

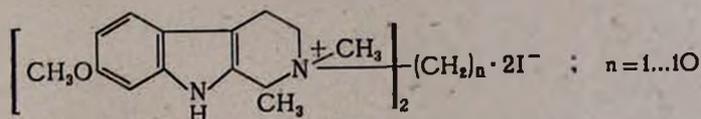
А. Л. Миджоян, А. А. Ароян и С. Г. Агбальян

Синтезы на основе гармина и тетрагидрогармина

Сообщение II. Синтез симметричных α,ω -полиметилен-бис-четвертичных аммониевых солей Р γ -N-тетрагидрогармина

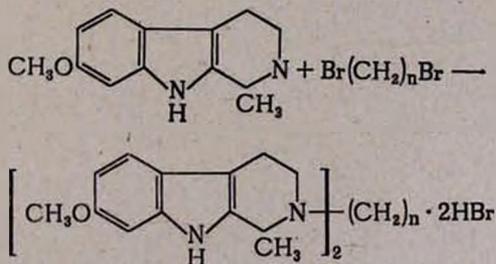
Фармакологические данные о гипотензивной, курареподобной и ганглиоблокирующей активности бис-четвертичных аммониевых солей сравнительно больших гетероциклических оснований, как α - и β -карболины, иохимбин, тетрагидроберберин, гармин [1, 2], побудили нас осуществить синтез симметричных и несимметричных α,ω -полиметилен-бис-четвертичных аммониевых солей Р γ -N-тетрагидрогармина.

В настоящей статье описывается синтез симметричных солей следующей общей формулы:



Выбор тетрагидрогармина в качестве гетероциклического основания обусловлен тем, что тетрагидрогармин, обладая тем же фармакологическим действием, что и гармин, менее токсичен. Основываясь на литературных данных о том, что бис-четвертичные соли β -карболинов, алкилированные по пиридиновому азоту, менее токсичны, сравнительно с их бис-четвертичными солями, алкилированными по индольному азоту [1], мы получили производные тетрагидрогармина, алкилированного по азоту пиперидинового ядра.

Взаимодействием тетрагидрогармина, полученного восстановлением суммы алкалоидов *Peganum Natmala* L. [3] с α,ω -полиметилендибромидами в абсолютном спирте или ацетонитриле, были получены дибромгидраты полиметилен- α,ω -бис- (Р γ -N-тетрагидрогармина):



При проведении реакции в абсолютном спирте дибромиды чаще всего осаждались в виде коричнево-красной смолистой массы, очень трудно поддающейся очистке. Гораздо удобнее проводить реакцию в

ацетонитриле. В последнем случае дибромгидраты образуются в виде розовых или красноватых кристаллов, легко отфильтровываемых от маточных растворов, содержащих непрореагировавший тетрагидрогармин. Дибромгидраты после переосаждения из сухого метанола абсолютным эфиром переведены в соответствующие основания действием гидроокиси аммония.

Основания, высушенные при 100° , обработаны спиртовым раствором хлористого водорода для получения дихлоргидратов и многократно переосаждены из метанола эфиром.

При взаимодействии оснований с избытком йодистого метила в абсолютном метаноле были получены дийодметилаты полиметилена- α,ω -бис-(Ру-N-тетрагидрогармина).

Основные трудности осуществления эксперимента заключались в том, что полученные дибромгидраты и дихлоргидраты не удалось перекристаллизовать, т. к. они хорошо растворимы в диоксане, ацетоне, метаноле, этиловом спирте, совершенно нерастворимы в эфире, но не осаждаются из водно-диоксановых, водно-спиртовых и других смесей.

Экспериментальная часть

Дибромгидраты полиметилена- α,ω -бис-(Ру-N-тетрагидрогармина). В 250 мл круглодонной колбе кипятили смесь 10,8 г (0,05 моля) тетрагидрогармина и 0,02 моля α,ω -полиметилендибромиды (последние были синтезированы гидробромированием диолов, полученных восстановлением диэфиров глутаровой, адипиновой, пимелиновой, корковой, азелаиновой и себаценовой кислот с помощью алюмогидрида лития) в 150 мл ацетонитрила. Через 18—20 часов кипячения отфильтровывали выпавший дибромид красновато-розового цвета в горячем виде (для удаления избытка тетрагидрогармина, растворимого в горячем ацетонитриле). Фильтр промывали 50 мл ацетонитрила. Для полной очистки дибромгидрата от следов тетрагидрогармина его кипятили с сухим ацетоном, затем по охлаждению отфильтровывали выпавший тетрагидрогармин, а ацетон удаляли, нагревая на водяной бане. Для получения чистого дибромгидрата сырой продукт переосаждали 2—3 раза из сухого метанола абсолютным эфиром, медленно прикапывая метанольный раствор дибромгидрата к эфиру, энергично перемешиваемому стеклянной палочкой. Удовлетворительные аналитические данные получены после высушивания продуктов при 100° . Выход, температуры плавления и результаты элементарного анализа указаны в таблице 1.

Дихлоргидраты полиметилена- α,ω -бис-(Ру-N-тетрагидрогармина). Измельченный дибромгидрат помещали в колбу с небольшим количеством воды и прибавляли избыток концентрированного аммиака. На следующий день отфильтровывали основание и высушивали его при 80 — 100° до постоянного веса. Сухое основание переосаждали из сухого метанола эфиром.

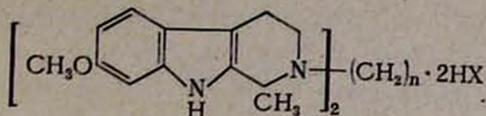


Таблица 1

X=Br				
n	Выход в %	Т. пл. в °C	Анализ в % Br	
			вычислено	найдено
1	75,6	221	26,35	26,01
2	80,3	253—255	25,78	25,16
3	71,5	254	25,19	25,60
4	68,9	280	24,65	24,58
5	71,1	220—221	24,13	23,75
6	85,6	265	23,62	23,82
7	69,7	266—267	23,14	23,06
8	84,8	220	22,86	22,40
9	81,7	260	22,24	22,40
10	90,0	225	21,54	21,42

Таблица 2

X=Cl				
n	Выход в %	Т. пл. в °C	Анализ в % Cl	
			вычислено	найдено
1	65,3	223	13,70	13,91
2	69,7	265—267	13,34	13,01
3	61,1	260	13,00	12,77
4	54,8	254—255	12,68	12,23
5	38,7	250	12,35	11,91
6	64,5	248—250	12,07	11,97
7	50,8	210—215	11,78	11,81
8	54,1	268—270	11,51	11,16
9	50,3	198—200	11,26	10,84
10	70,6	263—265	10,88	11,38

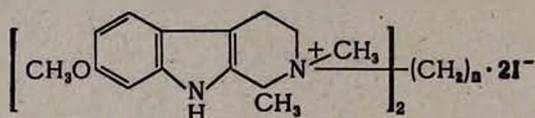
1 г основания растворяли в 3—5 мл сухого метанола и подкисляли спиртовым раствором хлористого водорода до кислой реакции на конго. Полученный раствор приливали к абсолютному эфиру (150—250 мл), энергично перемешивая последний. Хлоргидрат выпадал в виде легких объемистых хлопьев, а иногда и в виде тяжелого масла. После 2—3-кратного переосаждения из метанола эфиром или смеси метанола-хлороформа (2:1) смесью эфира-аcetона (4:1) были получены аналитически чистые дихлоргидраты. Иногда требовалось кипя-

чение в спирте с активированным углем. Дихлоргидраты нерастворимы в эфире, бензоле, хорошо растворимы в спиртах, диоксане, хуже — в воде. Выходы, температуры плавления и результаты элементарного анализа отражены в таблице 2.

Дийодметилаты полиметилена- α,ω -бис-(Ру-N-тетрагидрогармина). В 50 мл сухого метанола растворяли 2 г основания полиметилена- α,ω -бис-(Ру-N-тетрагидрогармина), добавляли 4 мл йодистого метила и кипятили 12—18 часов.

Выпавший дийодметилат размельчали и отфильтровывали от метанола. Для очистки от следов основания хорошо растертый продукт снова кипятили с 25 мл сухого метанола, а после охлаждения отфильтровывали. Полученные дийодметилаты очень плохо растворимы в спиртах, диоксане и диметилформамиде, а также и в воде. Данные элементарного анализа, выходы и температуры плавления синтезированных бис-четвертичных солей сведены в таблицу 3.

Таблица 3



п	Выход в %	Т. пл. в °С	Анализ в % J	
			вычислено	найдено
1	95,1	195	34,93	35,38
2	94,8	255	34,27	34,37
3	92,6	262	33,64	34,13
4	95,0	260	33,03	32,64
5	87,4	232	32,43	32,56
6	86,2	248	31,86	32,14
7	87,8	270	31,30	30,90
8	90,4	272—274	30,78	30,71
9	86,7	274	30,26	30,32
10	91,0	267—268	29,77	30,04

В ы в о д

Взаимодействием тетрагидрогармина с α,ω -полиметилендибромидами синтезированы дибромгидраты полиметилена- α,ω -бис-(Ру-N-тетрагидрогармина). Получены также дихлоргидраты и дийодметилаты тех же оснований.

Ա. Լ. ՄԵՐՈՅԱՆ, Զ. Ա. ՀԱՐՈՅԱՆ և Ս. Գ. ԱՂԲԱԼՅԱՆ

ՍԻՆԹԵԶՆԵՐ ՀԱՐՄԻՆԻ ԵՎ ՏԵՏՐԱԶԻԴՐՈՀԱՐՄԻՆԻ ՀԻՎԱՆ ՎՐԱ

Հաղորդում II. Py—N-Տետրահիդրոհարմինի սիմետրիկ α, ω -պոլիմերիկեն-բիս-չորրորդային ամոնիակային աղերի սինթեզը

Ա մ փ ո փ ու մ

α - և β -կարբոլինների, իոխիմրինի, տետրահիդրոբերբերինի, հարմինի բիս-չորրորդային ամոնիակային աղերի հիպոտենիզիվ. կուրաբեանման և գանգ-լիարլոկադային ակտիլոլթլան մասին ֆարմակոլոգիական տվյալները մեզ համար հիմք հանդիսացան Py—N-տետրահիդրոհարմինի α, ω -բիս-չորրորդային սիմետրիկ և ոչ սիմետրիկ ամոնիակային աղեր սինթեզելու համար:

Տվյալ հոդվածում նկարագրված են Py—N-տետրահիդրոհարմինի սիմետրիկ աղերը:

Տետրահիդրոհարմինի և α, ω -պոլիմերիկենդիբրոմիդների փոխազդեցությունում սինթեզված են պոլիմերիկեն- α, ω -բիս-(Py—N-տետրահիդրոհարմինի) դիբրոմհիդրատները: Վերջիններից ամոնիումի հիդրօքսիդի օգնությամբ ստացված են ազատ հիմքեր, որոնցից պատրաստված են համապատասխան դիջլորհիդրատներ և դիլոգմերիատներ:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. A. P. Grey, E. E. Spinner, C. J. Cavallito, J. Am. Chem. Soc. **76**, 2792 (1954).
2. Н. Ф. Кучерова, В. П. Евдаков, Н. К. Кочетков, ЖОХ **28**, 1962 (1958).
3. А. Л. Мнджоян, А. А. Ароян, С. Г. Агбальян, В печати.