

ПРОИЗВОДНЫЕ ИНДОЛА

XLV. ДИАЛКИЛАМИНОЭТИЛОВЫЕ ЭФИРЫ ДИГИДРОБЕНЗ(а)КАРБАЗОЛЕНИН-КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

Д. А. АВАНЕСОВА и Г. Т. ТАТЕВОСЯН

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

Поступило 24 II 1973

Описан синтез диалкиламиноэтиловых эфиров 5,6-дигидробенз(а)карбазоленин-6а- и 8-карбокси-5,6-дигидробенз(а)карбазоленин-6а-пропионовой кислот, полученных с целью исследования их биологических свойств.

Табл. 2, библи. ссыл. 7.

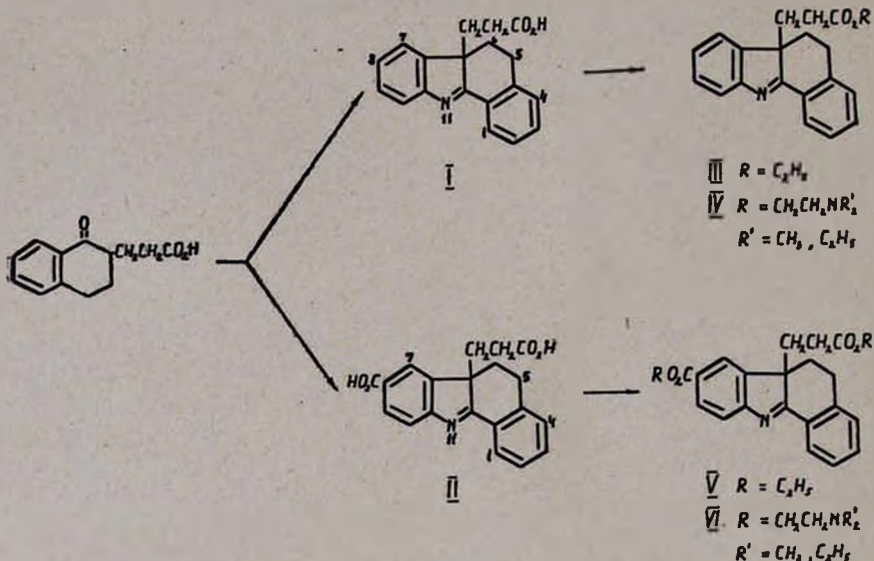
Бензокарбазолы ангулярного строения, по данным Быу-хоя и его сотрудников, канцерогенны [1]. Согласно А. Пульману и Б. Пульману канцерогенный эффект полициклических ароматических и гетероароматических углеводородов обусловлен наличием в них, так называемой, К-области (области наибольшей электронной плотности), подверженной атакам электрофильных реагентов [2]. В молекулах бенз(с)- и бенз(а)карбазолов К-область локализована между углеродными атомами 5 и 6.

В целях получения дополнительных материалов по этому вопросу ранее [3, 4] были синтезированы диалкиламиноэтиловые эфиры изомерных 5,6-дигидро-7Н-бензо(с)карбазол-карбоновых кислот и их 1,4-диметоксипроизводных, в которых углеродные атомы 5 и 6 соединены простой связью.

В настоящей статье описывается синтез полученных с той же целью аминоэфиров 5,6-дигидробенз(а)карбазоленин-6а-пропионовой и 8-карбокси-5,6-дигидробенз(а)карбазоленин-6а-пропионовой кислот. В этих соединениях отсутствует К-область, а наличие в боковой цепи аминоэфирной группировки может придать им биологические свойства, характерные для соединений, содержащих эту функцию. Имеются, однако, литературные данные, указывающие на протекание в животных организмах дегидрогенизационных ферментативных процессов, приводящих к образованию канцерогенных метаболитов [5].

Исходная β-(1-кетотетрагил-2)пропионовая кислота получена по прописи Энзела и сотрудников [6]. Фишеровская конденсация этой кислоты с фенилгидразином производилась сплавлением компонентов с последующим кипячением смеси образовавшегося фенилгидразона с раз-

бавленной серной кислотой [7]. Так же производилась конденсация той же кислоты с *п*-карбоксифенилгидразином, с той лишь разницей, что фенолгидразон получался кипячением спиртового раствора компонентов. В ИК спектрах кислот I и II отсутствовали полосы поглощения индольной иминогруппы, что наряду со способностью образовывать гидрохлориды свидетельствовало об их индолининовом строении. Этиловые эфиры кислот I и II получались кипячением их подкисленных концентрированной серной кислотой спиртовых растворов. Получение эфира V конденсацией этиловых эфиров исходных компонентов не привело к заметному изменению выхода.



Диалкиламиноэтиловые эфиры IV получались кипячением бензольного раствора диалкиламиноэтанола с хлорангидридом кислоты I, приготовленном также в бензольном растворе. Аминоэфиры кислоты II получались кипячением ее диэтилового эфира V с избытком диалкиламиноэтанола, содержащим каталитическое количество алкоголята натрия.

Гидрохлориды кислот и их этиловых эфиров гигроскопичны и неустойчивы, на воздухе быстро темнеют. Гидрохлориды же аминоэфиров не гигроскопичны и более устойчивы.

О результатах изучения биологических свойств соединений будет сообщено отдельно.

Экспериментальная часть

6a-(β-карбоксиэтил)-5,6-дигидробенз(а)карбазоленин (I). Смесь 4,34 г (0,02 моля) β-(1-кетотетраил-2) пропионовой кислоты и 2,16 г (0,02 м) фенолгидразина сплавлялась при температуре 100° до вспенивания. Нагревание продолжалось еще 30 мин. при той же температуре.

К сырому фенилгидразону при сильном перемешивании прибавлено 300 мл кипящей 20% серной кислоты. Смесь перемешивалась еще 30 мин. После охлаждения смесь нейтрализована водным аммиаком до pH 7. Кристаллический темный осадок отфильтрован и промыт водой 2—3 раза. После двухкратной перекристаллизации из сухого эфира получено 3,1 г белого кристаллического вещества (табл. 1). В ИК спектре имелось поглощение ($-N=C$) в области 1630—1700 см^{-1} . Гидрохлорид осажден из эфирного раствора; сильно гигроскопичен и окрашивается на воздухе.

8-Карбокси-6a(β-карбоксиэтил)-5,6-дигидробенз(a)карбазоленин II. Смесь 3,04 г (0,02 моля) *п*-карбоксифенилгидразина, 4,34 г (0,02 моля) β-(1-кетотетралил-2)пропионовой кислоты и 200 мл безводного спирта кипятилась на водяной бане в течение 24 час. Затем спирт отогнан. К сырому гидразону прибавлена кипящая 20% серная кислота в количестве 300 мл. Смесь перемешивалась при комнатной температуре 3 часа. По окончании реакции смесь нейтрализована водным аммиаком. Маслянистый продукт при растирании эфиром закристаллизовался. Получено 3,28 г вещества. После перекристаллизации из спирта получено вещество в виде кремовых кристаллов (табл. 2). Гидрохлорид осажден из эфирного раствора, гигроскопичен.

6a(β-Карбэтоксизтил)-5,6-дигидробенз(a)карбазоленин III. Смесь 10 г кислоты I, 300 мл безводного спирта и 3 мл концентрированной серной кислоты кипятилась с обратным холодильником 10—12 час. После отгонки примерно трети спирта остаток слит на 200 мл 10% щелочи. Выделившийся продукт экстрагирован эфиром, эфирный раствор промыт водой и высушен над сернокислым натрием. После отгонки эфира получено 5,3 г красного маслянистого продукта, который не закристаллизовался. Гидрохлорид осажден из эфирного раствора, гигроскопичен (табл. 1).

8-Карбэтоксизтил-6a(β-карбэтоксизтил)-5,6-дигидробенз(a)карбазоленин V. Смесь 10 г кислоты II, 350 мл безводного спирта и 3,5 мл концентрированной серной кислоты кипятилась с обратным холодильником в течение 16 час. Обработка опыта и выделение продукта проводилась по аналогии для соединения III. Получено 5,22 г темного маслянистого продукта. Гидрохлорид осажден из эфирного раствора, гигроскопичен (табл. 2).

Диалкиламиноэтиловые эфиры (5,6-дигидробенз(a)карбазоленил-6a)пропионовой кислоты IV. Смесь 10 г (0,033 моля) I, 4,47 г (0,036 моля) хлористого тионила и 200 мл бензола кипятилась 6 час. Бензол и избыток хлористого тионила отгоняли в вакууме водоструйного насоса. Для полного удаления хлористого тионила к остатку дважды прибавлялся бензол (по 100 мл) и вновь отгонялся. К сырому хлорангидриду прибавлено 25 мл диалкиламиноэтанола в 100 мл бензола. Смесь нагревалась 8 час. Избыток диалкиламиноэтанола и добавленный вместе с ним бензол полностью удалялись при 40 мм остаточного давления.

R	Выход, %	Т. пл., °C	Молекулярная формула
H	53,4	228—230	$C_{19}H_{17}NO_2$
C_2H_5	48,6	маслообр.	$C_{21}H_{21}NO_2$
$(CH_3)_2N(CH_3)_2$	60,5	120—122	$C_{23}H_{26}N_2O_2$
$(CH_3)_2N(C_2H_5)_2$	57,4	133—134	$C_{25}H_{30}N_2O_2$

RO_2C

R	Выход, %	Т. пл., °C	Молекулярная формула
H	49,1	252—255	$C_{20}H_{17}NO_4$
C_2H_5	45,0	маслообр.	$C_{24}H_{25}NO_4$
$(CH_3)_2N(CH_3)_2$	58,7	170—172	$C_{26}H_{33}N_2O_4$
$(CH_3)_2N(C_2H_5)_2$	55,8	187—189	$C_{28}H_{43}N_2O_4$

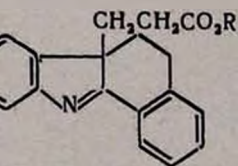


Таблица 1

А н а л и з, %						Гидрохлорид		
най д е н о			в ы ч и с л е н о			т. пл., °С	% хлора	
С	Н	N	С	Н	N		най- де н о	вычис- ле н о
78,18	5,80	4,59	78,35	5,84	4,81	—	10,70	10,83
78,45	6,33	4,76	78,99	6,58	4,38	—	10,01	9,98
75,86	7,21	7,52	76,24	7,18	7,73	99—101	16,58	16,32
76,74	7,90	7,51	76,92	7,69	7,17	100—102	15,00	15,33

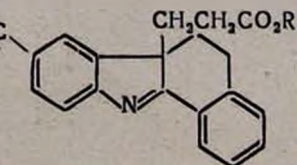


Таблица 2

А н а л и з, %						Гидрохлорид		
най д е н о			в ы ч и с л е н о			т. пл., °С	% хлора	
С	Н	N	С	Н	N		най- де н о	вычис- ле н о
72,02	5,36	4,23	71,64	5,07	4,17	—	10,08	9,55
72,90	6,80	4,02	73,65	6,39	3,58	—	8,60	8,30
71,60	7,52	9,20	70,44	7,33	8,80	193—195	17,85	18,15
72,00	7,84	7,78	72,04	8,06	7,87	214—217	16,28	16,57

Остаток обрабатывался 5% раствором щелочи и экстрагировался эфиром. При выпаривании эфирного раствора аминокэфиры осаждались в виде кристаллов белого цвета. В ИК спектре поглощение ($-N=C$) в области $1630-1680\text{ см}^{-1}$. Гидрохлориды осаждались из эфирных растворов (табл. 1).

Диалкиламиноэтиловые эфиры 8-карбокси-5,6-дигидробенз(а)карбазоленил-6а-пропионово́й кислоты VI. Получены перэтерификацией диэтилового эфира V ($R=C_2H_5$) в присутствии каталитических количеств натрия по прописи [4].

Гидрохлориды осажжены из эфирных растворов (табл. 2).

ԻՆԴՈԼԻ ԱԾԱՆՑՅԱԼՆԵՐ

XLV. ԴԻԱԿԻՐՈՐԵՆՆԶՈ (ա) ԿԱՐԲԱԶՈԼԵՆԻՆ ԿԱՐԲՈՆԱԹԻՐՈՆԵՐԻ ԴԻԱԿԻԼԱՄԻՆԱԷՍԹԵՐԻՆԵՐԸ

Դ. Ա. ԱՎԱՆԵՍՈՎԱ Ա

Գ. Տ. ԹԱԴԵՎՈՍՅԱՆ

Նկարագրված է 5,6-դիհիդրոբենզ(ա)կարբազոլենին-6ա-պրոպիոնաթթվի և 10-կարբոքսի-5,6-դիհիդրոբենզ(ա)-կարբազոլենին-6ա-պրոպիոնաթթվի դիակիլամինաէսթերների սինթեզը: Այդ նյութերը ստացվել են նրանց կենսաբանական հատկություններն ուսումնասիրելու նպատակով:

INDOL DERIVATIVES

XLV. DIALKYLAMINOETHYL 5,6-DIHYDROBENZO(a)CARBAZOLENINE AND 10-CARBOXY-5,6-DIHYDROBENZO(a) CARBOZOLENINE PROPIONATES

D. A. AVANESSOVA and

G. T. TADEVOSSIAN

Dialkylaminoethyl 5,6-dihydrobenzo(a)carbazolenine propionate and 10-carboxy-5,6-dihydrobenzo(a)carbozolenine Propionate have been prepared. The synthesis have been carried out for the purposes of pharmacological studies.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. N. P. Buu-hoi, R. Roger, B. Echept, P. Jacqugnan, J. Chem. Soc., 4867 (1952).
2. A. Pullman, B. Pullman, Conserisation par les substances chimiques et structure moleculaire Masson et Cie, Paris, 1955.
3. Ժ. Ա. Ավանեսով, Գ. Թ. Թադեոսյան, Արմ. քիմ. ժ., 23, 280 (1970).
4. Ժ. Ա. Ավանեսով, Ա. Գ. Մուսալյան, Գ. Թ. Թադեոսյան, Արմ. քիմ. ժ., 25, 531, (1972).
5. N. P. Buu-hoi, P. Jacqugnan, D. Lawit, J. Chem. Soc., 2593 (1956).
6. M. F. Ansell, D. Hey, J. Chem. Soc., 1683 (1950).
7. H. Fritz, P. Losacker, Ann., 709, 135 (1967).