однако превращение его в индольное соединение происходило с трудом. К тому же, несмотря на многократные перекристаллизации и очистки пропусканием через колонки с окисью алюминия, аналитические данные вещества были неудовлетворительными. При попытке очистить вещество омылением в кислоту получили продукт, данные анализа которого соответствовали монокислоте IV. Повторное омыление в жестких условиях с целью получения дикарбоновой кислоты не дало положительного результата. Омыление же IV, $R = \text{COOC}_2\text{H}_5$ (полученного из этилового эфира 5-хлорметилфу-

Армянский литературный журнал, XLVI, 9—5



ран карбоновой кислоты [1]) протекало полностью с образованием дикарбоновой кислоты.

Для циклизации в индольное соединение кетонному расщеплению подвергнут I. В результате с 50%-ным выходом получен 4-(α -фурил)-бутанон-2 (XVIII), охарактеризованный в виде 2,4-динитрофенилгидразона, фенилгидразона и оксима.



XVIII

Подобная реакция с II ($\text{R}=\text{COOCH}_3$) протекала по типу кислотного расщепления с образованием 5-карбоксифурил-2- β -пропионовой кислоты [2].

Омылением IV получена кислота V, а взаимодействием с пиперидином—соответствующий пиперидиламид VII; с гидратом гидразина IV образовал гидразид IX. Из IV получен 1-бензильный аналог X и гидразид последнего XII; кислота XI получена омылением X; из гидразида XII хлорацетилированием и бензоилированием получены соответствующие N-ацилгидразиды XV и XIII; восстановлением IV алюмогидридом лития получен соответствующий спирт VI, а из VII—5-метокси-2-(N-пиперидилметил)-3-(α -фурил)индол (VIII). Взаимодействием с диметилили диэтиламиноэтанолами синтезированы соответствующие аминоэфиры XVI и XVII, выделенные в виде гидратов. Восстановлением XIII алюмогидридом лития получен N-бензил-N'-[1-бензил-3-(α -фурил)-5-метокси-2-индолилметил]гидразин (XIV).

Экспериментальная часть

Фурфуролацетоуксусный эфир (I). В 180 мл сухого метанола небольшими кусочками вносили 12,5 г (0,54 г-ат) натрия. После охлаждения до комнатной температуры при перемешивании приливали 102 г (0,7 моля) ацетоуксусного эфира. Перемешивание продолжали 25—30 мин., затем прикапывали раствор 25 г (0,21 моля) хлористого фурфурила в 300 мл сухого эфира. Смесь кипятили на водяной бане 2—2,5 часа, частично отгоняли растворитель. На образовавшуюся соль приливали сухой эфир, перемешивали, затем декантировали эфирный раствор. После отгонки растворителя оставшееся вещество перегоняли при 132—134°/5 мм. Выход 30,01 г (66,7%). Найдено %: C 62,89; H 6,64. $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_4$. Вычислено %: C 62,85; H 6,66.

5-Карбметоксифурфуролацетоуксусный эфир (II) получен по рецепту [2].

Гидразон этилового эфира β -фурил-*n*-метоксифенилпировиноградной кислоты. К раствору 3,5 г (0,02 моля) *n*-анизидина в 5,4 мл спирта прибавили 2,7 мл соляной кислоты и 30 г льда, через 5—10 мин. снова прибавили 4,3 мл соляной кислоты и при —2°—4° прикапывали раствор 2,1 г

(0,03 моля) нитрита в 6,7 мл воды. Отдельно приготовили смесь 35,1 г льда, 6 г (0,02 моля) фурфурилацетоуксусного эфира и 30 мл 40%-ного едкого натра. Полученный раствор diaзотиевой соли небольшими порциями приливали к этой смеси. Затем добавили 28 г льда и подкислили 5,4 мл соляной кислоты. Полученное маслянистое вещество экстрагировали бензолом, бензольные экстракты отфильтровывали через сухой поташ, высушивали над сернистым натрием. После отгонки растворителя получили жидкое вещество, которое кристаллизуется растворением в бензоле и осаждением петролейным эфиром. Т. пл. 99—101°, выход 7,05 г (83%). Найдено %: С 63,51; Н 5,63; N 9,18. $C_{16}H_{18}N_2O_4$. Вычислено %: С 63,57; Н 5,93; N 9,27.

Этиловый эфир 3-(α -фурил)-5-метоксииндол-2-карбоновой кислоты (IV). К раствору 30,2 г (0,1 моля) гидразона в 100 мл сухого спирта небольшими порциями приливали 8 мл серной кислоты. Смесь нагревали на водяной бане 7 час., по охлаждении перелили в воду. Выделившееся маслообразное вещество экстрагировали бензолом. После отгонки растворителя вещество закристаллизовалось (из петролейного эфира). Т. пл. 113—114°, выход 16,53 г (58—61%). Найдено %: С 67,34; Н 5,28; N 4,87. $C_{16}H_{15}NO_4$. Вычислено %: С 67,36; Н 5,26; N 4,91. Активность Н=1.

3-(α -Фурил)-5-метоксииндол-2-карбоновая кислота (V). Смесь 6,4 г (0,02 моля) IV и 1 г (0,02 моля) едкого натра в 30 мл спирта нагревали на водяной бане 4 часа. Полученную соль растворили в воде, экстрагировали бензолом. Водный слой кипятили с углем и отфильтровали. Кислоту осадил соляной кислотой (1:1) и перекристаллизовали из смеси диоксан-вода. Т. пл. 188—189°, выход 4,73 г (83%). Найдено %: С 65,32; Н 4,29; N 4,84. $C_{14}H_{11}NO_4$. Вычислено %: С 65,37; Н 4,28; N 5,44.

Гидразид 3-(α -фурил)-5-метоксииндол-2-карбоновой кислоты (IX). Смесь 2,85 г (0,01 моля) IV и 1 г 85%-ного гидрата гидразина в 30 мл абс. спирта нагревали на водяной бане 6 час., отфильтровали, фильтрат выпарили. Вещество кристаллизовали действием сухого эфира. Для удаления непрореагировавшего исходного продукта вещество на фильтре промывали сухим бензолом и перекристаллизовали из смеси диоксан-петролейный эфир. Т. пл. 144—145°, выход 1,78 г (66%). Найдено %: С 61,79; Н 4,40; N 15,85. $C_{14}H_{13}N_3O_3$. Вычислено %: С 61,99; Н 4,79; N 15,49.

2-Оксиметил-3-(α -фурил)-5-метоксииндол (VI). Раствор 51,3 г (0,18 моля) IV в сухом бензоле прикапывали к эфирному раствору 6,9 г (0,1 моля) алюмогидрида лития. После 6-часового нагревания на водяной бане разлагали 5%-ным раствором едкого натра, экстрагировали эфиром. После отгонки растворителя оставшееся маслообразное вещество растворяли в тетрагидрофуране и осаждали петролейным эфиром. Т. пл. 81—82°, выход 17,45 г (40,6%). Найдено %: С 69,46; Н 5,35; N 6,01. $C_{14}H_{13}NO_3$. Вычислено %: С 69,13; Н 5,35; N 5,76.

Пиперидиламид 3-(α -фурил)-5-метоксииндол-2-карбоновой кислоты (VII). 2,85 г (0,01 моля) IV в 25 мл пиперидина и 5 мл ледяной уксусной кислоты нагревали 15 час. По охлаждении смесь разбавляли абс. эфи-

ром. Образовавшийся амид отфильтровали, промыли эфиром, затем водой и перекристаллизовали из смеси ацетон—вода. Т. пл. 225—227°, выход 1,39 г (43%). Найдено %: С 70,88; Н 6,31; N 8,50. $C_{19}H_{20}N_2O_3$. Вычислено %: С 70,37; Н 6,17; N 8,64.

2-N-Пиперидилметил-3-(α -фурил)-5-метоксииндол (VIII). Раствор 3,24 г (0,01 моля) VII в сухом тетрагидрофуране прикапывали к эфирному раствору 0,42 г (0,01 моля) алюмогидрида лития. После нагревания на водяной бане в течение 5 час. смесь разлагали 50%-ным едким натром. После отгонки растворителя вещество кристаллизовали действием петролейного эфира и перекристаллизовывали из смеси тетрагидрофуран-петролейный эфир. Т. пл. 113—115°, выход 1,59 г (51,6%). Т. пл. гидрохлорида 124—126°, йодметилата 144—145°. Гидрохлорид. Найдено %: Cl 10,53. $C_{19}H_{23}N_2O_2Cl$. Вычислено %: Cl 10,24. Йодметилат. Найдено %: J 27,97. $C_{20}H_{25}N_2O_2J$. Вычислено %: J 28,09.

Этиловый эфир 1-бензил-3-(α -фурил)-5-метоксииндол-2-карбоновой кислоты (X). К смеси 10 г (0,04 моля) IV в сухом бензоле и 1,6 г (0,04 моля) амида натрия после перемешивания в течение 1 часа прикапывали 5,06 г (0,04) хлористого бензоила. Смесь нагревали на водяной бане 8—10 час. По охлаждении прикапывали 15 мл воды, бензольный слой отделяли от водного. После отгонки растворителя вещество перекристаллизовали из абс. эфира. Т. пл. 249—250°, выход 7,41 г (57%). Найдено %: N 3,60. $C_{23}H_{21}NO_4$. Вычислено %: N 3,73.

1-Бензил-3-(α -фурил)-5-метоксииндол-2-карбоновая кислота (XI). Смесь 6,3 г (0,01 моля) X и 0,7 г (0,01 моля) едкого натра в среде диоксана нагревали 5 час. Образовавшуюся соль растворили в воде, экстрагировали бензолом. Водный раствор нагревали с углем, отфильтровали и осадили соляной кислотой (1:1). Выделившуюся в виде масла кислоту экстрагировали бензолом. После отгонки растворителя вещество кристаллизовали из петролейного эфира. Т. пл. 75—76°, выход 2,95 г (51%). Найдено %: С 73,16; Н 5,44; N 3,33. $C_{21}H_{17}NO_4$. Вычислено %: С 72,62; Н 4,89; N 4,03.

Гидразид 1-бензил-3-(α -фурил)-5-метоксииндол-2-карбоновой кислоты (XII). Смесь 3,75 г (0,01 моля) X и 0,5 г 85%-ного гидрата гидразина в 25 мл абс. спирта нагревали на водяной бане, выпаривали досуха. Полученное маслообразное вещество кристаллизовали из петролейного эфира. Перекристаллизацию проводили растворением в хлороформе и пропусканием через колонку с Al_2O_3 и осаждением петролейным эфиром. Т. пл. 220—222°, выход 2,2 г (61%). Найдено %: С 69,41; Н 5,88; N 11,18. $C_{21}H_{19}N_3O_3$. Вычислено %: С 69,80; Н 5,26; N 11,63. ●

Гидразид N-бензоил-1-бензил-3-(α -фурил)-5-метоксииндол-2-карбоновой кислоты (XIII). К смеси 3,61 г (0,01 моля) XII в среде пиридина прикапывали 1,5 г (0,01 моля) хлористого бензоила. Смесь нагревали 6 час. По охлаждении в колбу вносили измельченный лед. Осадок отфильтровывали, промывали несколько раз водой. Перекристаллизация из смеси диоксан-ледяная вода. Т. пл. 203—204°, выход 4,47 г (96,3%). Найдено %: С 72,67; Н 5,62; N 8,95. $C_{28}H_{23}N_3O_4$. Вычислено %: С 72,25; Н 4,94; N 9,03.

N-Бензил-*N'*-1-бензил-3-(α -фурил)-5-метоксииндолилметилгидразин (XIV). К эфирному раствору 1,8 г (0,05 моля) алюмогидрида лития при-капывали 10,57 г (0,02 моля) XIII в сухом тетрагидрофуране. После на-гревания на водяной бане в течение 4 час. смесь разлагали 5%-ным раст-вором едкого натра. После отгонки растворителя вещество перекристал-лизовали из смеси тетрагидрофуран-петролейный эфир. Т. пл. 108—109°, выход 4,99 г (50,5%). Найдено %: C 77,25; H 6,54; N 9,06. $C_{28}H_{27}N_3O_2$. Вычислено %: C 76,89; H 6,17; N 9,61. Т. пл. гидрохлорида 179—181° (моногидрохлорид). Найдено %: Cl 6,77. $C_{28}H_{26}N_3O_2Cl$. Вычислено %: Cl 7,49.

Хлорацетилгидразид 1-бензил-3-(α -фурил)-5-метоксииндол-2-кар-боновой кислоты (XV). Смесь 1,09 г (0,1 моля) хлорангидрида моно-хлоруксусной кислоты в сухом диоксане и 3,61 г (0,01 моля) XII нагр-вали при 100° 7 час. и отфильтровали. К фильтрату прибавили сухой эфир, выделившееся вещество отфильтровали. Перекристаллизация из смеси диоксан-эфир. Т. пл. выше 300°, выход 0,52 г (40%). Найдено %: C 62,61; H 5,1; N 9,85; Cl 8,07. $C_{23}H_{20}N_3O_4Cl$. Вычислено %: C 63,08; H 4,57; N 9,60; Cl 8,11.

Гидрат β -диметиламиноэтилового эфира 3-(α -фурил)-5-метоксиин-дол-2-карбоновой кислоты (XVI). Смесь 2,57 г (0,01 моля) V и 1,04 г (0,01 моля) β -диметиламиноэтанола в сухом толуоле нагревали на мас-ляной бане в течение 14 час. с водоотделителем при температуре бани 150—160°. По охлаждении отфильтровали. Осадок перекристаллизовали из смеси сухой спирт-эфир (1:1). Т. пл. 181—183°, выход 1,98 г (57,5%). Найдено %: C 62,80; H 6,35; N 8,31. $C_{18}H_{22}N_2O_5$. Вычислено %: C 62,40; H 6,35; N 8,09.

*Гидрат *N*-диэтиламиноэтилового эфира 3-(α -фурил)-5-метоксииндол-2-карбоновой кислоты (XVII)*. Смесь 4 г (0,015 моля) V и 1,8 г (0,015 мо-ля) β -диэтиламиноэтанола нагревали на масляной бане в течение 14 час. при температуре бани 150—160°. Смесь отфильтровали, перекристалли-зовали из смеси сухой спирт-эфир (1:1). Т. пл. 199—201°, выход 3,21 г (55,4%). Найдено %: C 63,72; H 7,30; N 7,65. $C_{20}H_{26}N_2O_3$. Вычислено %: C 64,17; H 6,95; N 7,48.

ԻՆԴՈՒԻ ԱՄԱՆՅՅԱԼՆԵՐ

XXXVII. ՅՈՒՐԱՆԻ ՕՂԱԿՈՎ ԻՆԴՈՒԱՅԻՆ ՄԻԱՑՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ՄԻՔԵԶ

Գ. Ե. ԳԱՐՐԻԵԼՅԱՆ և Հ. Լ. ՊԱՊԱՅԱՆ

Ուսումնասիրվել է պ-անիզիդինի դիազոնիումային աղը ֆորֆուրիլ-ացե-տոքացախաթթվական էթիլէսթերի հետ ռեակցիայի մեջ մտցնելով ֆուրանի ռդակ պարունակող ինդոլային միացություններ ստանալու հնարավորությունը:

60% ելքով ստացվել է 3-(α -ֆուրիլ)-5-մեթօքսիինդոլ-2- կարբոնաթթվի էթիլէսթերը (IV), որից սինթեզվել են նրա մի շարք ածանցյալներ՝ հիդրա-չիդ, վերջինիս քլորացետիլային և բենզոլային ածանցյալներն ու նրանց վե-

րականգնված արգասիքները. պիպերիդին ամիդը և նրա վերականգնված ածանցյալը դիմեթիլ- և դիէթիլամինաէթիլ էսթերներ:

IV և նրա հիդրազիդը բենզոլալորվել են ինդոլային կորիզի առաջին դիրքում:

INDOL COMPOUNDS

XXXVII. SYNTHESIS OF INDOLIC COMPOUNDS CONTAINING FURAN CYCLE

G. E. GABRIELIAN and H. L. PAPAYAN

By the action of diazoniumic salt of *p*-anisidin with furfuryl-acetic acid, the possibility of synthesis of indolic compounds containing furan cycle has been investigated.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. А. Л. Мнджоян, М. Т. Григорян, Синтезы гетероцикл. соед., 1, 36 (1965), Изд. АН Арм. ССР, Ереван.
2. А. Л. Мнджоян, Г. Л. Папаян, Синтезы гетероцикл соед., 2, 42 (1957), Изд. АН Арм. ССР, Ереван.