

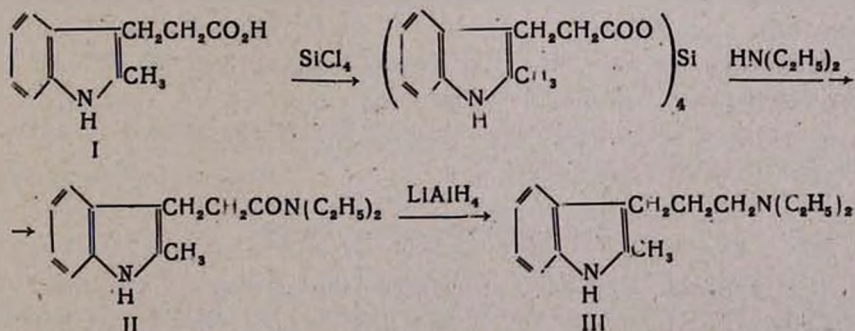
А. Л. Минджоян, А. Г. Терзян, Ж. Г. Акопян и Г. Т. Татевосян

Исследования в области производных индола

Сообщение IV. Диалкил- β -алкил- γ -(2-метилиндолил-3)]пропиламины

Настоящая работа является продолжением исследований по синтезу аминосоединений, родственных по строению триптамину и его аналогам, получаемых с целью изучения их биологических свойств (I). В этом сообщении описываются третичные амины общей формулы (VII), являющиеся аналогами буфотенина и других третичных биогенных аминов индольного ряда.

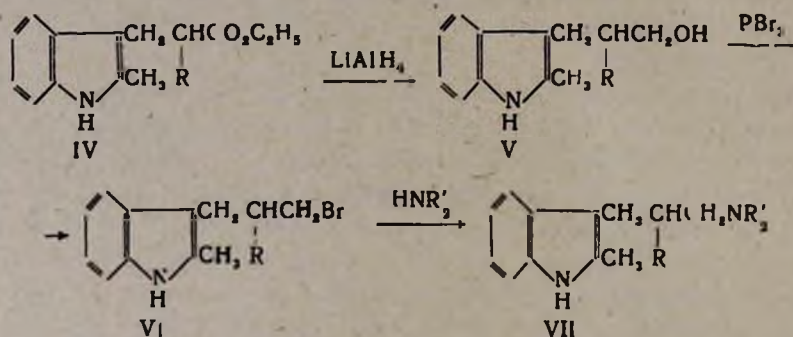
Синтез аминов (VII) предполагалось осуществить восстановлением замещенных амидов соответствующих индо или пропионовых кислот, в свою очередь получаемых по способу Юрьева и Беляковой [2] — взаимодействием кислот с четыреххлористым кремнием и последующим аминлизом тетраэтоксисиланов вторичными аминами. То обстоятельство, что способ Юрьева и Беляковой был успешно использован одним из нас совместно с Диванян в синтезе диэтиламида фуран-2-карбоновой кислоты [3], давало основание ожидать, что этим методом могут быть получены и замещенные амиды ацидофобных кислот индольного ряда. И действительно, по имеющимся у нас пока не опубликованным данным, амиды незамещенной β -(индолил-3)-пропионовой кислоты получаются по этому способу с выходами, приближающимися к 90%. Однако диэтиламид (II) описанной ранее [4] β -(2-метилиндолил-3) пропионовой кислоты (I) образовался с выходом всего только в 37,8%; восстановление амида (II) алюмогидридом лития дало высокий выход соответствующего третичного амина (III):



Попытки использования этого синтетического пути для получения аминов (VII $\text{R}=\text{CH}_3$; C_4H_9), замещенных в β -положении пропиламинной цепи, не имели успеха, так как в этом случае выходы диалкиламидов оказались еще более низкими. По-видимому, заместители, находящиеся

в индольном ядре и, особенно, в боковой цепи, в α -положении к карбоксильной группе, пространственно препятствуют взаимодействию кислоты с четыреххлористым кремнием, и это обстоятельство ограничивает возможности применения способа Юрьева и Беляковой, разработанного ими на примере получения диэтиламидов жирных кислот, незамещенных в α -положении. Высокий выход диэтиламида фуранкарбоновой кислоты [3] следует, по-видимому, объяснить тем, что в этом случае заместители, находящиеся при α -углеродном атоме, входят в состав фуранового кольца, вследствие чего они пространственно оттянуты от карбоксильной группы.

Для получения аминов (VII) был применен синтетический путь, использованный Хошино и Шимодияра [5], а также и другими авторами [6] в синтезе замещенных индолилэтиламинов:



Описанные ранее [7] этиловые эфиры α -алкил- β -(2-метил-индолил-3)-пропионовых кислот (IV) восстанавливались алюмогидридом лития в спирты (V), образующиеся с выходами порядка 90—95 %. Бромиды (VI), подобно аналогам триптофола (V), представляют собой некристаллизующиеся вязкие масла, которые, в отличие от спиров (V), не могли быть перегнаны в вакууме; поэтому они не выделялись в чистом виде. Амины (VII) получались действием вторичных аминов на сырые продукты взаимодействия спиртов (V) с трехбромистым фосфором. Выходы аминов (VII) колебались в пределах 45—50 %.

Элементарные анализы выполнены в аналитической лаборатории нашего института Тонакян и Мегроян.

Результаты фармакологического изучения описанных соединений будут опубликованы отдельно.

Экспериментальная часть

Диэтиламид β -(2-метилиндолил-3)пропионовой кислоты (II)
Смесь 50,8 г (0,25 моля) кислоты (I) [4], 12,3 г (8,7 мл, 0,07 моля) четыреххлористого кремния и 200 мл сухого бензола при перемешивании нагревалась с обратным холодильником при 50—70° в течение 1 часа, а затем кипятилась еще около 18 часов до почти полного прекращения выделения хлористого водорода. Для полного удаления

хлористого водорода через реакционную смесь в течение 15—20 минут пропускался ток сухого азота, после чего смесь охлаждена в ледяной бане и при продолжающемся перемешивании по каплям прибавлено 20 г диэтиламина. После прибавления амина содержимое колбы нагревалось сначала при 40—60° (1 час), а затем на кипящей водяной бане (18 часов). Охлажденный бензольный раствор промыт разбавленной щелочью, затем водой и высушен над сернокислым натрием. При подкислении промывного щелочного раствора выделилось 26 г исходной кислоты.

После удаления бензола осталось кристаллическое вещество, которое было перекристаллизовано из метилового спирта (кипчение с углем). Получено 24,4 г (37,8% теоретического количества) бесцветных кристаллов с т. пл. 81—83°.

Найдено %: С 74,18; Н 8,43; N 10,97

$C_{16}H_{22}ON_2$. Вычислено %: С 74,41; Н 8,52; N 10,85.

Диэтил-γ-(2-метилиндолил-3)-пропиламин (III). К раствору 4,3 г (0,12 моля) алюмогидрида лития в 200 мл эфира при перемешивании небольшими порциями прибавлено 20 г хорошо измельченного диэтиламида (II). Перемешиваемая смесь кипятилась 10 часов, после чего была охлаждена, разложена постепенным прибавлением 100 мл воды и оставлена на ночь. Смесь отфильтрована, и осадок на фильтре несколько раз промыт эфиром, присоединенным к фильтрату. Эфирный раствор обработан 2 н. соляной кислотой, кислый раствор хлоргидрата продукта восстановления промыт эфиром и подщелочен прибавлением избыточного количества едкого натра. Выделившееся масло извлечено эфиром, и эфирный раствор высушен над едким кали. После удаления эфира осталось 18,2 г (96,3% теоретического количества) светло-желтого кристаллического вещества; после перекристаллизации из метилового спирта бесцветные кристаллы плавилась при 60°.

Найдено %: С 78,87; Н 9,99; N 11,14

$C_{16}H_{24}N_2$. Вычислено %: С 78,68; Н 9,84; N 11,47.

Пикрат оранжевого цвета, осажденный из спирта, имел т. пл. 137—138,5°.

Найдено %: N 14,59

$C_{22}H_{27}O_7N_5$. Вычислено %: N 14,80.

Гигроскопичные хлоргидрат и йодметилат не были получены в кристаллическом виде.

β-Алкил-γ-(2-метилиндолил-3)-пропиловые спирты (V). К раствору 11,5 г (0,3 моля) алюмогидрида лития в 550 мл эфира при перемешивании прибавлялся раствор 0,3 моля этилового эфира α-алкил-β-(2-метилиндолил-3)-пропионовой кислоты (IV) в 100 мл сухого эфира. Смесь при перемешивании кипятилась 4—5 часов, после охлаждения разлагалась прибавлением 100 мл воды и оставлялась на ночь. Содержимое колбы отфильтровывалось, осадок на фильтре несколько раз промывался эфиром и фильтрат промытый водой, высушивался без-

водным сернокислым натрием. Масло, остающееся после удаления эфиров, перегонялось в вакууме.

Спирты (V) получались в виде светло-желтых густых, в холодном состоянии нетекучих и не кристаллизующихся масел. Выходы и свойства полученных гомологов триптамина приведены в таблице 1.

Таблица 1

V, R=	Выход в %	Т. кип. в °С	Найдено в %				Вычислено %			
			С	Н	Н	Н актив- ный	С	Н	Н	Н актив- ный
H	92,5	190—2/4 мм	76,18	7,93	7,47	1,10	75,84	8,12	7,50	1,05
CH ₃	89,6	201—2/5 мм	76,77	8,47	6,99	0,94	76,84	8,37	6,89	0,98
C ₂ H ₅	95,1	228—31/10 мм	77,08	8,79	6,54	0,89	77,42	8,76	6,45	0,92
C ₃ H ₇	95,8	214—6/5 мм	78,07	9,35	5,80	0,85	77,92	9,09	6,06	0,86
C ₄ H ₉	98,9	218/3 мм	78,27	9,37	5,96	0,82	78,36	9,39	5,71	0,82
C ₆ H ₅	92,1	241/3 мм	81,46	7,19	5,50	0,79	81,50	7,17	5,27	0,75
C ₆ H ₅ CH ₃	90,8	266—7/7 мм	81,29	7,69	5,11	0,78	81,72	7,52	5,01	0,72

Диалкил- $[\beta$ -алкил- γ -(2-метилюдолил-3)]-пропиламины (VII). К раствору 0,1 моля спирта (V) в 350 мл сухого эфира при перемешивании по каплям в течение 2—2,5 часов прибавлялся раствор 22 г (0,08 моля) трехбромистого фосфора в 50 мл того же растворителя. Смесь оставлялась на ночь, затем промывалась водой, раствором соды, снова водой и высушивалась над безводным сернокислым магнием. После удаления растворителя в колбе оставался сырой продукт в виде густого темноокрашенного масла.

При получении диметиламино-производных (VII, R' = CH₃) смесь 0,05 моля сырого бромида и раствора 15 г (0,3 моля) диметиламина в 100 мл бензола нагревалась в запаянной трубке в кипящей водяной бане в течение 10 часов. После вскрытия трубки смесь обрабатывалась 2 н. соляной кислотой, солянокислый раствор промывался эфиром и подщелачивался прибавлением избыточного количества едкого натра. Выделившееся масло растворялось в эфире, и раствор высушивался над едким кали. После удаления эфира оставался маслообразный или кристаллический продукт; маслообразные амины перегонялись в вакууме, а кристаллические — перекристаллизовались из метилового спирта.

Свойства аминов (VII, R' = CH₃), их выходы, рассчитанные на исходные спирты (V), а также температуры плавления их пикратов приведены в таблице 2.

При получении диэтиламино-производных (VII, R' = C₂H₅) раствор 0,1 моля сырого бромида и 15 г (0,2 моля) диэтиламина в 25—30 мл бензола нагревался с обратным холодильником сначала при 40—50° (2—2,5 часа), а затем при температуре кипения бензола в течение 8—10 часов. Обработка реакционной смеси и выделение продукта производились также, как и при получении диметиламино-производных.

VII		Выход в %	Т. кип. в °С	Т _л пл. в °С	Найдено в %		
R'	R				С	Н	
CH ₃	H	46,5	174—6/3 мм	76—8	77,96	9,46	13,07
"	CH ₃	47,0	169—72/4 мм		78,14	9,57	12,01
"	C ₂ H ₅	45,8	181—3/4 мм		78,41	9,97	11,77
"	C ₃ H ₇	47,8		107—9	78,89	10,09	10,83
"	C ₄ H ₉	54,8		103—5	79,67	10,21	10,67
"	C ₆ H ₅	50,0		116—8	81,99	8,41	9,45
"	C ₆ H ₅ CH ₃	50,4	218—20/3 мм		83,37	8,77	9,30
C ₂ H ₅	CH ₃	35,1	190—1/5 мм		79,00	9,85	10,67
"	C ₂ H ₅	49,2	193—4/4 мм		79,02	10,21	10,39
"	C ₃ H ₇	57,3	202—4/4 мм		79,48	10,63	9,47
"	C ₄ H ₉	48,4	223—5/5 мм		80,36	10,37	9,22
"	C ₆ H ₅	48,6		86—7	82,76	8,74	8,83
"	C ₆ H ₅ CH ₃	65,0	259—60/4 мм		82,66	9,04	8,49

Таблица 2

Вычислено в %			П и к р а т		
С	Н	N	Т. пл. в °С	найдено % N	вычис- лено % N
77,77	9,26	12,96	160—2	15,71	15,73
78,26	9,57	12,17	159—60	14,62	15,25
78,68	9,84	11,47	167—70	15,06	14,80
79,00	10,08	10,85	137—40	14,58	11,37
79,41	10,29	10,29	114—6	14,16	13,97
82,13	8,22	9,58	165—7	13,26	13,43
83,66	8,49	9,15	148—50	13,59	13,08
79,07	10,08	10,85	135—7	14,57	14,37
79,41	10,29	10,29	146—8	13,91	13,97
79,72	10,49	9,79	152—4	13,61	13,59
80,00	10,67	9,33	103—5	13,32	13,23
82,50	8,75	8,75	140—2	12,68	12,75
82,58	9,04	8,38	179	12,90	12,43

Все амины (VII, $R' = C_6H_5$), кроме соединения с $R = C_6H_5$, являются маслообразными веществами; их свойства и выходы приведены в таблице 2.

Хлоргидраты и йодметилаты в большинстве случаев оказались сильно гигроскопическими веществами и не могли быть выделены в кристаллическом состоянии.

В ы в о д ы

1. Синтезирован ряд диалкил- $[\beta$ -алкил- γ -(2-метилиндолил-3)-пропиламинов, являющихся аналогами биогенных аминов индольного ряда.

2. Найдено, что заместители, находящиеся в α -положении к карбокисильной группе, сильно снижают выходы диалкиламинов индольных жирных кислот, получаемых по способу Юрьева и Беяковой и, тем самым, ограничивают применимость этого метода.

3. В качестве промежуточных веществ получены некоторые гомологи триптофала.

Институт тонкой органической химии
АН АрмССР

Поступило 25 XII 1959

Ա. Լ. Մնջոյան, Ա. Գ. Թերզյան, Ջ. Գ. Ակոբյան և Գ. Տ. Թադևոսյան

ՇԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ ԻՆԴՈԼԻ ԱՄԱՆՑՅԱԼՆԵՐԻ ԲՆԱԳԱՎՍՈՒՄ

Հազորդում IV. Դիալկիլ- $[\beta$ -ալկիլ- γ -(2-մեթիլինդոլիլ-3)]-պրոպիլամիններ

Ա մ փ ո փ ո լ մ

Ներկա հաղորդման մեջ նկարագրվող միացությունները, որոնք հանդիսանում են բուֆոտենինի և ինդոլի շարքի երրորդային ալլ բիոգեն ամինների անալոգները, սինթեզվել են նրանց բիոլոգիական հատկությունների ուսումնասիրության նպատակով:

Մենք փորձեցինք ալլ ամինները սինթեզել Յուրեի և Բելլակովայի եղանակով տեղակալված β -(2-մեթիլինդոլիլ-3)-պրոպիլամինների փոխադրեցությամբ սխիցիումի տեսությամբ և երկրորդային ամինների հետ: Ստացվող տեղակալված ամիններն ալլունհետև աղտոք է վերականգնվելին համապատասխան ամինների: Այս եղանակով ստացվել է դիէթիլ- β -(2-մեթիլինդոլիլ-3)-պրոպիլամինը, ընդ որում միջանկյալ տեղակալված ամինի ելքը կազմում էր միայն 37%: Հետագա փորձերը պարզեցին, որ α -դիրքում մեթիլ և բուտիլ-ադիկալներով տեղակալված β -(2-մեթիլինդոլիլ-3)-պրոպիլամինների ամիններն ստացվում են էլ ավելի ցածր ելքերով: Ալլ պատճառով հոլվածում նկարագրված մյուս բոլոր ամինները սինթեզվել են ալլ ճանապարհով: Տեղակալված β -(2-մեթիլինդոլիլ-3)-պրոպիլամինների էսթերները լիթիումի ալլումահիդրիդով վերականգնվել են համապատասխան ալկոհոլների, վերջիններս ֆոսֆորորիբրոմիդի ազդեցությամբ փոխարկվել են բրոմիդների որոնց փոխադրեցությամբ երկրորդային ամինների հետ, ստացվել են սինթեզի վերջնական պրոդուկտները:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Предыдущее сообщение. Изв. АН АрмССР, ХН 12, 139 (1959).
2. Ю. К. Юрьев, Э. В. Белякова, ЖОХ 28, 3 (1958).
3. А. Л. Мнджоян, Н. М. Диванян, Синтезы гетероциклических соединений 3, АН АрмССР, Ереван, 1958, 37.
4. А. Л. Мнджоян, Г. Т. Татевосян, С. П. Эмекджян, Изв. АН АрмССР, ХН 10, 291 (1957).
5. Т. Hoshino, K. Shimodaira, Lieb. Ann. 520, 19 (1935).
6. И. И. Грандберг, А. Н. Кост, А. П. Терентьев, ЖОХ 27, 3342 (1957).
7. А. Л. Мнджоян, Г. Т. Татевосян, А. Г. Терзян, С. П. Эмекджян, Изв. АН АрмССР, ХН 11, 127 (1958).