

ПРОИЗВОДНЫЕ АМИНОКЕТОНОВ

2-ЗАМЕЩЕННЫЕ 5-ОКСО-7-АМИНОЭНАНТОВЫЕ КИСЛОТЫ И НЕКОТОРЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ИНДОЛА НА ИХ ОСНОВЕ

Ж. Г. АКОПЯН и Г. Т. ТАТЕВОСЯН

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

Поступило 17 V 1976

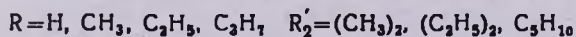
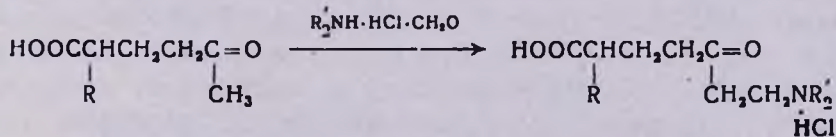
Осуществлен синтез 2-замещенных 5-оксо-7-аминоэнантовых кислот аминометилированием 2-замещенных 4-ацетилмасляных кислот. Циклизацией по Фишеру фенилгидразонов аминокетокислот получены α -замещенные β -[2-(2-аминоэтил)индол-3]пропионовые кислоты.

Табл. 1, библиограф. 5.

По литературным данным, в ряду многочисленных производных β - и γ -аминокетонатов имеются соединения с анальгетическими и нейролептическими свойствами [1].

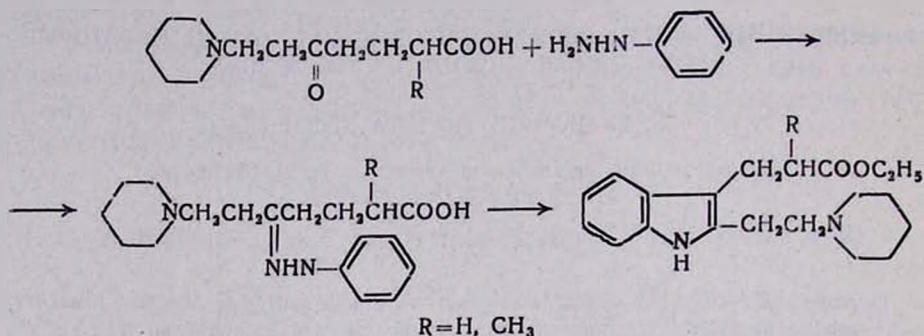
Аминокетоны же с карбоксигруппой мало изучены. Между тем они представляют определенный интерес как вещества, применяемые в синтезах стероидов [2], и как алкилирующие агенты [3].

С целью получения новых производных аминокетокислот для изучения их биологических свойств и применения в дальнейших синтезах в качестве исходных веществ нами были использованы 2-замещенные 4-ацетилмасляные кислоты [4]. Аминометилирование их по Манниху проводилось взаимодействием с параформом и гидрохлоридами алифатических или гетероциклических аминов по методу [2]. В результате с 48—57% выходами получены основания, идентифицированные в виде гидрохлоридов.



В ПМР спектре соединения с $\text{R}=\text{H}$ (табл. 1) отсутствуют сигналы метильной группы, что указывает на протекание реакции за счет метильной группы. Данные ТСХ подтверждают образование индивидуальных продуктов.

Ранее из 2-замещенных 4-ацетилмасляных кислот через соответствующие фенилгидразоны были получены производные индола [3]. Применение полученных аминокетокислот в аналогичном синтезе привело к соединениям, в которых в отличие от соединений, описанных в [5], α -водород заменен аминотильным остатком. Подобные соединения, как производные изотриптамина, могут представить биологический интерес.



Соединение с $R = H$ омылено спиртовой щелочью до соответствующей кислоты, идентифицированной в виде гидрохлорида. Фармакологическое изучение показало, что полученные аминокетокислоты лишены анальгетических свойств.

Установлено, что эфиры с $R = H$ и CH_3 оказывают умеренное, но кратковременное симпато- и адренолитическое действие, а кислота $R = R' = H$ оказалась слабым симпатомиметиком и не изменяла эффекта адреналина.

Экспериментальная часть

ТСХ проводили на закрепленном слое силикагель КСК-гипс с подвижной фазой бутанол, насыщенный аммиком, проявитель—бромкрезол пурпуровый.

2-Алкил-5-оксо-7-N-пиперидиноэнантовые кислоты. Смесь 10 г (0,07 моля) γ -ацетилмасляной кислоты и 9,1 г (0,7 моля) гидрохлорида пиперидина нагревают 5 мин. при 115—20°, затем добавляют 2,1 г (0,07 моля) порошкообразного параформальдегида и продолжают нагревание еще 20 мин. при той же температуре. Водоструйным насосом удаляют воду, остаток растворяют в абс. спирте и осаждают абс. ацетоном. Гидрохлорид отфильтровывают и высушивают в эксикаторе. Аналогично получены диметил- и диэтиламинопроизводные (табл.). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1720 ($C=O$) 2870—3000 (OH).

Гидрохлорид этилового эфира α -алкил- β -[2-(2'-N-пиперидино-этил)индолил-3]пропионовой кислоты. Смесь 4 г (0,01 моля) гидрохлорида 5-оксо-7-пиперидиноэнантовой кислоты, 2 г (0,018 моля) фенилгидразина, 15 мл абс. спирта и 1,2 мл юнц. серной кислоты кипятят 12 час. Затем отгоняют спирт. Остаток сливают в воду и подщелачи-

вают едким натром. Экстрагируют эфиром, экстракт подкисляют 10% раствором соляной кислоты. Воднокислый слой подщелачивают едким кали, экстрагируют эфиром и после высушивания над сульфатом натрия осаждают гидрохлорид. $R=H$, выход 4,5 г (81,3%), т. пл. 168—169°. Найдено %: C 65,91; H 8,15; N 7,73; Cl 10,01. $C_{21}H_{29}O_2N_2Cl$. Вычислено %: C 65,84; H 7,95; N 7,68; Cl 9,73. $R=CH_3$, выход 1,7 г (42,5%), т. пл. 187—188°. Найдено %: C 66,32; H 8,48; N 7,51; Cl 10,13. $C_{21}H_{31}O_2N_2Cl$. Вычислено %: C 66,57; H 8,19; N 7,39; Cl 9,37. УФ спектр: $\lambda_{\max}$ 228 ($\lg \epsilon$ 4,33); 282 ($\lg \epsilon$ 3,92). $\lambda_{\min}$ 248 ($\lg \epsilon$ 3,5).

Таблица

Гидрохлориды 2-алкил-5-оксо-7-аминоэнантовых кислот

R'_2	R	Выход, %	Найдено, %			Вычислено, %			Т. пл. гидрохлорида, °C
			C	H	N	C	H	N	
CH_3	H	51,0	48,00	8,30	6,02	48,32	8,05	6,26	171—172
"	CH_3	46,3	50,33	8,21	5,92	50,52	8,41	5,89	124—125
"	C_2H_5	46,5	52,69	8,72	5,74	52,48	8,74	5,56	139—140
"	C_3H_7	56,5	54,11	9,10	5,48	54,23	9,03	5,27	118
C_3H_5	H	49,3	52,80	8,85	5,28	52,48	8,74	5,56	95—96
"	CH_3	46,7	54,01	9,00	5,23	54,23	9,03	5,27	158—159
"	C_2H_5	42,9	55,70	9,20	5,11	55,80	9,30	5,00	84—85
"	C_3H_7	47,7	57,30	9,23	5,01	57,24	9,54	4,77	160—161
C_3H_{10}	H	56,7	54,36	8,77	5,70	54,64	8,34	5,31	158—159
"	CH_3	36	56,06	8,52	5,43	56,21	8,64	5,04	164—166

Гидрохлорид β -[2-(2'-N пиперидиноэтил)индолил-3]пропионовой кислоты. Смесь 1 г (0,03 моля) гидрохлорида эфира и 0,5 г (0,09 моля) едкого кали в 5 мл метанола кипятят 6 час. Прибавляют 5 мл воды, метанол отгоняют. Обрабатывают животным углем, подкисляют соляной кислотой, упаривают на водяной бане. Выделившиеся кристаллы растворяют в абс. спирте и гидрохлорид осаждают эфиром. Выход 0,4 г (43,8%), т. пл. 218—220°. Найдено %: C 64,39; H 7,21; N 8,40; Cl 10,72. $C_{18}H_{25}ClN_2O_2$. Вычислено %: C 64,19; H 7,42; N 8,32; Cl 10,54. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1720 (C=O), 2870—3000 (OH), 3400 (NH).

2-ՏԵՂԱԿԱԼՎԱՄ 5-ՕՔՍԻ-7-ԱՄԻՆԱԷՆԱՆՏԱԹՔՈՒՆԵՐ
ԵՎ ՆՐԱՆՑԻՑ ՍՏԱՑՎԱՄ ԻՆԴՈՒԻ ՄԻ ՔԱՆԻ ԱՄՆԱՑՑԱԼՆԵՐ

Ժ. Գ. ՀԱԿՈՐՅԱՆ և Գ. Տ. ՔԱԴԵՎՈՅԱՆ

2-Ալկիլ-4-ացետիլկարագաթթուներից Մանիլի ռեակցիայով ստացվել են համապատասխան ամինաթթուներ:

Վերջինների ֆենիլհիդրազոնները Ֆիշերի ռեակցիայով ցիկլման են ենթարկվել առաջացնելով իզոտրիպտամինի ածանցյալներ: Ստացված ամինակետոթթուների և ինդոլի ածանցյալների կենսաբանական ստուգումները ցույց են տվել, որ ամինակետոթթուները զուրկ են ցավազրկող հատկությունից, իսկ ինդոլի ածանցյալները ցուցաբերում են թույլ արտահայտված սիմպաթո- և ադրենոլիտիկ հատկություններ:

2-SUBSTITUTED-5-OXO-7-AMINOENANTHIC ACIDS AND SOME INDOLE DERIVATIVES OBTAINED THEREFROM

Zh. G. HAKOPIAN and G. T. TATEVOSSIAN

From 2-alkyl-4-acetylbutyric acids the corresponding amino acids have been obtained by the Mannich reaction.

The phenylhydrazones of these amino acids were cyclized by the Fischer reaction to give isotryptamine derivatives.

Biological investigation have shown that the amino keto acids are devoid of analgesic properties, while the indole derivatives display weak sympatholytic and adrenolytic properties.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. M. Bockmühl, G. Ehrart, Lieb. Ann., 561, 52 (1948); B. Hermans, P. Doele, C. Westeringh, C. Eyeken, J. Boey, J. Med. Chm., 8, 851 (1965); H. Schönenberger, T. Bustug, D. Adam, Arzneimittel Forschung, 7, 1082 (1969); W. Wilson, J. Chem. Soc., 1952, 6; S. Cheng, C. Plantodost, L. L. Iroin, J. Med. Chem., 9, 945 (1966).
2. N. Chaudhuri, P. Chandre Mukherji, J. Indian Chem. Soc., 29, 336 (1952); [C. A., 47, 1953 (VIII) 9970b].
3. R. M. Dogson, P. Sollman, J. Am. Chem. Soc., 73, 4197 (1951).
4. А. Л. Мнджоян, Г. Т. Татевосян, С. П. Экмеджян, Изв. АН Арм. ССР, СССР, ХН, 10, 291 (1957); А. Л. Мнджоян, Г. Т. Татевосян, А. Г. Терзян, С. П. Экмеджян, Изв. АН Арм. ССР, ХН, 11, 127 (1958).
5. Т. Г. Акопян, А. Г. Терзян, Г. Т. Татевосян, Изв. АН Арм. ССР, ХН, 21, 787 (1968).