

ПРОИЗВОДНЫЕ ИНДОЛА

II. ДИАЛКИЛАМИНОЭТИЛОВЫЕ ЭФИРЫ ИЗОМЕРНЫХ ДИГИДРО-11Н-БЕНЗ(а)КАРБАЗОЛКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

Д. А. АВАНЕСОВА, С. Т. АСТВАЦАТРЯН, Т. С. САРКИСЯН,
 Д. Х. ГАРИБЯН и Г. Т. ТАТЕВОСЯН

Институт тонкой органической химии им. А. Л. Миджояна
 АН Арм. ССР, Ереван

Поступило 3 XII 1974

Описан синтез диалкиламиноэтиловых эфиров изомерных 5,6-дигидро-11Н-бенз(а)-карбазолкарбоновых кислот и их 2,3-диметоксипроизводных, полученных с целью исследования биологических свойств.

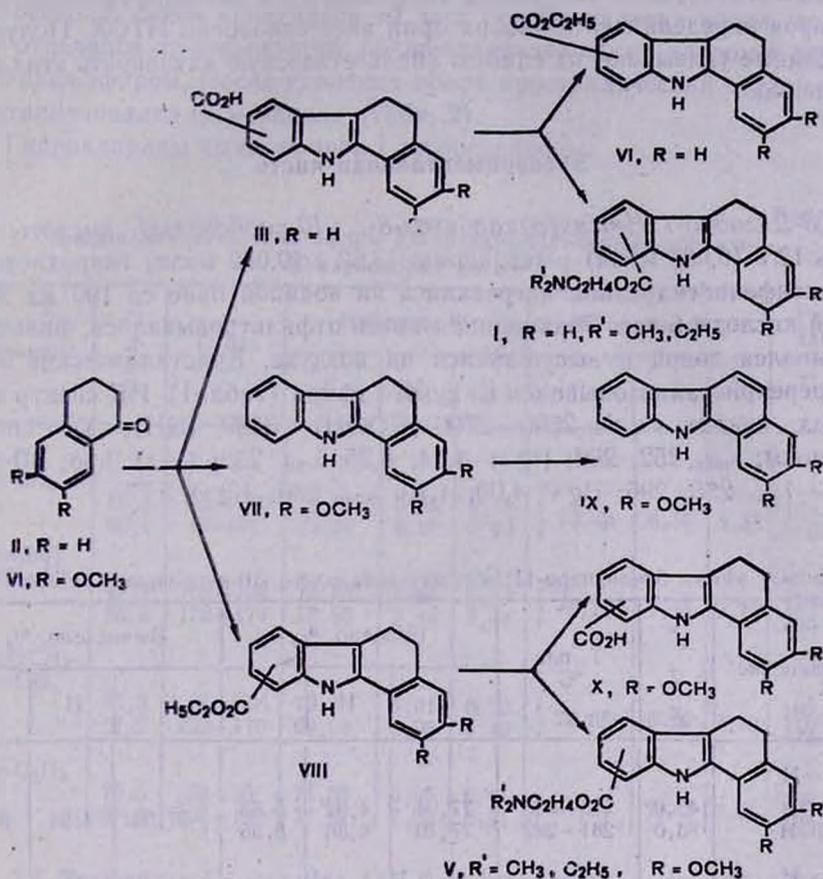
Табл. 2, библиографические ссылки 7.

В предыдущих сообщениях [1—3] были описаны диалкиламиноэтиловые эфиры изомерных 5,6-дигидро-7Н-бенз(с) карбазолкарбоновых кислот и их 1,4-диметоксипроизводные, а также диалкиламиноэтиловые эфиры 5,6-дигидро-бенз(а)карбазоленин- и 8-карбоксо-5,6-дигидро-бенз(а)-карбазоленин-6а-пропионовых кислот. В продолжение этих исследований синтезированы описываемые ниже диалкиламиноэтиловые эфиры 5,6-дигидро-11Н-бенз(а)карбазол-8- и 10-карбоновых кислот и их 2,3-диметоксипроизводные.

Один из исходных кетонов—1-кето-1,2,3,4-тетрагидронафталин или α -тетралон (II), был получен по прописи Робертса циклизацией γ -фенилмасляной кислоты в присутствии полифосфорной кислоты [4]. Фишерская конденсация этого кетона с гидрохлоридами *o*- и *p*-карбоксофенилгидразинов проводилась нагреванием компонентов с 20% серной кислотой. Из 5,6-дигидро-11Н-бенз(а)карбазол-8- и -10-карбоновых кислот III кипячением их спиртовых растворов с каталитическими количествами конц. серной кислоты были получены соответствующие этиловые эфиры IV, а конечные диалкиламиноэтиловые эфиры I получены через хлорангидриды соответствующих кислот в бензольном растворе без выделения последних.

Другой исходный кетон—1-кето-6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидронафталин или 6,7-диметокси- α -тетралон VI, получен по прописи Гаворта [5] циклизацией γ -(3,4-диметокси)фенилмасляной кислоты в присутствии 95% серной кислоты. Дегидрированием VII ($R=OCH_3$) хлоранилом получен ароматический 2,3-диметокси-11Н-бенз(а)карбазол IX. Щелочным гидролизом изомерных эфиров VIII ($R=OCH_3$) получены со-

ответствующие кислоты X, а переэтерификацией их в присутствии каталитических количеств натрия с диалкиламиноспиртами (диметил- и диэтиламиноспирты) — аминоэфир V.



Строение продуктов фишеровской конденсации (III и VIII), вытекающее из способа их получения, подтверждается подобием их УФ спектров поглощения спектрам 2-фенил-3-метилиндола [6], содержащего тот же хромофор, а также ИК спектрами, где поглощение индольного азота NH дает пик в области 3340 см^{-1} .

Как уже указывалось, бензкарбазолы ангулярного строения канцерогенны [3]. Для сравнения канцерогенной активности синтезированы этиловый эфир 2,3-диметокси-5,6-дигидро-11Н-бенз(а)карбазол-8-карбоновой кислоты и его дегидрированный аналог кипячением в ксилольном растворе с хлоранилом.

Фармакологическое исследование соединения VIII и его дегидрированного аналога проводилось в лаборатории экспериментальной химиотерапии рака Армянского НИИ рентгенологии и онкологии МЗ Арм. ССР Гарбиян Д. Х.

Исследования выявили слабую канцерогенную активность у этилового эфира 2,3-диметокси-11Н-бенз(а)карбазол-8-карбоновой кислоты. Гидрированный аналог канцерогенной активностью не обладает.

Анальгетическая активность гидрохлоридов синтезированных аминоэфиров определялась в лаборатории анестезиологии ИТОХ. Полученные данные указывают на слабую аналгетическую активность этих соединений.

Экспериментальная часть

5,6-Дигидро-11Н-бенз(а)карбазол-8-, -10-карбоновые кислоты III. Смесь 12 г (0,082 моля) α -тетралона, 13,52 г (0,082 моля) гидрохлорида карбоксифенилгидразина нагревалась на водяной бане со 100 мл 20% серной кислоты 6 час. Реакционная смесь отфильтровывалась, фильтрат промывался водой и высушивался на воздухе. Кристаллический продукт перекристаллизовывался из сухого эфира (табл. 1). ИК спектр изомерных кислот, см^{-1} : 2500—2700 (COOH), 3440 (NH). УФ спектр 8-кислоты: λ_{max} 252, 280; (lg ϵ) 4,14; 4,25; λ_{min} 258; (lg ϵ) 3,98; 10-кислоты — λ_{max} 255, 296; (lg ϵ) 4,09; 4,10; λ_{min} 260; (lg ϵ) 3,77.

Таблица 1

Этиловые эфиры 5,6-дигидро-11Н-бенз(а)карбазол-8-, -10-карбоновых кислот IV

Соединение	Выход, %	Т. пл., °С	Найдено, %			Вычислено, %		
			С	Н	N	С	Н	N
III, R=H								
8-COOH	45,0	285—286	77,94	4,92	5,35	} 77,56	4,94	5,32
10-COOH	83,0	281—282	77,10	4,86	5,55			
IV, R=H								
8-CO ₂ C ₂ H ₅	81,6	92—94	78,74	5,50	4,45	} 78,35	5,84	4,81
10-CO ₂ C ₂ H ₅	94,3	110—111	78,85	6,21	4,64			
VIII, R=OCH ₃								
8-CO ₂ C ₂ H ₅	50,3	218—219	69,79	5,57	5,00	} 70,20	5,26	4,33
10-CO ₂ C ₂ H ₅	59,6	205—206	70,79	5,53	3,99			
X, 8-COOH	55,2	88—91	71,30	5,32	3,50	} 71,79	5,98	3,95
10-COOH	90,1	173—174	72,04	5,30	3,59			

Этиловые эфиры 5,6-дигидро-11Н-бенз(а)карбазол-8-, -10-карбоновых кислот IV получены из соответствующих кислот и безводного спирта в присутствии каталитических количеств конц. серной кислоты по [2]. Данные о выходах и константах приведены в табл. 1.

Диалкиламиноэтиловые эфиры 5,6-дигидро-11Н-бенз(а)карбазол-8-, -10-карбоновых кислот I. Смесь 6,52 г (0,025 моля) кислоты III, 3,09 г (0,026 моля) хлористого тионила и 100 мл абс. бензола кипятилась на

водяной бане 6 час. Бензол отгонялся, к реакционной смеси дважды прибавлялись новые порции бензола (по 100 мл) и вновь отгонялись. К сырому хлорангидриду прибавлялось 0,025 моля аминок спирта в 150 мл абс. бензола, смесь кипятилась 10 час., разбавлялась водой, водный слой отделялся от бензольного, подщелачивался едким натром и экстрагировался эфиром. После удаления эфира кристаллический осадок перекристаллизовался из метанола (табл. 2).

Гидрохлориды аминоэфиров I гигроскопичны.

Таблица 2

Диалкиламиноэтиловые эфиры 5,6-дигидро-11Н-бенз(а)карбазол-8-,
-10-карбоновых кислот I

Соединение	Выход, %	Т. пл., °С	Найдено, %			Вычислено, %			Гидрохлорид Т. пл., °С
			С	Н	N	С	Н	N	
I, R=H R'=CH ₃									
8-	47,0	118—120	75,68	5,95	8,48	} 75,45	6,58	8,38	143—145 216—218
10-	46,1	87—88	76,07	6,37	8,40				
R'=C ₂ H ₅									
8-	42,1	108—109	75,83	7,46	7,29	} 76,24	7,18	7,73	118—120 203—205
10-	56,6	172—174	75,80	7,44	7,34				
V, R=OCH ₃ R'=CH ₃									
8-	65,3	97—99	70,00	6,01	6,32	} 70,05	6,59	7,10	102—103 117—118
10-	57,2	109—110	69,98	6,95	6,49				
R'=C ₂ H ₅									
8-	70,5	94—96	71,08	6,95	6,41	} 71,09	7,10	6,63	128—129 125—127
10-	67,0	107—108	71,27	7,31	6,31				

2,3-Диметокси-5,6-дигидро-11Н-бенз(а)карбазол VII (R=OCH₃).

Смесь 2,06 г (0,01 моля) кетона VI, 16,08 г (0,01 моля) свежеперегнанного фенилгидразина, 100 мл безводного спирта и 1 мл конц. серной кислоты кипятилась с обратным холодильником 10—12 час. После удаления примерно 1/3 спирта остаток сливался в воду, образовавшийся кристаллический осадок растворялся в эфире, эфирный раствор промывался водой и высушивался над серноокислым натрием. После удаления эфира кристаллический осадок перекристаллизован из эфира. Получено 2,64 г (94,2%) вещества с т. пл. 160—162°. Найдено %: С 77,41; Н 6,09; N 5,02. C₁₈H₁₇NO₂. Вычислено %: С 77,80; Н 6,53; N 5,59. R_f⁰=0,40.

2,3-Диметокси-11Н-бенз(а)карбазол IX. Смесь 1,2 г (0,004 моля) VII (R=OCH₃), 1,7 г (0,006 моля) хлоранила и 25 мл абс. ксилола кипятилась 4 часа. По охлаждении смесь отфильтровывалась, ксилольный раствор обрабатывался 10% раствором едкого натра, промывался водой и высушивался над серноокислым натрием. После отгонки ксилола кристаллический осадок перекристаллизовывался из бензола. Получе-

но 0,95 г (78,9%) IX с т. пл. 206—208°. Найдено %: С 78,40; Н 5,33; N 4,95. $C_{15}H_{15}NO_2$. Вычислено %: С 77,97; Н 5,41; N 5,05. $R_f^0 = 0,46$.

Этиловые эфиры 2,3-диметокси-5,6-дигидро-11Н-бенз(а) карбазол-8-, -10-карбоновых кислот VIII (ROCH₃). Смесь 20,6 г (0,1 моля) кетона VI, 15,2 г (0,1 моля) гидрохлорида карбоксифенилгидразина, 100 мл безводного спирта и 1 мл конц. серной кислоты кипятилась на водяной бане 12 час. Дальнейшая обработка и выделение продукта проводились аналогично соединению VII, вещества перекристаллизовывались из эфира (табл. 1).

ИК спектр изомерных эфиров, cm^{-1} : 1680 (C=O), 3360 (NH). УФ спектр 8-эфира: λ_{max} 250, 350; (lg ϵ) 4,0, 4,30; λ_{min} 260; (lg ϵ) 3,9; 10-эфира: λ_{max} 258, 300; (lg ϵ) 4,25, 4,50; λ_{min} 240; (lg ϵ) 3,7.

2,3-Диметокси-5,6-дигидро-11Н-бенз(а)карбазол-8-, -10-карбоновые кислоты X. Смесь 3,51 г (0,01 моля) эфира VIII, 1,68 г (0,03 моля) едкого кали, 100 мл спирта кипятилась 6 час. Дальнейшая обработка и выделение продукта проводились по [1]. Температуры плавления, данные элементного анализа приведены в табл. 1.

Диалкиламиноэтиловые эфиры 2,3-диметокси-5,6-дигидро-11Н-бенз(а)карбазол-8-, -10-карбоновых кислот V получены переэтерификацией этиловых эфиров VIII (R=OCH₃) в присутствии каталитических количеств натрия по [7] (табл. 2). Гидрохлориды осаждены из эфирных растворов.

Этиловый эфир 2,3-диметокси-11Н-бенз(а)карбазол-8-карбоновой кислоты. Смесь 1,2 г (0,004 моля) VIII (R=OCH₃), 1,7 г (0,006 моля) хлоранила и 25 мл сухого ксилола кипятилась 4 часа. Дальнейшая обработка реакционной смеси и выделение продукта проводились аналогично соединению IX. Получено 0,5 г (42%) сероватых кристаллов с т. пл. 123—124°. Найдено %: С 71,00; Н 4,55; N 4,61. $C_{19}H_{15}NO_4$. Вычислено %: С 71,03; Н 4,67; N 4,36.

ԻՆՏՈՒԻ ԱՄԱՆՅՅԱԼՆԵՐ

Լ. ԻԶՈՍԵՐ ԴԻԶԻԴՐՈ-11Ն-ԲԵՆԶ(Ա)ԿԱՐԲԱԶՈՒԿԱՐԲՈՆԱԲԹՈՒՆԵՐԻ
ԴԱԿԵԼԱՄԻՆԱԷԹԻԼՏԹԵՐԻՆԵՐ

Դ. Ա. ԱՎԱՆԵՍՈՎԱ, Ս. Տ. ԱՍՏՎԱՏԱՏՐՅԱՆ, Տ. Ս. ՍԱՐԿՍՅԱՆ և Գ. Տ. ԹԱԴԵՎՈՍՅԱՆ

Նկարագրված է 5,6-դիհիդրո-11Н-բենզ(а)կարբազոլ-8- և -10-կարբոնաթթուների դիակիլամինաէթիլէսթերների և նրանց 2,3-դիմեթօքսի ածանցյալների սինթեզը: Նշված նյութերը ստացվել են նրանց կենսաբանական հատկութիւնների ուսումնասիրման նպատակով:

* Хроматография на эакреплениом слое Al_2O_3 второй степени активности, система хлороформ—ацетон (10:1).

INDOLE DERIVATIVES

LI. DIALKYLAMINOETHYL ESTERS OF ISOMERIC DIHYDRO-11H-BENZ(a)CARBAZOLE-CARBOXYLIC ACIDS

D. A. AVANESOVA, S. T. ASTVATSATRIAN, T. S. SARKISSIAN
and G. T. TATEVOSSIAN

With the purpose of studying the biological properties the synthesis of dialkylaminoethyl esters of isomeric 5,6-dihydro-11H-benz(a)carbazole-carboxylic acids and of their 2,3-dimethoxy derivatives has been performed.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Д. А. Аванесова, Г. Т. Татевосян, Арм. хим. ж., 25, 280 (1970).
2. Д. А. Аванесова, А. Г. Мусаелян, Г. Т. Татевосян, Арм. хим. ж., 25, 531 (1972).
3. Д. А. Аванесова, Г. Т. Татевосян, Арм. хим. ж., 27, 143 (1974).
4. F. Krollpalffer, W. Schäfer, Ber., 56B, 620 (1923).
5. R. D. Haworth, C. R. Mauin, J. Chem. Soc., 1932, 1485.
6. R. Hultgen, J. Ugl, Ann., 610, 57 (1957).
7. Л. А. Аксанова, Н. Ф. Кучерова, В. А. Загоревский, ЖОХ, 33, 220 (1963).