

А. Г. Терзян, Р. Р. Сафразбекян, Л. В. Хажакян и Г. Т. Татевосян

Производные индола

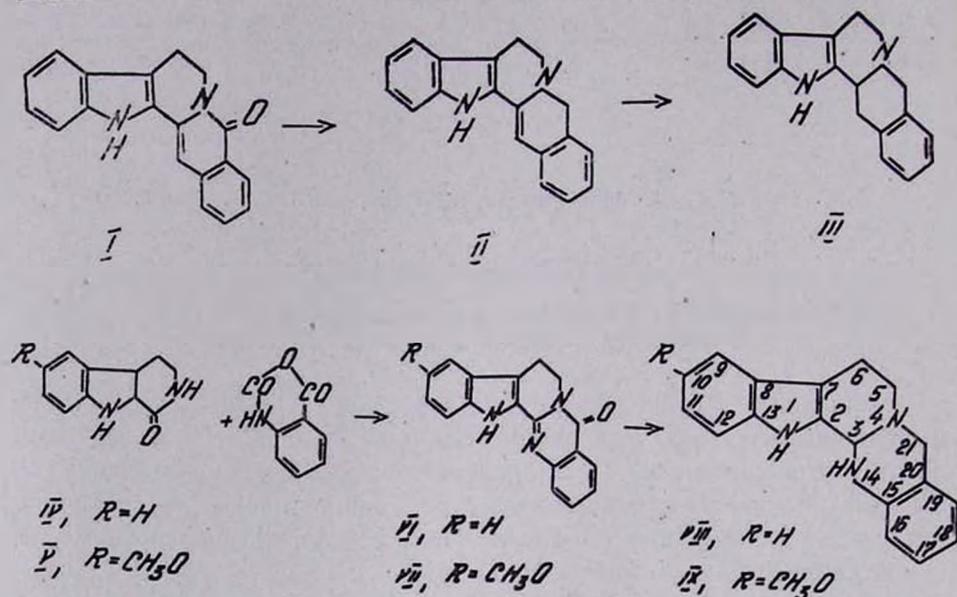
Сообщение VIII. О продуктах восстановления рутэкарпина и 10-метоксирутэкарпина алюмогидридом лития

Алкалоиды *Evodia rutaecarpa*—рутэкарпин и эводиамин, открытые и изученные Асахина и сотрудниками [1], пока не нашли фармакологического применения. В литературе имеется единичное указание [2] о фармакологических свойствах этих алкалоидов, согласно которому рутэкарпин и эводиамин повышают артериальное давление и не имеют симпатиколитических свойств йохимбина.

Отсутствие фармакологического интереса к этим алкалоидам, по-видимому, в значительной степени объясняется тем обстоятельством, что они являются весьма слабыми основаниями, не образующими с кислотами устойчивых солей. Поэтому с фармакологической точки зрения более перспективными могут оказаться продукты их восстановления, не содержащие карбонильной группы в кольце D. Вследствие удаления амидной группировки эти соединения по своей основности должны приближаться к алкалоидам группы йохимбина и даже несколько превосходить их, поскольку они содержат и третий атом азота $N_{(14)}$ (VI), основные свойства которого, однако, должны быть сильно снижены, так как он непосредственно связан с ароматическим кольцом E.

Асахина и сотрудники [3] сообщают о неудачных попытках восстановить двойную связь $C_{(3)} = N_{(14)}$ в рутэкарпине; других сведений о восстановлении этого алкалоида в литературе нет. Поскольку предполагалось восстановить рутэкарпин алюмогидридом лития, интересно отметить, что относительно восстановления с помощью того же реагента амида (I), являющегося $C_{(14)}$ —аналогом рутэкарпина, в литературе имеются противоречивые данные. Йост сообщает [4], что ему не удалось восстановить этот амид ни каталитически, ни с помощью алюмогидрида лития, между тем как Свен [5] восстановлением того же амида алюмогидридом лития с хорошим выходом получил ненасыщенный амин (II); последний далее восстановлен в амин (III) каталитически в присутствии платинового катализатора.

Рутэкарпин (VI) синтезирован нами по методу Ота [6], конденсацией 3-оксо-3,4,5,6-тетрагидро- β -карболина (IV) с изатовым ангидридом. Тем же путем, сплавлением изатового ангидрида с 3-оксо-10-метокси-3,4,5,6-тетрагидро- β -карболином (V), был получен 10-метоксирутэкарпин (VII).



Незадолго до окончания настоящей работы была опубликована статья Пахтера и сотрудников [7], исследовавших алкалоиды *Hortia arborea* Engl. В коре этого растения авторы обнаружили алкалоиды фурухинолиновой и индоло-пиридо-хиназолиновой групп. Из числа последних были выделены гортиамин, рутэкарпин (VI), а также 10-метоксирутэкарпин (VII), в литературе до того не описанный. Авторы назвали этот новый алкалоид гортиацином и синтезировали его конденсацией 3-оксо-10-метокси-3,4,5,6-тетрагидро- β -карболина (V) с метиловым эфиром антрилиловой кислоты в присутствии хлорокиси фосфора.

Продукты восстановления рутэкарпина и 10-метоксирутэкарпина алюмогидридом лития получены с выходами 76,3 и 71,5%. В инфракрасных спектрах этих соединений отсутствует полоса поглощения при 1648 см^{-1} , имеющаяся в спектрах исходных алкалоидов и указывающая на присутствие третично-амидной группы [8]. По элементарному составу продукты восстановления соответствовали формулам (VIII) и (IX), что, впрочем, не исключало возможности сохранения в них двойной связи $\text{C}_{(3)}=\text{N}_{(14)}$, так как процентное содержание водорода в соответствующих ненасыщенных соединениях мало отличается от его содержания в соединениях (VIII) и (IX).

Поскольку замена $=\text{CH}$ -группы на $=\text{N}$ -, или $-\text{CH}_2-$ на $-\text{NH}-$ в шестичленных гетероциклических соединениях, независимо от количества циклов в молекуле, оказывает лишь незначительное влияние на положение полос, вызывая только небольшое увеличение интенсивности поглощения [9], для выяснения вопроса о возможном наличии в продуктах восстановления двойной связи $\text{C}_{(3)}=\text{N}_{(14)}$, ультрафиоле-

товый спектр соединения (VIII) был сопоставлен со спектрами его $C_{(14)}$ -аналогов (II) и (III). Спектр соединения (II), содержащего двойную связь $C_{(3)} = C_{(14)}$, имеет максимумы при 352 $m\mu$ ($\log \epsilon$ 4,46), 243 $m\mu$ ($\log \epsilon$ 4,36) и минимум при 267 $m\mu$ ($\log \epsilon$ 3,68) [5], между тем как спектр продукта его гидрогенизации (III) характеризуется максимумом при 278 $m\mu$ ($\log \epsilon$ 3,9) и минимумом при 252 $m\mu$ ($\log \epsilon$ 3,2) [10]. Приведенная на рисунке кривая поглощения соединения (VIII) по положению максимума [280 $m\mu$ ($\log \epsilon$ 4,0)] и минимума [260 $m\mu$ ($\log \epsilon$ 3,75)] близка к кривой поглощения соединения (III), что указывает на отсутствие двойной связи в положении $C_{(3)} - N_{(14)}$.

Этот результат был подтвержден обнаружением по Церевитинову двух активных атомов водорода в соединениях (VIII) и (IX).

Эти основания охарактеризованы в виде устойчивых шкратов, дихлоргидратов и йодметилатов. По строению циклического скелета основание (VIII) аналогично йохимбану; поскольку в результате восстановления образуется центр асимметрии при $C_{(3)}$, его можно рассматривать как рацемическую смесь

15,16,17,18,19,20-гексадегидро-14-азайохимбана и -псевдойохимбана; по аналогии с йохимбаном соединение (VIII) может быть названо dl-рутэкарпаном*.

Соли оснований (VIII) и (IX) оказались очень мало растворимы; фармакологические испытания производились с растворами йодметилатов в спирте и дихлоргидратов—в разбавленной соляной кислоте. По предварительным данным, в опытах на наркотизированных кошках все четыре соли в дозах 0,5—5 мг/кг обладают слабыми гипотензивными свойствами. Это действие наиболее отчетливо проявляется в случае йодметилата рутэкарпина (VIII), растворяющегося в спирте несколько лучше остальных солей; в дозе 2 мг/кг этот препарат снижает кровяное давление на 40%, причем действие его длится около 30 минут.

На гипотензивное действие ацетилхоллина, а также на гипертензивный эффект коркония (дихолиновый эфир пробковой кислоты) соли полученных оснований существенного влияния не оказывают. Таким образом, они не оказывают влияния как на возбуждаемые ацетилхолином М-холинореактивные системы, так и на Н-холинореактивные системы вегетативных ганглиев, возбуждаемые корconiем.

* При таком наименовании родоначальной циклической системы (VIII) рутэкарпин может быть назван 21-оксо- Δ^{3-14} -рутэкарпеном, а эвдиамин—21-оксо-14-метилрутэкарпаном.

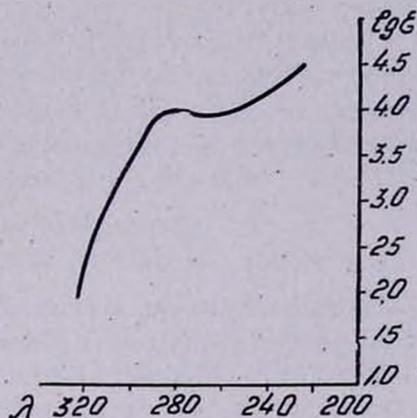


Рис.

Эти результаты предварительных наблюдений нуждаются в дальнейшем подтверждении и уточнении.

Аналитические определения выполнены в аналитической лаборатории нашего института Тонакянян и Нарекачян.

Экспериментальная часть

Исходные 3-оксо-3,4,5,6-тетрагидро- β -карболин (IV) и его 10-метоксипроизводное (V) синтезированы по методу Абрамовича и Шапиро [11].

Рутэкарпин (VI). По прописи Ота [6], сплавлением 5,6 г (0,03 моля) трициклического амида (IV) с 6,5 г (0,04 моля) изатового ангидрида при 180—200° (30 минут) с последующей перекристаллизацией продукта из спирта получено 4,3 г (50% теоретического количества) рутэкарпина с т. пл. 258°.

Найдено %: С 74,89; Н 4,31; N 14,91

$C_{18}H_{13}ON_3$. Вычислено %: С 75,12; Н 4,45; N 14,56.

10-Метоксирутэкарпин (гортиацин) (VII). Хорошо растертая смесь 6,48 г (0,03 моля) 3-оксо-10-метокси-3,4,5,6-тетрагидро- β -карболина (V) и 6,5 г (0,04 моля) изатового ангидрида нагревалась на металлической бане в течение 30 минут. После охлаждения затвердевший сплав перенесен в ступку, измельчен и для удаления избытка изатового ангидрида растерт с избытком аммиака. Вещество отфильтровано, промыто водой, затем 50%-ным спиртом и высушено на воздухе. После перекристаллизации из ацетона (кипячение с углем) получено 5,2 г (54,6% теоретического количества) светло-желтых игл с т. пл. 249—250°.

Пахтер и сотрудники [7], выделившие природный гортиацин и синтезировавшие его из амида (V) и метилового эфира антраниловой кислоты, указывают т. пл. 250—252°.

Найдено %: С 71,83; Н 4,77; N 13,49

$C_{18}H_{13}O_2N_3$. Вычислено %: С 71,92; Н 4,73; N 13,24.

Восстановление рутэкарпина (dl-рутэкарпан) (VIII). К раствору 2,3 г (0,06 моля) алюмогидрида лития в 400 мл эфира при перемешивании небольшими порциями прибавлено 2,8 г (0,01 моля) растертого в порошок рутэкарпина. Смесь кипятилась в течение 15 часов, после чего разложена 40 мл воды. Эфирный слой декантирован, и осадок несколько раз промыт эфиром. Флуоресцирующий эфирный раствор трижды обработан 2 н. соляной кислотой. Оранжевого цвета кислый раствор подщелочен аммиаком, выделившиеся желтые кристаллы отфильтрованы, промыты водой и высушены над едким кали и фосфорным ангидридом. Получено 2,1 г (76,3% теоретического количества) вещества. После перекристаллизации из спирта (кипячение с углем) бесцветные кристаллы плавятся при 161—163°.

Найдено %: С 78,88; Н 6,07; N 15,00; Н акт. 0,814
 $C_{15}H_{15}N \cdot 2NH$. Вычислено %: С 78,54; Н 6,18; N 15,27; Н акт. 0,725.

Дихлоргидрат желтого цвета, осажденный из эфирного раствора. плавится при 235° (с разложением).

Найдено %: Cl 20,67
 $C_{15}H_{17}N_3 \cdot 2HCl$. Вычислено %: Cl 20,40.

Пикрат оранжевого цвета, осажденный из спиртового раствора, темнеет с 265° и полностью плавится с разложением при 310°.

Найдено %: N 16,37
 $C_{15}H_{17}N_3 \cdot C_6H_5O_7N_3$. Вычислено %: N 16,73.

Йодметилат светло-кремового цвета выпадает при комнатной температуре из хлороформного раствора основания и избытка йодистого метила; т. пл. 273—275° (с разложением).

Найдено %: J 30,11
 $C_{15}H_{17}N_3 \cdot CH_3J$. Вычислено %: J 30,45.

Восстановление гортиацина (10-метокси-dl-рутэкарпин) (IX)
 Описанным выше путем, восстановлением 1,8 г гортиацина раствором 2,5 г алюмогидрида лития в 400 мл эфира, получен 1,23 г (71,5% теоретического количества) метоксиамина (IX). После перекристаллизации из спирта (кипячение с углем) бесцветные кристаллы плавилась при 189—191°.

Найдено %: С 74,68; Н 6,36; N 14,00; Н акт. 0,655
 $C_{19}H_{19}ON \cdot 2NH$. Вычислено %: С 74,75; Н 6,23; N 13,77; Н акт. 0,616.

Дихлоргидрат светло-желтого цвета (из эфирного раствора), т. пл. 230° (с разложением).

Найдено %: Cl 18,77
 $C_{19}H_{19}ON_3 \cdot 2HCl$. Вычислено %: Cl 18,88.

Пикрат оранжевого цвета (из спиртового раствора) плавится с разложением при 177°.

Найдено %: N 15,91
 $C_{19}H_{19}ON_3 \cdot C_6H_5O_7N_3$. Вычислено %: N 15,73.

Йодметилат светло-кремового цвета (из хлороформа), т. пл. 270°.

Найдено %: J 28,70
 $C_{19}H_{19}ON_3 \cdot CH_3J$. Вычислено %: J 28,47.

В ы в о д ы

Исследованы продукты восстановления рутэкарпина и гортиацина алюмогидридом лития; найдено, что в указанных условиях восстановлению подвергается не только амидная карбонильная группа в кольце D, но и двойная связь в положении $C_{(3)} = N_{(14)}$.

В опытах на наркотизированных кошках дихлоргидраты и йодметилаты продуктов восстановления оказывают слабое гипотензивное действие.

Институт тонкой органической химии
АН АрмССР

Поступило 24 V 1961

Ա. Գ. ԹԻԵՐՅԱՆ, Ռ. Ռ. ՍԱՖՐԱԶԲԵՅԱՆ, Լ. Վ. ԽԱՃԱԿՅԱՆ և
Գ. Տ. ԹՊԱՂԵՍՅԱՆ

ԻՆԴՈՒԼԻ ԱՄԱՆՑՅԱԼՆԵՐ

Հաղորդում VIII: Թուտեկարպինի և 10-մեթոքսի-ածանցյալի վերականգնումը լիթումի ալլումանիդիդով

Ա մ փ ո փ ու ո մ

Այն հանգամանքը, որ ուտեկարպինը և էվոդիամինը մինչ այժմ ֆարմակոլոգիական կիրառություն չեն գտել, ըստ երևույթին հիմնականում բացատրվում է նրանով, որ այդ ակալոիդները շատ թույլ հիմքեր են և թթուների հետ չեն գոյացնում կալում աղեր: Հետևապես ֆարմակոլոգիական տեսակետից ավելի հետաքրքիր պետք է լինեն նրանց վերականգնման պրոդուկտները, որոնք իրենց հիմնախումբում պետք է մոտ լինեն լիթիմբինի լամբի-ակալոիդներին: Այդ հարցի պարզարանման էլ նվիրված է ներկա աշխատանքը:

Թուտեկարպինը և նրա 10-մեթոքսի-ածանցյալը (VI, VII) ստացվել են իզատոանհիդրիդի հետ համապատասխան օքսո-կարբոլինների (IV և V) կոդոնեսումով: Այդ ակալոիդների վերականգնման պրոդուկտներն իրենց բաղադրությունում համապատասխանում են VIII և IX բանաձևերին: Ստացված հիմքերի կլանման սպեկտրների ուսումնասիրությունը, ինչպես նաև նրանցից լուրաքանչյուրի մոլեկուլում երկու ակտիվ ջրածնային ատոմների հայտնաբերումը, ցույց են տալիս, որ լիթիումի ալլումանիդիդի ազդեցության տակ վերականգնվում է ոչ միայն D օղակում գտնվող կարբոնիլային խումբը, այլև $C_{(3)}=N_{(14)}$ կրկնակի կապը:

Նարկոզի ենթարկված կատունների վրա կատարված փորձերում վերականգնման պրոդուկտների դիլորհիդրատները և լողմեթիլատները ցուցաբերում են թույլ հիպոթենզիվ ազդեցություն:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Y. Asahina, K. Kashiwaki, J. Pharm. Soc. Japan **405**, 1293 (1915) [C. A. **10**, 607, (1916)]; Y. Asahina, Acta Phytochimica **1**, 67 (1923) [C. A. **17**, 24:1 (1923)]; J. Pharm. Soc. Japan **503**, 1 (1924) [C. A. **18**, 1667 (1924)].
2. Raymond-Hamet, C. r. **220**, 792 (1945).
3. Y. Asahina, A. Fujita, J. Pharm. Soc. Japan **478**, 863 (1921) [C. A. **18**, 1584 (1922)]; Y. Asahina, T. Ota, J. Pharm. Soc. Japan **530**, 293 (1926) [C. A. **21**, 2134 (1927)].
4. J. Jost, Helv. Chim. Acta **32**, 1297 (1949).
5. G. A. Swan, J. Chem. Soc. **1949**, 1720.
6. T. Ota, J. Pharm. Soc. Formosa **51** [C. A. **34**, 5846 (1940)].

7. *I. J. Pachter, R. F. Raffauf, G. E. Ulliot, O. Ribeiro*, *J. Am. Chem. Soc.* **82**, 5187 (1960).
8. *O. E. Edwards, T. Singh*, *Can. J. Chem.* **32**, 683 (1954).
9. *А. Гиллем, Е. Штерн*, Электронные спектры поглощения органических соединений. ИЛ, Москва, 1957, 190.
10. *G. R. Clemo, G. A. Swan*, *J. Chem. Soc.* **1948**, 617.
11. *R. A. Abramovitch, D. Shapiro*, *J. Chem. Soc.* **1958**, 4589.