

ПРОИЗВОДНЫЕ ИНДОЛА

XLVII. 2-МЕТИЛ-3-АЛКИЛ-5-АМИНОМЕТИЛИНДОЛЫ

Ж. Г. АКОПЯН и Г. Т. ТАТЕВОСЯН

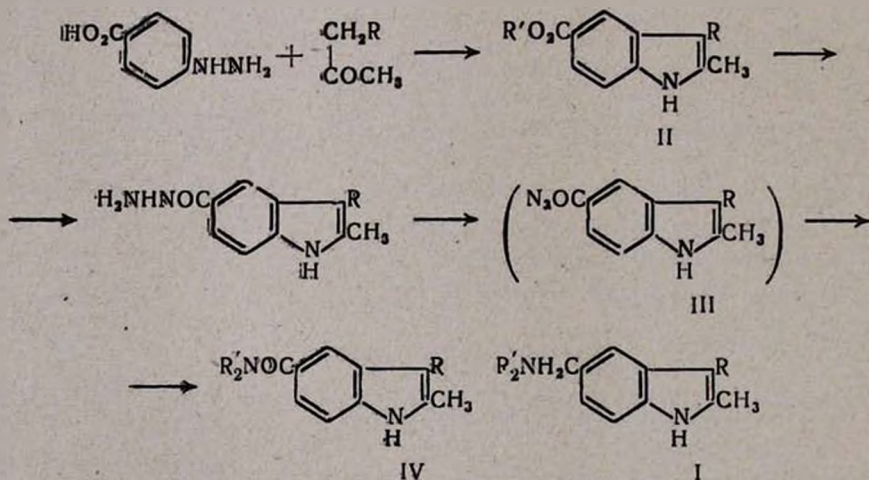
Институт тонкой органической химии им. А. Л. Минджояна
 АН Армянской ССР, Ереван

Поступило 16 VII 1973

Описан синтез ряда 2-метил-3-алкил-5-аминометилиндолов, полученных с целью изучения их фармакологических свойств.

Табл. 2, библиограф. ссылки 3.

Ранее [1,2] нами был описан ряд 2-метил-3-алкил-5-аминометилиндолов [1], полученных в качестве потенциальных антиметаболитов серотонина. В продолжение этих работ синтезированы описываемые ниже основания того же ряда. Синтез проводился по следующей схеме:



Экспериментальная часть

2-Метил-3-изоалкил-5-карбэтоксииндола (II, R' = C₂H₅). Смесь 30,9 г (0,16 моля) солянокислого *p*-карбоксифенилгидразина, 16,4 г (0,16 моля) метилизобутилкетона или 20 г (0,16 моля) метилизоамилкетона, 160 мл безводного этанола и 13 мл конц. серной кислоты кипятилась с обрат-

ным холодильником 18 час. после чего отгонялось около 100 мл спирта и остаток, охлажденный до комнатной температуры, смешивался с большим количеством воды. Выделившийся маслообразный слой отделялся, водный экстрагировался эфиром, эфирный экстракт присоединялся к масляному слою, промывался раствором соды, затем водой до нейтральной реакции и высушивался над сернокислым натрием. После удаления большей части эфира твердый продукт осаждался из эфирного раствора петролейным эфиром. Получены: II ($R=изо-C_3H_7$, $R'=C_2H_5$) 19,2 г (48%), т. пл. 108—109°. Найдено %: C 73,16; H 7,35; N 6,06. $C_{15}H_{19}NO_2$. Вычислено %: C 73,46; H 7,75; N 5,71. II ($R=изо-C_4H_9$, $R'=C_2H_5$) 30 г (67,2%), т. пл. 118—119°. Найдено %: C 74,49; H 8,10; N 5,14. $C_{16}H_{21}NO_2$. Вычислено %: C 74,13; H 8,10; N 5,40.

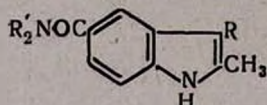
2-Метил-3-изоалкил-5-карбоксииндолы (II, $R'=H$). Смесь 0,03 моля эфира II ($R=изо-C_3H_7$ или $изо-C_4H_9$, $R'=C_2H_5$) и раствора 3,5 г (~0,06 моля) едкого кали в 35 мл влажного метилового спирта кипятилась с обратным холодильником 4 часа, после чего прибавлялось 30 мл воды и метиловый спирт отгонялся. Охлажденный щелочной раствор промывался эфиром, кипятился с животным углем и после фильтрования подкислялся соляной кислотой. Выделившаяся кристаллическая кислота отфильтровывалась, промывалась водой и очищалась перекристаллизацией из метанола. Получены: II ($R=изо-C_3H_7$, $R'=H$), выход 55,9%, т. пл. 137—138°. Найдено %: C 71,74; H 7,30; N 6,17. $C_{13}H_{16}NO_2$. Вычислено %: C 71,88; H 7,37; N 6,45. II ($R=изо-C_4H_9$, $R'=H$), выход 87,5%, т. пл. 190—192°. Найдено %: C 72,94; H 7,72; N 5,71. $C_{14}H_{17}NO_2$. Вычислено %: C 72,72; H 7,35; N 6,06.

Гидразиды 2-метил-3-изоалкилиндол-5-карбоновых кислот (III). Смесь 0,03 моля эфира II ($R=изо-C_3H_7$ или $изо-C_4H_9$, $R'=C_2H_5$) и 9,5 г 85% гидрата гидразина кипятилась с обратным холодильником 6—8 час. После охлаждения кристаллический продукт отсасывался, промывался горячей водой и высушивался на воздухе. Гидразиды очищались многократной промывкой сухим эфиром. Получены: III ($R=изо-C_3H_7$), выход 90,2%, т. пл. 183—185°. Найдено %: C 67,91; H 7,34; N 18,02. $C_{13}H_{17}N_3O$. Вычислено %: C 67,53; H 7,35; N 18,18. III ($R=изо-C_4H_9$), выход 64,5%, т. пл. 249—250°. Найдено %: C 68,86; H 8,10; N 17,53. $C_{14}H_{19}N_3O$. Вычислено %: C 68,57; H 7,75; N 17,14.

Диметиламиды 2-метил-3-алкилиндол-5-карбоновых кислот (IV, $R'=CH_3$). К охлаждаемому льдом и перемешиваемому раствору 0,023 моля гидразида III и 30 мл конц. соляной кислоты в 750 мл воды постепенно прибавлялся раствор 2 г азотистокислого натрия в 25 мл воды. Суспензия образовавшегося азида перемешивалась при 0° еще 1,5 часа, после чего экстрагировалась эфиром, эфирный слой отделялся от водного, промывался водой, разбавленным раствором поташа, снова водой и в течение получаса высушивался над безводным сернокислым натрием. К отфильтрованному раствору при перемешивании прибавлялось 175 мл бензольного раствора диметиламина и смесь оставлялась на ночь. На следующий день большая часть растворителей удалялась под уменьшен-

ным давлением, к оставшейся густой массе прибавлялось еще 50 мл бензольного раствора диметиламина и смесь кипятилась с обратным холодильником 1 час. После отгонки большей части бензола выделившийся кристаллический амид отфильтровывался и сушился на воздухе. Вещества очищались пропусканием их эфирных растворов через колонку с окисью алюминия. Выходы и константы полученных амидов указаны в табл. 1.

Таблица 1



R	R'	Выход, %	Т. пл., °C	Молекулярная формула	Найдено, %			Вычислено, %		
					C	H	N	C	H	N
изо-C ₈ H ₇	CH ₃	75,1	122—124	C ₁₅ H ₂₁ N ₂ O	73,66	8,57	11,86	73,77	8,19	11,47
	C ₂ H ₅	60,8	102—103	C ₁₇ H ₂₃ N ₂ O	74,90	9,07	10,65	75,00	8,82	10,29
	R ₂ =C ₃ H ₁₀	61,4	127—128	C ₁₈ H ₂₄ N ₂ O	76,25	8,76	9,61	76,05	8,45	9,85
	R ₂ =C ₄ H ₉ O	56,4	маслообразно	C ₁₇ H ₂₂ N ₂ O ₂	70,99	7,46	10,20	71,32	7,69	9,79
н-C ₄ H ₉ *	CH ₃	56,0	маслообразно	C ₁₆ H ₂₂ N ₂ O	74,23	8,46	11,19	74,41	8,52	10,85
	C ₂ H ₅	59,8	121—122	C ₁₈ H ₂₄ N ₂ O	75,90	8,69	10,09	75,52	9,09	9,79
	R ₂ =C ₃ H ₁₀	76,0	124—126	C ₁₉ H ₂₆ N ₂ O	76,84	8,44	9,74	76,51	8,72	9,39
	R ₂ =C ₄ H ₉ O	70,6	85—86	C ₁₈ H ₂₄ N ₂ O ₂	72,40	8,22	9,69	72,00	8,00	9,33
	CH ₃	58,9	маслообразно	C ₁₆ H ₂₂ N ₂ O	74,12	8,56	10,89	74,41	8,52	10,85
изо-C ₄ H ₉	C ₂ H ₅	92,3	57—58	C ₁₈ H ₂₆ N ₂ O	75,70	9,40	10,15	75,52	9,09	9,79
	R ₂ =C ₃ H ₁₀	72,0	148—150	C ₁₉ H ₂₈ N ₂ O	76,28	9,00	9,17	76,51	8,72	9,39
	R ₂ =C ₄ H ₉ O	66,7	76—78	C ₁₈ H ₂₄ N ₂ O ₂	72,36	8,07	9,22	72,00	8,00	9,33

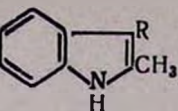
* Исходным веществом в синтезе амидов IV с R=н-C₄H₉ служил описанный ранее [3] гидразид 2-метил-3-н-бутилиндол-5-карбоновой кислоты.

Диэтиламиды 2-метил-3-алкилиндол-5-карбоновых кислот (IV, R= =C₂H₅). К эфирному раствору амида кислоты II (R'=H), приготовленному, как описано выше, из 0,023 моля кислоты, прибавлялось 12,5 мл диэтиламина и смесь оставлялась на ночь. На следующий день большая часть эфира удалялась в вакууме водоструйного насоса, к оставшейся густой смеси прибавлялось еще 5 мл диэтиламина и смесь кипятилась с обратным холодильником 1 час. Амиды очищались пропусканием их эфирных растворов через колонку с окисью алюминия.



R	R'	Выход, %	Т. пл., °C	Молекулярная формула	Н
<i>изо</i> -C ₃ H ₇	CH ₃	71,0	маслообразно	C ₁₅ H ₂₃ N ₂	78,
"	C ₂ H ₅	79,3	маслообразно	C ₁₇ H ₂₅ N ₂	79,
"	R' ₂ =C ₅ H ₁₀	78,9	маслообразно	C ₁₈ H ₂₆ N ₂	80,
"	R' ₂ =C ₄ H ₈ O	78,5	105—106	C ₁₇ H ₂₄ N ₂ O	74,
<i>н</i> -C ₄ H ₉	CH ₃	85,7	маслообразно	C ₁₆ H ₂₄ N ₂	78,
"	C ₂ H ₅	86,3	маслообразно	C ₁₈ H ₂₆ N ₂	79,
"	R' ₂ =C ₅ H ₁₀	75,7	маслообразно	C ₁₈ H ₂₆ N ₂	79,
"	R' ₂ =C ₄ H ₈ O	81,0	108—109	C ₁₈ H ₂₆ N ₂ O	75,
<i>изо</i> -C ₄ H ₉	CH ₃	90,3	маслообразно	C ₁₉ H ₂₄ N ₂	78,
"	C ₂ H ₅	84,2	маслообразно	C ₁₈ H ₂₄ N ₂	79,
"	R' ₂ =C ₅ H ₁₀	73,6	73—75	C ₁₉ H ₂₆ N ₂	79,
"	R' ₂ =C ₄ H ₈ O	86,6	118—119	C ₁₈ H ₂₆ N ₂ O	75,

Таблица 2



Найдено, %			Вычислено, %			Гидрохлорид		
						т. пл., °C	Cl, %	
	H	N	C	H	N		най- дено	вычис- лено
13	9,64	12,27	78,26	9,56	12,17	гигроскопичен		
31	10,38	11,15	79,06	10,07	10,85	гигроскопичен	12,42	12,05
38	10,10	9,98	80,00	9,62	10,37	210—212	11,90	11,58
61	8,48	10,42	75,00	8,82	10,29	175—176	11,55	11,50
33	10,05	11,73	78,68	9,83	11,47	гигроскопичен	12,44	12,65
80	10,59	10,05	79,41	10,29	10,29	гигроскопичен	11,42	11,50
92	10,19	9,76	80,28	9,85	9,85	204—206	10,91	11,07
18	8,72	9,46	75,52	9,09	9,72	117—119	11,08	11,00
66	9,66	11,30	78,68	9,83	11,47	124—126	12,84	12,65
41	10,01	10,42	79,41	10,29	10,29	гигроскопичен	11,43	11,50
69	9,50	9,50	80,28	9,85	9,85	206—208	10,89	11,07
13	8,80	9,96	75,52	9,09	9,72	185—187	10,98	11,00

Так же получались пиперидиды (IV, $R'_2 = C_6H_{10}$) и морфолиды (IV, $R'_2 = C_4H_8O$) кислот II ($R' = H$) (табл. 1).

2-Метил-3-алкил-5-аминометилиндолы (I). К раствору 1,2 г ($\sim 0,03$ моля) аллимогидрида лития в 150 мл эфира при перемешивании небольшими порциями прибавлялось 0,01 моля амида IV, после чего смесь кипятилась с обратным холодильником 18 час. Охлажденная и перемешиваемая смесь разлагалась водой, отфильтровывалась, фильтр промывался эфиром, эфирный раствор обрабатывался разбавленной соляной кислотой и промывался водой, присоединявшейся к кислому раствору. Амин, выделившийся после подщелочения раствора едким натром, растворялся в эфире, эфирный раствор высушивался над едким кали. Сконцентрированные эфирные растворы очищались пропусканием через колонку с окисью алюминия. После удаления эфира амины I получались в виде густых масел или кристаллов (табл. 2).

Гидрохлориды осаждались из эфирных растворов.

ԻՆՏՈՒԼԻ ԱՄԱՆՑՅԱԼՆԵՐ

XLVII. 2-ՄԵԹԻԼ-3-ԱԿԻԼ-5-ԱՄԻՆԱՄԵԹԻԼԻՆՈԼՆԵՐ

Ժ. Գ. ՀԱՎՈՐՅԱՆ և Գ. Տ. ԲԱԴԵՎՈՍՅԱՆ

Ներկա աշխատանքը նվիրված է 2-մեթիլ-3-ալկիլ-5-ամինամեթիլինդոլների նոր ածանցյալների սինթեզի նկարագրմանը, որը իրականացվել է պ-կարբոքսիֆենիլ հիդրազինը փոխազդելով տարբեր ալկիլ կետոնների հետ:

INDOLE DERIVATIVES

XLVII. 3-METHYL-3-ALKYL-5-AMINOMETHYL INDOLES

Zh. G. HAKOPIAN and G. T. TATEVOSSIAN

2-Methyl-3-alkyl-5-aminomethylindoles have been synthesised for the purpose of studying their biological properties.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. А. Г. Терзян, Ж. Г. Акоюн, Г. Т. Татевосян, Изв. АН Арм. ССР, ХН, 14, 71 (1961).
2. А. Г. Терзян, Ж. Г. Акоюн, Г. Т. Татевосян, Арм. хим. ж., 24, 457 (1971).
3. З. В. Есаян, А. Г. Терзян, Г. Т. Татевосян, Арм. хим. ж., 22, 830 (1969).