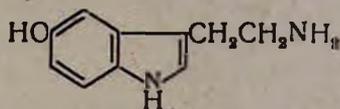


А. Л. Мнджоян, Г. Л. Папаян

Исследования в области производных индола

Сообщение IX. Галоидациламиды триптамина и 5-метокситриптамина

За последние годы, благодаря ряду работ, выявивших важную роль индольных соединений в биологических процессах, значительно возрос интерес к производным индола. Особенно важное значение имело обнаружение 5-окситриптамина, оказавшегося медиатором мозговой ткани [1]:

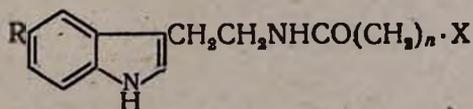


Было установлено, что под влиянием алкалоида резерпина, а также диэтиламида лизергиновой кислоты и ее 2-бромпроизводного из мозговой ткани высвобождается 5-окситриптамин, который в присутствии аминоксидазы быстро окисляется в 5-оксииндолацетальдегид и далее до соответствующей кислоты [2]. При ингибировании аминоксидазы ипрониазидом (изопропилизоникотиноилгидразин) наблюдается повышение содержания 5-окситриптамина в мозговой ткани [3].

Накопление и стабилизация 5-окситриптамина в мозговой ткани наблюдается не только при блокаде аминоксидазы, но и при введении в организм животных дифенилгидантонова, милитона (N-метил- α -фенилсукцинимид), фенобарбитона и бромидов, т. е. препаратов, способных снимать судорожные (эпилептические) состояния [3].

Отсюда следует, что синтез и изучение фармакологических свойств препаратов индольного ряда, содержащих специфические для противосудорожных и антиоксидантных препаратов функциональные группы, могут представить определенный интерес не только для получения активных лечебных препаратов, но и для изучения специфических свойств медиатора серотонина.

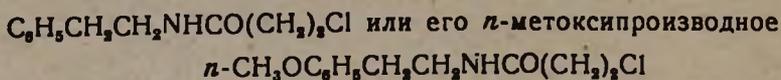
В настоящей работе описывается синтез небольшой группы производных индола: ω -галоидациламидов триптамина и 5-метокситриптамина общей формулы:



R = H, CH₃O, X = Cl, Br, n = 1, 2

Синтез этих соединений нами был намечен с целью получения противосудорожных препаратов индольного ряда, для изучения не

только влияния индольного кольца на характер противосудорожных свойств препаратов этого ряда по сравнению с однотипными производными бензола, как, например, β -хлорпропиониламид фенэтиламина



но также изменения характера сдвигов, наблюдаемых в мозговой ткани при применении взамен диэтиламида лизергиновой кислоты, резерпина и других соединений, являющихся производными индола, ω -галоидациламидов триптамина и 5-метокситриптамина.

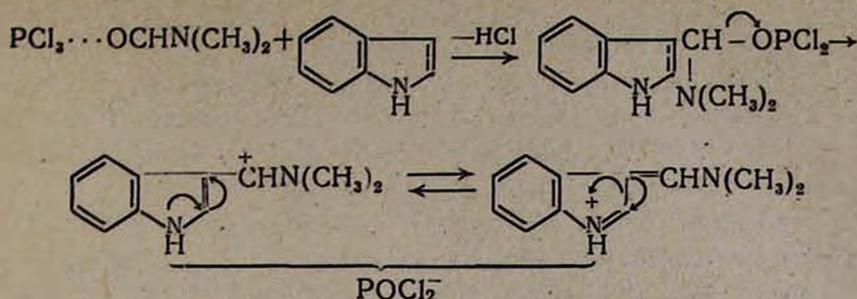
Эти соединения, как видно из приведенной формулы, содержат не только специфическую для противосудорожных соединений галоидациламинную группировку, но и индолил-2-этиламинную, входящую в состав триптофана и продуктов его метаболизма.

Поскольку существенной частью настоящей работы является некоторое улучшение одного из способов получения триптамина, вкратце остановимся на методах его синтеза, основанных на применении в качестве исходного вещества индол-3-альдегида.

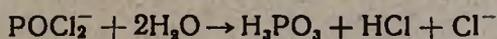
Как известно, этот альдегид впервые был синтезирован Эллингером [4] по реакции Тимана—Реймера; он получается также взаимодействием окиси углерода с индолкалием под давлением и при высокой температуре [5] и формилированием индолилмагниййодида [6]. Однако наиболее удобным агентом формилирования является N-метилформанилид в сочетании с хлорокисью что [7]. В настоящее время предпочитают применять вместо N-метилформанилида комплексное соединение диметилформамида, что имеет определенное преимущество: диметилформаид более доступен и весовая доля формильной группы в нем больше, чем в N-метилформанилиде [7]. В качестве второго компонента, как уже указывалось, в основном применяется хлорокись фосфора, изредка и бромокись фосфора; однако применение хлорокисей галоидов приводит к некоторому осмолению [5,8].

Предпринятые нами попытки замены хлорокиси фосфора другими агентами—хлористым тиоилом и треххлористым фосфором показали, что применение хлористого тионила приводит к значительному осмолению и снижению выхода альдегида. Применение треххлористого фосфора приводит к повышению выхода и дает возможность выделить промежуточный комплекс в кристаллическом виде, который сам по себе представляет интерес и, возможно, найдет применение в некоторых реакциях.

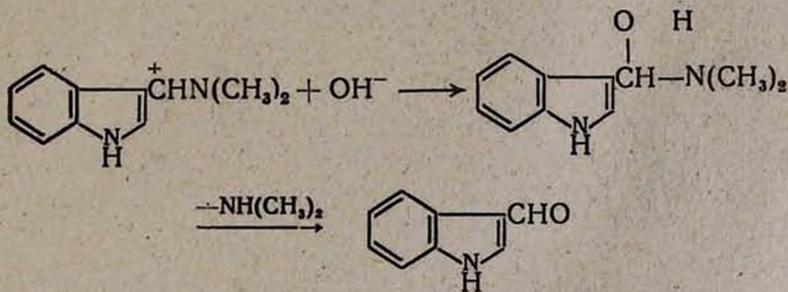
Механизм реакции формилирования индола комплексом диметилформаида с хлорокисью фосфора рассматривался Смитом [8]. По аналогии со взглядами этого автора, механизм исследованной нами реакции может быть представлен следующей схемой:



При взаимодействии комплекса с индолом происходит образование новой комплексной соли с выделением хлористого водорода, который в дальнейшей реакции не участвует. Эта соль состоит из катиона диметиламинометилениндоленина, реагирующего в двух формах, и аниона POCl_2^- . Природа катиона была подтверждена следующим образом [8]: комплексная соль была на холоде быстро обработана щелочью, и выделившееся основание при восстановлении алюмогидридом лития образовало грамин. При растворении этой комплексной соли в воде анион гидролизуется, образуя фосфористую кислоту, хлористый водород и анион хлора:



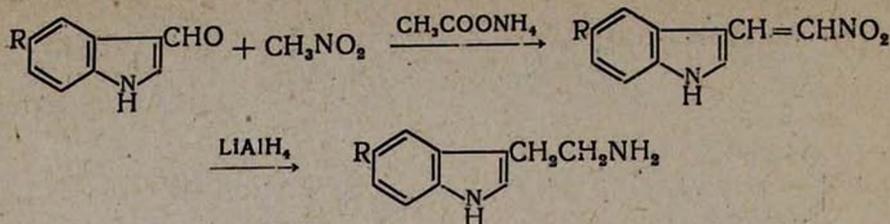
При действии щелочи на водный раствор соли катион подвергается гидролизу, причем гидроксильные ионы атакуют положительно заряженный углеродный атом боковой цепи:



Образующийся в результате гидролиза альдегидаммиак расщепляется на диметиламин и индол-3-альдегид. Продукт реакции может быть разложен не только щелочью, но и растворами метилата и этилата натрия в соответствующем спирте. В этом случае растворенный в спирте альдегид осаждается разбавлением раствора водой.

Таким образом, описанный метод оказался доступным и удобным, обеспечивающим высокий выход альдегида.

Синтез триптамина на основе индол-3-альдегида был осуществлен конденсацией альдегида с нитрометаном в присутствии уксуснокислого аммония и последующим восстановлением β -нитровинилиндола алюмогидридом лития:

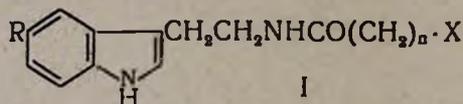


При восстановлении β -нитровинилиндола мы встретили некоторое затруднение в выборе подходящего растворителя.

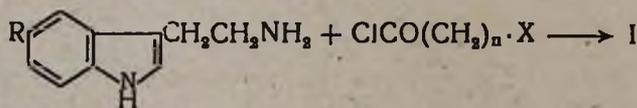
Не только растворители, обычно применяемые в этой реакции (эфир, бензол), но и специально приготовленный β, β' -диметоксиэтиловый эфир оказались непригодными из-за нерастворимости в них β -нитровинилиндола. Выход был недостаточным и при применении диоксана, в котором β -нитровинилиндол хорошо растворяется. И только применением в качестве растворителя смеси эфира, анизола и диоксана в соотношении 2:1:0,3 нам удалось довести выход триптамина до 91%.

5-Метокситриптамин был синтезирован из 5-метоксииндола, полученного по реакции Япп—Клингемана. Переведение 5-метоксииндола в соответствующий альдегид и дальнейшие стадии синтеза были проведены по методам, описанным выше для триптамина.

Из триптамина и его 5-метоксипроизводного были получены амиды с хлор- и бромуксусными, а также с β -хлор- и β -бромпропионовыми кислотами:



Синтез осуществлялся взаимодействием хлорангидрида соответствующей галоидкислоты со смесью водного раствора щелочи и раствора триптамина или его 5-метоксипроизводного в хлористом метиле:



Результаты фармакологического изучения описанных соединений будут опубликованы отдельно.

Экспериментальная часть

Индол-3-альдегид [9]. В полулитровую четырехгорлую колбу, снабженную мешалкой с ртутным затвором, термометром, доходящим до дна колбы, капельной воронкой и воздушным холодильником с хлоркальцевой трубкой, помещают 15,7 г (0,115 моля) треххлористого фосфора и при охлаждении льдом и энергичном перемешивании медленно прикапывают 25 мл диметилформаида.

Прибавление первой половины диметилформаида сопровождается постепенным повышением температуры до 20—22°, затем повышение температуры ускоряется; поэтому при достижении 30—32° следует на несколько минут приостановить прибавление остального количества диметилформаида и затем снова продолжить его так, чтобы температура не превышала указанного предела. Образующийся в колбе комплекс затвердевает в розоватые кристаллы, вследствие чего мешалка иногда перестает работать; в этих случаях остальную часть диметилформаида прибавляют при встряхивании колбы. После 10—15-минутного перемешивания к содержимому колбы в течение 35—40 минут прибавляют раствор 11,7 г (0,1 моля) индола в 35 мл диметилформаида; при этом температура повышается до 37—40°. Для завершения реакции смесь подогревают на водяной бане при 55—65° в течение 25—30 минут. Кашицеобразную реакционную смесь охлаждают до 15° и постепенно вносят в колбу сперва 100 г измельченного льда, а затем 100 мл холодной воды; при прибавлении первых порций льда температура несколько повышается, затем снижается, достигая 0—5°. К образовавшемуся раствору при перемешивании прибавляют из капельной воронки раствор 20 г (0,5 моля) едкого натра в 100 мл воды; к концу прибавления раствор становится мутным, начинает выпадать осадок. После получасового перемешивания смесь разбавляют 200 мл холодной воды и оставляют на ночь. Выпавший осадок отсасывают, трижды промывают водой и высушивают. Выход продукта, плавящегося при 192—193°, 13,6 г или 93,8% теоретического количества.

5-Метоксииндол-3-альдегид. Аналогичным путем из 14,7 г (0,1 моля) 5-метоксииндола получено 15,5 г альдегида, что составляет 90% теоретического количества; т. пл. после перекристаллизации из водного ацетона 177—178°.

3-(β-Нитровинил)-индол. В круглодонную 250 мл колбу помещают 14,5 г (0,1 моля) индол-3-альдегида, 4 мл нитрометана и 4,5 г уксуснокислого аммония. Смесь нагревают на кипящей водяной бане в продолжении 15—20 минут; за это время весь альдегид и ацетат переходят в раствор, окрашивающийся в темно-красный цвет. Реакционной смеси дают охладиться до комнатной температуры, затем погружают в баню со льдом. Спустя 15—20 минут начинают выпадать мелкие зернышки светло- или темно-коричневого цвета. На следующий день отсасывают, промывают 2—3 раза эфиром по 30—40 мл, затем несколько раз водой для удаления остатков ацетата аммония и высушивают на воздухе. Выход 13 г или 69,1% теоретического количества; т. пл. 165—166°.

5-Метокси-3-(β-нитровинил)-индол. Тем же путем из 17,5 г (0,1 моля) 5-метоксииндол-3-альдегида получено 14,8 г или 68% от теории соответствующего нитровинилпроизводного. После перекристаллизации из водного диоксана т. пл. 159—160°.

3-(β-Аминоэтил)-индол [10]. В двухлитровую трехгорлую колбу, снабженную мешалкой с ртутным затвором, капельной воронкой и

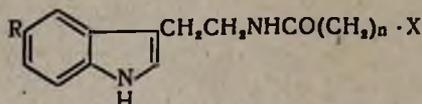
обратным холодильником с хлоркальциевой трубкой, помещают 6,17 г алюмогидрида лития в 500 мл эфира и при перемешивании тонкой струей приливают 18,8 г (β -нитровинил)-индола, растворенного в смеси 300 мл анизола, 550 мл абсолютного эфира и 80 мл сухого диоксиана.

После окончания прибавления смесь нагревают на водяной бане в течение 6 часов, затем при охлаждении льдом и перемешивании по каплям прибавляют 175–200 мл воды для разложения комплекса.

Жидкость декантируют с осадка, последний промывают 3 раза абсолютным эфиром, эфирные экстракты присоединяют к основному продукту, высушивают, отфильтровывают и обрабатывают эфирным раствором хлористого водорода до кислой реакции на лакмус. Выделившийся осадок отсасывают и промывают абсолютным эфиром. Выход 17,7 г или 90,3% теории, т. пл. 242–244°.

5-Метокситриптамин. Восстановлением 21,8 г (0,1 моля) 5-метокси-3-(β -нитровинил)-индола алюмогидридом лития получено 17,0 г или 75% теоретического количества 5-метокситриптамина в виде хлоргидрата, т. пл. 215–217°.

Таблица 1



R	n	X	Выход в %	Т. пл. в °С	А н а л и з в %*							
					С		Н		N		Cl(Br)	
					вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено
H	1	Cl	73,7	90–92	60,88	60,74	5,44	5,72	11,83	11,84	15,01	15,20
H	2	Cl	68,7	110–111	62,27	62,46	5,98	5,98	11,17	10,84	14,18	13,91
H	1	Br	70,0	89–90	51,28	51,24	4,62	4,53	9,96	10,11	28,40	28,74
H	2	Br	61,5	126–127	52,88	53,16	5,08	5,42	9,49	9,46	27,11	27,19
CH ₃ O	1	Cl	55,4	125–127	58,53	58,24	5,62	5,51	10,50	10,45	13,32	13,37
CH ₃ O	2	Cl	59,1	—**	57,83	57,49	5,85	5,63	9,63	9,97	12,22	11,87
CH ₃ O	1	Br	62,0	—**	50,16	50,46	4,82	4,58	9,00	8,76	25,72	26,05
CH ₃ O	2	Br	56,6	—**	51,69	51,34	5,26	5,08	8,61	8,77	24,61	24,28

* Элементарные анализы синтезированных соединений выполнены Тонакян и Мегроян в аналитическом отделе института.

** Некристаллизующиеся и неперегоняющиеся вещества.

Хлорцетамид триптамина. В полулитровую четырехгорлую круглодонную колбу, снабженную мешалкой, обратным холодильником, термометром и капельной воронкой, помещают 16,0 г (0,1 моля) триптамина, растворенного в 200 мл хлористого метилена, и 2 г едкого натра в 20 мл воды и при перемешивании и охлаждении льдом (температура 0–5°) постепенно прикапывают 11,3 г хлорангидрида хлоруксусной кислоты. При этом постепенно начинает выпадать об-

разующийся амид; реакционную смесь перемешивают еще полчаса при комнатной температуре, затем отфильтровывают выпавший амид, и фильтр несколько раз промывают холодной водой. После перекристаллизации из водного спирта хлорацетамид триптамина плавится при 90—91°. Выход 17,3 г или 73,7% теории.

Найдено %: С 60,74; Н 5,72; N 11,84; Cl 15,01
 $C_{12}H_{13}ClN_2O$. Вычислено %: С 60,88; Н 5,49; N 11,83; Cl 15,22.

Остальные амиды получены аналогичным путем; их свойства и выходы приведены в таблице 1.

В ы в о д ы

1. Разработан доступный метод получения индол-3-альдегида и 5-метоксииндол-3-альдегида с выделением промежуточных комплексов в кристаллическом состоянии. Выходы альдегидов 90—94%.

2. Улучшен метод конденсации нитрометана с индол-3-альдегидом и 5-метоксииндол-3-альдегидом с доведением выходов до 68—70%.

3. Подобран растворитель и осуществлено восстановление алюмогидридом лития 3-(β -нитровинил)-индола и 3-(β -нитровинил)-5-метоксииндола в триптамин и 5-метокситриптамин с выходами соответственно 91 и 75%.

4. Осуществлен синтез восьми неописанных α -хлор- и α -бром-ацетамидов и β -хлор- и β -бромпропионамидов триптамина и 5-метокситриптамина.

Институт тонкой органической химии
 АН АРСР

Поступило 5 VIII 1961

Ս. Լ. Մեջոյան և Լ. Պապայան

ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ ԻՆԴՈՒԼ ԵՎ ԱՇՄԱՆՅԱԼՆԵՐԻ ԲՆԱԳԱՎԱՌՈՒՄ

Հաղորդում IX: Տրիպտամինի և 5-մեթոքսիտրիպտամինի մի քանի հալոգենացիլամիդներ

Ա մ փ ո փ ու մ

Ինդոլի ածանցյալների բիոլոգիական հատկությունները դեռ վաղուց իրենց վրա են գրավել քիմիկոսների և բիոլոգների ուշադրությունը: Սակայն, միայն վերջին տարիների ընթացքում է այդ հարցը հատուկ ուշադրության արժանացել շնորհիվ այն բազմաթիվ աշխատանքների, որոնց հետևանքով պարզվել է ինդոլի մի շարք ածանցյալների բացառիկ կարևոր դերը օրգանիզմում: Օրինակ պարզվել է, որ ալկալոիդ բեզերպինը, ինչպես նաև լիզերգինաթթվի դիէթիլամիդի ու նրա 2-բրոմածանցյալների ազդեցության տակ ուղեղային հյուսվածքներից անջատվում է 5-հիդրօքսիտրիպտամին սերոտոնին, որը ազդում է ուղեղի գործունեության վրա: Սակայն անջատված 5-հիդրօքսիտրիպտամինը ամինօքսիդազի ազդեցության տակ արագորեն օքսիդանում է մինչև 5-հիդրօքսիինդոլքացախաթթու, որի հետևանքով նվազում է նրա քանակությունը ուղեղում:

Փորձերը ցույց են տվել, որ ամինօքսիդազի նման ազդեցությունը կանխելու և նրան ընկաղայի ենթարկելու համար լավ արդյունքներ է տալիս

իպրոնիազիդի կիրառումը, որի հետևանքով 5-հիդրօքսիտրիպտամինի քանակությունն ուղեղում շատանում է: Ուղեղում նրա քանակության շատացումը նկատվել է ոչ միայն ամինօքսիդազի բլոկազալի ժամանակ, այլև հակացնցումային հատկություններով օժտված մի շարք պրեպարատների ներգործությամբ, ինչպես օրինակ՝ դիֆենիլհիդանտոինի, միլիտոնի, ֆենոբարբիտոնի և բրոմիդների ազդեցությամբ: Վերոհիշյալ տվյալների հիման վրա ինդոլի շարքի այնպիսի միացությունների սինթեզը, որոնք պարունակում են հակացնցումային և հակաամինօքսիդազային խմբեր, և նրանց հատկությունների ուսումնասիրությունը հետաքրքրել է մեզ ոչ միայն բուժիչ հատկություններով օժտված պրեպարատներ ստանալու տեսակետից, այլև մեղիատոր սերոտոնինի սպեցիֆիկ հատկություններն ուսումնասիրելու նպատակով:

Ներկա աշխատանքում նկարագրվում է տրիպտամինի և 5-մեթօքսիտրիպտամինի ու հալոգենաթթուներից որոշ ամիդներին ստացումը: Մինիթեզների համար անհրաժեշտ տրիպտամինի և 5-մեթօքսիտրիպտամինի ստացման համար մշակվել է մատչելի եղանակ, որը թույլ է տվել բարձր ելքերով ստանալ բիոլոգիական հետաքրքիր այդ ամինները: Որպես ելանույթ օգտագործել ենք ինդոլ-3-ալդեհիդը և 5-մեթօքսիինդոլ-3-ալդեհիդը, որոնց ստացման համար օգտագործել ենք դիմեթիլֆորմամիդից և ֆոսֆորտրիքլորիդից ստացված բլուրեղական կոմպլեքսը: Ինդոլի հետ վերջինիս փոխազդեցությամբ դոլանում է նոր կոմպլեքս, որը հատուկ մշակման ենթարկելով հնարավոր է հղել անջատել նույնպես բլուրեղական վիճակում: Ներկայումս այս կոմպլեքսն ուսումնասիրվում է: Կոմպլեքսների հիմնալին քալքալումով 90—95% ելքերով ստացվում են համապատասխան ալդեհիդներ:

Ստացված ինդոլ-3-ալդեհիդի, ինչպես նաև 5-մեթօքսիինդոլ-3-ալդեհիդի և նիտրոմեթանի փոխազդեցությամբ ստացվում են համապատասխան նիտրովինիլային ածանցյալներ, որոնց վերականգնումը լիթիումի ալյումոհիդրիդով, համապատասխան լուծիչներում, տալիս է բարձր ելքերով տրիպտամին և 5-մեթօքսիտրիպտամին:

Մեթիլենքլորիդի միջավայրում ու հիմքի ներկայությամբ տրիպտամինի և 5-մեթօքսիտրիպտամինի ու համապատասխան հալոգենաթթուների քլորանհիդրիդների փոխազդեցությամբ ստացվել են համապատասխան ամիդներ:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. D. W. Wooley, E. Shaw, *Federation Proc.* **12**, 293 (1953); **13**, 325 (1954); *J. Biol. Chem.* **203**, 979 (1953); *Proc. Nat. Acad. Sci.* **40**, 228 (1954); **41**, 338 (1955).
2. G. P. Lewis, B. Pherm, *Pharmacy and Pharmacology* **10**, 529 (1958).
3. C. E. Dalglish, *Advances in Clinical Chemistry* **1**, 193 (1958).
4. A. Ellinger, *Ber.* **39**, 2520 (1906).
5. F. T. Tyson, J. T. Shaw, *J. Am. Chem. Soc.* **74**, 2273 (1952).
6. L. Alessandri, M. Passerini, *Gazz.* **51**, 172 (1921).
7. E. Campaigne, W. L. Archer, *J. Am. Chem. Soc.* **75**, 989 (1953).
8. G. F. Smith, *J. Chem. Soc.* 1954, 3842; M. Onda, M. Kawanishi, M. Sasamoto, *J. Pharm. Soc. Japan* **76**, 472 (1956) [*C. A.* **50**, 13930h (1956)].
9. Синтезы гетероциклических соединений 4. АН АрмССР, Ереван, 1959, 38; авторское свидетельство № 132228, 28. I. 1960.
10. Синтезы гетероциклических соединений 4. АН АрмССР, Ереван, 1959, 72; авторское свидетельство № 132227, 28. I. 1960.